

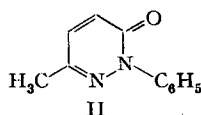
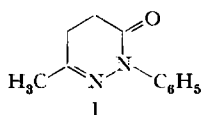
## 268. Darstellung basisch substituierter Pyridaz-6-one

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 5. Mitteilung<sup>1)</sup>

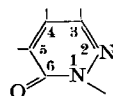
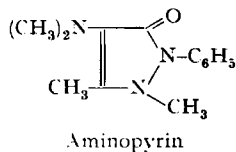
von **E. Jucker** und **R. Süess**

(1. X. 59)

Im Gegensatz zu Pyrimidin-, Pyrazin- oder Pyrazol-Derivaten sind Pyridazine<sup>2)</sup> verhältnismässig selten und weniger eingehend bearbeitet worden, obwohl die Entdeckung der ersten Vertreter dieser Reihe auf die Jahre 1886 und 1889 zurückgeht, als FISCHER<sup>3)</sup> die Verbindung I und ACH<sup>4)</sup> II synthetisierten:



In den vergangenen Jahren war jedoch eine Wiederbelebung der Pyridazin-Forschung festzustellen, da einzelne Derivate dieser Stoffklasse als mild wirkende Analgetica vom pharmakologischen Standpunkt aus Interesse beanspruchten. Der strukturelle Zusammenhang zwischen Pyridazinen und anderen Diazinen, z. B. Pyrazolonen, liess dabei gewisse Analogien in Bezug auf physiologische Wirkungen erhoffen:



Nachdem bereits OVEREND & WIGGINS<sup>5)</sup> eine Reihe substituierter Pyridazine mit analgetischer Wirkung beschrieben hatten, veröffentlichten DRUEY und Mitarb. in mehreren Publikationen<sup>6)</sup> die Ergebnisse ihrer Untersuchungen, die ebenfalls zu Pyridazinen mit milder analgetischer Wirkung geführt haben.

Die Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen, basisch substituierten Pyridaz-6-one trägt den basischen Rest in Stellung 3, 4 oder 5<sup>7)</sup>; die Zahl der in Stellung 1 basisch substituierten Pyridazone blieb bis jetzt fast ausschliesslich auf solche Bei-

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung: *Helv.* **42**, 2013 (1959).

<sup>2)</sup> Eine Zusammenfassung über das Gebiet der Pyridazine findet sich bei TH. L. JACOBS in ELDERFIELD, «Heterocyclic Compounds», Vol. VI, S. 101, Wiley and Sons, New York 1957.

<sup>3)</sup> E. FISCHER, *Liebigs Ann. Chem.* **236**, 147 (1886).

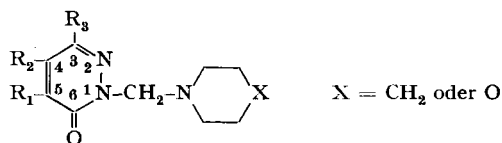
<sup>4)</sup> F. ACH, *Liebigs Ann. Chem.* **253**, 44 (1889).

<sup>5)</sup> W. G. OVEREND & L. F. WIGGINS, *J. chem. Soc.* **1947**, 549; vgl. B. P. 656228.

<sup>6)</sup> J. DRUEY *et al.*, *Helv.* **37**, 121, 134, 510, 523, 837, 1298 u. 1467 (1954); **39**, 1741 u. 1755 (1956); *J. DRUEY*, *Angew. Chem.* **70**, 5 (1958).

<sup>7)</sup> Vgl. auch folgende Literatur: Deutsche Patentanmeldungen C 7749 IV b/12 p, 10; C 13527 IV b/12 p, 10 (CIBA A.G.); B 35661 IV b/12 p, 10 (B.A.S.F.); DAS 1029001 (B.A.S.F.). *J. DRUEY et al.*, *Helv.* **37**, 510, 528 (1954).

