

nicht gesagt werden, ob dies auf chemische Ursachen zurückzuführen ist, oder ob auch physikalische Gründe, wie z. B. Auskristallisieren von Stoffen aus der Reaktionsschmelze, bewirken, daß reversible Gleichgewichte nicht gefunden wurden.

Die katalytische Wirksamkeit von Cadmium und Zink kann man vielleicht damit in Verbindung bringen, daß bei anderen Reaktionen, z. B. bei der Decarboxylierung aromatischer Carbonsäuren, Cadmium bei der Auflockerung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung als besonders wirksam erkannt ist.

Die Firma Henkel & Cie. G. m. b. H. hat ein Abkommen mit der BASF, mit der Hercules Powder und mit der Imperial Chemical Industries Ltd. geschlossen. Während der Arbeiten zur technischen Entwicklung der Reaktionen wurden auch in diesen Firmen mancherlei wissenschaft-

liche Erkenntnisse gefunden, die hier, ebenso wie die Arbeiten des wissenschaftlichen Laboratoriums der Firma Henkel & Cie., mit verwendet wurden.

Der Verfasser dankt allen, die an den Arbeiten beteiligt waren. Es sind dieses in erster Linie Prof. Dr. Blaser mit seinen Mitarbeitern Dr. Stein, Dr. Schirp und Dr. Schütt. Nicht unerwähnt seien die Beiträge von Dr. Schenk. Das Gedanken des Verfassers gilt auch seinem verstorbenen Mitarbeiter, Herrn Drevers. Sein Dank gebührt aber auch den zahlreichen nicht genannten Mitarbeitern in den wissenschaftlichen Laboratorien der erwähnten Firmen.

Eingegangen am 21. Oktober 1957 [A 839]

Pyridazine in der Arzneimittelsynthese

Von Dr. J. DRUEY¹⁾

Aus den Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel
Pharmazeutische Abteilung

Neuere, zum Teil unpublizierte Untersuchungen in der Pyridazin-Reihe werden im Hinblick auf neue wirksame Heilmittel beschrieben. Die verwendeten chemischen Methoden werden zusammengestellt und neue chemische Befunde eingehend gewürdigt.

- I. Einleitung
- II. Synthese der Pyridazine
 - a) Allgemeines
 - b) Schmidt-Synthese
- III. Maleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis
 - a) Methylierung und Umlagerungen
 - b) 3,6-Dichlor-pyridazin als Ausgangsprodukt
- IV. Chlor-maleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis
 - a) Allgemeines zu Polychlor-pyridazinen
 - b) 4-Hydroxy-pyridazine
 - c) Piperazo[2,3-c]pyridazine

- d) 1,2-Diaza-phenothiazine
- V. 1-Phenyl-pyridazone-(6)
 - a) Pyrazolone und Pyridazone-(6)
 - b) 1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6)
 - c) Chlorierte 1-Phenyl-pyridazone-(6)
 - d) 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6)-Derivate
- VI. Verwendung der Schmidt-Synthese
 - a) Reaktionen mit 1,3,4-Trimethyl-5-cyano-pyridazon-(6)
 - b) 5-Amino-pyridazone-(6)
 - c) Purin-Analoga

I. Einleitung

Die Pyridazine zu bearbeiten bewog uns die nahe Verwandtschaft dieses Ringsystems mit den als Bausteinen in der Natur außerordentlich wichtigen Pyrimidinen. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit zwischen Pyrazolen und Pyridazinen schien es außerdem reizvoll zu untersuchen, ob bei den Phenyl-pyridazonen ähnliche analgetische und antipyretische Effekte gefunden werden könnten wie bei den Phenyl-pyrazolonen Antipyrin und Pyramidon.

Den Pyridazinen ist man bisher in der Natur nicht begegnet. Dies mag eine Erklärung für die im Vergleich zu den Pyrimidinen sehr spärliche chemische Bearbeitung sein.

Um dem Titel „Pyridazine in der Arzneimittelsynthese“ gerecht zu werden, sind im folgenden Name und Formel von Verbindungen mit biologischem oder pharmakologischem Interesse durch Kursivschrift hervorgehoben.

Die Arbeiten, über die berichtet wird, sind großenteils von meinen Mitarbeitern Dr. K. Eichenberger, Dr. A. Hüni, Dr. Kd. Meier, Dr. B. H. Ringier, Dr. P. Schmidt und Dr. A. Staehelin ausgeführt worden, was ich dankbar vermerken möchte.

II. Synthese der Pyridazine

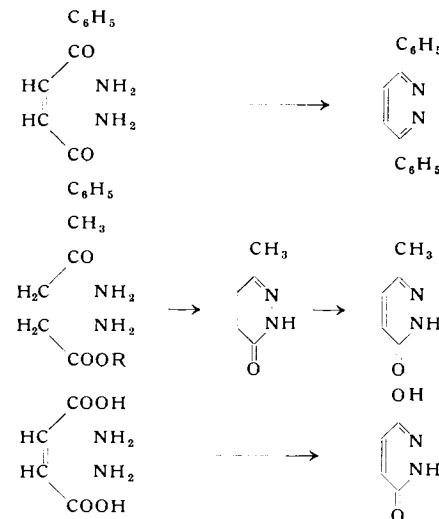
a) Allgemeines

Ein weiterer Grund für die relativ geringe Beachtung, welche die Pyridazine bisher gefunden haben, mag in der Beschränkung der Zahl von Aufbaumöglichkeiten liegen. Wenn wir von den Methoden absehen, welche von Verbin-

dungen mit schon vorgebildetem Pyridazin-Ring ausgehen — z. B. Gewinnung der Pyridazin-carbonsäuren aus Phthalazinen durch Oxydation —, so gab es eigentlich bis jetzt nur ein Syntheseprinzip.

Es besteht in der Verknüpfung einer 4-C-Kette mit Hydrazin oder einem Hydrazin-Derivat.

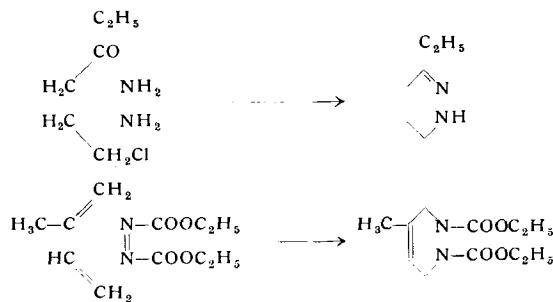
Das 4-C-Teilstück kann allerdings sehr verschieden sein. Als Ausgangsprodukte dienen z. B. γ -Dioxo-Verbindungen³⁾, γ -Oxocarbonsäuren³⁾ oder 1,4-Dicarbonsäuren³⁾.



²⁾ Nach einem Vortrag vor der Basler Chemischen Gesellschaft anlässlich der gemeinsamen Tagung mit der Französischen Chemischen Gesellschaft, Sektionen Straßburg, Mülhausen und Nancy, am 25. Mai 1957. Dr. K. Eichenberger danke ich für die Umarbeitung des Manuskriptes zum Druck.

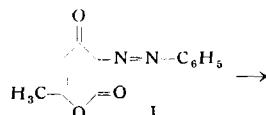
³⁾ Vgl. dazu die Monographie über Pyridazine von Th. L. Jacobs in Elderfield: Heterocyclic Compounds, Bd. 6, S. 101, New York, John Wiley & Sons, Inc., 1957.

Mit Hydrazin erhält man unter geeigneten Bedingungen direkt den Ringschluß zum Pyridazin oder Pyridazon-(6). Geht man von einem ungesättigten Diketon, wie hier im Beispiel von Dibenzoyläthylen, aus, so gelangt man direkt zu Pyridazinen^{3a)}. Mit γ -Ketosäuren erhält man Pyridazino-ne, die sich sehr leicht, z. B. mit Brom, zu den Pyridazonen-(6) dehydrieren lassen³). Auf das Beispiel des cyclischen Maleinsäurehydrazides werden wir noch ausführlich zu sprechen kommen. Die Gewinnung von tetrahydrierten Pyridazinen aus γ -Chlorketonen⁴⁾ oder 1.4-Dienen⁵⁾

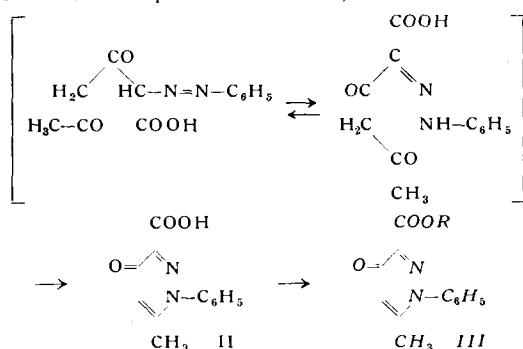


ist praktisch von untergeordneter Bedeutung. Die wichtigsten Methoden sind wegen der leichten Zugänglichkeit der Ausgangsprodukte jene, welche γ -Oxo- oder 1.4-Dicarbonsäuren verwenden. Die 4-C-Ketten können natürlich noch weiterhin substituiert sein, ebenso der Hydrazin-Anteil.

