

627. Alfred Oppenheim: Zur Kenntniss der Pyridazine.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

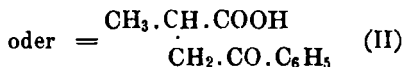
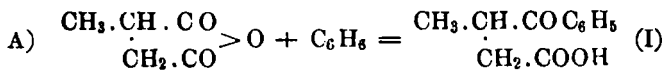
(Eingegangen am 9. December 1901.)

Die von S. Gabriel und J. Colman¹⁾ ausgearbeitete Synthese von Pyridazinen aus γ -Ketonsäuren und Hydrazin ist bisher nur an Säuren der allgemeinen Formel $X.CO.CH_2.CH_2.COOH$ erprobt worden, in welcher $X = \text{Phenyl}^2)$, Phenäthyl³⁾, Anisyl⁴⁾, *p*-Tolyl⁵⁾ resp. Methyl⁴⁾) bedeutet, und aus denen somit lediglich Mono-Aryl- (resp. Alkyl-)Pyridazine



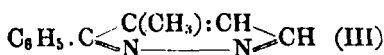
hervorgehen konnten.

Ich habe nun versucht, zu disubstituirten Pyridazinen zu gelangen, indem ich von einer γ -Ketonsäure ausging, welche statt eines der Aethylenwasserstoffe (s. obige Formel) ein Alkyl enthält. Eine Säure dieser Art konnte ich erhalten, als ich Brenzweinsäureanhydrid mit Benzol unter Zusatz von Chloraluminium zusammenbrachte, wobei gemäss der Gleichung



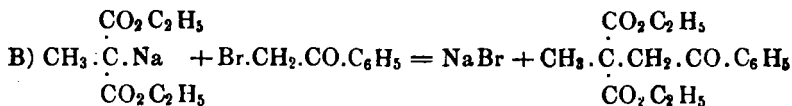
β -Benzoylbuttersäure (I) oder β -Benzoylisobuttersäure (II) zu erwarten war.

Je nachdem die Constitution I oder II zutraf, war die Formel des resultirenden Pyridazins



zu schreiben. Ich habe mich daher bemüht, zunächst die Constitution der Säure aufzuklären.

Zu dem Ende wurde die Natriumverbindung des isobornsteinsäuren Aethyls mit Bromacetophenon gemäss der Gleichung

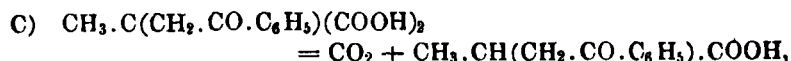


¹⁾ Diese Berichte 32, 395 [1899]. ²⁾ Ebenda 398. ³⁾ Ebenda 405.

⁴⁾ O. Poppenberg, ebenda 34, 3257 [1901].

⁵⁾ A. Katzenellenbogen, ebenda 34, 3828 [1901].

zu Benzoyldimethylmalonsäureester umgesetzt, Letzterer verseift und dann erhitzt, wobei er nach dem Schema



in Kohlensäure und β -Benzoylisobuttersäure (s. obige Formel II) zerfiel.

Da die nach A) erhaltene Säure bei 140.5°, die nach C) gewonnene nur wenig niedriger, nämlich bei 137.5°, und ein Gemisch beider bei 138° schmolz, da ferner die aus ihnen erhaltenen Pyridazinone bis auf einen Grad im Schmelzpunkt (156.5° resp. 157.5°) sich näherten, war wohl anzunehmen, dass das nach A) bereitete Ausgangsmaterial aus β -Benzoylisobuttersäure (Formel II) besteht¹⁾.

Experimenteller Theil.

I. Darstellung der β -Benzoylisobuttersäure.

1. Aus Brenzweinsäure und Benzol.

37 g Brenzweinsäureanhydrid in 185 g Benzol werden unter Kühlung in Eiswasser mit 74 g fein gepulvertem sublimirtem Aluminiumchlorid im Verlaufe von etwa zehn Minuten unter Umschütteln versetzt, darauf eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen und danu auf dem Wasserbade eine Stunde hindurch auf 40°, schliesslich 60°, zuletzt zwei Stunden auf 100° erhitzt, wonach die anfänglich starke Salzsäure-Entwicklung nahezu aufhörte.

