

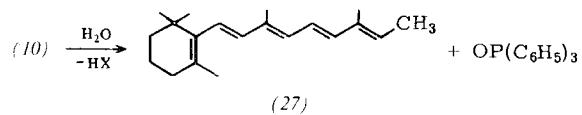
Abb. 1. Zur Hydrolyse von C_{10} -, C_{15} -, C_{20} - und C_{25} -Yliiden
($c = 2,75 \cdot 10^{-2}$ Mol/l) im Methanol/Wasser-Gemisch (4:5) bei a) 26 °C und b) 4 °C.

Ordinate: x := Molmenge verbrauchte Base/Molmenge Phosphoniumsalz.

Abszisse: Dauer der Hydrolyse t [min].

Zerfall der Phosphoniumsalze unter dem Einfluß von Alkoholaten beobachteten. Erst bei Wasserzusatz trat eine Spaltung ein, bei der immer der als Anion stabilste Rest – in unserem Fall das Trimethylcyclohexen-Derivat –

abgespalten wurde [*]. Die Haftfestigkeit dieser Reste nimmt dabei infolge der Resonanzstabilisierung mit zunehmender Kettenlänge ab. Die leichte Spaltbarkeit läßt sich präparativ verwerten. So entsteht zum Beispiel aus dem Axerophthyl-triphenylphosphoniumsalz (10)



in glatter Reaktion Axerophthen (27). Analog sind andere Carotinoid-Kohlenwasserstoffe in guter Ausbeute zugänglich.

Eingegangen am 26. November 1964 [A 433]

[*] Die gleiche Gesetzmäßigkeit bei der Spaltung quartärer Phosphoniumverbindungen beschreiben Horner [19], Zanger [20] und Schlosser [21].

[19] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel u. G. Hassel, Chem. Ber. 91, 52 (1958).

[20] M. Zanger, C. A. van der Werf u. W. E. McEwen, J. Amer. Chem. Soc. 81, 3806 (1959).

[21] M. Schlosser, Angew. Chem. 74, 291 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 266 (1962)

Neue Wege in der Chemie der Pyridazone

VON DR. K. DURY †

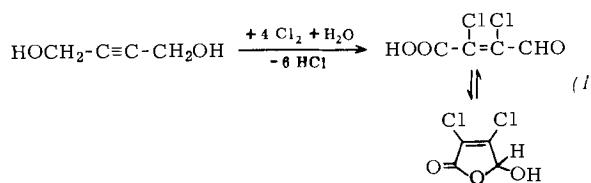
HAUPTLABORATORIUM DER BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG.,
LUDWIGSHAFEN AM RHEIN

Veröffentlicht zum 100-jährigen Bestehen der Badischen Anilin- & Soda-fabrik AG., am 6. April 1965

Ausgehend von einer neuen Synthese der Mucochlorsäure durch Chlorierung von Butindiol wird die Herstellung von 4,5-Dichlorpyridazonen beschrieben. Diese Verbindungen reagieren beispielsweise sehr leicht mit Phenolen, Alkoholen, Aminen, Säureamiden, Hydrazinen, Mercapto-Verbindungen, Aziden und Nitriten. Durch Austausch der Chloratome wurden neue, zum Teil durch biologische Wirksamkeit ausgezeichnete Stoffklassen erschlossen. Kondensations- oder Umlagerungsreaktionen führten zu neuen heterocyclischen Ringsystemen.

1. Einleitung

Mucochlorsäure (1) ist neuerdings durch Chlorierung von 2-Butin-1,4-diol, einem Großprodukt der „Reppen-Chemie“, gut zugänglich [1]. Diese polyfunktionelle γ -Aldehydsäure ist außerordentlich reaktionsfähig. Unter



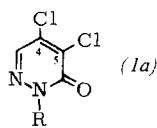
[1] K. Dury, Angew. Chem. 72, 864 (1960).

den Umsetzungen der Mucochlorsäure interessieren vor allem diejenigen, die zu Ringverbindungen führen. Speziell die Umsetzung mit Hydrazin und seinen Derivaten zu Pyridazonen könnte – in Analogie zu den Pyrazolonen [2] – zu physiologisch wirksamen Stoffen führen. In der Tat gelang es, zahlreiche Pyridazone mit interessanter pflanzenphysiologischer Wirkung zu finden, über die gesondert berichtet wird [3].

[2] Vgl. E. Jucker u. R. Süess, Helv. chim. Acta 42, 2506 (1959); Y. Nitta, F. Yoneda, T. Ohtaka u. T. Kato, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 12, 69 (1964).

[3] K. Dury u. A. Fischer, Festschrift „100 Jahre BASF – Aus der Forschung“. BASF, Ludwigshafen am Rhein 1965, S. 307.

Von den hier als Grundkörper in Frage kommenden 4,5-Dichlorpyridazonen (1a) [4] waren bisher nur einzelne Vertreter bekannt. *A. Bystrycki* und Mitarbeiter [5] hatten bereits um



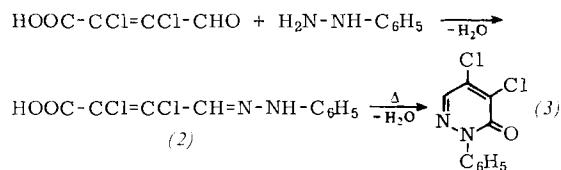
die Jahrhundertwende aus Mucobromsäure durch Umsetzung mit Hydrazinhydrat oder Phenylhydrazin erstmals 4,5-Halogenpyridazone, nämlich das 4,5-Dibrompyridazon und das entsprechende 1-Phenyl derivat erhalten. Überraschend leicht vollzog sich dabei unter Abspaltung von 2 Mol Wasser der Ringschluß zum Pyridazon derivat, so daß sich das primär entstehende offenkettige Phenylhydrazon nur schwierig fassen ließ. Ebenso glatt geht das entsprechende Semicarbazone der Mucobromsäure beim Erwärmen in Eisessig unter Abspaltung der Carbonamidgruppe quantitativ in das in 1-Stellung unsubstituierte Pyridazon über. Das analoge 4,5-Dichlorpyridazon und sein 1-Phenyl derivat wurden erst viel später bekannt [6, 7], ebenso das entsprechende 1-Methyl derivat [8].

2. Synthese von Chlorpyridazonen

Die Darstellung von 4,5-Dichlorpyridazonen gelingt durch Umsetzung von Mucochlorsäure mit Hydrazin und dessen Monoalkyl- und -arylderivaten.

Die Kondensation unter Abspaltung zweier Moleküle Wasser verläuft in den meisten Fällen glatt. Man kann das gebildete Wasser mit einem Lösungsmittel abdestillieren [9], oder man erwärmt in organischen Säuren. Eine elegante Variante der Synthese von 4,5-Dichlorpyridazonen stellt die von *H. R. Hensel* und *H. Baumann* gefundene Kondensation der Reaktionspartner in verdünnter mineralsaurer Lösung dar [10]. Man verwendet dabei direkt die Salze der Hydrazine, die bei der Reduktion der entsprechenden Diazoniumsalze anfallen. Die Ausbeuten an 4,5-Dichlorpyridazonen sind dabei meist ausgezeichnet. Die intermediär auftretenden Hydrazone der Mucochlorsäure lassen sich nur bei schonendem Arbeiten, z. B. in Alkohol bei Normaltemperatur, fassen und gehen bereits bei leichter Temperaturerhöhung unter Abspaltung eines zweiten Moleküls Wasser in Pyridazone über.

