

## 1. Christoph Grundmann: Über Sulfanilamido-pyridazine\*) (Heterocyclische Sulfonamide, I. Mitteil.).

[Aus dem ehemaligen Forschungslaboratorium der Henkel-Gruppe, Rodleben bei Dessau-Rooslau.]

(Eingegangen am 8. Mai 1947.)

Es wurden das bisher unbekannte 3-Amino-pyridazin sowie einige seiner in 6-Stellung substituierten Abkömmlinge dargestellt und in die entsprechenden Sulfanilamid-Derivate übergeführt. Die Prüfung im Tierversuch ergab, daß insbesondere im 6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazin eine chemotherapeutisch hochwirksame Verbindung mit guter Verträglichkeit vorliegt.

Seit in den Jahren 1937—1938 englische Forscher zuerst zeigten, daß die Substitution eines Wasserstoffatoms der Amido-Gruppe im Sulfanilamid (I) durch den Rest des Pyridins zu einem Präparat II führt, das in seiner Wirkung den damals bekannten Sulfonamiden beträchtlich überlegen war, haben unabhängig von einander zahlreiche Forscher versucht, neue und womöglich wirksamere Verbindungen durch Variation des heterocyclischen Restes darzustellen.

Im Forschungslaboratorium der Henkel-Gruppe wurde auf Anregung und nach Plänen des Leiters, Direktor Dr. Heinrich, 1939 mit einer systematischen Bearbeitung der heterocyclischen Sulfonamide begonnen<sup>1)</sup>. Besonderes Interesse gewann die Darstellung und Untersuchung von Sulfanilamido-pyridazinen aus folgenden Gründen:

1.) Unter den Abkömmlingen des Pyrimidins finden sich, wie auch unsere eigenen Arbeiten frühzeitig erkennen ließen, therapeutisch besonders wertvolle Sulfonamide<sup>2)</sup>. Aus der Fülle der untersuchten Präparate der Pyrimidin-Reihe haben sich namentlich das 2-Sulfanilamido-pyrimidin (III) (Pyrimal), das 4-Methyl-2-sulfanilamido-pyrimidin (IV) und das 2,6-Dimethyl-4-sulfanilamido-pyrimidin (Elkosin) durch die bis dahin unerreichte Kombination von hoher Wirksamkeit mit guter Verträglichkeit in die Praxis eingeführt.

Einige Zeit später wurden Abkömmlinge des Pyrazins beschrieben<sup>3)</sup>, von denen das 2-Sulfanilamido-pyrazin (V) eine ebenfalls chemotherapeutisch hochwirksame Verbindung sein soll, deren praktische Anwendung in größerem Maßstab lediglich an der schwierigen Zugänglichkeit zu scheitern scheint.

Von den drei bekannten Diazinen sind somit hochwirksame Sulfanilamido-Derivate vom *meta*- wie vom *para*-Isomeren bekannt. Die Frage nach dem chemotherapeutischen Verhalten des *ortho*-Isomeren, des Pyridazins, liegt daher nahe.

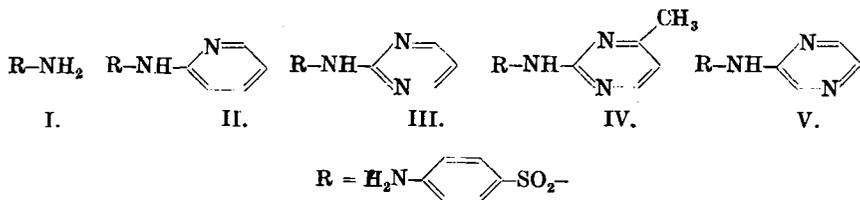
\*) Auszugsweise vorgetragen vor dem Bezirksverein Chemnitz des Vereins Deutscher Chemiker am 24. 2. 1944; vergl. ferner Franz. Pat. 872800 v. 30. 5. 1941 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 II, 1319.

<sup>1)</sup> Vergl. Franz. Pat. 876296 v. 18. 10. 1941, Dtsch. Prior. v. 23. 5. 1939 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 I, 1821; Franz. Pat. 872799, 872800, 872801 v. 30. 5. 1941, Dtsch. Prior. v. 23. 5. 1939 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 II, 1319.

<sup>2)</sup> R. O. Roblin jr., J. Williams, P. S. Winnek und J. P. English, Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 2002 [1940].

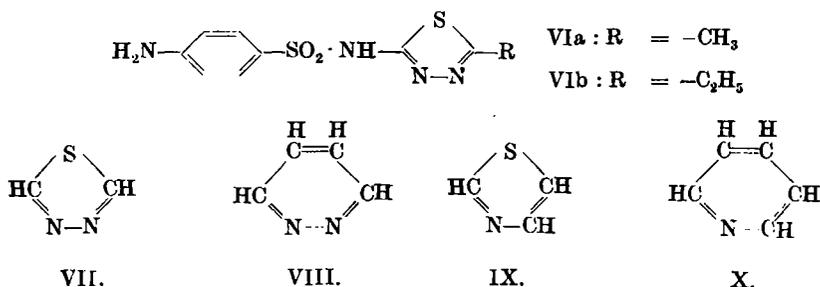
<sup>3)</sup> R. R. Joiner u. P. E. Spoerri, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 1929 [1941]; R. C. Ellingson, Journ. Amer. chem. Soc. **63**, 3153 [1941].

2.) In unseren Laboratorien und unabhängig davon an verschiedenen anderen Stellen wurde etwa gleichzeitig in den Sulfanilamido-Derivaten des 1.3.4-Thiodiazols (VII) chemo-



therapeutisch interessante Verbindungen gefunden<sup>4</sup>). Auf Grund der Arbeiten von J. Vonkennel und J. Kimmig<sup>5</sup>) haben sich namentlich das 5-Methyl- und das 5-Äthyl-Derivat (Globucid) des 2-Sulfanilamido-1.3.4-thiodiazols (VIa u. VIb) eingeführt.

