

14. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

4. Mitteilung¹⁾.

Pyridazine I.

Derivate des cyclischen Maleinsäure- und Citraconsäure-hydrazids

von J. Druey, Kd. Meier und K. Eichenberger.

(28. XI. 53.)

In der 2. Mitteilung dieser Reihe²⁾ führten wir aus, dass das Ringsystem der Phtalazine noch keine Verwendung für synthetische Arzneimittel gefunden habe. Inzwischen gelangten das 1-Hydrazino-phtalazin unter dem Namen „Apresolin“ und das 1,4-Dihydrazino-phtalazin mit der Bezeichnung „Nepresol“ als neuartige blutdrucksenkende Präparate in den Handel. Da auch unter den einfacheren Pyridazinen Verbindungen von pharmakologischem Interesse gefunden wurden³⁾, schien es uns erwünscht, zunächst einmal mit diesem Ringsystem breiter angelegte Untersuchungen anzustellen, in der Hoffnung, weitere praktisch verwertbare pharmakologische Effekte aufzufinden.

Dieser Plan erschien um so verlockender, als die Pyridazine trotz ihrer einfachen Struktur chemisch noch erstaunlich wenig bearbeitet waren. Hält man sich die Fülle des Schrifttums beispielsweise über die in der Arzneimittelsynthese und Biochemie viel bearbeiteten Pyrimidine oder Pyrazole vor Augen, so erscheint es kaum glaubhaft, dass über das strukturell so nah verwandte System der Pyridazine erst etwa 160 Arbeiten bekannt wurden. Der Anreiz, dieses Gebiet auszubauen, bot sich daher auch vom rein chemischen Standpunkt aus. Wir werden in der Folge in einer Reihe von Publikationen darüber berichten.

Das cyclische Maleinsäure-hydrazid (**1**) (siehe Tab. I), welches wir zur Darstellung einfacher Pyridazine zunächst heranzogen, stellten erstmals *Curtius & Foersterling*³⁾ aus Maleinsäure-anhydrid und Hydrazin her. Die Substanz gewann Interesse, als *Schoene & Hoffmann*⁴⁾ ihren charakteristischen Effekt auf das Pflanzenwachstum entdeckten. Als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Pyridazin verwendeten es *Mizzoni & Spoerri*⁵⁾, indem sie es mit Phosphoroxychlorid zum 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) chlorierten und dann die Chloratome katalytisch mit Palladium und Wasserstoff entfernten.

¹⁾ 3. Mitt., *J. Druey & A. Hüni*, Helv. **35**, 2301 (1952).

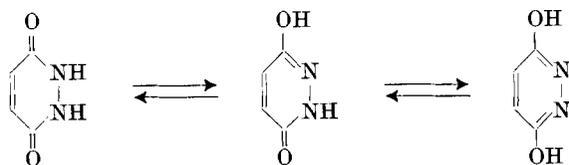
²⁾ *J. Druey & B. H. Ringier*, Helv. **34**, 195 (1951).

³⁾ *Th. Curtius & H. A. Foersterling*, J. pr. **51**, 391 (1895).

⁴⁾ *D. L. Schoene & O. L. Hoffmann*, Science **109**, 588 (1949).

⁵⁾ *R. H. Mizzi & P. E. Spoerri*, Am. Soc. **73**, 1873 (1951).

Das cyclische Maleinsäure-hydrazid kann in drei tautomeren Formen vorliegen.



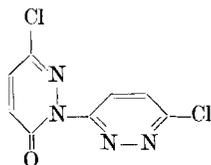
Aus spektrographischen Messungen¹⁾ schliessen wir, dass die Oxy-pyridazon-Form im kristallinen Zustand die bevorzugte ist.

Der Austausch der Hydroxyle gegen Chlor verläuft nach der Vorschrift von *Mizzoni & Spoerri*²⁾ mit über 80-proz. Ausbeute. *Mizzoni* reinigte das Produkt durch Sublimation im Vakuum.

Im Rahmen einer grösseren Untersuchung über UV.- und IR.-Spektren von Pyridazinen¹⁾ wurde bei unserem durch Umkristallisieren in Cyclohexan gewonnenen Muster von 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) eine Bande bei 5,9 μ festgestellt, die auf die Anwesenheit einer C=O-Gruppe schliessen liess (Fig. 1). Durch weiteres Umkristallisieren aus viel Isopropyläther reicherte sich die Verunreinigung an, wie aus der Zunahme der relativen Intensität der Banden bei 5,90 μ , 6,25 μ , 7,13 μ , 7,50 μ , 7,70 μ und 9,22 μ hervorgeht (Fig. 2)³⁾.

Durch Sublimation des umkristallisierten Rohproduktes gelang es, das Nebenprodukt zu fassen. Das Sublimat bestand aus reinem 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) (Fig. 3), der Rückstand aus einer neuen Verbindung vom Smp. 150–151°. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab einen Wert von 244, und die Analyse stimmte auf die Bruttoformel $C_8H_4ON_4Cl_2$. Im UV.-Spektrum zeigt sie ein λ_{max} bei 308 m μ ($\epsilon = 2800$) und im IR.-Spektrum eine ausgeprägte Carbonyl-Bande bei 5,90 μ (Fig. 4).

Auf Grund dieser Tatsachen schreiben wir der neuen Verbindung die Formel eines 1-(3'-Chlor-6'-pyridazyl)-3-chlor-pyridazon-(6) zu.



Das 3,6-Dibrom-pyridazin (**3**) erhält man durch Bromierung des Maleinsäure-hydrazids mit Phosphorpentabromid.