So bildet sich das Phenylhydrazon der Mucochlorsäure (2) aus den Komponenten in Alkohol bei Normaltemperatur als leuchtend gelbe Verbindung vom $F_p = 126^\circ\text{C}$, die bereits bei leichtem Erwärmen, auch in Lösung, unter Wasserabspaltung in das farblose, bei 162°C schmelzende 1-Phenyl-4,5-dichlorpyridazon (3) übergeht:



[4] Wir folgen hier der Bezeichnung, die die Analogie zu den Pyrazolonen herausstellt; vgl. *E. Jucker* u. *R. Süess* [2].

[5] A. Bystrycki u. H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 534 (1899); A. Bystrycki u. C. Herbst, ibid. 34, 1010 (1901).

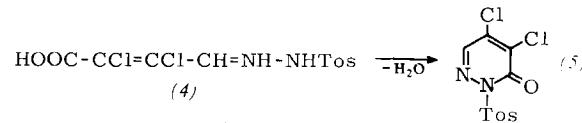
[6] J. Amer. chem. Soc. 75, 1909 (1953); US.-Pat. 2628181 (13. 4. 1949), Monsanto, Erf.: D. T. Mowry; Chem. Zbl. 1954, 4244.

[7] T. Kuraishi, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 4, 497 (1956).

[8] L. F. Wiggins, J. chem. Soc. (London) 1948, 2194.
 [9] DBP 1086238 (3. 2. 1959), BASF, Erf.; F. Reicheneder u.

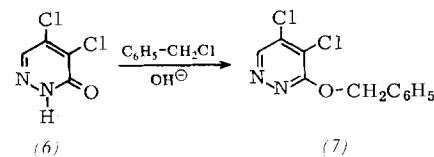
[10] US.-Pat. 3045014 (20. 6. 1960, Dtsch. Prior. 23. 6. 1959) BASF, Erf.: *H. R. Hensel u. H. Baumann*; Chem. Zbl. 1964, 22, 2662.

Acylyhydrazine bilden mit Mucochlorsäure in der Regel nur die offenkettigen Hydrazone [11, 12]. Dagegen lassen sich Sulfonylhydrazone glatt cyclisieren. So geht z.B. Tosylhydrazin über das Hydrazon (4) in die Ringverbindung (5) über.

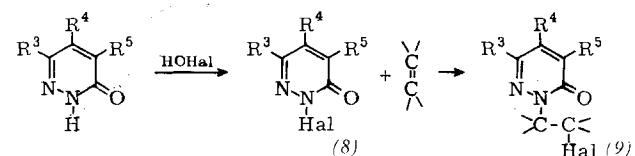


Auf diesem Wege wurden einige 1-Arylsulfonyl-4,5-dichlor-6-pyridazone dargestellt, von denen einzelne Vertreter stark fungizid sind.

Eine gewisse Erweiterung der Synthese von 4,5-Dichlorpyridazonen erreichten wir durch die Alkylierung in 1-Stellung des unsubstituierten 4,5-Dichlorpyridazons (6) mit Dialkylsulfaten oder reaktionsfähigen Halogenverbindungen. Dieser Weg wurde in der Pyridazon-Chemie bereits öfter mit Erfolg beschritten [14–17]. In manchen Fällen haben wir durch direkten Vergleich mit dem Reaktionsprodukt aus Alkylhydrazin und Mucochlorsäure einen Beweis für die angenommene Substitution am Stickstoff in 1-Stellung des Pyridazonrings führen können. In Einzelfällen ließ sich auch das durch O-Alkylierung entstehende, isomere 6-Alkoxypyridazon [z. B. (7), $F_p = 197\text{--}198^\circ\text{C}$] als Nebenprodukt fassen.



Zusätzlich fanden wir eine neue Methode zur Darstellung von in 1-Stellung substituierten Pyridazonen durch Anlagerung von 1-Halogenpyridazonen (8) an olefinische Doppelbindungen [18], z. B. an Cyclohexen zu (9). Die N-Halogenpyridazone bilden sich sehr leicht, wenn man Pyridazone mit freier NH-Gruppe in 1-Stellung



$R^3 = H, O\text{-Alk, } C_6H_5$; $R^4 = \text{Halogen}$; $R^5 = OR, H$; $\text{Hal} = Cl, Br$

[11] Vgl. jedoch *A. Bystrycki* u. *C. Herbst* [5].
 [12] Dieses Verhalten hat eine gewisse Parallele in der Pyrazolone-Chemie: Auch dort gelang es nicht, durch direkte Umsetzung von Benzhydrazid mit Acetessigester 1-Benzoyl-3-methylpyrazolon

[13] *J. Renault, C. Fauran u. F. Pellerin, Bull. Soc. chim. France*

[14] U.S.-Pat. 2 832 780 (4. 9. 1955), Warner-Lambert Pharm. Co., Erf.: J. A. Kins, Chem. Abstr. 53, 14701b (1958).

[15] Österr. Pat. 205036 (21. 12. 1957), Österr. Stickstoffwerke, Erf.: J. Holzner, R. Schärbeck; Chem. Zbl. 1961, 556.

[16] Österr. Pat. 217467 (25. 8. 1959), Österr. Stickstoffwerke, Erf.: R. Schonbeck u. F. Kleinstein; Chem. Zbl. 1961, 14, 1588.

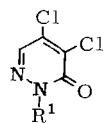
[17] R. Schönbeck, T. Kato et al., Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)

[17] R. Schonbeck, F. Kato et al., Chem. pharmaco. Bull. (Tokyo) 12, 69 (1964).
 [18] Franz. Pat. 1 330 399 (19. 7. 1962), BASF, Erf.: *F. Reichen-
 eder u. K. Durum*, Chem. Abstr. 59, 14005d (1963).

mit Hypohalogeniten umsetzt [19]. Diese bisher unbekannten Verbindungen sind, besonders in reiner Form, oft überraschend gut beständig.

Während man sonst in der Pyridazon-Chemie in der Regel zunächst halogenfreie Grundkörper erhält, die

Tabelle 1. 4,5-Dichlorpyridazone



R ¹	Fp [°C] unkorr.
H [a]	203–204
CH ₂ –OH	104–105
CH ₂ –Cl	70–71
CH ₂ –OAc [a, b]	87–89
CH ₂ –OOC–C ₆ H ₅ [a, b]	97–99
CH ₂ –Morpholino	125
CH ₂ –NH–C ₆ H ₅	62–63
CH ₂ –3,4-Cl ₂ -Anilino	165–166
CN [b]	103–104
CH ₂ –N–4,5-Cl ₂ -Pyridazonyl	221–222
CH ₃ [a, b]	134–144
C ₂ H ₅ [a, b]	49–51
CH ₂ –CH ₂ –OH [a]	54–55
CH ₂ –CH ₂ –NH ₂ ·HCl [a]	248 (Zers.)
CH ₂ –CH ₂ –N–Pyrrolidinyl [b]	80–81
CH ₂ –COOC ₂ H ₅ [b]	91–92
CH(CH ₃) ₂ [a]	69–70
CH ₂ –CH ₂ –CN [a]	102–103
CH ₂ –CH ₂ –CONH ₂	166–168
CH ₂ –CH ₂ –CO–NHCH ₃	146–148
CH ₂ –CH ₂ –COOH	128–130
CH ₂ –CH ₂ –CO–C ₆ H ₅	100–101
CH=CH–CO–C ₆ H ₅	161–162
CH(CH ₃)–COOC ₂ H ₅ [b]	25–27
n-Butyl [a]	< 20
Isobutyl [a]	37–38,5
sek.-Butyl [a]	34–36
tert.-Butyl [a]	67–68
Tetraacetyl-glucosyl [b]	164–165
Cyclopentyl [a]	62–63
Cyclohexyl [a]	89–90
4-Methyl-cyclohexyl [a]	70–71
Cycloheptyl [a]	47–48
Cyclooctyl [a]	58–59
Perhydro-4,7-methanoindenyl [a]	92–100
–CH ₂ –C ₆ H ₅ [a, b]	87–89
–CH ₂ –CH ₂ –C ₆ H ₅ [a]	124–125
CH ₂ –Furyl [a]	78–80
Phenyl [a]	161–162
m-Cl-Phenyl [a]	199–200
p-Cl-Phenyl [a]	270
m-NO ₂ -Phenyl [a]	210–212
m-SO ₃ Na-Phenyl [a]	—
p-SO ₃ H-Phenyl [a]	270
p-SO ₂ NH ₂ -Phenyl [a]	267–268
3,4-Cl ₂ -Phenyl [a]	223 (Zers.)
p-Tolyl [a]	147
m-Tolyl [a]	119–120
α-Naphthyl [a]	198
2-Chlorcyclohexyl [c]	133–134
4-Cl-Tricyclo[2.2.1.0 ^{2,6}]hept-3-yl [c]	118–121
2-Chlorcyclooctyl [c]	96–97
2-Bromcyclooctyl [c]	162–163
2-Chlorcyclooct-5-enyl [c]	151–153
2-Chlorcyclododecyl [c]	87–89
N-Methyl-4-piperidinyl·HCl [a]	310
N-Methyl-4-piperidinyl·CH ₃ J [a]	280
Benzimidazol-2-yl [a]	259–260
Benzthiazol-2-yl [a]	216–218

