

105. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.8. Mitteilung¹).**Pyridazine V.****Alkylierungen und Umlagerungen in der Reihe des cyclischen Maleinsäurehydrazids**von **K. Eichenberger, A. Staehelin** und **J. Druey.**

(12. III. 54.)

In der 4. Mitteilung²) dieser Reihe wurde beschrieben, wie man, ausgehend vom cyclischen Maleinsäurehydrazid, über das 3,6-Dichlorpyridazin leicht zu Dialkoxy-pyridazinen gelangen kann. Gegenstand der vorliegenden Mitteilung soll das Verhalten des cyclischen Hydrazids und Phenylhydrazids der Maleinsäure und ihrer Derivate gegenüber alkylierenden Agentien sein, ferner werden einige an Alkoxy-pyridazinen beobachtete Umlagerungen näher untersucht. Diese Umsetzungen sind besonders auch im Zusammenhang mit den Tautomerieverhältnissen dieser Maleinsäurehydrazide von Interesse.

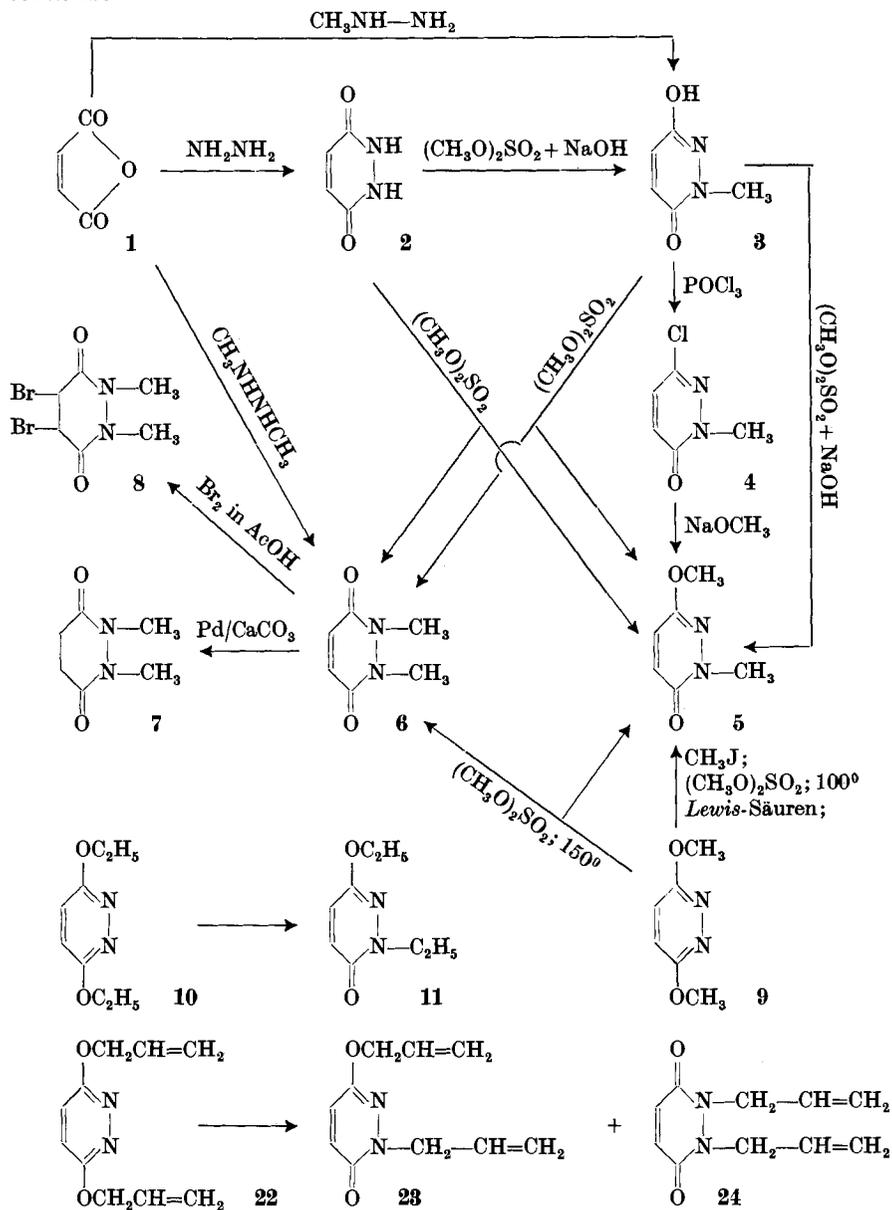
A. Cyclisches Maleinsäurehydrazid.

Bei der Behandlung des cyclischen Maleinsäurehydrazids **2** mit Dimethylsulfat entstehen je nach Reaktionsbedingungen drei verschiedene Verbindungen. In wässrig alkalischem Milieu erhält man in mässiger Ausbeute ein Mono-methylderivat vom Smp. 210–211°. Wird **2** in Dimethylsulfat bei 150° umgesetzt, so erhält man zwei isomere Dimethylderivate, das eine vom Smp. 65–66°, das andere vom Smp. 137–138°. Keines der beiden Dimethylprodukte ist also mit dem in der 4. Mitteilung²) beschriebenen, aus 3,6-Dichlor-pyridazin durch Umsetzung mit Natriummethylat hergestellten 3,6-Dimethoxy-pyridazin (**9**) vom Smp. 108° identisch.

