

Zusammenfassung.

Wir berichten über die Fortsetzung unserer Untersuchungen auf dem Gebiet der 6-Alkoxy-tropane, die sich auf den 2,5-Dialkoxy- bzw. 2,5-Diacyloxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydro-furanen und andern Furan-derivaten als Schlüsselsubstanzen aufbauen. Letztere führten seinerzeit zu den entsprechenden O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden. Durch Kondensation dieser Dialdehyde mit primären aliphatischen Aminen und Acetondicarbonsäure sind in der vorliegenden Arbeit eine grössere Zahl von 6-Alkoxy-tropinonen aufgebaut worden (siehe Tabelle 1).

Diese Tropinonderivate haben wir katalytisch bzw. mit Natrium in Alkohol zu den entsprechenden „Tropinen“ bzw. „Pseudotropinen“ reduziert (siehe Tabelle 2).

Die soeben beschriebenen Tropinderivate wurden ferner mit verschiedenartigen Säuren verestert (siehe Tabelle 3).

Diese Ester wurden nach den üblichen Quartärisierungsmethoden mit verschiedenen Halogenverbindungen umgesetzt (siehe Tabelle 4).

Viele von den hier aufgezählten Estern und quartären Verbindungen haben sich im Tierversuch als pharmakodynamisch hochaktiv erwiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

62. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

6. Mitteilung¹⁾.

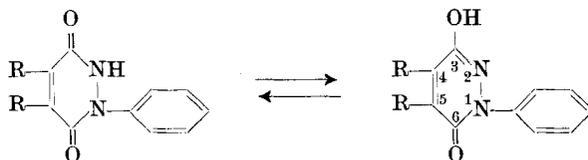
Pyridazine III.

Derivate des cyclischen Maleinsäure- und Citraconsäure-phenylhydrazids

von J. Druey, A. Hüni, Kd. Meier, B. H. Ringier und A. Staehelin.

(23. I. 54.)

Cyclische Maleinsäure-phenylhydrazide der allgemeinen Formel



besitzen wegen ihrer Analogie zu den Phenyl-pyrazolonen des Antipyrin-Typs Interesse als Ausgangsmaterial für arzneimittelsynthe-

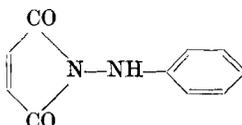
¹⁾ 5. Mitt., Pyridazine II, Helv. **37**, 134 (1954).

tische Studien. *Overend & Wiggins*¹⁾ haben in der Reihe des 1-Phenyl-3-methyl-pyridazons-(6) durch Einführung basischer Substituenten analgetisch wirksame Verbindungen erhalten, die offenbar bisher keine praktische Anwendung gefunden haben. Das Vorliegen einer Oxygruppe in 3-Stellung, anstelle des Methyls in der Reihe von *Wiggins*, erweiterte die synthetischen Bearbeitungsmöglichkeiten wesentlich. Wir haben deshalb dieses Gebiet eingehend untersucht und eine grosse Anzahl Verbindungen hergestellt und pharmakologisch geprüft. Es soll in der Folge nur über einige wesentliche Ergebnisse berichtet werden²⁾).

A. Cyclisches Maleinsäure-phenylhydrazid und Derivate.

Das Kondensationsprodukt von Maleinsäure-anhydrid und Phenylhydrazin (Smp. 260⁰) ist seit bald 70 Jahren bekannt³⁾.

Es wurde ihm damals die Formel eines N-Anilino-maleinimids zugeschrieben, obwohl die Imidstruktur unvereinbar ist mit der Alkalilöslichkeit des Produktes.



Diese Formel wurde später von *Jolles*⁴⁾ und vorerst auch von *Biquard & Grammaticakis*⁵⁾ übernommen. Letztere konnten jedoch später⁶⁾ durch Vergleich des UV.-Spektrums mit demjenigen entsprechender Phthalsäure-phenylhydrazide beweisen, dass dem Produkt die Formel des cyclischen Maleinsäure-phenylhydrazids bzw. des 1-Phenyl-3-oxo-pyridazons-(6) (1) zukommt.

Zur Darstellung dieses Produktes haben wir äquimolekulare Mengen Maleinsäure-anhydrid und Phenylhydrazin in Eisessig während 3 Std. am Rückfluss gekocht. Das schon in der Hitze auskristallisierende cyclische Maleinsäure-phenylhydrazid **1** konnte durch Abnutzen nach dem Erkalten, Lösen in 1-n. Sodalösung und Ausfällen mit verd. Salzsäure mit einem Smp. von 255—256⁰ 7) und einer Ausbeute von 55—60% rein erhalten werden. Die Eisessig-Mutterlauge ergab beim Aufarbeiten etwa gleiche Mengen sodalösliche und unlösliche Anteile, aus denen bis jetzt keine kristallisierten Produkte mehr erhalten werden konnten.

Bei der Umsetzung von Maleinsäure-anhydrid mit Phenylhydrazin in Chloroform bei Raumtemperatur erhielten wir das acyclische alkalilösliche Maleinsäure-monophenylhydrazid **24**⁸⁾ vom Smp. 145—

1) *W. G. Overend & L. F. Wiggins*, Soc. **1947**, 549; vgl. B.P. 656 228.

2) Siehe auch die 7. Mitt. dieser Reihe, Helv. **37**, 523 (1954).

3) *E. v. Meyer & B. Hötte*, J. pr. [2] **35**, 295 (1887); *P. Duden*, B. **26**, 117 (1893).

4) *E. Jolles*, G. **66**, 717 (1936).

5) *D. Biquard & P. Grammaticakis*, Bl. [5] **7**, 766 (1940).

6) *D. Biquard & P. Grammaticakis*, Bl. [5] **9**, 675 (1942).