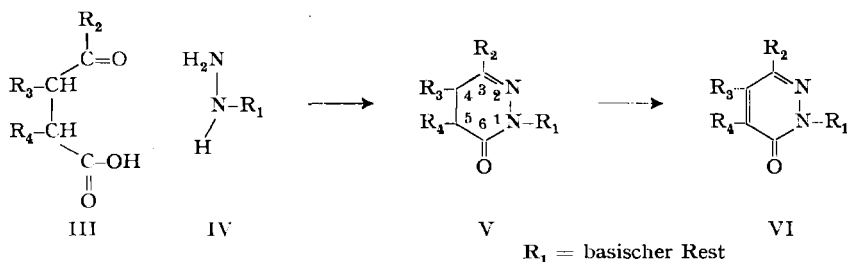
spiele beschränkt, die durch MANNICH-Kondensation aus den am Stickstoffatom in Stellung 1 unsubstituierten Pyridazonen zugänglich waren<sup>8)</sup>. Solche Pyridazone entsprechen z. B. der allgemeinen Formel



Nach Angabe der Verfasser soll die Einführung einer basischen Funktion in Stellung 1 die analgetische Wirkung dieser Präparate verringern.

Vor kurzem haben wir die Synthese einer grösseren Anzahl neuer, basisch substituierter Hydrazinderivate beschrieben<sup>9)</sup>, und es war naheliegend, sie auch für den Aufbau von Pyridazinderivaten zu verwenden. Wir stellten eine Anzahl Pyridaz-6-one dar, die als gemeinsames Merkmal in Stellung 1 einen basischen Substituenten tragen. Diese Verbindungen (s. Tab. 1) können z. B. nach den folgenden zwei Methoden erhalten werden:

*Methode A:* Umsatz einer  $\gamma$ -Ketosäure III mit dem basisch substituierten Hydrazin IV zum zyklischen 4,5-Dihydro-pyridazon-6 V mit nachfolgender Dehydrierung zum gewünschten Pyridazon VI:



Während man die Dihydro-pyridazone V durchwegs in guten Ausbeuten erhielt, zeigte es sich, dass der Erfolg der anschliessenden Dehydrierung von V zu VI mit Brom in Eisessig weitgehend von der Substitution des 4,5-Dihydro-pyridazons V abhängt: Sind in V nur Stellung 1 und 3 substituiert, so sind die Ausbeuten an VI nur sehr mässig (15 bis 30%; Substanzen Nr. 1 und 2, siehe Tab. 1). In den Beispielen mit dreifacher Substitution in 1-, 3- und 5-Stellung (Substanzen Nr. 3, 4, 5, 6, 7), ebenso bei den tetrasubstituierten Pyridazonen Nr. 8, 9 und 10, erfolgte die Dehydrierung glatt in 60- bis 80-proz. Ausbeute. Eine analoge Beobachtung machten ISLER & GUTMANN<sup>10)</sup> bei der Darstellung von 1-Phenyl-3,5-dialkyl-pyridaz-6-onen, wobei sie jedoch zur Dehydrierung ein Gemisch von Phosphoroxychlorid und Phosphor-pentachlorid verwendeten.

Die für die Bereitung der Verbindungen Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8 und 9 erforderlichen  $\gamma$ -Ketosäuren waren bereits bekannt.  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -benzoyl-propionsäure, das Ausgangs-

