

61. Über Synthesen von neuartigen Verbindungen aus der 6-Alkoxy-tropan-Reihe.

5. Mitteilung über Alkaloid-Synthesen¹⁾

von A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann.

(23. I. 54.)

In der 3. Mitteilung dieser Reihe²⁾ haben wir Synthesen von O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden beschrieben, deren erstmalige Herstellung uns auf drei verschiedenen Wegen gelungen ist. Wir haben dort bereits erwähnt, dass die O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde, die sich chemisch dem Äpfelsäure-dialdehyd³⁾ analog verhalten, als Ausgangsmaterialien für Synthesen von Verbindungen der Tropan-Reihe dienen können, und wir haben damals in Aussicht gestellt, in einem der nächsten Hefte dieser Zeitschrift darüber zu berichten.

Herr Prof. Karrer hat uns kürzlich entgegenkommenderweise wissen lassen, dass an seinem Institut die Umsetzung von O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyd mit Methylamin und Acetondicarbonsäure zu 6-Methoxy-tropinon nun ebenfalls studiert wurde, und er gewährte uns zugleich Einblick in das Manuskript einer entsprechenden Publikation⁴⁾, wofür wir ihm auch an dieser Stelle bestens danken möchten. Seiner Anregung Folge gebend, möchten wir gleichzeitig über einen Ausschnitt aus unsern seit mehreren Jahren auf diesem Gebiet durchgeföhrten Untersuchungen berichten.

Im Bestreben, Scopolamin bzw. scopolaminähnliche Verbindungen totalsynthetisch aufzubauen, haben wir bereits im Jahre 1949 durch Umsatz von 2,5-Dialkoxy- bzw. 2,5-Diacyloxy-dihydro-furanen mit unterchloriger oder unterbromiger Säure bzw. mit ihren Alkylestern die bis dahin unbekannten 2,5-Dialkoxy- bzw. 2,5-Diacyloxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydro-furane hergestellt⁵⁾. Diese Halogenhydrin-Derivate des Furans bilden die Schlüsselverbindungen für alle seither auf diesem Gebiet durchgeföhrten Synthesen. Sie dienten in unserm Laboratorium zur bereits erwähnten Synthese des Äpfelsäure-dialdehyds, während Sheehan & Bloom⁶⁾ sie 1952 zu einer von unserm Verfahren nur wenig abweichenden, über das 3,4-Oxido-2,5-dimethoxy-tetrahydro-furan führenden Darstellung des 2,5-Dimethoxy-3-oxy-tetrahydro-furans benützten. Diese von uns zuerst

¹⁾ 4. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **36**, 1506 (1953).

²⁾ A. Stoll, A. Lindenmann & E. Jucker, Helv. **36**, 1500 (1953).

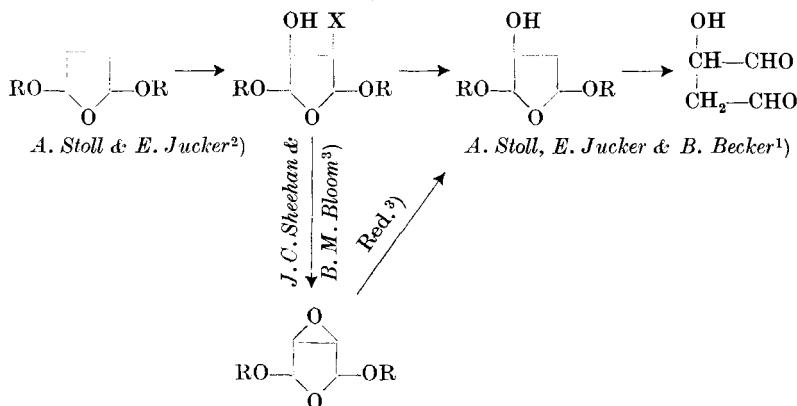
³⁾ A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, Helv. **35**, 1263 (1952).

⁴⁾ P. Karrer et al., Helv. **37**, 484 (1954).

⁵⁾ A. Stoll & E. Jucker, Schweiz. Pat. Nr. 283417 (mit verschiedenen Zusatzpatenten), eingereicht am 2. 12. 1949; siehe auch Helv. **35**, 1263 (1952).

