

Synthesen in der Pyridazin-Reihe, 6. Mitt.:

Einige carboxylgruppenhaltige Pyridazine und Derivate¹

Von

A. Kravčič und M. Tišler

Aus dem Laboratorium für organische Chemie der Universität Ljubljana

(Eingegangen am 31. Januar 1966)

Durch Kondensation von β,γ -Anhydro-aconsäure mit Phenylhydrazin entsteht neben der Pyridazonyl-4-essigsäure (**1**) auch das Monophenylhydrazid der Citraconsäure (**2**). Beide Verbindungen können durch Decarboxylierung bzw. Ringschluß in dasselbe Methylpyridazon (**3**) übergeführt werden. Von 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure und deren N-1-unsubstituiertem Analogon wurden einige Derivate hergestellt. Es wurde weiter beobachtet, daß der Austausch von Hydroxylgruppen bei **6** gegen Chlor (**9**) nur unter besonderen Reaktionsbedingungen stattfindet.

Condensation between carboxymethyl maleic anhydride and phenylhydrazine afforded besides the 4-carboxymethyl pyridazine derivative (**1**) also the monophenylhydrazide of citraconic acid (**2**). These compounds could be converted by decarboxylation, respectively cyclization, into the same methylpyridazone derivative (**3**). The preparation of some derivatives of 1-phenyl-3-hydroxy-4-carboxymethyl-6(1*H*)-pyridazone and of its N-1-monosubstituted analog is described. The oxo-into-chloro conversion of **6** into **9** was found to proceed successfully only under special reaction conditions.

Derivate des Pyridazins mit einer Carboxyl- oder Carboxyalkylgruppe wurden nach verschiedenen Verfahren synthetisiert, besonders solche, bei welchen sich carboxylgruppenhaltige Substituenten an den Stellungen 3 oder 6 des Pyridazinringes befinden; in der Literatur sind

¹ A. Pollak und M. Tišler, 5. Mitt., Tetrahedron [London], im Druck.

auch einige in 2 oder 4 entsprechend substituierte Pyridazine bekannt²⁻¹⁰, ebenso auch mit einem Pyridazinring substituierte Derivate der Glykolsäure oder Thioglykolsäure^{9, 11-17}.

Anlaß zu der vorliegenden Arbeit war die Suche nach neuen carboxylgruppenhaltigen Pyridazinen, die uns als Ausgangsprodukte für weitere Synthesen interessierten. Weiter schienen solche Säuren auch deshalb interessant, weil kürzlich bekannt wurde, daß solche Derivate choleretische und antispasmodische Wirkung haben^{18, 19} oder als Herbizide wirken²⁰.

Im folgenden soll über die Herstellung und Reaktionen von verschiedenen Pyridazonyl-4-essigsäuren und Derivaten sowie auch über einige Derivate der Pyridazonyl-3-(S-mercaptoessigsäure) berichtet werden.

Bei der Reaktion von Phenylhydrazin mit β,γ -Anhydro-aconitsäure ([2,5-Dioxo-dihydrofuryl-(3)]-essigsäure oder Carboxymethylmaleinsäureanhydrid) können zwei verschiedene Cyclisierungsprodukte entstehen und zwar 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure und/oder 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-5-essigsäure. Nach der Kondensation konnten wir einen in Äthanol löslichen Anteil, welcher die Hauptmenge darstellt, und einen kleineren, in Äthanol unlöslichen Teil isolieren; ersterer wurde als 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure (**1**) identifiziert, weil er bei der Decarboxylierung in das bekannte 1-Phenyl-3-hydroxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazon²¹ (**3**) überging.

² Brit. Pat. 769 246; Chem. Abstr. **51**, 14835 (1957).

³ H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 3323 (1900).

⁴ G. A. King und F. H. McMillan, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3222 (1952).

⁵ W. J. Leanza, H. J. Becker und E. F. Rogers, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4086 (1953).

⁶ US Pat. 2 728 768; Chem. Abstr. **50**, 10800 (1956).

⁷ Brit. Pat. 856 409; Chem. Abstr. **55**, 13459 (1961).