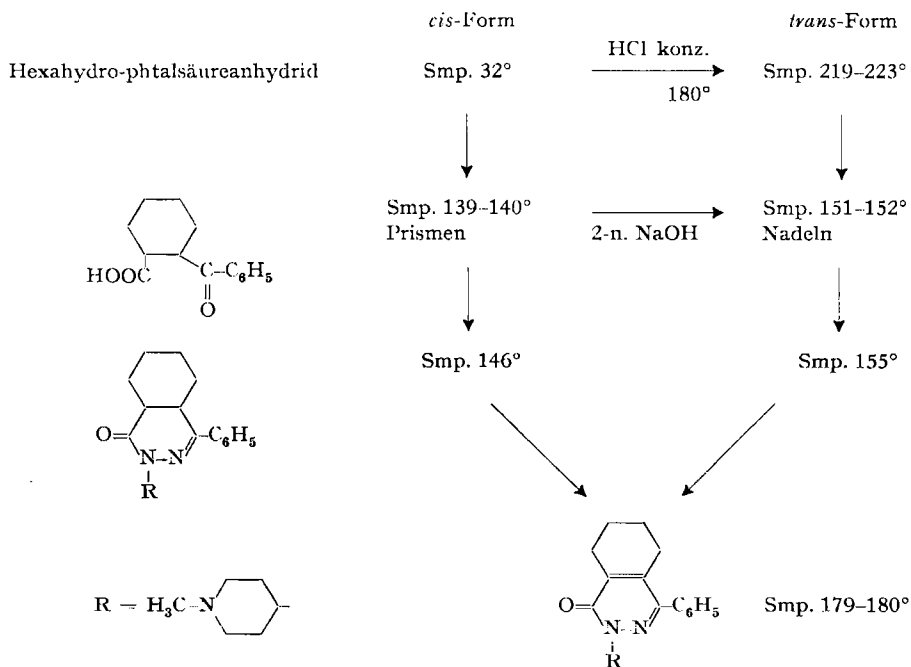
<sup>8)</sup> H. HELLMANN & J. LÖSCHMANN, Chem. Ber. **89**, 594 (1956); J. DRUEY *et al.*, Helv. **40**, 1749 (1957).

<sup>9)</sup> A. EBNÖTHER, E. JUCKER, A. LINDENMANN, E. RISSI, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, Helv. **42**, 533 (1959).

<sup>10)</sup> DAS 1.000.822.

material für die Darstellung des Pyridazons Nr. 6, liess sich in 60-proz. Ausbeute durch Blausäure-Anlagerung an  $\beta$ -Benzoylacrylsäure leicht erhalten.

Die für die Darstellung von 1-[1'-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-pyridazon (Nr. 9) benötigte 2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure stellten wir nach einer Vorschrift von FIESER & NOVELLO<sup>11)</sup> aus *cis*-Hexahydro-phtalsäureanhydrid und Benzol mit Aluminiumchlorid dar. Wir beobachteten dabei, dass sich die so erhaltene Säure vom Smp. 140–141°<sup>12)</sup> bei der Behandlung mit 2-n. NaOH in der Wärme quantitativ in die epimere Säure vom Smp. 151–152° umlagert; Misch-Smp. der beiden Verbindungen 122–136°. Da wir die höher schmelzende Form aus *trans*-Hexahydro-phtalsäureanhydrid mit Aluminiumchlorid und Benzol direkt herstellen konnten, ist bewiesen, dass es sich bei dem höher schmelzenden Epimeren um die *trans*-Form handelt, während die Säure mit dem tieferen Smp. in der *cis*-Form vorliegt. Die beiden Epimeren geben im Umsatz mit N-Methylpiperidyl-(4)-hydrazin zwei verschiedene 4,5-Dihydro-pyridazon-Derivate, von denen das höher schmelzende ebenfalls die *trans*-Form darstellt. Mit Brom in Eisessiglösung lassen sich beide Formen in ein und dasselbe 1-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-pyridazon-6 überführen.



**Methode B:** Für die Darstellung der Substanzen Nr. 10, 11, 12 und 13 benutzten wir die elegante Methode von SCHMIDT & DRUEY<sup>13)</sup>, nach welcher der Pyridazonring in einem einzigen Schritt durch Kondensation der drei Komponenten:  $\alpha$ -Di-

<sup>11)</sup> L. F. FIESER & F. C. NOVELLO, J. Amer. chem. Soc. **64**, 802 (1942).

<sup>12)</sup> Smp. nach L. F. FIESER & F. C. NOVELLO<sup>11)</sup>, 138,6–140°.

<sup>13)</sup> P. SCHMIDT & J. DRUEY, Helv. **37**, 134 (1954).