Ein weiterer Syntheseweg, den man auch in das allgemeine Schema einordnen kann, geht vom Triacetsäure-lacton^{6, 7)} aus, das mit diazotiertem Anilin zu I gekuppelt wird^{8, 9, 10)}, und führt zur 1.6-Dihydro-4-oxo-3-carbonsäure II.



(Die Formeln sind kapitelweise nummeriert)



Als Zwischenprodukt entsteht das Phenylhydrazone einer entsprechenden α -Ketosäure, bzw. zunächst seines Enol-lactons. Statt von einem Pyron-Derivat kann man auch von Acetondicarbonsäure ausgehen und diese mit diazotiertem

^{3a)} Anmerkung bei der Korrektur: J. Levisalles beschreibt im Bull. Soc. chim. France 1957, 1009 eine interessante Pyridazin-Synthese, die ebenfalls über γ -Dioxo-Verbindungen verläuft. Die aus α -Dicarbonylen und β -Ketosäuren hergestellten 1.4-Diketone werden nicht isoliert, sondern direkt mit Hydrazinhydrat zu Pyridazinen umgesetzt.

⁴⁾ J. B. Conant, J. B. Segur u. W. R. Kirner, J. Amer. chem. Soc. 46, 1882 [1924]; H. Wöhlgemuth, Ann. Chimie 2, 453 [1914].

⁵⁾ K. Alder, H. Niklas, R. Aumüller u. B. Olsen, Liebigs Ann. Chem. 585, 81 [1954]; O. Diels u. Mitarb., ebenda 443, 242 [1925], 450, 237 [1926]; J. C. J. MacKenzie, Alan Rodgman u. G. F. Wright, J. org. Chemistry 17, 1666 [1952]; P. Baranger, J. Levisalles u. M. Vuidart, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. 236, 1365 [1953]; J. Levisalles u. P. Baranger, ebenda 238, 592 [1954].

⁶⁾ F. Arndt, B. Eistert, E. Scholtz u. E. Aron, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2373 [1936].

⁷⁾ H. Nordt, DPA. F 11678, 12 o, 15.

⁸⁾ J. F. Morgan, J. Amer. chem. Soc. 70, 2253 [1948]; Brit. Pat. 634236; U.S.-Pat. 2454742.

⁹⁾ R. H. Wiley u. C. H. Jarboe, J. Amer. chem. Soc. 78, 624 [1956].

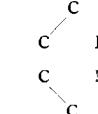
¹⁰⁾ A. Staehelin, K. Eichenberger u. J. Druey, Helv. chim. Acta 39, 1741 [1956].

Anilin kuppeln. Durch Ringschluß erhält man eine 1-Phenyl-4,6-pyridaz-dion-3-carbonsäure¹¹⁾.

Die 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäureester III besitzen überraschenderweise schon in kleinen Dosen eine interessante zentral erregende, besonders atmungsstimulierende Wirkung. Es sind wirksame Schlafmittel-Antagonisten.

b) Schmidt-Synthese^{12, 13)}

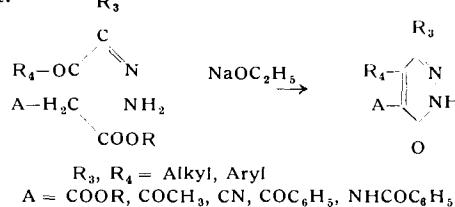
Da einerseits die Möglichkeiten für den Aufbau von Pyridazinen recht beschränkt waren und andererseits die Substitution bereits gebildeter Pyridazine Schwierigkeiten bereitete (dies im Gegensatz z. B. zu den Pyrimidinen mit der reaktiven 5-Stellung), mußte der Wunsch nach einer neuen, wandelbaren Synthese akut werden. Eine solche ist in unseren Laboratorien von Dr. P. Schmidt vorgeschlagen und eingehend bearbeitet worden. Das Prinzip beruht auf der Verwendung von zwei einzelnen 2-C-Bausteinen statt des fertigen 4-C-Stückes bei der Umsetzung mit dem Hydrazin-Teil.



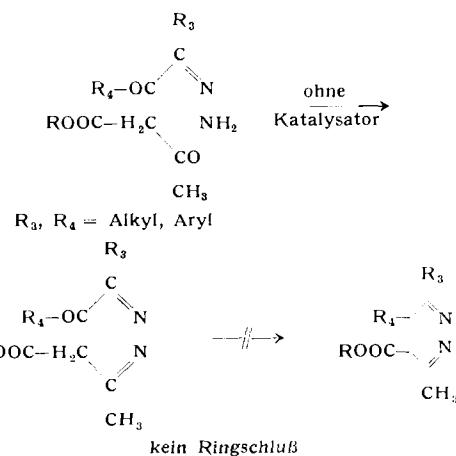
Der eine Baustein ist eine α -Dioxo-Verbindung, z. B. Diacetyl, Benzil oder Glyoxal. Das andere 2-C-Stück stellt eine Carbonsäure mit aktiver Methylen-Gruppe dar. Als Hydrazin-Baustein kann Hydrazin selbst oder ein monosubstituiertes Derivat Verwendung finden. Statt von den drei Einzelkomponenten auszugehen, ist es häufig vorteilhafter, das Hydrazin zunächst mit dem einen oder anderen 2-C-Stück zu verbinden, d. h. ein Monohydrazone eines Diketons oder das Hydrazid einer Carbonsäure mit dem entsprechenden Partner umzusetzen, da beim gleichzeitigen Zusammengehen der drei Komponenten immer zuerst das Hydrazon resp. Hydrazid entsteht.

1. Hydrazone \rightleftharpoons $-CH_2COOR$

Die erste dieser beiden Varianten ist im folgenden dargestellt.



R₃ und R₄ sind dabei vorteilhafterweise Aryl-Reste, von welchen die Monohydrazone leicht gewinnbar sind. Das Carbonsäure-Teilstück mit aktiver Methylen-Gruppe läßt sich vielfältig variieren. Man kann z. B. von Malonester,



¹¹⁾ A. Sonn, Liebigs Ann. Chem. 518, 290 [1935].

¹²⁾ P. Schmidt u. J. Druey, Helv. chim. Acta 37, 134 [1954].

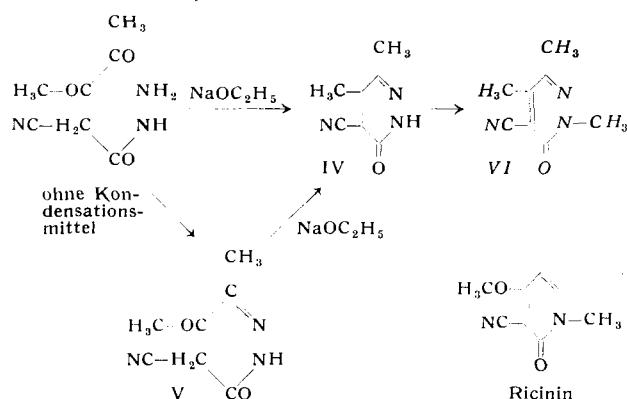
¹³⁾ P. Schmidt u. J. Druey, ebenda 37, 1467 [1954].

Acetessigester, Cyanessigester, Benzoylessigester oder auch von Hippursäure ausgehen, um zu den Pyridazonen-(6) mit entspr. Substituenten in 5-Stellung zu gelangen. Alle diese Derivate sind neu. Auf den üblichen Wegen dürften sie nur schwer zugänglich sein. Eine Beschränkung der Methode liegt allerdings darin, daß man stets nur zu Pyridazonen-(6) gelangt. Der Ringschluß wird durch alkalische Kondensationsmittel begünstigt. Im Falle der Acylessigester verläuft die Reaktion je nach An- oder Abwesenheit von z. B. Natriumäthylat verschieden.

Ohne Katalysator reagiert die Hydrazon-Gruppe z. B. des Benzilmonohydrazons zuerst mit der Keto-Gruppe des Acetessigesters unter Bildung eines Azins. Dieses konnte bisher leider nicht durch Ringschluß in ein Pyridazin-Derivat übergeführt werden. In Gegenwart von Natriumäthylat reagiert der Acetessigester zuerst mit der Ester-Gruppe im bereits besprochenen Sinne.

2. Säurehydrazide + Diketone

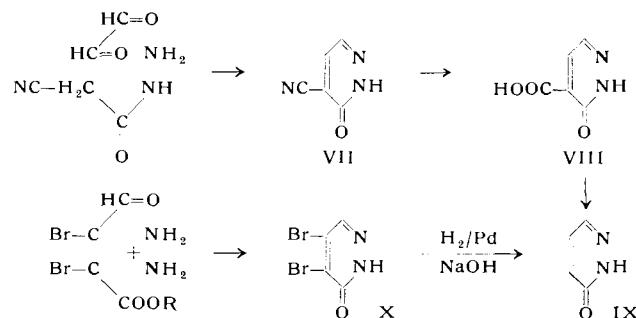
Die zweite Variante, ausgehend von Säurehydraziden,



leistet besonders bei Verwendung aliphatischer Dioxo-Verbindungen gute Dienste. Aus Cyanessigsäure-hydrazid und z. B. Diacetyl entsteht in Gegenwart von Natriumäthylat glatt das 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazin-(6) (IV). Die Reaktion kann auch stufenweise ausgeführt werden, indem sich zunächst ohne Kondensationsmittel das entspr. offene Hydrazon V als wohlkristallisierte Verbindung fassen läßt. Mit Natriumäthylat kann anschließend der Ring glatt geschlossen werden. Im weiteren läßt sich der Pyridazin-Ring auch direkt aus den drei Komponenten Diacetyl, Cyanessigester und Hydrazin in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels aufbauen. Durch Methylierung des 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazons-(6) (IV) erhält man das 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazin-(6) (VI). Diese Verbindung zeigt interessante analgetische Eigenschaften, welche jene des klassischen Pyramidons im Tierversuch um das 3- bis 5-fache übersteigen. Es scheint von Interesse, auf eine gewisse Verwandtschaft dieser Verbindung mit dem in der Natur vorkommenden Cyanpyridon, dem Ricinin, hinzuweisen.