[a] Darstellung aus Hydrazin und Mucochlorsäure.

[b] Darstellung durch Alkylierung eines Pyridazons mit freier 1-Stellung.

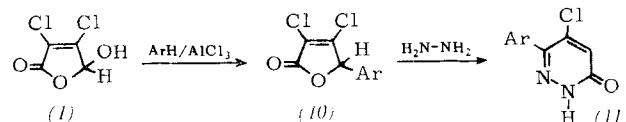
[c] Darstellung durch Anlagerung eines 1-Halogenpyridazons an ein Olefin.

[19] DBP 1122069 (30. 12. 1960), BASF, Erf.: F. Reicheneder u. K. Dury; Chem. Zbl. 1962, 12841.

vor der weiteren Umsetzung, meist mit Phosphorpentachlorid, halogeniert werden müssen [20], fallen hier also halogensubstituierte Pyridazone unmittelbar an.

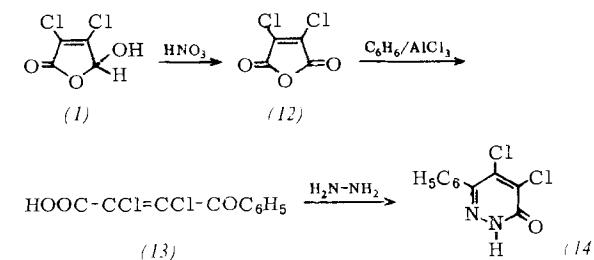
Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die nach den verschiedenen Methoden dargestellten 4,5-Dichlorpyridazone. Weitere halogenhaltige Pyridazone kann man mittelbar aus Mucochlorsäure gewinnen:

a) Die Friedel-Crafts-Kondensation von Mucochlorsäure (1) mit Aromaten führt zu Aryl-dichlorcrotonlactonen (10) [21]. Bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf (10) entstehen in komplizierter Reaktion unter Eliminierung eines Chloratoms in guten Ausbeuten 3-Aryl-4-chlorpyridazone (11) [22].

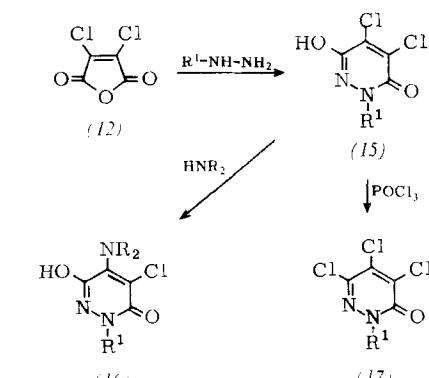


Diese Verbindungen lassen sich in 1-Stellung alkylieren oder tosylieren. Da das Chloratom in 4-Stellung leicht austauschbar ist, werden weitere Derivate zugänglich.

b) Die Umsetzung von Dichlormaleinsäure oder ihrem Anhydrid (12) – gewonnen aus Mucochlorsäure durch Oxydation mit Salpetersäure [23] – mit Benzol nach



Friedel-Crafts führt zu Phenylmucochlorsäure (13), die mit Hydrazinhydrat 3-Phenyl-4,5-dichlor-6-pyridazone (14) ergibt. Dieses zeigt die gleiche Reaktionsfähigkeit wie die in 3-Stellung unsubstituierte Verbindung.



[20] Nach F. Ach, Liebigs Ann. Chem. 253, 44 (1889), tritt das Halogenatom bevorzugt in 5-Stellung ein.

[21] V. Ettel, M. Semonsky u. V. Zikan, Chem. Listy 46, 232, 634 (1952).

[22] Belg. Pat. 630379 (29. 3. 1963), BASF, Erf.: F. Reicheneder u. K. Dury.

[23] A. Salmony u. H. Simonis, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2588 (1905).

c) Nachdem bereits *J. Druey* und Mitarbeiter [24, 25, 30] Maleinsäure und deren Monochlorderivat mit Hydrazinen in Salzsäure zu Pyridazonerivaten kondensiert haben, konnten wir schließlich auch Dichlormaleinsäure und ihr Anhydrid mit Hydrazinen zu 3-Hydroxy-4,5-dichlor-6-pyridazonen (15) umsetzen, die ihrerseits als Ausgangsprodukte für mannigfaltige Synthesen dienen. Aus (15) erhält man durch Umsetzung mit Aminen Verbindungen der Formel (16); durch Halogenierung, z. B. mit Phosphoroxychlorid, entstehen 3,4,5-Trichlorpyridazone (17).

3. Umsetzungen mit 4,5-Dichlorpyridazonen

Die 4,5-Dichlorpyridazone enthalten die charakteristische Gruppierung $-\text{CO}-\text{C}(\text{Cl})=\text{C}-\text{Cl}$ der β -Chlorvinylketone. Als cyclische vinylogen Säurechloride, deren trans-Struktur *W. R. Benson* und *A. E. Pohland* [26] nachgewiesen haben, können sie das Chloratom in 4-Stellung leicht nucleophil austauschen. Diese besondere

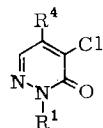


Tabelle 2. Amino-chlorpyridazone

R ¹	R ⁴	Fp [°C] unkorr.
H	NH ₂	352
CH ₃	NH ₂	203–204
C ₂ H ₅	NH ₂	217
CH ₂ –CH ₂ –CN	NH ₂	195–198
CH ₂ –COOH	NH ₂	253–255
CH ₂ –CH ₂ –OH	NH ₂	178–180
(CH ₂) ₃ –O–CH ₃	NH ₂	137–138
Phenyl	NH ₂	205–206
3-Cl-Phenyl	NH ₂	214–216
4-Cl-Phenyl	NH ₂	254–256
4-CH ₃ -Phenyl	NH ₂	226
4-CH ₃ -2-NH ₂ -Phenyl	NH ₂	220–222
4-OCH ₃ -Phenyl	NH ₂	279–280
4-COOH-Phenyl	NH ₂	—
4-SO ₂ NH ₂ -Phenyl	NH ₂	—
4-SO ₂ NHCH ₃ -Phenyl	NH ₂	262–264
α -Naphthyl	NH ₂	207–209
Cyclohexyl	NH ₂	224–225
Cyclooctyl	NH ₂	178–179
N-Methyl-piperidyl·HCl	NH ₂	296–297
Glucosyl	NH ₂	178–180
H	NH–CH ₃	252–253
H	NH–C ₂ H ₅	198–200
H	NH–C ₆ H ₅	246–247
H	NH–4-CH ₃ -Phenyl	203–206
H	NH–4-OCH ₃ -Phenyl	242–243
H	NH–Cyclohexyl	—
CH ₂ –CH ₂ –CN	NH–iso-Propyl	91–92
C ₆ H ₅	NH–Cyclooctyl	80–81
H	N(CH ₃) ₂	200–201
H	N(C ₂ H ₅) ₂	119
H	N(CH ₃) ₂ –CH ₂ –C ₆ H ₅	172–173
CH ₃	Morpholino	104–106
C ₆ H ₅	N(C ₂ H ₅) ₂	107–108
C ₆ H ₅	Pyrrolidinyl	148–149
C ₆ H ₅	1-Piperazinyl	143–144
C ₆ H ₅	2,6-Dimethylmorpholino	126

[24] K. Eichenberger, A. Staehelin u. J. Druey, Helv. chim. Acta 37, 837 (1954).