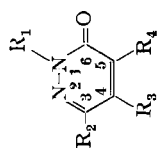


Tabelle 1. *Pyridaz-2-one*

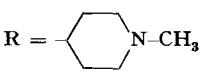
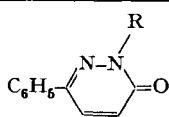
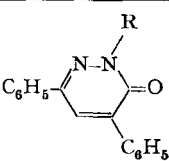
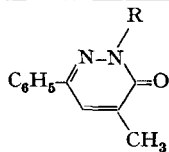
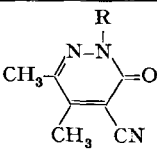
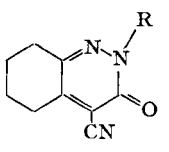
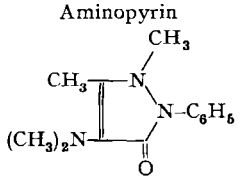
Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Derivat	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel	Berechnet					Gefunden					
								C	H	O	N	Hal	C	H	O	N	Hal	
1	N-Methyl- piperidyl-(4)	CH <sub>3</sub>	H	H	Base	Smp. 87-89° (subl. 80°/HV)	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>3</sub> (207,27)	63,7	8,3	7,7	20,3		63,9	8,6	7,8	19,9		
2	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Base Hydro- bromid	122-125° (Aceton) 310° [Z.] (Wasser)	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>3</sub> (269,34) C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Br (350,26)	71,4	7,1	5,9	15,6		71,5	6,7	6,1	15,7		
3	N-Methyl- piperidyl-(4)	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Hydro- chlorid	252-254° (Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>3</sub> Cl (257,76)	55,9	7,8	6,2	16,3	13,8	55,9	7,8	6,4	16,6	13,8	
4	N-Methyl- piperidyl-(4)	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	140° (Äther- Petroläther)	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>3</sub> (283,36)	72,0	7,5	5,6			72,4	7,4	5,7			
5	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Hydro- chlorid, H <sub>2</sub> O	284° (Äthanol)	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl (337,84)	60,5	7,2		12,5	11,1	61,1	6,9		12,3	11,2	
6	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CN	Base Hydro- chlorid	223° (Ätha.) 280° [Z.] (Wasser)	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>4</sub> (294,35) C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>4</sub> Cl (330,81)	69,4	6,2	5,4	19,0		69,5	6,3	5,6	18,7		
7	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Base	243° (Acet.)	C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>3</sub> (345,43)	76,5	6,7	4,6	12,2		76,5	6,4	4,8	12,1		

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Derivat	Smp. (krist. aus) bzw. Sdp./Torr	Bruttoformel	Berechnet				Gefunden					
								C	H	O	N	Hal	C	H	O	N	Hal
8	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Hydro- chlorid, 1/2 H <sub>2</sub> O	268–270° (Äthanol 98-proz.)	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>1 1/2</sub> N <sub>3</sub> Cl (370,91)	64,8	7,9		11,3		64,8	7,7		11,7	
9	N-Methyl- piperidyl-(4)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		Base Hydro- bromid	179–180° (Aceton) 220–222° (Äthanol)	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>3</sub> (323,42) C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>3</sub> Br (404,35)	74,3 59,4	7,8 6,5	5,0 10,4	13,0 10,4		74,2 59,6	7,6 6,7	5,2 10,3	12,9 10,3	
10	N-Methyl- piperidyl-(4)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Base Hydro- bromid	103–105° (Äther) 238–239°[Z.] (Äthanol- Äther)	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>4</sub> (246,31) C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>4</sub> Br (327,23)	63,4 47,7	7,4 5,9	6,5 4,9	22,8 17,1		63,3 47,4	7,5 5,8	6,6 5,5	22,8 17,2	24,2
11	N-Methyl- piperidyl-(4)	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		CN	Hydro- chlorid	247–250°[Z.] (Äthanol- Äther)	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>4</sub> Cl (308,81)	58,3	6,9	5,2	18,1		58,1	6,4	5,5	18,0	
12	N-Isopropyl- piperidyl-(4)	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Hydro- chlorid	276–278°[Z.] (Äthanol- Äther)	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>4</sub> Cl (310,82)	58,0	7,5	5,2	18,0		58,7	7,1	5,8	17,5	
13	1-Methyl-2- dimethyl- amino-äthyl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	Hydro- bromid	209–211° (Äthanol)	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>4</sub> Br (315,22)	45,7	6,1	5,1			25,4	45,5	5,9	5,3	25,4

