

172. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

10. Mitteilung.

Pyridazine VII.**Zur neuen Pyridazin-Synthese. Methylpyridazine**von **P. Schmidt** und **J. Druey**.

(12. VI. 54.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ berichteten wir über eine neue Synthese des Pyridazinringes aus drei einfachen Komponenten (α -Dicarbonyl-Verbindung, Carbonsäure und Hydrazinhydrat).

Bei der weiteren Bearbeitung hat sich dieses Verfahren als recht fruchtbar erwiesen. Aus dem vorliegenden Material wird hier über die Herstellung einfacher Methylpyridazine berichtet, unter welchen z. B. das 3,4-Dimethylpyridazin in der Literatur noch nicht beschrieben war. Andererseits bot die Gewinnung im Schrifttum bekannter Monomethyl-Derivate die Möglichkeit, die neue Synthese anhand weiterer Beispiele zu überprüfen.

Aus Methylglyoxal (**1**), Cyanessigester und Hydrazin bzw. Cyanessigsäurehydrazid (**2**) erhielten wir zwei nach Analyse isomere Monomethylcyan-pyridazone **3** und **9**. Das tieferschmelzende Cyanpyridazon **3** konnte durch Verseifung und Decarboxylierung zum 3-Methyl-pyridazon-(6) (**5**) abgebaut werden. Es ist nach Mischschmelzpunkt und UV.-Spektrum mit dem aus Lävulinsäure und Hydrazinhydrat erhaltenen 3-Methyl-pyridazon-(6)²⁾ identisch. Auch die von *Wiggins* et al.³⁾ ausgehend von Acetylmalonester (**7**) und Hydrazinhydrat über das Dihydroprodukt **8** gewonnene 3-Methyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure (**4**) stimmt nach Mischschmelzpunkt und UV.-Spektrum mit der auf diesem Wege hergestellten Säure überein.

Das höher schmelzende Methyl-cyanpyridazon **9** wurde ebenfalls zur Säure **10** verseift und decarboxyliert. Hierauf baute man das neu erhaltene Methylpyridazon **11** durch Chlorierung zu **12** und Entfernung des Halogens mit Wasserstoff zu einem einfachen Methylpyridazin **13** ab. Die gleiche Verbindung (Übereinstimmung von Siedepunkt und IR.-Spektrum) wurde durch Enthalogenerung des 3,6-Dichlor-4-methyl-pyridazins (**14**)⁴⁾⁵⁾ erhalten. Damit ist also bewiesen, dass sich die Methyl-Gruppe im Ringschlussprodukt **9** in