Vergleicht man die Ringsysteme des 1.3.4-Thiodiazols (VII) und des Pyridazins (VIII) im Licht der Erlenmeyerschen Anschauungen über Isosterie<sup>6</sup>), so sieht man ohne weiteres, daß sie in ähnlichen Beziehungen zueinander stehen müssen wie das Thiazol (IX)



zum Pyridin (X), denn die Vinylengruppe  $-\text{CH} : \text{CH}-$  ist bekanntlich durch das zweiwertige S-Atom isoster ersetzbar. Isostere Verbindungen zeigen in ihrem chemischen und physikalischen Verhalten große Ähnlichkeit; zudem ist in der Sulfonamid-Reihe gerade am Beispiel Sulfathiazol - Sulfapyridin der Beweis erbracht worden, daß auch in chemo-therapeutischer Hinsicht ein analoges Verhalten vorkommen kann.

Für den Aufbau der Sulfanilamido-pyridazine benötigte ich zunächst die Aminopyridazine. Von den theoretisch möglichen Isomeren XVI und XVII sind bisher nur das 3-Amino-pyridazin (XVI) und einige seiner Homologen dargestellt worden, da die meisten wirksamen heterocyclischen Sulfonamide die Aminogruppe in  $\alpha$ -Stellung zum Hetero-N-Atom des Ringes tragen<sup>7</sup>).

Als Ausgangsmaterial diente das 3-Oxy-pyridazin (Pyridazon) (XIV), das S. Gabriel<sup>8</sup>) nach einem vielstufigen aber glatt verlaufenden Verfahren dargestellt hat. Eine weitere von E. Carrière angegebene Synthese<sup>9</sup>), die nur bis zur Stufe des 3-Oxo-dihydropyridazins (Pyridazinons, XIII) beschrieben ist, bietet dagegen keine Vorteile, obwohl auch die Dehydrierung von XIII

<sup>4</sup>) Franz. Pat. 876296 (Deutsche Hydrierwerke), C. 1943 I, 1821; Franz. Pat. 873472 (Schering), C. 1943 II, 342; Franz. Pat. 866175 (Rhône-Poulenc), C. 1942 I, 2680.

<sup>5</sup>) Klin. Wschr. 29, 2 [1941].

<sup>6</sup>) H. Erlenmeyer u. Mitarb., vergl. bes. Helv. chim. Acta 16, 1388 [1933]; 20, 709, 1388 [1937].

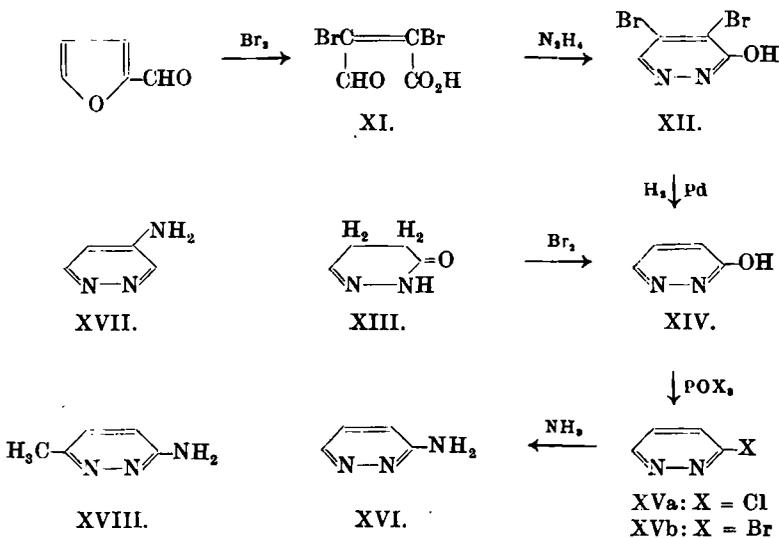
<sup>7</sup>) Vergl. dazu F. Mietzsch, Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfon-Verbindungen, Beih. Ztschr. Ver. dtsh. Chemiker, (Chemie), Nr. 54 [1945].

<sup>8</sup>) B. 42, 654 [1909].

<sup>9</sup>) Ann. chim. [9] 17, 70 [1922].

zum 3-Oxy-pyridazin (XIV) nach dem unten für das Methylhomologe beschriebenen Verfahren ohne Schwierigkeiten gelingt.

Eine dritte Synthese geht aus von der durch Oxydation von Furfurol mit Brom leicht zugänglichen Mucobromsäure (XI), die mit Hydrazin den Ring zum 4.5-Dibrom-3-oxy-pyridazin (XII)<sup>10)</sup> schließt, das durch Wasserstoff in Gegenwart von Palladium-Kohle zu XIV enthalogeniert wird. Trotz ihrer Einfachheit ist diese Synthese durch den hohen Verbrauch an Brom und die Schwierigkeiten der katalytischen Enthalogenierung dem Verfahren von Gabriel<sup>8)</sup> unterlegen.



Das bereits bekannte, aus dem 3-Oxy-pyridazin dargestellte 3-Chlor-pyridazin<sup>11)</sup> (XVa) ließ sich überraschenderweise sehr schwer in die Aminoverbindung überführen, obwohl nach den Literaturangaben das Halogen in dieser Verbindung und in seinen Homologen bereits unter verhältnismäßig milden Bedingungen durch Wasserstoff ersetzt wird<sup>11) 12)</sup>.

Dagegen gelingt es, bei der 3-Brom-Verbindung (XVb) mit konz. wäbr. Ammoniaklösung bei 170° unter Druck die Umsetzung mit mäßiger Ausbeute zu erzwingen. Allgemein muß jedoch unter Berücksichtigung der völlig gleichen Erfahrungen mit den Homologen festgehalten werden, daß entgegen den bisher vorliegenden Angaben das Halogen in der 3-Stellung im Pyridazin als schwer beweglich anzusehen ist.

Die Darstellung der Aminopyridazine und ihrer Homologen gelang schließlich durch Umsetzung der Chlorverbindungen mit flüssigem Ammoniak bei 160—200° im Hochdruckautoklaven.

<sup>10)</sup> A. Bistrzycki u. H. Simonis, B. **32**, 543 [1899].

<sup>11)</sup> S. Gabriel, B. **42**, 657 [1909].

<sup>12)</sup> O. Poppenberg, B. **34**, 3265 [1901].

Die Bromverbindungen liefern hierbei meist noch etwas bessere Ausbeuten, was aber im Endeffekt durch die schlechteren Ergebnisse bei ihrer Herstellung aus den Oxy-pyridazinen wieder ausgeglichen wird.

Präparativ leichter zugänglich als die Stammmverbindung ist das 3-Amino-6-methyl-pyridazin (XVIII), da das 6-Methyl-pyridazinon leicht aus Lävulinsäure und Hydrazin hergestellt werden kann<sup>12)</sup> 13).