[25] Belg. Pat. 566178 (29. 9. 1958), Ciba, Erf.: J. Druey et al.; Chem. Zbl. 1961, 9520.

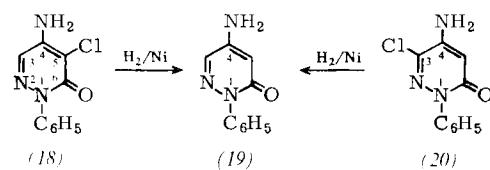
[26] W. R. Benson u. A. E. Pohland, J. org. Chemistry 29, 385 (1964).

Reaktivität des Chloratoms in β -Stellung zur CO-Gruppe ermöglicht die Verwendung des 4,5-Dichlorpyridazon-Restes als Reaktivkomponente in neuartigen Reaktivfarbstoffen [27, 28].

Wir haben durch Umsetzung der 4,5-Dichlorpyridazone mit Ammoniak und mit primären und sekundären Aminen Amino-chlorpyridazone hergestellt (Tabelle 2).

Die Basizität dieser Verbindungen ist nur sehr schwach ausgeprägt. Sie bilden zwar mit konzentrierten Säuren Salze. Diese gleichen aber mehr Additionsverbindungen und dissoziieren sehr leicht in die Ausgangsverbindungen. So läßt sich z. B. das Hydrochlorid von (18) in konzentrierter Salzsäure herstellen. Versucht man jedoch, es zu isolieren, so erhält man unter Abspaltung von Chlorwasserstoff wieder die freie Base.

Bei der Synthese des 1-Phenyl-4,5-aminochlorpyridazons aus 1-Phenyl-4,5-dichlorpyridazon beobachtet man das Auftreten zweier Isomerer, denen entweder die Konstitution eines 1-Phenyl-4-amino-5-chlorpyridazons oder eines 1-Phenyl-4-chlor-5-aminopyridazons zukommt. Das in weitaus größerer Menge entstehende Isomere mit dem Fp = 205–206 °C haben wir durch reduktive Enthalogenierung nach der Methode von *Ch. Grundmann* [29] in ein 1-Phenyl-amino-6-pyridazon übergeführt, das identisch war mit dem Enthalogenungsprodukt (19) des bereits beschriebenen [30] 1-Phenyl-3-chlor-4-amino-6-pyridazons (20). Damit war für dieses Isomere die Struktur (18) festgelegt, und es war auch bewiesen, daß dem Chloratom in 4-Stellung eine bevorzugte Beweglichkeit zukommt.



Das Amin (18) sowie einige andere Amino-chlorpyridazone zeigen eine interessante pflanzenphysiologische Wirksamkeit [3, 31]. Dies veranlaßte uns, die wirksame Verbindung abzuwandeln. Zum Beispiel haben wir mehrere Acylderivate dargestellt [32], die aus den Aminopyridazonen trotz ihrer nicht sehr ausgeprägten Basizität mit Säurechloriden oder -anhydripen glatt erhalten werden.

Durch Kondensation der Aminopyridazone mit Säureamiden unter dem Einfluß von Phosphoroxychlorid haben wir schließlich noch eine Reihe von Amidinen hergestellt [33].

4. Diazoniumpyridazone

Während sich Monoalkylpyridazone (21) glatt mit salpetriger Säure zu N-Nitrosoderivaten (22) umsetzen, verläuft die Einwirkung von salpetriger Säure auf 4-Amino-5-chlorpyridazone (23) völlig anders: In einer

[27] Vgl. H. R. Hensel u. G. Lützel, Angew. Chem. 77, 303 (1965).

[28] DBP. 1135115 (25. 6. 1959), BASF, Erf.: H. R. Hensel, H. Baumann, K. Dury u. W. Federkiel, Chem. Abstr. 58, 2526a (1963).

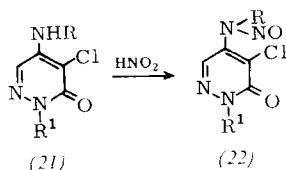
[29] Ch. Grundmann, Chem. Ber. 81, 1 (1948).

[30] K. Meier, B. H. Ringier u. J. Druey, Helv. chim. Acta 37, 523 (1954).

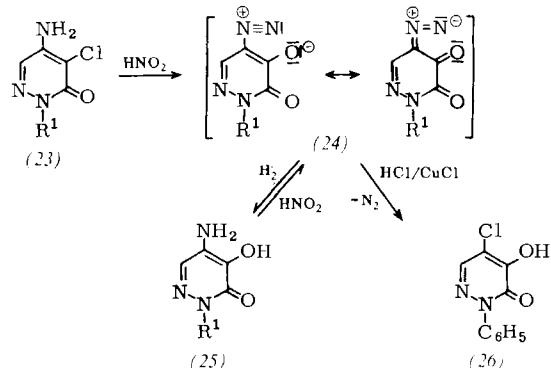
[31] DBP. 1105232 (21. 11. 1958), BASF, Erf.: F. Reicheneder, K. Dury u. A. Fischer; Chem. Zbl. 1961, 14805.

[32] DBP. 1107998 (19. 3. 1960), BASF, Erf.: F. Reicheneder, K. Dury, H. Stummeyer u. A. Fischer, Chem. Zbl. 1961, 16982.

[33] Belg. Pat. 615519 (24. 9. 1962), BASF, Erf.: F. Reicheneder, K. Dury, H. Stummeyer u. A. Fischer; Zur Methode vgl. H. Bredebeck, R. Gompper, K. Klemm u. H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 (1959).



bisher nur an aromatischen Aminen beobachteten Reaktion reagieren diese Amino-chlorpyridazone – analog der Bildung von Chinondiaziden – unter Eliminierung des der Aminogruppe benachbarten Chloratoms zu gelben Diazonium-dioxo-Verbindungen (24) [34]. Die Analogie mit den Chinondiaziden zeigt sich ferner darin, daß bei dieser Diazotierung an Stelle von Halogen auch andere Nachbargruppen, z.B. Alkoxygruppen, eliminiert werden [35].

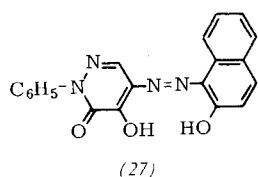


Aus den 5-Aminoverbindungen erhält man ganz entsprechend die isomeren Diazonium-enolbetaine, die ebenso wie (24) gut kristallisieren und überraschend beständig sind.