3. Strukturbeweis

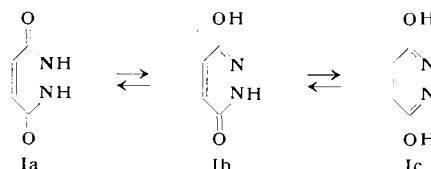
Alle nach dieser Methode hergestellten Verbindungen waren in der Literatur unbekannt. Daß es sich auch tatsächlich bei den neu hergestellten Verbindungen um Derivate des Pyridazins handelt, ergibt sich aus dem Vergleich der UV-Spektren, die wir von allen unseren sehr zahlreichen Pyridazin-Derivaten aufgenommen haben. Der Strukturbeweis gelang aber in vielen Fällen auch chemisch, so z. B. für das 5-Cyan-pyridazin-(6) (VII), das aus Glyoxal und Cyanessigsäurehydrazid entsteht.



Durch Verseifung läßt es sich in die Carbonsäure VIII und durch Decarboxylierung in das bekannte 6-Pyridazin (IX) überführen, das identisch ist mit dem 6-Pyridazin, welches nach Angaben der Literatur aus 4,5-Dibrompyridazin-(6) (X) durch Hydrierung mit Pd/Kohle dargestellt werden kann¹⁴⁾.

III. Maleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis

Für unsere synthetischen Versuche wurde das leicht zugängliche cyclische Maleinsäurehydrazid in ausgedehntem Maße als Ausgangsprodukt verwendet.



Auf Grund seiner Reaktionen und spektrographischer Befunde in unseren Laboratorien und in anderen Arbeitskreisen^{15), 16)} muß ihm im kristallinen Zustand wie in Lösung die 3-Oxypyridazin-(6)-Struktur Ib zugeschrieben werden.

a) Methylierung und Umlagerungen¹⁷⁾

Als Dimethyl-Derivat des cyclischen Maleinsäurehydrazids war uns bereits das 3,6-Dimethoxy-pyridazin (III) bekannt¹⁸⁾, welches über das Dichlor-Derivat II mit Natriummethylat leicht zu gewinnen ist. Es hat einen Fp von 108 °C. Durch direkte Methylierung von Maleinsäurehydrazid erhielten wir drei weitere Produkte:

- ein Monomethyl-Derivat IV vom Fp 210–211 °C,
- ein Dimethyl-Derivat V vom Fp 65–66 °C,
- ein weiteres Dimethyl-Derivat VI vom Fp 137–138 °C.

Beide Dimethyl-Derivate ergaben bei der Analyse je ein Methoxyl und ein N-Methyl. Dieser Befund gab uns zunächst ein Rätsel auf, da es nur ein Methoxy-N-methyl-pyridazin-(6) geben kann. Der scheinbare Widerspruch läßt sich entsprechend dem Formelschema auf Seite 8 aufklären.

Von den beiden Dimethyl-Derivaten V und VI ist das höher schmelzende das N,N'-Dimethyl-Derivat, in welchem eine Methyl-Gruppe bereits unter den Bedingungen der Zeisel-Methoxyl-Bestimmung reagiert¹⁹⁾. Die Konstitution ergibt sich durch Synthese, ausgehend von symmetrischem Dimethylhydrazin. Mit Monomethylhydrazin erhält man analog das Monomethyl-Derivat IV vom Fp 210–211 °C, identisch mit dem durch direkte Methylierung von Maleinsäurehydrazid (I) gewonnenen. Die Bildung des Dimethyl-Derivates V vom Fp 65–66 °C erklärt sich zwangslös aus

¹⁴⁾ C. Grundmann, Chem. Ber. 81, 7 [1948].

¹⁵⁾ D. M. Miller u. R. W. White, Canad. J. Chem. 34, 1510 [1956].

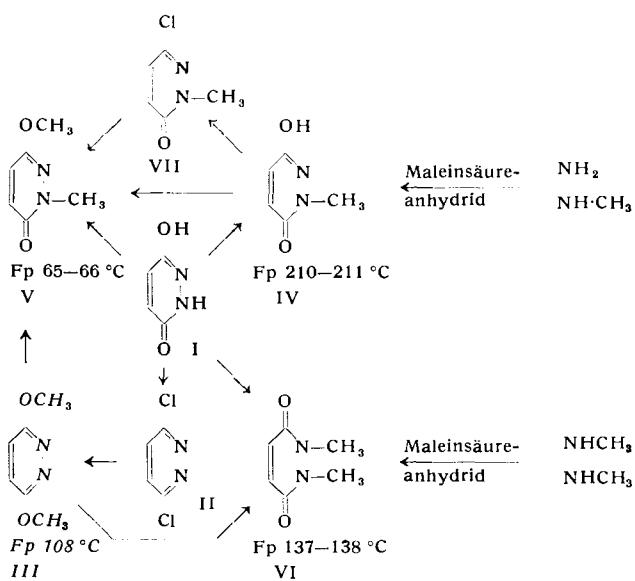
¹⁶⁾ F. Arndt, Lotte Loewe u. Lufti Ergener, Rev. faculté sci. univ. Istanbul 13 A, 103 [1948]; C. A. 43, 579 a–g [1949].

¹⁷⁾ K. Eichenberger, A. Staehelin u. J. Druy, Helv. chim. Acta 37, 837 [1954].

¹⁸⁾ J. Druy, Kd. Meier u. K. Eichenberger, ebenda 37, 121 [1954].

¹⁹⁾ H. Gysel, Mikrochem. verein. Microchim. Acta 1954, 743.

der Oxypyridazon-Struktur des Maleinsäurehydrazides (I). Seine Konstitution wird weiterhin erhärtet durch Überführung des Monomethyl-Derivates IV in das entsprechende 1-Methyl-3-chlor-pyridazon-(6) (VII) und Umsetzung mit Natriummethylat zu V.



Das 3,6-Dimethoxy-pyridazin (III) läßt sich unter relativ milden Bedingungen mit Methyljodid oder Dimethylsulfat in das 1-Methyl-3-methoxy-pyridazon-(6) (V) umlagern. Unter schärferen Bedingungen, d. h. z. B. mit Dimethylsulfat bei 150 °C, bildet sich auch das N,N'-Dimethyl-Derivat VI. Ohne Dimethylsulfat tritt durch Erwärmen auf 200 °C keine Umlagerung ein. Diese läßt sich thermisch erst durch langes Erhitzen auf etwa 300 °C erzwingen. Bei Zugabe von katalytischen Mengen einer starken Säure, z. B. HJ, p-Toluolsulfosäure, Friedel-Crafts-Katalysatoren (Aluminiumchlorid, Eisen(III)-chlorid), lagert sich III hingegen schon bei 150 °C elegant und quantitativ in das N-Methyl-Derivat V um.

Die Doppelbindung im N,N'-Dimethyl-Produkt VI hat olefinischen Charakter, der allerdings nicht so ausgesprochen wie beim Maleinsäureanhydrid ist. Sie läßt sich in Gegenwart von Palladium hydrieren und lagert leicht Brom an. Die aromatische Natur der N-Monomethyl-Verbindungen läßt sich zwangsläufig durch Annahme einer polaren Grenzstruktur erklären^{16, 17}.

Im isomeren N,N'-Dimethyl-Derivat müßte für den aromatischen Zustand die nebenstehende Grenzstruktur angenommen werden, welche mit ihren beiden benachbarten positiven Ladungen unwahrscheinlich ist. Dies erklärt wohl den teilweise olefinischen Charakter der Doppelbindung.

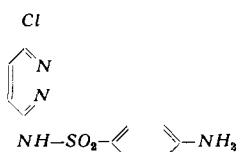
Bei der Aufklärung und Zuweisung von Strukturen waren uns bei unseren Pyridazin-Arbeiten die systematischen Untersuchungen der UV-Spektren von großem Nutzen. Es sei hier auf eine Veröffentlichung mit Dr. K. Eichenberger und Dr. R. Rometsch hingewiesen, wo aus dem umfangreichen Material interessante Zusammenhänge zwischen Konstitution und UV-Absorption beschrieben sind²⁰.

b) 3,6-Dichlor-pyridazin als Ausgangsprodukt

Das aus Maleinsäurehydrazid (I) durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid erhaltene 3,6-Dichlor-pyridazin

²⁰⁾ K. Eichenberger, R. Rometsch u. J. Druey, Helv. chim. Acta 37, 1298 [1954].

