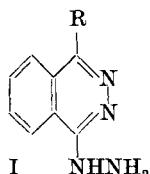


## 21. Hydrazinderivate der Phtalazin- und Pyridazinreihe

von J. Druey und B. H. Ringier.

(14. XII. 50.)

In einer kurzen Mitteilung<sup>1)</sup> ist bereits auf die blutdrucksenkenden Eigenschaften von 1-Hydrazino-phtalazinen der Formel



hingewiesen worden. Seither sind auch in USA. eine ganze Anzahl Notizen pharmakologischen Inhalts erschienen, welche den besonderen Wirkungscharakter dieser Verbindungen, der von allen bisher bekannten Typen abweicht, bestätigen<sup>2)</sup>. Hydrazingruppen enthaltende Körper sind noch selten durch eine besondere pharmakologische Wirkung (ausserhalb der blutschädigenden Eigenschaften des Phenylhydrazins) ausgezeichnet worden. Da ferner die Phtalazingruppe chemisch relativ wenig bearbeitet worden ist, scheint uns eine Veröffentlichung einer Auswahl des vorhandenen Materials nicht ohne Interesse. Sie umfasst die beiden folgenden Gruppen:

1. Veränderung von R in Formel I; Substitution im aromatischen Kern; Fortfall des aromatischen Kerns (Pyridazine) oder Ersatz durch den Pyridinring.
2. In der Hydrazinogruppe variierte Derivate.

Zu Vergleichszwecken für die pharmakologische Analyse wurden ferner Hydrazinderivate der verschiedensten anderen Ringsysteme dargestellt. Da ein Teil davon aus der Literatur bereits bekannt ist und keines die Wirksamkeit des einfachen Hydrazino-phtalazins erreichte, wird auf deren Berücksichtigung hier verzichtet. Auch die zu Vergleichszwecken dargestellten Phtalazine, in welchen die Hydrazinogruppe durch Amino- und substituierte Aminogruppen, z. B. durch  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_1\text{R}_2$ , ersetzt wurde, sollen hier nicht behandelt werden.

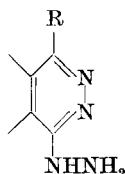
### 1. Verbindungen mit der Grundstruktur

Besondere präparative Schwierigkeiten zur Darstellung dieser Verbindungen traten nicht auf. Die Hydrazingruppe konnte meist

<sup>1)</sup> F. Gross, J. Druey & R. Meier, Exper. **6**, 11 (1950).

<sup>2)</sup> F. C. Reubi, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **73**, 102 (1950); B. N. Craver & F. F. Yonkman, Fed. Proc. **9**, 265 (1950); H. A. Walker, S. Wilson & A. P. Richardson, Fed. Proc. **9**, 323 (1950); E. D. Freis & Frank A. Finnerty, jr., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **75**, 23 (1950).

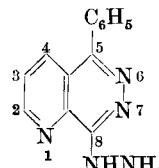
durch Behandlung des entsprechenden Chlorlderivates mit Hydrazinhydrat eingeführt werden. Die Chlorverbindungen ihrerseits wurden durch Ersatz der Oxygruppe mittels Phosphoroxychlorid gewonnen.



Soweit diese Umsetzungen über neue, in der Literatur unbekannte Verbindungen führten, sind sie im experimentellen Teil berücksichtigt.

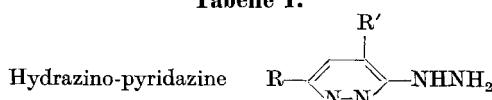
Eine Übersicht über Hydrazino-pyridazine und -phtalazine findet sich in Tabelle 1 und 2.

Aus 3-Benzoyl-picolinsäure wurde mit Hydrazinhydrat das Phenyl-pyrido-pyridazon<sup>1)</sup>, daraus mit Phosphoroxychlorid die entsprechende Chlorverbindung und weiter durch Austausch des Chlors gegen Hydrazin das 5-Phenyl-8-hydrazino-pyrido-[2,3- $\alpha$ ]-pyridazin



hergestellt.

Tabelle 1.

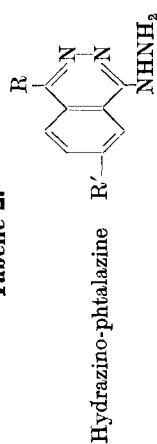


R	R'	Base Smp.	Hydrochlorid Smp.	Bruttoformel
CH <sub>3</sub>	H	74-75°	221-222° Zers.	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> , HCl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	143-144° 163° <sup>2)</sup>	231-233° Zers.	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> , HCl C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> <sup>2)</sup>
$\beta$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	H	—	229-231°	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> , HCl
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	205-208° Zers.	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> , 2HCl
R	Ber. %			Gef. %
	C	H	N	Cl
CH <sub>3</sub>	48,37	6,50	45,13	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			24,76 <sup>2)</sup>	22,08
$\beta$ -C <sub>10</sub> H <sub>7</sub>			13,0	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		16,71	21,15	
				12,74
				21,15

<sup>1)</sup> B. Jeiteles, M. 22, 843 (1901).

<sup>2)</sup> Hydrazon mit Aceton.

Tabelle 2.

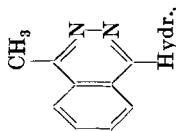


R	R'	Base Smp. <sup>1)</sup>	Hydrochlorid Smp.	Bruttoformel	Ber. %				Gef. %			
					C	H	N	Cl'	C	H	N	Cl'
H	H	172-173 <sup>0</sup>	271 <sup>0</sup>	$C_8H_8N_4$	48,86	4,61	34,98	18,03	48,99	4,83	35,09	18,17
CH <sub>3</sub>	H	—	285 <sup>0</sup>	$C_8H_8N_4 \cdot HCl$	51,31	5,26	26,60	16,83	50,93	5,38	28,39	26,63
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	—	205 <sup>0</sup>	$C_9H_{10}N_4 \cdot HCl$	—	—	—	15,78	—	—	16,79	15,86
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	185 <sup>0</sup>	209-211 <sup>0</sup>	$C_{10}H_{12}N_4 \cdot HCl$	—	—	27,70	—	—	—	27,82	—
i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	—	190-193 <sup>0</sup>	$C_{12}H_{16}N_4 \cdot 2HCl$	49,85	6,27	24,61	49,83	6,22	—	—	24,16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	135 <sup>0</sup>	290-291 <sup>0</sup>	$C_{14}H_{12}N_4$	71,16	5,12	—	71,04	—	4,90	—	12,85
p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	H	173-175 <sup>0</sup>	211-213 <sup>0</sup>	$C_{14}H_{12}N_4 \cdot HCl$	67,65	5,30	13,00	67,74	5,20	—	—	—
p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	203 <sup>0</sup>	168-172 <sup>0</sup>	$C_{16}H_{12}N_5$	68,90	6,10	—	68,73	6,16	—	—	—
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	145-146 <sup>0</sup>	148 <sup>0</sup>	$C_{16}N_{14}N_4$	71,07	5,64	—	71,11	5,45	—	—	—
H	OH	—	ca. 300 <sup>0</sup>	$C_8H_8ON_4 \cdot HCl$	45,18	4,27	—	45,13	4,10	—	—	—
H	OCH <sub>3</sub>	160 <sup>0</sup>	242 <sup>0</sup>	$C_9H_{10}ON_4$	—	—	29,46	—	—	—	29,24	—
Cl	H	—	200 <sup>0</sup>	$C_9H_8ON_4 \cdot HCl$	47,69	4,89	—	47,88	4,87	—	—	15,53
NHNH <sub>2</sub>	H	117-118 <sup>0</sup> 2)	233 <sup>0</sup>	$C_8H_7N_4Cl \cdot HCl$	56,29	4,72	23,83	15,4	56,14	4,65	23,79	—
		180 <sup>0</sup>	(Sulfat)	$C_{11}H_{10}N_4Cl^2$	50,51	5,30	44,19	—	50,39	5,17	44,00	—
				$C_8H_{10}N_6 \cdot H_2SO_4$	33,33	4,20	29,15	—	33,08	4,26	29,47	—

<sup>1)</sup> Die Schmelzpunkte sowohl der freien Verbindungen wie der Salze sind wenig charakteristisch und wegen der eintretenden Zersetzung oft schwer bestimmbar.