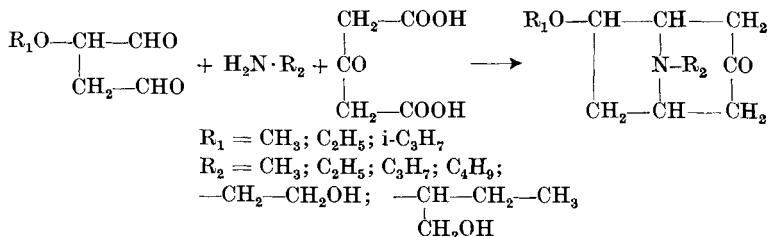
⁶⁾ J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).

hergestellte Verbindung lieferte nach dem von uns beschriebenen Verfahren¹⁾ den Äpfelsäure-dialdehyd:



Kurz darauf gelang es uns, aus dem Äpfelsäure-dialdehyd durch Umsatz mit Methylamin und Acetondicarbonsäure das 6-Oxy-tropinon zum erstenmal totalsynthetisch aufzubauen⁴⁾. Über die Reduktion des 6-Oxy-tropinons zu einem Gemisch stereoisomerer 3,6-Dioxytropane, seine Auftrennung in optisch aktive Formen und die Identifizierung einer dieser Komponenten mit dem Alkamin des Valeroidins wurde in der 4. Mitteilung dieser Reihe⁵⁾ berichtet.

Auf Grund der mit Äpfelsäure-dialdehyd gesammelten Erfahrungen haben wir schliesslich, ausgehend von den O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden eine grössere Zahl von Derivaten des 6-Alkoxy-tropinons hergestellt, indem wir nach dem folgenden Schema O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde mit verschiedenen primären aliphatischen Aminen bzw. Aminoalkoholen und Acetondicarbonsäure kondensierten:



Diese Kondensation führten wir unter physiologischen Bedingungen⁶⁾ durch und haben nach üblicher Aufarbeitung die 6-Alkoxy-tropinon-Derivate der Tabelle 1 erhalten⁷⁾:

¹⁾ A. Stoll, E. Jucker & B. Becker, Schweiz. Pat.-Gesuch Nr. 78 512.

²⁾ A. Stoll & E. Jucker, loc. cit.

³⁾ J. C. Sheehan & B. M. Bloom, Am. Soc. **74**, 3825 (1952).

⁴⁾ A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, Helv. **35**, 1263 (1952).

⁵⁾ A. Stoll et al., Helv. **36**, 1506 (1953).

⁶⁾ C. Schöpf & G. Lehmann, A. **518**, 1 (1935).

⁷⁾ A. Stoll, E. Jucker & A. Lindenmann, Schweiz. Pat. angemeldet.

Tabelle 1. 6-Alkoxy-tropinone¹⁾.

Name	Bruttoformel (Mol. Gew.)	Sdp.	Smp. (Zers.) krist. aus	Analyse
6-Methoxy-tropinon	C ₉ H ₁₅ O ₂ N (169,22)	85–100°/0,005 mm gelbes Öl		
6-Methoxy-tropinon- hydrochlorid	C ₉ H ₁₆ O ₂ NCl (205,69)	195–196° Methanol/Äther Platten	Ber. C 52,55 H 7,84 N 6,81 Cl 17,24% Gef. , 52,36 , 7,87 , 7,21 , 17,18%	
6-Äthoxy-tropinon	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N (183,24)	83–93°/0,05 mm gelbes Öl		
6-Äthoxy-tropinon- hydrochlorid	C ₁₀ H ₁₈ O ₂ NCl (219,71)	179–180° Äthanol/Äther Platten	Ber. C 54,66 H 8,25 N 6,38 Cl 16,14% Gef. , 54,47 , 8,29 , 6,72 , 16,40%	
6-Isopropoxy-tropinon	C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N (197,27)	68–79°/0,05 mm gelbes Öl		
6-Isopropoxy-tropinon- hydrobromid	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ NBr (278,20)	145–147° Aceton/Petroläther Platten	Ber. C 47,49 H 7,25 N 5,03 Br 28,73% Gef. , 46,85 , 7,16 , 5,14 , 28,52%	
N-Athyl-6-methoxy- nortropinon	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N (183,24)	75–82°/0,0005 mm gelbes Öl	Ber. N 7,64% Gef. , 7,55%	

¹⁾ Um im experimentellen Teil dieser Arbeit Raum zu sparen, schliessen wir die Ergebnisse der Mikroanalyse in diese und die nachfolgenden Tabellen ein. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. H. v. Biader, Dr. W. Schöniger) ausgeführt, wo nun auch die O-Werte direkt bestimmt wurden.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp.	Smp. (Zers.) krist. aus	Analyse
N-Propyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N (197,27)	105—115°/1,5 mm; 97—101°/0,001 mm gelbliches Öl		Ber. N 7,10% Gef., 7,24%
N-Butyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N (211,30)	104—115°/1 mm gelbliches Öl	170—171° Methanol/Äther Platten	Ber. C 58,16 H 8,95 N 5,65 Cl 14,31% Gef., 58,49 , 8,91 , 5,66 , 14,62%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrochlorid	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ NCI (247,76)			
N-Oxyäthyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₀ H ₁₇ O ₃ N (199,24)	145—150°/0,002 mm; 130—135°/0,002 mm (im Kugelrohr) gelbes Öl		Ber. N 7,03% Gef., 7,01% , 7,21%
N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropinon	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N (227,30)	145—154°/0,004 mm 124—127°/0,06 ml (im Kugelrohr) gelb-oranges Öl		Ber. N 6,16% Gef., 6,51%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropinon	C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N (225,32)	108—114°/1 mm gelbliches Öl		