keto-Verbindung, Säure mit reaktionsfähiger  $\alpha$ -Methylen-Gruppe und Hydrazin (mit mindestens 3 H-Atomen) erhalten wird. Wir gingen dabei so vor, dass wir zuerst die Monohydrazone der  $\alpha$ -Dicarbonyl-Verbindung herstellten und diese dann unter Verwendung des aus der COPE-KNOEVENAGEL-Synthese bekannten Katalysator-Systems Eisessig-Ammoniumacetat<sup>14)</sup> zu den Pyridazonen kondensierten.

Tabelle 2. Analgetische Wirkung einiger Pyridaz-6-on-Derivate im Heizplattentest<sup>18)</sup>

Verbindung R = 	Prozentuale Verlängerung der Reaktionszeit nach s. c. Verabreichung von 30, 50 und 100 mg/kg		
	30 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg
	41	34	64
	32	—	—
	46	46	—
	20	83	154
	22	59	—
Aminopyrin 	13	36	65

<sup>14)</sup> A. COPE *et al.*, J. Amer. chem. Soc. **63**, 3452 (1941).

<sup>18)</sup> Heizplattentest an Mäusen [N. B. EDDY & D. LEIMBACH, J. Pharm. exp. Therap. **107**, 385 (1953)]; modifiziert.

Die nach den beiden Methoden A und B erhaltenen Pyridazone stellen in reinem Zustand farblos kristallisierende Basen dar, die mit Mineralsäuren zu definierten, in Wasser ziemlich gut löslichen Salzen zusammentreten. Die Infrarot-Spektren der von uns dargestellten Pyridazone weisen je 3 charakteristische Banden auf, auf Grund welcher man auch noch sehr geringe Mengen dieser Körper erkennen kann. Die stärkste Bande liegt bei  $1660\text{ cm}^{-1} \pm 10\text{ cm}^{-1}$ ; dann folgt bei  $1600\text{ cm}^{-1} \pm 10\text{ cm}^{-1}$  eine etwas schwächere, jedoch immer noch recht starke Bande, und endlich bei  $1510\text{ cm}^{-1} \pm 10\text{ cm}^{-1}$  eine mittelstarke bis schwache Absorptionsbande, die ebenfalls noch eindeutig mit dem Auftreten der Pyridazon-Struktur verbunden ist. Die bei  $1660\text{ cm}^{-1}$  liegende Absorptionsbande erscheint auch in den Spektren der 4,5-Dihydro-pyridazone, so dass wir sie der CO-Schwingung der Molekel zuordnen.

Die pharmakologische Untersuchung<sup>15)</sup> der neuen Pyridazone hat gezeigt, dass verschiedene Vertreter dieser Gruppe analgetische Eigenschaften besitzen. Über die Ergebnisse der Prüfung einiger Verbindungen orientiert Tab. 2; besonders eindeutig geht daraus hervor, wie sehr die pharmakologische Wirkung von Art und Stellung der Substituenten am Pyridazonring abhängt.

Die Verfasser möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. RENZ für sein stetes Interesse an dieser Arbeit und für zahlreiche Anregungen bestens danken.