<sup>2)</sup> Hydrazon mit Aceton.

Tabelle 3.  
In der Hydrazingruppe substituierte Hydrazino-phthalazine der Formel

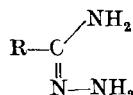


Hydr.	Base Smpl.	Salz Smpl.	Bruttoformel	Ber. %				Gef. %			
				C	H	N	Cl'	C	H	N	Cl'
—N—NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	145°	236—237°	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> , HCl			24,94	15,78			25,01	15,81
—N—NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	145—148°	215°	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> , HCl			18,63	11,79			18,50	11,83
—N—NHCH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	79—80°	202—203°	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> , 2HCl	48,00	5,86	20,36	25,77	47,97	6,01	20,53	25,75
—NH—N CH <sub>3</sub>	123°	270°	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>4</sub>	63,91	6,60	22,94		63,78	6,34	22,78	

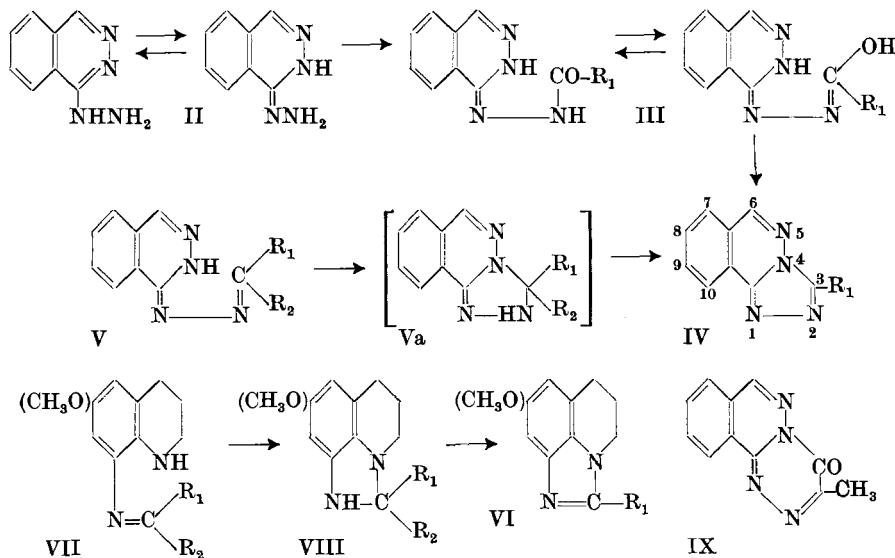
## 2. In der Hydrazinogruppe veränderte 1-Hydrazino-phtalazine.

Durch Kondensation von substituierten Hydrazinen und 1-Chlorphthalazinen wurden zum pharmakologischen Vergleich eine Anzahl homologer Verbindungen dargestellt. Die Reaktion erfolgte nicht immer glatt. Tabelle 3 stellt einige der hergestellten Verbindungen zusammen.

Zur Charakterisierung der Hydrazino-phtalazine wurde versucht, mit Acetessigester die entsprechenden Pyrazolone darzustellen, die auch pharmakologisch von Interesse sein konnten. Die Versuche misslangen. Es wurden hingegen in recht guter Ausbeute Verbindungen von anderer Konstitution isoliert, aus unsubstituiertem 1-Hydrazino-phtalazin beispielsweise eine sauerstofffreie Substanz  $C_{10}H_8N_4$ . Diese erwies sich als identisch mit dem durch Acetylierung von 1-Hydrazino-phtalazin gewonnenen Körper. Es dürfte kein Zweifel darüber bestehen, dass die unter Austritt von  $1H_2O$  erfolgende Acetylierung zur Bildung eines s-Triazolringes führt entsprechend der Formulierung II—IV, in Analogie zur Darstellung von s-Triazolen aus Hydrazidinen (Amidrazenen).



Das bis jetzt in der Literatur nicht beschriebene Ringsystem IV wird als s-Triazolo-[3,4-a]-phtalazin bezeichnet. Bei der Reaktion mit Acetessigester muss also eine C—C-Spaltung erfolgt sein, unter Freisetzung der Elemente des Essigesters gemäss dem Übergang von V nach IV



( $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ). Die hiezu erforderlichen Bedingungen sind ziemlich mild ( $100^\circ$ ).

In der Literatur sind ähnliche Fälle bekannt geworden, so die Umsetzung von 8-Amino-tetrahydrochinolin VII mit Acetessigester zum Imidazolderivat VI ( $R_1 = \text{CH}_3$ )<sup>1)</sup>. Wie *R. C. Elderfield & F. J. Kreysa* mit 6-Methoxy-8-amino-tetrahydrochinolin zeigten<sup>2)</sup>, ist diese Reaktion nicht auf Acetessigester beschränkt, sondern auf verschiedene Oxo-verbindungen übertragbar, wobei im Falle der Aldehyde Wasserstoff abgegeben wird und bei Ketonen eine C—C-Spaltung eintritt, gemäss VII zu VI über das vermutliche Zwischenprodukt VIII.

Es schien uns deshalb interessant, das Verhalten des Hydrazino-phtalazins gegenüber Oxo-verbindungen noch in weiteren Fällen zu prüfen. Tatsächlich war eine analoge Reaktionsart mehrfach festzustellen. Ob als Zwischenstufe auch IX auftritt, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Von Interesse ist die Feststellung, welcher Rest bei Ungleichheit von  $R_1$  und  $R_2$  in V abgespalten wird, da damit eine Methode zur Bestimmung der Haftfestigkeit organischer Reste gegeben ist. Soweit die Reaktion mit den Hydrazino-phtalazinen durchführbar war, ergaben sich gleiche Verhältnisse wie in den von *Elderfield & Kreysa*<sup>2)</sup> untersuchten Fällen, d. h. zum Beispiel für  $R_1 = \text{CH}_3$  und  $R_2 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  bzw.  $\text{C}_5\text{H}_{11}$  wird der grössere Rest als Toluol bzw. Pentan abgespalten, unter Bildung von IV,  $R_1 = \text{CH}_3$ . Die hiezu benötigten Temperaturen sind höher als im Falle des Acetessigesters, nämlich  $150$ — $160^\circ$  bzw.  $250^\circ$ . Mit dem Phtalazinylhydrazon des Acetophenons (V;  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ), bei welchem Abspaltung von Benzol zu erwarten war, gelang die Reaktion nicht, ebensowenig mit dem entsprechenden Acetonederivat (V;  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ ). Aus 6-Methoxy-8-amino-tetrahydrochinolin und Cyclopantanon gewannen *Elderfield & Kreysa* das n-Butylderivat VI,  $R_1 = \text{n-C}_4\text{H}_9$ . In diesem Falle tritt also Ringöffnung und Isomerisierung ein. Auch mit dem Phtalazinylhydrazon des Cyclopantanons (V,  $R_1 + R_2 = \text{Tetramethylen}$ ) trat bei  $250^\circ$  eine Umlagerung ein. In schlechter Ausbeute wurde dabei aus dem gelbgefärbten Hydrazon ein farbloses Produkt  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$  gewonnen, was auf die erwartete Verbindung IV ( $R = \text{n-C}_4\text{H}_9$ ) stimmen würde. Zum Vergleich wurde diese in eindeutiger Weise aus 1-Hydrazino-phtalazin und n-Valeroylchlorid (vgl. unten) dargestellt. Die beiden Körper erwiesen sich aber als voneinander verschieden. Die aus dem Hydrazon erhaltene Verbindung  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4$  ist überraschenderweise nicht nur in Säuren, sondern auch in Alkalien und sogar bereits in Soda löslich. Sie dürfte daher einen stark sauren Iminowasserstoff enthalten. Im Gegensatz dazu sind natürlich die Körper der Konstitution IV alkaliunlöslich.