¹⁾ Vgl. hierüber eine spätere Mitteilung.

²⁾ *R. H. Mizzi & P. E. Spoerri*, *Am. Soc.* **73**, 1873 (1951).

³⁾ Die Aufnahme und Interpretation der IR.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. *E. Ganz* aus unsern physikalischen Laboratorien.

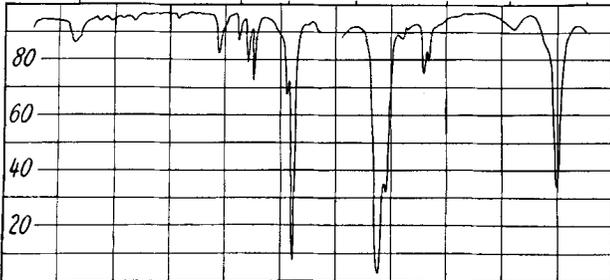
5000 cm^{-1} 3000 2000 1600 1400 1200 1000 900 800

Fig. 1.
Siehe Text.

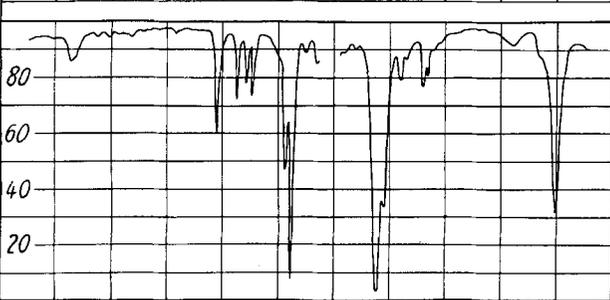


Fig. 2.
Siehe Text.

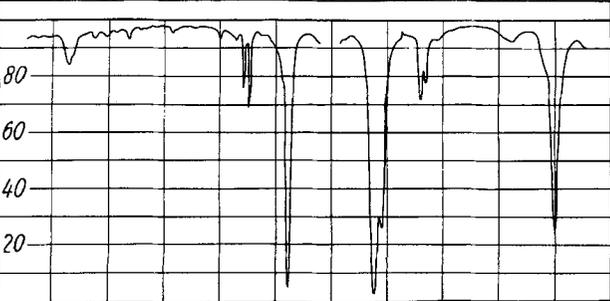


Fig. 3.
3,6-Dichlor-
pyridazin.

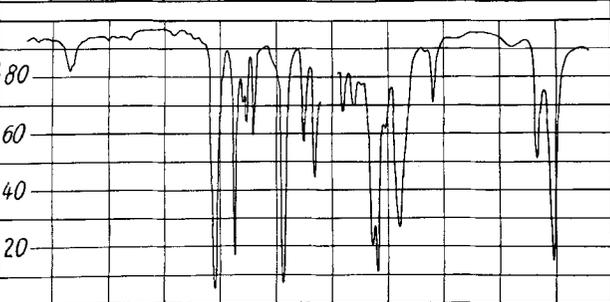


Fig. 4.
1-(3'-Chlor-6'-
pyridazyl)-3-chlor-
pyridazon-(6).

Die Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen; NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Speed 2 min./ μ , Suppression 1. Schichtdicke 0,216 mm, C_M ca. 0,20, Lösungsmittel Methylenchlorid, kompensiert mit reinem Lösungsmittel.

3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

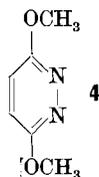
In den 3,6-Dihalogen-pyridazinen **2** und **3** ist ein Halogenatom ziemlich reaktionsfähig, während der Austausch des zweiten Halogens wesentlich schärfere Bedingungen verlangt. Durch kurzes Kochen mit 2-n. Natronlauge wird z. B. das 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) glatt zum 3-Oxy-6-chlor-pyridazin (**27**) verseift; das zweite Chlor-Atom wird auch bei mehrstündigem Kochen kaum angegriffen.

Eine Erklärung für dieses Verhalten könnte in dem verschieden starken elektro-meren Effekt des Halogens und der Oxy-Gruppe bzw. der Methoxy- oder Amino-Gruppe (siehe weiter unten) gefunden werden. Die bimolekulare nukleophile Austauschreaktion durch die Oxy-, Methoxy- oder Amino-Gruppe wird durch das ortho-ständige N erleichtert. Dieser Erleichterung der Reaktion wirkt bei der Mono-Substitution der relativ schwache positive konjugative Effekt des Halogens, bei der Disubstitution der viel stärkere des Hydroxyls bzw. Methoxyls oder Amins entgegen, so dass der Ersatz des zweiten Halogens erschwert wird.

Durch Umsetzung des Dichlorpyridazins (**2**) mit einem Äquivalent eines Natriumalkoholats (oder Natriumphenolats) erhält man die entsprechenden Monoäther in guter Ausbeute. Dabei reagiert z. B. Natrium-methylat spontan unter Wärmeentwicklung, während mit Natrium-tert.-butylat auf 120° erhitzt werden musste (Tab. II, **28–31**). Das restliche Chloratom kann katalytisch mit Palladium-Kohle unter Bildung von 3-Alkoxy-pyridazinen (**32**) entfernt werden.

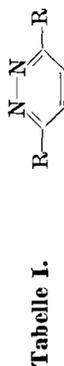
Wird das 3,6-Dichlor-pyridazin mit etwas mehr als zwei Äquivalenten Natriumalkoholat auf 120–140° erhitzt, dann erhält man die entsprechenden 3,6-Diäther (Tab. I).