### Experimenteller Teil<sup>17)</sup>

*$\alpha$ -Cyan- $\beta$ -benzoyl-propionsäure.* Man gab unter gutem Rühren 10,0 g  $\beta$ -Benzoylacrylsäure (0,057 Mol) zu einer Lösung von 3,69 g Kaliumcyanid (0,057 Mol) in 35 ml Wasser bei 0–5°. Dann rührte man bei der gleichen Temperatur 15 Std. weiter und filtrierte anschliessend vom ausgefallenen Kaliumsalz ab. Dieses, in der 6fachen Menge Wasser unter leichtem Erwärmen in Lösung gebracht, wurde mit 30 ml 2-n. Salzsäure versetzt, wobei ein Öl ausfiel, das beim Reiben mit dem Glasstab kristallisierte. Man erhielt 7,2 g  $\alpha$ -Cyan- $\beta$ -benzoyl-propionsäure (62%) vom Smp. 96–99°. Umkristallisiert aus Äther schmolz die Substanz bei 101–103°.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$  (203,19) Ber. C 65,0 H 4,5 O 23,6% Gef. C 65,0 H 4,7 O 23,8%

*trans-2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure.* – a) *Durch Epimerisierung von cis-2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure*<sup>18)</sup>. 13,74 g «cis-Säure» vom Smp. 140–141° löste man in 200 ml 2-n. NaOH und hielt die Lösung 16 Std. auf 100°. Man kühlte ab, machte mit Schwefelsäure kongosauer und zog mit Methylchlorid aus. Dann wusch man die organische Lösung mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und verdampfte zur Trockne. Der farblos kristallisierende Rückstand von 13,05 g schmolz roh bei 150–151°, nach 3maligem Umkristallisieren aus Äther bei 151–152°. Misch-Smp. mit «cis-Säure» 122–136°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$  Ber. C 72,4 H 6,9 O 20,7% Gef. C 72,5 H 6,9 O 20,4%

b) *Aus trans-Hexahydro-*phtalsäureanhydrid**<sup>19)</sup> erhielt man die *trans-2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure* auf vollständig analogem Weg wie ihr *cis*-Epimeres<sup>18)</sup>. Ausbeute: 92%; Smp. 151–152°, aus Äther. Die so erhaltene Säure ist in jeder Beziehung mit dem durch Umlagerung erhaltenen Produkt identisch.

<sup>15)</sup> Im pharmakologischen Laboratorium der SANDOZ A.G., Basel durchgeführt; Herrn Dr. A. CERLETTI und seinen Mitarbeitern sei dafür auch an dieser Stelle bestens gedankt.

<sup>17)</sup> Zur Vermeidung von Wiederholungen werden die experimentellen Einzelheiten nur für je ein charakteristisches Beispiel (Methode A bzw. B) mitgeteilt. – Sämtliche Schmelzpunkte wurden korrigiert.

<sup>18)</sup> Dargestellt nach FIESER & NOVELLO<sup>11)</sup>.

<sup>19)</sup> O. DIELS & K. ALDER, Liebigs Ann. Chem. **460**, 115 (1928); A. BAEYER, *ibid.* **258**, 216 (1860).

**Methode A<sup>17)</sup>20)** (Verbindungen 1-9, Tab. 1). – *cis*-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-4,5-dihydro-pyridazon-(6). 26,0 g *cis*-2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure (0,112 Mol) wurden mit 15,0 g N-Methylpiperidyl-(4)-hydrazin (0,116 Mol) in 100 ml Äthanol 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlte ab und filtrierte vom Ausgefallenen ab. Umkristallisiert aus Äthanol schmolz die in langen verfilzten Nadeln kristallisierende Verbindung bei 146°. Ausbeute: 27,0 g (74%).

$C_{20}H_{27}ON_3$	Ber. C 73,8	H 8,4	O 4,9	N 13,0%
(325,44)	Gef. „ 73,6	„ 8,4	„ 5,3	„ 12,8%

*trans*-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-4,5-dihydro-pyridazon-(6): Dargestellt genau entsprechend der analogen *cis*-Verbindung. Ausbeute: 78%. Aus Äthanol farblose Prismen, Smp. 155°. Misch-Smp. mit dem *cis*-Isomeren 127–138°.