Um die Substitutionsverhältnisse abzuklären, setzten wir Monomethylhydrazin und sym. Dimethylhydrazin direkt mit Maleinsäureanhydrid (**1**) um. Wir erhielten so das 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (**3**) vom Smp. 210–211°, das sich als identisch mit dem oben erwähnten Mono-methylderivat erwies, und das N,N'-Dimethylpyridaz-dion-(3,6) (**6**) vom Smp. 136–137°, das ebenfalls identisch war mit dem einen durch direkte Methylierung erhaltenen Produkt. Die Chlorierung des Monomethylderivates **3** mit Phosphoroxychlorid zum 1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) (**4**) und dessen Umsetzung mit Natriummethylat führte zum zweiten Dimethylprodukt vom Smp. 65–66°, dessen Kon-

¹ 7. Mitt., *Kd. Meier, B. H. Ringier & J. Druey*, *Helv.* **37**, 523 (1954).² *J. Druey, Kd. Meier & K. Eichenberger*, *Helv.* **37**, 121 (1954).

stitution als 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) somit sichergestellt ist.



Das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) ist in der Literatur schon von Arndt und Mitarb.¹⁾ erwähnt worden. Sie erhielten jedoch

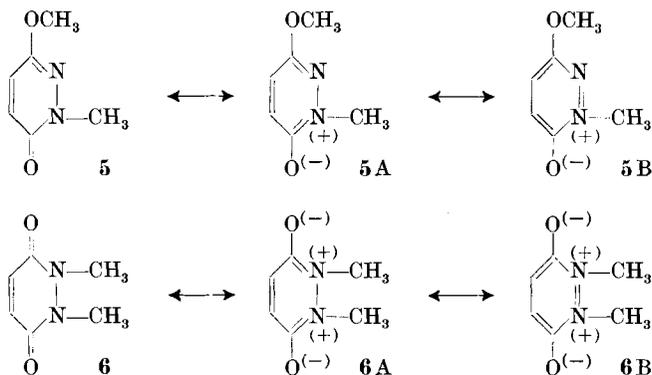
¹⁾ F. Arndt, L. Loewe & L. Ergener, Rev. faculté sci. Univ. Istanbul **13 A**, 103 (1948); Chem. Abstr. **43**, 579a-g (1949).

bei der Umsetzung von 3-Methoxy-pyridazon-(6) mit Diazomethan nur ein Öl, dem sie auf Grund der Methoxylbestimmung die Formel eines 1-Methyl-3-methoxy-pyridazons-(6) (5) zuschrieben.

Bei der analytischen Untersuchung der Dimethyl-Derivate 5 und 6 konnte die interessante Feststellung gemacht werden, dass beim 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) schon unter den Bedingungen der Methoxylbestimmung nach Zeisel die eine der beiden N-CH₃-Gruppen erfasst wird, während die zweite erst unter den verstärkten Reaktionsbedingungen der N-Methyl-Bestimmung erscheint. 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9) und 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) liefern unter den üblichen Bedingungen die richtigen Werte für O- und N-Methyl¹⁾.

Das N,N'-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) lässt sich mit Pd/CaCO₃ als Katalysator zum 1,2-Dimethyl-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (7) hydrieren, ebenfalls gelingt die Umsetzung zum 1,2-Dimethyl-3,6-dioxo-4,5-dibrom-hexahydro-pyridazin (8). Unter analogen Bedingungen nimmt das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) keinen Wasserstoff auf und lagert auch kein Brom an.

Im 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) scheint also eine olefinische Doppelbindung vorzuliegen, während das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) aromatischen Charakter besitzt. Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Anschauungen von Arndt²⁾, wonach carbonamidhaltige 6-Ringe, in welchen 3 Elektronenpaare nach beiden Seiten ihre Anteiligkeit im Ring wechseln können, als aromatische Systeme zu betrachten sind, auch wenn die Carbonamidgruppe nicht tautomerisiert ist. So können für das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) die polaren Grenzstrukturen 5A und 5B angenommen werden, die auf den aromatischen Charakter dieser Verbindung hinweisen.



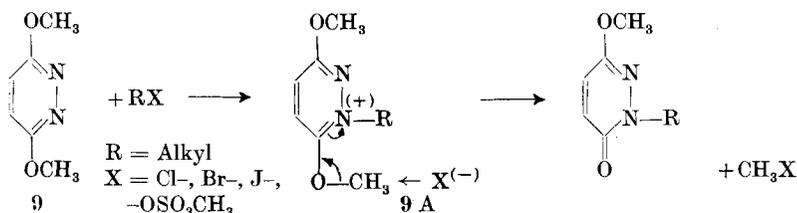
Im isomeren 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) müsste für den aromatischen Zustand die Grenzstruktur 6A und 6B angenommen werden. In diesen sind aber zwei positive Ladungen benachbart, was

¹⁾ Vgl. hierüber eine spätere Mitteilung von H. Gysel in den *Microchimica Acta*.

²⁾ F. Arndt, L. Loewe & L. Ergener, *Rev. faculté sci. Univ. Istanbul* **13 A**, 103 (1948); *Chem. Abstr.* **43**, 579 a-g (1949).

diese Grenzstrukturen sehr unwahrscheinlich macht. **6** ist also gegenüber **6 A** und **6 B** energetisch bevorzugt, und es ist deshalb verständlich, dass im 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion **6** die Doppelbindung olefinischen Charakter hat.

