

analytiquement pur. Par traitement acide ou alcalin ménagé, elle fournit deux produits, vraisemblablement les acides ms-inositol-2- et -1(3)-phosphoriques, le dernier étant en quantité prépondérante. Des mélanges analogues au précédent par les Rf et les proportions des deux composants sont représentés par un échantillon d'acide inositol-phosphorique de soya et s'obtiennent aussi par traitement acide énergique de l'acide ms-inositol-2-phosphorique et du penta-O-acétyl-1, 3, 4, 5, 6-O-diphénylphosphoryl-2-ms-inositol. L'hydrolyse alcaline de la dernière substance conduit par contre à l'inversion des proportions des deux composants. Des migrations de groupes phosphoryles ont été ainsi démontrées expérimentalement dans la série des inositols, et il devient très probable qu'elles se produisent au cours de l'hydrolyse des phospho-inositides.

Genève, Laboratoire de Chimie biologique
et organique spéciale de l'Université

204. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

23. Mitteilung¹⁾

Pyridazine XI

Die Reaktion von Kojisäure mit Hydrazin

1. Teil

von A. F. Thomas und A. Marxer

(27. VIII. 58)

Bei den Untersuchungen von Stoffgruppen mit möglicher hypotensiver Wirkung interessierten wir uns für N-Aminopyridone. Es war bekannt, dass Kojisäure (I) mit primären Aminen γ -Pyridone liefern kann²⁾. Noch unbearbeitet schien jedoch die Frage, ob die Verwendung von Hydrazin an Stelle dieser Amine zu N-Aminopyridonen oder zu N,N'-Dipyridonen führt, oder ob in Analogie zu den bei γ -Pyronen³⁾ beobachteten Verhältnissen mit Hydrazinhydrat 3-Pyrazol-acetaldehyd-hydrazon entstehen würde, indem zwei Molekeln Hydrazin mit einer Molekel Kojisäure analog dem in Schema 1 skizzierten Weg reagieren. Einige vermutlich ähnliche Reaktionen sind zwar in der Kojisäure-Reihe beschrieben, die Strukturen wurden aber nicht genau abgeklärt.

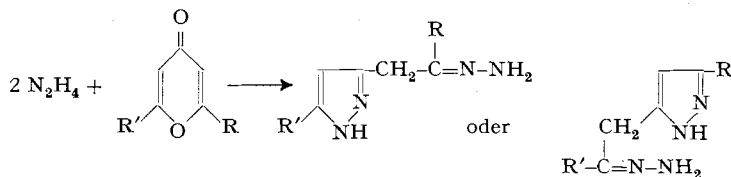
¹⁾ 22. Mitt. s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 1052 (1958).

²⁾ Vgl. z. B. T. YABUTA, *J. chem. Soc. Japan* **37**, 1185, 1234 (1916); **125**, 575 (1924); J. W. ARMIT & T. J. NOLAN, *J. chem. Soc.* **1931**, 3023; K. HEYNS & G. VOGELSANG, *Chem. Ber.* **87**, 1377 (1954).

³⁾ Vgl. z. B. R. G. JONES & M. J. MANN, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 4048 (1953); C. AINSWORTH & R. G. JONES, *ibid.* **76**, 3172 (1954).

So haben z. B. BÉELICK & PURVES⁴⁾ ein «offenkettiges Doppelsemicarbazon» aus Dibenzoylkojisäure beschrieben, welches angeblich mittels Säure in eine ringgeschlossene Verbindung übergeführt werden konnte. Eine Pyrazolstruktur wurde für das aus Phenylazokojisäure mit Phenylhydrazin gewonnene Produkt vorgeschlagen⁵⁾. Ferner wurde erwähnt, dass 3-Hydroxy- γ -pyrone nicht oder lediglich unter Salzbildung mit Hydrazinen reagieren⁶⁾. Schliesslich behauptete Woods⁷⁾, dass das Produkt aus Kojisäure und Lävulin-säure-äthylester mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin eine «Additionsverbindung des Pyridazons» gebe.

Schema 1



Wir gingen daher an eine eingehende Untersuchung der Umsetzung von Kojisäure und ihren Derivaten mit Hydrazinen und möchten in dieser Mitteilung über die Reaktion von Kojisäure mit Hydrazinhydrat berichten. In einer späteren Arbeit soll über die Umsetzungsprodukte von Derivaten der beiden Ausgangsstoffe diskutiert werden.