7) Die Smp. sind unkorrigiert.

8) Vgl. Formelschema S. 513.

147°, welches beim Erhitzen auf 150° oder beim Sieden in Nitrobenzol unter Wasserabspaltung in das cyclische Maleinsäure-phenylhydrazid **1** überging.

Bei der Behandlung des 1-Phenyl-3-oxy-pyridazons-(6) (**1**) mit Methyljodid und Alkali erhielten wir ein Methyl-Derivat vom Smp. 73—74°. Das gleiche Produkt entsteht bei der Umsetzung des 1-Phenyl-3-chlor-pyridazons-(6) (**2**) (vgl. weiter unten) mit Natriummethylat; es muss sich also um das 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (**5**) handeln. Beim Kochen des 1-Phenyl-3-oxy-pyridazons-(6) (**1**) mit Dimethylsulfat ohne Alkalizusatz erhält man mit 90-proz. Ausbeute ein isomeres Monomethyl-Derivat, das 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-3,6-dion (**25**) vom Smp. 180—181°¹⁾.

Durch Kochen des Oxy-pyridazons **1** mit Acetanhydrid oder durch Umsetzung seines Natrium-Salzes mit Acetylchlorid gelangten wir zu einem Acetyl-Derivat **3**²⁾ vom Smp. 109—110°. Dieses liess sich schon durch gelindes Erwärmen mit Sodalösung verseifen. Wir formulieren es deshalb als O-Acyl-Derivat. Das gleiche gilt auch für das Isobutyryl-Derivat **9**²⁾.

Das 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (**2**) erhielten wir in sehr guter Ausbeute durch 1-stündiges Kochen der 3-Oxy-Verbindung **1** mit überschüssigem Phosphoroxychlorid. Zur Darstellung des entsprechenden Brom-Derivates **3**²⁾ wurde **1** mit Phosphorpentabromid geschmolzen.

Durch katalytische Enthalogenerung des 1-Phenyl-3-chlor-pyridazons-(6) (**2**) mit Palladium-Kohle gelangten wir zum bisher unbekanntem Grundkörper dieser ganzen Reihe, dem 1-Phenyl-pyridazon-(6) (**4**).

Das Halogen-Atom in 3-Stellung ist nicht sehr reaktionsfähig. Immerhin liess sich das Chlor-Derivat bei 120° mit Natriumalkoholaten (**5**—**7**) oder bei 150—160° mit primären und sekundären Aminen (**11**—**17**) gut umsetzen.

Der Austausch des Halogens gegen die NH₂-Gruppe mit wässrigem oder alkoholischem Ammoniak wurde unter Zugabe kleiner Mengen Kupferpulver, im Falle des Brom-Derivates mit 70 %, beim Chlor-Derivat jedoch nur mit 13 % Ausbeute durchgeführt (**10**).

Wiggins³⁾ hatte aus 1-Phenyl-3-methyl-pyridazinon-(6) und aus 1-Phenyl-3-methyl-pyridazon-(6) durch Schmelzen mit Phosphor-pentachlorid das 1-Phenyl-3-methyl-5-chlor-pyridazon-(6)⁴⁾ und daraus seine in 5-Stellung basisch substituierten, analgetisch wirksamen Produkte erhalten.

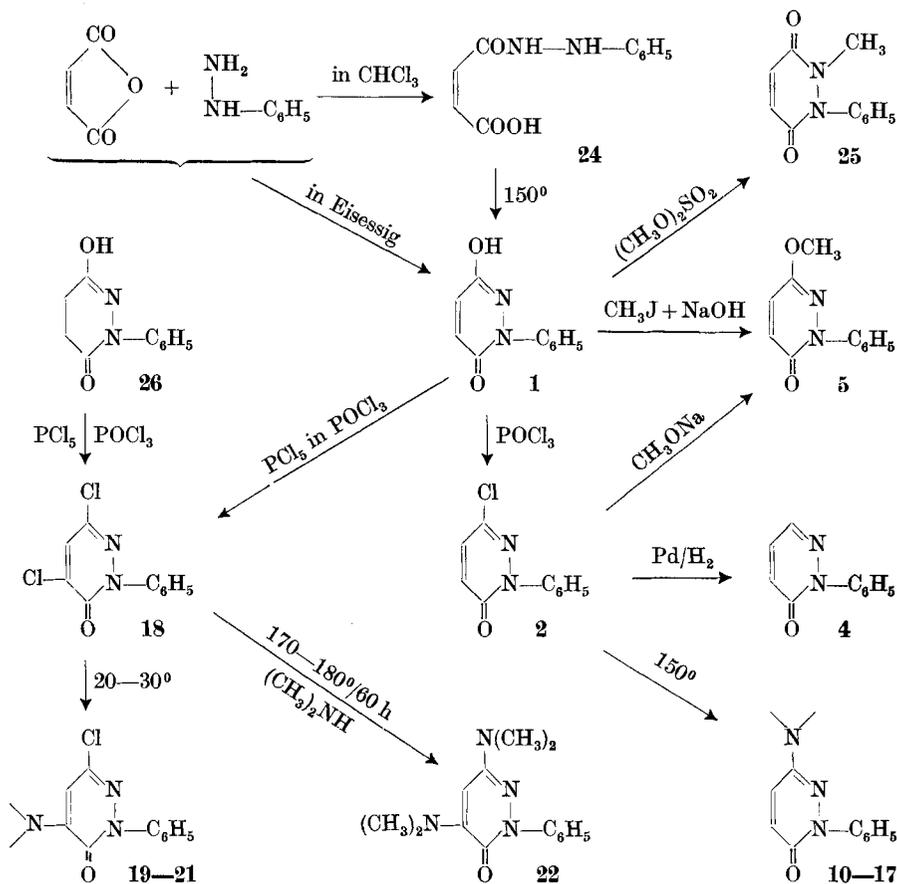
¹⁾ Vgl. Formelschema S. 513. Bei den von Biquard & Grammaticakis, Bl. [5] **9**, 675 (1942), beschriebenen Alkylierungsprodukten handelt es sich offenbar um die O-Alkyl-Derivate. Vgl. dazu eine spätere Abhandlung dieser Reihe, in der über N,N'-disubstituierte Pyridazine berichtet werden soll.

