

Über einige neuartige Pyridazinabkömmlinge

Von

R. Schönbeck

Aus dem organischen Forschungslaboratorium der Österreichische Stickstoffwerke A. G., Linz a. d. Donau

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 12. Februar 1959)

Es wurde eine Reihe von Verbindungen mit ähnlichem Bau wie synthetische Pflanzenhormone hergestellt, die durchweg einen Pyridazinring und die Essigsäuregruppierung aufweisen, wobei diese Bauelemente entweder direkt am Heteroring sitzen oder über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom mit ihm verknüpft sind.

Einleitung

Pyridazin- (bzw. Pyridazon-) Verbindungen haben zunächst keine allzu große Bedeutung erlangt, und die chemische Bearbeitung von Verbindungen mit diesem Heterocyclus war nicht sehr intensiv. In der letzten Zeit wurden jedoch einige Pyridazinderivate mit pharmakologischer bzw. physiologischer Wirksamkeit beschrieben und zusammenfassende Darstellungen veröffentlicht¹.

Wir haben bereits Ende 1954 mit Arbeiten auf diesem Gebiete begonnen und sie mit großen Unterbrechungen weitergeführt. Die erste Bearbeitung erfolgte in unserem Laboratorium durch Herrn Dr. *Lothar Holzer*. Da nun auf einem Teilgebiet der noch laufenden Arbeiten ein gewisser Abschluß erreicht ist, soll darüber berichtet werden.

Ziel unserer Arbeit war es, auf der Basis des leicht zugänglichen und in sehr guter Ausbeute erhältlichen cyclischen Maleinsäurehydrazids (im folgenden kurz Maleinhydrazid genannt) Derivate mit Chloressig-

¹ *J. Druey*, *Angew. Chem.* **70**, 5 (1958); hier finden sich auch weitere Literaturangaben.

säure herzustellen, die in ihrem Bau Analogien zu den Phenoxyessigsäuren darstellen und möglicherweise ähnliche Wuchsstoffeigenschaften aufweisen könnten.

Im Laufe der Arbeiten, die auch interessante chemische Zusammenhänge aufzeigten, synthetisierten wir eine Reihe von Verbindungen, die unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben sind.

Druey und Mitarbeiter² haben die Reaktion von Maleinhydrazid mit Methylierungsmitteln beschrieben. Es gelang ihnen dabei, insgesamt drei Methylierungsprodukte zu gewinnen. Dabei wurden teilweise auch Umlagerungen beobachtet.

Uns interessierte nun, wie die Verhältnisse bei der Umsetzung mit Chloressigsäure liegen. In diesem Falle müßten Pyridazin-oxy-essigsäuren bzw. Pyridazon-essigsäuren gebildet werden. Die analogen Schwefelverbindungen wurden in die Untersuchung mit einbezogen.

A. Umsetzungsprodukte von Maleinhydrazid mit Chloressigsäure bzw. Chloressigsäureester

Die Reaktionen lassen sich sehr einfach in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung bewerkstelligen. Sie nehmen folgenden Verlauf (Formelschema 1).

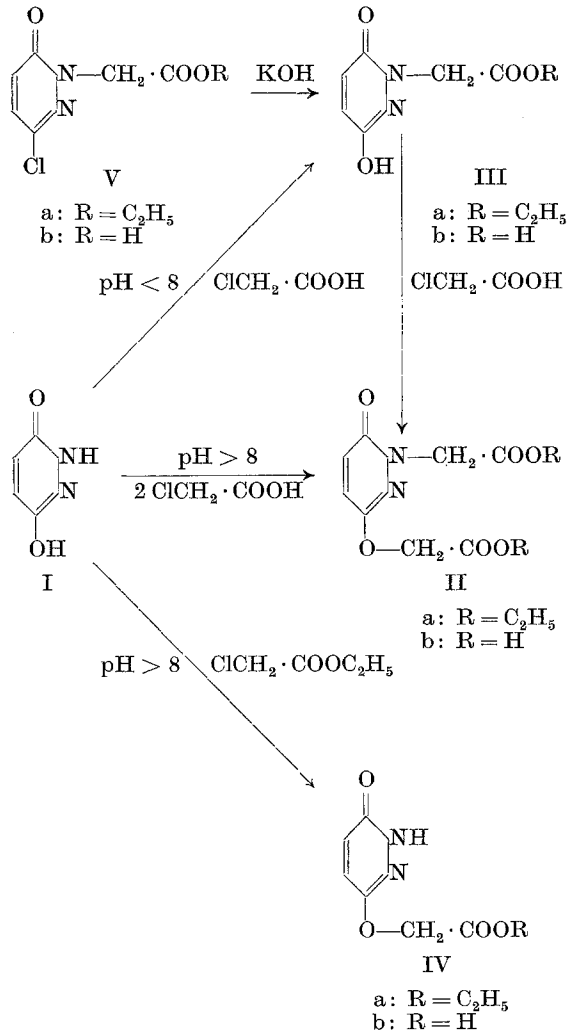
Die Struktur des cyclischen Maleinhydrazids (I) ist nach Literaturangaben eindeutig die eines 6-Hydroxypyridazons-(3). Es erscheinen daraus von vornherein die oben aufgezeigten Reaktionsweisen möglich. Überraschend ist nur die Leichtigkeit der Bildung von N-substituierten Verbindungen.