⁸ D. Libermann und A. Rouaix, Bull. soc. chim. France **1959**, 1793.

⁹ F. H. McMillan, A. Keneth, K. Kun, C. B. McMillan, B. S. Schwartz und J. A. King, J. Amer. chem. Soc. **78**, 407 (1956).

¹⁰ R. Schönbeck, Mh. Chem. **90**, 284 (1959).

¹¹ D. Stefanye und L. W. Howard, J. org. Chem. **19**, 115 (1954).

¹² O. Masaki und K. Kiruio, Bull. chem. soc. Japan **34**, 1042 (1961).

¹³ DBP 1 098 000; Chem. Abstr. **56**, 8728 (1962).

¹⁴ G. Rosseels, Bull. soc. chim. Belges **73**, 532 (1964).

¹⁵ US Pat. 2 916 491; Chem. Abstr. **54**, 5716 (1960).

¹⁶ G. Rosseels, Bull. soc. chim. Belges **74**, 101 (1965).

¹⁷ G. Rosseels und P. Rumpf, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **255**, 1453 (1962).

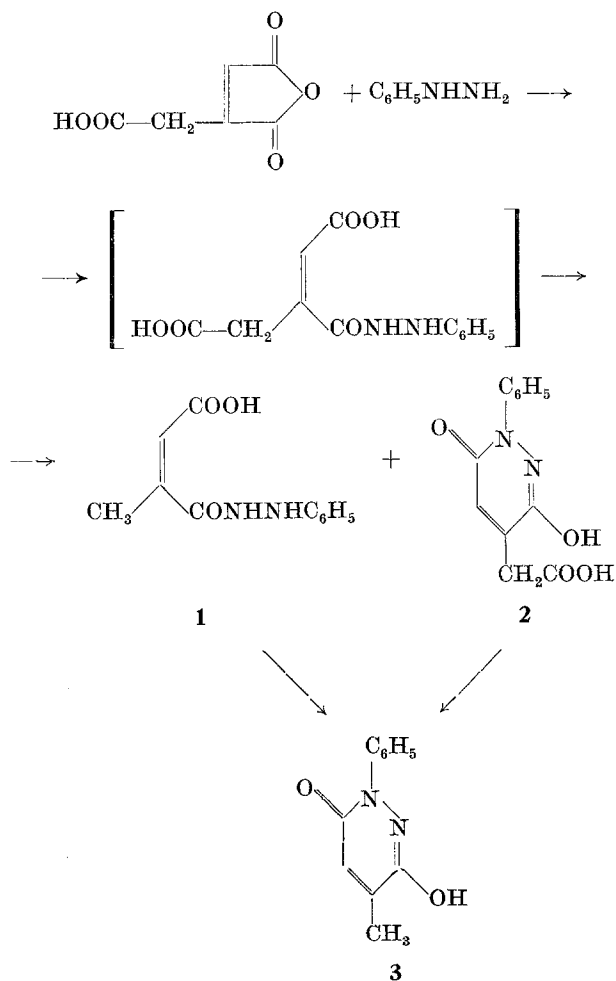
¹⁸ Schweiz. Pat. 333 367; Chem. Abstr. **53**, 16168 (1959).

¹⁹ E. Kloimstein, R. Schönbeck und H. Stormann, Arzneimittel.-Forsch. **14**, 261 (1964).

²⁰ US Pat. 3 010 962; Chem. Abstr. **57**, 8591 (1963).

²¹ J. Druey, A. Huni, K. Meier, D. H. Ringier und A. Staehelin, Helv. chim. Acta **37**, 510 (1954).

Der in Äthanol unlösliche Anteil erwies sich auf Grund der Analysen und weil daraus beim thermischen Ringschluß das bereits durch Decarboxylierung von **1** erhaltene 1-Phenyl-3-hydroxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazon (**3**) entstand, als Monophenylhydrazid der Citraconsäure (**2**).



