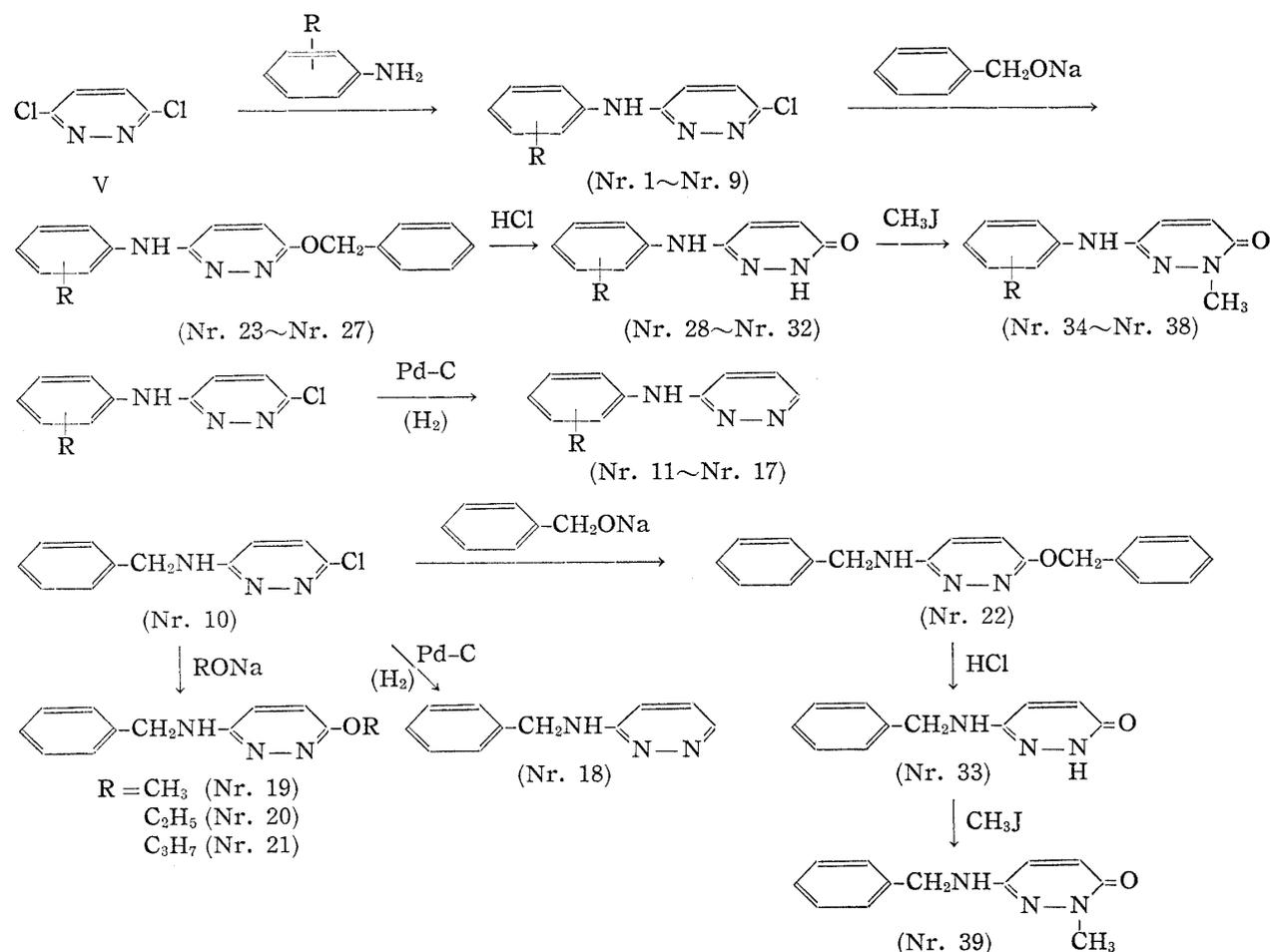




stellt, um ihre pharmakologischen Wirkungen unterzusehen. In diesem Zusammenhang haben wir ferner verschiedene Anilinopyridazine synthetisiert. Im folgenden möchten wir über diese Ergebnisse Bericht erstatten. Vor kurzem hat Kumagaya<sup>5)</sup> durch Einwirkung von Anilin auf 3,6-Dichlorpyridazin (V) Mono- und Dianilinoverbindung erhalten, und wir benutzten ebenfalls V als Ausgangsmaterial.