Die beiden Dimethylderivate **5** und **6** lassen sich auch ausgehend von 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (**3**) mit Dimethylsulfat bereiten. In guter Ausbeute erhält man das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) ferner bei der Umsetzung des Dimethoxy-pyridazins **9** mit Methyljodid oder Dimethylsulfat bei 100°¹⁾. Diese an sich bekannte Methode²⁾ lässt sich verallgemeinern. So kann man von höhern Dialkoxy-pyridazinen durch Umsetzung mit Methylhalogeniden oder Dimethylsulfat zu den entsprechenden 1-Methyl-3-alkoxy-pyridazon-(6)-Verbindungen gelangen. In einzelnen Fällen konnten die Methylhalogenide und das Dimethylsulfat durch höhere Alkylhalogenide und durch Diäthylsulfat ersetzt werden. Die Umsetzung verläuft sehr wahrscheinlich über ein quaternäres Salz **9 A** und könnte wie folgt formuliert werden:



Bei der Umsetzung von 3,6-Dimethoxy-pyridazin (**9**) mit n-Propylbromid konnten wir lediglich die N-Methylverbindung **5** in reiner Form isolieren³⁾. Die Bildung von **5** kann dadurch erklärt werden, dass nach dem oben vorgeschlagenen Mechanismus Methylbromid entsteht, das sich mit 3,6-Dimethoxy-pyridazin⁷⁾ (**9**) umsetzt.

Um zu prüfen, ob auch direkte Umlagerung der Methylgruppe vom O auf den N möglich ist, untersuchten wir das Verhalten einzelner Dialkoxy-pyridazine beim Erhitzen und beim Behandeln mit Säure.

Beim 3,6-Dimethoxy-pyridazin (**9**) erfolgt durch blosses Erhitzen auf 200° keine Umlagerung. Bei Zugabe von katalytischen Mengen einer starken Säure, z. B. HJ, p-Toluolsulfosäure oder eines *Friedel-Crafts*-Katalysators wie AlCl₃, FeCl₃ lagert es sich schon bei ca. 150° elegant und quantitativ in das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (**5**) um.

¹⁾ In einer Ausbeute von 30—40% wird bei der Umsetzung mit Dimethylsulfat bei 150° das isomere 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (**6**) erhalten.

²⁾ Vgl. z. B. R. E. Benson & Th. L. Cairns, Am. Soc. **70**, 2115 (1948); G. E. Hilbert & Tr. B. Johnson, Am. Soc. **52**, 2001 (1930); E. Späth & G. Koller, B. **58**, 2124 (1925); L. Knorr, B. **30**, 929 (1897).

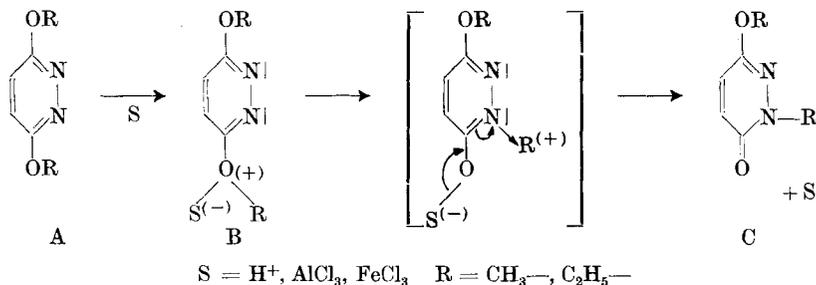
³⁾ Das zweifellos ebenfalls entstandene 1-Propyl-3-methoxy-pyridazon-(6) liess sich aus dem schwer trennbaren Reaktionsgemisch bisher nicht rein gewinnen.

Eine teilweise Umlagerung zu **5** auf rein thermischem Wege lässt sich durch 8-stündiges Erhitzen auf 300° aber dennoch erzwingen. Solche Umlagerungen sind z. B. in der Pyridin- und Chinolinreihe seit langem bekannt, z. B. die Überführung von 2-Methoxy-pyridin in 1-Methyl-pyridon-(2)¹⁾, von 2-Methoxy-chinolin zu 1-Methyl-chinolon-(2)²⁾, von 2-Methoxy-lepidin in 1-Methyl-lepidon-(2)³⁾ und von O-Methyl-capro-lactim in N-Methyl-capro-lactam⁴⁾.

3,6-Diäthoxy-pyridazin (**10**) lagert sich ebenfalls mit katalytischen Mengen von p-Toluolsulfosäure bei 150° in 1-Äthyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (**11**) um.

Die Untersuchung der Reaktionsprodukte konnte zum grossen Teil auf spektroskopischem Wege erfolgen, da sich die einzelnen Umlagerungsprodukte im UV.-Spektrum deutlich unterscheiden. So zeigen ganz allgemein Dialkoxy-pyridazine eine erste Absorptionsbande bei 288 m μ , 1-Alkyl-3-alkoxy-pyridazone-(6) eine solche bei 310 m μ und 1,2-Dialkyl-pyridaz-dione-(3,6) eine solche bei 336 m μ ⁵⁾.