²⁾ Siehe Tab. I.

³⁾ W. G. Overend & L. F. Wiggins, Soc. **1947**, 549.

⁴⁾ Fr. Ach, A. **253**, 44 (1889).

Im Bestreben, mit der gleichen Methode zum 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazon-(6) (**18**) und damit zu einem interessanten Zwischenprodukt zu gelangen, schmolzen wir das 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (**2**)¹ mit Phosphorpentachlorid. Wir erhielten auf diese Weise

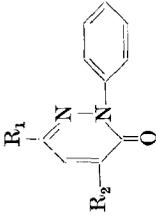


jedoch nur Gemische von Ausgangsmaterial und Dichlor-Derivat. Dagegen gelang die Herstellung des 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazons-(6) (**18**) mit über 80% Ausbeute durch Überführung des 1-Phenyl-3-oxypyridazons-(6) (**1**) in das 3-Chlor-Derivat mit überschüssigem Phosphoroxychlorid und anschließender Weiterchlorierung im siedenden Phosphoroxychlorid²) durch Zugabe von Phosphorpentachlorid.

¹) Wir verwendeten für diese Versuche das in 3-Stellung schon chlorierte Produkt, weil es ca. 150° tiefer schmilzt als die 3-Oxy-Verbindung und deshalb mit Phosphorpentachlorid leichter zu schmelzen war.

²) POCl_3 als Lösungsmittel. Ein Versuch in Chlorbenzol ergab ein viel schlechteres Resultat.

Tabelle I.



Nr.	R ₁	R ₂	Smp. (Sdp./mm Hg)	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
1	-OH	H	255—256 ^o	C ₁₀ H ₆ O ₂ N ₂	63,82	4,29	14,89	63,60	4,27	15,06
2	-Cl	H	116—118 ^o	C ₁₀ H ₇ ON ₂ Cl	—	—	17,16 ¹⁾	—	—	17,45 ¹⁾
3	-Br	H	122—124 ^o	C ₁₀ H ₇ ON ₂ Br	47,83	2,81	11,16	47,37	2,92	10,94
4	-H	H	107—109 ^o	C ₁₀ H ₆ ON ₂	69,75	4,68	16,27	69,70	4,71	16,24
5	-OCH ₃	H	76—77 ^o	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂	65,33	4,98	—	65,31	4,94	—
6	-OC ₂ H ₅	H	85—86 ^o	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	—	—	12,96	—	—	12,65
7	-O-C ₂ H ₄ -N(C ₂ H ₅) ₂	H	Base: Sdp. 190—194 ^o /0,4 HCl: 141—143 ^o	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N ₃	—	—	14,62	—	—	14,52
8	-O-CO-CH ₃	H	108—110 ^o	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ N ₂	62,60	4,38	12,17	62,29	4,44	12,25
9	-O-CO-CH(CH ₃) ₂	H	65—67 ^o	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ N ₂	65,10	5,46	10,85	65,12	5,32	11,86
10	-NH ₂	H	153—154 ^o	C ₁₀ H ₉ ON ₃	64,16	4,85	22,45	64,51	4,76	22,76

Die Smp. sind unkorrigiert.

1) Cl.

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	R ₁	R ₂	Smp.	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
11	-NH-CH ₃	H	145—147°	C ₁₁ H ₁₁ ON ₃	65,67	5,51	—	65,67	5,71	—
12	-N(CH ₃) ₂	H	130—132°	C ₁₂ H ₁₃ ON ₃	66,95	6,09	19,52	66,91	6,09	19,57
13	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	71—73°	C ₁₄ H ₁₇ ON ₃	69,11	7,04	—	68,71	7,07	—
14	-NH-C ₄ H ₉	H	126—128°	C ₁₄ H ₁₇ ON ₃	69,11	7,04	—	69,31	7,17	—
15		H	161—163°	C ₁₄ H ₁₅ ON ₃	—	—	17,42	—	—	17,52
16		H	111—113°	C ₁₃ H ₁₇ ON ₃	70,56	6,71	—	70,11	6,74	—
17		H	181—183°	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₃	—	—	16,33	—	—	16,06
18	-Cl	-Cl	111—112°	C ₁₀ H ₆ ON ₂ Cl ₂	49,82	2,51	29,42 ¹⁾	50,14 ²⁾	2,48 ²⁾	29,41 ¹⁾
19	-Cl	-NH ₂	179—180°	C ₁₀ H ₈ ON ₃ Cl	54,19	3,64	18,96	54,21	3,61	18,90
20	-Cl	-N(CH ₃) ₂	87,5—88,5°	C ₁₂ H ₁₂ ON ₃ Cl	57,72	4,84	—	57,89	4,90	—
21	-Cl		121—122°	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	57,63	4,84	—	58,08	4,87	—
22	-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	91,5—92°	C ₁₄ H ₁₆ ON ₄	65,09	7,02	21,69	65,12	7,05	21,75
23	-H	-N(CH ₃) ₂	52—54°	C ₁₂ H ₁₃ ON ₃	66,95	6,09	19,52	66,73	6,01	19,47

¹⁾ Cl.

²⁾ Rohprodukt einmal umkrist. Die Smp. sind unkorrigiert.