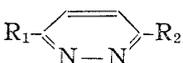
Erstens ließ sich ein Monoanilino-Körper, d.h. 3-Chlor-6-anilinopyridazin (Tabelle I, Nr. 1) dadurch in guter Ausbeute erhalten, daß man ein Äquivalent Anilin auf V in der Äthanollösung einwirken ließ. In analoger Weise wie oben wurden monosubstituierte Körper (Tabelle I, Nr. 2~Nr. 9) aus V und substituenthaltigen Anilinen hergestellt. Die so erhaltenen 3-Chlor-6-anilinopyridazine wurden durch die Einwirkung von Natrium Benzylalkoholat in 3-Benzyloxy-6-anilinopyridazine (Tabelle I, Nr. 23~Nr. 27) übergeführt. Letztere wurden anschließend durch konz. Salzsäure debenzilyert, wobei sich 6-Anilino-3(2H)-pyridazinone (Tabelle II, Nr. 28~Nr. 32) erhalten ließen. V lieferte beim Einwirkenlassen von Benzylamin anstatt Anilins 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin (Tabelle I, Nr. 10), und dies wurde durch die Benzylierung mit Natrium Benzylalkoholat und die anschließende Debenzylierung mit Salzsäure über 3-Benzyloxy-6-benzylaminopyridazin (Tabelle I, Nr. 22) in 6-Benzylamino-3(2H)-pyridazinon (Tabelle II, Nr. 33) übergeführt.

Die so hergestellten Pyridazinone lieferten in methanolischer Kalilösung durch die Einwirkung von Methyljodid N-methylierte Körper (Tabelle II, Nr. 34~Nr. 39).

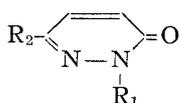


Schema 2.

5) M. Kumagaya : Nippon Kagaku Zasshi, 82, 227 (1961).

TABELLE I. 

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Schmp. (°C)	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
1	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	190	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl	—	—	19.15	—	—	19.19
2	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>p</i> )	"	201~203	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50.00	2.92	17.50	50.22	3.06	17.69
3	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br ( <i>p</i> )	"	218~219	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> BrCl	42.19	2.46	14.77	42.08	2.51	14.60
4	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	"	148~149	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>3</sub> Cl	56.05	4.24	—	56.28	4.17	—
5	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>p</i> )	"	167~168	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>3</sub> Cl	57.71	4.81	—	57.90	4.79	—
6	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>m</i> )	"	182~183	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50.00	2.92	17.50	50.23	3.05	17.72
7	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>m</i> )	"	183~184	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>3</sub> Cl	56.41	3.84	17.94	56.26	3.98	18.09
8	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>o</i> )	"	124~125	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	50.00	2.92	17.50	50.24	2.85	17.67
9	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>o</i> )	"	117~118	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>3</sub> Cl	56.41	3.84	17.94	56.36	3.91	17.64
10	NHCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	162~163	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>3</sub> Cl	60.14	4.54	19.13	60.30	4.67	19.09
11	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	177~178	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub>	70.15	5.30	24.55	70.45	5.18	24.67
12	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>p</i> )	"	203~204	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> Cl	58.54	3.90	20.49	58.28	3.74	20.39
13	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	"	117~118	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	65.67	5.51	20.88	65.48	5.28	21.06
14	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>m</i> )	"	189~190	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> Cl	58.54	3.90	—	58.85	3.80	—
15	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>m</i> )	"	115~117	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	65.67	5.51	—	66.00	5.50	—
16	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>o</i> )	"	165~166	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> Cl	58.54	3.90	20.49	58.37	3.63	20.50
17	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>o</i> )	"	107~109	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	65.67	5.51	20.88	65.41	5.67	21.00
18	NHCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	114	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub>	71.33	5.99	22.69	71.29	5.69	22.70
19	"	OCH <sub>3</sub>	102	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	66.95	6.09	19.52	67.15	6.06	19.44
20	"	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	122~123	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>3</sub>	68.10	6.59	18.33	68.19	6.41	18.41
21	"	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	104	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub>	69.11	7.04	17.27	69.30	7.14	17.36
22	"	OCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	135	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub>	74.20	5.88	14.42	73.99	5.61	14.46
23	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	154~155	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>3</sub>	73.65	5.42	15.16	73.76	5.53	15.30
24	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	"	147~149	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	70.36	5.54	13.68	70.45	5.48	13.85
25	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>p</i> )	"	151~152	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	71.03	7.10	13.08	71.30	7.30	13.24
26	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>p</i> )	"	185	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>3</sub> Cl	65.49	4.49	13.48	65.75	4.68	13.50
27	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br ( <i>p</i> )	"	182	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>3</sub> Br	57.32	3.93	11.80	57.46	3.67	12.10