¹⁾ Nach Abschluss dieser Arbeit, welche bereits anfangs 1900 bei der hiesigen Facultät eingereicht und im August 1900 als Dissertation gedruckt worden ist (Berlin 1900), hat T. Klobb (Bull. soc. chim. [3] 23, 511, Chem. Centralblatt 1900, II, 172) eine Notiz veröffentlicht, durch die obiges Resultat bestätigt wird. Er hat nämlich gleichfalls Brenzweinsäure und Benzol condensirt und gefunden, dass die entstandene Säure, deren Schmelzpunkt er allerdings etwa 5° niedriger als ich ihn gefunden, nämlich zu 135—136°, angiebt, mit der früher von ihm durch Verseifung von Methylphenacylcyanessigester, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{CN})(\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5) \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, erhaltenen β -Benzoylisobuttersäure (Bull. de Soc. chim., [3] 17, 408 [1897]; Chem. Centralblatt 97, I, 1024) identisch ist.

Die aus dem Methylphenacylcyanessigester gewonnene Säure, welche Klobb zur Beurtheilung der Constitution der aus Brenzweinsäure und Benzol erhaltenen β -Ketonsäure heranzieht, ist also bereits 1897 auf einem Wege, der dem zweiten von mir betretenen sehr ähnelt, hergestellt worden.

Dass sie sich meiner Aufmerksamkeit zunächst entzogen hat, ist darauf zurückzuführen, dass sie nicht einfach als β -Benzoylisobuttersäure, sondern im Hinblick auf ihre Synthese als β -Methylphenacylessigsäure bezeichnet worden ist.

Darnach kühlt man den Kolbeninhalt ab und fügt unter Kühlung etwa 400 ccm stark verdünnte Salzsäure allmählich hinzu. Nachdem jetzt durch Wasserdampf das Benzol abgeblasen ist, fällt die Säure in krystallinischen, grauen Brocken aus, welche, aus heissem, verdünntem Alkohol umkrystallisirt, im günstigsten Falle 37 g (= 60 pCt. der Theorie) wogen.

Die aus verdünntem Alkohol umkrystallisirte Säure bildet feine, weisse, glänzende Nadeln vom Schmp. 140.5°¹⁾, die sich durch Analyse als die erwartete

β -Benzoylisobuttersäure, $\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, erwiesen.

0.2289 g Sbst.: 0.5749 g CO_2 , 0.1310 g H_2O .
 $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Ber. C 68.75, H 6.25.
 Gef. » 68.51, » 6.40.

Die Säure ist unzersetzt sublimirbar. Sie löst sich sehr leicht in Methylalkohol und Chloroform, leicht in Alkohol, Essigester und Aceton, mässig leicht in Aether, Benzol, Toluol, Eisessig und Amylalkohol, sehr schwer in Wasser, garnicht in Ligroin und Schwefelkohlenstoff.

Ihr Silbersalz ist ein weisses, krystallinisches Pulver.

0.2175 g Sbst.: 0.0783 g Ag.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Ag}$. Ber. Ag 36.11. Gef. Ag 36.00.

2. Aus Aethyl-isosuccinat und ω -Bromacetophenon.

15 g isobornsteinsaures Aethyl wurden mit einer Lösung von 2 g Natrium in 50 ccm Alkohol vermischt und dazu 17.2 g ω -Bromacetophenon gegeben. Die Reaction trat sofort ein; unter freiwilliger Erwärmung der Flüssigkeit auf etwa 40° schied sich Bromnatrium ab. Nach 10 Minuten wurde die Lösung in 400 ccm Wasser gegossen und dann mit 200 ccm Aether zweimal ausgeschüttelt.