Die Struktur der Säure III b konnte chemisch durch ihre Synthese aus Maleinsäure und Hydrazinoessigsäure festgelegt werden. Daß diese Säure zweibasisch ist (Äquivalentgewicht: 85) weist ebenso auf die Formel III b, denn nur hier liegt außer der Carboxylgruppe eine OH-Gruppe vor, die wie beim Maleinhydrazid selbst als sauer angenommen werden kann. Für die einbasische Säure IV b ist nur die angegebene Struktur möglich. Auch die Dicarbonsäure II b ist in ihrer Struktur eindeutig gesichert, da sie aus Säure III b durch einfache Umsetzung mit Chloressigsäure zugänglich ist. Da diese Reaktion unter relativ milden Bedingungen verläuft, die eine Wanderung des Essigsäurerestes praktisch ausschließen, kann sie nur die beiden $-\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ -Reste am Stickstoff-1 und an dem an der 3-Stellung sitzenden Sauerstoff haben.

Interessant ist, daß sowohl die beiden freien Säuren III b und IV b den gleichen Schmelzpunkt aufweisen als auch die beiden Ester III a

² *K. Eichenberger, A. Staehelin und J. Druey, Helv. Chim. Acta 37, 837 (1954).*

Schema 1



und IV a (der Mischschmelzpunkt zeigt allerdings eine Depression). Ebenso ist das UV-Spektrum dieser Verbindungen praktisch identisch. Ein Unterschied ist jedoch natürlich in der Neutralisationskurve bei der potentiometrischen Titration gegeben (s. Abb. 1). Die Säure III b zeigt vermöge ihrer freien OH-Gruppe eine gut ausgebildete zweite Neutralisationsstufe. Auf ähnliche Weise ist der Ester IV a neutral, während III a infolge seiner freien OH-Gruppe glatt titrierbar ist.

Von allen neu gefundenen Verbindungen wurden durch Herrn Dipl.-Chem. St. Hölzel auch U-Rot-Spektren aufgenommen. Sie wiesen in Rich-

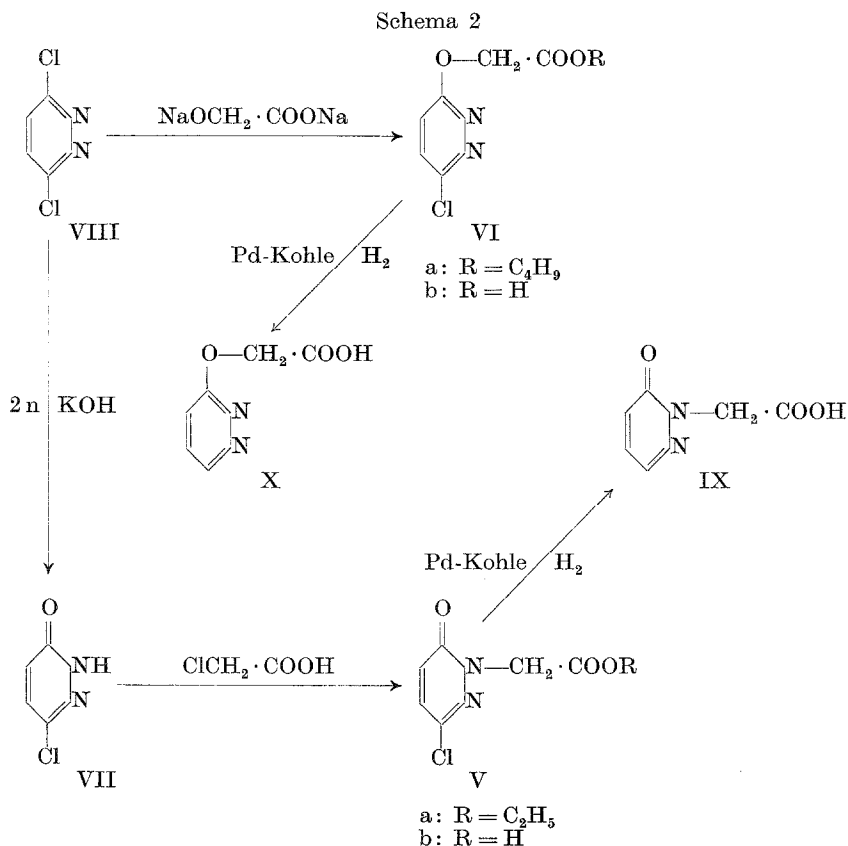
tung der angenommenen Struktur. Gegebenenfalls wird darüber gesondert berichtet werden.