Bei der Reaktion von Kojisäure (I) mit Hydrazinhydrat (1:2) in Methanol konnte als erstes direkt aus dem Reaktionsgemisch kristallisierendes Produkt eine Verbindung isoliert werden, der wir die Struktur eines 3,6-Dihydroxy-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazins (II) zuschreiben; vgl. Reaktionsschema 2. Die Behandlung von II mit Propionsäureanhydrid lieferte ein kristallines Dipropionat. Ein Vergleich der UV.-Absorption der neuen Verbindung II liess schon bald die Ähnlichkeit mit Vertretern des 4-Oxopyridazintyps erkennen. II besass eine Absorption bei 269 $m\mu$ ($\epsilon = 12500$), die in 1-n. Natronlauge nach 250 $m\mu$ ($\epsilon = 8200$) mit einer Inflexion bei 276 $m\mu$ ($\epsilon = 4550$) verschoben wurde. Diese Befunde stimmten mit den für 4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazin (IV) erhaltenen Resultaten gut überein⁸⁾.

Der Beweis für die vermutete Pyridazon-Struktur II wurde folgendermassen erbracht: Oxydation der beiden Hydroxymethylgruppen mit Kaliumpermanganat ergab eine Dicarbonsäure III mit gleicher Zahl von Kohlenstoffatomen. Die Dicarbonsäure III decarboxylierte in konz. Schwefelsäure⁹⁾ bei 230° und lieferte eine Verbindung IV, welche nach Smp. und Misch-Smp. mit dem auf andere Art gewonnenen 4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazin identisch war⁸⁾. So liess sich das Grundskelett als ein 4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazin sicherstellen.

⁴⁾ A. BEÉLIK & C. B. PURVES, Can. J. Chemistry **33**, 1361 (1955).

⁵⁾ A. QUILICO & C. MUSANTE, Gazz. chim. ital. **74**, 26 (1944).

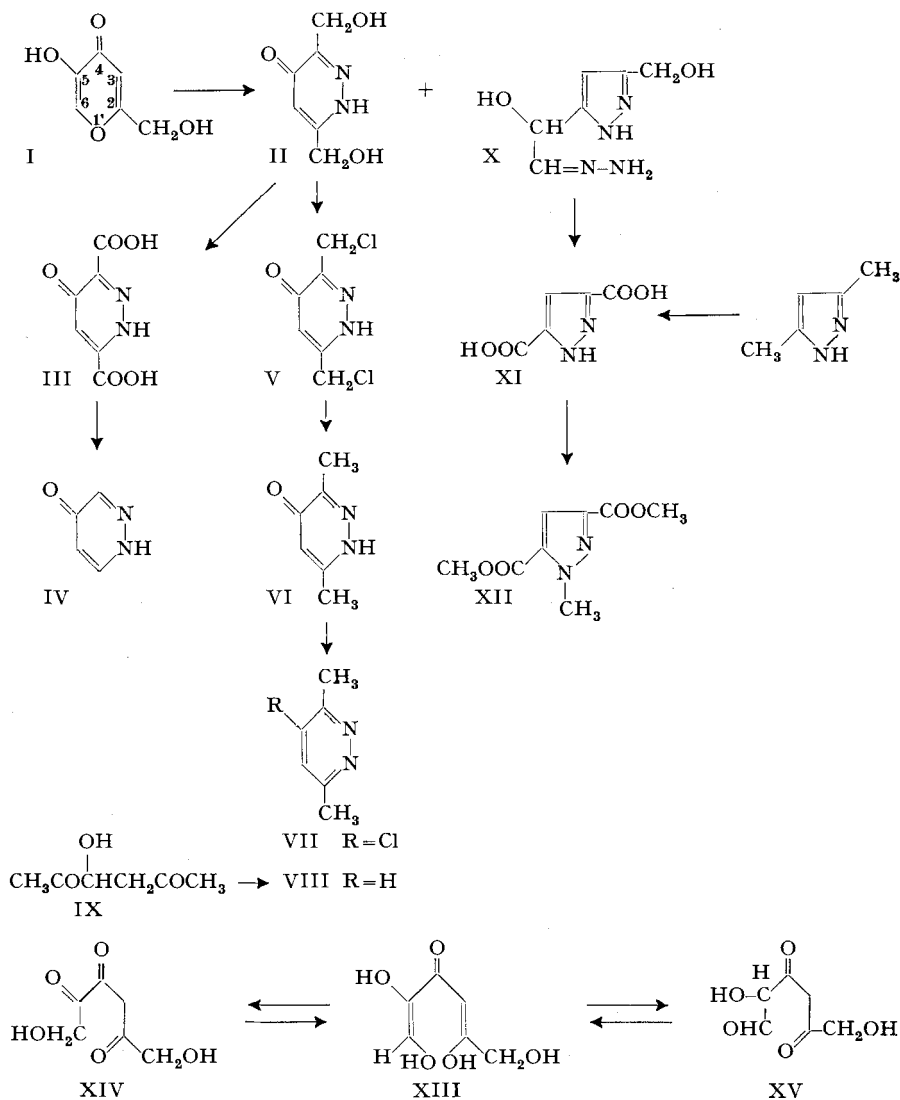
⁶⁾ R. MAYER, Chem. Ber. **90**, 2369 (1957).

