

## 15. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

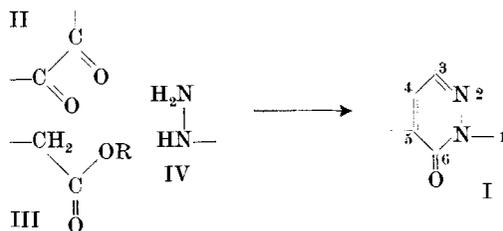
5. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese

von P. Schmidt und J. Druey.

(28. XI. 53.)

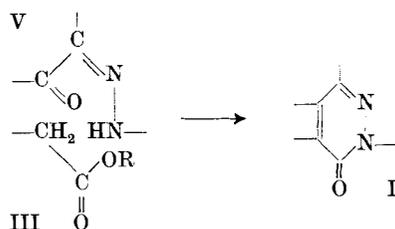
Der übliche Weg zur Herstellung von Pyridazon-(6)-Verbindungen besteht in der Umsetzung von ungesättigten  $\gamma$ -Ketocarbonsäuren mit Hydrazinen oder von gesättigten  $\gamma$ -Ketocarbonsäuren zu Pyridazinonen und nachfolgender Oxydation. Andere Methoden sind von ganz untergeordneter Bedeutung. Diese Beschränkung in den Verfahren zur Gewinnung von Pyridazinen ist wohl der Hauptgrund für die relativ geringe Bearbeitung, welche dieses Gebiet bisher erfuhr. Für dessen weiteren Ausbau, welchen wir uns zum Ziele gesetzt hatten<sup>1)</sup>, waren daher neue Verfahren sehr erwünscht. Wir berichten hier über eine neue, abwandlungsfähige Synthese, in welcher der Pyridazining (Numerierung siehe Formel I) aus drei einfachen Bruchstücken aufgebaut wird, nämlich aus einer  $\alpha$ -Dicarbonyl-Verbindung II ( $\alpha$ -Diketone,  $\alpha$ -Ketoaldehyde oder Glyoxal), einer Carbonsäure III, welche in  $\alpha$ -Stellung eine reaktionsfähige Methylengruppe enthält, und einem Hydrazin IV, das an den Stickstoffatomen mindestens 3 Wasserstoffatome aufweist:



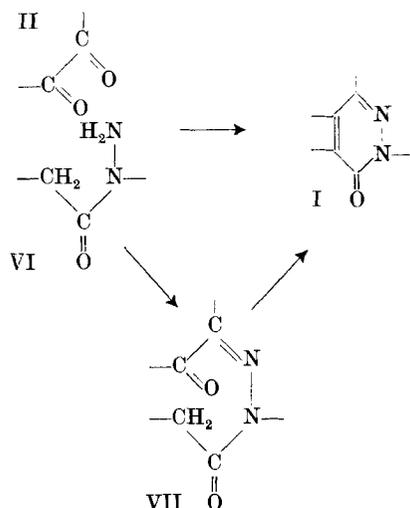
In manchen Fällen, besonders bei Verwendung von aromatischen  $\alpha$ -Diketonen, ist es zweckmässig, zuerst das Monohydrazon der  $\alpha$ -Dicarbonylverbindung V herzustellen und dieses mit einer Carbonsäure III zu kondensieren.

In anderen Fällen wird die Synthese vorteilhafter durch Umsetzung des zunächst gewonnenen Carbonsäurehydrazids VI mit einer  $\alpha$ -Dicarbonylverbindung II durchgeführt, unter Isolierung des zuerst entstehenden Mono-acylhydrazons VII oder durch direkten Ringchluss zum Pyridazon I.

<sup>1)</sup> 4. Mitt. (Pyridazine I) siehe J. Druey, Kd. Meier & K. Eichenberger, Helv. 37 121 (1954).



Die Ringschlussreaktionen, sei es direkt mit dem Hydrazin oder stufenweise ausgehend von einem Monohydrazon oder Carbonsäurehydrazid, wurden in wasserfreiem Alkohol mit Natriumäthylat als Kondensationsmittel durchgeführt. Glyoxal reagierte schon in wässriger Natronlauge mit Cyanessigsäurehydrazid.