Die Dehydrierung der Pyridazinone wurde in organischen hydroxylfreien Lösungsmitteln, zumeist Essigester oder Chloroform, durchgeführt, wobei sich auch mit Chlor an Stelle von Brom gute Ergebnisse erzielen lassen. Beim Arbeiten mit Chlor und Brom beobachtete ich in allen Fällen nach eingetretener Reaktion das Ausfallen eines schwerlöslichen krystallinen Stoffs von der Zusammensetzung eines Hydrobromids bzw. Hydrochlorids des entsprechenden Oxy-pyridazins. In wenig eiskaltem Wasser geht er sofort mit stark saurer Reaktion klar in Lösung; in der Lösung läßt sich nur das entsprechende Oxy-pyridazin nachweisen, das z. B. im Falle des Methylhomologen nach wenigen Sekunden in Form des Hydrats auskrystallisiert. Beim Arbeiten mit Eisessig haben S. Gabriel und seine Schüler eine ähnliche Zwischenverbindung anscheinend nur bei der Dehydrierung des 6-Phenyl-pyridazinons beobachtet und als ein labiles Bromsubstitutionsprodukt XIX formuliert<sup>14)</sup>. Die oben beschriebenen Eigenschaften der einfachen Homologen sprechen aber m. E. mehr für die Formulierung als in Wasser sofort dissoziierende Salze der Oxy-pyridazine (XX), die ja bekanntlich sehr schwache Basen sind.

Eine nähere Untersuchung dieser Zwischenverbindungen scheiterte bisher daran, daß noch kein Lösungsmittel gefunden werden konnte, in welchem sie ohne Veränderung löslich sind.

Zwecks Darstellung des 3-Chlor- bzw. 3-Brom-6-methyl-pyridazins kann man die beschriebene Zwischenverbindung XX unmittelbar mit Phosphoroxychlorid bzw. Phosphorpentabromid umsetzen.

Für die Darstellung des Amins XVIII kommt allein die Umsetzung der Chlorverbindung mit flüssigem Ammoniak in Frage.

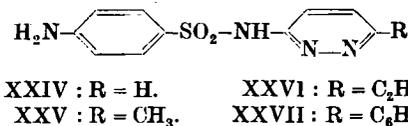
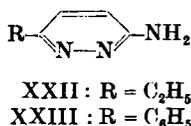
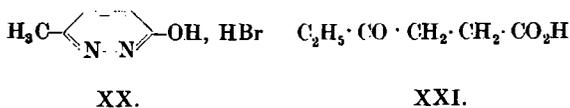
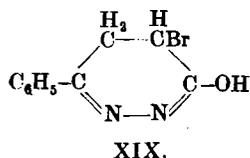
Aus Homolävulinsäure (XXI) und Hydrazin wurde auf dem erläuterten Weg ohne besondere Schwierigkeiten das 3-Amino-6-äthyl-pyridazin (XXII) erhalten. Aus dem bereits beschriebenen 3-Chlor-6-phenyl-pyridazin<sup>14)</sup> entsteht durch Behandlung mit wasserfreiem Ammoniak unter Druck bei 200° das 3-Amino-6-phenyl-pyridazin (XXIII).

Die dargestellten Aminopyridazine sind gut krystallisierende, farb- und geruchlose Verbindungen, die im Vergleich mit den entsprechenden Pyrimidinen und Pyrazinen durch ihren hohen Schmelzpunkt und ihre geringe Flüchtigkeit auffallen. In diesen Eigenschaften ähneln sie den Aminothiodiazolen. Unter gewöhnlichem Druck ist selbst die Stammmverbindung nicht ganz unzerstört destillierbar, im Vakuum läßt sie sich wie ihre bisher dargestellten Derivate ohne Zersetzung sublimieren. Die Verbindungen sind zweisäurige Basen, die leicht noch stark alkalisch reagierende Monoacetyl-Verbindungen bilden; sämtliche Basen geben die Isonitril-Reaktion schwach aber deutlich.

<sup>12)</sup> Th. Curtius, Journ. prakt. Chem. [2] 50, 522, 524 [1894]; L. Wolff, A. 394, 98 [1912].

<sup>14)</sup> S. Gabriel u. J. Colman, B. 32, 399 [1899].

Mit Acetylsulfanilsäurechlorid und mit *p*-Carbäthoxy-aminobenzolsulfonchlorid kuppeln die Basen in wasserfreiem Pyridin mit guten Ausbeuten zu den entsprechenden acylierten Sulfonamiden, mit Ausnahme der Stammverbindung XVI. Hier konnten auch durch verschiedenartigste Abänderung der Versuchsbedingungen überwiegend nur leicht wasserlösliche Reaktionsprodukte erhalten werden; immerhin ließ sich das gewünschte Sulfonamid XXIV in einer zu seiner chemischen Charakterisierung genügenden Menge gewinnen. Seine chemotherapeutische Prüfung mußte aber vorerst unterbleiben.



Ob dieses abweichende Verhalten von XVI auf besondere konstitutionelle Eigentümlichkeiten, z. B. auf die freie 6-Stellung, zurückzuführen ist, oder welche anderen Verhältnisse hier ausschlaggebend sind, müssen weitere Versuche entscheiden. Es soll jedoch nicht unerwähnt bleiben, daß auch andere Bearbeiter heterocyclischer Sulfonamide gelegentlich auf Basen gestoßen sind, die aus bisher unbekanntem Gründen nur schlecht oder gar nicht zu den normalen Sulfonamiden kuppelten<sup>15)</sup>.

Die oben erwähnten glatt sich bildenden *N*<sup>4</sup>-Acyl-benzolsulfonamid-Derivate der in 6-Stellung substituierten Aminopyridazine werden durch Säuren in der Wärme wieder in ihre Komponenten gespalten; in wäßr. Alkalilauge lösen sie sich leicht und verseifen sich beim Kochen zu den gesuchten Sulfanilamidopyridazinen XXIV—XXVII.

Im Gegensatz zu den farblosen *N*<sup>4</sup>-Acyl-Verbindungen sind die bisher dargestellten freien 3-Sulfanilamido-pyridazine auffälligerweise gelb, ohne daß sich hierfür eine theoretische Begründung geben ließe. Die Lösungen der Sulfonamide in Wasser und organischen Lösungsmitteln sind hellgelb mit grüner Fluorescenz; die Alkalisalze lösen sich ebenfalls gelb, fluorescieren aber nicht.