(II)^{18, 21} haben wir als Ausgangsprodukt für eine größere Reihe von verschiedenartigsten Verbindungen benutzt¹⁹, weil zur Zeit des Beginns dieser Arbeiten dieses einfache Produkt in der Literatur noch unbekannt war. Rein chemisch bieten diese Untersuchungen wenig Neues. Hingegen möchten wir hier auf einige Produkte von biologischem Interesse hinweisen. Die beiden Chlor-Atome des 3,6-Dichlor-pyridazins (II) lassen sich stufenweise umsetzen, z. B. mit Alkoholen, Mercaptanen, Aminen usw. In den Mono-Umsetzungsprodukten läßt sich das zweite Chlor sehr leicht katalytisch entfernen^{22, 23}, so daß diese Methode in einfacher Weise zu monosubstituierten Pyridazinen führt. Unter schärferen Reaktionsbedingungen lassen sich meist beide Chlor-Atome umsetzen, allerdings mit gewissen Ausnahmen, z. B. gelang es uns bisher nicht, mit Ammoniak das 3,6-Diamino-pyridazin zu gewinnen. Das 3-Amino-6-chlor-pyridazin führt uns zu einem interessanten Sulfanilamid-Derivat, dem 3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-6-chlorpyridazin¹⁸.



Es zeichnet sich sowohl im Tierversuch wie bei der Anwendung am Menschen vor Vergleichspräparaten der Sulfa-Reihe aus. Bemerkenswert sind seine guten Eigenschaften bei Infektionen der Harn- und Gallenwege und seine vorzügliche Verträglichkeit. Ist im Amino-chlorpyridazin das Chlor gegen weitere Umsetzungen ziemlich resistent, so wird es nach Einführung der Sulfanilamid-Gruppe wieder beweglicher. Durch Umsatz mit Natriummethylat hat die American Cyanamid Company das Sulfamethoxypyridazin hergestellt, welches jüngst unter dem Namen „Kynex“ in die Therapie eingeführt wurde²⁴.

Die direkte Einführung von Kohlenstoff-Substituenten wäre sehr erwünscht gewesen. Die Reaktion des 3,6-Dichlor-pyridazins (II) oder allgemeiner von Chlor-pyridazinen mit z.B. Malonester oder Acetessigester führt zu Schwierigkeiten. Hingegen reagiert das 3,6-Dichlor-pyridazin (II) mit Benzylcyanid in Gegenwart von Natriumamid ziemlich glatt. Es eröffnet sich hiermit ein vom arzneimittelchemischen Standpunkte aus interessantes Ausgangsmaterial für weitere Versuche.

Unter den Produkten, welche durch Austausch beider Chlor-Atome erhältlich sind, ist auf das 3,6-Dimethoxy-pyridazin (III) hinzuweisen, welches recht gute antikonvulsive Eigenschaften besitzt. Auch bei basisch substituierten Dialkoxy-pyridazinen treten physiologische Wirkungen auf. So fanden E. A. Steck und Mitarbeiter sowie R. M. Gesler und Mitarbeiter im bis-quaternisierten 3,6-Bis-diäthylamino-propoxy-pyridazin eine Verbindung, welche die neuromuskuläre Übertragung blockiert²⁵.

Nach dem Erfolg des Hydrazino-phthalazins und des Dihydrazino-phthalazins in der Behandlung des hohen Blutdrucks²⁶) interessierten uns natürlich auch die entsprechenden Derivate in der Pyridazin-Reihe. Monohydrazino-pyridazine erweisen sich nur dann als besonders interessant, wenn noch ein weiterer nicht zu kleiner Substituent, z. B. ein Phenyl, zugegen ist. Hingegen besitzt das 3,6-Dihydrazino-pyridazin eine ausgezeichnete blutdrucksenkende Wirkung.

²¹⁾ R. H. Mizzoni u. P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. 73, 1873 [1951].

²²⁾ T. Itai u. H. Igeta, J. pharmac. Soc. Japan 74, 1195 [1954].

²³⁾ K. Eichenberger, R. Rometsch u. J. Druey, Helv. chim. Acta 39, 1755 [1956].

²⁴⁾ R. L. Nichols, Wilfred F. Jones u. Maxwell Finland, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 92, 637 [1956]; American Cyanamid Company, U.S.-Pat. 2712012.

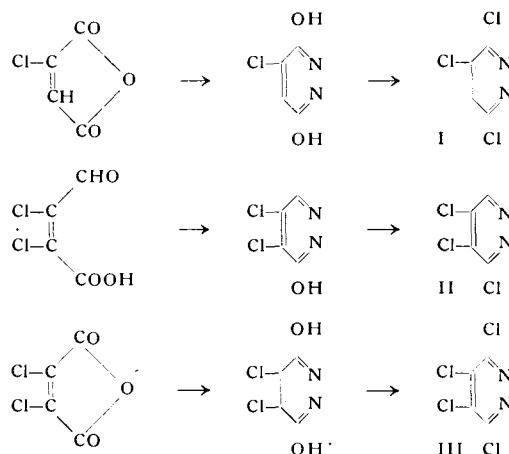
²⁵⁾ E. A. Steck, R. P. Brundage u. L. T. Fletcher, J. Amer. chem. Soc. 76, 4454 [1954] u. R. M. Gesler u. J. O. Hoppe, J. Pharmacol. exp. Therapeut. 118, 388, 395 [1956].

²⁶⁾ „Apresolin“®, „Neprosol“®, in Kombination mit Reserpin „Adelphan“®.

IV. Chlormaleinsäurehydrazid als Ausgangsbasis

a) Allgemeines zu Polychlor-pyridazinen

Anschließend an das 3.6-Dichlor-Derivat wandten wir uns höher halogenierten Pyridazinen zu, welche, wenn möglich, leicht zugänglich zu sein hatten. Am besten zeigt das Formelschema, welche Ausgangsstoffe wir dabei besonders berücksichtigt haben.



Das 3.4.6-Trichlor-pyridazin (I)^{23, 27} läßt sich in guter Ausbeute aus Chlor-maleinsäureanhydrid herstellen, ebenso das 3.4.5-Trichlor-pyridazin (II)²⁸ aus Muco-chlorsäure. Die beiden Verbindungen sind inzwischen in der Literatur bekannt geworden. Das 3.4.5.6-Tetrachlor-pyridazin (III), das aus Dichlor-maleinsäure zugänglich ist, ist unseres Wissens von anderen Arbeitskreisen nicht beschrieben worden. Der Umgang mit diesen Verbindungen ist durch ihre Eigenschaft, die Haut stark anzugreifen, erschwert. Beim Arbeiten damit können sich Überempfindlichkeitserscheinungen einstellen. Die Chlor-Atome sind verschieden beweglich. Am leichtesten reagiert es in 4- oder 5-Stellung, z. B. mit Alkoholaten oder Aminen. Der stufenweise Austausch ist nicht so sauber möglich wie z. B. beim 1.3.5-Trichlortriazin, d. h. dem technisch so wichtigen Cyanurchlorid. Die Hoffnungen, welche wir in diese Produkte anfänglich gesetzt hatten, wurden deshalb zum Teil enttäuscht.

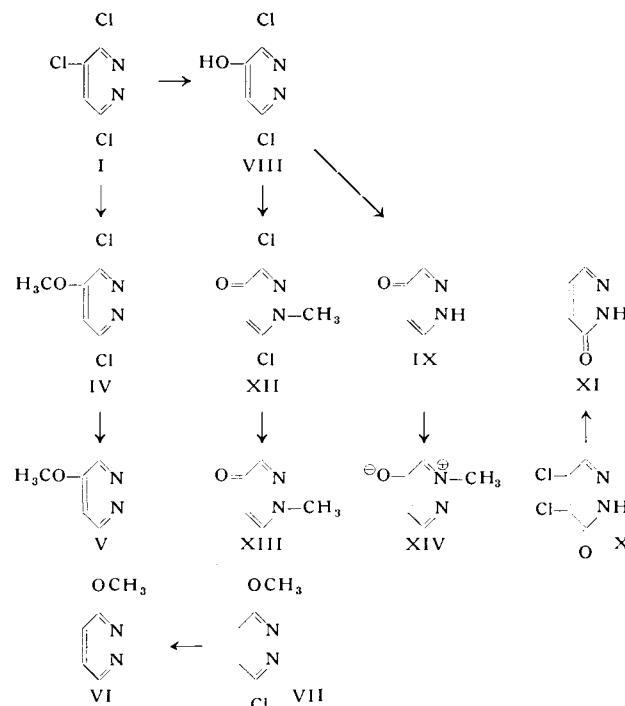
b) 4-Hydroxy-pyridazine²³

Als Paradigmata unserer Untersuchungen mit diesen chlorierten Pyridazinen sollen einige Ergebnisse mit dem 3.4.6-Trichlor-Derivat herausgegriffen werden, die von allgemeinem Interesse sind.