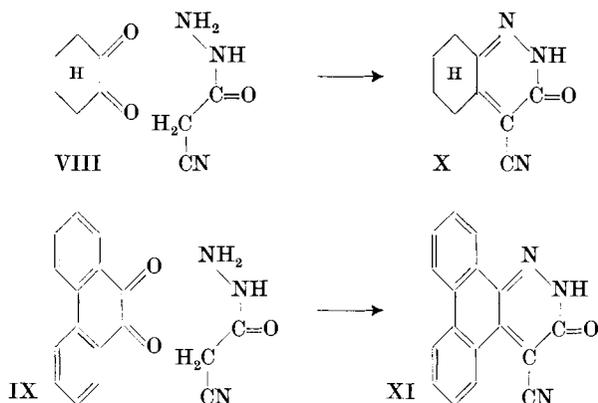


Die neue Pyridazinsynthese ist sehr variationsfähig bezüglich der Substituenten. So können je nach der  $\alpha$ -Dicarbonylverbindung, die man als Ausgangskomponente wählt, in 3- und 4-Stellung verschieden substituierte Pyridazinderivate erhalten werden, z. B. aus Diacetyl 3,4-Dimethyl-pyridazine<sup>1)</sup>, aus Benzoylacetyl 3-Methyl-4-phenyl-pyridazine<sup>1)</sup>, aus Benzil 3,4-Diphenylpyridazine usw. Verwendet man cyclische Dione wie 1,2-Cyclohexandion (VIII) und Phenanthrenchinon (IX), so erhält man ein Tetrahydro-cinnolon X bzw. ein Dibenzocinnolon XI.

Es liegt ferner auf der Hand, dass die Verwendung von Carbonsäurederivaten mit aktivierter  $\text{CH}_2$ -Gruppe die Gewinnung einer Vielfalt neuer Pyridazine gestattet. Ausgehend vom Malonester, verschie-

<sup>1)</sup> K. v. Auwers & H. Ludewig [A. 526, 130 (1936)] haben bewiesen, dass beliebige Ketonreagentien, u. a. auch Phenylhydrazin, stets in der aliphatischen Molekelhälfte des Benzoylacetyls angreifen.

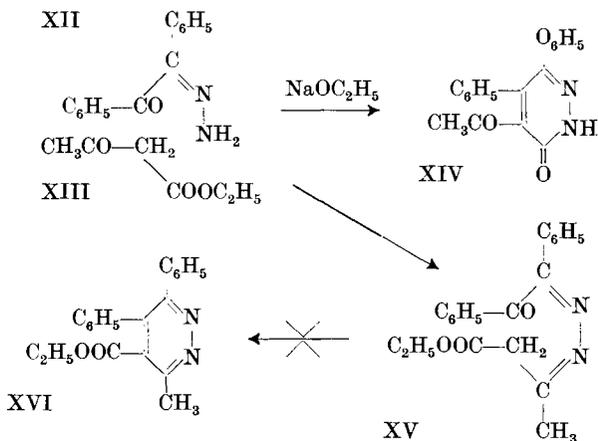
denen Acyl-essigestern, Cyanessigester, Phenylessigester und Hippursäureester wurden auf diese Weise Pyridazon-(6)-Derivate gewonnen, welche in 5-Stellung durch eine Carbäthoxy-, eine Cyan-, Acyl-, Phenyl- oder Benzoylamino-Gruppe substituiert sind.



Die Hydrazinkomponente legt den Substituenten am Stickstoff in 1-Stellung fest.

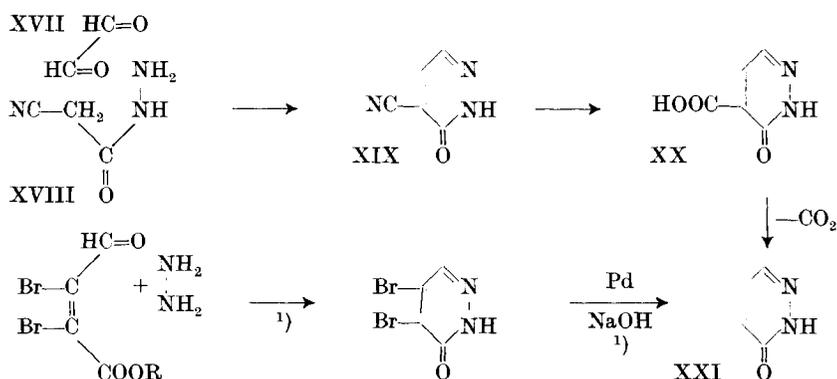
Eine Zusammenstellung von Pyridazon-(6)-Verbindungen, die nach der neuen Methode gewonnen wurden und durchwegs in der Literatur unbekannt waren, findet sich in der Tab. (S. 138).