Die oben beschriebene, durch starke Säuren und *Lewis*-Säuren katalysierte Umlagerung ist unseres Wissens in der heterocyclischen Reihe noch nie beschrieben worden. Möglicherweise ist sie der Umlagerung von Alkyl-aryl-äthern zu Alkylphenolen analog⁶⁾ – als Beispiel sei die Umlagerung von Isopropyl-phenyläther zu Isopropyl-phenol erwähnt⁷⁾ – welche nach *C. K. Ingold* sehr wahrscheinlich über ein Alkylcarboniumion verläuft. Der Reaktionsverlauf könnte vielleicht wie folgt formuliert werden⁸⁾.



Durch Anlagerung der Säure an den Sauerstoff des Alkoxy-pyridazins A entsteht ein Oxoniumion B, welches ein Alkylkation austossen kann. Dieses lagert sich an den Stickstoff an unter Bildung eines 1-Alkyl-3-alkoxy-pyridazons C.

¹⁾ *H. Meyer, M.* **28**, 61 (1907).

²⁾ *H. Meyer & R. Beer, M.* **34**, 1178 (1913).

³⁾ *L. Knorr, A.* **236**, 107 (1886).

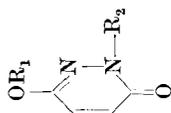
⁴⁾ *R. E. Benson & Th. L. Cairns, Am. Soc.* **70**, 2115 (1948).

⁵⁾ Vgl. hierüber eine spätere Mitteilung.

⁶⁾ Vgl. zusammenfassende Darstellungen in *C. K. Ingold, „Structure and Mechanism in Organic Chemistry“*, p. 618, Cornell University Press 1953, und in *H. Gilman, „Organic Chemistry“*, p. 997, 2nd. ed., John Wiley and Sons, New York 1945.

⁷⁾ *F. J. Sowa, H. D. Hinton & J. A. Nieuwland, Am. Soc.* **54**, 2019 (1932).

⁸⁾ Herrn Prof. Dr. C. A. Grob danken wir für anregende Diskussionen.



Nr.	R ₁	R ₂	Smp./Kp.	Summenformel	Berechnet %			Gefunden %		
					C	H	N	C	H	N
3	—H	—CH ₃	210—211 ⁰	C ₅ H ₆ O ₂ N ₂	47,62	4,80	22,22	47,42	4,52	22,18
5	—CH ₃	—CH ₃	64—66 ⁰	C ₆ H ₈ O ₂ N ₂	51,42	5,75	19,99	51,42	5,75	19,85
12	—C ₂ H ₅	—CH ₃	63—64 ⁰	C ₇ H ₁₀ O ₂ N ₂	54,53	6,54	18,17	54,62	6,62	18,04
13	—n-C ₃ H ₇	—CH ₃	63—64 ⁰	C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂	57,13	7,19	16,66	57,45	7,39	16,81
14	—CH(CH ₃) ₂	—CH ₃	115—117 ⁰	C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂	57,13	7,19	16,66	57,27	6,98	—
15	—CH ₂ CH ₂ OCH ₃	—CH ₃	47—49 ⁰	C ₈ H ₁₂ O ₃ N ₂	52,16	6,57	15,21	51,95	6,72	15,18
16	—CH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	—CH ₃	45—46 ⁰	C ₉ H ₁₄ O ₃ N ₂	54,53	7,12	14,13	54,45	7,12	14,11
17	—CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	—CH ₃	Kp _{0,06} 123 ⁰	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₂	52,62	7,07	12,27	52,85	6,99	12,22
18	—CH ₂ C ₆ H ₅	—CH ₃	108—110 ⁰	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	66,65	5,59	12,96	66,68	5,71	—
19	—CH ₃	—C ₂ H ₅	53—55 ⁰	C ₇ H ₁₀ O ₂ N ₂	54,53	6,54	18,17	54,24	6,40	18,10
20	—CH(CH ₃) ₂	—C ₂ H ₅	Kp ₁₀ 121—122 ⁰	C ₉ H ₁₄ O ₂ N ₂	59,32	7,74	15,37	59,17	7,78	15,38
11	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	31—32 ⁰	C ₈ H ₁₂ O ₂ N ₂	57,13	7,19	16,66	56,94	7,43	16,46
21	—CH ₃	—CH ₂ C ₆ H ₅	Kp _{0,05} 131—134 ⁰	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	66,65	5,59	12,96	66,74	5,82	12,53

Als weiterer Umlagerungstyp seien die Umsetzungen mit Diallyl-oxy-pyridazin **22** erwähnt. Dieser Diäther lagert sich beim Erhitzen auf ca. 200° mit oder ohne Zusatz eines elektrophilen Katalysators in 2 isomere Diallyl-Derivate um, denen auf Grund der UV.-Spektren die Struktur eines 1-Allyl-3-allyloxy-pyridazons-(6) (**23**; λ_{\max} bei 312 m μ) bzw. eines 1,2-Diallyl-pyridaz-dions-(3, 6) (**24**; λ_{\max} bei 336 m μ) zugewiesen werden konnte. Unter 200° erfolgte auch unter Zusatz von Katalysator nur in geringem Masse Umlagerung. – Bei dieser Reaktion scheint es sich ganz offenbar um eine *Claisen*-Umlagerung¹⁾ zu handeln, die rein thermisch vor sich geht.