Behandelt man 3.4.6-Trichlor-pyridazin (I) mit einem Äquivalent Natriummethylat, so erhält man in guter Ausbeute 3.6-Dichlor-4-methoxy-pyridazin (IV). Die Konstitution dieser Verbindung läßt sich eindeutig durch ihre Enthalogenierung zum 4-Methoxy-pyridazin (V) festlegen, dessen Struktur seinerseits durch direkten Vergleich mit dem isomeren 3-Methoxy-pyridazin (VI) bewiesen werden kann, das durch Enthalogenierung aus 3-Methoxy-6-chlor-pyridazin (VII) zugänglich ist.

Die Umsetzung von 3.4.6-Trichlor-pyridazin (I) mit 2n-Natronlauge ergibt ein Gemisch. Aus der angesäuerten Reaktionslösung läßt sich in ca. 35proz. Ausbeute ein Produkt isolieren, dem die Formel eines 3.6-Dichlor-4-hydroxy-pyridazins (VIII) zugeordnet werden kann. Durch seine Enthalogenierung wird nämlich ein Oxo-dihydro-pyridazin IX erhalten, das nicht identisch ist mit dem aus 4.5-Di-

chlor-6-pyridazon (X) gewonnenen 6-Pyridazon (XI). Für das Enthalogenierungsprodukt kommt daher nur die Formel eines 1.4-Dihydro-4-oxo-pyridazins IX in Frage. Daß IX in alkoholischer Lösung tatsächlich in der Keto-Form vorliegt, ergibt sich aus seinem UV-Absorptionsspektrum, das ein Maximum bei 261 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 13200$) zeigt und sich deutlich vom Spektrum des 4-Methoxy-pyridazins (V) unterscheidet, wo bei 256 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 2400$) und bei 222 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 8500$) Maxima auftreten.



Wird 3.6-Dichlor-4-hydroxy-pyridazin (VIII) mit Dimethylsulfat in alkoholischer Lösung, in Gegenwart von Natriummethylat, methyliert, so erhält man ein Methyl-Derivat, das nicht identisch ist mit 4-Methoxy-3.6-dichlor-pyridazin (IV). Das UV-Spektrum dieser Verbindung zeigt ein Maximum bei 277 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 13600$) und ist dem Spektrum des 1.4-Dihydro-4-oxo-pyridazins (IX) sehr ähnlich, das in alkoholischer Lösung, wie wir oben gezeigt haben, in der Keto-Form vorliegen muß. Auf Grund dieser Tatsachen können wir für das Methylierungsprodukt die Formel eines 1.4-Dihydro-1-methyl-3.6-dichlor-4-oxo-pyridazins (XII) als gesichert betrachten. Durch Enthalogenierung mit Palladium/Kohle in Alkohol wird daraus das 1.4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (XIII) erhalten, welches im UV-Spektrum ein Maximum bei 269 m μ ($\epsilon_{\text{max}} = 14800$) zeigt.

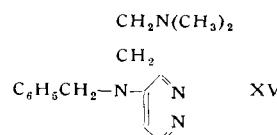
Wird das 1.4-Dihydro-4-oxo-pyridazin (IX) unter den gleichen Bedingungen wie das 3.6-Dichlor-4-oxy-pyridazin (VIII) methyliert, so isoliert man als Hauptprodukt ein Monomethyl-Derivat, das weder mit 4-Methoxypyridazin (V) noch mit 1.4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (XIII) identisch ist. Der Schmelzpunkt der neuen Verbindung liegt bei 114–117 °C. Ihr Hydrochlorid zersetzt sich oberhalb 235 °C. Die freie Verbindung ist in unpolaren Lösungsmitteln schwer löslich und ist extrem hygrokopisch. Wir glauben, ihr die Struktur des am Stickstoff in 2-Stellung methylierten Produktes XIV zuweisen zu können, das als quaternäres Salz in betain-artiger Form vorliegt (s. obiges Formelschema). Hinsichtlich des spektroskopischen Verhaltens von 4-Oxypyridazinen im Vergleich zu den β - und γ -Pyridonen sei auf unsere jüngst erschienene Publikation²³) hingewiesen.

²⁷⁾ R. H. Mizzoni u. P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. 76, 2201 [1954].

²⁸⁾ Tsukasa Kuraishi, Pharmac. Bull. Japan 4, 497 [1956].

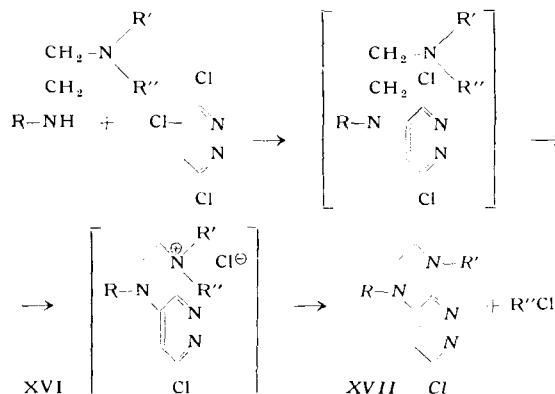
c) Piperazo[2.3-c]pyridazine²⁹⁾

Mit Aminen reagiert das 3,4,6-Trichlor-pyridazin (I) auch in 4-Stellung zuerst. Wir möchten uns hier einigen Studien zuwenden, die direkter auf die mögliche Anwendung unserer Produkte als Arzneimittel hinzielen. Wir interessierten uns für das Analoge von Pyribenzamin® XV,



welches aus dem 3,4,6-Trichlor-pyridazin (I) durch Einführung des basischen Restes und anschließender Abhydrierung der 3,6-Chlor-Atome leicht zugänglich sein sollte. Das Antihistaminicum Pyribenzamin® enthält den 2-Pyridyl-Ring an Stelle dieses 4-Pyridazyl-Ringes. Wir erhielten bei der Umsetzung mit der Benzyl-äthylendiaminbase jedoch nicht das erwartete Produkt, welches die Zusammensetzung $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{Cl}_2$ haben sollte, sondern in guter Ausbeute ein Produkt $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{Cl}$.

Bei der Reaktion hatte sich also Methylchlorid abgespalten. Es mußte daher angenommen werden, daß Ringschluß, gemäß dem allgemeinen Reaktionsschema, eingetreten war:



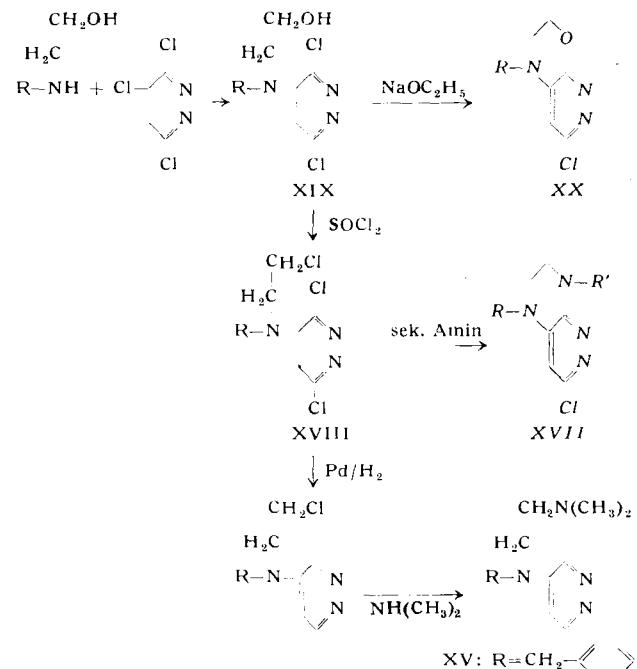
Die als Zwischenprodukte offenbar auftretenden quaternären Salze XVI konnten bisher nicht gefaßt werden.

Diese Ringschlußreaktionen unterliegen wahrscheinlich einigen Beschränkungen. Sie waren z. B. bisher nicht möglich, wenn der Rest R fehlt oder wenn an Stelle von N-R z. B. S steht.

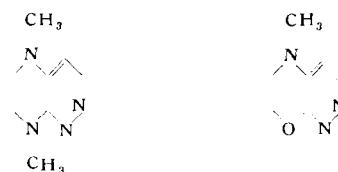
Das neue Ringsystem, welches als Piperazo[2.3-c]-pyridazin bezeichnet werden muß, war in der Literatur nicht beschrieben. Verbindungen dieses Typs XVII weisen verschiedentlich interessante zentralerregende Wirkung auf. Das im Pyridazin-Ring noch verbleibende Chlor-Atom ist einem weiteren Austausch ziemlich schwer zugänglich.

Wir haben das Pyridazyl-Analoge des Pyribenzamin® XV durch stufenweisen Aufbau doch herstellen können, wobei einige weitere interessante Beobachtungen gemacht wurden. Die Reaktionen sind im folgenden dargestellt.