B. Chlorhaltige Pyridazin-essigsäuren und ihre Hydrierungsprodukte

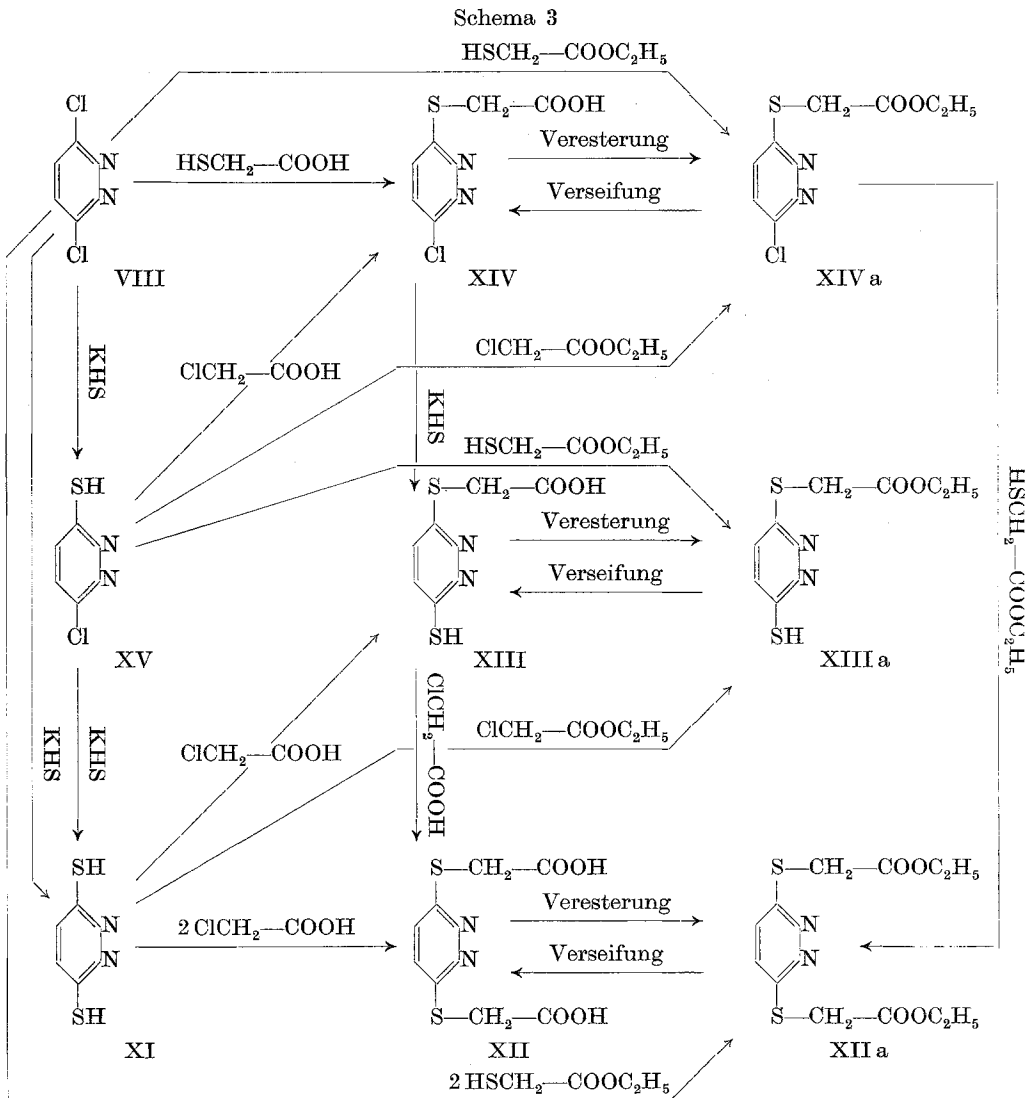
Im Zusammenhang mit den drei obengenannten Säuren stehen die beiden chlorhaltigen Produkte V b und VI b, von denen das erste nach dem folgenden Schema 2 aus 3-Chlorpyridazon-(6) (VII) zugänglich ist.

Die Struktur dieser Säure ist durch ihre Überführbarkeit in die Säure III b durch einfache Umsetzung mit Kalilauge gegeben (s. Schema 1). Daß dabei eine Wanderung des Essigsäurerestes eintritt, ist unwahrscheinlich. Bei der Umsetzung von Chlorpyridazon (VII) mit Chlor-essigester entsteht der Ester V a; ebenso ist dieser auch durch Veresterung von V b zugänglich.

Die zweite chlorhaltige Säure (VI b) kann durch Umsetzung von 3,6-Dichlorpyridazin (VIII) mit alkalischem Glycolat nach dem angeführ-



ten Schema gewonnen werden. Durch diese Synthese ist gleichzeitig ihre Struktur gegeben. Der Austausch eines Chloratoms gegen den Glycol-säurerest ließ sich nur unter ganz bestimmten Bedingungen mit guter Ausbeute durchführen. Weicht man von diesen speziellen Bedingungen ab, so ergibt sich immer wieder 3-Chlorpyridazon-(6) (VII). Bei Weiterbehandlung der Säure mit Glycolat oder auch mit Alkali zum Zwecke der Verseifung ergibt sich gleichfalls 3-Chlorpyridazon-(6). Offensichtlich wird die Glycolsäure-ätherbindung leicht aufgespalten. Es kommt



also eher zu einer Spaltung der Ätherbindung der Glycolsäure als zu einem Austausch des Chloratoms am Pyridazinkern.

Durch Eliminierung des Chloratoms in den oben angeführten Säuren (V b und VI b) mittels Hydrierung ist es gelungen, die unsubstituierten Essigsäuren zu gewinnen, von denen die eine ein Pyridazin-, die andere ein Pyridazonderivat darstellt.

Diese Säuren zeichnen sich gegenüber den übrigen Säuren durch eine erhöhte Wasserlöslichkeit aus. Verbindung IX wurde bereits früher³ auf anderem Weg synthetisiert.