Aus äußeren Gründen konnte bisher nur die chemotherapeutische Prüfung des 6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazins (XXV) soweit durchgeführt werden, daß ein vorläufiges Urteil möglich ist<sup>16)</sup>. Es ergab sich eine auffallend

<sup>15)</sup> K. A. Jensen, Dansk. Tidsskr. Farm. 15, 145 [1941]; H. Backer u. J. de Jonge, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 62, 158 [1943]; K. A. Jensen u. O. R. Hansen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 62, 658 [1943]; H. Veldstra u. P. Wiardi, B. 61, 627 [1942]; 62, 661 [1943].

<sup>16)</sup> Das Präparat (unter der Bezeichnung Gr. 475) wurde pharmakologisch 1943 im Pharmakologischen Institut der Universität Berlin von Hrn. Dr. Savini untersucht. Durch die Kriegereignisse sind die Originalunterlagen leider verlorengegangen. Die nierenschädigende Wirkung, falls eine solche überhaupt vorliegt, scheint gering zu sein.

geringe Toxicität, die keinesfalls höher lag als die des Sulfathiazols. Das Ergebnis der Prüfung im Tierversuch<sup>17)</sup> ist in der folgenden Tafel zusammengefaßt.

Tafel. Chemotherapeutische Prüfung von 6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazin und anderen heterocyclischen Sulfanilamiden im Tierversuch<sup>18)</sup>.

Die Zahlen bedeuten die Anzahl der nach 7 Tagen noch Überlebenden von je 30 schwer infizierten Mäusen.

	Streptokokken	Pneumok. I	Pneumok. II	Staphylok.	Coli
Sulfapyridin	20	7	20	2	8
Sulfathiazol	15	4	15	6	7
Sulfaäthylthiadiazol	13	4	13	4	3
Sulfapyrimidin	24	20	28	15	22
Sulfamethylpyridazin	24	28	30	21	20
Kontrollen	0	0	0	0	0

Nach den bisherigen Ergebnissen der Tierversuche liegt in dem 6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazin ein Sulfonamid vor, das den besten bisher bekannten heterocyclischen Sulfanilamiden ebenbürtig, wenn nicht überlegen ist. Die Prüfung der dargestellten Homologen und weiterer Sulfanilamidopyridazine gewinnt hierdurch ein erhöhtes Interesse.

Für ihr freundliches Interesse und ihre entgegenkommende Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche bin ich Hrn. Prof. W. Heubner, Berlin, Hrn. Prof. Schoeller, Schering A. G., sowie den Herren Direktor Dr. Hartmann und Dr. Kollmer von der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel zu besonderem Dank verpflichtet. Bei der Durchführung der Versuche erfreute ich mich der oifrigen und geschickten Unterstützung von Fr. E. Beyer.

### Beschreibung der Versuche.

#### Derivate des Pyridazins.

3-Oxy-pyridazin (Pyridazon) (XIV): a) Aus Pyridazinon (XIII) durch Dehydrierung: Zur lauwarmen Lösung von 27.9 g Pyridazinon<sup>8)</sup> (Sdp.<sub>1,5</sub> 112—115°) in 60 ccm Chloroform werden 15 ccm Brom in kleinen Anteilen unter Umschütteln zugegeben. Unter reichlicher Bromwasserstoff-Entwicklung fällt ein zähes Harz aus, das langsam krystallinisch wird und etwa die Zusammensetzung eines Oxypyridazin-hydrobromids hat. Nach Stehenlassen über Nacht entfernt man einen geringen Bromüberschuß mit wäbr. Schwefliger Säure, nimmt mit 200 ccm Wasser auf und verdampft das Chloroform auf dem Wasserbad. Die wäbr. Lösung wird nach Neutralisation mit 2 n NaOH

<sup>17)</sup> Die chemotherapeutischen Versuche wurden 1942 im Hauptlaboratorium der Schering A. G., Berlin, durchgeführt.

<sup>18)</sup> Die von der Schering A. G. auf Grund dieser Ergebnisse veranlaßte klinische Prüfung von Gr. 475 hat infolge der ungünstigen Umstände bis zum Kriegsende nicht zu greifbaren Ergebnissen geführt. Aus diesem Grunde wandten wir uns 1944 an die Gesellschaft für chemische Industrie in Basel (Ciba), die zunächst die Ergebnisse von Schering bestätigen konnte. Die eingeleitete klinische Prüfung ergab bei anscheinend geringer Toxicität recht gute Heilwirkung. Genaue Unterlagen sind, durch das Kriegsende bedingt, nicht mehr in unseren Besitz gelangt.

i. Vak. eingedampft und der Salzzückstand erschöpfend mit Essigester ausgezogen. Beim Einengen und Abkühlen werden 10—12 g 3-Oxy-pyridazinhydrat vom Schmp. 70 bis 71° gewonnen (36—43% d. Th.). Die Angaben von Gabriel<sup>8</sup>), daß es sich bei der bei 70—71° schmelzenden Verbindung um ein Krystall-Essigester enthaltendes Produkt handelt, ist irrig. Eine vollständige Entwässerung des Hydrats gelingt nur durch Destillation i. Vak.; demgemäß wird bei der Darstellung des Pyridazons durch Decarboxylierung der 3-Oxy-pyridazin-carbonsäure-(6) die wasserfreie Verbindung vom Schmp. 103° erhalten. Sie geht beim Stehen an der Luft allmählich wieder in das Hydrat über.

b) Aus Dibromoxy-pyridazin durch Dehalogenierung: Man gibt eine Lösung von 2,6 g 4.5-Dibrom-3-oxy-pyridazin<sup>10</sup>) in 30 ccm Wasser und 20 ccm *n* NaOH zu einer wäbr. Suspension eines Palladiumkohle-Katalysators, die man durch Reduktion einer Lösung von 0,1 g Palladium(II)-chlorid in 25 ccm Wasser in Ggw. von 5 g frisch ausgeglühter Tierkohle bereitet hat. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat nach vorheriger Neutralisation mit 2 *n* HCl i. Vak. trocken gedampft. Der Salzzückstand liefert bei erschöpfender Extraktion mit Essigester etwa 0,5 g 3-Oxy-pyridazinhydrat; Schmp. nach dem Trocknen und Misch-Schmp. 70—71°, Ausb. 45% d. Theorie.