Für die Gewinnung des Analogon von Pyribenzamin® besteht der entscheidende Schritt in der Entfernung der 3,6-Dichlor-Atome mit Palladium. Die Antihistamin-Wirkung des gewünschten Produktes war nur schwach. Wie zu erwarten war, tritt bei der Umsetzung mit Aminen in chloräthyl-substituierten Derivaten XVIII wieder Ringschluß zu den Piperazo-pyridazinen XVII ein. Bei den Verbindungen mit der Oxyäthylseitenkette XIX wird unter Einfluß von Natriumäthylat der Ring zu Morpholino-pyridazinen XX geschlossen, welche in der Literatur bis-



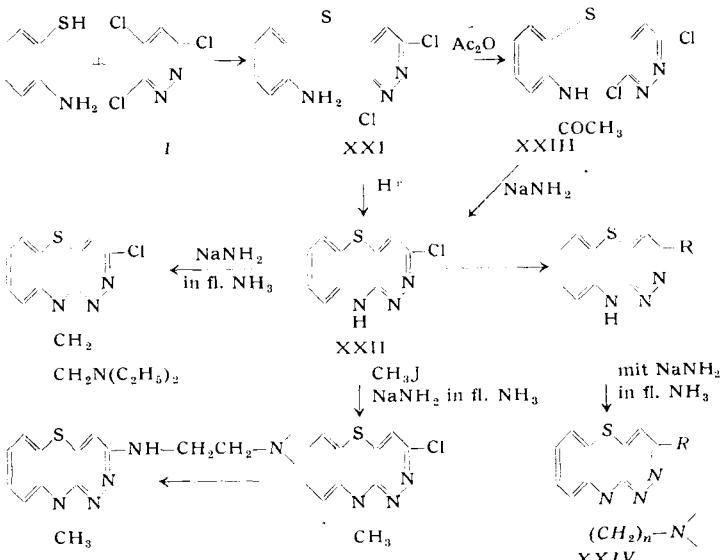
her auch nicht bekannt waren. Auch in diesen ist das verbleibende Chlor relativ schwer austauschbar. Die Grundkörper selbst waren bisher nicht zu erhalten. Dagegen haben wir ihre einfachen N-methylierten Derivate hergestellt.



Es sind kristallisierte, hygrokopische Basen, von welchen sich auch leicht die Hydrochloride gewinnen lassen.

d) 1,2-Diaza-phenothiazine²⁹⁾

Die mannigfachen Umsetzungsmöglichkeiten der Chlor-pyridazine ließen es erwarten, daß dieses Ringsystem Verwendung für die Gewinnung von Analogen verschiedener Stoffe, deren Interesse als „pharmakophore“ Bausteine erwiesen ist, finden könne. So interessierte uns z. B. der Aufbau von Phenothiazinen, in welchen ein Benzol-Ring durch den Pyridazin-Ring ersetzt ist, also die Gewinnung von Diaza-phenothiazinen. Die Umsetzungen zeigt das Schema.



²⁹⁾ Wird demnächst in extenso in der Helv. chim. Acta publiziert.

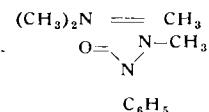
o-Amino-thio-phenol läßt sich unter alkalischen Bedingungen mit 3,4,6-Trichlor-pyridazin (I) zu XXI umsetzen. Der Ringschluß zum Diaza-phenothenothiazin XXII gelingt entweder direkt in saurem Milieu oder über das Acetyl-Produkt XXIII. Die weitere Substitution am Stickstoff mit Alkylchloriden verläuft über das Natriumsalz, das mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak hergestellt wird. Der Austausch des Chlors am Pyridazin-Ring geht glatt nach üblichen Methoden.

Die Derivate des Typs XXIV weisen gute Antihistamin-Wirkung auf, besonders wenn *R* einen Methoxy-Rest bedeutet.

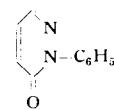
V. 1-Phenyl-pyridazone-(6)

a) Pyrazolone und Pyridazone-(6)

Der Forschungchemiker steht im Banne der Tatsache, daß die Phenylpyrazolone, d. h. das Antipyrin und besonders das Pyramidon



als sog. milde Analgetika heute, etwa 60 Jahre nach ihrem Erscheinen, eigentlich noch ungeschlagen sind; trotz eifrigster Bemühungen ist es noch nicht gelungen, ein neues, ähnlich wirkendes Präparat aus einer anderen chemischen Reihe in die Praxis einzuführen. Ein wesentlicher Fortschritt auf diesem Gebiet wurde vor einigen Jahren mit dem Butazolidin erreicht, das jedoch auch in die Pyrazolon-Reihe gehört. Wir waren nicht die ersten, die das Glück mit dem entsprechenden 6-Ring, also mit Verbindungen vom nebenstehenden Typus



versuchten³⁰⁾. Immerhin gelangten wir zu einigen recht wertvollen Ergebnissen. Es besteht kein Zweifel, daß der 1-Phenyl-pyridazone-(6)-Typ Träger von antipyretischen und analgetischen Effekten ist. Dies bestätigen auch unlängst erschienene Patente von anderen Firmen³¹⁾.

b) 1-Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6)

Schon das erste einfache Analogon zum Pyramidon, das 1-*Phenyl-3-dimethylamino-pyridazon-(6)*³²⁾, welches wir vor etwa acht Jahren herstellten – es war in der Literatur unbekannt – zeigte im Tierversuch eine ansehnliche Wirkung. Einige chemische Aspekte zu diesem 3-Dimethylamin-Derivat sollen hier kurz gestreift sein. Die Verbindung nimmt bei der Hydrierung mit Raney-Nickel ein Mol Wasserstoff auf. Auf Grund der UV- und IR-Spektren allein kann nicht entschieden werden, wo sich die verbleibende Doppelbindung in der Dihydro-Verbindung befindet. Es sind gegenwärtig weitere Untersuchungen darüber im Gange. Die Dimethylamin-Gruppe kann mit Methyljodid oder Dimethylsulfat leicht quaternisiert werden.

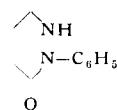
Beim Kochen dieser quaternären Derivate mit Lauge wird Trimethylamin abgespalten, und es entsteht das 3-Hydroxy-Derivat. Dies bestärkt die Annahme, daß mit diesen Verbindungen nucleophile Austauschreaktionen prinzipiell möglich sein sollten. Die Hydrierung der quater-

³⁰⁾ Vgl. z. B. H. Gregory u. L. F. Wiggins, J. chem. Soc. [London] 1949, 2546.

³¹⁾ Hoffmann-La Roche, Belg. Pat. 536997; Brit. Pat. 769246; BASF, DP. 959095.

³²⁾ J. Druey, A. Hüni, Kd. Meier, B. H. Ringier u. A. Staehelin, Helv. chim. Acta 37, 510 [1954].

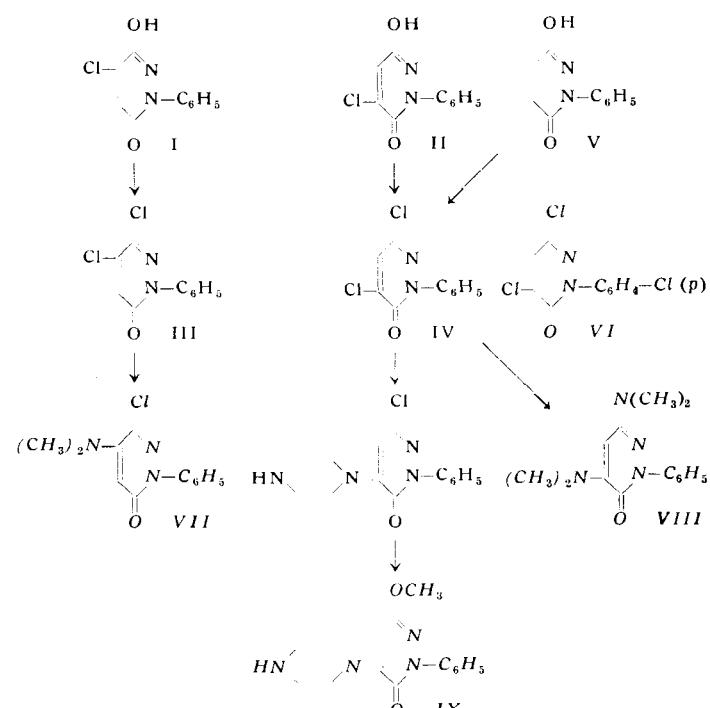
nären Derivate in Gegenwart von Platinoxyd führt in der Hauptsache zum 1-Phenyl-6-oxo-hexahydro-pyridazin.



Daneben kann man, besonders wenn man nicht ganz aushydriert, auch das einfache 1-Phenyl-pyridazon-(6) fassen, ein Zeichen, daß offensichtlich zunächst die quart. Ammonium-Gruppe weghydrirt wird. Das 1-Phenyl-6-oxo-hexahydro-pyridazin-(6) wurde durch seine Spektren und durch ein Acetyl-Derivat charakterisiert.

c) Chlorierte 1-Phenyl-pyridazone-(6)

Aus chlorierten 1-Phenyl-pyridazonen-(6) lassen sich eine ganze Anzahl von Verbindungen von pharmakologischem Interesse entwickeln. Einige Umsetzungen zeigt das Formelschema.