Das gleiche Dichlor-Derivat **18** vom Smp. 111–112° erhielten wir auch aus dem 1-Phenyl-3-oxy-pyridazinon-(6) (**26**)¹⁾ durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid-Phosphoroxychlorid in schlechter Ausbeute. Da auch die Herstellung des Pyridazinons **26** aus Bernsteinsäure-dichlorid und Phenylhydrazin nach *Michaelis*²⁾ sehr schlechte Ausbeuten ergab, war dieser Weg nicht von praktischem Interesse.

Das Chlorierungsprodukt **18** wurde aus Analogiegründen³⁾ als 3,5-Dichlor-Derivat formuliert. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Formel konnte durch Vergleich mit dem 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6), dessen Herstellung und Konstitutionsbeweis Gegenstand der folgenden Publikation ist, erbracht werden⁴⁾.

Das Chlor-Atom in 5-Stellung reagiert schon bei Raumtemperatur mit Dimethylamin unter Bildung des 1-Phenyl-3-chlor-5-dimethylamino-pyridazon-(6) (**20**), während das Chlor in 3-Stellung sehr reaktionsträg ist. Dass tatsächlich das Chlor-Atom in 5-Stellung aktiver ist, wurde durch die katalytische Enthalogenerung des Mono-dimethylamino-Derivats **20** bewiesen. Das erhaltene halogenfreie Dimethylamino-Derivat **23** war nicht identisch mit dem 1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6) (**12**).

Um den Ersatz beider Chloratome gegen die Dimethylamino-Gruppe in guter Ausbeute zu erreichen, musste während 60 Std. auf 170–180° erhitzt werden⁵⁾. Das so erhaltene 1-Phenyl-3,5-bis-dimethylamino-pyridazon-(6) (**22**) ist in 2-n. Salzsäure gut löslich, während das bei den beschriebenen Mono-dimethylamino-Derivaten **12** und **23** nicht der Fall ist.

B. Cyclisches Citraconsäure-phenylhydrazid.

Kondensationsprodukte des Citraconsäure-anhydrids mit Phenylhydrazinen sind seit langem bekannt. *Michael*⁶⁾ beschrieb das N-Anilino-citraconsäure-imid (**34**)⁷⁾ vom Smp. 160°, während *Fichter*⁸⁾ sowie *Chattaway* und Mitarb.⁹⁾ entsprechende Kondensationsprodukte mit substituierten, besonders halogensubstituierten Phenylhydrazinen herstellten. *Chattaway*¹⁰⁾ zeigte dann später, dass bei der Kondensation von Citraconsäure-anhydrid mit Phenylhydrazinen tatsächlich die N-Anilino-citraconsäure-imide als Hauptprodukte entstehen, während

1) Vgl. Formelschema S. 513.

2) *A. Michaelis & R. Hermens*, B. **26**, 674 (1893).

3) *Fr. Ach*, 1. c.; *W. G. Overend & L. F. Wiggins*, 1. c.

4) *Kd. Meier, B. H. Ringier & J. Druey*, Helv. **37**, 523 (1954).

5) Kürzeres Erhitzen auf höhere Temperaturen erwies sich als ungünstig.

6) *A. Michael & G. M. Palmer*, Am. Chem. J. **9**, 197 (1887).

7) Vgl. Formelschema S. 517.

8) *Fr. Fichter & G. Füeg*, J. pr. **74**, 307 (1906).

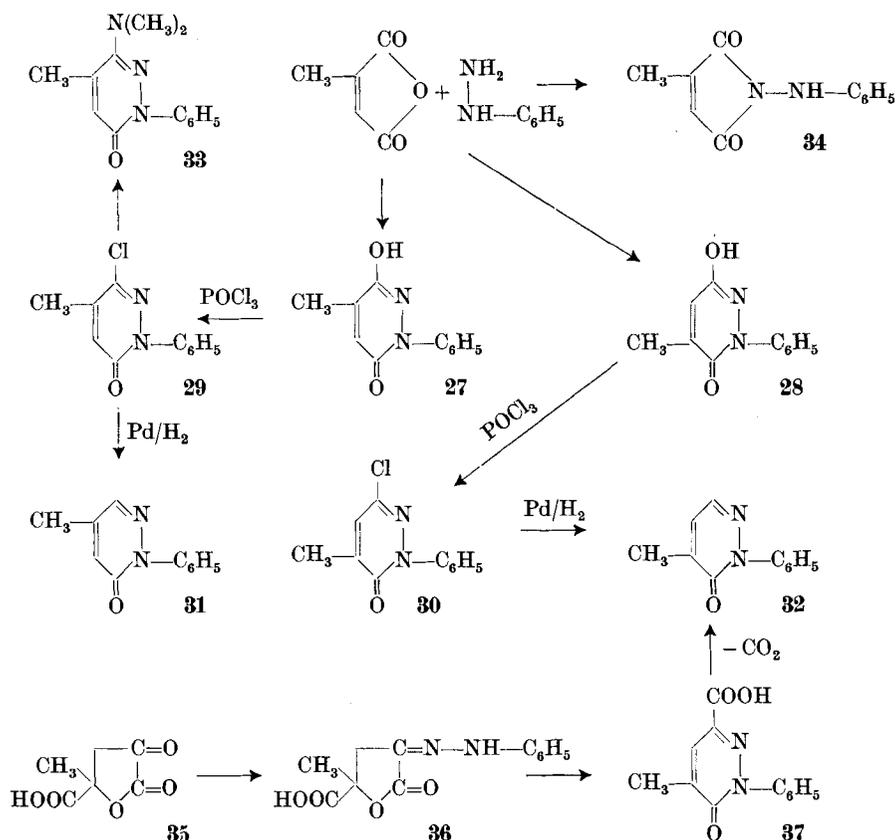
9) *F. D. Chattaway & G. D. Hodgson*, Soc. **109**, 586 (1916); *F. D. Chattaway & O. C. Ellington*, Soc. **109**, 590 (1916).