1) *P. Schmidt & J. Druey, Helv. 37, 134 (1954).*

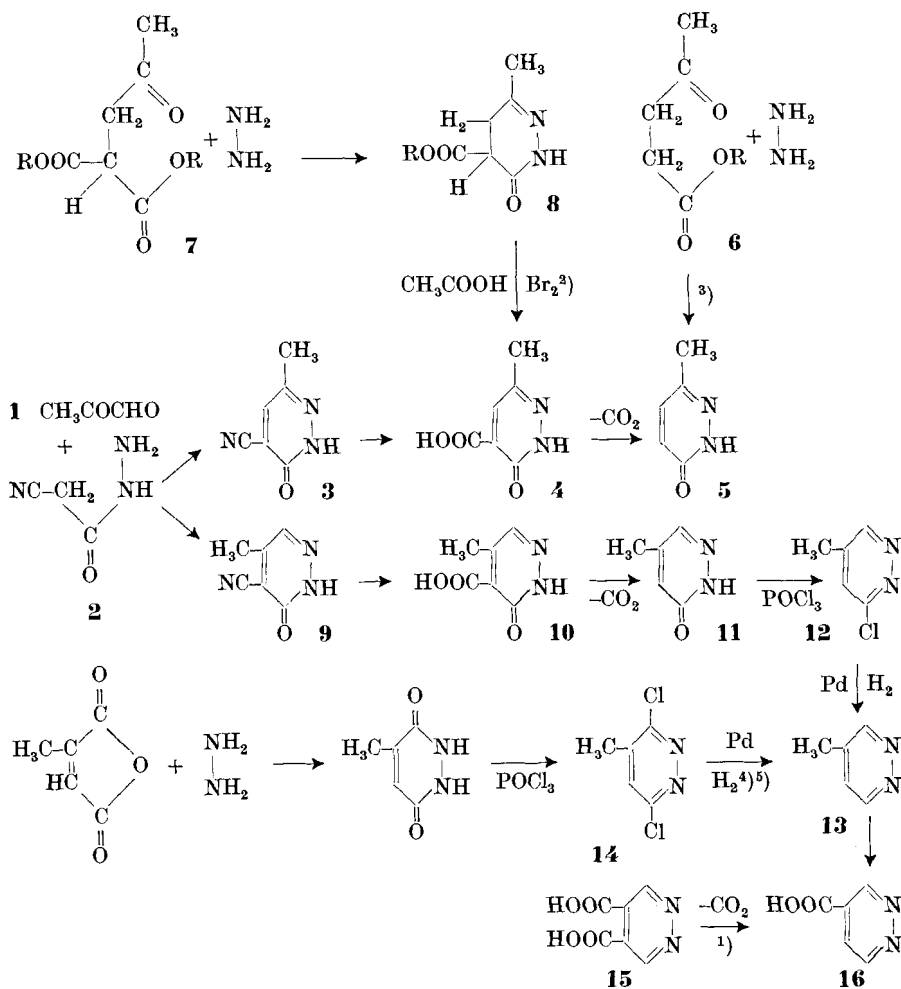
2) *O. Poppenberg, B. 34, 3257 (1901).*

3) *L. F. Wiggins et al., Soc. 1948, 2191.*

4) *J. Druey, Kd. Meier & K. Eichenberger, Helv. 37, 121 (1954).*

5) *R. H. Mizsoni & P. E. Spoerri, Am. Soc. 76, 2201 (1954).*

4-Stellung befindet. Das auf den beiden Wegen erhaltene 4-Methylpyridazin (**13**) konnte auch als Jodmethylat identifiziert und durch Oxydation der Methylgruppe in die Pyridazin-4-carbonsäure übergeführt werden. Letztere ist nach Mischschmelzpunkt mit der durch Decarboxylierung von Pyridazin-4,5-dicarbonensäure erhaltenen Säure¹⁾ identisch.



Zum 3,4-Dimethylpyridazin gelangten wir ausgehend vom 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) (**17**), welches, wie in der ersten Mit-

1) W. J. Leanza, H. J. Becker & E. F. Rogers, Am. Soc. **75**, 4086 (1953).

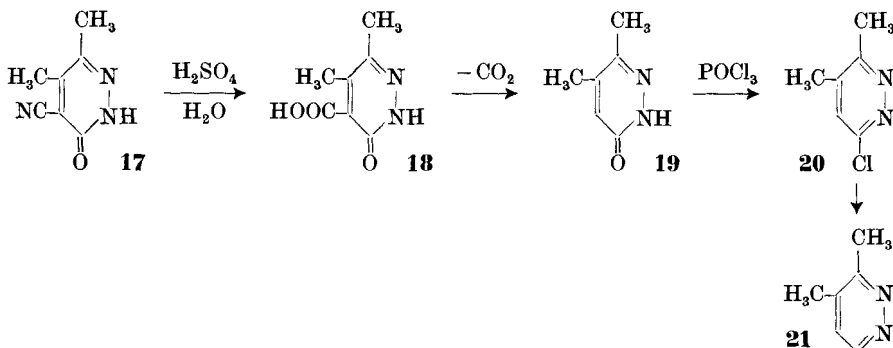
2) L. F. Wiggins et al., Soc. **1948**, 2191.

3) O. Poppenberg, B. **34**, 3257 (1901).

4) J. Druey, Kd. Meier & K. Eichenberger, Helv. **37**, 121 (1954).

5) R. H. Mizzoni & P. E. Spoerri, Am. Soc. **76**, 2201 (1954).

teilung¹⁾ berichtet, durch Ringschluss von Diacetyl und Cyanessigsäurehydrazid erhalten wurde. Die Cyan-Verbindung wurde zur Carbonsäure **18** verseift, welche durch Decarboxylierung das 3,4-Dimethyl-pyridazon-(6) (**19**) lieferte. In letzterer konnte die Oxy-Gruppe durch Chlor ausgetauscht werden (\rightarrow **20**). Die katalytische Reduktion von **20** mit Wasserstoff ergab 3,4-Dimethylpyridazin (**21**).

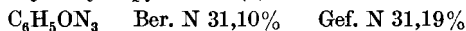


Wir beabsichtigen, vergleichende Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Methyl-Gruppe in 3- und 4-Stellung durchzuführen.

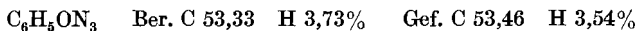
Experimenteller Teil²⁾.

A. 3- und 4-Methyl-pyridazine.

3- und 4-Methyl-5-cyan-pyridazon-(6) (**8** und **9**): 53 cm³ 41-proz. wässrige Methylglyoxal-Lösung (0,3 Mol) wurden mit 150 cm³ 40-proz. Natriumhydrogensulfid-Lösung versetzt. Man gab dann zu der Lösung 29,7 g (0,3 Mol) Cyanessigsäurehydrazid, stellte mit 10-n. Natronlauge auf pH = 9–10, erwärmte 1 Std. auf 70° und brachte die kalte Lösung mit konz. Salzsäure auf pH = 4–5. Es wurde dann dreimal mit 2 l warmem Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand liess sich mit 250 cm³ siedendem Benzol in einen löslichen und einen unlöslichen Teil trennen. Das aus der warmen Benzollösung auskristallisierende Produkt wurde mehrmals aus siedendem Benzol umkristallisiert. Man erhielt so 6 g 3-Methyl-5-cyan-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 169–170°.