Der ätherische, braune Auszug hinterliess nach dem Verdampfen des Aethers 20 g einer braunen, schwer beweglichen Flüssigkeit, welche nicht analysirt wurde, da ihr die Kriterien der Reinheit fehlten; doch enthält sie, wie die folgende Umsetzung zeigt, offenbar den erwarteten Aethylester der Benzoyldimethylmalonsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5)(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

Das Product wurde mit wässriger, 25-procentiger Kalilauge unter wiederholter Ergänzung des verdampften Wassers 25 Minuten hindurch gekocht und dadurch zum Theil verseift, zum Theil verharzt.

Der verdünnten und dann filtrirten, alkalischen Lösung liess sich nach dem Uebersättigen mit Schwefelsäure durch Aether eine Sub-

¹⁾ Nach T. Klobb (s. Einleitung) bei 135—136°

stanz entziehen, welche nach dem Verjagen des Aethers zunächst als Oel hinterblieb, dann nach dem Abkühlen zu einer schwach gelben, krystallinischen Masse erstarrte, die sich bei der weiteren Verarbeitung als die gewünschte Benzoyldimethylmalonsäure, $\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{COOH})_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, erwies.

Von der Analyse auch dieser Verbindung wurde, da sie infolge ihrer leichten Löslichkeit schwer rein zu erhalten ist, Abstand genommen.

Nach der für alle Malonsäuren gültigen Reaction sollte sie in der Wärme ein Molekül Kohlensäure abspalten. In der That entwickelte sie, auf ihren Schmelzpunkt erhitzt, der bei etwa 145° liegt, Kohlensäure.

Zur völligen Verwandlung in die gewünschte einbasische γ -Keton-säure wurde demgemäss die Säure schliesslich bis auf 165° erhitzt. Die rothbraune, klare Schmelze erstarrte beim Erkalten zu einer harten, krystallinischen Masse und zeigte nach dem Umkrystallisiren aus viel Wasser die erwartete Zusammensetzung der β -Benzoylisobuttersäure.

0.2220 g Sbst.: 0.5562 g CO_2 , 0.1248 g H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$. Ber. C 68.75, H 6.25.

Gef. • 68.34, • 6.29.

Die Säure verhält sich der nach dem ersten Verfahren bereiteten höchst ähnlich: Wie diese bildet sie, aus vielem heissem Wasser umkrystallisirt, feine, weisse, glänzende Nadeln, die sich leicht in Aether, Benzol und Eisessig, sehr schwer in Wasser, garnicht in Ligroin lösen. Ihr Schmelzpunkt, der bei 137.5° liegt, stimmt mit dem des anderen Materials (140.5°) sehr annähernd überein. Ein Gemisch des früher erhaltenen und des neuen Materials schmolz (wie bereits in der Einleitung erwähnt wurde) bei 138° .

II. Pyridazinderivate aus β -Benzoylisobuttersäure.

37 g β -Benzoylisobuttersäure und 25.1 g Hydrazinsulfat werden in je 193 ccm Normalnatron heiss gelöst, dann vermischt und auf dem Wasserbade erhitzt. Aus der Lösung scheiden sich sehr bald Krystalle ab, die man nach dem Erkalten abfiltrirt. Ausbente: 33 g (= 91 pCt. der Theorie).

Der Körper schmilzt bei 157.5^{01}), stellt ein aus rhomboëder-ähnlichen Krystallen bestehendes Pulver dar und ist

5-Methyl-3-phenylpyridazinon, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \\ \text{N} \quad \quad \quad \text{NH} \end{matrix} \text{CO}$.

¹⁾ Aus der nach dem zweiten Verfahren bereiteten β -Benzoylisobuttersäure liess sich mit Hydrazin ein Pyridazinon herstellen, welches dieselbe Zusammensetzung (ber. N 14.89, gef. N 14.92) und dieselbe Krystallform zeigte und bei fast derselben Temperatur (156.5° statt 157.5°) schmolz.