⁷⁾ L. L. WOODS, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2009 (1953).

⁸⁾ K. EICHENBERGER, R. ROMETSCH & J. DRUEY, Helv. **39**, 1755 (1956). Wir sind diesen Autoren für eine Probe von 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin sehr dankbar.

⁹⁾ A. STAHELIN, K. EICHENBERGER & J. DRUEY, Helv. **39**, 1741 (1956).

Schema 2



Es fehlte noch der Nachweis für Lage und Substituenten der Seitenkette. Dazu wurden die beiden Hydroxylgruppen mittels Thionylchlorid durch Chlor ersetzt. Wir erhielten so das 3,6-Dichlormethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin (V). Durch katalytische Reduktion von V in Gegenwart von Natriumacetat liessen sich beide Chloratome durch Wasserstoff ersetzen. Es musste daher ein weiterer Vertreter der 4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazinreihe entstanden sein, nämlich das 3,6-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin (VI). Das Maximum der UV.-Absorption lag in Übereinstimmung mit II und IV bei $269\text{ m}\mu$, $\epsilon = 13\,900$.

Weitergehende Chlorierung des Pyridazons VI mittels Phosphoroxychlorid lieferte das Chlor-dimethyl-pyridazin VII. Durch anschliessende Reduktion desselben gewannen wir das bekannte 3,6-Dimethylpyridazin VIII, dessen Pikrat identisch war mit dem aus Hexan-2,5-dion-3-ol¹⁰⁾ gewonnenen 3,6-Dimethylpyridazin.

Aus der Mutterlauge der eingangs beschriebenen Reaktion kristallisierte nach einigen Wochen ein weiteres Produkt der Bruttoformel $C_6H_{10}O_2N_4$ in schönen Prismen. Die Verbindung besass keine C=O-Gruppe (IR.), aber eine für OH und NH charakteristische, breite Absorption zwischen 2,8 und 3,4 μ . Im UV. lag das Absorptionsmaximum der Verbindung bei 264 $m\mu$ ($\epsilon = 9100$). Die Substanz konnte mit $KMnO_4$ zur Pyrazol-3,5-dicarbonsäure (XI) oxydiert werden. Diese war mit der aus 3,5-Dimethylpyrazol hergestellten Pyrazol-3,5-dicarbonsäure identisch. Beide Substanzen lieferten ferner bei der Behandlung mit Diazomethan identische Methylierungsprodukte, den 1-Methylpyrazol-3,5-dicarbonsäure-dimethylester.

Die zweite Verbindung aus Kojisäure und Hydrazin wurde deshalb als 3-Hydroxymethyl-pyrazolyl-(5)-hydroxy-acetaldehyd-hydrason (X) formuliert.

Vergeblich versuchten wir, das Verhältnis der Ausbeuten an II und X durch Änderung der Reaktionsbedingungen zu beeinflussen. Bei einem kleinen Ansatz mit Kojisäure und Hydrazinhydrat im Verhältnis 1:2 in Methanol kristallisierten nach 4 Tagen bei Zimmertemperatur direkt 60% an X aus dem Gemisch. Bei grösseren Versuchen hingegen gewannen wir zuerst das Pyridazon II in ca. 40–50-proz. Ausbeute.

Eine Deutung des Reaktionsverlaufs lässt sich am ehesten gewinnen, wenn die Umsetzung an der hydrolysierten Form XIII der Kojisäure diskutiert wird. Aus der Zahl der möglichen Tautomeren erklärt eine Formulierung nach XIV den Ringschluss von der Stellung 2 nach 5 der Kojisäure, wobei 3,6-Dihydroxymethyl-pyridazon (II) erhalten wird, während ein Ringschluss aus XV von 2 nach 4 der Kojisäure für die Entstehung des Pyrazols X verantwortlich ist.

Experimenteller Teil

3,6-Di-hydroxymethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin (II): Eine Lösung von 14,2 g (0,1 Mol) Kojisäure in 80 ml Methanol und 12 ml (0,22 Mol) Hydrazinhydrat wurden 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Äthanol zur Kristallisation gebracht. Das Produkt wurde aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute (rein) 6,2 g (40%). Aus den Mutterlauen liessen sich noch 10–20% rohes Material durch Einengen isolieren. Smp. 223° (Zers.); $pK_a = 8,78$ (Titration mit 1-n. NaOH). Die Ausbeuten schwanken von Versuch zu Versuch.