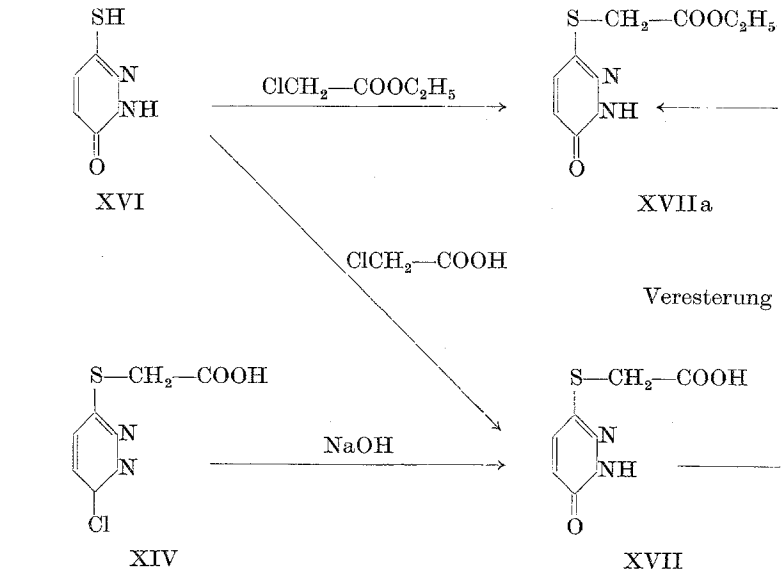
C. Schwefelhaltige Pyridazinessigsäuren

Die Schwefelanaloga der oben angeführten Verbindungen erscheinen auch im Hinblick auf ihre eventuelle Wirksamkeit als Pflanzenschutzmittel interessant.

Diese Verbindungen wurden nach Schema 3 synthetisiert.

Die Verbindungen XII und XIII sind glatt aus dem 3,6-Dimercapto-pyridazin (XI) und Chloressigsäure zugänglich, wobei bei höherem pH-Wert und bei Überschuß an Chloressigsäure bevorzugt die Dicarbonsäure gebildet wird, während bei niedrigerem pH-Wert und Anwendung der molaren Menge Chloressigsäure die Monocarbonsäure entsteht. Durch Umsetzung der Mercaptopyridazonverbindung (XVI) ist die Pyridazon-mercaptoessigsäure (XVII) zugänglich (s. Schema 4).

Schema 4



³ US-Patent Nr. 2 712 542 (1955).

Im Gegensatz zum Verhalten von mit Sauerstoff substituierten Pyridazinen bei der Reaktion mit Chloressigsäure, die teilweise zu N-substituierten Pyridazonen führt, konnte bei der analogen Reaktion

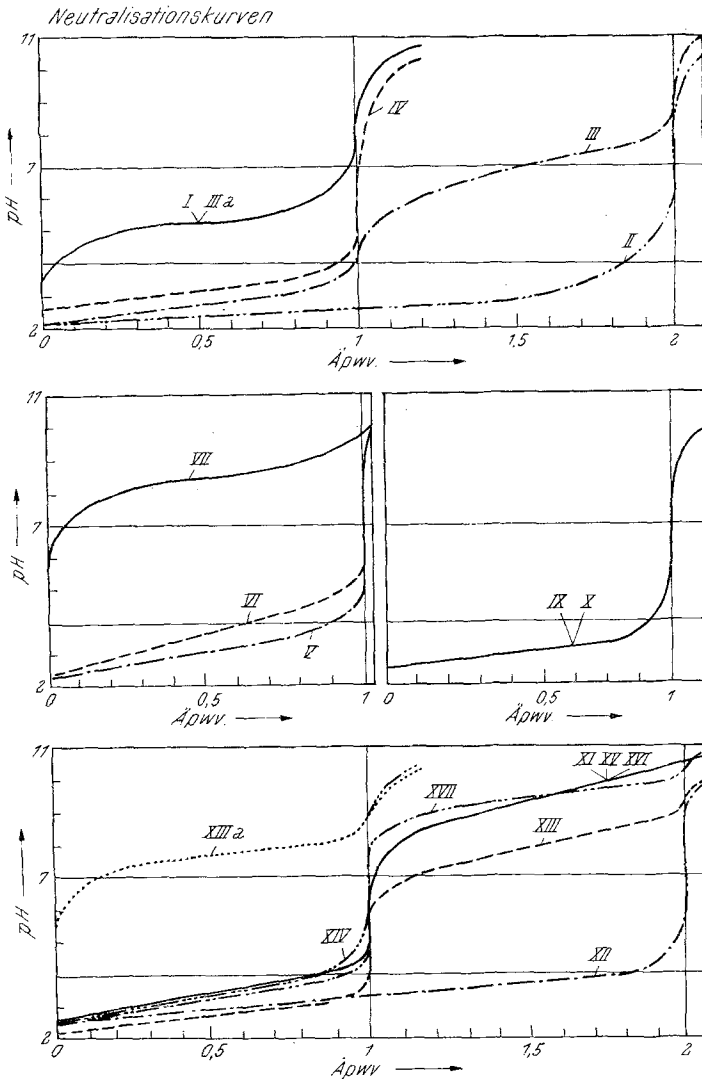


Abb. 1. Statt II, III, IV, V, VI lies IIb, IIIb, IVb, Vb, VIb!

mit S-substituierten Pyridazinen die Bildung von N-substituierten Essigsäuren nicht beobachtet werden. Es scheint die Pyridaz-thion-Gruppierung, die dann auftreten müßte, nicht dieselbe Bildungstendenz oder Stabilität zu besitzen wie die entsprechende Sauerstoffverbindung.