0.2134 g Sbst.: 0.5512 g CO₂, 0.1314 g H₂O. — 0.2006 g Sbst.: 25.8 ccm N (17.5°, 757 mm).

C₁₁H₁₂N₂O. Ber. C 70.21, H 6.33, N 14.89.
Gef. » 70.46, » 6.89, » 14.91.

Es wird weder von Salzsäure, noch von Alkali, sehr leicht von Eisessig und Chloroform, mässig leicht von Alkohol, Amylalkohol, Aether, Benzol, Xylol und Essigester, sehr schwer von Wasser, garnicht von Ligroin aufgenommen.

Zur Abspaltung eines Mol. Wasserstoff aus dem Complex .CH₂.CH(CH₃). bediente ich mich nach dem Vorgange von Gabriel und Colman des Broms.

In eine Lösung von 53.5 g 3-Phenyl-5-methylpyridazinon in 150 ccm warmem Eisessig wurden 45.5 g Brom getropfelt und zwar in solchem Tempo, dass die Flüssigkeit durch die Reactionswärme dauernd in mässigem Sieden verblieb und gleichmässig Bromwasserstoff entwickelte. Zur Beendigung der Reaction wurde die Flüssigkeit schliesslich bis zum Aufhören der Bromwasserstoff-Entwicklung noch kurze Zeit erhitzt. Nunmehr kühlte man die schwach gelbe Lösung nur soweit ab, dass sich noch keine Krystalle abschieden, und goss sie darauf in viel kaltes Wasser, wobei reichlich weisse, kurze Nadeln (49 g = 92.6 pCt. der Theorie) ausfielen.

Der aus heissem, verdünntem Alkohol umkrystallisirte Körper bildete farblose Nadelchen vom Schmp. 189 — 190° und erwies sich als das erwartete



0.2069 g Sbst.: 0.5364 g CO₂, 0.1040 g H₂O. — 0.1980 g Sbst.: 26.3 ccm N (25°, 763 mm).

C₁₁H₁₀O₂N. Ber. C 70.97, H 5.38, N 15.05.
Gef. » 70.72, » 5.63, » 15.01.

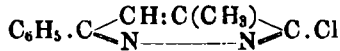
Das Pyridazon wird aus seiner Lösung in starker Salzsäure durch Wasser gefällt. In Alkali löst es sich leicht und wird daraus durch Säure oder Chlorammonium wieder abgeschieden.

Es löst sich leicht in Eisessig und Benzol, mässig leicht in Alkohol, Methylalkohol und Amylalkohol, schwerer in Chloroform und Essigester, schwer in Aether, äusserst schwer in Wasser, garnicht in Ligroin.

Durch Kochen mit Phosphoroxychlorid (90 ccm) geht das Pyridazon (30 g) leicht unter Salzsäureentwicklung in Lösung. Giesst man letztere noch warm allmählich auf zerstoßenes Eis, so scheidet sich eine schwach röthlich gefärbte, krystallinische Masse, (30 g = 91 pCt. der Theorie) ab, welche, aus heissem Alkohol umkrystallisirt, ein aus

feinen Nadeln bestehendes, weisses, perlmutterglänzendes Pulver bildet, das bei 141—142° schmilzt und aus

5-Methyl-6-chlor-3-phenylpyridazin,



besteht:

0.2062 g Sbst.: 0.4891 g CO₂, 0.0866 g H₂O. — 0.1666 g Sbst.: 0.1146 g AgCl.

C₁₁H₉N₂Cl. Ber. C 64.56, H 4.40, Cl 17.34.

Gef. » 64.70, » 4.70, » 17.01.

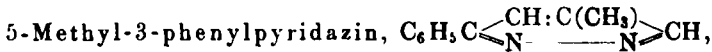
Der Körper löst sich in concentrirter Salzsäure, sehr leicht in Essigester, Benzol und Xylol, schwerer in Alkohol, Methylalkohol, Amylalkohol, Eisessig und Aether, sehr schwer in Ligroin, fast garnicht in Wasser.