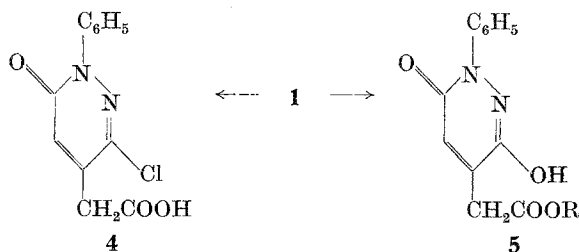
Aus diesen Beobachtungen kann man schließen, daß primär aus Phenylhydrazin und β,γ -Anhydro-aconitsäure das Monophenylhydrazid der Aconitsäure entsteht, das nicht isoliert werden konnte und welches sich entweder durch Ringschluß in das Pyridazinderivat oder durch Decarboxylierung in das Monophenylhydrazid der Citraconsäure umwandelt. Ähnlich verläuft auch die Decarboxylierung bei der β,γ -Anhydro-aconitsäure selbst, wenn man sie unter gewöhnlichen Druck erhitzt:

das zuerst entstehende Itaconsäureanhydrid wandelt sich weiter in Citraconsäureanhydrid um²².

Wie **1** wurde auch die 3-Hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure (**6**) in Gegenwart von Kupferbronze decarboxyliert; dabei entstand 3-Hydroxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazon (**7**), das sich mit dem nach dem Verfahren von *Mizzoni* und *Spoerri*²³ aus Citraconsäureanhydrid bereiteten Produkt als identisch erwies.

Weiter konnten wir die Carboxylgruppe in üblicher Weise verestern; auch eine Umesterung konnte glatt durchgeführt werden. Es wurde weiter versucht, Ester der β,γ -Anhydro-aconitsäure durch direkten Ringschluß in die entsprechenden Pyridazine überzuführen, jedoch konnten wir bei solchen Versuchen (mit Hydrazinhydrat in Eisessig oder Hydrazinhydrochlorid) nur 3-Hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure (**6**) isolieren. Offenbar verläuft neben dem Ringschluß auch die Verseifung der Estergruppe.

Da man bekanntlich bei heterocyclischen Verbindungen die Hydroxylgruppen der (enolisierten) Amidgruppen mittels POCl_3 gegen Chlor austauschen kann, untersuchten wir diese Reaktion auch bei unseren Verbindungen. In unserem Falle (mit **6**), wo sich in ortho-Stellung zu der entsprechenden Hydroxylgruppe ein Essigsäurerest befindet, erwies sich die Reaktion als ziemlich schwierig durchführbar; unter den üblichen Bedingungen konnten wir nur stark gefärbte amorphe Produkte, deren Reinigung sich als unmöglich erwies, isolieren. Dieses Verfahren konnte aber im Falle von **1** angewendet werden und es entstand das entsprechende 3-Chlor-Derivat (**4**).