$C_6H_8O_3N_2$	Ber. C 46,15	H 5,16	N 17,94%
	Gef. „ 46,17	„ 5,14	„ 17,88%

3,6-Dipropoxymethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin: Zu 1,56 g (0,01 Mol) 3,6-Dihydroxymethyl-4-oxo-dihydro-pyridazin in 25 ml Pyridin wurden 6,5 g (0,05 Mol) Propionsäureanhydrid gegeben und das Gemisch 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Pyridin wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute (rein): 1,4 g (52%); Smp. 152°.

$C_{12}H_{16}O_5N_2$	Ber. C 53,72	H 6,01	N 10,44%
	Gef. „ 53,99	„ 6,10	„ 10,86%

¹⁰⁾ J. LEVISALLES, Bull. Soc. chim. France 1957, 1009.

4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazin-3,6-dicarbonsäure (III): 25,5 g 3,6-Dihydroxymethyl-1,4-dihydro-4-oxo-pyridazin, 131,0 g Kaliumpermanganat und 150 ml Wasser wurden 2 Std. bei 90° auf dem Wasserbad erhitzt. Der Braunstein wurde abgenutscht und das Filtrat auf ca. 75 ml eingengt. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure fielen 10 g (33%) praktisch reines Produkt aus. Zur Analyse wurde es aus Wasser umkristallisiert. Smp. 219° (unter Gasentwicklung, Erstarren der Schmelze), 2. Smp. ca. 251° (Zers.).

$C_6H_4O_5N_2$	Ber. C 39,14	H 2,19	N 15,22%
	Gef. „ 39,14	„ 2,22	„ 15,50%

*4-Oxo-1,4-dihydro-pyridazin (IV)*⁹⁾: 2 g 4-Oxo-dihydro-pyridazin-3,6-dicarbonsäure in 5 ml konz. Schwefelsäure wurden in einem auf 230° vorgewärmten Ölbad 5–6 Std. erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, auf ca. 30 g Eis gegossen, mit 10-n. Natronlauge auf pH = 9 gebracht und mehrmals mit Essigester ausgezogen. Nach Entfernung des Lösungsmittels blieben 400 mg (38%) Kristalle vom Smp. 247–249° zurück. Die aus Alkohol umkristallisierte Substanz vom Smp. 251° ergab mit authentischem Material keine Depression⁸⁾.

3,6-Dichlormethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin (V): 14,6 g 3,6-Dihydroxymethyl-4-oxo-dihydro-pyridazin wurden in 40 ml gereinigtem Thionylchlorid gelöst (gelegentlich gekühlt). Nach ca. 1 Std. bei Zimmertemperatur wurde das braune Gemisch mit Petroläther verrieben und das Produkt abgenutscht. Ein Teil davon wurde aus Essigester umkristallisiert, Smp. 177–178°.

$C_6H_6ON_2Cl_2$	Ber. Cl 36,74%	Gef. Cl 40,44%
$C_6H_7ON_2Cl_3$	Ber. „ 46,50%	

Die Kristalle liegen demnach partiell als Hydrochlorid vor. Der Hauptteil der Essigesterlösung wurde mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert; Smp. 206°

$C_6H_6ON_2Cl_2$	Ber. Cl 36,74%	Gef. Cl 37,04%
------------------	----------------	----------------

3,6-Dimethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazin (VI): 1,1 g 3,6-Dichlormethyl-4-oxo-dihydro-pyridazin wurden in 30 ml Äthanol und 30 ml Eisessig mit 2 g Natriumacetat und Palladium-Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt (Aufnahme: 266 ml in 2 Std.; ber. für 2 Mol.: 255 ml). Eindampfen und Auskochen mit Essigester ergaben 600 mg (85%) Rohprodukt. Ein Teil wurde aus Äthanol-Essigester umkristallisiert: Smp. 249–250°.

$C_6H_8ON_2$	Ber. C 58,05	H 6,50	N 22,57%
	Gef. „ 57,90	„ 6,42	„ 22,80%

4-Chlor-3,6-dimethyl-pyridazin (VII): 0,5 g 3,6-Dimethyl-4-oxo-dihydro-pyridazin wurden mit 5 ml Phosphoroxychlorid 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit Eis hydrolysiert, das Produkt mit Chloroform isoliert und aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute (roh) 0,38 g, Smp. 63°.