Aus Chlormaleinsäure-anhydrid und Phenylhydrazin bilden sich die zwei Isomeren mit Chlor in 4- und in 5-Stellung, I und II, wobei das erste ausbeutemäßig überwiegt. Die Konstitution wurde bereits bewiesen³³⁾. Die 3,4- und 3,5-Dichlor-Derivate III und IV erhält man durch Behandlung der 3-Oxy-Verbindungen I und II mit Phosphorochlorid. Das 3,5-Dichlor-Produkt läßt sich aber billiger aus 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6) (V) mit Phosphorpentachlorid gewinnen. Analog kann aus p-Chlor-phenylhydrazin und Maleinsäureanhydrid und nachfolgende Chlorierung mit Phosphorpentachlorid das 1-(*p*-Chlorphenyl)-3,5-dichlor-pyridazon-(6) (VI) gewonnen werden. Es zeigt hervorragende fungizide Eigenschaften, was auch durch Versuche am Menschen, z. B. bei der heute so ungeheuer verbreiteten Fuß-Mykose, bestätigt werden konnte. Leider treten dabei hie und da Überempfindlichkeitserscheinungen auf, so daß die Verwendung in der Praxis noch fraglich ist.

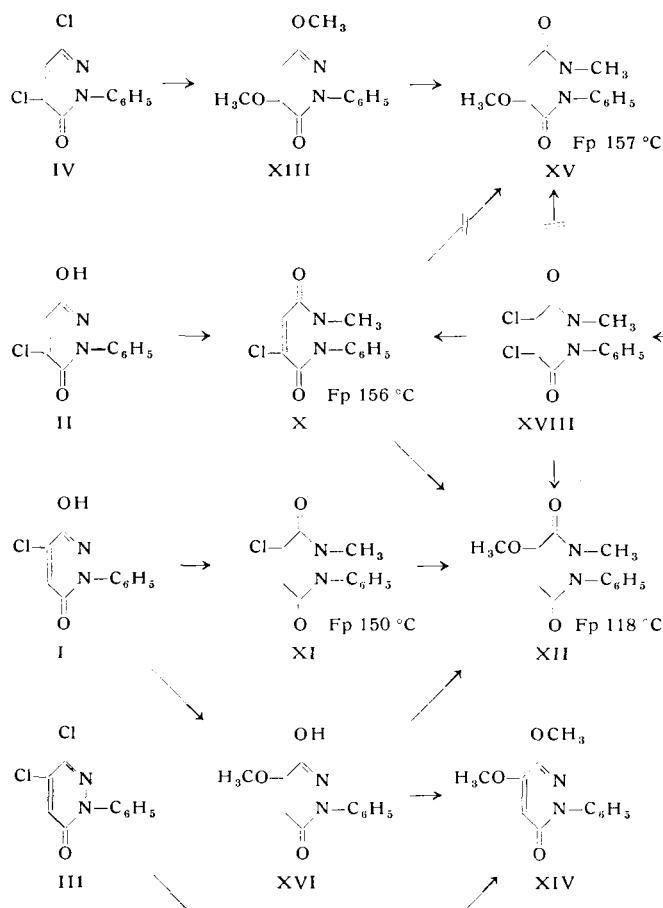
In beiden Dichlor-Derivaten III und IV reagiert das Chlor in 4- bzw. 5-Stellung vor jenem in 3-Stellung. Die Umsetzung beider Chlor-Atome verlangt ziemlich scharfe

³³⁾ Kd. Meier, B. H. Ringier u. J. Druey, Helv. chim. Acta 37, 523 [1954].

Reaktionsbedingungen, mit Dimethylamin z. B. 170 bis 180 °C. Verschiedene der dabei erhaltenen Produkte wie das *7-Phenyl-3-chlor-4-dimethylamino-(VII)*, das *7-Phenyl-3,5-bis-dimethylamino-(VIII)* und das *1-Phenyl-3-methoxy-5-piperazino-pyridazon-(6) (IX)* zeigen recht interessante analgetische und antipyretische Eigenschaften.

d) 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dion-(3,6)-Derivate

Von besonderem Interesse wären aber Verbindungen mit N¹-Phenyl-N²-methyl-Struktur gewesen, wie beim Pyramidon. Die üblichen Methylierungsmethoden in Anwesenheit von Alkali führen in der 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6)-Reihe nur zu 3-Methoxy-Derivaten. Die N²-Methylierung gelang uns auch in dieser Serie durch Umsetzung in Dimethylsulfat, ohne Lösungsmittel und ohne Alkali^{17, 32)}. Neben Produkten von pharmazeutischem Interesse stießen wir dabei auf eine auch rein chemisch nicht uninteressante Reaktionsanomalie bei diesen 1-Phenyl-2-methyl-pyridaz-dionen-(3,6).



Ausgehend von den 1-Phenyl-3-oxy-5-chlor- (II) resp. 4-chlor-pyridazonen-(6) (I), deren Konstitution zuverlässig gesichert ist³³⁾, erhält man durch Methylierung am Stickstoff die beiden entsprechenden Verbindungen mit den Fp 156 °C und 150 °C X und XI. Die Umsetzung der beiden Chlor-Derivate mit NaOCH₃ führt überraschenderweise zum gleichen Methoxy-Derivat XII vom Fp 118 °C. Entsprechende Beobachtungen wurden bei der Reaktion mit Aminen gemacht. Ob die Methoxy-Gruppe in 4- oder in 5-Stellung stehe, blieb offen. Wir versuchten deshalb, auf anderen Wegen zu diesem Produkt und allenfalls zum noch ausstehenden Isomeren zu gelangen. Über das 3,5-Dichlor-Derivat IV erhält man das 1-Phenyl-3,5-dimethoxy-pyridazon-(6) (XIII), welches verschieden ist vom isomeren 3,4-Dimethoxy-Produkt XIV, das auf ana-

logem Wege über das 3,4-Dichlor-Derivat III zugänglich ist. Bei der Behandlung von XIII mit Dimethylsulfat unter Bedingungen, die nach unseren Erfahrungen zur Methyl-Umlagerung auf den Stickstoff führen, kommt man zum anderen isomeren Methoxy-N¹-phenyl-N²-methyl-Produkt XV, welches im Gegensatz zu XII bei 157 °C schmilzt. Verbindung XII ist also wohl die 4-Methoxy-, Verbindung XV die 5-Methoxy-Struktur zuzuweisen. Aus dem Methylierungsprodukt der 3-Oxy-4-methoxy-Verbindung XVI kann neben dem 3,4-Dimethoxy-Derivat XIV ebenfalls das N-Methyl-Produkt XII isoliert werden, letzteres allerdings in untergeordnetem Maße. Nach unseren Erfahrungen sind ganz allgemein N²-Methylierungen bei 4-substituierten Derivaten schwieriger als bei den 5-Analogen. Umso interessanter ist ihre bevorzugte Bildung bei Austauschreaktionen mit schon vorgebildeten N²-methylierten Produkten.

Ein einfacherer Zugangsweg für diese vom pharmakologischen Standpunkt aus speziell interessanten Verbindungen findet sich ebenfalls im obigen Schema eingezeichnet.

Er geht vom cyclischen Maleinsäure-phenylhydrazid V aus, das in vorzüglicher Ausbeute am N in 2-Stellung zu XVII methyliert werden kann¹⁷⁾. Anlagerung von Chlor zu XVIII und Abspaltung von Chlorwasserstoff ergibt das 5-Chlor-Produkt X und dieses mit NaOCH₃ das 4-Methoxy-Derivat XII. Das 1-Phenyl-2-methyl-4,5-dichlor-hexahydro-pyridaz-dion-(3,6) (XVIII) führt auch direkt in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels einheitlich zum 4-Methoxy-Derivat XII.

Die hier geschilderte Reaktionsanomalie ist unseres Wissens in der Pyridazin-Reihe noch nie beschrieben worden. Hingegen wurde kürzlich von Cromwell und Campbell³⁴⁾ eine analoge Reaktion bei der Umsetzung von 3-Brom-1,1-dimethyl-2-keto-1,2-dihydro-naphthalin mit Morpholin beobachtet.

VI. Verwendung der Schmidt-Synthese

a) Reaktionen mit 1,3,4-Trimethyl-5-cyano-pyridazons-(6) (I)

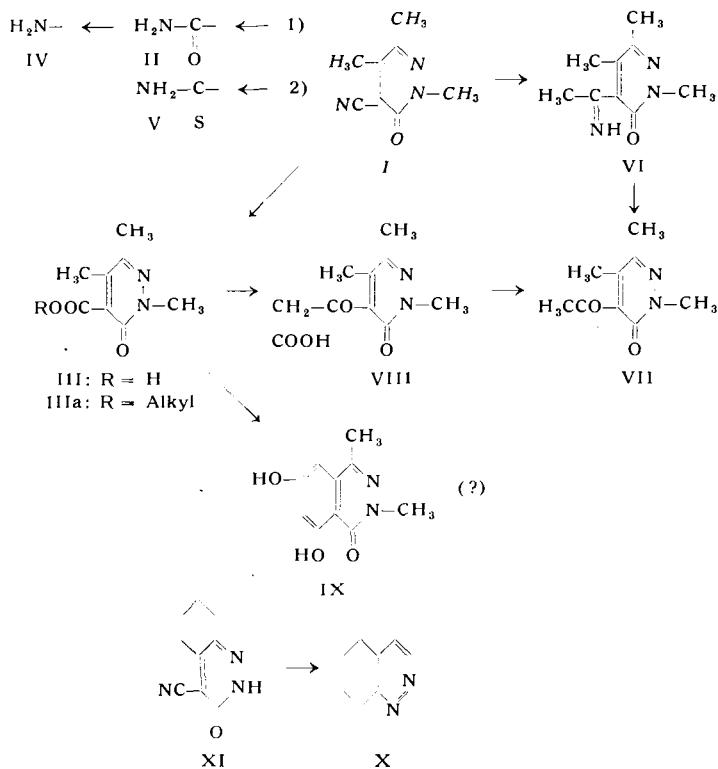
An Hand des 1,3,4-Trimethyl-5-cyano-pyridazons-(6) (I) soll eine Auswahl von Reaktionen mit der Nitril-Gruppe gezeigt werden³⁵⁾.