Bei der Reduktion gehen die Diazoniumverbindungen in Amino-hydroxypyridazone (25) über, die sich mit salpetriger Säure wieder in die Diazoniumpyridazone verwandeln lassen. Bei der Sandmeyer-Reaktion erhält man Halogen-hydroxypyridazone, z.B. aus (24) mit $R = C_6H_5$ das 1-Phenyl-4-chlor-5-hydroxypyridazon (26). Mit Phenolen kuppeln die genannten Diazoniumverbindungen wie aromatische Diazoniumsalze zu einem neuen Typ von ortho-Hydroxy-Azofarbstoffen. Aus (24), $R^1 = C_6H_5$, und β -Naphthol entsteht z.B. der purpurrote Farbstoff (27), den man durch „Nachmetallisieren“ in einen lichtechten Farbstoff überführen kann [36].

Die Diazotierung und Kupplung der Amino-halogenpyridazone kann als empfindliche Farbreaktion zum Nachweis solcher Aminopyridazone – auch in biologischem Material – benutzt werden [37].

Die Bildung solcher beständiger und kupplungsfähiger Diazoniumverbindungen setzt eine gewisse Aromatizität der



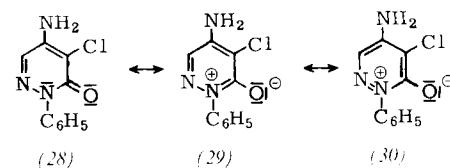
[34] DBP. 1102162 (28. 4. 1959), BASF, Erf.: F. Reicheneder u. K. Dury; Chem. Zbl. 1961, II 903.

[35] Vgl. K. Holzach: Die aromatischen Diazoverbindungen. Enke, Stuttgart 1947, S. 84.

[36] Franz. Pat. 1352341 (22. 2. 1963), BASF, Erf.: O. Kaufmann u. K. Dury.

[37] N. Drescher, Festschrift „100 Jahre BASF – Aus der Forschung“. BASF, Ludwigshafen am Rhein 1965, S. 317.

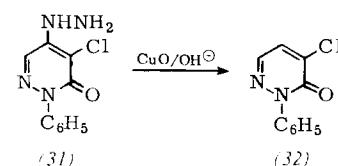
Amino-halogenpyridazone voraus. Dies stimmt überein mit einer Forderung von F. Arndt über die Aromatizität „carbonamidhaltiger Sechsringe“ [38]. Für das 1-Phenyl-4-amino-5-chlor-6-pyridazon kann man die polaren Grenzstrukturen (28) bis (30) annehmen.



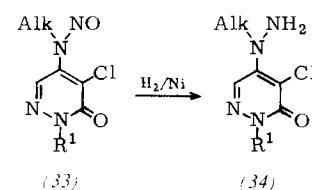
5. Hydrazin- und Azid-Derivate

Hydrazinhydrat gibt bei der Einwirkung auf 4,5-Dichlorpyridazone bei gelindem Erwärmen 4-Hydrazino-5-chlor-6-pyridazone, die mit Aldehyden und Ketonen gut kristallisierende Hydrazone bilden. Die Hydrazingruppe tritt dabei erwartungsgemäß in 4-Stellung ein. Mit salpetriger Säure erhält man aus einem solchen Hydrazinopyridazon ganz glatt das entsprechende 4-Azido-5-chlorpyridazon als blaßgelbe lichtempfindliche Substanz. Die Verbindung kann auch aus Dichlorpyridazon direkt mit Natriumazid in Aceton/Wasser oder Dimethylformamid/Wasser erhalten werden. Die vorsichtige Hydrierung der Azidgruppe führt zu den bekannten 4-Amino-5-chlorpyridazonen (23), womit die Konstitution bewiesen ist.

Trotz einer gewissen Analogie der Dichlorpyridazone zum 2,3-Dichlornaphthochinon, das mit Natriumazid leicht beide Chloratome gegen den Azidrest austauscht [39], gelang es nicht, im 4,5-Dichlorpyridazon-Molekül auch das zweite Chloratom in 5-Stellung durch den Azidrest zu ersetzen. Läßt man auf 4-Hydrazinopyridazone nach einer Methode von L. F. Armarego [40] Kupferoxyd in Sodalösung bei gelinder Wärme einwirken, so wird der Hydrazinrest unter Abspaltung von Stickstoff durch Wasserstoff ersetzt. Aus dem 1-Phenyl-4-hydrazino-5-chlor-6-pyridazon (31) entsteht auf diese Weise glatt das 1-Phenyl-5-chlor-6-pyridazon (32).



Alkylhydrazin-Derivate der Pyridazonereihe (34) sind aus den Monoalkylaminopyridazonen über die N-Nitroso-Verbindungen (33) durch Reduktion zugänglich:

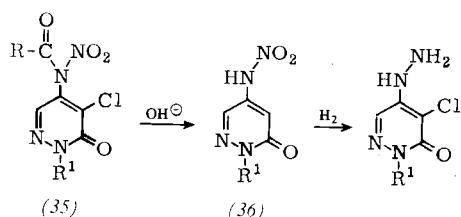


[38] F. Arndt, L. Loewe u. L. Ergener, Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul 13 A, 103 (1948); Chem. Abstr. 43, 579a (1949); vgl. J. Druey [24].

[39] K. Fries u. P. Ochwat, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1299 (1923).

[40] L. F. Armarego, J. appl. Chem. 11, 70 (1961).

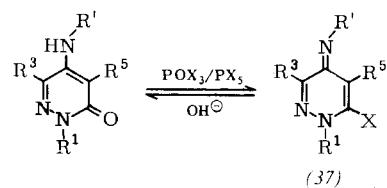
Schließlich gelangt man, ausgehend von Acylaminopyridazonen, mit starker Salpetersäure über die entsprechenden Acylnitramine (35) oder über die daraus durch Verseifung der Acylgruppe entstehenden freien Nitraminopyridazone (36) und deren Reduktion ebenfalls zu 4-Hydrazinopyridazonen:



Die 4-Hydrazino-5-chlorpyridazone zeigen – insbesondere dann, wenn in 1-Stellung ein Phenyl- oder Cycloalkylrest steht – bemerkenswerte pflanzenphysiologische Eigenschaften [41]. Vor kurzem haben auch R. N. Castle und Mitarbeiter [42] einige 4-Hydrazinopyridazone und ihre Umsetzungsprodukte mit Aldehyden und Ketonen beschrieben, die auf ihre Wirksamkeit gegen Tumoren geprüft werden sollen.

6. Pyridazon-imine

Ebenso wie sich die 4-Halogen-6-pyridazone als cyclische β -Chlorvinylketone oder als cyclische vinylogen Säurechloride betrachten lassen, kann man die 4-Aminopyridazone als cyclische vinylogen Säureamide auffassen. Entsprechend der Bildung von Amidchloriden aus Säureamiden entstehen aus 4-Amino-6-pyridazonen bei der Einwirkung von Phosphorhalogeniden die vinylogen Amidchloride (37), nämlich 6-Halogen-pyridazon-4-imine [43]. In diesen 6-Halogen- bzw. 5,6-Dihalogen-pyridazon-4-iminen ist das zuletzt eingetretene Halogenatom in 6-Stellung außerordentlich reaktionsfähig. In



ihrem chemischen Verhalten gleichen die neuen Verbindungen sehr den Amidchloriden. Die Verseifung führt zu dem ursprünglichen Pyridazon zurück. Mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen, Hydrazinen, Alkoholen und SH-Verbindungen gelingt leicht ein nucleophiler Austausch des Halogens. Außerdem lässt sich das Halogen in 6-Stellung mit Nitriten durch die Nitrogruppe substituieren. Bemerkenswert ist weiterhin die gegenüber den ursprünglichen Aminopyridazonen gesteigerte Basizität der 6-Halogenpyridazon-4-imine, die es gestattet, definierte Salze zu fassen.