Diese Reihe wurde etwas weiter ausgebaut, weil unter den 3,6-Dialkoxy-pyridazinen überraschenderweise antikonvulsive Eigenschaften gefunden wurden. So erwies sich das Dimethoxy-Derivat (**4**) als sehr wirksam gegen den Elektroschock (Mäuse). Überraschend ist dieser Befund insofern, als alle bisher in der Praxis verwendeten Verbindungen mit diesem Effekt Amid-Struktur (offen oder im Ring) besitzen.



Der asymmetrische Di-äther **33** wurde durch Umsetzung des 3-Chlor-6-methoxy-pyridazins (**28**) mit Natriumphenolat bei 125–130° hergestellt.

Der Ersatz eines Chlor-Atoms im 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) gegen die Amino-, Piperidino- oder Hydrazino-Gruppe mit konz. Ammoniak bzw. Piperidin oder Hydrazinhydrat erfolgte bei Temperaturen um 100° (Tab. II, Verb. **34–37**).



Nr.	R	Sdp./mm Hg	Smp.	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
1	-OH		~ 290° Zers.	C ₈ H ₈ O ₂ N ₂	42,86	3,60	24,99	43,22	3,88	24,62
2	-Cl		69-70°	C ₈ H ₇ N ₂ Cl ₂	1)	—	18,80	1)	—	18,82
3	-Br		117-118°	C ₈ H ₇ N ₂ Br ₂	—	—	—	—	—	—
4	-O-CH ₃		106-107°	C ₉ H ₉ O ₂ N ₂	51,42	5,75	—	51,23	5,51	—
5	-O-C ₂ H ₅		51-52°	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₂	57,13	7,19	16,66	56,84	6,94	16,46
6	-O-C ₃ H ₇		41-43°	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂	61,20	8,22	—	61,20	8,13	—
7	-O-CH(CH ₃) ₂		25-28°	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₂	—	—	14,28	—	—	14,19
8	-O-C ₂ H ₅	120-122°/11	—	C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	64,25	8,99	—	64,36	8,82	—
9	-O-C(CH ₃) ₃	163-166°/11	76-78°	C ₁₂ H ₂₀ O ₂ N ₂	64,25	8,99	—	64,76	8,96	—
10	-O-C ₆ H ₁₃	122-124°/11	41-42°	C ₁₆ H ₂₈ O ₂ N ₂	68,53	10,07	—	68,50	9,93	—
11	-O-CH ₂ -CH=CH ₂	155-158°/0,1	46-48°	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₂	62,48	6,29	—	62,32	6,03	—
12	-O-C ₆ H ₅	140-146°/11	140-141°	C ₁₆ H ₁₂ O ₂ N ₂	—	—	10,60	—	—	10,76
13	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅		134°	C ₁₈ H ₁₆ O ₂ N ₂	47,99	—	9,58	47,71	5,89	9,63
14	-O-CH ₂ -CH ₂ OH		131-132°	C ₈ H ₁₂ O ₄ N ₂	52,16	6,57	—	52,48	6,61	—
15	-O-C ₂ H ₄ -O-CH ₃		55-56°	C ₁₀ H ₁₆ O ₂ N ₂	56,23	7,87	15,21	55,98	7,81	15,18
16	-O-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅		71-73°	C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₂	53,15	7,65	10,93	53,34	7,83	10,91
17	-O-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅ -O-CH ₃		44-45°	C ₁₄ H ₂₄ O ₄ N ₂	—	—	—	—	—	—
18	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	139-142°(0,1 ²)	211-212° ³)	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ N ₄	—	—	—	—	—	—
19	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	162-171°(0,1 ²)	215-220° ⁴)	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ N ₄ ·2CH ₃ J	—	—	—	—	—	—
20	-N(CH ₃) ₂		132-134°	C ₈ H ₁₄ N ₄	—	—	—	—	—	—
21	-N		115-116°	C ₁₄ H ₂₂ N ₄	68,25	9,00	22,74	63,39	9,14	22,83
22	-NH-NH ₂		193-195° Zers.	C ₈ H ₈ N ₆ ·1/2H ₂ SO ₄	25,39	4,80	—	25,00	4,93	—
			~ 215° Zers.	C ₈ H ₈ N ₆ ·HNO ₃	—	—	48,26	—	—	48,50
23	-NH-N=C(CH ₃) ₂		~ 191-192° Zers.	C ₈ H ₁₀ N ₆	54,52	7,32	—	54,39	7,45	—
24	-SH		~ 250° Zers.	C ₈ H ₈ N ₆ S ₂	33,31	2,80	19,43	33,34	2,90	19,24
25	-S-CO-CH ₃		> 230° Zers.	C ₈ H ₈ O ₂ N ₆ S ₂	42,09	3,52	—	42,62	3,54	—
26	-S-CH ₃		126-127°	C ₈ H ₈ N ₆ S ₂	—	—	16,22	—	—	16,07

¹) Cl; ber. 47,60%, gef. 47,21%.

²) Freie Base. ³) Dihydrochlorid.

⁴) Dijodmethylat; J ber. 42,71%, gef. 42,85%.

Über basische Diäther dieser Art wurde von E. A. Steck am Herbst-Meeting 1953 der Am. Chem. Soc. in Chicago berichtet (Abstracts S. 23N).