10) *F. D. Chattaway & D. W. Parkes*, Soc. **121**, 283 (1922).

die alkalilöslichen cyclischen Citraconsäure-phenylhydrazide (Oxy-pyridazone) in relativ kleinen Mengen anfallen.

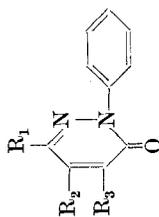
Diese Befunde wurden durch unsere Versuche bestätigt. Wir kochten äquimolekulare Mengen Citraconsäure-anhydrid und Phenylhydrazin in Eisessig während 3 Std. Beim Erkalten kristallisierte gelbes, alkali-unlösliches N-Anilino-citraconsäure-imid (**34**) vom Smp. 155–157° aus. Die Mutterlauge wurde auf alkali-lösliche und unlösliche Anteile aufgearbeitet. Letztere ergaben beim Umkristallisieren nochmals eine kleinere Menge Imid **34**. Die Gesamtausbeute an reinem N-Anilino-citraconsäure-imid betrug 50%.

Alkalilösliche Reaktionsprodukte wurden immerhin in 40-proz. Ausbeute in Form des kristallisierten Gemisches der beiden isomeren cyclischen Citraconsäure-phenylhydrazide **27** und **28** erhalten.



Durch Umkristallisieren aus Methanol konnte daraus das 1-Phenyl-3-oxy-4-methyl-pyridazon-(6) (**27**) vom Smp. 220–221° und in wesentlich kleinerer Menge das 1-Phenyl-3-oxy-5-methyl-pyridazon-(6) (**28**) vom Smp. 169–169,5° abgetrennt werden.

Tabelle II.



Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	Smp.	Summen-Formel	Ber. %			Gef. %		
						C	H	N	C	H	N
27	OH	CH ₃	H	220—221°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂	65,33	4,98	13,86	65,52	5,23	14,14
28	OH	H	CH ₃	169—169,5°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂	65,33	4,98	13,86	65,30	5,01	14,01
29	Cl	CH ₃	H	136—137°	C ₁₁ H ₉ ON ₂ Cl	59,87	4,11	—	59,96	3,91	—
30	Cl	H	CH ₃	133—134°	C ₁₁ H ₉ ON ₂ Cl	59,87	4,11	16,07 ¹⁾	59,95	4,07	16,33 ¹⁾
31	H	CH ₃	H	84—84,5°	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	70,95	5,41	15,05	71,22	5,58	15,14
32	H	H	CH ₃	87—88°	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	70,95	5,41	15,05	71,19	5,53	14,91
33	N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	91—92°	C ₁₃ H ₁₅ ON ₃	68,10	6,59	—	67,82	6,28	—

Die Smp. sind unkorrigiert.

1) Cl.

Der Konstitutionsbeweis für diese Produkte gelang auf folgendem Wege. Das 1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) (**32**) ist bekannt: *Wolff*¹⁾ stellte aus α -Keto-valerolacton- γ -carbonsäure (**35**) (einem Kondensationsprodukt der Brenztraubensäure) das Phenylhydrazon **36** her und führte dieses durch alkalische Verseifung der Lacton-Gruppe und anschliessendes Kochen mit Salzsäure in die 1-Phenyl-5-methyl-6-pyridazon-3-carbonsäure (**37**) über, welche beim Decarboxylieren das 1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) (**32**) ergab. Wir wiederholten diese Versuchsreihe und erhielten das Pyridazin-Derivat **32** vom Smp. 86–87° in guter Ausbeute.

Andererseits ersetzten wir die Hydroxyl-Gruppen unserer beiden isomeren 1-Phenyl-3-oxy-methyl-pyridazone-(6) **27** und **28** durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid durch Chlor-Atome, entfernten diese mit Palladium-Kohle und Wasserstoff und erhielten so zwei isomere 1-Phenyl-methyl-pyridazone-(6) **31** und **32**.

Das aus dem Oxy-pyridazon **27** vom Smp. 220–221° erhaltene Methyl-pyridazon **31** (Smp. 84–84,5°) ergab mit dem nach *Wolff* erhaltenen 5-Methyl-pyridazon **32** eine starke Smp.-Depression, während sich das entsprechende Methyl-pyridazon (Smp. 86,5–87,5°) aus dem Oxy-pyridazon **28** vom Smp. 169–169,5° als identisch mit dem 5-Methyl-pyridazon **32** erwies.

Zum pharmakologischen Vergleich mit dem 1-Phenyl-3-dimethyl-amino-pyridazon-(6) (**12**)²⁾ stellten wir aus dem Chlorpyridazon **29** das 1-Phenyl-3-dimethylamino-4-methyl-pyridazon-(6) (**33**)³⁾ her.

Die in dieser Arbeit beschriebenen Pyridazin-Derivate wurden in unserer biologischen Abteilung pharmakologisch geprüft. Dabei erwiesen sich eine Anzahl von Verbindungen, besonders das 1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6) (**12**) und das 1-Phenyl-3,5-bis-dimethylamino-pyridazon-(6) (**22**) als analgetisch und antipyretisch gut wirksam.

Für die Durchführung der Prüfungen möchten wir besonders den Herren Dr. *F. Gross* und Dr. *J. Tripod* danken.

Experimenteller Teil⁴⁾.

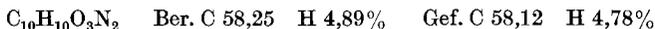
A. Derivate des cyclischen Maleinsäure-phenylhydrazids.