TABELLE II. 

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Schmp. (°C)	Summen- Formel	Ber. (%)			Gef. (%)		
					C	H	N	C	H	N
28	H	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200~201	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	64.16	4.85	22.45	64.20	4.61	22.65
29	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>p</i> )	254	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>3</sub> Cl	54.18	3.61	18.96	54.25	3.76	18.78
30	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br ( <i>p</i> )	262	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>3</sub> Br	45.13	3.01	15.80	45.24	3.12	16.10
31	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	215~216	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	60.82	5.10	19.35	61.01	5.27	19.28
32	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>p</i> )	208	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	62.32	5.67	18.17	62.46	5.81	18.40
33	"	NHCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	173	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	65.67	5.51	—	65.98	5.71	—
34	CH <sub>3</sub>	NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	181~182	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	65.67	5.51	20.88	65.81	5.80	21.00
35	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl ( <i>p</i> )	248	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>3</sub> Cl	56.05	4.24	17.83	56.24	4.36	17.91
36	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br ( <i>p</i> )	249~250	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>3</sub> Br	47.14	3.57	—	47.20	3.61	—
37	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> ( <i>p</i> )	200~201	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	62.32	5.67	18.17	62.47	5.65	18.07
38	"	NH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ( <i>p</i> )	183~184	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	63.66	6.16	17.13	63.81	6.01	17.03
39	"	NHCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	146	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>3</sub>	66.95	6.09	19.52	67.18	6.21	19.70

Die 3-Chlor-6-anilinopyridazin lieferten nun durch die katalytische Hydrierung mit Palladium-Kohle in äthanolischer Lösung 3-Anilinopyridazine (Tabelle I, Nr. 11~Nr. 17) und 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin ergab analogerweise genau wie oben 3-Benzylaminopyridazin (Tabelle I, Nr. 18).

Ferner erhielten wir durch Einwirkung von Natrium Alkoholaten auf 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin 3-Alkoxy-6-benzylaminopyridazine (Tabelle I, Nr. 19~Nr. 21). Bei diesem Alkoxyieren ergab 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin (Nr. 18) unter ziemlich starken Bedingungen und zwar durch Erhitzen mit anhyd. Natrium Alkoholaten in Xylol die Bezweckten, da das Chloratom im 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin verhältnismäßig inaktiv ist.