Wie oben bereits ausgeführt wurde, begünstigen alkalische Kondensationsmittel die Ringschlussreaktion. Im Falle der Acylessigester verläuft die Reaktion je nach Ab- oder Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels verschieden, wie im nachfolgenden Beispiel mit dem Monohydrazon des Benzils (XII) und Acetessigester (XIII) gezeigt wird. In Gegenwart von  $\text{NaOC}_2\text{H}_5$  reagiert die Hydrazon-Gruppe

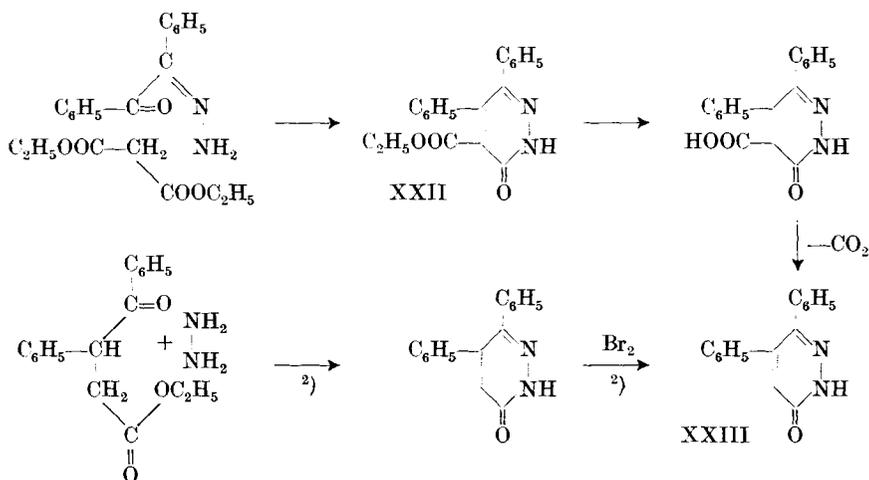


zunächst mit der Estergruppe des Acetessigesters unter anschliessendem Ringschluss zum 5-Acetyl-pyridazon-(6) XIV, während ohne Kondensationsmittel durch Einwirkung auf die Ketogruppe ein gemischtes Azin XV entsteht.

Die Reaktion bleibt auf dieser Stufe stehen. Auch durch andere Kondensationsmittel (versucht wurden auch saure) konnte der Ringschluss, der zum 3,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-pyridazin (XVI) hätte führen sollen, bisher nicht erreicht werden.

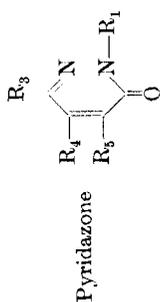


Zum Beweis, dass es sich bei den erhaltenen Verbindungen um Pyridazinderivate handelt, wurde das aus Glyoxal (XVII) und Cyanessigsäurehydrazid (XVIII) erhaltene 5-Cyan-pyridazon-(6) (XIX) zur Säure XX verseift und decarboxyliert. Wir erhielten so Pyridazon-(6) (XXI), welches mit der gemäss Literaturangaben<sup>1)</sup> hergestellten Verbindung nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum identisch ist.



<sup>1)</sup> Ch. Grundmann, B. 81, 7 (1948).  
<sup>2)</sup> G. K. Almström, A. 400, 138 (1913).

Tabelle.



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	F	Summen-Formel	Gef. %			Ber. %		
							C	H	N	C	H	N
—H	—H	—H	—H	—CN	185—186°	C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> ON <sub>3</sub>	49,60	2,71		49,59	2,50	
—H	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—CN	210—211°	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>3</sub>	56,37	4,79		56,37	4,73	
—H	—CH <sub>3</sub>	—CH <sub>3</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—CN	199—200°	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	68,41	4,35		68,23	4,30	
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—CN	272—273°	C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>3</sub>	74,42	4,05	15,44	74,71	4,06	15,38
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	218—219°	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	71,08	4,97	8,89	71,24	5,03	8,75
—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	179—180°	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	75,73	5,21	7,18	75,74	5,09	7,07			
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—COCH <sub>3</sub>	231—232°	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	74,29	4,92	9,50	74,47	4,86	9,65
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	224—225°	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	78,41	4,79	7,86	78,39	4,58	7,95
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	274—275°	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	81,17	5,20	8,32	81,46	4,97	8,64			
—H	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—NH—COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	232—233°	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>			11,32			11,44

Ferner konnte auch 3,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6) (XXII) durch Verseifung und Decarboxylierung zu dem in der Lit.<sup>1)</sup> beschriebenen 3,4-Diphenyl-pyridazon-(6) (XXIII) abgebaut werden. Die auf den beiden Wegen erhaltenen Verbindungen stimmen überein.