Aus dem Phtalazinylhydrazon der Brenztraubensäure (V,  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{COOH}$ ) hätte analog IV,  $R_1 = \text{CH}_3$ , unter Austritt der

<sup>1)</sup> *S. J. Hazlewood, G. K. Hughes & F. Lions*, J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales **71**, 467 (1937-38); C. **1938**, II, 4242; Chem. Abstr. **1939**, 610.

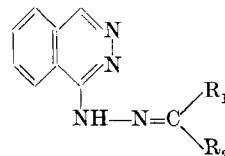
<sup>2)</sup> Am. Soc. **70**, 44 (1948).

Elemente der Ameisensäure entstehen können, oder allenfalls IV,  $R = \text{COOH}$ , unter Methanaustritt. Das Reaktionsprodukt wies jedoch nur einen Verlust von  $1\text{H}_2\text{O}$  auf, weshalb wir die Entstehung von IX vermuten. Dieses wird bereits durch kalte Natronlauge unter Zurückbildung des Ausgangsproduktes allmählich hydrolysiert.

In Tabelle 4 sind eine Anzahl von Phtalazinylhydrazenen der allgemeinen Formel V zusammengestellt. Es sind intensiv gelb gefärbte Verbindungen, während die ringgeschlossenen der Formel IV farblos sind.

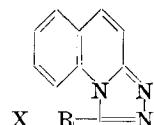
Tabelle 4.

Phtalazinyl-hydrazone der allgemeinen Formel



$R_1$	$R_2$	Smp.	Bruttoformel	Ber. %			Gef. %		
				C	H	N	C	H	N
H	H	116°	$C_9H_8N_4$	62,78	4,68		63,01	4,70	
$CH_3$	$CH_3$	114°	$C_{11}H_{12}N_4$	65,98	6,04		65,75	6,04	
		Sdp. 12 195°							
$C_6H_5$	H	177-178°	$C_{15}H_{12}N_4$	72,56	4,89		72,71	4,70	
$C_6H_5$	$CH_3$	143-144°	$C_{16}H_{14}N_4$			21,36			21,42
$C_5H_{11}$	$CH_3$	82°	$C_{15}H_{20}N_4$	70,28	7,86	21,86	70,26	7,80	22,05
$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$		111-112°	$C_{13}H_{14}N_4$	69,00	6,24	24,76	69,00	6,24	24,82
COOH	$CH_3$	181° Zers.	$C_{11}H_{10}O_2N_4$			24,34			24,43
COCH <sub>3</sub>	$CH_3$	195-197°	$C_{12}H_{12}ON_4$	63,14	5,30	24,55	63,10	5,32	24,36

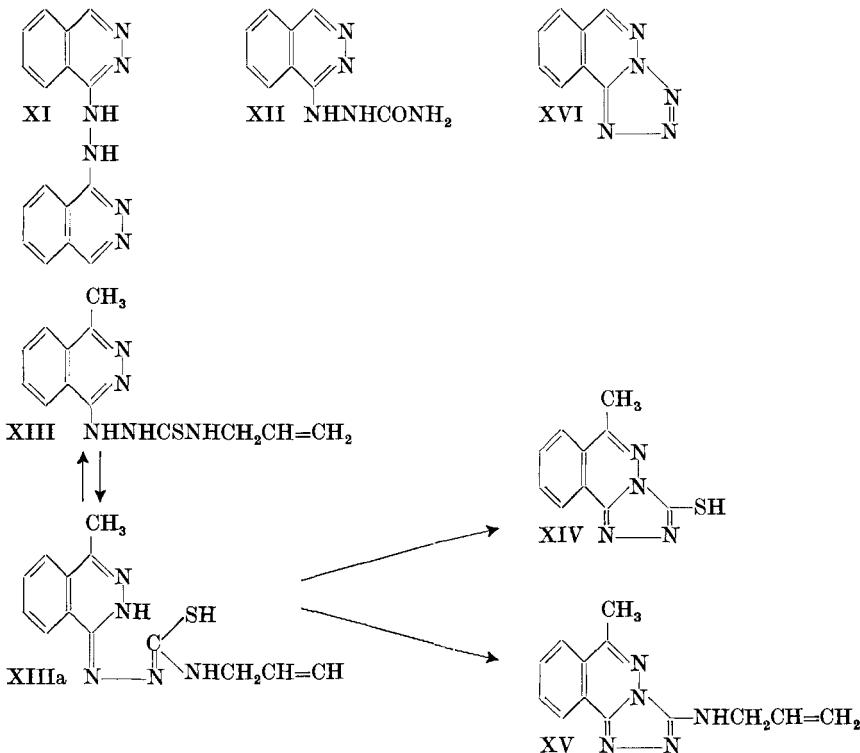
Wie bereits erwähnt, bilden sich die Triazolophthalazine IV in einfacherer Weise durch Acylierung der Hydrazinderivate. Diese Reaktion hat in der Literatur auch schon ihr Analogon, indem z. B. *Markwald*<sup>1)</sup> aus 2-Hydrazinochinolin Verbindungen von der Formel



erhielt. Mit 80-proz. Ameisensäure entsteht aus 1-Hydrazinophthalazin glatt das unsubstituierte Ringsystem IV,  $R_1 = H$ . Für IV,  $R_1 = \text{Alkyl}$  oder Aryl, verwendet man in vorteilhafter Weise die entsprechenden Säurechloride in Gegenwart von Pyridin, aber auch beim Erhitzen von 1-Hydrazinophthalazin mit freien Säuren, z. B. n-Valeriansäure zur Bildung von IV,  $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$ , vollzieht sich die Umsetzung.

<sup>1)</sup> *W. Markwald & Erwin Meyer*, B. 33, 1885 (1900).