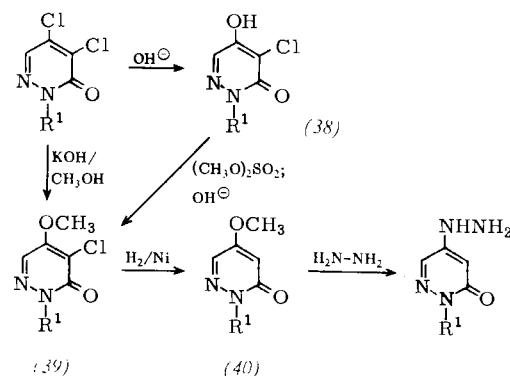
[41] Franz. Pat. 1321672 (24. 3. 1962), BASF, Erf.: F. Reicheneder, K. Dury u. A. Fischer.

[42] R. N. Castle, W. M. Osner u. D. L. Aldons, J. pharm. Sci. 52, 539 (1963).

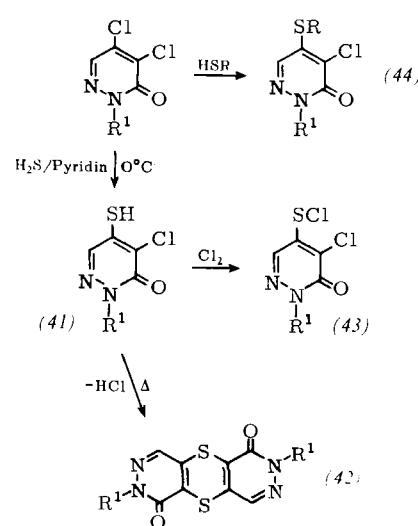
[43] Belg. Pat. 645360 (18. 3. 1964), BASF, Erf.: F. Reicheneder u. K. Dury.

7. Einführung anderer Reste

Ähnlich wie mit Ammoniak und Aminen lässt sich das Chloratom in 4-Stellung des Pyridazonringes außerordentlich leicht mit wässriger Lauge oder mit Alkoholen durch die Hydroxy- (38) bzw. durch eine Alkoxygruppe (39) substituieren. Für Untersuchungen auf ihre pflanzenphysiologische Wirksamkeit haben wir eine große Zahl solcher Derivate hergestellt [44]. Durch reduktive Enthalogenierung kann man die halogenfreien 4-Hydroxy- bzw. 4-Alkoxy-pyridazone (40) gewinnen, bei denen die phytotoxische Wirkung völlig verschwunden ist.



Noch leichter verläuft die nucleophile Substitution des Chloratoms durch Schwefelwasserstoff oder Mercaptoverbindungen [45]. Läßt man z. B. auf 1-Phenyl-4,5-dichlor-6-pyridazone in Pyridin/Wasser unter Kühlung Natriumsulfid einwirken, so erhält man in glatter Reaktion und guter Ausbeute das 1-Phenyl-4-mercaptop-5-chlor-6-pyridazone (41). Unter weniger schonenden Bedingungen kommt es jedoch zur zusätzlichen Substitution in 5-Stellung. Man erhält dann leicht – übrigens auch mit Natriumrhodanid, Natriumthiosulfat oder Thioharnstoff – unter Verknüpfung zweier Pyridazonreste durch Schwefelbrücken ein Dipyridazo[4,5-*b*:4,5-*e*]

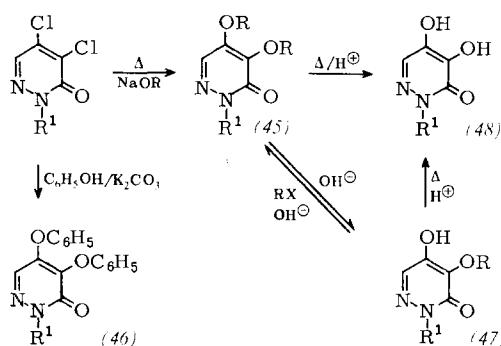


[44] Belg. Pat. 607934 (7. 9. 1961), BASF, Erf.: F. Reicheneder, K. Dury, A. Fischer u. H. Stummeyer.

[45] In dieser gesteigerten Reaktionsfähigkeit gegenüber SH-Verbindungen sehen wir eine mögliche Ursache für die bakterizide und fungizide Wirksamkeit der 4,5-Dichlorpyridazone; wahrscheinlich blockieren sie die SH-Gruppe von Zellfermenten [6].

-1,4-dithiin-1,6-dion (42). Derartige „Dithiin-pyridazone“ haben auch *R. N. Castle* und Mitarbeiter [46, 47] vor kurzem durch Umsetzung von Dichlorpyridazonen mit Natriumsulfid dargestellt. Das Mercaptopyridazon (41) bildet beständige Schwermetallsalze. Durch Einwirkung von Chlor lässt es sich leicht in ein Sulfensäurechlorid (43) überführen. Analog kann man durch vorsichtige Einwirkung von Mercaptanen und Thiophenolen auf Dichlorpyridazone die Monoalkylthio- bzw. -phenylthiochlorpyridazone (44) erhalten. Bei etwas energischerer Einwirkung von Mercaptoverbindungen erhält man aus 4,5-Dichlor-6-pyridazonen sehr leicht unter Eliminierung beider Chloratome die 4,5-Dialkylthio- bzw. -phenylthio-Verbindungen.

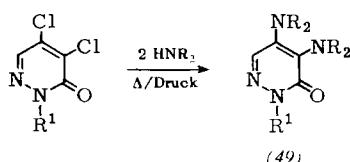
Ähnlich, jedoch unter wesentlich energischeren Bedingungen, liefern 4,5-Dichlorpyridazone mit überschüssigem Alkoholat bzw. Phenolat die 4,5-Dialkoxy- (45) bzw. -phenoxyverbindungen (46). Neben den 4,5-Dialkoxypyridazonen entstehen oft noch 4-Hydroxy-5-alkoxypyridazone (47).



Die Alkylierung der 4-Hydroxy-5-alkoxypyridazone führt ebenfalls zu den 4,5-Dialkoxypyridazonen (45). Auf diesem Weg gelingt es auch, Verbindungen mit verschiedenen Alkoxyresten zu erhalten, die bei der Prüfung ihrer Phytotoxizität Einblicke in die Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung erlauben.

Die 4,5-Dialkoxypyridazone (45) lassen sich zu den 4,5-Dihydroxypyridazonen (48) verseifen, die als Reduktone der Pyridazonereihe betrachtet werden können. Hiermit stehen ihre Eigenschaften, insbesondere ihr ausgeprägtes Reduktionsvermögen, in bestem Einklang. Mit Phenolen reagieren die 4,5-Dichlorpyridazone noch leichter als mit Alkoholen. Dabei werden beide Halogenatome eliminiert. 1-Phenyl-4,5-dichlorpyridazon, in überschüssigem Phenol mit Kaliumcarbonat gekocht, ergibt z. B. ganz glatt das 1-Phenyl-4,5-diphenoxy-6-pyridazon (46).

Der Austausch beider Halogenatome gegen primäre oder sekundäre Amine zu 4,5-Diaminopyridazonen (49) be-

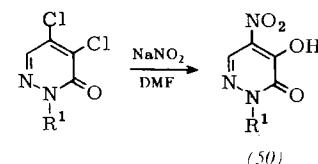


[46] *R. N. Castle u. K. Kaji*, Naturwissenschaften 51, 38 (1964).
 [47] Vgl. *R. N. Castle u. K. Kaji*, Tetrahedron Letters (London) 1962, 393.