Umsetzungen ausgehend von den neu erhaltenen Pyridazonen sollen in einer späteren Arbeit veröffentlicht werden.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### A. Direkte Kondensation der drei Komponenten.

3,4-Diphenyl-5-cyan-pyridazon-(6): In eine Lösung von 11,3 g (0,1 Mol) Cyanessigsäureäthylester in 150 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthylalkohol wurden 5 g (0,1 Mol) Hydrazinhydrat und 21 g (0,1 Mol) Benzil eingetragen. Hierauf gab man eine Lösung von 2,3 g Natrium in 100 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthylalkohol zu. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Std. unter gutem Rühren auf 90° erhitzt. Man dampfte dann im Vakuum zur Trockne ein, nahm in 200 cm<sup>3</sup> Wasser auf, stellte mit 2-n. Salzsäure auf pH = 6–7 und nutschte von dem ausgefallenen, weissen Niederschlag ab. Letzterer, aus siedendem Äthylalkohol umkristallisiert, lieferte 12 g 3,4-Diphenyl-5-cyan-pyridazon-(6) vom Smp. 272–273°.

#### B. Monohydrazon und Carbonsäure.

3,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6): In die Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Natrium in 400 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Alkohol wurden 22,4 g (0,1 Mol) Monohydrazon des Benzils und 24 g (0,15 Mol) Malonsäure-diäthylester eingetragen. Das Gemisch wurde unter Rühren während 3 Std. zum Sieden erhitzt. Man liess erkalten, nutschte von wenig Verunreinigungen ab und dampfte den Alkohol im Vakuum ab. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit 2-n. Salzsäure auf pH = 5–6 gestellt und der ausgefallene weisse Niederschlag abgenutscht. Nach Umkristallisation aus siedendem Benzol wurden 27 g 3,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 218–219° erhalten.

Nach der analogen Vorschrift wurden folgende in der Tab. (S. 138) beschriebene Verbindungen hergestellt: 5-Cyan-, 5-Acetyl-, 5-Benzoyl-, 5-Phenyl- und 5-Benzoylamino-3,4-diphenyl-pyridazon-(6).

Zum Konstitutionsbeweis wurde die oben beschriebene Verbindung nach folgender Vorschrift verseift und decarboxyliert:

3,4-Diphenyl-5-carboxy-pyridazon-(6): 32 g (0,1 Mol) 3,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6) wurden mit 1 l 2-n. Natronlauge 4 Std. im Ölbad von 110° erhitzt. Nach dem Erkalten stellte man unter guter Kühlung mit 10-n. Salzsäure kongosauer, wodurch ein weisser Niederschlag ausfiel, der aus wenig siedendem Äthylalkohol umkristallisiert wurde. Es wurden so 25 g 3,4-Diphenyl-5-carboxy-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 243–244° (unter Decarboxylierung) erhalten.

3,4-Diphenyl-pyridazon-(6): 29,2 g (0,1 Mol) 3,4-Diphenyl-5-carboxy-pyridazon-(6) wurden in einem Kolben über der offenen Flamme erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Man kristallisierte das beim Erkalten erstarrte Produkt aus siedendem Äthylalkohol und erhielt so 21 g 3,4-Diphenyl-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 178–179°.

1,3,4-Triphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6): 30 g (0,1 Mol) Monophenylhydrazon des Benzils wurden mit 32 g (0,2 Mol) Malonsäurediäthylester 72 Std. unter Rückfluss mit Wasserabscheider auf 160–170° erhitzt. Der überschüssige Malonester wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 200 cm<sup>3</sup> heissem Äthylalkohol gelöst und 2 Tage stehengelassen. Der dabei entstandene gelbe Niederschlag lieferte aus siedendem Äthylalkohol 8 g 1,3,4-Triphenyl-5-carbäthoxy-pyridazon-(6) vom Smp. 179–180°.

<sup>1)</sup> G. K. Almström, A. 400, 138 (1913).

<sup>2)</sup> Die Smp. sind nicht korrigiert.