Der in siedendem Benzol schwer lösliche Anteil liess sich aus Äthylalkohol umkristallisieren, wobei 3 g 4-Methyl-5-cyan-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 228–230° erhalten wurden.



3-Methyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure (**4**): 1,34 g (0,01 Mol) 3-Methyl-5-cyan-pyridazon-(6) wurden mit 20 cm³ 85-proz. Schwefelsäure 6 Std. in einem Ölbad von 150° erhitzt. Man brachte dann die Reaktionslösung auf Eis, stellte unter guter Kühlung mit 2-n. Natronlauge auf pH = 3, dampfte zur Trockne ein und zog den Rückstand mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand, aus wenig Äthylalkohol umkristallisiert, ergab 0,9 g 3-Methyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure vom Smp. 180–181°.

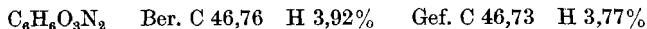
3-Methyl-pyridazon-(6) (**5**): 0,3 g (0,002 Mol) der oben erhaltenen Säure wurden über der offenen Flamme erhitzt, bis die CO₂-Entwicklung beendet war. Man kristallisierte dann aus Ligroin und erhielt 0,2 g weisse Kristalle vom Smp. 138–140°.

¹⁾ P. Schmidt & J. Druey, Helv. **37**, 134 (1954).

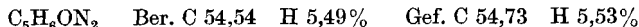
²⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert.

welche mit dem aus Lävulinsäure hergestellten 3-Methyl-pyridazon-(6) keine Mischschmelzpunktsdepression gaben.

4-Methyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure (10): Aus 1,34 g (0,01 Mol) 4-Methyl-5-cyan-pyridazon-(6) wurden analog wie beim 3-Methyl-derivat durch Verseifung mit Schwefelsäure 0,5 g 4-Methyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure in weissen Kristallen vom Smp. 193—194° erhalten.



4-Methyl-pyridazon-(6) (11): 0,3 g (0,002 Mol) der oben erhaltenen Säure wurde über der offenen Flamme erhitzt bis die Gasentwicklung beendet war. Aus Ligroin kristallisierten hierauf 0,15 g 4-Methyl-pyridazon-(6) in weissen Kristallen vom Smp. 151—153°.

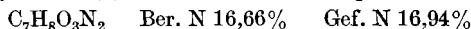


4-Methyl-6-chlor-pyridazin (12): 2,1 g (0,02 Mol) 4-Methyl-pyridazon-(6) wurden mit 16 cm³ Phosphoroxychlorid 25 Min. in einem Ölbad von 100° erhitzt. Man destillierte vom Phosphoroxychlorid im Vakuum ab, brachte den Rückstand auf Eis, stellte mit 2-n. Natronlauge auf pH = 8 und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformrückstand, bei 100°/11 mm sublimiert, lieferte 0,8 g 4-Methyl-6-chlor-pyridazin vom Smp. 139—140°.

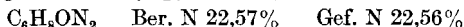
4-Methyl-pyridazin (13): 1,28 g (0,01 Mol) 4-Methyl-6-chlor-pyridazin, in 25 cm³ wasserfreiem Äthylalkohol gelöst, nahm mit 0,25 g 10-proz. Palladium-Kohle als Katalysator bei Zimmertemperatur innert einer Std. die theoretische Menge von 224 cm³ Wasserstoff auf. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Alkohols im Vakuum gingen 0,6 g 4-Methyl-pyridazin bei 98—100°/11 mm über.

B. 3, 4-Dimethyl-pyridazine.

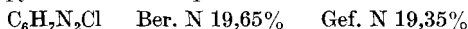
3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure (18): 30 g (0,2 Mol), 3, 4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6)¹⁾ wurden mit 300 cm³ 90-proz. Schwefelsäure 12 Std. in einem Ölbad von 150° erhitzt. Man goss die Reaktionslösung nach dem Erkalten auf 700 g Eis und stellte mit 10-n. Natronlauge unter guter Kühlung auf pH = 3. Es wurde dann zur Trockne eingedampft und mit heissem Chloroform ausgezogen. Nach Abdampfen des Chloroforms kristallisierte man den Rückstand aus wenig siedendem Äthylalkohol, wobei 27 g 3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure vom Smp. 172—173° erhalten wurden.