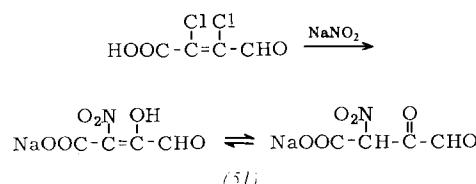
reitet größere Schwierigkeiten und gelingt nur unter Druck bei sehr hohen Temperaturen. Das 4,5-Diamino-6-pyridazon selbst lässt sich allerdings auf diese Weise nicht gewinnen [48]. Zu seiner Herstellung bietet sich jedoch ein anderer Weg (siehe Abschn. 8).

8. Nitro-hydroxypyridazone

Die Umsetzung von 4,5-Dichlorpyridazonen mit Natriumnitrit in Dimethylformamid (DMF) führt unter Eliminierung beider Chloratome außerordentlich leicht zu 4-Nitro-5-hydroxypyridazonen (50).

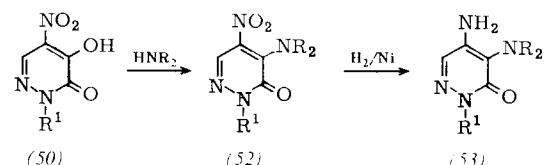


Offensichtlich besteht eine gewisse Parallele zur Mucochloräure, die mit Natriumnitrit das Natriumsalz der 2-Nitro-3-oxo-bernsteinaldehydsäure (51) liefert [49]:



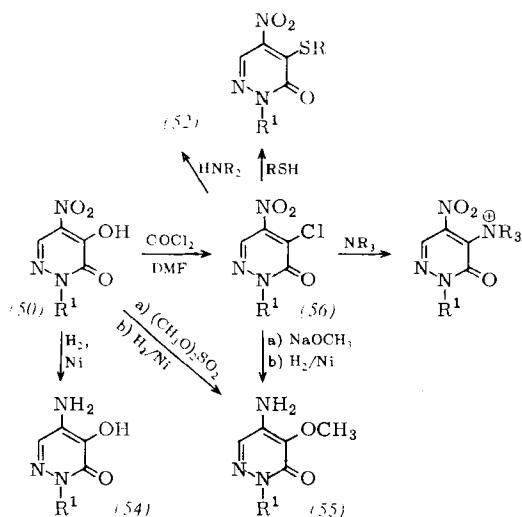
Auch in der Reihe der Halogenchinone geht z. B. Chloranil mit Natriumnitrit in das 2,5-Dinitro-3,6-dihydroxy-1,4-benzochinon, die sogenannte „Nitranilsäure“ über [50].

Die 4-Nitro-5-hydroxypyridazone (50) bilden als stark saure Enole sehr leicht Salze. Das Ammoniumsalz und einige Aminsalze gehen beim Erwärmen in die 4-Nitro-5-amino-Verbindungen (52) über, die dann leicht katalytisch oder mit Zinkstaub zu den 4,5-Diamino-6-pyridazonen (53) reduziert werden können. Auf diesem Weg haben wir eine ganze Reihe von Diaminopyridazonen erhalten.



Ferner lassen sich aus den Nitro-hydroxypyridazonen reduktiv sehr leicht die Amino-hydroxy- (54) bzw. Amino-methoxypyridazone (55) erhalten. Der Ersatz der Hydroxygruppe durch Halogen wiederum führt zu den Nitrochlorverbindungen (56). Diese sind wegen der Beweglichkeit des stark aktivierten Halogenatoms sehr reaktiv.

[48] *R. N. Castle u. W. S. Seese*, J. org. Chemistry 23, 1534 (1958).
 [49] *P. E. Fanta, R. A. Stein u. R. M. W. Rickett*, J. Amer. chem. Soc. 80, 4577 (1958).
 [50] *R. Nietzki*, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 2147 (1877); 20, 2116 (1887).

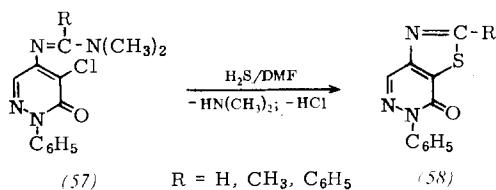


Interessant ist die Tatsache, daß bei der Chlorierung des in 1-Stellung phenylsubstituierten Nitro-hydroxypyridazons und anschließender Umsetzung des gebildeten Nitro-chlorpyridazons mit Natriummethylat nach der Reduktion zwei stellungsisomere Amino-methoxypyridazone auftreten, die bei der Diazotierung ein 4-Diazonium- oder 5-Diazoniumpyridazon ergeben. Diese sind ihrerseits wiederum aus 1-Phenyl-4-amino-5-chlor- bzw. 1-Phenyl-4-chlor-5-aminopyridazon zugänglich. Das zeigt, daß bereits in der Ausgangsverbindung, dem 3-Nitro-5-hydroxypyridazon, ein geringer Teil der isomeren 4-Hydroxy-5-nitro-Verbindung vorliegen muß.

9. Heterocyclische Ringsysteme

Ausgehend von Acylderivaten der 4,5-Aminochlorpyridazone konnten wir durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff als neues heterocyclisches Ringsystem das Pyridazo-thiazol gewinnen.

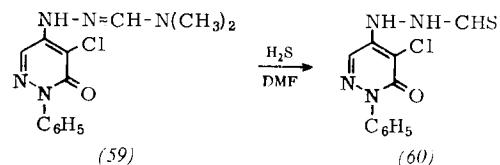
Amidine lassen sich mit Schwefelwasserstoff leicht in Thiocarbonsäureamide überführen [51]. Läßt man nun auf ein Amidin des 1-Phenyl-4-amino-5-chlor-6-pyridazons, z. B. auf das N-(1-Phenyl-6-pyridazon-4-yl)-N,N'-dimethylformamidin [57], R = H, Schwefelwasserstoff in Dimethylformamid (DMF) einwirken, so bildet sich unter Thiolyse und gleichzeitiger Abspaltung von Chlorwasserstoff das Thiazolderivat (58).



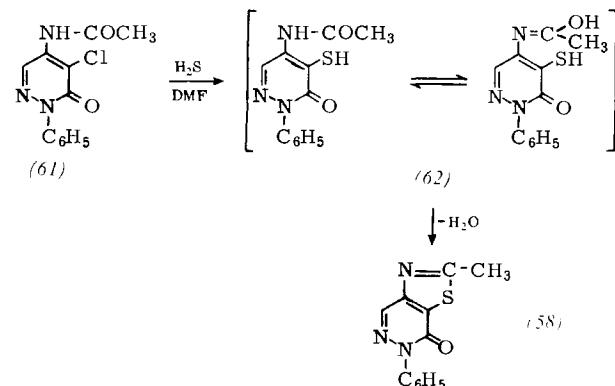
Aus dem isomeren 4-Chlor-5-aminopyridazon kann man – gleichfalls über ein Amidin – durch Thiolyse das zu (58) isomere Thiazolopyridazon erhalten.

Bei dem entsprechenden Amidazon (59) führt dagegen die Einwirkung von Schwefelwasserstoff nur zu dem offenen Thioformylhydrazin (60).

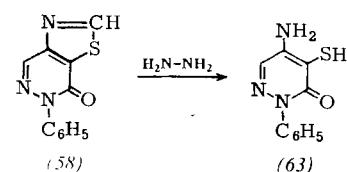
[51] DAS 1168897 (4. 5. 1962), BASF, Erf.: H. Eilingsfeld u. H. Weidinger.



Die Thiazolderivate bilden sich auch direkt aus den Acyaminopyridazonen, z.B. dem Acetyl derivat (61), durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff in Dimethylformamid. Das Zwischenprodukt (62) spaltet unter den Reaktionsbedingungen sofort Wasser ab. Dies deutet darauf hin, daß das sonst wenig reaktionsfähige Halogenatom der 4,5-Aminochlorpyridazone durch Acylierung aktiviert wird. Möglicherweise wird auch bei den Amidinderivaten zuerst das Halogenatom durch Schwefelwasserstoff substituiert, worauf dann erst Thiolyse eintritt.