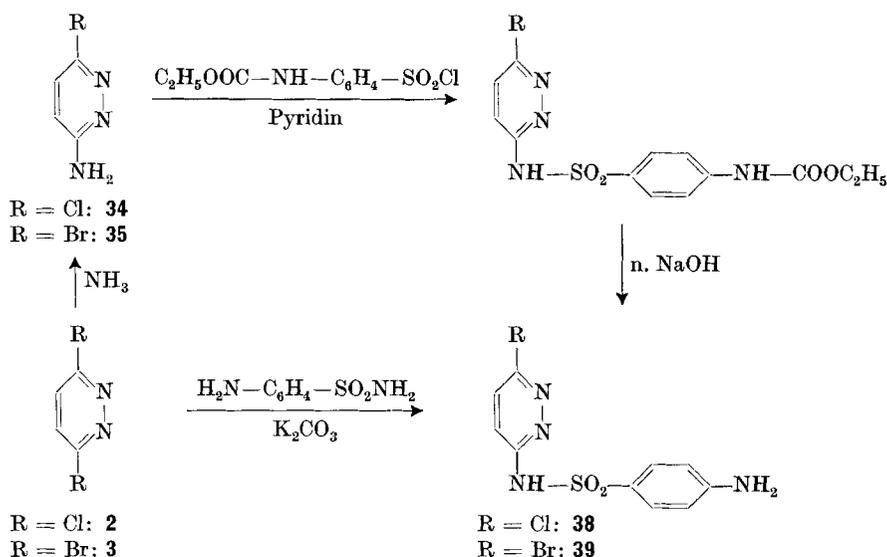
Tabelle II.



Nr.	R ₁	R ₂	Smp. (Sdp.)	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
27	-Cl		138-140°	C ₉ H ₉ ON ₂ Cl _{1/2} H ₂ O	34,50	2,88	20,10	34,38	2,68	20,04
28	-OCH ₃		90°	C ₈ H ₉ ON ₂ Cl	—	—	19,38	—	—	19,13
29	-O-CH(CH ₃) ₂		83-84°	C ₇ H ₉ ON ₂ Cl	—	—	—	—	—	—
30	-O-C(CH ₃) ₃		90-92°	C ₆ H ₁₁ ON ₂ Cl	51,48	5,94	—	51,29	5,68	—
31	-O-CH ₃		103-104°	C ₈ H ₉ ON ₂ Br	31,77	2,63	—	31,78	2,90	—
32	-O-CH(CH ₃) ₂		Base: Sdp. 96-101°/12 mm Hydrochlorid: Smp. 115-117°	C ₇ H ₁₀ ON ₂	60,85	7,30	—	60,53	7,28	—
33	-OCH ₃		100-101°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂	65,33	4,98	13,86	65,42	5,04	14,15
34	-Cl		~210° Zers.	C ₄ H ₄ N ₃ Cl	—	—	32,14	—	—	32,16
35	-Br		>180° Zers.	C ₃ H ₄ N ₃ Br	—	—	—	—	—	—
36	-Cl		82-83°	C ₉ H ₁₂ N ₃ Cl	—	—	21,26	—	—	21,00
37	-Cl	-NH-NH ₂	Base: 137-138° Hydrochlorid: >250° Zers.	C ₄ H ₃ N ₄ Cl	33,23	3,49	38,76	33,55	3,82	38,70
38	-Cl		190-191°	C ₁₀ H ₉ O ₂ N ₄ ClS	42,18	3,19	19,68	42,44	3,44	19,54
39	-Br		>200° Zers.	C ₁₀ H ₉ O ₂ N ₄ BrS	—	—	17,02	—	—	17,16
40	-OH	-SH	157-158°	C ₄ H ₄ ON ₂ S	37,49	3,15	21,86	37,40	3,28	21,64
41	-Cl	-SH	130-140° Zers.	C ₄ H ₃ N ₂ SCl	32,77	2,06	—	32,86	2,24	—
42	-SH	-S-CO-CH ₃	152-153°	C ₆ H ₆ ON ₂ S ₂	38,69	3,25	—	39,07	3,34	—

Besonderes Interesse verdienen dabei die beiden 3-Amino-6-halogen-pyridazine **34** und **35**. Durch Umsetzung mit p-Carbäthoxy-amino-benzolsulfochlorid in Pyridin und nachfolgender Verseifung der Carbäthoxyamino-Gruppe erhielten wir das 3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-6-chlor-pyridazin (**38**) und das 3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-6-brom-pyridazin (**39**). Diese im Gegensatz zu den üblichen Sulfanilamiden gelb gefärbten Verbindungen haben vorzügliche antibakterielle Eigenschaften (Mäuse in vivo) und zeichnen sich zudem durch das niedrige pH (7,9) ihrer Alkalisalz-Lösungen aus.

Das Chlor-Derivat **38** wurde auch direkt durch mehrstündiges Erhitzen von 3,6-Dichlorpyridazin (**2**) mit p-Amino-benzol-sulfonamid und wasserfreiem Kaliumcarbonat erhalten.



Die Umsetzung beider Chlor-Atome des 3,6-Dichlor-pyridazins mit Aminoverbindungen erfolgt bei 170–180° mit guten Ausbeuten (**20** und **21**). Das pharmakologisch interessierende 3,6-Dihydrazino-pyridazin (**22**) stellt man jedoch vorteilhafterweise über das 3,6-Dimercapto-pyridazin (**24**) her, welches aus dem 3,6-Dichlor-pyridazin durch Erhitzen mit alkoholischer Kalium-hydrogensulfid-Lösung auf 140–150° gut zugänglich ist. Beim Kochen des 3,6-Dimercapto-pyridazins (**24**)

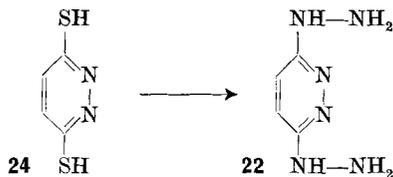
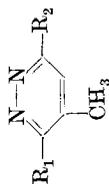
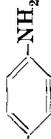


Tabelle III.