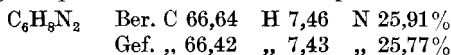
3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6) (19): 1,6 g (0,01 Mol) 3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6)-5-carbonsäure wurden 10 Min. in einem Ölbad von 220° erhitzt. Aus Alkohol umkristallisiert erhielt man 1,1 g 3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6) vom Smp. 221—222°.



3, 4-Dimethyl-6-chlor-pyridazin (20): Man erhitzte 9 g (0,04 Mol) 3, 4-Dimethyl-pyridazon-(6) mit 40 cm³ Phosphoroxychlorid 30 Min. auf 100°, brachte die Reaktionslösung auf Eis, stellte mit 2-n. Natronlauge unter guter Kühlung auf pH = 8 und extrahierte mit Chloroform. Der Chloroformrückstand, aus Petroläther umkristallisiert, gab 8 g 3, 4-Dimethyl-6-chlor-pyridazin vom Smp. 50—51°.



3, 4-Dimethyl-pyridazin (21): Man löste 2,8 g (0,02 Mol) 3, 4-Dimethyl-6-chlor-pyridazin in 50 cm³ wasserfreiem Äthylalkohol und gab 0,5 g 10-proz. Palladium-Kohle als Katalysator dazu. Die theoretische Menge Wasserstoff (460 cm³) wurde innert 2½ Std. aufgenommen. Das 3, 4-Dimethylpyridazin destillierte bei 116—117°/11 mm und erstarrte in der Vorlage zu hygroskopischen Kristallen vom Smp. 35—37°. Ausbeute 1,9 g.



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

¹⁾ P. Schmidt & J. Druey, Helv. 37, 134 (1954).

SUMMARY.

Using methylglyoxal as the α -dicarbonyl component in the new pyridazine synthesis described in an earlier publication, two isomeric methyl-5-cyano-pyridazones-(6) are obtained with cyanoacetic acid hydrazide. The position of the methyl groups has been proved.

Starting from 3,4-dimethyl-5-cyano-pyridazone-6 the hitherto undescribed 3,4-dimethyl-pyridazine has been prepared.

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

173. Zurü kführung der Konfiguration des (natürlichen) Sphingosins auf die der *D-erythro-2-Amino-3,4-dioxy-buttersäure*.

12. Mitteilung über Sphingosin und Sphingolipoid¹⁾

von **J. Kiss**, **G. Fodor²⁾** und **D. Bánfi**.

(12. VI. 54.)

Die richtige Struktur des Sphingosins als (+)-2-Amino-4-octadecen-1,3-diol (I) beruht auf Abbauversuchen von *Carter* und Mitarbeitern³⁾. Die Annahme der *trans*-Stellung der Substituenten „lipoiden“ und „hydrophilen“ Charakters an der olefinischen Doppelbindung ist einerseits durch das IR.-Spektrum⁴⁾ von I, andererseits durch die Mischkristallbildung⁵⁾ von Triacetyl bzw. Tribenzoyl-sphingosin mit den entsprechenden Amiden aus Dihydro-sphingosin bekräftigt worden. Monoacetyl-sphingosin wurde schon früher³⁾ zu *N*-Monoacetyl-dihydro-sphingosin hydriert; die Korrelation der Konfiguration beider Naturstoffe scheint dadurch erbracht zu sein.

Neuere Arbeiten von *Grob & Jenny*⁶⁾ lieferten den eindeutigen Beweis für die *erythro*-Konfiguration des natürlichen Dihydro-sphingosins durch stereospezifische Synthese. Sie weisen dennoch auf die Möglichkeit hin, dass genuines Dihydro-sphingosin während der Isolierung aus Lipoiden teilweise zur *threo*-Form epimerisiert werden könnte. Anhand früherer Versuche⁷⁾ konnten wir für Sphingosin selbst diese Möglichkeit ausschliessen.

¹⁾ 11. Mitteilung: *I. Sallay, F. Dutka & G. Fodor*, *Helv.* **37**, 778 (1954).

²⁾ Vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. vom 28. Februar in Zürich und veröffentlicht laut besonderem Beschluss des Redaktionskomitees.

³⁾ *H. E. Carter* und Mitarb., *J. Biol. Chem.* **170**, 285 (1947).

⁴⁾ *K. Mislav*, *Am. Soc.* **74**, 5155 (1953).

⁵⁾ *G. Fodor & J. Kiss*, *Nature* **171**, 561 (1953).

⁶⁾ *E. F. Jenny & C. A. Grob*, *Helv.* **36**, 1936 (1953).

⁷⁾ 9. Mitteilung dieser Reihe, *J. Kiss, G. Fodor & D. Bánfi*, *Acta Chimica Acad. Sci. Hungar.* 1954 (im Druck).