1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (**1**): a) 648 g (6 Mol) Phenylhydrazin und 588 g (6 Mol) Maleinsäure-anhydrid wurden in je 1250 cm³ Eisessig gelöst, die beiden Lösungen vereinigt und das Gemisch 3 Std. unter Rühren am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Kristallinat abgenutscht, mit Eisessig, dann mit 50-proz. Essigsäure und zuletzt mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Ausbeute 645 g (57%). Smp. 255–256°.

¹⁾ *L. Wolff*, A. **317**, 14 (1901); vgl. auch: *A. W. K. de Jong*, R. **20**, 81 (1901); A. **319**, 121 (1901); *S. Ruhemann*, B. **27**, 1273 (1894). ²⁾ Siehe Tab. I. ³⁾ Siehe Tab. II.

⁴⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die im exper. Teil nicht aufgeführten Analysen-Resultate sind in den Tab. I und II zusammengestellt.

b) 4,9 g Maleinsäure-anhydrid wurden in 150 cm³ Chloroform gelöst und kalt mit einer Lösung von 5,4 g Phenylhydrazin in 100 cm³ Chloroform versetzt. Es trat starke Gelbfärbung und geringe Erwärmung auf. Nach 1 Std. begann das Produkt auszukristallisieren. Nach zwölfstündigem Stehen wurde abgenutscht, mit Chloroform gewaschen und bei 70° getrocknet. Erhalten: 8,7 g (84%) Maleinsäure-mono-phenylhydrazid (24)¹⁾ vom Smp. 142–145° (Zers.). Eine Probe wurde zur Analyse aus Eisessig umkristallisiert: Smp. 145–147°.



2 g dieses Maleinsäure-mono-phenylhydrazids (24) wurden im Reagenzglas 10 Min. auf 170° erhitzt. Dabei entwich Wasser. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus Eisessig wurden 0,7 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) vom Smp. 259–260° erhalten.

Das gleiche Resultat ergab sich beim einstündigen Kochen des Phenylhydrazids 24 in Nitrobenzol.

1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (2): 500 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) wurden in 600 cm³ Phosphoroxychlorid 3 ½ Std. unter Rühren auf 100° erhitzt. Die Lösung wurde dann unter kräftigem Rühren in 4 l Wasser von 40–50° langsam eingetragen, wobei die Temperatur durch Eiszugabe unterhalb 70–80° gehalten wurde. Das ausgefallene Chlor-Derivat wurde nach dem Abkühlen abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum bei 50–60° getrocknet. Ausbeute 522 g vom Smp. 112–113°.

1-Phenyl-3-brom-pyridazon-(6) (3): 5 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) wurden mit 12 g Phosphorpentabromid verrieben und das Gemisch 3 Std. im Ölbad auf 125–130° erhitzt. Dann wurde es auf Eis gegossen. Nach Stehen über Nacht wurde das graubraune Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wurde es in Benzol gelöst und die Lösung zur Fällung eines flockigen Nebenproduktes mit Petroläther versetzt. Aus der mit Kohle filtrierten Benzol-Petroläther-Lösung wurde das Brom-Derivat 3 durch Zugabe von mehr Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 88%. Smp. 122–124°.

1-Phenyl-pyridazon-(6) (4): 10,3 g 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) wurden in 400 cm³ absolutem Alkohol mit 1,5 g Palladium-Kohle (10%) hydriert. Aufnahme: 1,13 l (ber. 1,12 l). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Alkohols wurde der feste Rückstand in 400 cm³ siedendem Cyclohexan gelöst und die Lösung von etwas unlöslicher Schmiere durch Filtration mit Norit befreit. Beim Erkalten kristallisierten 4,3 g 1-Phenyl-pyridazon-(6) (4) vom Smp. 107–109°. Ausbeute 50%.

1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5): a) 5,65 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) wurden in einer Lösung von 0,69 g Natrium in 50 cm³ absolutem Alkohol gelöst, mit 2,9 cm³ Methyljodid versetzt und das Gemisch 1 ½ Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther und verdünnter Natronlauge aufgenommen, die Äther-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (3,6 g) wurde aus Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 76–77°. Ausbeute: 2,8 g (46,2%).

b) 10,3 g 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (2) wurden mit einer Lösung von 1,2 g Natrium in 30 cm³ Methanol 6 Std. im V₂A-Rohr auf 120–125° erhitzt. Nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz wurde eingedampft und der Rückstand wie oben aufgearbeitet. Smp. 75–77°. Ausbeute 77%. Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Produkt ohne Depression.

1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (6): Aus 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (2) mit Natriumäthylat im V₂A-Rohr bei 120–130°. Smp. 85–86°. Ausbeute 48%.

1-Phenyl-3-(β-diäthylamino)-äthoxy-pyridazon-(6) (7): 18,5 g 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (2) wurden mit einer Lösung von 2,1 g Natrium in 75 cm³ Diäthylamino-äthanol 5 Std. auf 130° erhitzt. Das Gemisch wurde auf Wasser gegossen, mit 10-n. Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen wurde die Äther-Lösung mit Salzsäuregas sauer gestellt, der Äther vom gebildeten Öl abgegossen, letzteres nach nochmaligem Waschen mit absolutem Äther in Wasser gelöst, alkalisch gestellt und die mit Äther extrahierte freie Base im Hochvakuum destilliert.

¹⁾ Siehe Formelschema S. 513.

Sdp. 190–194⁰/0,4 mm Hg. Ausbeute 24%. Die destillierte Base wurde auf üblichem Wege wieder in das Hydrochlorid übergeführt, welches nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol/absolutem Äther bei 141–143⁰ schmolz.