Nr.	R ₁	R ₂	Smp. (Sdp.)	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
43	-OH	-OH	~275° Zers.	C ₃ H ₆ O ₂ N ₂	47,62	4,80	22,22	47,37	4,94	22,49
44	-Cl	-Cl	85-87°	C ₃ H ₄ N ₂ Cl ₂	—	—	—	—	—	—
45	-OCH ₃	-OCH ₃	83-84°	C ₇ H ₁₀ O ₂ N ₂	54,53	6,54	18,17	54,31	6,28	18,35
46	-O-CH(CH ₃) ₂	-O-CH(CH ₃) ₂	Sdp. 127-128°/11 mm	C ₁₁ H ₁₈ O ₂ N ₂	62,83	8,63	—	62,58	8,79	—
47	-SH	-SH	~175-180° Zers.	C ₃ H ₆ N ₂ S ₂	37,95	3,82	—	37,84	3,87	—
48	-Cl ¹⁾	-NH ₂	70- 75°	C ₅ H ₆ N ₃ Cl	—	—	—	—	—	—
49	-Cl ¹⁾	-NH-SO ₂ - 	~210-214°	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₄ ClS	44,23	3,71	18,76	44,09	3,66	18,66

1) Stellung des Methyls in 4 oder 5!

mit alkoholischer Hydrazinhydrat-Lösung entsteht unter Abspaltung vom Schwefelwasserstoff das 3,6-Dihydrazino-pyridazin (**22**) in guter Ausbeute. Sein saures Sulfat und sein Nitrat sind gut kristallisierte Verbindungen. Durch Kochen mit Aceton wurde die Diisopropyliden-Verbindung **23** erhalten.

Das 3,6-Dihydrazino-pyridazin (**22**) entspricht in seinen langanhaltenden blutdrucksenkenden Eigenschaften im Tierversuch weitgehend dem analogen 1,4-Dihydrazino-phtalazin (Nepresol) oder ist ihm quantitativ sogar überlegen.

Das oben erwähnte 3,6-Dimercapto-pyridazin (**24**) wurde mit Acetylchlorid in die Mono- und die Di-acetyl-Verbindung **42** und **25** übergeführt. Da das Mono-acetyl-Derivat **42** schon durch kurzes Erhitzen mit Natriumhydrogencarbonat glatt zum Ausgangsmaterial verseift wird, formulieren wir es als S-Acetyl-Verbindung. Methylierung mit Methyljodid und Alkali ergab das 3,6-Di-methylmercapto-pyridazin (**26**). Dass die Methylierung am S und nicht etwa am Ring-N erfolgt, wurde durch Vergleich mit dem aus 3,6-Dichlorpyridazin (**2**) und Natrium-methylmercaptid erhaltenen Produkt bewiesen.

Bei der entsprechenden 3,6-Dioxy-Verbindung **1** (cycl. Maleinsäure-hydrazid) geht die Methylierung in komplexerer Weise vor sich¹).

Das 3-Mercapto-6-chlor-pyridazin (**41**) wurde aus dem 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**) durch Behandlung mit alkoholischer Kaliumhydrogensulfid-Lösung bei Raumtemperatur, das 3-Mercapto-6-oxy-pyridazin (**40**) aus dem 3-Chlor-6-oxy-pyridazin (**27**) bei 120–130° erhalten.

In der Tab. III sind die Derivate des cyclischen Citraconsäure-hydrazids aufgeführt, die auf analoge Weise wie die Maleinsäure-Derivate erhalten wurden.

Im weiteren stellten wir durch katalytische Enthalogenieung des 3,6-Dichlor-4-methyl-pyridazins (**44**) das 4-Methyl-pyridazin her. Dieses oxydierten wir mit Kaliumpermanganat zur Pyridazin-4-carbonsäure und stellten daraus über den Methylester das Pyridazin-4-carbonsäure-hydrazid her, welches sich jedoch gegen Tbc als unwirksam erwies²).

Die Prüfungen auf pharmakologische und chemotherapeutische Wirksamkeit wurden in unserer biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. *Rolf Meier*) durchgeführt. Wir danken im besonderen den Herren Dr. *Gross*, Dr. *Kradolfer*, Dr. *Neipp* und Dr. *Tripod*.

¹) Über Alkylierungen in dieser Reihe soll in einer späteren Publikation berichtet werden.

²) Das gleiche Resultat wurde kürzlich durch *E. F. Rogers* und Mitarbeiter, die die Pyridazin-4-carbonsäure durch Decarboxylierung der 4,5-Dicarbonsäure herstellten, publiziert. *Am. Soc.* **75**, 4086 (1953). — Nach einer privaten Mitteilung hat *H. R. Mizzoni* das Pyridazin-4-carbonsäure-hydrazid auf dem gleichen Weg wie wir hergestellt. Wir verzichten deshalb auf Wiedergabe unserer experimentellen Befunde.

Experimenteller Teil¹⁾.

Cycl. Maleinsäure-hydrazid (1) und 3,6-Dichlor-pyridazin (2): Darstellung nach *Mizzoni & Spoerri*. Vgl. dazu den theor. Teil unserer Arbeit, S. 121 und 122.

Cycl. Citraconsäure-hydrazid (43): Herstellung analog Maleinsäure-hydrazid (1). Ausbeute 90%. Smp. ca. 275° unter starker Zers.