3-Brom-pyridazin (XVb): 50 g gepulvertes 3-Oxy-pyridazin werden mit 250 g Phosphoroxobromid auf dem Wasserbad verschmolzen und anschließend im Ölbad 2 Stdn. auf 110—120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der schwarze, zähe Kuchen mit 1 kg zerstoßenem Eis versetzt (Temperatur nicht über 20°) und die Lösung mit 50-proz. Kalilauge bei 10—15° gerade phenolphthalein-alkalisch gemacht. Man nutschet von ausgeschiedenen schwarzen Flocken ab und extrahiert erschöpfend mit Äther. Die vereinigten Äther-extrakte hinterlassen nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers 35—42 g eines rotbraunen Öls, das beim Abkühlen völlig krystallisiert. Aus Äther+Benzin (Sdp. 60—70°) (Tierkohle) blaßgelbliche kurze Nadeln vom Schmp. 73—74° (korr.).

$C_4H_5N_2Br$  (159.0) Ber. Br 50.22 Gef. Br 49.8.

Das für die Darstellung obiger Verbindung benötigte Phosphoroxobromid läßt sich wesentlich bequemer als nach dem in der Literatur beschriebenen Verfahren nach der Reaktionsgleichung  $PBr_5 + HCO_2H = POBr_3 + 2HBr + CO$  gewinnen. In einen mit Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen 1-l-Rundkolben bringt man 1 kg Phosphor-pentabromid und läßt allmählich 106 g 100-proz. Ameisensäure zutropfen. Die Masse verflüssigt sich, während unter starker Abkühlung Ströme von Bromwasserstoff entweichen. Zur Beendigung der Reaktion erwärmt man auf dem Wasserbad, bis kein Bromwasserstoff mehr entweicht. Das so in fast theoret. Ausbeute erhaltene Phosphoroxobromid kann man für die meisten Zwecke direkt verwenden; durch Destillation unter Zusatz einiger Tropfen Tetralin erhält man ein wasserhelles Produkt von Sdp. 193—195°, das in der Kälte vollkommen erstarrt.

3-Amino-pyridazin (XVI): 38 g rohes 3-Brom-pyridazin (XVb) werden mit 380 ccm konz. wäbr. Ammoniaklösung im Schüttelautoklaven 5 Stdn. auf 160—170° erhitzt. Man spült nach dem Erkalten den Autoklaveninhalt mit Wasser heraus, filtriert über Tierkohle, engt i. Vak. bis zur Krystallisation ein, nimmt dann mit 70 ccm warmen Wassers auf und fügt 70 ccm 50-proz. Natronlauge zu, wobei Ammoniak unter Aufschäumen entweicht. Nach Abkühlen auf 0° wird abgesaugt und auf Ton getrocknet. Das Rohprodukt (15,8 g) wird mit etwa 50 ccm Pyridin ausgekocht und heiß filtriert; beim Erkalten krystallisiert das 3-Amino-pyridazin in derben, stark lichtbrechenden sechskantigen Säulen und rechteckigen Prismen. Ausb. 9,5 g + 0,5 g aus der Mutterlauge; insgesamt 44% der Theorie.

50 g rohes 3-Chlor-pyridazin (XVa) werden in einem Hochdruck-Schüttelautoklaven von 1 l Inhalt aus rostfreiem Stahl mit 150 g wasserfreiem flüssigem Ammoniak 8 Stdn. auf 180—200° erhitzt (Maximaldruck 350 atü). Nach dem Erkalten wird das überschüss. Ammoniak abgeblasen, der Autoklaveninhalt in Wasser aufgenommen und wie oben weiter verarbeitet; Ausb. 65—70% d. Theorie. Aus der 40 bis 50-fachen Menge Essigester umkrystallisiert Schmp. 172° (korr.).

$C_4H_5N_3$  (95.1) Ber. C 50.51 H 5.30 N 44.19 Gef. C 50.6 H 5.3 N 44.1.

Die Base ist praktisch geruchlos und auch auf dem Wasserbad kaum flüchtig, sublimiert aber im Schmelzpunktröhrchen oberhalb 200° in dicken quadratischen Täfelchen. Unter Atmosphärendruck sind nur kleine Mengen unzersetzt destillierbar. Sehr leicht löslich in Wasser, ziemlich gut in Alkohol und heißem Pyridin, schwer in Essigester und Aceton.

Das Pikrat fällt beim Vermischen der wäbr. Lösungen der Komponenten in hellgelben, verfilzten, feinen Nadeln aus; Schmp. 248—249° (korr., unter Zers.).

$C_{10}H_8O_7N_6$  (324.2) Ber. N 25.93 Gef. N 26.0.

Acetylverbindung: 2 g 3-Amino-pyridazin werden mit 10 ccm Acetanhydrid kurz aufgeköcht. Man verdünnt nach dem Erkalten mit 30—40 ccm Wasser, kocht kurz auf und läßt krystallisieren. 1.7 g büschelförmige verästelte Nadeln, weitere 0.7 g aus der Mutterlauge nach Abstumpfen mit 2 n NaOH. Die Acetaminoverbindung ist noch deutlich basisch; sie kann aus Wasser umkrystallisiert werden. Schmp. 232° (korr.).

$C_8H_7ON_3$  (137.1) Ber. C 52.56 H 5.15 N 30.65  
Gef. C 52.3, 52.3 H 4.8, 4.7 N 30.5, 30.7.

Bis 130° sind wäbr. und alkohol. Ammoniaklösung ohne Einwirkung auf 3-Chlorpyridazin, bei höherer Temperatur tritt vorwiegend Hydrolyse zum Pyridazon bzw. Verharzung ein. Phtalimidkalium wirkt selbst in siedendem Dekalin nicht ein. Ebenso lieferte die versuchte Umsetzung von XVa mit 4-Acetylamino-benzolsulfamid in der Schmelze in Gegenwart von Kaliumcarbonat und Kupferpulver nur Spuren des gesuchten Sulfonamids neben Harzen und unveränderter Chlorverbindung.