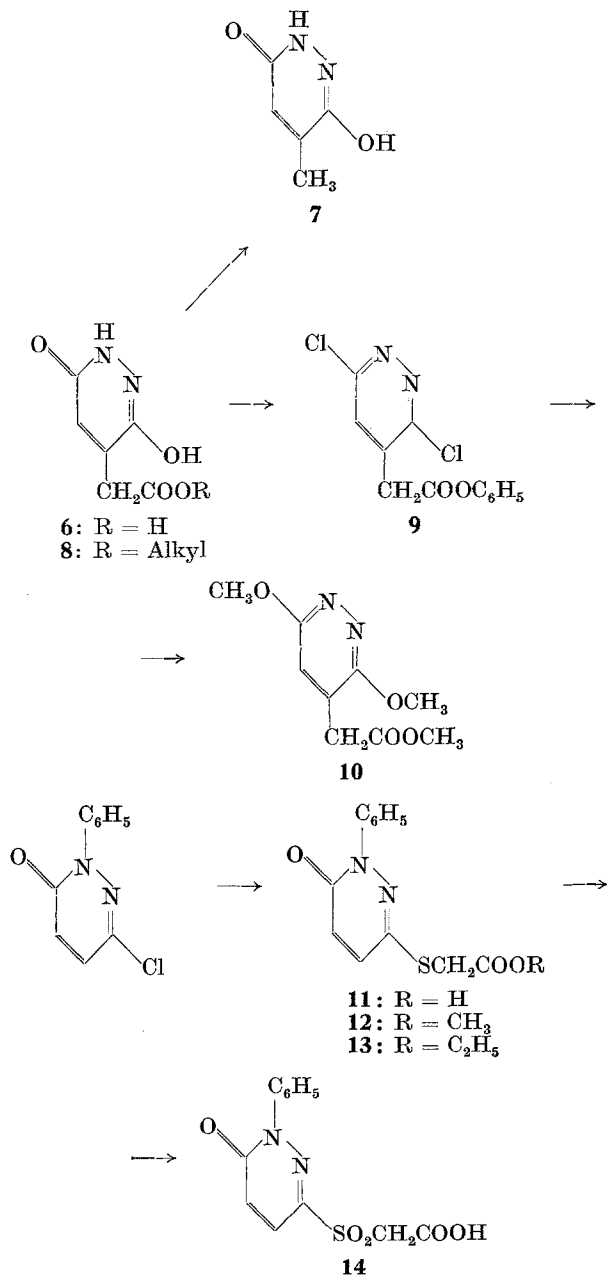


Bei **6** konnten beide Chloratome, jedoch nur durch Anwendung einer besonderen Arbeitsweise, d. i. wenn man Phosphoroxychlorid auf die Säure in Gegenwart von Phenol einwirken läßt, eingeführt werden. Als Reaktionsprodukt entsteht dabei der Phenylester der entsprechenden Dichlorverbindung (**9**). Beide Chloratome können weiter durch nukleophile Reagentien ausgetauscht werden, jedoch konnten wir feststellen,

²² E. Anschütz und W. Bertram, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 3967 (1904).

²³ R. H. Mizzoni und P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2201 (1954).

daß bei der Reaktion mit Natriummethylat neben der vorgesehenen Einführung der beiden Methoxygruppen auch eine Umesterung stattfindet, so daß die Verbindung **10** isoliert wurde.



Während der Austausch des Chloratoms gegen die Mercaptogruppe im 1-Phenyl-3-chlor-6(1*H*)-pyridazon nicht durchführbar war, konnte eine alkalische Lösung der Thioglykolsäure mit Erfolg umgesetzt werden. Dabei entstand das entsprechende Pyridazinyl-Derivat der Thioglykolsäure (**11**). Die Sulfidgruppe der Säure **11** wurde mit Peressigsäure in das entsprechende Sulfon (**14**) übergeführt.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroschmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt. Die UV-Spektren wurden auf einem Beckman Model DU Spektrophotometer aufgenommen.

1. 1-Phenyl-3-hydroxy-6(1*H*)-pyridazonyl-4-essigsäure (**1**)

In eine siedende Lösung von 15,5 g Phenylhydrazinhydrochlorid in 100 ml 2proz. HCl werden portionsweise 15,6 g β,γ -Anhydro-aconitsäure eingetragen; bei weiterem Erhitzen beginnt nach 10 Min. die Ausscheidung von gelblichen Kristallen. Das Reaktionsgemisch wurde noch 30 Min. erhitzt, abgekühlt, das rohe Produkt (12,7 g) in *m*-NaHCO₃-Lösung gelöst. Nach Fällung mit HCl (1 : 1) wurde filtriert und der Niederschlag mit siedendem Äthanol extrahiert (Unlösliches *U*). Die äthanol. Lösung wurde auf 100 ml eingeeengt und dadurch 9,0 g (aus der Mutterlauge noch 0,5 g) einer Kristallmasse erhalten. Nach Umkristallisieren aus 80proz. Äthanol schmolzen die farblosen Plättchen bei 224° (bei der Schmelzpunktbestimmung beobachtet man zuerst bei 209° den Anfang der Decarboxylierung, die Gasentwicklung wird bei 224° lebhafter und sofort danach kristallisieren aus der Schmelze lange Nadeln, die einen scharfen Schmp. bei 229,5–230° zeigen). Ausb. 38,5% d. Th.