3,6-Dibrom-pyridazin (3): 9 g Maleinsäure-hydrazid (1) wurden mit 70 g Phosphorpentabromid verrieben und das Gemisch 1½ Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Es verflüssigte sich anfänglich, wurde dann aber wieder fest. Es wurde mit Eiswasser zersetzt, der feste Niederschlag abgenutscht und mit kaltem Wasser gewaschen. Erhalten 16 g 3,6-Dibrom-pyridazin vom Smp. 115–117°. Aus Alkohol umkristallisiert Smp. 117–118°.

Derivate Tabelle I.

3,6-Dimethoxy-pyridazin (4): 14,9 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden vorsichtig in eine Natriummethylat-Lösung aus 4,6 g Natrium und 100 cm³ Methylalkohol eingetragen und 6 Std. auf 120–130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde von gebildetem Natriumchlorid abgenutscht und nach dem Abdestillieren des Methanols der Rückstand aus 50 cm³ Wasser umgelöst. Erhalten: 12 g 3,6-Dimethoxy-pyridazin (4) vom Smp. 108°.

Analog wurden die Diäther 5–8, 11 und 13 hergestellt.

3,6-Di-tert.-butoxy-pyridazin (9): 11,1 g (0,15 Mol) tert. Butylalkohol in 70 cm³ abs. Xylol wurden mit 4,35 g (0,15 Mol) Natriumamid auf dem Wasserbad erhitzt, bis kein Ammoniak mehr entwich. Dann wurden 7,45 g (0,05 Mol) 3,6-Dichlor-pyridazin zugegeben und das Gemisch 6 Std. im Ölbad auf 150–160° erhitzt. Vom Kochsalz wurde abgenutscht, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen usw. Das Rohprodukt wurde im Vakuum destilliert: 6,5 g vom Sdp. 122–124°/11 mm, Smp. 73–77°. Aus Petroläther umkristallisiert: Smp. 76–78°.

3,6-Di-(β-oxy-äthoxy)-pyridazin (14): 5 g Natrium wurden in 120 cm³ abs. Alkohol gelöst, dann wurden 12,5 g Äthylenglykol zugefügt und das Gemisch im Vakuum zur Trockne abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 80–100° in 100 cm³ Glykol gelöst und mit 14,9 g 3,6-Dichlor-pyridazin 2 Std. am Rückfluss gekocht. Das Gemisch goss man in 600 cm³ Wasser und fällte das Produkt durch Zusatz von fester Pottasche aus. Es wurde in Chloroform aufgenommen usw. Nach dem Umkristallisieren aus Methyläthylketon und Chloroform Smp. 131–132°. Erhalten: 5,6 g.

3,6-Diphenoxy-pyridazin (12): 2,3 g Natrium wurden in 100 g Phenol auf dem Wasserbad gelöst, mit 7,45 g 3,6-Dichlor-pyridazin versetzt und das Gemisch 6 Std. im Ölbad auf 150–160° erhitzt. Dann wurde es in der Kälte mit überschüssiger 2-n. Natronlauge behandelt, mit Äther extrahiert usw. Der Äther-Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 10,5 g 3,6-Diphenoxy-pyridazin (12) vom Smp. 140–141°.

3,6-Di-(3'-oxa-pentoxy)-pyridazin (16): 30 g Natrium wurden in 400 cm³ abs. Glykol-monoäthyl-äther unter Stickstoff gelöst; hierauf wurde eine Lösung von 97 g 3,6-Dichlor-pyridazin in 250 g Glykol-monoäthyl-äther zugegeben. Nach sechsstündigem Erhitzen auf 135–145° wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen usw. Ausbeute quantitativ. Smp. 70–72°. Eine Probe nochmals aus Petroläther umkristallisiert schmolz bei 72–73°.

Analog hergestellt: 15 und 17.

3,6-Di-(β-dimethylamino-äthoxy)-pyridazin (18): 0,92 g Natrium wurden in 20 cm³ Dimethylamino-äthanol gelöst, mit 2,98 g 3,6-Dichlor-pyridazin versetzt und das Gemisch 4 Std. im Ölbad auf 140–145° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert: 3,3 g, Sdp. 162–171°/0,1 mm. Das auf übliche Weise hergestellte Di-hydrochlorid schmolz, aus Alkohol umkristallisiert, bei 211–212°.

¹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Analysen siehe Tab. I–III.

3,6-Di-(β -diäthylamino-äthoxy)-pyridazin (19): Herstellung analog 18.

Di-jodmethylat. 4 g Base 19, gelöst in 30 cm³ Methanol, wurden mit 2,5 cm³ Methyljodid in 10 cm³ Methanol 15 Min. am Rückfluss gekocht. Erhalten: 6 g Di-jodmethylat vom Smp. 215–220°.

3,6-Bis-dimethylamino-pyridazin (20): 19 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden mit 100 cm³ 35-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung im Stahlrohr 10 Std. auf 170° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand in Äther aufgenommen, die Äther-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol bei 140–142°. Ausbeute 9,5 g.

3,6-Dipiperidino-pyridazin (21): 3 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden in 10 cm³ Piperidin gelöst und 6 Std. im Rohr auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser angerieben, abgesaugt und aus Cyclohexan umkristallisiert. Erhalten: 3,7 g vom Smp. 115–116°.

3,6-Dimercapto-pyridazin (24): 10 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden mit 110 cm³ 2-n. alkoholischer Kaliumhydrogensulfid-Lösung im Bombenrohr 6 Std. auf 140–150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde abgenutscht, der Nutscheninhalt in 150 cm³ warmem Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle filtriert und die Dimercapto-Verbindung bei ca. 50° mit Salzsäure 1:1 ausgefällt. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und bei 60° getrocknet. Smp. 220–240° unter Zers. Weitere Reinigung durch Auflösen in Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Filtration und Ausfällen mit verd. Salzsäure. Ausbeute 5,5 g, Smp. 230–240° (Zers.).