Mit Chlorameisensäureäthylester konnte eine Substanz IV,  $R_1 = OC_2H_5$ , erwartet werden. Das Reaktionsprodukt stimmt jedoch nicht auf diese Formel; seine Konstitution ist noch ungeklärt. Dagegen ging das Rohprodukt beim Behandeln mit heißer Natronlauge rasch in eine Verbindung über, deren Analyse auf die Formel IV,  $R_1 = OH$ , stimmt. Die Oxygruppe war mit Phosphoroxychlorid durch Chlor ersetzbar, und aus dem erhaltenen IV,  $R_1 = Cl$ , konnte das Halogen in Gegenwart von Palladiumkohle abhydriert werden. Die so gewonnene Verbindung IV,  $R_1 = H$ , war mit der aus Hydrazinophtalazin und Ameisensäure direkt dargestellten identisch.

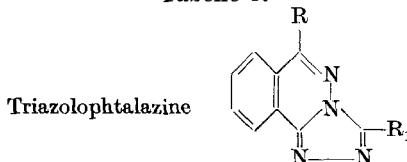


Im Zusammenhang mit der Einwirkung von Säureestern auf das Hydrazinophtalazin wurde auch der Benzoesäure-äthylester untersucht. Die dabei erhaltene sauerstoffreie Verbindung ist nicht das erwartete IV,  $R_1 = C_6H_5$ ; dieses entsteht bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid in Pyridin. Das mit dem Ester erhältene Produkt ist hochschmelzend, in den üblichen Lösungsmitteln schwer löslich und im Gegensatz zum farblosen IV,  $R_1 = C_6H_5$ , intensiv gelborange. Es erwies sich als identisch mit einem bei der Reaktion von 1-Chlorphthalazin mit Hydrazinhydrat auftretenden schwer löslichen Nebenprodukt. Die Analysenwerte stimmen sehr gut auf  $C_{16}H_{12}N_6$ , so dass

wir annehmen, dass ihm die Struktur XI eines sym. Di-phtalazinyl-(1)-hydrazins zukommt. Die asymm. Struktur glauben wir ausschliessen zu können, weil die Verbindung aus siedendem Benzaldehyd und Acetophenon unverändert auskristallisiert.

Bei der Leichtigkeit der Triazolringbildung in dieser Verbindungsreihe konnte erwartet werden, dass sich Hydrazinophtalazinhydrochlorid mit Kaliumcyanat zu IV,  $R_1 = NH_2$ , umsetzen würde. In diesem Falle entsteht jedoch das Phtalazinylsemicarbazid XII. Mit Ammoniumrhodanid entstand wiederum nicht das analoge Thiosemicarbazid, sondern es kristallisierte das rhodanwasserstoffsaure Salz des Hydrazinophtalazins.

Tabelle 5.



R	R <sub>1</sub>	Smp.	Bruttoformel	Ber. %			Gef. %		
				C	H	N	C	H	N
H	H	190–191°	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	63,52	3,55		63,65	3,40	
H	CH <sub>3</sub>	171–172°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>			30,40			30,36
H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	101–102°	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>			24,76			24,96
H	i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	91–92°	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	69,00	6,24		69,05	6,36	
H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	71–73°	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub>			22,03			21,98
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	208–209°	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub>			22,75			22,93
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210°	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>			21,50			21,50
H	CH <sub>2</sub> Cl	188–189°	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> Cl	54,93	3,23	<sup>1)</sup>	55,00	3,37	<sup>1)</sup>
H	CHCl <sub>2</sub>	213–215°	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	47,45	2,39	22,14	47,61	2,32	22,36
H	Cl	205°	C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> N <sub>4</sub> Cl	<sup>2)</sup>		<sup>2)</sup>			
H	OH	275–277°	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ON <sub>4</sub>	58,06	3,25	30,10	58,13	2,97	30,10
CH <sub>3</sub>	SH	ca. 300°	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S	55,55	3,73	25,92	55,14	3,82	25,98
CH <sub>3</sub>	NHC <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	139–140°	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub>			29,27			29,47

Die Reaktion mit Allylsenföl wurde am Beispiel des 1-Hydrazino-4-methyl-phtalazins näher geprüft. Es entstand dabei zunächst das erwartete Produkt XIII, welches aber bereits beim Versuch der Umkristallisation aus Eisessig einer weiteren Veränderung unterlag, wobei die Abspaltung von Schwefelwasserstoff sehr deutlich war. Aus der Lösung kristallisierte zunächst die schwer lösliche Verbindung XIV<sup>3</sup>). Aus der Mutterlauge konnte eine schwefelfreie Base

<sup>1)</sup> Ber. Cl 16,22%, gef. 16,29%.

<sup>2)</sup> Ber. Cl 17,33%, gef. 16,90%.

<sup>3)</sup> Eine ähnliche Umsetzung beobachteten *Markwald & Meyer* (loc. cit.) beim Reaktionsprodukt von 2-Hydrazinochinolin und Phenylsenföl, wobei unter Abspaltung von Anilin die Verbindung X, R = SH (vgl. S. 201) entstand.

$C_{13}H_{13}N_5$  isoliert werden, entsprechend Formel XV. Die Bildung beider ist aus der Schreibweise XIIIa für XIII leicht verständlich. Das abgespaltene Allylamin konnte in den Mutterlaugen nachgewiesen werden.

In Tabelle 5 sind die verschiedenen Triazolophthalazine zusammengestellt.

Mit Natriumnitrit reagiert 1-Hydrazinophtalazin in essigsaurer Lösung unter Bildung des Tetrazolringes gemäss Formel XVI. Dieses Ringsystem wurde schon von *Stollé & Storch*<sup>1)</sup> beschrieben, welche es ausgehend von 1,4-Dichlorphthalazin und Natriumazid erhielten.

### Experimenteller Teil.

#### I. Synthese von Hydrazinophthalazinen und -pyridazinen.

1-Hydrazinophtalazin (I, R = H). 30 g Phtalazon<sup>2)</sup> wurden in bekannter Weise in 1-Chlorphthalazin<sup>3)</sup> übergeführt. Die frisch gewonnene, noch feuchte Chlorverbindung wurde in einem Gemisch von 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und 90 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat während 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Durch Absaugen der heißen Lösung liess sich als Nebenprodukt das orange gefärbte sym. Diphtalazinyl-hydrazin XI abtrennen. Aus dem Filtrat kristallisierten beim Erkalten 20—25 g 1-Hydrazinophtalazin in gelben Nadelchen aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol lag der Schmelzpunkt bei 172—173° (rasch erhitzt). Das Hydrochlorid wurde aus einer heißen Lösung der Base in 10 Vol. 2-n. Salzsäure beim Erkalten schön kristallisiert gewonnen. Smp. 273° (Zers.).

4-(p-Methoxy-phenyl)-phtalazon-(1). 168 g 2-(p-Methoxy-benzoyl)-benzoësäure<sup>4)</sup> wurden in 510 cm<sup>3</sup> Alkohol heiß gelöst und mit 42 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat versetzt. Schon in der Siedehitze kristallisierte das gebildete Phtalazon aus. Nach dem Erkalten wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute 140 g, Smp. 241°.

1-Chlor-4-(p-methoxy-phenyl)-phtalazin. 35 g des vorigen Produktes wurden in 105 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erhitzt, wobei in kurzer Zeit Auflösung eintrat. Nach ½ Stunde goss man in Eiswasser und liess unter Rühren die Temperatur langsam ansteigen. Das allmählich zu Nadeln erstarrende Reaktionsprodukt wurde abgetrennt, in wässrigem Ammoniak aufgenommen und abgesaugt. Ausbeute an lufttrockener Substanz 28 g, Smp. 147°.