C₁₂H₁₀N₂O₄. Ber. C 58,54, H 4,09, N 11,38.
Gef. C 58,23, H 4,07, N 11,30.

UV-Spektrum (Äthanol): 330 m μ , ϵ 5200.

2. Mono-phenylhydrazid der Citraconsäure (**2**)

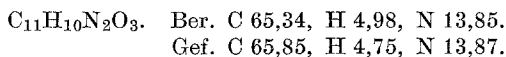
Das Unlösliche *U* ist auch unlöslich in anderen organischen Lösungsmitteln, löst sich aber in 10proz. NaHCO₃-Lösung und fällt mit HCl (1 : 1) wieder aus. Das rohe Produkt wurde abgesaugt, mit kaltem Wasser bis zur neutraler Reaktion gewaschen und im Vak. getrocknet. Die farblosen Nadeln schmolzen bei 260° (aus der Schmelze schieden sich wieder Kristalle aus, die dann einen Schmp. 230° hatten). Ausb. 2,5 g (11% d. Th.).

C₁₁H₁₂N₂O₃. Ber. N 12,72. Gef. N 12,77.

3. 1-Phenyl-3-hydroxy-4-methyl-6(1*H*)-pyridazon (**3**)

a) Durch Decarboxylierung von **1**: 1,73 g **1** wurden mit 1,0 g Kupferbronze verrieben und danach in einem Kolben bis zum Schmp. erhitzt. Nach beendeter CO₂-Entwicklung wurde der Rückstand mit gesätt. NaHCO₃-Lösung extrahiert, filtriert und das Produkt mit HCl (1 : 1) gefällt. Nach

Umkristallisieren aus Äthanol—Dioxan (1 : 1) und Sublimation bei 200°/15 Torr schmolz das analysenreine Produkt bei 230° (Lit.²¹: 220°).

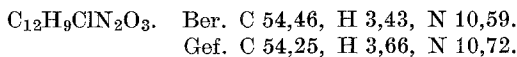


UV-Spektrum (Äthanol): 324 m μ , ϵ 4580.

b) Dieselbe Verbindung erhält man durch Cyclisierung des Monophenylhydrazids der Citraconsäure. 1,1 g **2** wurden mit 0,5 g Kupferbronze vermischt und bis zum Schmp. der Ausgangsverbindung erhitzt. Nach 10 Min. wurde abgekühlt, in gesätt. NaHCO₃-Lösung gelöst und filtriert. Nach Ansäuern wurde ein Produkt erhalten, das nach Umkristallisieren aus Dioxan—Wasser und nachfolgender Sublimation bei 200°/15 Torr analysenrein erhalten wurde. Schmp. 230°; Mischschmp. mit der unter a) beschriebenen Substanz zeigte keine Depression.

4. 1-Phenyl-3-chlor-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure (4)

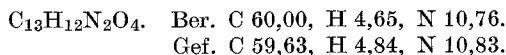
0,6 g **1** und 5 ml POCl₃ wurden 30 Min. unter Rückfluß gekocht, das überschüssige POCl₃ im Vak. abdestilliert und der Rückstand auf Eis gegossen. Das rotbraune Rohprodukt (0,6 g) konnte durch Lösen in Dimethylformamid und Wiederausfällen mit Wasser teilweise, dann durch Extraktion mit Äthylacetat weiter gereinigt werden. Schmp. 178—180°.



UV-Spektrum (Tetrahydrofuran, THF): 348 m μ , ϵ 6420.

5. 1-Phenyl-3-hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-methylester (5, R = CH₃)

1,23 g **1** wurden in 20 ml trockenem Methanol suspendiert und wasserfr. HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Sobald **1** vollkommen gelöst war, erhitze man 30 Min. zum Sieden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bis zur Hälfte kristallisierte aus dem Rückstand das rohe Produkt. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden farblose Kristalle vom Schmp. 196—197° erhalten; Ausb. 0,8 g (61% d. Th.).



UV-Spektrum (THF): 336 m μ , ϵ 5700.

6. 1-Phenyl-3-hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-äthylester (5, R = C₂H₅)

Analog dargestellt; aus Äthylacetat Schmp. 159—160°, Ausb. 63% d. Th.