Mono-acetyl-Verbindung 42 (siehe Tab. II): 22 g 3,6-Dimercapto-pyridazin (24) wurden in 25 cm³ Acetylchlorid 5 Min. am Rückfluss gekocht, wobei es unter Salzsäure-Abspaltung in Lösung ging. Nach 1–2 Min. kristallisierten 1,8 g filzige Nadeln aus, die aus Benzol nochmals umkristallisiert wurden. Smp. 152–153°.

Di-acetyl-Verbindung 25: Bei mehrstündigem Kochen mit Acetylchlorid entsteht das leichter lösliche Diacetyl-Derivat vom Smp. 123–124° (umkristallisiert aus Benzol).

3,6-Di-(methylmercapto)-pyridazin (26): a) 1,44 g 3,6-Dimercapto-pyridazin (24) wurden mit einer Lösung von 1,2 g Kaliumhydroxyd in 25 cm³ Methanol mit 1,65 cm³ Methyljodid 20 Min. am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen in Eis kristallisierten 1,4 g Nadeln, die aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert wurden. Smp. 126–127°.

b) 5 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden mit 25 cm³ einer 26,6-proz. benzolischen Methylmercaptan-Lösung, 80 cm³ Benzol und 1,8 g Natrium 3 Std. auf 60–65° erwärmt. Dann wurden nochmals 10 cm³ 26,6-proz. Methylmercaptan-Lösung zugesetzt und weitere 6 Std. bei 60–65° gehalten. Nach Zerstörung des Natriumüberschusses mit wenig Alkohol wurde mit Wasser versetzt und zweimal mit Benzol extrahiert. Die Benzol-Lösung ergab 3,8 g kristallisierten Rückstand, der nach nochmaligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol 3,1 g des oben beschriebenen Produkts vom Smp. 128–129° lieferte. (Keine Smp.-Depression bei der Mischprobe.)

3,6-Dihydrazino-pyridazin (22): 2 g 3,6-Dimercapto-pyridazin (24) wurden mit 10 cm³ Hydrazinhydrat in 10 cm³ abs. Alkohol 6 Std. am Rückfluss gekocht, wobei Schwefelwasserstoff abgespalten wurde. Aus der Lösung kristallisierten beim Stehen über Nacht 1,5 g Dihydrazino-pyridazin (22). Smp. 193–195° nach Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol.

Saures Sulfat: 0,42 g Base wurden in 1,36 cm³ 2,2-n. Schwefelsäure heiss gelöst. Beim Erkalten kristallisierte das Salz aus und wurde aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Smp. ca. 215° (Zers.).

Nitrat: Base + 1 Äquivalent 2-n. HNO₃. Smp. 191–192° (Zers.).

Diisopropyliden-Verbindung 23: 7 g Dihydrazino-pyridazin, im Gemisch von 70 cm³ Wasser und 70 cm³ Aceton warm gelöst, ergaben beim Erhitzen bis knapp zum Siedepunkt 10 g spontan kristallisierende Diaceton-Verbindung vom Smp. > 250° (Zers.).

Derivate Tabelle II.

3-Oxy-6-chlor-pyridazin (27): a) 15 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden in 75 cm³ 2-n. Natronlauge 15 Min. am Rückfluss gekocht, wobei die Substanz in Lösung ging. Nach Filtration mit Kohle wurde mit 50-proz. Essigsäure in der Hitze gefällt. Das bei 0° abgenutzte Produkt ergab beim Umkristallisieren aus Essigester 8 g Kristalle, die bei ca. 100° schmolzen, wieder fest wurden und bei 136—139° endgültig schmolzen. Nach dem Trocknen bei 70° im Hochvakuum schmolz es bei 138—140°, enthielt aber immer noch ein halbes Mol Kristallwasser.

b) 3 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden in 30 cm³ 3,3-n. Natronlauge 3 Std. am Rückfluss gekocht. Erhalten: 2,1 g 3-Oxy-6-chlor-pyridazin vom Smp. 138—140°.

3-Methoxy-6-chlor-pyridazin (28): Zu einer Lösung von 1,15 g Natrium in 50 cm³ abs. Methanol wurden 7,5 g 3,6-Dichlor-pyridazin gegeben. Es trat Selbsterwärmung fast bis zum Siedepunkt ein. Nach 30-minütigem Stehen wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther aufgenommen usw. Erhalten: 6 g krist. Produkt vom Smp. 88—90°; aus Hexan oder Wasser umkristallisiert schmolz es bei 90°.

Analog hergestellt: Isopropoxy-Derivat 29.

3-tert.-Butoxy-6-chlor-pyridazin (30): Eine Lösung von 3,65 g tert. Butylalkohol in 50 cm³ abs. Toluol wurde mit 1,95 g Natriumamid versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis kein Ammoniak mehr entwich. Dann wurde mit 7,45 g 3,6-Dichlor-pyridazin versetzt und das Gemisch 1½ Std. auf 120—130° erhitzt. Vom Kochsalz wurde abgesaugt, das Toluol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Hexan umkristallisiert: 5,5 g vom Smp. 84—86°. Eine nochmals aus Alkohol-Wasser umkristallisierte Probe schmolz bei 90—92°.