1-Phenyl-3-acetoxy-pyridazon-(6) (8): a) 10 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) wurden in 30 cm³ Acetanhydrid 2½ Std. am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in heissem Methanol gelöst, die Lösung mit Kohle filtriert und auf 1/3 eingengt. Das farblos auskristallisierende Acetoxy-pyridazon 7 schmolz bei 110⁰. Ausbeute 11,7 g (95,5%).

b) 10 g Oxy-pyridazon 1 wurden in einer Lösung von 1,3 g Natrium in 100 cm³ Methanol gelöst und die gelbe Lösung mit 400 cm³ Äther versetzt. Die ausgefällte Natrium-Verbindung wurde abgenutscht, mit absolutem Äther gewaschen, mit 100 cm³ Dioxan angerührt und mit einer Lösung von 12 cm³ Acetylchlorid in 20 cm³ Dioxan versetzt. Beim Kochen des Gemisches am Rückfluss während 2 Std. bildete sich ein feiner Niederschlag von Kochsalz, der abgenutscht wurde. Nach dem Verdampfen des Dioxans wurde der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 7,2 g (58,8%). Smp. 110⁰.

1-Phenyl-3-isobutyroxy-pyridazon-(6) (9): Aus dem Natriumsalz des Oxy-pyridazons 1 mit Isobutyrylchlorid in Toluol bei 110⁰ während 9 Std. Nadeln vom Smp. 65–67⁰ aus Aceton-Petroläther. Ausbeute 19 g (73,7%).

1-Phenyl-3-amino-pyridazon-(6) (10): 50 g 1-Phenyl-3-brom-pyridazon-(6) (3) wurden im Autoklaven mit 250 cm³ konz. Ammoniak, 250 cm³ Wasser und 1 g Kupferbronze 10 Std. auf 155–165⁰ erhitzt. Von der Kupferbronze wurde abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroform-Extrakte eingedampft und der Rückstand mit Äther verrieben. Das aus Benzol umkristallisierte Produkt schmolz bei 153–154⁰. Ausbeute 71,5%.

1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6) (12): 10,3 g 1-Phenyl-3-chlor-pyridazon-(6) (2) wurden mit 20 g Dimethylamin in Form einer 31,5-proz. alkoholischen Dimethylamin-Lösung im V₂A-Rohr 6 Std. auf 150–155⁰ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das auskristallisierte Produkt abgenutscht und aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Smp. 130–132⁰. Ausbeute 74%.

Analog hergestellt wurden die übrigen 3-Amino-Derivate 11 und 13–17.

1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazon-(6) (18): 282 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (1) wurden unter Rühren in 1000 cm³ Phosphoroxychlorid am Rückfluss zum schwachen Sieden erhitzt, bis alles in Lösung war und die Entwicklung von Salzsäure nach 2 Std. aufgehört hatte. Dann wurde bei 50–60⁰ 1 kg Phosphorpentachlorid in 5 Portionen zugegeben, anschliessend wieder auf 110⁰ erwärmt und das Gemisch über Nacht unter Rühren am Rückfluss gekocht. Unter kräftigem Rühren wurde es hierauf langsam in ein Gemisch von Eis und Wasser eingetragen, wobei man die Temperatur durch Zugabe von Eis auf 40–50⁰ hielt. Das Reaktionsprodukt wurde in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser und Sodalösung gewaschen, getrocknet und nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels das 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazon-(6) (18) aus Methanol umkristallisiert. Feine farblose Nadeln vom Smp. 108–110⁰. Ausbeute 291 g (80,5%). Eine mehrmals umkristallisierte Probe schmolz konstant bei 111–112⁰.

Das aus dem 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (26)¹⁾ durch Behandlung mit Phosphorpentachlorid-Phosphoroxychlorid in schlechter Ausbeute erhaltene Dichlor-pyridazon erwies sich nach Smp. und Mischprobe als identisch mit dem eben beschriebenen 3,5-Dichlor-Derivat 18.

1-Phenyl-3-chlor-5-dimethylamino-pyridazon-(6) (20): 48,2 g 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazon-(6) (18), gelöst in 100 cm³ absolutem Alkohol, wurden unter Eiskühlung mit 250 cm³ 30-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung versetzt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde noch 6 Std. im V₂A-Rohr auf dem Wasserbad erwärmt, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit Wasser gründlich gewaschen. Das

¹⁾ Siehe Formelschema S. 513.

nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids verbleibende Rohprodukt ergab beim Umkristallisieren aus Methanol 41,9 g (84%) grosse, gelbe Prismen vom Smp. 87,5–88,5°.

1-Phenyl-3-chlor-5-morpholino-pyridazon-(6) (21): Analog hergestellt wie das Dimethylamino-Derivat 20. Smp. 119,5–120,5°. Ausbeute 84,7%.

1-Phenyl-3-chlor-5-amino-pyridazon-(6) (19): Hergestellt durch 18stündiges Erhitzen des 3,5-Dichlor-pyridazons 18 mit alkoholischem Ammoniak auf 150–160°. Smp. 179–180°. Ausbeute 60%.

1-Phenyl-3,5-bis-dimethylamino-pyridazon-(6) (22): 24,1 g 3,5-Dichlor-pyridazon 18 wurden mit 200 cm³ 45-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung 60 Std. auf 170–175° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester gelöst und die Essigester-Lösung erschöpfend mit 2-n. Salzsäure extrahiert. Der Essigester hinterliess beim Eindampfen 4 g salzsäureunlösliche Produkte. Der Salzsäure-Auszug wurde mit Pottasche basisch gestellt, die kristallin ausfallende Base abgutscht, in Äther gelöst, mit Wasser gut gewaschen und nach dem Abdestillieren des Äthers der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 89–90°, Ausbeute: 18,15 g (70,3%). Nach Umkristallisieren bis zur Smp.-Konstanz Smp. 91,5–92°.