$C_6H_7N_2Cl$	Ber. Cl 24,87%	Gef. Cl 24,58%
---------------	----------------	----------------

3,6-Dimethylpyridazin (VIII): 0,3 g 4-Chlor-3,6-dimethylpyridazin und 0,3 g Natriumacetat wurden in 25 ml Methanol mit Palladium-Kohle in einer Wasserstoffatmosphäre reduziert (Aufnahme: 40 ml in 8 Min.; ber. für 1 Mol.: 47 ml). Das vom Katalysator befreite Filtrat wurde bei Zimmertemperatur fast zur Trockne eingengt und mit Benzol extrahiert. Die benzolische Lösung wurde mit einer Lösung von Pikrinsäure in Benzol versetzt und das entstandene Pikrat aus Isopropanol umkristallisiert; Smp. 160°.

$C_{12}H_{11}O_7N_5$	Ber. C 42,73	H 3,29	N 20,77%
	Gef. „ 42,51	„ 3,43	„ 21,05%

Das Pikrat zeigte keine Smp.-Depression mit authentischem, aus Hexan-2,5-dion-3-ol hergestelltem 3,6-Dimethylpyridazinpikrat¹⁰⁾.

3-Hydroxymethyl-pyrazolyl-(5)-hydroxyacetaldehyd-hydrazon (X): Nach einigen Wochen kristallisierten aus der Mutterlauge von II ca. 4 g (23,5%) Kristalle, die bei 117° zu schmelzen begannen. Dieses Produkt wurde mehrmals aus Methanol bis zum konstanten Smp. 139–140° umkristallisiert.

$C_6H_{10}O_2N_4$	Ber. C 42,35	H 5,92	N 32,93%
	Gef. „ 42,45	„ 6,28	„ 32,94%

Pyrazol-3,5-dicarbonssäure (XI): 3,8 g Hydroxymethylpyrazolyl-hydroxyacetaldehydhydrazon, 24 g Kaliumpermanganat und 150 ml Wasser wurden 2 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das vom Braunstein befreite Filtrat wurde auf ca. 30–40 ml eingengt, mit konz. Salzsäure angesäuert und das nach kurzem Kühlen ausgefallene Produkt aus Wasser umkristallisiert; Smp. 295–297° (Zers.).

$C_5H_4O_4N_2$	Ber.	C 38,47	H 2,58	N 17,95%
	Gef. „	38,35	„ 2,79	„ 18,26%

Diese Säure gab keine Smp.-Depression mit Pyrazol-3,5-dicarbonssäure, die durch Oxydation von 3,5-Dimethylpyrazol hergestellt wurde.

1-Methyl-pyrazol-3,5-dicarbonssäure-dimethylester (XII): 50 mg Pyrazol-3,5-dicarbonssäure (aus Kojisäure gewonnen) wurden in Methanol gelöst und mit überschüssigem Diazomethan in Äther bei Zimmertemperatur versetzt. Dann wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und die Kristalle aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Smp. 71–72°¹¹⁾. Es wurde keine Smp.-Depression mit Material festgestellt, das aus authentischer Pyrazol-3,5-dicarbonssäure hergestellt wurde.

SUMMARY

It has been shown that the reaction between kojic acid and hydrazine hydrate gives rise to two main products: 3,6-dihydroxymethyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridazine, and the hydrazone of 3-hydroxymethyl-pyrazol-5-yl-hydroxyacetaldehyde, the structures of which were proved unambiguously.

Forschungslaboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

¹¹⁾ K. v. AUWERS & E. CAUER, J. prakt. Chem. **126**, 177 (1930), geben Smp. 72–73,5° an.

Errata

Helv. **41**, 99 (1958), Abhandlung No. 12 von P. WIELAND, K. HEUSLER, H. UEBERWASSER & A. WETTSTEIN, 26. Zeile, lies: ...-16,18a-dioxo-18-homo-androsten-... anstatt: ...-16,18a-dioxo-androsten-...

Helv. **41**, 1181 (1958), mémoire No. 129 d'A. HALLEUX, R. H. MARTIN & (en partie) G. S. D. KING, 1^{re} ligne, lire: L'effet hypochrome..., au lieu de ...hypsochrome.

Helv. **41**, 1372 (1958), mémoire No. 148 de H. FAVRE & H. SCHINZ, le passage en petits caractères est mal placé. Il devrait être mis à la page précédente, directement après les légendes des spectres IR., dont il est un complément.

Helv. **41**, 1399 (1958), mémoire No. 152 d'E. BRINER, E. DALLWIGK & M. RICCA, dernière ligne, lire: Chimie technique..., au lieu de Chimie physique.