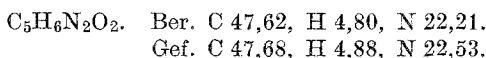


UV-Spektrum (Äthanol): 229 und 290 m μ , ϵ 13 550 bzw. 2440.

7. 3-Hydroxy-4-methyl-6 (1H)-pyridazon (7)

1,7 g 3-Hydroxy-6(1H)-pyridazonyl-4-essigsäure²² (**6**) wurde mit 1,0 g Kupferbronze innig verrieben und in einen konischen Kolben 15 Min. auf 250° erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Rückstand mit wäfr. NaHCO₃-

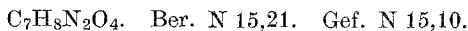
Lösung extrahiert, filtriert und angesäuert. Die ausgefallene Verbindung 7 wurde abfiltriert und aus Dioxan—Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0,76 g (60% d. Th.), Schmp. 284—285°.



UV-Spektrum (Äthanol): 304 m μ , ϵ 2640.

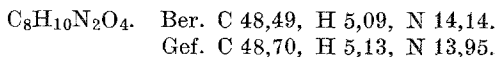
8. *3-Hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-methylester* (8, R = CH₃)

1,7 g 6 wurden in 20 ml trockn. Methanol suspendiert und wasserfr. HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde danach 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Umkristallisieren aus Methanol wurden farblose Kristalle vom Schmp. 190° erhalten; Ausb. 1,6 g (87% d. Th.).



9. *3-Hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-äthylester* (8, R = C₂H₅)

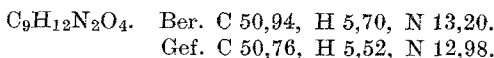
Analog dem Methylester aus 6 und Äthanol dargestellt. Farblose Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 186—187°; Ausb. 86% d. Th.



UV-Spektrum (Äthanol): 310 m μ , ϵ 2860.

10. *3-Hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-n-propylester* (8, R = C₃H₇)

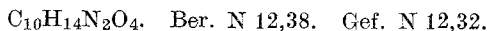
a) 3,4 g 6 wurden mit 30 ml n-Propylalkohol in Gegenwart 1 ml konz. H₂SO₄ durch Erhitzen auf dem Wasserbade während 1 Stde. verestert. Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle aus; sie wurden abfiltriert und aus Äthanol—Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Schmp. 187—188°; Ausb. 3,5 g (79% d. Th.).



b) Dieselbe Verbindung erhält man durch Umesterung des entsprechenden Äthylesters (0,005 Mol) mit n-Propylalkohol (10 ml). Ausb. 50% d. Th., der Mischschmp. mit dem nach Verfahren a) hergestellten Produkt zeigte keine Depression.

11. *3-Hydroxy-6 (1H)-pyridazonyl-4-essigsäure-n-butylester* (8, R = C₄H₉)

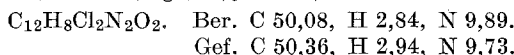
Analog dem n-Propylester nach a) hergestellt. Ausb. 66% d. Th. Kristallisation erfolgte aus n-Butanol—Äthanol (1 : 2), die farblosen Kristalle schmolzen bei 197—198°.



12. *3,6-Dichlor-pyridazinyl-4-essigsäure-phenylester* (9)

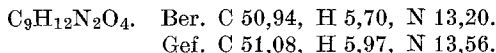
0,94 g Phenol wurden mit 1,7 g 6 und 10 ml POCl₃ bis zur vollkommenen Auflösung und Aufhören von Gasentwicklung (HCl) zum Sieden erhitzt. Aus dem rotgefärbten Reaktionsgemisch wurde das überschüssige POCl₃ abdestilliert und das zurückgebliebene rote Öl mit 100 g Eis versetzt. Die

langsam kristallisierende Masse wurde aus 50proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 106—107°, Ausb. 1,5 g (52% d. Th.).