Die oben angegebene Struktur dieser Verbindungen ist sehr wahrscheinlich gemacht durch den angedeuteten zweiten Weg, der zu ihnen führt, nämlich durch die Umsetzung von Dichlorpyridazin bzw. Chlormercapto-pyridazin mit Thioglycolsäure bzw. Thioglycolsäureestern. In diesem Fall tritt ein glatter Austausch des Chloratoms oder der Chloratome gegen den Thioglycolsäurerest ein. Die Umsetzung kann je nach Einsatz molarer oder doppelt molarer Mengen zur Mono- oder Di-carbonsäure führen, wobei die Monosäure ihrerseits durch weitere Behandlung mit Thioglycolsäure in die Disäure überführbar ist.

Da es sich bei allen in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen durchweg um Säuren handelt, erschienen die Kurven der potentiometrischen Titration interessant, da hieraus die Stärke der Säure und auch ein eventuelles Auftreten einer zweiten Dissoziationsstufe hervorgeht. Im folgenden sind die Neutralisationskurven zusammengestellt. Zum Vergleich sind auch die Neutralisationskurven von cyclischem Maleinhydrazid, von 3-Chlorpyridazon-(6), 3-Mercapto-pyridazon-(6) (XVI), von 3,6-Dimercapto-pyridazin (XI) und 3-Chlor-6-mercapto-pyridazin (XV) angeführt. Die Neutralisationskurven sind durchweg in wässriger Lösung und bei einer Konzentration von 0,02 Mol/l aufgenommen.

Über weitere Pyridazinabkömmlinge sind derzeit die Arbeiten noch im Gange. Gegebenenfalls wird auch darüber berichtet werden.

Die Analysen wurden in unserem organisch-analytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dipl.-Chem. *St. Hölzel* durchgeführt.

Die experimentelle Durchführung lag zur Gänze in den Händen von Herrn *Engelbert Kloimstein*, dem auch hier für seine saubere und initiative Arbeit gedankt sei.

Über das beschriebene Arbeitsgebiet erfolgten durch die Österreichische Stickstoffwerke A. G. drei österreichische Patentanmeldungen (Erfinder: Dr. *L. Holzer* bzw. Dr. *L. Holzer* und Dr. *R. Schönbeck*).

Experimenteller Teil

Vers. 1. *3-Carboxymethoxyl-pyridazon-(6)-1-essigsäure (II b)*: 44,8 g Maleinhydrazid (I) wurden mit 22,4 g KOH in 100 ml Wasser gelöst, 82 g Monochloressigsäure mit 49 g KOH und 100 ml Wasser zugesetzt, 30 Min. gekocht, dabei durch Zugabe von Kalilauge der pH-Wert auf 8 gehalten, mit Salzsäure angesäuert und bei 0° bis zur vollständigen Ausfällung stehen gelassen. Darauf wurde filtriert, die Mutterlauge eingedampft und der Rückstand mit Alkohol extrahiert. Es ergaben sich 85 g (94% d. Th.) Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Wasser 71 g Reinprodukt (II b), Schmp. 205°.

$C_8H_8N_2O_6$ (228,16). Ber. N 12,28. Gef. N 12,47, Äquiv.-Gew. 114.

Vers. 2. *3-Carbäthoxymethoxyl-pyridazon-(6)-1-essigsäureäthylester (II a)*: Veresterung der Säure mit absol. Alkohol unter HCl-Einleitung. Ester aus Äther umkristallisiert. Schmp. 53°.

$C_{12}H_{16}N_2O_6$ (284,26). Ber. N 9,85. Gef. N 9,81.

Vers. 3. *3-Hydroxy-pyridazon-(6)-1-essigsäure (III b)*: 224 g Maleinhydrazid (I) + 80 g NaOH + 760 ml Wasser wurden mit 190 g Monochlor-essigsäure + 80 g NaOH + 200 ml Wasser versetzt, pH-Wert auf 8 gestellt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der pH-Wert sank auf 4,5 ab. Mit Salzsäure wurde angesäuert und bei 0° kristallisiert. 270 g Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert: 250 g Reinprodukt (III b). Schmp. 245°.

$C_6H_6N_2O_4$ (170,12). Ber. N 16,45. Gef. N 16,51, Äquiv.-Gew. 85.

Durch Umsetzung von Verbindung III b unter den im Versuch 1 beschriebenen Reaktionsbedingungen wird Verbindung II b erhalten.

Vers. 4. *3-Hydroxy-pyridazon-(6)-1-essigsäureäthylester (III a)*: Die Veresterung der Säure III wurde durch Kochen der Säure in absol. Äthanol unter HCl-Einleitung durchgeführt und der Ester aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 166°.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198,18). Ber. N 14,14. Gef. N 14,26, Äquiv.-Gew. 198.

Vers. 5. *3-Carbäthoxymethoxyl-pyridazon-(6) (IV a)*: 190 g Maleinhydrazid + 1200 ml Äthanol + 270 ml Wasser + 80 g Kaliumhydroxyd wurden mit 255 g Chloressigsäureäthylester 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der pH-Wert sank bis 6 ab. Das Kochsalz wurde abgetrennt und die Lösung in Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert. 320 g Rohprodukt, durch Umkristallisation aus Wasser 306 g (91,50 d. Th.) Reinprodukt (IV a), Schmp. 166,5°.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198,18). Ber. N 14,14. Gef. N 14,33.

Vers. 6. *3-Carboxymethoxyl-1-pyridazon-(6) (IV b)*: 100 g Ester IV a wurden mit 10proz. Natronlauge durch 1stdg. Kochen verseift und die freie Säure aus Wasser umkristallisiert. Schmp. (u. Zers.): 245°.