Die praktische Bedeutung der hier beschriebenen Verbindungen liegt besonders in ihrer Eignung als Lösungsvermittler. Von besonderem Interesse sind die N¹-substituierten 3-Alkoxy-pyridazone-(6), von welchen eine Anzahl in der Tab. S. 842 zusammengestellt sind. Die niederen Vertreter sind meist wohlkristallisierte, tiefschmelzende Körper, die sich in Wasser und in fast allen organischen Lösungsmitteln spielend lösen. Mit ihren wässrigen Lösungen (in einer Konzentration von 10 bis 50 %) lassen sich viele schwerlösliche Verbindungen wie Steroide, Alkaloide, Theophyllin, Barbitursäuren, Amidopyrin, in Lösung bringen in einer für die therapeutische Applikation genügenden Konzentration.

B. Cyclisches Phenylhydrazid.

In der 6. Mitteilung²⁾ dieser Reihe wurde erwähnt, dass bei der Behandlung von 1-Phenyl-3-oxy-pyridazön-(6) (**25**) mit Dimethylsulfat ohne Alkalizusatz in über 90-proz. Ausbeute ein zum 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (**26**) isomeres Monomethylderivat vom Smp. 180–181° entsteht. Durch Hydrieren mit Pt-Oxyd in Äthanol liess es sich in das 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (**31**) überführen, das schon von *Arndt*³⁾ aus Succinyl-phenylhydrazid (**32**) bei der Methylierung mit Diazomethan erhalten wurde. Somit ist seine Konstitution als 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3, 6) (**30**) sichergestellt.

Analog den Umsetzungen mit Dimethylsulfat in der Reihe des cyclischen Maleinsäurehydrazids wurden auch hier, von Alkoxyprodukten ausgehend, N-Methylderivate erhalten. So entstand bei der Umsetzung von 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (**26**) oder 1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (**27**) mit Dimethylsulfat in guter Ausbeute das N-Methylderivat **30**. Das gleiche Produkt wurde bei der Behandlung von 1-Phenyl-3-acetoxy-pyridazon-(6) (**28**) mit Dimethylsulfat erhalten. Hingegen konnte bei der Umsetzung von 1-Phenyl-3-me-

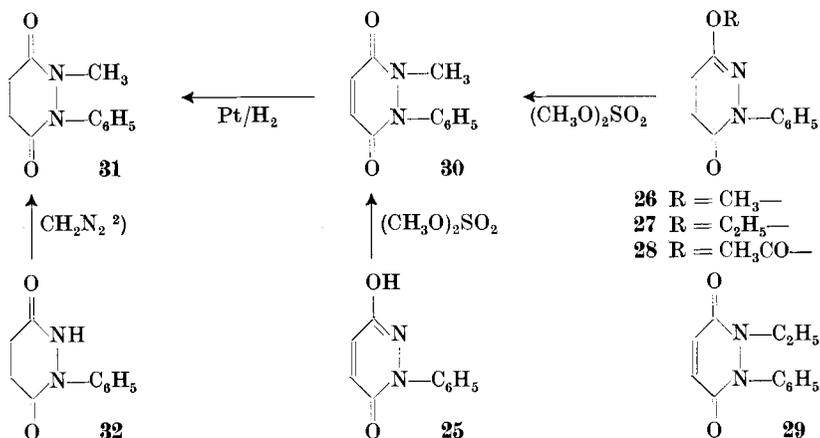
¹⁾ *C. K. Ingold*, l. c., S. 598; *D. S. Tarbell*, Chem. Rev. **27**, 495 (1940); Org. Reactions **2**, 1 (1944); *H. Schmid & K. Schmid*, Helv. **35**, 1879 (1952).

²⁾ *J. Druey, A. Hüni, Kd. Meier, B. H. Ringier & A. Staehelin*, Helv. **37**, 510 (1954).

³⁾ *F. Arndt, L. Loewe & L. Ergener*, Rev. faculté sci. Univ. Istanbul **13 A**, 103 (1948).

thoxy-pyridazon-(6) (**26**) und 1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (**27**) mit Diäthylsulfat nur Ausgangsprodukt isoliert werden.

Wird 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (**25**) mit Diäthylsulfat behandelt, so entstehen 2 isomere Diäthylderivate. Das Hauptprodukt vom Smp. 85–86° ist mit dem in der 6. Mitteilung¹⁾ beschriebenen, durch Äthylierung in Gegenwart von Alkali gewonnenen 1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (**27**) identisch; dem Nebenprodukt vom Smp. 121–123° schreiben wir aus Analogiegründen die Formel eines 1-Phenyl-2-äthyl-pyridaz-dions-(3,6) (**29**) zu.



Durch Umsetzung des Kaliumsalzes von 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (**25**) mit Methyljodid bzw. Äthyljodid erhielten *Biquard & Grammaticakis*²⁾ ein Methylderivat vom Smp. 69° und ein Äthylderivat vom Smp. 87°, dem sie die Formel eines 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dions-(3,6) (**30**) bzw. eines 1-Phenyl-2-äthyl-pyridaz-dions-(3,6) (**29**) zuschrieben. Nach unseren vorliegenden Ergebnissen handelt es sich aber bei den von den französischen Autoren erhaltenen Verbindungen offensichtlich um die entsprechenden Alkoxyderivate **26** und **27**³⁾.

Experimenteller Teil⁴⁾.