3-Sulfanilamido-pyridazin (XXIV): 1.0 g 3-Amino-pyridazin, 2.6 g *p*-Carbäthoxyamino-benzolsulfochlorid und 2 ccm Triäthylamin wurden in 50 ccm Aceton 1—2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, vom ausgeschiedenen Triäthylamin-hydrochlorid (0.9 g) abfiltriert und das Aceton auf dem Dampfbad abdestilliert. Aus der Lösung des öligen, schwarzbraunen Rückstands in 100 ccm angesäuertem Wasser schied sich in 24 Stdn. 1.9 g eines braunschwarzen krümeligen Produkts ab. Man erwärmte dieses mit 20 ccm 2 n NaOH 2 Stdn. auf dem Wasserbad, filtrierte von reichlich ungelöst gebliebenem dunklem Harz ab und neutralisierte vorsichtig mit 2 n HCl, wobei sich ein allmählich krystallisierendes Harz abschied. Ausb. insgesamt 0.5 g; Schmp. 180—182°. Durch Umfällen aus verd. Natronlauge (Tierkohle) und weiteres zweimaliges Umkrystallisieren aus Wasser wurden schließlich 89 mg blaßgelbe, abgeschrägte Prismen und Rhomben vom konstanten Schmp. 207° (korr.) erhalten.

$C_{10}H_{10}O_2N_4S$  (250.3) Ber. C 48.98 H 4.03 N 22.39 S 12.81  
Gef. C 48.4 H 4.3 N 22.4 S 12.6.

#### Derivate des 6-Methyl-pyridazins.

3-Oxy-6-methyl-pyridazin: a) Aus Methylpyridazinon durch Dehydrierung mit Brom: 112 g Methylpyridazinon<sup>13)</sup> werden in 500 ccm Äthylacetat gelöst und 160 g Brom unter Umschütteln anteilweise zu der lauwarmen Lösung gegeben. Unter lebhafter Wärme- und Bromwasserstoff-Entwicklung scheidet sich das Reaktionsprodukt als zum Schluß völlig krystallines, blaßgelbes bis farbloses Krystallpulver ab. Man nutschet nach dem Erkalten ab und wäscht gut mit Essigester aus. Nach dem Trocknen i. Vak. über Kaliumhydroxyd erhält man 170—180 g reines 3-Oxy-6-methyl-pyridazin-hydrobromid (XX) (über 90% d. Th.).

$C_5H_6ON_2, HBr$  (191.1) Ber. N 14.66 Br 41.82 Gef. N 14.4 Br 42.2.

b) Durch Dehydrierung von Methylpyridazinon mit Chlor: 11 g Methylpyridazinon werden in 60 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rühren bei 70° Chlor eingeleitet. Die Lösung wird rosa und scheidet bald ein schwach gefärbtes Öl ab. Wenn die Farbe nach Schmutzigbraun umschlägt, ist die Reaktion beendet. Das ausgeschiedene Öl erstarrt beim Abkühlen und Anreiben rasch. Man saugt ab, wäscht mit Essigester nach und trocknet das entstandene Hydrochlorid des Oxy-methylpyridazins i. Vak. über Kaliumhydroxyd; Ausb. 10.8 g = 75% d. Theorie. Mit ähnlichen Ausbeuten erfolgt die Reaktion auch in Chloroform oder Essigester, in wäbr. Lösung dagegen nicht.

$C_5H_6ON_2, HCl$  (146.6) Ber. Cl 24.19 Gef. Cl 24.0.

Das in der Literatur angegebene Verfahren für die Dehydrierung des Methylpyridazions liefert in nur mäßiger Ausbeute das sehr beständige Hydrat des 3-Oxy-6-methylpyridazins; Schmp. lufttrocken 112—116°. Durch Umkrystallisieren aus organischen Lösungsmitteln oder Aufbewahren i. Vak. über Calciumchlorid läßt sich das Krystallwasser nicht entfernen. Durch tagelanges Aufbewahren im Trockenschrank bei einer Temperatur wenig unterhalb des Schmelzpunktes tritt langsam Entwässerung ein, wobei schließlich der Schmp. 143°<sup>15</sup>) erreicht wird. Sofort wasserfrei erhält man die Verbindung durch Destillation i. Vak. Die wasserfreie Substanz läßt sich aus Essigester umkrystallisieren. Mit Wasser oder wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln bildet sich sofort das Hydrat.

3-Brom-6-methyl-pyridazin: 182 g rohes Oxymethylpyridazin-hydrobromid (XX) werden mit 450 g Phosphorpentabromid durch Schütteln grob vermischt und auf dem Dampfbad mit Rückflußkühler und Chlorecalcium-Rohr 5—6 Stdn. erhitzt. Die Masse wird dunkel, flüssig und schließlich wieder fest. Man trägt nach dem Erkalten in 1 kg zerstoßenes Eis ein und macht mit 50-proz. Natronlauge bei einer 30° nicht überschreitenden Temperatur (Eiskühlung!) kräftig alkalisch. Den hierbei abgeschiedenen Niederschlag, der aus anorganischen Salzen und schwarzen humusartigen Zersetzungsprodukten besteht und der meist gewisse Mengen der Bromverbindung einschließt, saugt man ab und zieht ihn 2 mal mit siedendem Äther aus. Das klare Filtrat wird 12 mal mit je etwa 200 ccm Äther erschöpfend ausgeschüttelt und die vereinigten Extrakte nach dem Trocknen über Calciumchlorid abdestilliert, zum Schluß i. Vak. bei 30—40°. Es bleiben hellorangefarbene bis rotbraune fettige Blättchen vom Schmp. 76—78° zurück. In dieser Form ist das Präparat zur weiteren Verarbeitung rein genug; Ausb. 117 g (68% d. Th.). Aus Äther + Petroläther (1 : 1, 2 mal in Ggw. von Tierkohle) erhält man schneeweiße, fettige, glänzende Blättchen vom Schmp. 78°. Die sonstigen Eigenschaften ähneln denen der Chlor-Verbindung weitgehend.

$C_6H_5N_2Br$  (173.0) Ber. N 16.19 Br 46.19 Gef. N 16.5 Br 45.7.