### Experimentelles\*<sup>2</sup>

**Herstellung der 3-Chlor-6-anilinopyridazine (Nr. 1~9)**—15 g 3,6-Dichlorpyridazin (V) und darauf äquivalente Aniline (beim Anilin 9.3 g gebraucht) wurden in 75 ccm EtOH gelöst und 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdampfen das Lösungsmittels wurde der Rückstand mit der verdünnten Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung oder Ammoniaklösung neutralisiert. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und aus MeOH umkristallisiert, wobei sich farblose oder hellgelbe rhombische Kristalle in guter Ausbeute ergaben.

**3-Chlor-6-benzylaminopyridazin (Nr. 10)**—15 g (V) wurde zusammen mit 25 g Benzylamin 4 Stunden lang auf dem Wasserbade bei etwa 90° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmasse mit H<sub>2</sub>O unter Umrühren versetzt. Die hierbei unlöslichen Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei sich das Bezweckte (hellgelbe Plättchen) in fast quantitativer Ausbeute erhalten ließ.

**Herstellung von 3-Benzoyloxy-6-anilinopyridazinen (Nr. 23~Nr.27) und 3-Benzoyloxy-6-benzylaminopyridazin (Nr. 22)**—0.7 g Na wurde in 20 ccm Benzylalkohol gelöst, dazu die äquivalenten 3-Chlor-6-anilinopyridazine (z. B. beim 3-Chlor-6-anilinopyridazin 4.5 g gebraucht) getan und 4 Stunden lang bei 180~200° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Benzylalkohols im Vakuum wurde der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und aus EtOH-H<sub>2</sub>O umkristallisiert, wobei sich 3-Benzoyloxy-6-anilinopyridazin in ziemlich guter Ausbeute ergaben.

In analoger Weise wie oben wurde 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin erhalten. Farblose Nadeln aus MeOH-H<sub>2</sub>O.

**Herstellung von 6-Anilino-3(2H)-pyridazinonen (Nr. 28~Nr. 32) und 6-Benzylamino-3(2H)-pyridazinon (Nr. 33)**—5 g 3-Benzoyloxy-6-anilinopyridazin wurde zu 30 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt und 2 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit mit NH<sub>4</sub>OH neutralisiert und die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgenutscht, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und aus MeOH umgelöst, wobei 6-Anilino-3(2H)-pyridazinone in guter Ausbeute gewonnen wurden.

Nr. 28, Nr. 29 und Nr. 30: Farblose Nadeln

Nr. 31 und Nr. 32: Hellgelbe rhombische Kristalle

6-Benzylamino-3(2H)-pyridazinon wurde ganz analogerweise wie oben aus 3-Benzoyloxy-6-benzylaminopyridazin erhalten. Farblose Nadeln aus H<sub>2</sub>O.

**Herstellung von 2-Methyl-6-anilino-3(2H)-pyridazinonen (Nr. 34~Nr.38) und 2-Methyl-6-benzylamino-3(2H)-pyridazinon (Nr. 39)**—6-Anilino-3(2H)-pyridazinone (Nr. 28~Nr. 32) und 6-Benzylamino-3(2H)-pyridazinon (Nr. 33) wurden in der methanolischen Kalilösung, die je äquivalentes KOH enthielt, gelöst und dazu etwas mehr als die äquimolare Menge MeJ gefügt und 2 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abdestillieren von MeOH wurde der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt, wobei sich Kristalle ausgeschieden. Durch Umlösen aus EtOH erhielt man hellgelbe Nadeln in guter Ausbeute.

**Herstellung von 3-Anilinopyridazinen (Nr. 11~Nr. 17) und 3-Benzylaminopyridazin (Nr. 18)**—Je 5 g von 3-Chlor-6-anilinopyridazinen (Nr. 1, Nr.2, Nr. 4 und 6 Nr.~Nr.9) und 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin (Nr. 10) wurde in EtOH suspendiert, mit 0.2 g 10-porz. Pd-Kohle versetzt und katalytisch reduziert. Wenn H<sub>2</sub> vom theoretischen Wert aufgenommen wurde, wurde das Katalysator abfiltriert und EtOH abgedampft. Dabei blieb oliger Rückstand zurück, der mit NH<sub>4</sub>OH zum Neutralisieren versetzt wurde. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und aus MeOH+H<sub>2</sub>O oder Isopropyläther umkristallisiert, wobei sich die Bezweckten als farblose Schuppen oder Nadeln in guter Ausbeute erhalten ließen.