1-Hydrazino-4-(p-methoxy-phenyl)-phtalazin (I, R = p-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Die Umsetzung des vorangehenden Chlorphthalazin-Derivates mit alkoholischer Hydrazinlösung gelang in der gleichen Weise wie für 1-Hydrazino-phtalazin. Smp. 173—175° (aus Toluol).

1-Hydrazino-4-(p-dimethylaminophenyl)-phtalazin (I, R = p-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Aus 2-(p-Dimethylamino-benzoyl)-benzoësäure<sup>5)</sup> wurde in 90-proz. Ausbeute mit alkoholischer Hydrazinlösung das Phtalazon vom Smp. 283—85° gewonnen, welches sich wie oben in das 1-Chlor-4-(p-dimethylaminophenyl)-phtalazin vom Smp. 195—197° (aus Dioxan) überführen liess. Daraus entstand in üblicher Weise das Hydrazinderivat vom Smp. 203° (aus Chlorbenzol).

<sup>1)</sup> J. pr. 135, 131 (1932).

<sup>2)</sup> Beilstein, Band 24, S. 142.

<sup>3)</sup> Beilstein, Band 23, S. 175.

<sup>4)</sup> Meyer & Turnau, M. 30, 486 (1909).

<sup>5)</sup> A. Haller & A. Guyot, Bull. [3] 25, 168 (1901).

**1-Hydrazino-7-oxy-phtalazin.** 3 g 1-Hydrazino-7-methoxy-phtalazin-hydrochlorid, in üblicher Weise aus 7-Methoxy-phtalazon<sup>1)</sup> gewonnen, wurden mit 28 g Pyridinhydrochlorid vermischt und 2 Stunden auf 150° erhitzt. Die glasharte Schmelze konnte mit 30 cm<sup>3</sup> warmem Wasser zerlegt werden und liess sich nun leicht filtrieren. Ausbeute 1,45 g gelbliches Kristallpulver (Mono-hydrochlorid), aus 30 cm<sup>3</sup> Wasser. Smp. 307°. Zers.

**1-Chlor-4-hydrazinophtalazin (I, R = Cl).** 2,0 g 1,4-Dichlorphtalazin<sup>2)</sup> wurden allmählich in eine siedende Lösung von 4 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und 10 cm<sup>3</sup> Alkohol eingetragen. Das Reaktionsprodukt kristallisierte bereits aus der heißen Lösung in feinen Nadeln. Einen klaren Schmelzpunkt besitzt die Verbindung nicht; sie wird beim Erhitzen über 200° allmählich schwarz.

**1-Chlor-4-methoxy-phtalazin.** In eine Lösung von 4,6 g Natrium in 200 cm<sup>3</sup> Methanol wurden unter Kühlung 40 g Dichlor-phtalazin allmählich eingetragen. Anschliessend erhitzte man 1/2 Stunde zum Sieden und trennte noch heiß vom gebildeten Natriumchlorid ab. Die methanolische Lösung wurde zur Trockne eingedampft. Aus dem festen Rückstand liess sich durch Umkristallisieren aus Cyclohexan das Chlor-methoxy-phtalazin rein gewinnen. Smp. 108°.

$C_9H_7ON_2Cl$  Ber. C 55,54 H 3,63 N 14,40%  
Gef. , 55,26 , 3,45 , 14,32%

**1,4-Dihydrazinophtalazin (I, R = NHNH<sub>2</sub>).** 6,6 g 1-Chlor-4-methoxy-phtalazin lösten sich in einem heißen Gemisch von 25 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und 25 cm<sup>3</sup> Alkohol sofort auf, unter intensiver dunkler Gelbfärbung. Nach 2ständigem Sieden kristallisierte das 1,4-Dihydrazinophtalazin in rotorange gefärbten Nadelchen aus. Die freie Base liess sich aus Wasser umkristallisieren und schmolz dann bei ca. 180° unter Zersetzung. Das Sulfat kristallisierte in fast farblosen Nadeln aus 2-n. Schwefelsäure. Smp. 233°. Zers.

**3-[Naphtyl-(2')]-pyridazinon-(6).** Eine Mischung von 69 g  $\beta$ -[Naphtoyl-(2')]-propionsäure-äthylester (Rohprodukt), erhalten aus der freien Säure<sup>3)</sup> mit alkoholischer Salzsäure, 300 cm<sup>3</sup> Alkohol und 15 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat wurde 1 Stunde gekocht. Beim Erkalten trat Kristallisation ein. Aus der Mutterlauge wurde eine zweite Portion gewonnen. Ausbeute 43,2 g. Smp. 205°.

$C_{14}H_{12}ON_2$  Ber. C 74,99 H 5,38 N 12,49%  
Gef. , 74,26 , 5,16 , 12,65%

Die Verbindung ist in der Literatur<sup>4)</sup> mit einem Smp. von 148° beschrieben.

**3-[Naphtyl-(2')]-pyridazon-(6).** 32 g 3-[Naphtyl-(2')]-pyridazinon-(6) wurden in 425 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Siedehitze unter Umschwenken ziemlich rasch mit 7,3 cm<sup>3</sup> Brom versetzt. Die Reaktion war sehr heftig und am Ende erstarrte alles momentan. Die Badtemperatur betrug 140–150°. Nach guter Durchkühlung wurde filtriert und erst mit Eisessig, dann mit etwas Alkohol nachgewaschen. Ausbeute 30 g. Smp. 256°.

$C_{14}H_{10}ON_2$  Ber. C 75,65 H 4,54%  
Gef. , 75,31 , 4,50%

3-[Naphtyl-(2')]-6-chlor-pyridazin (Smp. 160°) und

3-[Naphtyl-(2')]-6-hydrazino-pyridazin wurden in normaler Weise erhalten.

**3,5-Diphenyl-pyridazinon-(6).** 46 g  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -benzoyl-propionsäure<sup>5)</sup> wurden in 460 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und unter Röhren tropfenweise mit 11,5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat versetzt. Man erhitzte dann 1 Stunde zum Sieden. Beim Erkalten kristallisierten 43 g der Dihydropyridazin-Verbindung. Smp. 164°.

$C_{16}H_{14}ON_2$  Ber. C 11,19% Gef. C 11,40%

<sup>1)</sup> W. R. Vaughan & S. L. Baird, Am. Soc. **68**, 1314 (1946).

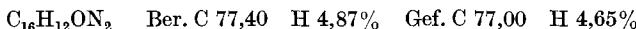
<sup>2)</sup> DRP. 481 650; R. Haworth & S. Robinson, Soc. **1948**, 777.

<sup>3)</sup> R. Robinson, Soc. **1941**, 381.

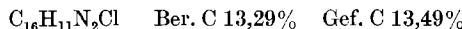
<sup>4)</sup> W. Borsche & H. Sauerheimer, B. **47**, 1647 (1914).

<sup>5)</sup> R. H. Baker & W. W. Jenkins, Am. Soc. **68**, 2102 (1946).

3,5-Diphenyl-pyridazon-(6). Die Lösung von 50 g 3,5-Diphenyl-pyridazinon-(6) in 500 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde bei Siedehitze unter Rühren mit 12 cm<sup>3</sup> Brom versetzt. Man erhitze dann noch 5 Minuten weiter und liess erkalten. Das weisse Kristallisat wurde mit Methanol nachgewaschen. Aus der Mutterlauge wurde eine zwölfe Portion isoliert. Ausbeute 35,8 g. Smp. 182°.