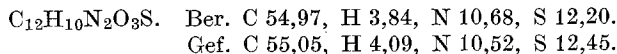
13. 3,6-Dimethoxy-pyridazinyl-4-essigsäure-methylester (10)

In eine Natriummethylatlösung aus 0,7 g Na und 30 ml trockn. Methanol wurden 2,83 g 3,6-Dichlor-pyridazinyl-4-essigsäure-phenylester (9) eingetragen. Das Gemisch wurde im Autoklaven 1 Stde. auf 60° erhitzt, dann noch 2 Stdn. auf 105°. Nach Abkühlung auf Zimmertemp. wurden die ausgeschiedenen Salze abfiltriert; nach Ansäuern des Filtrats mit 10proz. Salzsäure (zu pH = 4) fiel noch etwas Salz aus. Nach Abfiltrieren wurde eingedampft und vorsichtig mit 2proz. NaOH neutralisiert. Dabei fiel ein gelbgefärbtes Produkt aus; aus Methanol und Wasser (1:1) wurden farblose Kristalle vom Schmp. 114—115° erhalten; Ausb. 1,25 g (59% d. Th.).



14. 1-Phenyl-6 (1H)-pyridazonyl-3-(S-mercaptoessigsäure) (11)

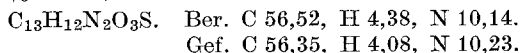
Zu einer Lösung von 5,15 g 1-Phenyl-3-chlor-6(1H)-pyridazon²¹ in 50 ml Äthanol wurde eine Suspension von thioglykolsaurem Na, die aus 2,9 g einer 80proz. Thioglykolsäure und 0,61 g Na in 20 ml Äthanol hergestellt worden war, eingetragen. Danach ließ man unter Rühren in das Reaktionsgemisch Natriumäthylatlösung (aus 0,6 Na in 20 ml Äthanol) so zutropfen, daß das pH nicht unter 8 herabgesetzt wurde; dann erhitze man noch 1 Stde. zum Sieden. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der feste Rückstand in Wasser gelöst und mit HCl angesäuert. Für die Analyse wurde das erhaltene Produkt aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 213—214°, Ausb. 3,8 g (66% d. Th.).



UV-Spektrum (Äthanol): 228 und 345 m μ , ϵ 13 190 und 3500.

15. 1-Phenyl-6 (1H)-pyridazonyl-3-(S-mercaptoessigsäure-methylester) (12)

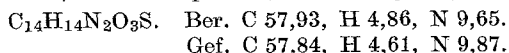
2,76 g der Säure 11 wurden in 25 ml trockn. Methanol gelöst und wasserfr. HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stde. auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel im Vak. auf $\frac{1}{3}$ des ursprünglichen Volumens abdestilliert. Nach Neutralisierung mit *m*-NaHCO₃-Lösung wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit eisalten Methanol gewaschen. Aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 114°; Ausb. 2,4 g (88% d. Th.).



UV-Spektrum (Dioxan): 280 und 330 m μ , ϵ 2015 und 6850.

16. 1-Phenyl-6 (1H)-pyridazonyl-3-(S-mercaptoessigsäure-äthylester) (13)

Diese Verbindung wurde analog dem Methylester hergestellt. Farblose Nadeln (aus Äthanol) vom Schmp. 115°, Ausb. 2,3 g (82% d. Th.).



17. *1-Phenyl-6 (1H)-pyridazonyl-3-(S-sulfonylessigsäure)* (14)

Zu 20 ml einer Peressigsäurelösung (aus 20 ml eiskalten Ac_2O , 0,5 ml konz. H_2SO_4 und 5 ml 30proz. H_2O_2) wurde in kleinen Portionen 1 g **11** zugesetzt und 14 Tage bei Zimmertemp. stehen gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden aus Eisessig umkristallisiert und schmolzen bei 175° ; Ausb. 0,4 g (32% d. Th.).

$C_{12}H_{10}N_2O_5S$. Ber. C 48,99, H 3,43, N 9,52, S 10,86.
Gef. C 49,15, H 3,82, N 9,60, S 11,34.

UV-Spektrum (Äthanol): 238 und 320 $m\mu$, ϵ 8600 und 4760.