Man gelangt vom chlorirten Pyridazin zum entsprechenden Pyridazin selbst in bekannter Weise durch Reduction mit Jodwasserstoff. Zu dem Ende kocht man 10 g 3-Phenyl-5-methyl-6-chlorpyridazin, mit 5 g rothem Phosphor und 60 ccm Jodwasserstoffsäure etwa 14 Stdn. am Rückflusskühler, wobei der Chlorkörper unter Entwicklung von Salzsäure in Lösung geht.

Nunmehr verdünnte man den Kolbeninhalt mit kochendem Wasser und filtrirte vom Phosphor ab, worauf sich beim Erkalten aus der Flüssigkeit das Jodhydrat der neuen Base in gelbbraunen Nadeln krystallisirte; es begann bei 90° zu sintern und war bei 140° völlig geschmolzen.

Aus dem Jodhydrat wird die freie Base als ölige, bald erstarrende Masse abgeschieden.

Das aus heissem Wasser umkrystallisirte



bildet lange, weisse, seidenglänzende Nadeln, die bei 95° schmelzen.

0.2028 g Sbst.: 0.5745 g CO₂, 0.1056 g H₂O. — 0.1508 g Sbst.: 21 ccm N (16°, 760 mm).

C₁₁H₁₀N₂. Ber. C 77.65, H 5.88, N 16.47.

Gef. » 77.27, » 5.83, » 16.32.

Es ist leicht löslich in verdünnten Säuren, Alkohol, Aether, Chloroform und Benzol, schwer in Wasser und Ligroin.

Sein Chromat fällt aus salzsaurer Lösung durch Kaliumbichromat in feinen, verfilzten Nadeln aus.

0.1054 g Sbst.: 0.0281 g Cr₂O₃.

C₁₁H₁₀N₂ · H₂CrO₄. Ber. Cr₂O₃ 26.43. Gef. Cr₂O₃ 26.66.

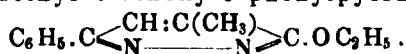
Während sich, wie aus Vorstehendem zu ersehen ist, die Bildung des Phenylmethylpyridazins aus dem Chlorkörper nur sehr langsam vollzieht, der Ersatz des Halogens durch Wasserstoff also

nur schwer erfolgt, gelingt es mit grosser Leichtigkeit, das Halogen durch gewisse Atomcomplexe, wie Alkoxye oder den Anilinrest, zu ersetzen; dies zeigen folgende Versuche:

1. 1 g 5-Methyl-6-chlor-3-phenylpyridazin wurde in 15 ccm Alkohol mit einer Lösung von 0.12 g Natrium in absolutem Alkohol auf dem Wasserbade eine Stunde hindurch am Steigrohr gekocht. Dabei schied sich Kochsalz ab. Nun wurde der Alkohol abgedampft und kaltes Wasser hinzugefügt, wodurch das hinterbliebene Oel in eine weisse, krystallinische Masse überging.

Aus heissem, verdünntem Alkohol umkrystallisirt, bildet der Körper mikroskopisch kleine, feine, verfilzte Nadeln vom Schmp. 103—104°. Er ist

5-Methyl-6-äthoxy-3-phenylpyridazin,



0.1500 g Sbst.: 17.4 ccm N (25°, 761.5 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Ber. N 13.08. Gef. N 13.08.

Er löst sich sehr leicht in Benzol und Eisessig, leicht in Alkohol, schwerer in Ligroin, schwer in Wasser; seine salzsaure Lösung wird durch Goldchlorid und Kaliumbichromat gefällt; das Pikrat schmilzt bei 150°.

2. Das analog der Aethoxybase erhaltene

5-Methyl-6-methoxy-3-phenylpyridazin

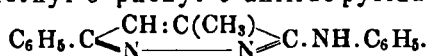
scheidet sich aus Alkohol in feinen, verfilzten, atlasglänzenden Nadeln ab, die bei 60—61° schmelzen.