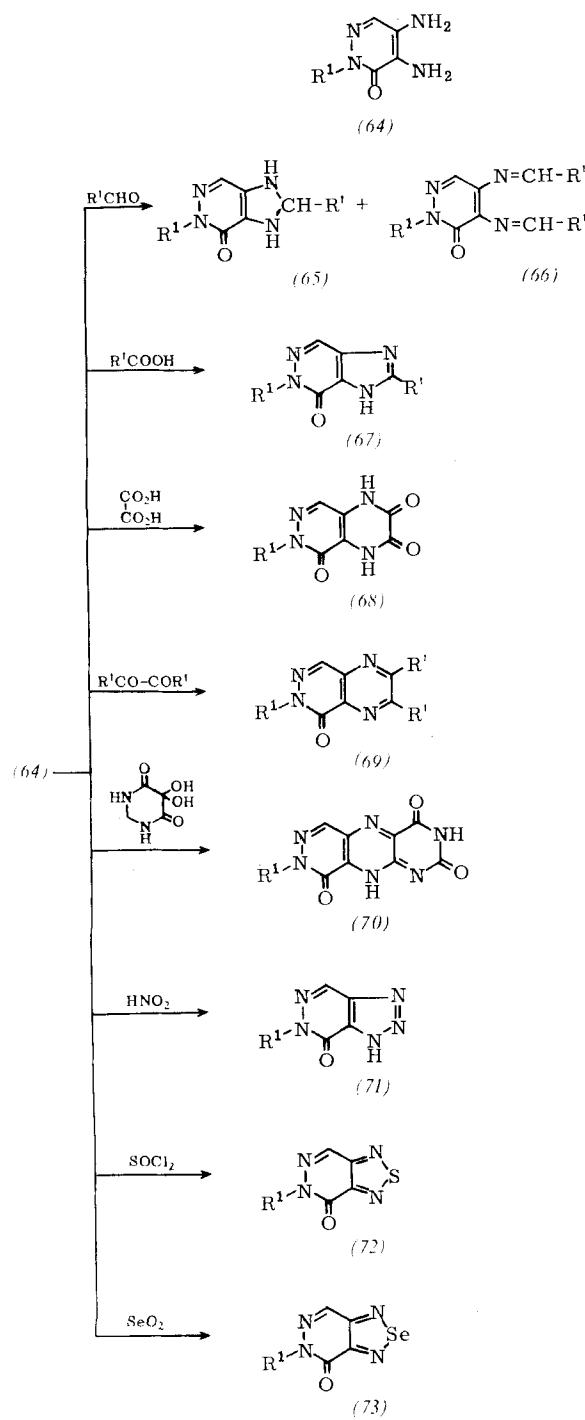


Bei der Hydrazinolyse der Pyridazo-thiazole wie z.B. (58) bildet sich unter Sprengung des Thiazolrings das Amino-mercaptopypyridazon (63).

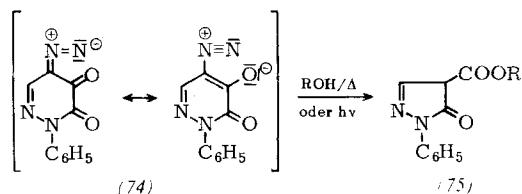


Einen weiteren bequemen Zugang zu Diheterocyclen der Pyridazonreihe eröffnen die nunmehr leicht zugänglichen 4,5-Amino-hydroxy- und insbesondere die 4,5-Diaminopyridazone (64). Während Aldehyde mit 4,5-Diaminopyridazonen die Kondensationsprodukte (65) und (66) ergeben, gelangt man mit organischen Säuren zu Pyridazo-imidazolen (67), die wegen ihrer Verwandtschaft zu den natürlich vorkommenden Purinen von Interesse sind. Oxalsäure oder α -Diketone sowie Chloral, das man nach der Methode von F. Bergmann [52] zur Darstellung von 6-Hydroxypyridinen einsetzen kann, liefern pterinähnliche Derivate (68), (69). Mit Alloxan erhält man ein „Alloxazin“ (70). Durch Einwirkung von salpetriger Säure entsteht ein Triazolo-pyridazon (71), während Thionylchlorid oder Selendioxyd ein Thia- (72) bzw. Selenadiazol(Derivat (73) ergeben.

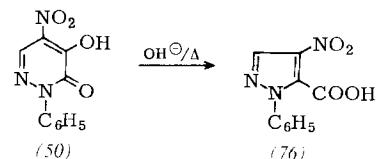
[52] F. Bergmann, M. Tamari u. H. Ungar-Waron, J. chem. Soc. (London) 1964, 565.



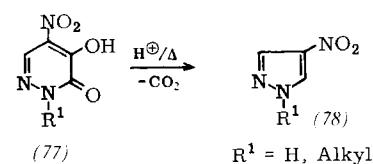
entsprechenden Pyrazoloncarbonsäuren (75). Die gesteigerte Reaktivität der Diazoniumpyridazone gegenüber den rein aromatischen Chinondiaziden äußert sich darin, daß diese Umlagerung ohne Photokatalyse schon bei gelindem Erwärmen, z. B. in einem Alkohol, in Gang kommt [54].



Eine weitere Reaktion führt ebenfalls von Pyridazonen zu Pyrazolen: Die 4-Nitro-5-hydroxy-6-pyridazone gehen beim Erwärmen in saurem oder alkalischem Medium unter Ringverengung in Derivate des 4-Nitropyrazols über. Bei dem 1-arylsubstituierten Nitro-hydroxypyridazon [(50), $R^1 = C_6H_5$] kann man diese Umlagerung in alkalischem Medium ausführen und erhält dabei glatt die 1-Phenyl-4-nitropyrazol-5-carbonsäure (76).



Die in 1-Stellung unsubstituierten oder durch Alkylgruppen substituierten 4-Nitro-5-hydroxypyridazone (77) zeigen dagegen diese Umlagerung nur im sauren Bereich. Dabei wird die 4-Nitro-pyrazolcarbonsäure gleichzeitig zum entsprechend substituierten 4-Nitropyrazol (78) decarboxyliert.



Diese Ringverengungsreaktion zeigt eine interessante Analogie zu der schon von *F. Ach* [55] beschriebenen Umlagerung des 5-Hydroxypyridazons und zu der in jüngster Zeit bekannt gewordenen Umlagerung der 1-Aryl-3,5-dihalogenpyridazone [56].

Eingegangen am 3. November 1964 [A 424]

[54] Vgl. *P. Yates* u. *E. Robb*, J. Amer. chem. Soc. 79, 5760 (1957).

[55] *F. Ach*, Liebigs Ann. Chem. 253, 44 (1889); vgl. auch *A. Smith*, Liebigs Ann. Chem. 289, 310 (1896).

[56] *K. Obata*, *H. Kizu* u. *A. Mabi*, J. pharm. Soc. Japan 83, 725 (1963); *K. Obata* u. *Y. Maki*, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 12, 176 (1964); vgl. *J. Druey*, *K. Meier* u. *A. Staehelin*, Pharmac. Acta Helveticae 38, 498 (1963).

10. Reaktionen unter Ringverengung

Abschließend seien einige interessante neue Übergänge von der Pyridazonreihe in die Pyrazolone Reihe beschrieben. Aus den Diazopyridazon-Derivaten (74) entstehen in einer Art Wolff-Umlagerung, wie sie bei den Chinondiaziden vor allem *O. Süss* [53] untersucht hat, glatt die

[53] Literaturangaben in *H. Zollinger*: Chemie der Azofarbstoffe. Birkhäuser, Basel 1958, S. 90ff.