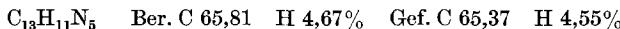


3,5-Diphenyl-6-chlor-pyridazin wurde aus der vorigen Verbindung mit Phosphoroxychlorid in 85-proz. Ausbeute dargestellt. Smp. 102—103° (aus Alkohol).

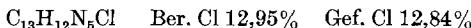


3,5-Diphenyl-6-hydrazino-pyridazin. 4 g 3,5-Diphenyl-6-chlor-pyridazin, 10 cm<sup>3</sup> Alkohol und 10 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat wurden zusammen 3 Stunden auf 120° erhitzt. Man dampfte dann im Vakuum zur Trockne, rieb den Rückstand mit 40 cm<sup>3</sup> gesättigter Hydrogencarbonat-Lösung an und schüttelte ihn mit 100 cm<sup>3</sup> Benzol aus. Den organischen Auszug trocknete man über Pottasche, dampfte zur Trockne und löste den Rückstand in 2-n. Salzsäure. Nach Abtrennung von säureunlöslichen Anteilen wurde die Lösung zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (Dihydrochlorid) konnte aus Chloroform umkristallisiert werden. Smp. 205—208°. Zers.

5-Phenyl-8-hydrazino-pyridino [2,3-d]-pyridazin. 3,22 g 5-Phenyl-8-chlor-pyrido-pyridazin (aus der entsprechenden 8-Oxy-Verbindung<sup>1</sup>) mit Phosphoroxychlorid dargestellt, Smp. unscharf um 200°, aus Toluol umkristallisiert, wurden mit 13 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat und 13 cm<sup>3</sup> Alkohol 2 Stunden auf 110° erhitzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die Base schied sich in schimmernden Kriställchen ab, welche sich bei etwa 200° zersetzen. Ausbeute 2,71 g. Es wurde das Rohprodukt analysiert.



Das Hydrochlorid kristallisierte aus wässriger Salzsäure in orangefarbenen Nadelchen, die aus wässrig-alkoholischer Salzsäure umgelöst bei 259° schmolzen.



Asymm. 4-Methylphthalazinyl-(1)-methylhydrazin. Die Suspension von 29 g Methylhydrazinsulfat in 30 cm<sup>3</sup> Methanol und 4 cm<sup>3</sup> Wasser wurde heiß mit 72 cm<sup>3</sup> 5,5-n. methylalkoholischer Kalilauge versetzt und unter Schütteln erkalten gelassen. Die vom Kaliumsulfat abgetrennte Lösung wurde auf das halbe Volumen eingeengt und mit 9 g 1-Chlor-4-methylphthalazin<sup>2</sup>) versetzt. Beim Sieden bildete sich allmählich in geringer Menge ein schwer lösliches Nebenprodukt, welches nach 1 Stunde abgetrennt wurde. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen einen festen Rückstand, der in Wasser löslich war und daraus beim Sättigen mit Pottasche als kristalline Base ausgeschieden werden konnte. Man schüttelte sie mit Chloroform aus und kristallisierte sie nach Abdestillieren des Lösungsmittels aus Benzol um. Smp. 145°. Das Hydrochlorid wurde aus der Lösung in alkoholischer Salzsäure beim Zusatz von Essigester kristallin erhalten. Smp. 236—237°.

Die Konstitution eines asymm. substituierten Hydrazinderivates dürfte aus Analogie mit den in der Literatur bekannten Fällen gewiss sein.

4-Methyl-1-morpholamino-phthalazin. 4,5 g 4-Methyl-1-chlor-phthalazin wurden mit 5,1 g N-Amino-morpholin<sup>3</sup>) 16 Stunden auf 110° erhitzt. Nach Zusatz von Wasser und Pottaschelösung im Überschuss extrahierte man mit Chloroform. Der Rückstand ergab aus 10 cm<sup>3</sup> Essigester umkristallisiert 3,4 g gelbe Kristalle vom Smp. 123°. Das Hydrochlorid wurde aus methanol. Salzsäure mit Essigester ausgefällt (3,3 g). Smp. 270°.

<sup>1)</sup> B. Jeiteles, M. **22**, 843 (1901).

<sup>2)</sup> Beilstein, Band **23**, S. 183.

<sup>3)</sup> L. Knorr, B. **35**, 4474 (1902).

## II. Reaktionen der Hydrazinophthalazine.

### a) Mit Oxoverbindungen.

Mit Acetessigester. 8 g 1-Hydrazinophthalazin wurden mit 6,5 g Acetessigester 4 Stunden auf 100° erwärmt. Es trat dabei deutlich der Geruch nach Essigester auf. Die beim Erkalten abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit wenig Essigester gewaschen: 8,5 g. Smp. 164—167°. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol stieg der Smp. auf 171—172° und zeigte mit dem aus 1-Hydrazinophthalazin und Essigsäure-anhydrid (siehe unten) gewonnenen 3-Methyl-s-triazolo-[3,4-a]-phtalazin IV,  $R_1 = CH_3$ , keine Depression.

Mit Formaldehyd. Nach 10minutigem Sieden eines Gemisches von 4,8 g 1-Hydrazinophthalazin, 15 cm<sup>3</sup> Methanol und 2,1 cm<sup>3</sup> 40-proz. Formalin kristallisierten beim Erkalten 4 g Hydrazon der Formel V,  $R_1$  und  $R_2 = H$ . Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol schmolz es bei 116—117°.

Mit Methyl-benzyl-keton. 3,2 g 1-Hydrazinophthalazin und 5,3 g Methylbenzylketon wurden während 6 Stunden in Bombenrohr auf 150—160° erhitzt. Die beim Erkalten kristallisierende Substanz schmolz mit Äther gewaschen bei 171° und erwies sich im Mischschmelzpunkt als identisch mit dem oben mit Acetessigester gewonnenen 3-Methyl-triazolophthalazin (IV,  $R_1 = CH_3$ ).

Das Phtalazinylhydrazon des Methylbenzylketons konnte aus den Komponenten in wenig Alkohol durch kurzes Erwärmen gewonnen werden. Smp. 92—93°.

Mit Methyl-amylketon. 8 g 1-Hydrazinophthalazin und 8,5 g Methylamylketon bildeten, während 6 Stunden auf 140° erhitzt, nur das entsprechende Hydrazon V ( $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = C_4H_{11}$ ). Intensiv gelb gefärbte Kristalle vom Smp. 85—86°, aus Essigester. Zur Herbeiführung des Ringschlusses unter Aufspaltung wurden 9 g Hydrazon im Stickstoff-Strom 4 Stunden auf 250° erhitzt. Beim Anreiben der erkalteten Schmelze mit Essigester fielen 2,5 g Kristalle an, welche sich nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt wiederum als 3-Methyl-triazolophthalazin (IV,  $R_1 = CH_3$ ) erwiesen. Eine teilweise Ringschlussreaktion liess sich auch bereits durch Destillation des Hydrazons (Sdp. etwa 230° bei 11 mm) erzielen.