$C_{20}H_{27}ON_3$	Ber. C 73,8	H 8,4	O 4,9	N 13,0%
(325,44)	Gef. „ 73,8	„ 8,3	„ 5,1	„ 12,8%

[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-pyridazon-(6) (Subst. 9): Zu einer Lösung von 7,5 g *trans*-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-4,5-dihydro-pyridazon-(6) (0,023 Mol) in 25 ml Eisessig wurden 3,8 g (0,0475 Mol) in 7,5 ml Eisessig gelöstes Brom getropft. Die Temperatur stieg dabei auf 30° und es fiel ein voluminöser, gelber Niederschlag aus, der beim anschliessenden 2stündigen Erwärmen des Gemisches auf 120° bald in Lösung ging. Nach 2 Std. verdampfte man den Eisessig und kristallisierte den Rückstand zuerst aus Wasser, dann aus Alkohol um. Man erhielt 5,76 g Hydrobromid vom Smp. 220–222° (62%).

$C_{20}H_{26}ON_3Br$ (404,35)	Ber. C 59,4	H 6,5	N 10,4%	Gef. C 59,6	H 6,7	N 10,3%
-------------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

Freie Base, aus Aceton, Smp. 179–180°.

$C_{20}H_{25}ON_3$	Ber. C 74,3	H 7,8	O 5,0	N 13,0%
(323,42)	Gef. „ 74,2	„ 7,6	„ 5,2	„ 12,9%

Die Dehydrierung von *cis*-(1'-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4,5-cyclotetramethylen-4,5-dihydro-pyridazon-(6) unter genau den gleichen Bedingungen ergab in 69-proz. Ausbeute ein mit dem obigen Dehydrierungsprodukt identisches Derivat.

**Methode B<sup>17)</sup>** (Verbindungen 10-13, Tab. 1). – 1-[1'-Methylpiperidyl-(4')]-3,4-dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6). 65,6 g (0,792 Mol) «Monohydrazon» aus Diacetyl + N-Methylpiperidyl-(4)-hydrazin, 45,2 g Cyanessigsäure-äthylester (0,40 Mol), 32 g Eisessig und 20 g Ammoniumacetat wurden mit 200 ml Benzol 15 Std. unter Rückfluss gekocht. Das während der Reaktion abgespaltene Wasser – insgesamt 18 ml – wurde mit einem Wasserabscheider kontinuierlich aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Nun verdampfte man das Benzol, nahm den Kolbenrückstand in Chloroform auf und schüttelte unter Zugabe von Eis mit 150 ml 20-proz. KOH aus. Nun extrahierte man mit 18-proz. HCl und anschliessend noch zweimal mit 2-n. HCl, machte die saure Lösung erneut alkalisch durch Zugabe von 18-proz. KOH und zog sie wieder mit Chloroform aus. Der vom Lösungsmittel befreite, dunkel gefärbte Rückstand zeigte Ansätze zur Kristallisation. Man löste ihn in 300 ml Äther, dem man 15% Petroläther beigelegt hatte, und filtrierte durch 50 g Aluminiumoxyd. Das Filtrat, auf ca. 150 ml eingengt, wurde mit 30-proz. Bromwasserstoff/Eisessiglösung versetzt. Man filtrierte das Ausgefallene ab und kristallisierte es einmal aus Methanol/Äther um: 46,0 g farblose Nadeln vom Smp. 238–240° (Zers.).

$C_{13}H_{19}ON_4Br$	Ber. C 47,7	H 5,9	N 17,1	Br 24,4%
(327,23)	Gef. „ 47,4	„ 5,8	„ 17,2	„ 24,2%

Freie Base, aus Äther farblose Prismen vom Smp. 103–105°.

$C_{13}H_{18}ON_4$	Ber. C 63,4	H 7,4	O 6,5	N 22,8%
(246,31)	Gef. „ 63,3	„ 7,5	„ 6,6	„ 22,8%

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der SANDOZ AG. (Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt. Die IR.-Spektren wurden im spektralanalytischen Laboratorium der SANDOZ AG. (Dr. H. G. LEEHMANN und Dr. M. KOHLER) aufgenommen.