$C_6H_6N_2O_3$ (170,12). Ber. N 16,45. Gef. N 16,45.

Vers. 7. *3-Hydroxy-pyridazon-(6)-essigsäure-(1) (III b)*: 86 g Hydrazino-essigsäureäthylester-hydrochlorid + 560 ml Wasser + 65 g Maleinsäure wurden 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend bei 0° kristallisieren gelassen. 81 g (85,3% d. Th.) Rohprodukt, das zum Teil mit Alkohol verestert wurde. Die Säure und der Ester waren mit den im Versuch 3 und 4 dargestellten identisch.

Vers. 8. *3-Chlor-pyridazon-(6)-essigsäure-(1) (V b)*: 13 g 3-Cl-Pyridazon-(6) (VII) mit 25 ml 30proz. Kalilauge gelöst, wurden mit 10 g Monochlor-essigsäure, die mit weiteren 25 ml 30proz. Kalilauge neutralisiert waren, versetzt und die Mischung 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit Salzsäure angesäuert und bei 0° zur Kristallisation gebracht. Das erhaltene Kristallinat wurde aus Wasser umkristallisiert. Es ergaben sich 17 g V b (90,5% d. Th.). Schmp. 220°.

$C_6H_5ClN_2O_3$ (188,5). Ber. Cl 18,80, N 14,85.

Gef. Cl 18,73, N 14,75, Äquiv.-Gew. 188,4.

Vers. 9. *3-Hydroxy-pyridazon-(6)-1-essigsäure (III b)*: 30 g V b wurden mit 45 g Ätzkali in 150 ml Wasser durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen unter Rückfluß verseift. Mit Salzsäure angesäuert und durch Kochen mit Kohle entfärbt. Das erhaltene Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert: 15,5 g (50% d. Th.), Schmp. 245°, mit Produkt III b aus den Versuchen 3 und 7 identisch.

Vers. 10. *3-Chlor-pyridazon-(6)-1-essigsäureäthylester (Va)*: 20 g der Säure V b wurden durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen mit 75 ml absol. Äthanol und Einleiten von Salzsäuregas verestert. Der Ester kristallisierte bei 0° aus und wurde aus Wasser umkristallisiert: Ausb. 20 g (88,5% d. Th.), Schmp. 77—78°.

$C_8H_9ClN_2O_3$ (216,7). Ber. Cl 16,36, N 12,93. Gef. Cl 16,82, N 13,16.

Vers. 11. *3-Carboxymethoxyl-6-chlorpyridazin (VI b)*: 40 g 69proz. Glycolsäurelösung wurde unter Rühren mit Na_2CO_3 neutralisiert. Dazu wurde eine Lösung von 9 g Ätznatron in 50 ml Wasser gegeben und 10 Min. gerührt. Hierauf wurden 33,5 g Dichlorpyridazin (VIII) zugesetzt und $1\frac{1}{2}$ Stdn. bei 65° gerührt, wobei der pH-Wert der Mischung auf 8 absank. Es wurde nun durch Zusetzen von 200 ml Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert und bei 0° kristallisieren gelassen. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurden 38 g (90% d. Th.) Reinprodukt gewonnen. Schmp. (u. Zers.): 142—145°.

$C_6H_5ClN_2O_3$ (188,5). Ber. Cl 18,80, N 14,85.

Gef. Cl 18,60, N 14,88, Äquiv.-Gew. 188,2.

Veresterung mit Butanol:

4,7 g der Säure VI b wurden mit einem Überschuß an Butanol unter Zusatz von Schwefelsäure als Katalysator verestert. 5,8 g 3-Carbobutoxy-methoxyl-6-chlor-pyridazin (VI a): Nach Umkristallisation aus 50proz. Äthanol (95% d. Th.), Schmp. 48—49°.

Vers. 12. *Pyridazon-(6)-1-essigsäure (IX)*: In einem 500 ml-Glaskolben mit Vibro-Rührer mit durchbohrtem Schaft zur Gasumwälzung (Hydrier-rührer) wurde 1 g 10proz. Palladium-Kohle in 250 ml Wasser aushydriert, 27 g der Säure V b in 100 ml Wasser, mit Natronlauge neutralisiert, zugegeben und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (etwa 2 Stdn.) bei normalen Druck- und Temperaturverhältnissen hydriert.

Wasserstoffaufnahme: 3250 ml (ber.: 3350 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert und die nun saure Lösung im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung des gebildeten Kochsalzes mit Aceton ausgekocht und die Säure aus Aceton zur Kristallisation gebracht. Ausb. an Reinprodukt 18 g (82% d. Th.). Schmp. 168—170°.

$C_6H_6N_2O_3$ (154,12). Ber. N 18,17. Gef. N 18,06, Äquiv.-Gew. 153,8.

Vers. 13. *3-Carboxymethoxyl-pyridazin (X)*: In der im Versuch 12 beschriebenen Apparatur wurde mit gleichem Mengeneinsatz und gleicher Katalysatormenge die Hydrierung der Verb. VI b durchgeführt. Es wurde dabei wegen der geringeren Löslichkeit bei 50—60° hydriert und die berechnete Wasserstoffmenge wurde in $2\frac{1}{2}$ Stdn. aufgenommen. Der Katalysator wurde in der Hitze abfiltriert und die Lösung durch Abkühlen zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt. Ausbeute 17,8 g (80,5% d. Th.) Verbindung X. Schmp. 189—192° (u. Zers.).