1-Phenyl-5-dimethylamino-pyridazon-(6) (23): 12,5 g 1-Phenyl-3-chlor-5-dimethylamino-pyridazon-(6) (20), gelöst in 150 cm³ Feinsprit, wurden mit 2 g Palladium-Kohle hydriert. Aufnahme: 1,2 l H₂ (ber. 1,2 l). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Pottasche-Lösung behandelt und die freie Base in Äther aufgenommen. Das Rohprodukt wurde im Hochvakuum destilliert. Sdp. 148–149°/0,08 mm Hg. Das Produkt kristallisierte bald durch. Eine Probe schmolz nach dem Umkristallisieren aus Isopropyläther bei 52–54°. Ausbeute 9,1 g (84,7%).

B. Derivate des cyclischen Citraconsäure-phenylhydrazids.

Cyclische Citraconsäure-phenylhydrazide 27 und 28: 86,4 g Phenylhydrazin, gelöst in 200 cm³ Eisessig, wurden mit einer Lösung von 95 g Citraconsäure-anhydrid in 200 cm³ Eisessig gemischt und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das auskristallisierte gelbe Produkt abgutscht, mit Wasser und Sodalösung gut gewaschen und getrocknet. 67 g gelbe Kristalle vom Smp. 155–157°. Es handelt sich um das N-Anilino-citraconimid (34).

Die Eisessig-Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand (83 g) in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung mit verdünnter Sodalösung (Wasch-Sodalösung von oben) mehrmals extrahiert. Die Chloroformlösung (Soda-Unlösliches) ergab nach dem Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus Eisessig weitere 12,8 g Imid 34 vom Smp. 155–157°. Gesamtausbeute an reinem N-Anilino-citraconsäure-imid: 79,8 g (49,4%).

Die Sodaextrakte wurden mit Salzsäure angesäuert und der farblose Niederschlag abgutscht und getrocknet: 62 g farblos kristallisiertes Isomerenmisch der beiden Citraconsäure-phenylhydrazide 27 und 28. Ausbeute 38,4%.

Aus diesem Gemisch konnten durch Umkristallisieren aus Methanol 32,3 g 1-Phenyl-3-oxy-4-methyl-pyridazon-(6) (27) vom Smp. 220–221° relativ gut abgetrennt werden. Ausbeute 20%. Aus dem verbleibenden Gemisch konnten durch weiteres Umkristallisieren 3,5 g des etwas leichter löslichen 1-Phenyl-3-oxy-5-methyl-pyridazons-(6) (28) vom Smp. 168–169,5° rein erhalten werden.

1-Phenyl-3-chlor-4-methyl-pyridazon-(6) (29), Smp. 134–137°, lange Nadeln aus Alkohol, und

1-Phenyl-3-chlor-5-methyl-pyridazon-(6) (30), Smp. 133–134°, lange Prismen aus Methanol: Herstellung durch 1½stündiges Erwärmen der Oxy-Verbindung mit überschüssigem Phosphoroxychlorid auf 90–100°, Abdestillieren des Phosphoroxychlorids im Vakuum, Behandlung des Rückstandes mit Eis und Pottasche und Aufnehmen des Produkts in Äther.

1-Phenyl-3-dimethylamino-4-methyl-pyridazon-(6) (**33**): 4,2 g 1-Phenyl-3-chlor-4-methyl-pyridazon-(6) (**29**) wurden im V₂A-Rohr mit 50 cm³ 30-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung 6 Std. auf 190–195° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Hexan unter Verwendung von Tierkohle mehrmals umkristallisiert. Smp. 91–92°. Ausbeute 60%.

1-Phenyl-4-methyl-pyridazon-(6) (**31**): 500 mg 1-Phenyl-3-chlor-4-methyl-pyridazon-(6) (**29**) wurden in 60 cm³ Feinsprit mit 200 mg Palladium-Kohle bis zum Stillstand hydriert. Aufnahme: 60 cm³ H₂ (ber. 51 cm³). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Pottasche versetzt und in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand ergab aus Äther-Petroläther 250 mg farblose, flache Nadeln vom Smp. 84–84,5°, Misch-Smp. mit dem nach *Wolff* hergestellten 1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) **32** vom Smp. 86–88° mit starker Depression.

1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) (**32**): 300 mg 1-Phenyl-3-chlor-5-methyl-pyridazon-(6) (**30**) wurden in 20 cm³ Feinsprit mit 100 mg Palladium-Kohle hydriert. Aufnahme: 31 cm³ H₂ (ber. 32 cm³). Aufarbeitung wie oben. Farblose Prismen vom Smp. 86,5–87,5°; Misch-Smp. mit dem nach *Wolff* hergestellten 5-Methyl-pyridazon **32** vom Smp. 86–88° ebenso.

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

SUMMARY.

The reaction of phenylhydrazine with maleic acid anhydride and with citraconic acid anhydride was studied. The cyclic phenylhydrazides (1-phenyl-3-hydroxy-6-pyridazones) obtained in this way served as starting materials for the preparation of substituted 1-phenyl-6-pyridazones. Some of them show analgesic and antipyretic activity.

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

63. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

7. Mitteilung.¹⁾

Pyridazine IV.

Derivate des cyclischen Chlormaleinsäure-phenylhydrazids

von **Kd. Meier**, **B. H. Ringier** und **J. Druey**.

(23. I. 54.)

In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben wir über das cyclische Maleinsäure-phenylhydrazid oder 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6), seine Überführung in das 3-Chlor- und 3,5-Dichlor-Derivat und die Herstellung entsprechender Aminopyridazone berichtet. Wir haben nun versucht, das Monochlormaleinsäure-anhydrid²⁾ als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Halogen-pyridazonen heranzuziehen. Auf Grund der Versuche mit Citraconsäure-anhydrid¹⁾ war bei

¹⁾ 6. Mitt., Pyridazine III, *Helv.* **37**, 510 (1954).

²⁾ U.S. Pat. 2'432'470.