C. Säurehydrazid und  $\alpha$ -Dicarbonylverbindung.

5-Cyan-pyridazon-(6): 295 g (1,1 Mol) Glyoxal-Natriumhydrogensulfit wurden in 1 l Wasser gerührt und langsam mit einer Lösung von 99 g (1 Mol) Cyanessigsäurehydrazid in 1 l Äthylalkohol versetzt. Man stellte dann mit 10-n. Natronlauge alkalisch und rührte 2 Std. weiter, wobei sich die Lösung schwach erwärmte. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch  $\frac{1}{2}$  Std. bei 60° gerührt, dann mit Salzsäure auf pH = 3 gestellt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde im Soxhlet mit Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde aus wenig Äthylalkohol umkristallisiert; erhalten 34 g 5-Cyan-pyridazon-(6) vom Smp. 184–185°.

Die Verbindung wurde auf folgendem Wege zum in der Literatur beschriebenen Pyridazon-(6) abgebaut.

5-Carboxy-pyridazon-(6): 12,1 g (0,1 Mol) 5-Cyan-pyridazon-(6) wurden in 100 cm<sup>3</sup> 85-proz. Schwefelsäure 8 Std. auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten brachte man die Reaktionslösung auf 400 g Eis und stellte unter guter Kühlung mit 10-n. Natronlauge auf pH = 3. Es wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit heissem Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms wurde das zurückgebliebene Produkt aus wenig siedendem Äthylalkohol umkristallisiert und so 9 g 5-Carboxy-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 199–200° erhalten.

Pyridazon-(6): 1,4 g (0,01 Mol) 5-Carboxy-pyridazon-(6) wurden in einem Destillierkölbchen über der offenen Flamme erhitzt, wobei unter Decarboxylierung eine Flüssigkeit überging, die in der Vorlage erstarrte. Aus siedendem Ligroin erhielt man 0,6 g Pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 103–104°. An der Luft nahm das Produkt 1 Mol Kristallwasser auf, und der Smp. sank auf 70–73°.

3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6): 8,6 g (0,1 Mol) Diacetyl wurden in 150 cm<sup>3</sup> Äthylalkohol gelöst und langsam mit 9,9 g (0,1 Mol) Cyanessigsäurehydrazid versetzt, wobei unter schwacher Erwärmung bald ein kristalliner weisser Niederschlag ausfiel. Nach 2 Std. nutschte man ab und kristallisierte den Rückstand aus siedendem Benzol um: erhalten 16 g Diacetyl-mono-cyanacetylhydrazon vom Smp. 133–134°.

In eine Lösung von 4,6 g (0,2 Mol) Natrium in 200 cm<sup>3</sup> abs. Äthylalkohol wurden 16,7 g (0,1 Mol) Diacetyl-mono-cyanacetylhydrazon eingetragen und 3 Std. in einem Bade von 90° erhitzt. Man dampfte dann zur Trockne ein, nahm in Wasser auf und stellte mit 2-n. Salzsäure auf pH = 5–6, wodurch ein gelber Niederschlag ausfiel, der aus wenig Äthylalkohol umkristallisiert 12 g 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 210–211° lieferte.

3-Methyl-4-phenyl-5-cyan-pyridazon-(6) und 4-Cyan-5,6,7,8-tetrahydro-cinnolon-(3) wurden nach analoger Vorschrift hergestellt.

3,4-(9',10'-Phenanthreno)-5-cyan-pyridazon-(6) (XI): 20,8 g (0,1 Mol) 9,10-Phenanthrenchinon wurden in 500 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Äthylalkohol suspendiert und mit 9,9 g (0,1 Mol) Cyanessigsäurehydrazid 3 Std. zum Sieden erhitzt. Man nutschte von wenig Ungelöstem heiss ab. Beim Erkalten fiel ein gelbes Produkt aus, das nochmals aus siedendem Äthylalkohol umkristallisiert wurde. Man erhielt so 20 g 3,4-(9',10'-Phenanthreno)-5-cyan-pyridazon-(6) vom Smp. 290° (Zers.).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

## SUMMARY.

A new synthesis of 6-pyridazones starting from three single components is described. The starting materials are (1) an  $\alpha$ -diketone,  $\alpha$ -ketoaldehyde or glyoxal, (2) a carbonic acid having an active methylene group in  $\alpha$ -position, and (3) hydrazine or a monosubstituted hydrazine.

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