\*<sup>2</sup> Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserem analytischen Laboratorium durchgeführt, wofür wir zu Dank verpflichtet sind.

**Herstellung der 3-Alkoxy-6-benzylaminopyridazine (Nr. 19~Nr. 21)**—5 g 3-Chlor-6-benzylaminopyridazin wurde zusammen mit den entsprechenden anhyd. Na-Alkoholaten in 100 ccm Xylol 12 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt. Die so ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und aus MeOH+H<sub>2</sub>O umgelöst, wobei man farblose Nadeln der 3-Alkoxy-6-benzylaminopyridazine in ziemlich guter Ausbeute erhielt.

Zun Pchluß sei gesagt, daß wir Herrn G. Tatsui dem Direktor unseres Laboratoriums für die Anregung zu dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet sind

### Zusammenfassung

Durch die Einwirkung von Anilinen auf 3,6-Dichlorpyridazin wurden verschiedenartige 3-Chlor-6-anilinopyridazine dargestellt. Die letzteren lieferten durch Einwirkung von Natrium-Benzylalkoholat 3-Benzyl-6-anilinopyridazine, die durch Zersetzung mit Salzsäure in 6-Anilino-3(2*H*)-pyridazinone übergeführt wurden. Die so erhaltenen 6-Anilino-3(2*H*)-pyridazinone lieferten beim Einwirkenlassen von Methyljodid 2-Methyl-6-anilino-3(2*H*)-pyridazinone. 3-Chlor-6-anilinopyridazine ergaben bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle 3-Anilinopyridazine. Ferner wurden einige 3-Alkoxy-6-benzylaminopyridazine hergestellt.

(Eingegangen am 19 Mai, 1962)

UDC 547.852.2.07

### 128. Yoshihiro Nitta, Reiko Tomii, and Fumio Yoneda : Pyridazine Derivatives. IV.\*<sup>1</sup> The Structures of Aminopyridazines.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.\*<sup>2</sup>)

A number of investigations<sup>1~4)</sup> have been made upon the infrared spectra of monoaminopyridines, namely 2-, 3-, and 4-aminopyridines. However, the study of infrared spectra of pyridazine derivatives analogous to pyridines has not been reported as yet, except that of pyridazine itself.<sup>5,6)</sup>

Here it is of interest to study whether introduction of one nitrogen atom into the nucleus of aminopyridines to give aminopyridazines causes any change or not in the infrared spectra comparing with those of the parent aminopyridines. This in turn may be provided useful informations concerning the structures of aminopyridazines having two heteroatoms in a nucleus. From such a point of view, the infrared spectra of 3- and 4-aminopyridazines and 2-, 3-, and 4-aminopyridines have now been examined. Consequently, we have confirmed for the first time that aminopyridazines exist in the amino-form as in the case of aminopyridines. Furthermore, it was also found that the

\*<sup>1</sup> Part III : This Bulletin, 11, 740 (1933).

\*<sup>2</sup> Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo (新田義博, 富井礼子, 米田文郎).

1) S. T. Angyal, C. L. Angyal : J. Chem. Soc., 1952, 1461.

2) J. D. S. Goulden : *Ibid.*, 1952, 2939.

3) L. C. Anderson, N. V. Seeger : J. Amer. Chem. Soc., 71, 340 (1949).

4) C. L. Angyal, R. L. Werner : J. Chem. Soc., 1952, 2911.

5) M. Ito, R. Shimada, T. Kuraishi, W. Mizushima : J. Chem. Phys., 25, 597 (1956).

6) R. C. Lord : Spectrochimica Acta, 9, 113 (1957).