$C_6H_6N_2O_3$ (154,12). Ber. N 18,17. Gef. N 18,13, Äquiv.-Gew. 154,1.

Vers. 14. *Pyridazin-3,6-bis-(mercaptoessigsäure) (XII)*: 25 g 3,6-Dimercaptopyridazin (XI) wurden mit 30 g 30proz. Kalilauge in 100 ml Wasser gelöst und eine Lösung von 33 g Monochloressigsäure in 60 g 30proz. Kalilauge zugesetzt, die Mischung 30 Min. unter Rückfluß gekocht, weitere 3,3 g Monochloressigsäure und 6 g 30proz. Kalilauge zugesetzt und weitere 30 Min.

gekocht. Während der ganzen Reaktion wurde durch laufende Zugabe von 30proz. Kalilauge (40 g) ein pH-Wert von 8 aufrechterhalten. Die Reaktionsmischung wurde mit Salzsäure angesäuert und die freie Säure bei 0° zur Kristallisation gebracht. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umgelöst. Ausb. 40 g (86% d. Th.) schwach gelb gefärbte Substanz. Schmp.: ab 130° Zers.

$C_8H_8N_2O_4S_2$ (260,3). Ber. N 10,75, S 24,65.

Gef. N 10,88, S 24,68, Äquiv.-Gew. 130.

Vers. 15. *3-Mercapto-pyridazin-6-mercaptoessigsäure (XIII)*: 14,4 g Verbindung XI in 50 ml Wasser wurden mit 6,5 g Ätzkali neutralisiert, dazu eine Lösung von 9,4 g Monochloressigsäure in 17,5 g 30proz. Kalilauge gegeben und die Mischung 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Mit Salzsäure angesäuert, mit Kohle entfärbt und bei 0° zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser umkristallisiert, wurden 18 g gelbe Kristalle erhalten (89% d. Th.). Schmp. 180°

$C_6H_6N_2O_2S_2$ (202,25). Ber. N 13,85, S 31,72.

Gef. N 13,83, S 31,85, Äquiv.-Gew. 101 (jodometr.: 202).

Vers. 16. *Pyridazin-3,6-bis-(mercaptoessigsäure) (XII)*: 20,2 g Verbindung XIII, mit 8 g Natriumhydroxyd und 50 ml Wasser gelöst und mit 9,4 g Monochloressigsäure, 4 g Natriumhydroxyd und 10 ml Wasser versetzt, wurden 1 Std. unter Rückfluß gekocht, mit Salzsäure angesäuert und bei 0° zur Kristallisation gebracht. 24 g (92% d. Th.) Säure, die sich mit der oben erhaltenen Verbindung XII als identisch erwies.

Vers. 17. *3-Mercaptopyridazin-6-mercaptoessigsäureäthylester (XIII a)*: 14,4 g 3,6-Dimercaptopyridazin (XI) wurden in 20 ml Wasser mit 5,6 g Kaliumhydroxyd neutralisiert, dann mit 80 ml Äthanol verdünnt, 13 g Monochloressigsäureäthylester zugesetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Das abgeschiedene Kaliumchlorid wurde heiß filtriert und der Ester bei 0° zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser umkristallisiert ergaben sich 21 g (92,5% d. Th.) Reinprodukt. Schmp. 125—126°.

$C_8H_{10}N_2O_2S_2$ (230,32). Ber. N 12,15, S 27,86.

Gef. N 12,05, S 27,87, Äquiv.-Gew. 229,3.

Vers. 18. *Pyridazin-3,6-bis-(mercaptoessigsäureäthylester) (XII a)*: In 400 ml absol. Äthanol wurden 18,4 g Natrium gelöst und 100 g Thioglycolsäureäthylester zugefügt. Weiters wurde eine Lösung von 60 g 3,6-Dichlorpyridazin (VIII) in 200 ml absol. Äthanol zugetropft und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das abgeschiedene Kochsalz wurde abgesaugt, die Lösung auf 200 ml eingengt und bei 0° zur Kristallisation gebracht. 126 g Rohprodukt ergaben, aus Benzol umkristallisiert, 123 g (97% d. Th.) Reinprodukt Schmp. 52—53°.

$C_{12}H_{16}N_2O_4S_2$. Ber. N 8,87, S 20,27. Gef. N 8,82, S 20,09.

Der Ester gab bei der Verseifung mit überschüssiger 10proz. Natronlauge die schon oben beschriebene Verbindung XII.

Vers. 19. *3-Chlorpyridazin-6-mercaptoessigsäureäthylester (XIV a)*: 2,3 g Na wurden in 50 ml absol. Äthanol gelöst, 12,2 g Thioglycolsäureäthylester zugesetzt, 14,9 g 3,6-Dichlorpyridazin (VIII) in 50 ml absol. Äthanol zugefügt und 30 Min. bei 60° gerührt. Das Kochsalz wurde abgesaugt, die

Lösung auf 50 ml eingeeengt und zur Kristallisation gebracht. Das gewonnene Kristallinat wurde aus Äthanol umgelöst: 19 g (83% d. Th.). XIV a; Schmp. 73—74°.

$C_8H_9ClN_2O_2S$. Ber. Cl 15,23, N 12,03, S 13,78.

Gef. Cl 15,17, N 12,12, S 13,70.