Mit Cyclopentanon. Zu einer heißen Lösung von 7,8 g 1-Hydrazinophthalazin in 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure wurden 5,1 g Cyclopentanon zugegeben. Das Hydrazon fiel zunächst ölig aus und kristallisierte beim Reiben mit dem Glasstab. Smp. 111—112° aus Cyclohexan, gelb. Zur Umlagerung wurde 1 Stunde lang im N<sub>2</sub>-Strom auf 250° erhitzt. Nach dem Erkalten kochte man die schwarze glasig erstarrte Schmelze gründlich mit Cyclohexan aus. Durch starkes Einengen konnte aus der Lösung eine kristalline, farblose Substanz gewonnen werden, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Hexan bei 111—112° schmolz.

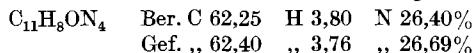
$C_{13}H_{14}N_4$	Ber. C 69,00	H 6,24	N 24,76%
	Gef. „, 68,73	„, 6,18	„, 24,97%

Die Substanz hat also noch die gleiche elementare Zusammensetzung wie das Hydrazon und auch den gleichen Schmelzpunkt. Misch-Smp. beider ca. 80°, also starke Depression. Ausser der Farbe unterscheiden sich die beiden Verbindungen auch noch in ihren Eigenschaften: die neue Verbindung  $C_{13}H_{14}N_4$  ist im Gegensatz zum Hydrazon in Alkalien leicht löslich und daraus mit Essigsäure fällbar. In verdünnter Salzsäure sind beide löslich. 3-n-Butyl-triazolophthalazin (IV,  $R_1 = n-C_4H_9$ ), welches in Analogie zu einer nach der Literatur<sup>1)</sup> bekannten Umlagerung allenfalls zu erwarten gewesen wäre und ebenfalls die Zusammensetzung  $C_{13}H_{14}N_4$  hat, schmilzt bei 101—102° (Darstellung siehe unten). Misch-Smp. ca. 80°. Das Butyl-triazolophthalazin ist unlöslich in Alkalien.

Mit Brenztraubensäure. Aus dem siedenden Gemisch von 8 g 1-Hydrazinophthalazin und 8 g Brenztraubensäure in 100 cm<sup>3</sup> Methanol kristallisierte nach kurzer Zeit

<sup>1)</sup> Elderfield & Kreysa, I. c.

das gelbe Hydrazon vom Smp. 181° (Aufschäumen) aus. Es ist löslich in Hydrogencarbonat-Lösung. Beim Versuch der Ringschlussreaktion entsprechend den vorigen Beispielen durch Erhitzen über den Schmelzpunkt, wurde die Verbindung von der Formel IX isoliert, die in besserer Ausbeute durch einfaches Sieden des Hydrazons in Eisessig zu gewinnen war. Sie kristallisierte daraus beim Erkalten aus. Smp. 250—252°.



Beim Behandeln mit heißer n. Natronlauge trat rasch Auflösung ein. Es konnte daraus durch Zusatz von Essigsäure das Hydrazon vom Smp. 181° (Aufschäumen) zurück erhalten werden.

b) Mit Säuren und ihren funktionellen Derivaten.

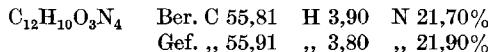
Mit Essigsäureanhydrid. 4,8 g 1-Hydrazinophtalazin lösten sich in 10 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid unter starker Erwärmung auf. Es wurde noch 1/2 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, worauf beim Erkalten 4,5 g 3-Methyl-triazolo-phthalazin (IV, R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>) kristallisierten. Smp. 170—171°, aus Essigester. Die farblose Verbindung lässt sich ohne Zersetzung destillieren, Sdp.<sub>11</sub> 252°. Sie ist leicht löslich in verdünnter Salzsäure, unlöslich in Alkalien, umkristallisierbar aus Wasser, in welchem sie sich heiß leicht löst.

Mit Ameisensäure. Die Lösung von 3,2 g 1-Hydrazino-phthalazin in 12 cm<sup>3</sup> 85-proz. Ameisensäure wurde beim Sieden wasserhell. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der feste Rückstand aus 50 cm<sup>3</sup> Alkohol umkristallisiert. Smp. 190—191°. Ausbeute 2,8 g. Triazolo-phthalazin (IV, R<sub>1</sub> = H). Die gleiche Verbindung wurde auch beim Erhitzen mit Formamid erhalten.

Mit n-Valeriansäurechlorid. Zu 4,8 g 1-Hydrazino-phthalazin in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin wurden unter Kühlung 3,6 g n-Valeroylchlorid zugetropft, worauf man noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Erkalten wurde von etwas aus gefallenem Hydrazino-phthalazin-hydrochlorid abgesaugt. Der halbkristalline Pyridinrückstand ergab mit alkoholischer Salzsäure das gut kristallisierende Hydrochlorid des 3-n-Butyl-triazolo-phthalazins (Smp. 197—198°, aus Aceton), aus welchem mit wässriger Ammoniak die freie Base gewonnen wurde. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Cyclohexan schmolz diese bei 101—102°. Ausbeute 2,1 g.

Mit Dichloressigsäure. In 10 cm<sup>3</sup> siedende Dichloressigsäure wurden 5 g 1-Hydrazino-phthalazin eingetragen. Die erkaltete, zähflüssige Reaktionslösung schied auf Zusatz von 30 cm<sup>3</sup> Wasser ein Öl ab, das beim Schütteln allmählich fest wurde. Durch Umkristallisieren aus 30-proz. Essigsäure und darauf aus Alkohol erreichte das 3-Dichlor-methyl-triazolo-phthalazon einen konstanten Smp. von 213—215°.

Mit Chlorameisenester. 9,6 g 1-Hydrazino-phthalazin wurden in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Pyridin mit 13,2 g Chlorameisenester zur Reaktion gebracht, anfänglich unter Kühlung, anschliessend auf dem Wasserbade. Durch Auskochen der beim Erkalten auskristallisierten Ware mit n. Salzsäure konnte das gebildete Hydrazino-phthalazin-hydrochlorid entfernt werden. Die in Salzsäure unlösliche Substanz (4,1 g) wurde aus 50 cm<sup>3</sup> 25-proz. Essigsäure umkristallisiert. Smp. 198—200°. Die Analysenwerte stimmen auf die Formel C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub>.



Die Struktur dieser Verbindung wird noch geprüft. In Säuren und Alkalien ist sie in der Kälte unlöslich. Beim Behandeln mit siedender n. Natronlauge trat jedoch rasche Auflösung ein, unter Bildung von 3-Oxy-triazolophthalazin (IV, R<sub>1</sub> = OH), welches auf Zusatz von Salzsäure in feinen Nadeln ausfiel. Smp. 275—277°, aus viel Wasser. Leicht löslich in kalter n. Natronlauge.

3-Chlor-triazolophthalazin (IV, R<sub>1</sub> = Cl). 1 g der vorigen Verbindung wurde mit 5 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid und 1 g Pentachlорid während 6 Stunden auf 190—200° erhitzt. Den durch Eindampfen im Vakuum erhaltenen Rückstand behandelte man mit Wasser und Natronlauge. Der ungelöste Teil wurde aus Benzol und aus Aceton umkristallisiert. Smp. etwas unscharf bei ca. 205°, unter beginnendem Sintern schon unter 200°.

Triazolophthalazin (IV,  $R_1 = H$ ). 0,62 g der vorigen Chlorverbindung wurden in 70 cm<sup>3</sup> Alkohol (50-proz.) bei 50° in Gegenwart von 0,5 g Palladiumkohle (10-proz.) hydriert. Der Eindampfrückstand des Filtrates ergab, in Wasser gelöst und mit Natronlauge versetzt, das Triazolophthalazin vom Smp. 190—191°, identisch mit dem oben aus Ameisensäure dargestellten.