3-Amino-6-methyl-pyridazin (XVIII): a) 100 g 3-Brom-6-methyl-pyridazin (Rohprodukt) werden mit 1 l konz. wäßr. Ammoniaklösung in einem 2-l-Stahlautoklaven 7 Stdn. auf 160—170° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt in der S. 7 für das 3-Amino-pyridazin (XVI) beschriebenen Weise; Ausb. zwischen 30% und 50% d. Theorie.

b) 136 g rohes 3-Chlor-6-methyl-pyridazin<sup>12</sup>) werden im 500-ccm-Schüttelautoklaven 6—8 Stdn. mit 150 g flüssigem Ammoniak auf 180° erhitzt (Druck maximal 280 atü). Nach dem Abkühlen läßt man das Überschüss. Ammoniak abblasen und löst den Autoklaveneinhalt in etwa 1 l warmem Wasser. Man setzt einige Tropfen Perhydrol zu (um Fe<sup>II</sup> in Fe<sup>III</sup> überzuführen) und filtriert vom hauptsächlich aus Eisen(III)-hydroxyd bestehenden Schlamm heiß ab. Das Filtrat wird wie unter a) beschrieben aufgearbeitet und das rohe Aminomethylpyridazin von anhaftenden dunklen öligen Produkten durch Waschen mit wenig Eiswasser befreit; Ausb. 74.5 g (65% d. Th.) vom Schmp. 214—215°.

Die Base krystallisiert aus der doppelten Menge kochenden Wassers bei langsamem Abkühlen leicht in mehrere qcm großen, rechteckigen, dicken, glänzenden Platten vom Schmp. 222—223° (unkorr.). Kleine Mengen lassen sich auch unter normalem Druck unzersetzt destillieren. Beim Erwärmen zeigt die Base einen schwachen, charakteristischen, mäuseartigen Geruch. Analog anderen heterocyclischen primären Aminen gibt sie nur eine schwache Isonitrilreaktion.

$C_6H_7N_3$  (109.1) Ber. C 55.04 H 6.47 N 38.52 Gef. C 55.2 H 6.2 N 38.7.

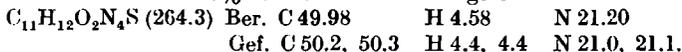
Die Acetylverbindung wurde aus 3-Amino-6-methyl-pyridazin mit Acetanhydrid in üblicher Weise bereit. Aus Wasser erhält man sie in verfilzten, dünnen Nadeln vom Schmp. 211° (unkorr.).

$C_7H_9ON_3$  (151.2) Ber. C 55.60 H 6.00 N 27.79 Gef. C 55.4 H 6.1 N 27.8.

6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazin (XXV): a) Aus 3-Amino-6-methyl-pyridazin: 10.9 g (0.1 Mol) 2 mal umkrystallisiertes Aminomethylpyridazin werden fein gepulvert in 50 ccm wasserfreiem Pyridin suspendiert und anteilweise 26 g Acetylsulfanilsäurechlorid zugegeben. Unter leichter Erwärmung und Gelbbraun-Färbung geht

alles in Lösung. Man erwärmt noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf dem Wasserbad und gießt dann die rotbraune Lösung in 200 ccm 2 n NaOH. Durch 1-stdg. Wasserdampf-Destillation wird alles Pyridin abgetrieben und zugleich die Acetyl-Gruppe versoift. Nach dem Erkalten säuert man mit konz. Salzsäure auf  $p_H$  5—6 an, wobei das Kupplungsprodukt zunächst als Öl gefällt wird, das beim Digerieren mit frischem Wasser langsam in ein gelbes, kristallines Pulver übergeht. Ausb. im Mittel 65% d. Th.; Schmp. des Rohprodukts 175—180°. Aus 40 Tln. kochendem Wasser (2 mal unter Zusatz von Tierkohle) werden dicke, quadratische Täfelchen oder wetzsteinförmige Krystalle von citronengelber Farbe und dem Schmp. 190 bis 191° (unkorr.) erhalten.

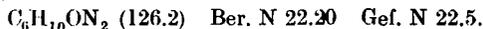
Mit Carbäthoxy-sulfanilsäurechlorid an Stelle von Acetyl-sulfanilsäurechlorid steigt die Ausbeute auf über 80% d. Th. ber. auf die eingesetzte Base.



b) Aus 3-Chlor-6-methyl-pyridazin: 1.3 g 3-Chlor-6-methyl-pyridazin, 2.1 g *N*-Acetyl-sulfanilsäureamid, 1.4 g Kaliumcarbonat und eine Messerspitze Kupferbronze werden gut vermischt und im Ölbad 20 Min. auf 220—240° (Badtemperatur) erhitzt. Die Reaktion tritt unter Aufschäumen ein. Nach dem Erkalten wird die Schmelze mit Wasser auf dem Dampfbad 1—2 Stdn. unter Zusatz von 2 n NaOH bis zur Lösung behandelt, vom Kupfer abfiltriert und mit 2 n HCl auf  $p_H$  7 eingestellt. Von den ausfallenden Schmierungen wird schnell abfiltriert, worauf aus dem Filtrat das Kupplungsprodukt, vermischt mit unverändertem Acetylsulfanilamid, auskristallisiert; Ausb. 0.6 g (19% d. Th.). Das beigemengte Acetylsulfanilamid wird durch Auskochen mit kleinen Mengen Wasser entfernt. Der in Wasser schwer lösliche Rückstand wird, wie oben beschrieben, alkalisch versoift und liefert 6-Methyl-3-sulfanilamido-pyridazin (XXV) vom Schmp. 187°, das nach Krystallform, Eigenschaften, und Misch-Schmp. mit dem unter a) erhaltenen Präparat identisch ist.

#### Derivate des 6-Äthyl-pyridazins.

6-Äthyl-pyridazinon: 64 g Homolävulinsäure-methylester<sup>19)</sup> werden mit 22.5 g Hydrazinhydrat in 60 ccm absol. Alkohol vermischt. Nach 2-tägigem Stehenlassen wird der Alkohol auf dem Dampfbad abgetrieben und der Rückstand i. Vak. destilliert. Man erhält ein dickes, rasch erstarrendes, farbloses Öl vom Sdp.<sub>11</sub> 140—142°. Ausb. 85% d. Th.; Schmp. 43°.



3-Oxy-6-äthyl-pyridazin-hydrobromid: In eine Auflösung von 60.4 g Äthylpyridazinon in 250 ccm Essigester werden unter Umschütteln 25 ccm Brom teilweise eingetragen. Man erwärmt gelinde, worauf bei etwa 70° die Reaktion spontan unter Ausstoßung von Strömen Bromwasserstoff einsetzt. Die Reaktion wird durch gelegentliches Kühlen mit Eis gemäßigt. Nach Stehenlassen über Nacht haben sich reichlich Krystallkrusten abgeschieden, die abgesaugt, mit Essigester gewaschen und über Kaliumhydroxyd i. Vak. getrocknet werden. Schmp. 107—112° (völlig klar erst bei 125°). Aus der Mutterlauge läßt sich noch eine kleine Menge durch Fällen mit Äther gewinnen; Ausb. 90% d. Theorie.