3-Methoxy-6-brom-pyridazin (31): Herstellung analog dem 3-Methoxy-6-chlor-Derivat 28, aus 3,6-Dibrom-pyridazin (3).

3-Isopropoxy-pyridazin (32): 3,45 g 3-Isopropoxy-6-chlor-pyridazin (29) wurden in 100 cm³ abs. Alkohol mit 0,5 g 10-proz. Palladium-Kohle bis zum Stillstand hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, die Base durch Zugabe von Pottasche in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand wurde im Vakuum destilliert: Sdp. 96—101°/11 mm; 1,8 g. Durch Auflösen in alkoholischer Salzsäure, Eindampfen zur Trockne und Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigester wurde das Hydrochlorid vom Smp. 115—117° erhalten.

3-Methoxy-6-phenoxy-pyridazin (33): 0,51 g Natrium wurden in 30 g Phenol gelöst, mit 2,89 g 3-Methoxy-6-chlor-pyridazin (28) versetzt und das Gemisch 4 Std. auf 125—130° erhitzt. Das Gemisch wurde kalt in 300 cm³ 10-proz. Natronlauge gegossen und das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand (3,5 g) schmolz nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan und Hexan bei 100—101°.

3-Amino-6-chlor-pyridazin (34): 5 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden mit 50 cm³ konz. Ammoniak 6 Std. im Rohr auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das auskristallisierte Produkt abgenutzt (4 g). Der Smp. von ca. 210° (Zers.) änderte sich nicht durch Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol.

Analog hergestellt: Brom-Derivat 35 aus 3,6-Dibrom-pyridazin (3).

3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-6-chlor-pyridazin (38): a) In die Lösung von 160 g 3-Amino-6-chlor-pyridazin (34) in 800 cm³ abs. Pyridin wurden innert 5—10 Min. 365 g Carbäthoxy-sulfanilsäure-chlorid eingetragen. Während 1 Std. wurde die Temperatur auf 80° gehalten, dann wurde der Kolbeninhalt in 4 l 2-n. HCl gegossen. Der anfänglich schmierige Niederschlag wurde bald fest. Nach Abnutschen, Waschen mit Wasser und Trocknen ergaben sich 320 g Carbäthoxy-Verbindung, die in 3,2 l n. Natronlauge gelöst, 1 Std. auf 90—95° erhitzt wurden. Die heisse Lösung wurde mit Kohle filtriert, das Sulfa-Derivat mit 50-proz. Essigsäure heiss ausgefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (210 g) wurde unter Behandlung mit Kohle aus 2,1 l 75-proz. Alkohol umkristallisiert. Erhalten: 185 g Sulfa-Derivat vom Smp. 189—190°.

b) Ein Gemisch von 15 g 3,6-Dichlor-pyridazin (**2**), 17 g p-Amino-benzolsulfonamid und 14 g wasserfreier Pottasche wurde 4 Std. auf 150° erhitzt, wobei unter Aufschäumen Kohlendioxyd entwich. Nach dem Erkalten wurde das erstarrte Reaktionsgemisch mit Wasser behandelt, von wenig unverändertem p-Amino-benzolsulfonamid abfiltriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert, wobei das rohe Sulfa-Derivat ausfiel. Es wurde durch Auskochen mit Wasser und Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol gereinigt und erwies sich als identisch mit dem nach der Methode a) erhaltenen Produkt.

3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-6-brom-pyridazin (**39**) wurde nach Methode a) aus 3-Amino-6-brom-pyridazin (**35**) hergestellt.

3-Mercapto-6-chlor-pyridazin (**41**): 3 g 3,6-Dichlor-pyridazin wurden mit 15 cm³ alkoholischem 2-n. Kaliumhydrogensulfid 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Schwach aber deutlich exotherme Reaktion unter Abscheidung von Kaliumchlorid. Nach dem Abnutschen des Kaliumchlorids kristallisierten aus dem Filtrat 0,57 g Reaktionsprodukt direkt aus. Es wurde durch Lösen in Wasser, Ausfällen mit Essigsäure und anschliessendes Umkristallisieren aus Benzol gereinigt. Gelbe Nadeln vom unscharfen Zers.-Smp. 130–140°.

3-Mercapto-6-oxy-pyridazin (**40**): 2,6 g 3-Chlor-6-oxy-pyridazin (**27**) wurden mit 30 cm³ alkoholischer 2-n. Kaliumhydrogensulfid-Lösung im Rohr 6 Std. auf 120–130° erhitzt. Das kristallisierte Produkt wurde abgenutscht, in 20 cm³ Wasser gelöst und die Lösung mit 2-n. Salzsäure schwach kongosauer gestellt. Es fielen 1,3 g eines Produktes aus, welches nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 157–158° schmolz.

Derivate Tabelle III.

Die in der Tab. III aufgeführten Methyl-pyridazin-Derivate **45–49** wurden analog den entsprechenden Produkten der Maleinsäure-hydrazid-Reihe aus dem cyclischen Citraconsäure-hydrazid (**43**) hergestellt. Bei den unsymmetrischen Derivaten **48–49** wurde die Stellung der Methyl-Gruppe nicht festgelegt.

Die Analysen und Aufnahmen der UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

A number of pyridazines and 4-methyl-pyridazines substituted in the 3- and 6-position are described for pharmacological investigations. Certain 3,6-dialkoxy-pyridazines have good anticonvulsive properties. The 3,6-dihydrazino-pyridazine resembles the blood pressure lowering drugs "Apresoline" and "Nepresol" in its pharmacological properties. The sulfaderivative of 3-amino-6-chloro-pyridazine has excellent anti-bacterial effects.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.