Vers. 20. *3-Chlorpyridazin-6-mercaptoessigsäure (XIV)*: 14,8 g 3,5-Dichlorpyridazin VIII, gelöst in 30 ml Äthanol, wurden mit einer Lösung von 10 g Thioglycolsäure in 10 ml Wasser versetzt, mit 10proz. Natronlauge auf pH 8 eingestellt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei der pH-Wert durch laufende Zugabe von 10proz. Natronlauge auf 8 gehalten wurde. Noch heiß wurde mit Salzsäure angesäuert und darauf bei 0° zur Kristallisation gebracht. Aus Wasser umkristallisiert ergaben sich 17 g (84% d. Th.) Substanz XIV. Schmp. 136° (Zers.).

$C_6H_5ClN_2O_2S$ (204,65). Ber. Cl 17,35, N 13,69, S 15,68.

Gef. Cl 17,20, N 13,65, S 15,59, Äquiv.-Gew. 204,5.

Vers. 21. *Pyridazin-3,6-bis-(mercaptoessigsäureäthylester) (XII a)*: 2,3 g Na, in 100 ml absol. Äthanol gelöst, wurden mit 12 g Thioglycolsäureäthylester versetzt, 23 g der Verbindung XIV a zugegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; auf 50 ml eingeeengt und bei 0° zur Kristallisation gebracht. Aus Petroläther umkristallisiert, ergaben sich 27,5 g XII a, das mit der im Versuch 18 hergestellten Substanz identisch war.

Vers. 22. *3-Mercaptopyridazin-6-mercaptoessigsäure (XIII)*: 40,5 g der Verbindung XIV wurden mit 40 g 30proz. Kalilauge + 100 ml Wasser neutralisiert und mit 70 g 53proz. Kaliumsulfhydratlösung 15 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung der gebildeten Säure XIII erfolgte wie im Versuch 15. Ausb. 34 g (84% d. Th.) an Reinprodukt, das sich mit dem in Versuch 15 gewonnenen als identisch erwies. 0,1 Mol der Verbindung XIII wurden mit einem Überschuß an absol. Äthanol unter Einleitung von Chlorwasserstoffgas verestert. Das gewonnene Produkt (XIII a) war mit dem im Versuch 17 hergestellten identisch.

Vers. 23. *3-Chlorpyridazin-6-mercaptoessigsäure (XIV)*: 14,6 g 3-Chlor-6-mercapto-pyridazin (XV) wurden in 52 ml 10proz. Kalilauge gelöst, eine Lösung von 10 g Monochloressigsäure in 55 ml 10proz. Kalilauge zugesetzt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Mit Salzsäure angesäuert, bei 0° zur Kristallisation gebracht und wie bei Versuch 20 aufgearbeitet. Ausbeute 19,3 g (95% d. Th.). Das Produkt entsprach dem im Versuch 20 hergestellten.

Vers. 24. *3-Chlorpyridazin-6-mercaptoessigsäureäthylester (XIV a)*: 14,6 g 3-Chlor-6-mercapto-pyridazin (XV) in 100 ml Äthanol mit 20proz. Kalilauge neutralisiert, wurde mit 12 g Chloressigsäureäthylester versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Ester XIV a wurde hierauf bei 0° zur Kristallisation gebracht. Ausb. 20 g (87% d. Th.). Das Produkt ist identisch mit dem in Versuch 19 hergestellten.

Vers. 25. *Pyridazon-(6)-3-mercaptoessigsäure (XVII)*: 30 g 3-Mercaptopyridazon-(6) (XVI) wurden in 100 ml Wasser mit Kaliumhydroxyd neutralisiert, 62 g 50proz. wäßrige Kaliumchloracetatlösung zugefügt und 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsprodukt wurde mit Salzsäure ange-

säuert, gekühlt und das erhaltene Rohprodukt aus Wasser umkristallisiert: 35 g (80,5% d. Th.) Reinsubstanz XVII. Schmp. 210° (Zers.).

$C_6H_6N_2O_3S$ (186,20). Ber. N 15,05, S 17,23.
Gef. N 14,93, S 17,18, Äquiv.-Gew. 186.

Vers. 26. *Pyridazon-(6)-3-mercaptoessigsäureäthylester (XVII a)*: 10 g Substanz XVII wurden in einem Überschuß von absol. Äthanol unter Einleiten von Chlorwasserstoffgas verestert. Der Ester wurde aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 10,2 g (89% d. Th.), Schmp. 132°.

$C_8H_{10}N_2O_3S$. Ber. N 13,10, S 14,95.
Gef. N 13,04, S 15,05.

Vers. 27. *Pyridazon-(6)-3-mercaptoessigsäureäthylester (XVII a)*: 12,9 g Verbindung XVI, in Alkohol mit Natronlauge neutralisiert, wurden mit molaren Mengen Chloressigsäureäthylester 2 Stdn. gekocht. Das erhaltene Produkt wurde aus Toluol umkristallisiert. 18,5 g (86,5% d. Th.) Reinprodukt XVII a, identisch mit dem im Versuch 26 gewonnenen Produkt.

Vers. 28. *Pyridazon-(6)-3-mercaptoessigsäure (XVII)*: 27 g Na-Salz der Verbindung XIV wurden mit 100 ml 30proz. Natronlauge durch 1stdg. Kochen verseift. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert. 16 g (72,5% d. Th.) Reinprodukt, identisch mit dem in Versuch 25 hergestellten.