Die Cyan-Gruppe reagiert normal. Sie läßt sich zum Amid II und zur Carbonsäure III verseifen. Aus dem Amid entsteht durch Hoffmannschen Abbau recht glatt das 5-Amino-Derivat IV. Anlagerung von Schwefelwasserstoff an die Nitril-Gruppe führt zum Thioamid V. Bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid entsteht zunächst das recht stabile, destillierbare Ketimid VI und daraus durch Behandlung mit stärkeren Säuren das 5-Acetyl-Derivat VII. Die 5-Carbonester IIIa, nach Claisen mit Essigester umgesetzt, ergeben in normaler Reaktion die entsprechende als Säure faßbare Ketosäure VIII, welche durch Keton-Spaltung in das Acetyl-Derivat VII überführt werden kann, das sich als identisch mit dem über die Grignard-Reaktion gewonnenen erwies. Als Nebenprodukt kann bei der Claisen-Reaktion eine Substanz isoliert werden, welcher wir auf Grund der Analyse und ihrer chemischen Eigenschaften die Struktur eines Phthalazin-Derivates IX zuschreiben. Der endgültige Beweis steht allerdings noch

³⁴⁾ N. H. Cromwell u. R. D. Campbell, J. org. Chemistry 22, 520 [1957].

³⁵⁾ P. Schmidt u. J. Druey, Helv. chim. Acta 40, 1749 [1957].

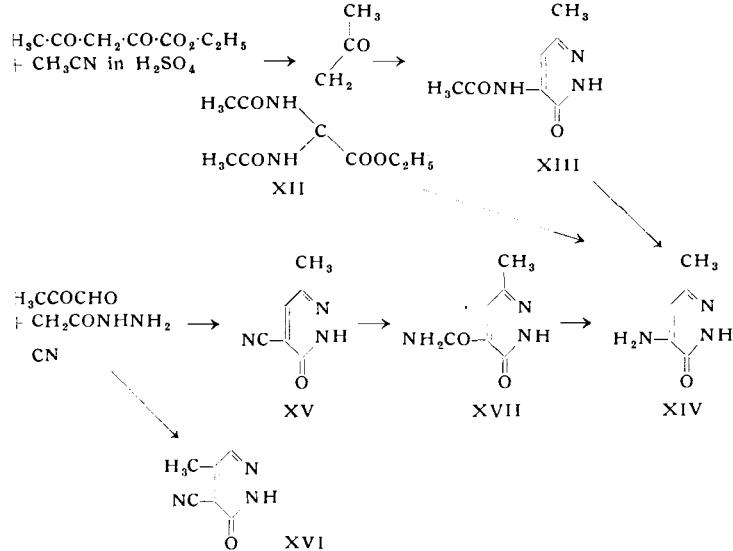
aus. Wegen des Interesses der Bildung von Phthalazinen durch nachträglichen Aufbau des aromatischen Kerns werden wir diese Reaktionen noch näher prüfen.



Als weiteres Beispiel ist die Herstellung von Tetrahydronolin **X** ausgehend von Cyclohexan-1,2-dion, welches mit Cyanessigsäurehydrazid glatt das 3,4-Tetramethylen-5-cyano-pyridazon-(6) (**XI**) bildet, aufgeführt. Dieses läßt sich mit üblichen Reaktionen, d. h. Verseifung, Decarboxylierung, Chlorierung und Enthalogenierung in das Tetrahydronolin **X** überführen³⁶⁾.

b) 5-Amino-pyridazone-(6)

Die Pyridazin-Konstitution der bei der Schmidtschen Synthese gewonnenen Produkte haben wir in mehreren Fällen, wovon ein Beispiel bereits eingangs besprochen wurde, bewiesen. Umgekehrt haben wir ein auf andere



³⁶⁾ P. Schmidt, Chimia [Zürich] 8, 263 [1954]; diese Ztschr. 66, 747 [1954]; R. H. Horning u. E. D. Amstutz, J. org. Chemistry 20, 707 [1955]; J. Levisalles, Bull. Soc. chim. France 1957, 1009.

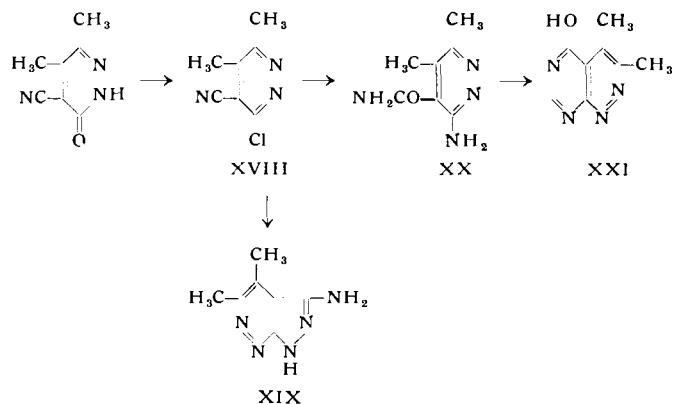
Weise gewonnenes 5-Amino-pyridazon-(6) an Hand unserer neuen Synthese als solches identifiziert.

Auf der Suche nach neuen Zugangswegen, die zu anderweitig nicht leicht erhältlichen Pyridazinen führen sollten, haben wir 5-Amino-pyridazone-(6) auf dem Wege des vorstehenden Formel-Schemas (XII–XVII, linke Spalte unten) zu gewinnen versucht.

Aus Acetyl-brenztraubensäureester und Acetonitril bildet sich in an sich bekannter Reaktion — Bergmann verwendete sie zur Gewinnung des für Aminosäure-Synthesen interessanten Dehydroalanins³⁷⁾ — das erwartete Diadditionsprodukt XII. Die Reaktion verläuft in Gegenwart von starken Säuren. Bei der Umsetzung von XII mit Hydrazin entsteht direkt das 3-Methyl-5-acetylamino-pyridazon XIII bzw. gleichzeitig die bereits entacetylierte Verbindung XIV. Das gleiche Produkt wird erhalten ausgehend von Methylglyoxal und Cyanessigsäurehydrazid. Es entstehen dabei erwartungsgemäß zwei isomere Verbindungen mit der Methyi-Gruppe in 3- bzw. in 4-Stellung (XV und XVI). Die Struktur dieser Präparate konnten wir beweisen¹³⁾. Im 3-Methyl-Derivat XV wird die Cyan-Gruppe über das Carbonsäureamid XVII in das 3-Methyl-5-amino-pyridazon-(6) (XIV) übergeführt. Das Produkt ist identisch mit dem auf vorigem Wege erhaltenen.

c) Purin-Analoge

Wenn schon der Vergleich mit den in der Natur vorkommenden Pyrimidinen den ersten Anstoß zu unseren eingehenden Studien auf dem Pyridazin-Gebiet gab, so mußten wir auch bestrebt sein, Analoga zu den in der Natur so wichtigen Purinen aufzubauen. Wir taten dies u. a. ausgehend von 4,5- und von 3,4-Diamino-pyridazinen entsprechend den seit der Traubeschen Purin-Synthese immer



wieder verwendeten 5,6-Diamino-pyrimidinen. Es war uns hier aber kein besonderer Erfolg beschieden. Die Versuche scheiterten besonders an den schlechten Ausbeuten bei der Herstellung der Diamine. Interessantere Resultate erhielten wir aber mit Pyridazin-Derivaten, die durch unsere Synthese zugänglich wurden. Die 5-Cyan-Gruppe war geradezu prädestiniert für solche Versuche.

So ließen sich aus dem 3,4-Dimethyl-5-cyano-6-chlor-pyridazin (XVIII) direkt das 3-Amino-4,5-dimethyl-pyrazolo[3,4c]pyridazin (XIX) und über das entsprechende 3,4-Dimethyl-5-carbonamido-6-amino-pyridazin (XX) das 4-Oxy-5,6-dimethyl-pyrimido[3,4c]-pyridazin (XXI) — ein bis jetzt in der Literatur noch nicht beschriebenes Ring-System — herstellen.

Eingegangen am 7. Oktober 1957 [A 834]

³⁷⁾ M. Bergmann u. K. Grafe, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 187, 187 [1930].