Umsetzung von Maleinsäure-hydrazid mit Dimethylsulfat: 10 g Maleinsäure-hydrazid (**2**) wurden mit 20 cm³ Dimethylsulfat 2 Std. auf 140–150° erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 20 cm³ Wasser zugegeben. Anschliessend wurde mit Pottasche gesättigt, das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert und die Chloroformlösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (10 g) wurde in wenig Chloroform gelöst und mit Äther versetzt, bis Kristallisation einsetzte. Man erhielt so 3,05 g 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(6) (**6**) vom Smp. 135–136°, das mit authentischem Produkt (siehe unten) im Misch-Smp. keine Depression gab. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der Rück-

¹⁾ *J. Druey, A. Hüni, Kd. Meier, B. H. Ringier & A. Staehelin, Helv.* **37**, 510 (1954).

²⁾ *D. Biquard & P. Grammaticakis, Bl. [5]* **9**, 675 (1942).

³⁾ Siehe auch 6. Mitt. dieser Reihe.

⁴⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert. Analysen für Alkoxy-pyridazone siehe Tabelle.

stand mit Äther angerührt. Man erhielt so weitere 1,32 g des in Äther sehr schwer löslichen 1,2-Dimethyl-pyridaz-dions-(3,6) (6) vom Smp. 125–130°; nach Umkristallisation 135–136°.

Aus den Äthermutterlaugen konnten 4,03 g des isomeren 1-Methyl-3-methoxy-pyridazons-(6) (5) erhalten werden. Smp. 59–63°, nach Umkristallisation 64–65°.

Die Ausbeute an 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) lässt sich verbessern, wenn während 4 Std. auf 150° erwärmt wird. Man erhält so aus 10 g Maleinsäure-hydrazid ca. 6 g N,N'-Dimethylprodukt.

Umsetzung von 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (3) mit Dimethylsulfat: 3 g 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (3) wurden mit 6 cm³ Dimethylsulfat 6 Std. auf 120° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte in analoger Weise wie bei der Umsetzung von Maleinsäure-hydrazid mit Dimethylsulfat. Bei der Auftrennung des Rückstandes (2,1 g) durch Kristallisation erhielt man 1,1 g 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) und 1 g 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) vom Smp. 65–66° (Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression).

1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6): 9,9 g sym. Dimethylhydrazin-dihydrochlorid und 8,9 g Maleinsäure-anhydrid wurden in 100 cm³ Wasser 3 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 2 g eines Nebenproduktes aus, das abgetrennt wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Pottasche gesättigt und mit Essigester mehrmals heiss extrahiert. Die Essigesterlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,5 g) schmolz bei 132–136°. Eine Probe wurde zweimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und schmolz bei 137–138°.

$C_8H_8O_2N_2$	Ber. C 51,42	H 5,75	N 19,99%
	Gef. ,, 51,60	,, 5,90	,, 20,00%

1,2-Dimethyl-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (7): 2,6 g 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) (6) wurden in Alkohol gelöst und mit 500 mg Pd/Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 1 Mol H₂ stand die Hydrierung still. Vom Katalysator wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Rückstand 2,33 g. Eine Probe wurde dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Smp.: 104–105°.

$C_6H_{10}O_2N_2$	Ber. C 50,69	H 7,09	N 19,71%
	Gef. ,, 50,46	,, 7,13	,, 19,93%

1,2-Dimethyl-4,5-dibrom-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (8): 70 g 1,2-Dimethyl-pyridaz-dion-(3,6) wurden in 200 cm³ Eisessig gelöst und mit einer Spatelspitze AlCl₃ versetzt. Innerhalb 2 Std. wurden unter Rühren und Erwärmen des Bades auf 70° 850 cm³ einer Brom-Eisessig-Lösung (1 cm³ enth. 95,2 mg Br₂) zuge tropft. Die dunkelrot gefärbte Reaktionslösung wurde über Nacht auf 70° gehalten. Dann wurde der Eisessig bei 70° abgedampft. Das braune Kristallisat wurde aus 800 cm³ Methanol umkristallisiert. Man erhielt so 122 g weisse Kristalle vom Smp. 159,5–161,5°.

Aus der Mutterlauge konnten noch 12,4 g schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 158–160° gewonnen werden.

Eine Probe wurde aus Methanol zur Analyse umkristallisiert. F. 161–162°.

$C_8H_8O_2N_2Br_2$	Ber. C 24,02	H 2,69	N 9,34	Br 53,28%
	Gef. ,, 24,43	,, 2,84	,, 9,26	,, 53,28%

1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) 3: 21,6 g Methyl-hydrazin-sulfat (0,15 Mol) wurden in 200 cm³ Wasser heiss gelöst, mit 14,7 g Maleinsäureanhydrid versetzt und 2½ Std. unter Rühren am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt kristallisierte beim Abkühlen aus. Man erhielt so 14 g 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (3) vom Smp. 210–211°. Eine Probe wurde aus Wasser zur Analyse umkristallisiert: Smp. 210–211°.

$C_5H_6O_2N_2$	Ber. C 47,62	H 4,80	N 22,22%
	Gef. ,, 47,42	,, 4,52	,, 22,18%

Beim Kochen eines Mols Maleinsäurehydrazid mit 1 Mol Dimethylsulfat in wässrig-alkalischem Milieu (1 Mol NaOH) entsteht in mässiger Ausbeute ebenfalls das 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (3).

1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) (4): 10 g 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) wurden mit 60 cm³ Phosphoroxychlorid $\frac{1}{2}$ Std. am Rückfluss gekocht. Das Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum bei maximal 60° Badtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wurde in Eis eingerührt und mit konz. Ammoniak neutralisiert. Anschliessend wurde mit Äther extrahiert. Die Äther-Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol umkristallisiert. Man erhielt so 5 g 1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) (4) vom Smp. 92–94°.