0.1961 g Sbst.: 23.6 ccm N (13.5°, 756 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$. Ber. N 14.00. Gef. N 14.18.

3. 5-Methyl-6-chlor-3-phenylpyridazin wurde mit einem Ueberschuss von Anilin eine Minute hindurch gekocht. Dabei ging der Chlorkörper in Lösung. Die beim Erkalten erstarrte Masse wurde in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung durch Kalilauge alkalisch gemacht, mit Wasser verdünnt und vom überschüssigen Anilin mittels Wasserdampf befreit. In der alkalischen Flüssigkeit verblieben feste Brocken, die, aus heissem, verdünntem Alkohol umkrystallisirt, ein weisses, krystallinisches Pulver vom Schmp. 173—174° ergaben. Es ist

5-Methyl-3-phenyl-6-anilido pyridazin,



0.2048 g Sbst.: 29.2 ccm N (15°, 740 mm).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$. Ber. N 16.10. Gef. N 16.38.

Der Körper löst sich schwierig in Säuren, ziemlich leicht in Chloroform und Alkohol, schwerer in Benzol, schwer in Aether und Ligroin, sehr schwer in Wasser.

Durch Kaliumbichromat wird er aus salzsaurer Lösung als Chromat gefällt.

628. A. Pinner: Ueber Pyridoylessigester.

[In Gemeinschaft mit den HHrn. M. Donchi, P. Drexler und B. Bay bearbeitet.]

(Eingegangen am 7. December 1901.)

Vor nahezu zwei Jahren habe ich in diesen Berichten¹⁾ mitgetheilt, dass ich im Verein mit mehreren jüngeren Fachgenossen eine grössere Untersuchung über β -Ketonsäureester begonnen habe, welche als wesentlichen Bestandtheil den Pyridinkern enthalten und durch die Leichtigkeit ihrer Bildung ausgezeichnet sind. Die hier mitgetheilten Resultate der noch nicht abgeschlossenen Untersuchung haben vor etwa Jahresfrist bereits fertig vorgelegen und sind aus formellen Gründen bis jetzt nicht veröffentlicht worden²⁾.

Die »Pyridoylessigester«, $C_5H_4N.CO.CH_2.CO_2.C_2H_5$, entstehen unter Wärmeentwicklung als Natriumverbindungen auf Zusatz von alkoholfreiem Natriumalkoholat zu einem äquimolekularen Gemisch von Pyridincarbonsäureestern und Essigester, und können, da ihre Kaliumverbindungen in concentrirter Kaliumcarbonatlösung nahezu unlöslich sind, leicht in reinem Zustande erhalten werden. Leider hat sich herausgestellt, dass mit Buttersäureester und ähnlichen Estern zwar auch Condensation erfolgt, dass aber, wenigstens unter den bisher innegehaltenen Bedingungen, hierbei völlige Verschmierung eintritt, ebenso wie die Pyridoylessigester selbst bei der Behandlung ihrer Natrium- oder Kalium-Verbindungen mit Alkylhalogenen äusserst leicht verschmieren, sodass in keinem Falle die substituirten Pyridoylessigester selbst, und nur in einigen Fällen die durch Ketospaltung daraus erhältlichen Ketone in reinem, analysenfähigem Zustande zu gewinnen waren. Freilich ist zu beachten, dass bei der Einwirkung der Alkylhalogene auf die Natrium- oder Kalium-Verbindungen der Pyridoylessigester, $C_5H_4N.CO.CH_2.CO_2.C_2H_5$, sowohl eine Anlagerung der Alkylhalogene an das Pyridinradical erfolgen kann, sodass ein Pyridylammoniumsalz entsteht, als auch die gewöhnliche Umsetzung der

¹⁾ Diese Berichte 33, 1230 [1900].

²⁾ Auch diese Abhandlung ist bereits vor etwa einem Jahre niedergeschrieben worden.