<sup>20)</sup> Im Beispiel des [N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-5-cyano-pyridazons-6 (Substanz Nr. 6) wurde im Gegensatz zu allen übrigen Beispielen sub Methode A der Umsatz der  $\gamma$ -Ketosäure mit N-Methylpiperidyl-hydrazin in Eisessig anstatt in Äthanol vorgenommen.



## Zusammenfassung

Ausgehend von basisch substituierten Hydrazinen wurde nach bekannten Methoden eine Anzahl basisch substituierter Pyridazone hergestellt. Bei der Bereitstellung der Ausgangsmaterialien konnte der bereits bekannten 2-Benzoyl-cyclohexan-1-carbonsäure vom Smp. 139–140° die *cis*-Form zugewiesen werden; das epimere *trans*-Derivat wurde ebenfalls hergestellt.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
SANDOZ, Basel

## 269. Ein Beitrag zum Problem der Membranelektrode. II. «Membranvoltametrie» am Beispiel der Sulfatfällungstitation

von P. Bersier, J. Bersier und F. Hügli

(14. VII. 59)

In der ersten Mitteilung<sup>1)</sup> (weiterhin mit I bezeichnet) berichteten wir über die Ergebnisse der potentiometrischen Fällungstitation von Silberhalogeniden an idealen Porenmembranen. Ein entsprechender, nicht mehr so ausgeprägter Potentialsprung zeigt sich ebenfalls bei der Sulfatfällungstitation<sup>2)</sup> (Fig. 1).

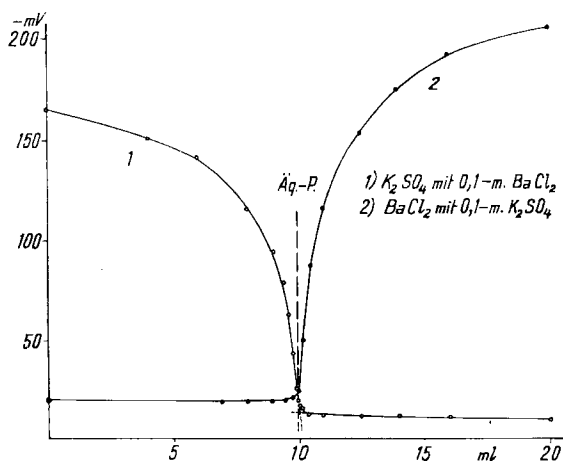


Fig. 1. Fällungstitation von 0,01-m.  $K_2SO_4$  mit 0,1-m.  $BaCl_2$

Kurve 1: Vorlage angesäuert, pH ca. 2,5, Gegenelektrolyt 0,1-m.  $(CH_3COO)_2Ba$

Kurve 2: zeigt eine inverse Titation (0,01-m.  $BaCl_2$  als Vorlage)

<sup>1)</sup> J. BERSIER, P. BERSIER, W. TRÜEB & F. HÜGLI, *Helv.* **152**, 56 (1959).

<sup>2)</sup> Elektrochemische Sulfatbestimmungen: J. S. PARSONS, *Analyt. Chemistry* **30**, 1262 (1958); U. F. FRANK, *Z. Elektrochem.* **62**, 245 (1958); R. FISCHER & R. F. BABCOCK, *Analyt. Chemistry* **30**, 1732 (1958); A. D. MILLER, *Z. anal. Chem. (URSS)* **11**, 615 (1956); J. L. LINGANE, *Electroanalytical Chemistry*, S. 190, Interscience Publishers 1958; P. HIRSCH-AYALON, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **75**, 1065 (1956); F. SPILLNER & U. VOIGT, *Angew. Chem.* **66**, 198 (1955); S. K. SINHA, *J. Indian chem. Soc.* **32**, 35 (1955); R. E. KELLER & R. H. MUNCH, *Analyt. Chemistry* **26**, 1518 (1954); O. A. OHLWEILER, *Analyt. chim. Acta* **9**, 476 (1953); O. I. MILNER, *Analyt. Chemistry* **24**, 1247 (1952); A. S. BUCHANAN & E. J. HEYMANN, *J. Colloid Sci.* **4**, 151 (1949).