$C_5H_5ON_2Cl$	Ber. C 41,54	H 3,49%
	Gef. „ 41,72	„ 3,49%

1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5).

a) Aus 1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) (4): 7,2 g 4 wurden mit einer Lösung von 1,2 g Na in 50 cm³ Methanol 6 Std. im Druckrohr auf 130–140° erhitzt. Nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz wurde eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Hexan, nach Abtrennung eines kleinen unlöslichen Anteils, umkristallisiert und schmolz bei 65–66°. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 310 m μ ($\epsilon_{\max} = 2700$).

b) Aus 1-Methyl-3-oxy-pyridazon-(6) (3): 6,3 g 3 (0,05 Mol) wurden in 41,7 cm³ Methanol, enthaltend 0,05 Mol KOH, gelöst, mit 4,8 cm³ Dimethylsulfat versetzt und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom Kalium-methylsulfat abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 cm³ Wasser gelöst, mit Pottasche gesättigt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (4,2 g) wurde destilliert. Man erhielt so 2,2 g 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) vom Sdp. 110°/10 mm und vom Smp. 61–65°. Die Mischprobe mit dem aus 1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) erhaltenen Produkt gab keine Depression.

c) Aus 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9):

1. mit CH₃J: 10 g Dimethoxy-pyridazin wurden mit 50 cm³ Methyljodid im Druckrohr 6 Std. auf 120–130° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde in Äther aufgenommen und mit einigen Tropfen Na-Thiosulfat entfärbt. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (9,5 g) wurde aus Hexan umkristallisiert. Man erhielt so 8,2 g 1-Methyl-3-methoxy-pyridazin vom Smp. 63–64°, die im Misch-Smp. mit authentischem Produkt keine Depression ergaben.

Analog wurden die 1-Methyl-pyridazone 12, 14, 18 und die 1-Äthyl-pyridazone 11, 19, 20 hergestellt.

2. mit Dimethylsulfat: 70 g 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9) wurden mit 49 cm³ Dimethylsulfat 5 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in 250 cm³ Wasser aufgenommen und 10–15 Min. auf 60–80° erwärmt, bis sich eine klare Lösung bildete. Nach dem Abkühlen wurde mit Pottasche versetzt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (60 g), schmolz bei 63–64°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 600 cm³ Hexan erhielt man 55 g 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) vom Smp. 64–66°.

Analog wurden die Pyridazone 11 und 14–19 hergestellt. Wird 3,6-Dimethoxy-pyridazin während 8 Std. mit Dimethylsulfat auf 150° erhitzt, so entsteht neben dem O,N-Dimethylderivat 5 in etwa 30–40-proz. Ausbeute das N,N'-Dimethylderivat 6 (Aufarbeitung mit Chloroform, Smp. 135–136°).

3. durch Erhitzen: 1 g 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9) wurde 8 Std. auf 300° erhitzt. Das schwarze Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, mit Kohle entfärbt und eingedampft. Der Rückstand (0,45 g) schmolz umkristallisiert bei 64–65° und zeigte im Misch-Smp. mit 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) keine Depression.

4. mit p-Toluolsulfosäure katalysiert: 2 g 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9) wurden mit 6 mg p-Toluolsulfosäure 8 Std. auf 150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand (2 g) schmolz bei 63–65° und gab mit authentischem 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) keine Depression. Auch das UV.-Absorptionsspektrum war identisch.

In analoger Weise wurde auch Verbindung 11 hergestellt.

Anstelle von p-Toluolsulfosäure kann auch HJ (spez. Gew. 1,7) in katalytischer Menge verwendet werden.

5. mit AlCl_3 katalysiert: 1 g 3,6-Dimethoxy-pyridazin (9) wurde mit ca. 10 mg AlCl_3 8 Std. auf 180° erwärmt. Aufarbeitung wie bei der Umsetzung mit p-Toluolsulfosäure. Der Rückstand (1 g) schmolz bei 55–61° und war mit 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (5) nach Mischsmp. und UV.-Absorptionsspektrum identisch.

Anstelle von AlCl_3 kann auch FeCl_3 verwendet werden.

1-Benzyl-3-methoxy-pyridazin und 85 cm³ Benzylchlorid wurden 5 Std. am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert. Nach zweimaligem Destillieren erhielt man 10,8 g 1-Benzyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (21) vom Sdp. 131–134°/0,05 mm.

1-Allyl-3-allyloxy-pyridazon-(6) (22); 1,2-Diallyl-pyridazon-(3,6) (23): 10 g 3,6-Diallyloxy-pyridazin¹⁾ wurden mit 35 mg p-Toluolsulfosäure 6 Std. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsprodukt, ein braunes Öl, wurde mit 180 cm³ Äther versetzt. Vom ätherunlöslichen Anteil (1 g), einem braunen, in Wasser unlöslichen, amorphen Produkt, wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Als Hauptfraktion vom Sdp. 74–81°/0,05 mm erhielt man das 1-Allyl-3-allyloxy-pyridazon-(6) (3,47 g).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 62,23 H 6,35% Gef. C 62,48 H 6,29%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 311 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 2900$).

Aus dem Nachlauf erhielt man in geringer Ausbeute das 1,2-Diallyl-pyridazon-(3,6) vom Smp. 101–103°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 62,48 H 6,29% Gef. C 62,49 H 6,43%

Das UV.-Absorptionsspektrum zeigt ein Maximum bei 334 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 2800$).