Mit Benzoesäure-äthylester. 5 g 1-Hydrazino-phtalazin, ziemlich rasch in 20 cm<sup>3</sup> gelinde siedenden Benzoesäure-äthylester eingetragen, lösten sich unter intensiver rotoranger Färbung auf. Nach kurzer Zeit erschien ein orange gefärbtes schönes Kristallisat, das nach Abkühlung auf 50° und Verdünnen mit 60° cm<sup>3</sup> Alkohol abgesaugt wurde. Ausbeute 3,9 g. Smp. 272—275°. Die als sym. Diphtalazinyl-hydrazin anzusprechende Verbindung (Formel XI) ist in den meisten Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Zur Analyse wurde aus Carbitol umkristallisiert.

$C_{16}H_{12}N_6$	Ber. C 66,65	H 4,19	N 29,15%
	Gef., 66,67	, 4,28	, 29,09%

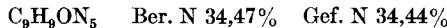
Durch Auflösen von 0,7 g in 50 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure konnte beim Abkühlen das zitronengelb gefärbte Dihydrochlorid vom Smp. 235° gewonnen werden.

Das aus 1-Chlorphthalazin und Hydrazinhydrat erhaltene, schwer lösliche Nebenprodukt bei der Darstellung von 1-Hydrazinophthalazin (siehe oben) konnte ebenfalls aus Carbitol umkristallisiert werden und erwies sich in Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt sowohl der freien Verbindung wie des Hydrochlorides als identisch mit XI.

Auch beim einfachen Erhitzen von 1-Hydrazino-phtalazin in Carbitol bildet sich das Diphtalazinylhydrazin, allerdings in weniger schöner Weise als mit Benzoesäureester. Seine Entstehung bei der Umsetzung von Chlorphthalazin mit Hydrazin beruht auf jeden Fall nicht auf einer Disubstitution des Hydrazins, sondern sie erfolgt auf Kosten schon gebildeten Hydrazinophthalazins.

### c) Verschiedene Umsetzungen.

Mit Kaliumcyanat. Aus 10 g 1-Hydrazinophthalazin-hydrochlorid in 100 cm<sup>3</sup> Wasser und 4 g Kaliumcyanat in 15 cm<sup>3</sup> Wasser wurden beim Erhitzen auf dem Wasserbade 7,5 g 1-Phtalazinyl-(1')-semicarbazid (XII) als gelbes, feines Kristallisat vom Smp. 278—280° erhalten.



Mit Allylsenföl. 14 g 1-Hydrazino-4-methyl-phtalazin, in 60 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert, ergaben mit 8 g Allylsenföl unter gelinder Selbsterwärmung 20 g 1-(4'-Methyl-phtalazinyl-[1'])-4-allyl-thiosemicarbazid (XIII). Analysiert wurde das aus verdünnter Salzsäure kristallisierte Hydrochlorid.

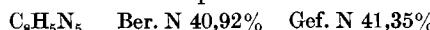
$C_{13}H_{18}N_5S\text{Cl}$	Ber. C 50,39	H 5,21	Cl 11,44%
	Gef., 50,40	, 5,38	, 11,81%

Beim Sieden von 15 g des Thiosemicarbazid-Derivates in 250 cm<sup>3</sup> Eisessig trat starker Schwefelwasserstoffgeruch auf. Beim Erkalten kristallisierten 4,5 g einer farblosen, in verdünnter Natronlauge gelb löslichen Verbindung aus, welche nach der Analyse das 3-Mercapto-6-methyl-triazolo-phtalazin ist. Smp. gegen 300°, Zers.

Das Eisessig-Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdämpft, der ölige Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Durch Sättigen mit Pottasche und gründliches Ausziehen mit Benzol wurden 5 g gelbes 3-Allylmino-6-methyl-triazolo-phtalazin vom Smp. 139—140° (aus Essigester) gewonnen.

Aus dem alkalinierten Eisessig-Rückstand wurde das gebildete Allylamin mit Wasserdampf übergetrieben und in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Der Salzsäure-Rückstand ergab, mit etwas festem Ätzkali der Destillation unterworfen, 0,9 g Allylamin vom Sdp. 52—53°.

Mit Natriumnitrit. Eine Lösung von 4,8 g 1-Hydrazino-phtalazin in 20 cm<sup>3</sup> 2-n. Essigsäure erstarrte auf Zusatz von 2,1 g Natriumnitrit in 5 cm<sup>3</sup> Wasser unter Erwärmung zu einem Kristallbrei von Tetrazolo-phtalazin (Formel XVI). Ausbeute 4,6 g. Smp. 209—210°, nach Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol.



### Zusammenfassung.

Es werden Hydrazinoderivate des Phtalazins und des Pyridazins beschrieben, über deren pharmakologisches Interesse an anderer Stelle berichtet worden ist. Die am Grundtypus vorgenommenen chemischen Abwandlungen betreffen die Substitutionen am heterocyclischen oder aromatischen Ring, den Ersatz des aromatischen Kerns durch den Pyridinring und schliesslich Veränderungen am Hydrazinrest.

Bei der Einwirkung von Acylierungsmitteln auf 1-Hydrazinophtalazine entstehen unter Ringschluss Triazolophtalazine. Unter den mit Oxoverbindungen erhältlichen Phtalazinyl-hydrazone lassen sich einige unter Spaltung einer C—C-Bindung ebenfalls in Triazolophtalazine überführen.

Es werden noch einige weitere Reaktionen der Hydrazingruppe beschrieben.

Forschungslaboratorien der *CIBA-Aktiengesellschaft*, Basel,  
Pharmazeutische Abteilung.

---

## 22. Voraussage der bakteriziden Wirkung von Substanzen durch Bestimmung ihrer Affinität zu Wolle

von **Roland Fischer<sup>1)</sup>, A. Hoelle und S. Seidenberg.**

(14. XII. 50.)

### I. Prognose der *Gram*-positiven Bakterizidie.

In zwei vorangegangenen Mitteilungen<sup>2)</sup> haben wir unter Zuhilfenahme von 16 chemisch verschiedenen Substanzen feststellen können, dass zwischen der Affinität einer wasserlöslichen Substanz zu Wolle einerseits und der bakteriziden<sup>3)</sup> Wirksamkeit derselben Substanz anderseits eine weitgehende Korrelation besteht. Auch konnte gezeigt werden, dass diese Korrelation innerhalb der kationaktiven und gesondert für die anionaktiven Substanzen Gültigkeit besitzt; je grösser die Affinität zu Wolle, um so grösser die bakterizide Wirksamkeit.

Wir haben inzwischen die Mikromethode unserer Affinitätsbestimmung zu Wolle weiter verfeinert und für simultane Serienbestimmungen durchführbar gestaltet.

---

<sup>1)</sup> Ab März: Biology Department of the University of Ottawa, Canada.

<sup>2)</sup> 1. Mitt. *R. Fischer, S. Seidenberg & U. P. Weis*, Helv. **32**, 8 (1949); 2. Mitt. *S. Seidenberg, M. Erne & R. Fischer*, Exper. **6**, 192 (1950).

<sup>3)</sup> Es handelt sich dabei um Bakterizidie *in vitro*.