3-Chlor-6-äthyl-pyridazin: 73.4 g des obigen Hydrobromids werden mit 200 ccm Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Stdn. erwärmt, wobei alles unter lebhafter Gasentwicklung in Lösung geht. Man destilliert dann 110 ccm Phosphoroxychlorid i. Vak. bei einer 70° nicht übersteigenden Temperatur ab und gießt den rotbraunen sirupösen Rückstand auf 400 g zerstoßenes Eis unter Außenkühlung mit Eiskochsalz-Mischung. Bei einer 20° nicht übersteigenden Temperatur wird mit 150 ccm

<sup>19)</sup> Dargestellt nach P. Clutterbuck u. H. Raper (Biochem. Journ. 19, 393 [1925]) aus Äthylzinkjodid und Bernsteinsäure-methylesterchlorid; Ausb. 67% d. Theorie. Das Verfahren von A. Tschitschibabin (C. 1932 I, 3409), das bei den höheren Homologen gut gelingt, liefert hier nur eine Ausbeute von 24% d. Theorie.

50-proz. Natronlauge neutralisiert. Die zunächst ausgefallenen Harze werden durch eine Glassinternutsche abgetrennt; das sich dann ölig abscheidende 3-Chlor-äthyl-pyridazin erstarrt bald. Man saugt ab und wäscht mit kaltem Wasser. Aus der Mutterlauge wird ein weiterer Anteil durch 2-maliges Ausschütteln mit je 300 ccm Äther erhalten. Die erste Fraktion wird in 150 ccm Äther gelöst und filtriert; die äther. Lösungen werden vereinigt und das Lösungsmittel abdestilliert. Rohausb. 85% d. Th.; Schmp. 45–46°. Aus Benzin (Sdp. 80–90°) unter Zusatz von Tierkohle glänzende Blättchen vom Schmp. 47°.  $C_6H_7N_2Cl$  (142.6) Ber. Cl 24.88 N 19.66 Gef. Cl 24.5 N 19.9.

3-Amino-6-äthyl-pyridazin (XXII): 38 g 3-Chlor-6-äthyl-pyridazin werden mit 150 g flüssigem Ammoniak im Hochdruckautoklaven 8 Stdn. bei 180–200° geschüttelt. Die Aufarbeitung geschieht in der für die Homologen beschriebenen Weise und liefert 50% d. Th. Ausbeute. Aus Pyridin farblose glänzende Platten vom Schmp. 150° (unkorr.).

$C_6H_9N_3$  (123.2) Ber. C 58.51 H 7.37 N 34.12  
Gef. C 58.2, 58.3 H 7.6, 7.7 N 34.3, 34.3.

6-Äthyl-3-sulfanilamido-pyridazin (XXVI): 14.5 g 3-Amino-6-äthyl-pyridazin in 50 ccm wasserfreiem Pyridin werden mit 36 g Carbäthoxy-sulfanilsäurechlorid in gleicher Weise wie das Methylhomologe umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält das Kupplungsprodukt als ein rasch krystallisierendes hellgelbes Harz vom Schmp. 156–159° in einer Ausbeute von 74% der Theorie. Aus der 60-fachen Menge kochendem Wasser (Zusatz von Tierkohle) schwefelgelbe sternförmig angeordnete Prismen vom Schmp. 160° (unkorr.), die in allen ihren Eigenschaften den Homologen sehr ähnlich sind.

$C_{12}H_{14}O_2N_4S$  (278.3) Ber. C 51.79 H 5.07 N 20.13 S 11.52  
Gef. C 51.8, 51.6 H 5.1, 5.1 N 19.7 S 11.5, 11.8.

#### Derivate des 6-Phenyl-pyridazins.

3-Amino-6-phenyl-pyridazin (XXIII): 54 g 3-Chlor-6-phenyl-pyridazin<sup>14</sup> werden mit 150 g flüssigem Ammoniak 14 Stdn. bei 190–220° geschüttelt. Nach dem Erkalten und Abblasen des Ammoniaks wird der Autoklaveninhalt in 600 ccm verd. Salzsäure heiß gelöst und die Base durch Neutralisation mit 2 n NaOH gefällt. Das noch mit Eisenoxyd verunreinigte Rohprodukt wird mit 250 ccm Alkohol ausgezogen, die Lösung heiß filtriert und mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, worauf das 3-Amino-6-phenyl-pyridazin in blaßgrauen, glänzenden Blättchen vom Schmp. 149° auskrystallisiert; Ausb. 74% d. Theorie. Aus der 50-fachen Menge Wasser umkrystallisiert Schmp. 152° (unkorr.).

$C_{10}H_9N_3$  (171.2) Ber. N 24.54 Gef. N 24.5.

6-Phenyl-3-sulfanilamido-pyridazin (XXVII): 17.1 g Aminophenylpyridazin werden in 50 ccm wasserfreiem Pyridin mit 30 g Acetyl-sulfanilsäurechlorid wie für die Homologen beschrieben umgesetzt. Ausb. 83% d. Th.; hellgelbes, krystallines Pulver vom Schmp. 220–225°. Zur Reinigung wird die in Wasser recht schwer lösliche Verbindung aus verd. Essigsäure umkrystallisiert, wobei kurze hellgelbe Säulen und dicke Täfelchen vom Schmp. 225° erhalten werden.

$C_{16}H_{14}O_2N_4S$  (326.4) Ber. C 58.87 H 4.32 N 17.17 S 9.82  
Gef. C 59.1 H 4.5 N 17.5 S 10.2.

Nachtrag bei der Korrektur am 28. 5. 1948.

Infolge der Zeitumstände sind mir die Arbeiten von Anderson, Faith, Musson, Roblin und Winneck (Journ. Amer. chem. Soc. 64, 2902 [1942]) und von W. C. Overend und L. F. Wiggins, (Journ. chem. Soc. 1947, 239) erst jetzt bekannt geworden, in denen einige der in dieser Arbeit erwähnten Verbindungen ebenfalls beschrieben wurden.