Blosses Erhitzen des 3,6-Diallyloxy-pyridazins auf 200° während 10 Std. führt zu den gleichen Produkten in ähnlichen Mengenverhältnissen.

1-Phenyl-2-methyl-pyridazon-(3,6) (30): a) Aus 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (25): 50 g 25 wurden mit 50 cm³ Dimethylsulfat in einem auf 150° vorgewärmten Ölbad innert 20–25 Min. auf 195° erhitzt. Die gekühlte, dunkle Lösung wurde in 300 cm³ konz. Sodalösung gegossen und durch weitere Zugabe von Soda alkalisch gestellt. Das Produkt kristallisierte zum grössten Teil aus. Rohausbeute 45 g (84%) 1-Phenyl-2-methyl-pyridazon-(3,6) (30) vom Smp. 171–172°. Aus Benzol oder Methanol umkristallisiert schmolz es bei 180–181°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ Ber. C 65,33 H 4,98 N 13,86%
Gef. „ 65,66 „ 5,14 „ 13,92%

b) Aus 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6)²⁾ (26): 5 g 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (26) wurden mit 15 cm³ Dimethylsulfat 3 Std. auf 150–155° erhitzt. Das überschüssige Dimethylsulfat wurde mit 150 cm³ gesättigter Sodalösung bei Raumtemperatur hydrolysiert, die alkalische Lösung mit Chloroform ausgezogen und die organische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der braune Rückstand (4,9 g) wurde dreimal mit Petroläther ausgekocht. Der in Petroläther unlösliche Rückstand (3,8 g, entspr. 76%) schmolz umkristallisiert bei 180–181° und ergab mit 1-Phenyl-2-methyl-pyridazon-(4,6) (30) keine Smp.-Erniedrigung. Aus dem Petroläther-Extrakt wurde 1,0 g Ausgangsprodukt vom Smp. 70–72° (nach Umkristallisation 76–77°) zurückerhalten.

¹⁾ Vgl. 4. Mitt., Helv. 37, 121 (1954).

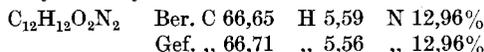
²⁾ 6. Mitt., Helv. 37, 510 (1954).

c) Aus 1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (27): 5 g 27 wurden mit 15 cm³ Dimethylsulfat im Ölbad 3 Std. auf 150–155° erhitzt und analog wie oben aufgearbeitet. Der mit Petroläther dreimal ausgekochte, gelbweisse Rückstand (3,3 g) schmolz nach dem Umkristallisieren bei 180–181° und war identisch mit 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6) (30) (Ausbeute: 70,4%).

d) Aus 1-Phenyl-3-acetoxy-pyridazon-(6) (28): 10 g 28 wurden mit 15 cm³ Dimethylsulfat im Ölbad 3 Std. auf 140–160° erhitzt und analog wie oben aufgearbeitet. Der einmal aus Methanol umkristallisierte Rückstand schmolz bei 179–180° und ergab mit 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6) (30) keine Depression. (Ausbeute 4,5 g, entspr. 51,2%).

1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (31): 5 g 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6) (30) wurden mit 0,1 g Platinoxid in 150 cm³ Äthanol während 10 Std. bei 100° und 4 Atm. Druck hydriert und anschliessend vom Katalysator abfiltriert. Der Rückstand des alkoholischen Filtrates (1 g) kristallisierte in farblosen Nadeln vom Smp. 146–147,5° und war identisch mit dem 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydro-pyridazin (31) von Arndt¹⁾.

1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (27) und 1-Phenyl-2-äthyl-pyridaz-dion-(3,6) (29): 10 g 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (25) wurden mit 10 cm³ Diäthylsulfat und 1 cm³ konz. Schwefelsäure in einem auf 110° vorgewärmten Ölbad rasch auf 195–200° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die dunkle Lösung mit gesättigter Sodaauslösung alkalisch gestellt, worauf das 1-Phenyl-3-äthoxy-pyridazon-(6) (27) in farblosen Nadeln vom Smp. 86–87° auskristallisierte (Ausbeute 5,5 g). Das Filtrat wurde mit Chloroform dreimal ausgeschüttelt, die organische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt so 1,5 g 1-Phenyl-2-äthyl-pyridaz-dion-(3,6) (29) vom Smp. 118–120°, das zur Analyse aus Cyclohexan umkristallisiert wurde. Smp. 121–123°.



Die Analysen und die Aufnahme der UV.-Spektren wurden in unserem mikro-analytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

1. The reaction of the cyclic hydrazide and phenylhydrazide of maleic acid and of some derivatives thereof with dimethyl sulfate is investigated and the structure of the reaction products is established.

2. A new rearrangement of 3,6-dialkoxy-pyridazines to 1-alkyl-3-alkoxy-pyridazones-(6) is described.

3. A series of new 1-alkyl-3-alkoxy-pyridazones-(6) is obtained by reacting 3,6-dialkoxy-pyridazines with alkyl halides or dialkyl sulfates. Some of the new compounds in aqueous solution have solubilizing properties on substances difficultly soluble in water.

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

¹⁾ F. Arndt, L. Loewe & L. Ergener, Rec. faculté sci. Univ. Istanbul **13 A**, 103 (1948); Chem. Abstr. **43**, 579 a–g (1949).