Diese bisher unbekannten Verbindungen bilden ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Synthese von interessanten Verbindungen der Tropan-Reihe. Die Carbonylgruppe in Stellung 3 lässt sich wie erwartet auf verschiedene Weise in eine sekundäre Alkoholgruppe überführen. Wir haben sie normalerweise entweder katalytisch (*Raney-Nickel* und Wasserstoff) oder mit Natriummetall in einem aliphatischen Alkohol reduziert. Je nach der Reduktionsart erhält man Verbindungen der Tropin- bzw. der Pseudotropin-Reihe. Über die interessanten stereochemischen Beobachtungen werden wir zu gegebener Zeit gesondert berichten. Die Tabelle 2 fasst die auf diese Weise hergestellten 6-Alkoxy-tropin- bzw. 6-Alkoxy-pseudotropin-Derivate zusammen.

Diese Tropanole bilden ihrerseits wiederum willkommene Ausgangsmaterialien zur Synthese verschiedenartiger Ester. Die Acylierung kann auf verschiedene Weise erfolgen; wir fanden die Umestellung, d. h. die Alkoholyse des Säureesters in Gegenwart von Natriummetall bei höherer Temperatur am geeignetsten. Die Tabelle 3 fasst über 1 Dutzend der von uns dargestellten Ester zusammen.

Es ist bekannt, dass Quartärisierung von Stickstoffverbindungen unter Umständen zu interessanten Veränderungen der pharmakodynamischen Eigenschaften führt. Aus diesem Grund haben wir von den vorstehend beschriebenen Estern auch eine grösere Anzahl von quartären Salzen hergestellt, um auch diese Verbindungen der pharmakologischen Prüfung zu unterwerfen. Die Zusammenstellung in Tabelle 4 gibt eine Übersicht der von uns erstmals hergestellten quartären Verbindungen.

Die im pharmakologischen Laboratorium der *Sandoz AG.*, Basel (Leitung Prof. Dr. *E. Rothlin*), mit Estern und quartären Salzen dieser neuen Verbindungen durchgeführten Untersuchungen haben bereits zu pharmakodynamisch wertvollen Ergebnissen geführt¹⁾. Manche dieser Verbindungen, die sich im Grunde genommen alle vom 6-Oxytropinon ableiten, werden demnach voraussichtlich nicht nur theoretische sondern auch praktische Bedeutung erlangen. Wir behalten uns vor, in späteren Mitteilungen auf die eine oder andere derselben noch näher einzugehen, vor allem ihre chemischen und physikalischen Eigenschaften noch ausführlicher zu beschreiben und z. B. auch Racemate in die optisch aktiven Komponenten aufzuspalten.

Experimenteller Teil²⁾.

Um unfruchtbare Wiederholungen zu vermeiden, werden im Folgenden die Herstellungsvorschriften nur für typische Beispiele der im Voranstehenden aufgeführten Verbindungen angegeben, nach denen die analogen Verbindungen auf analoge Weise hergestellt werden können³⁾. Die als Ausgangsmaterialien angewendeten O-Alkyläpfel-

¹⁾ Prof. *Rothlin* beabsichtigt, in Bälde a.a.O. darüber zu berichten.

²⁾ Herrn *Roy Steiner* danken wir auch an dieser Stelle für seine wertvolle experimentelle Mitarbeit.

³⁾ Hinsichtlich der Analysen der im Folgenden beschriebenen Verbindungen wird auf die Tab. 1—4 im theoretischen Teil verwiesen.

Tabelle 2. 6-Alkoxy-tropine.

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp.	Smp. (Zers.) kryst. aus	Analyse
6-Methoxy-tropin	C ₉ H ₁₇ O ₂ N (171,23)	100-105°/0,06 mm farbloses Öl		
6-Methoxy-tropin- hydrochlorid	C ₉ H ₁₈ O ₂ NCI (207,70)	205-206° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 52,04 H 8,73 N 6,74 Cl 17,07% Gef., 52,12 „ 8,59 „ 7,21 „ 16,84%	
6-Methoxy-tropin- hydrobromid	C ₉ H ₁₈ O ₂ NBr (252,16)	171-175° Methanol/Äther Prismen	Ber. C 42,87 H 7,19 N 5,56 Br 31,70% Gef., 43,00 „ 7,16 „ 5,71 „ 32,20%	
6-Methoxy-tropin- brommethyllat	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ NBr (266,19)	209-211° Methanol/Äther Platten	Ber. C 45,11 H 7,57 N 5,26 Br 30,02% Gef., 44,79 „ 7,77 „ 5,16 „ 30,07%	
6-Methoxy-tropin- iodmethyllat	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ NJ (313,19)	175-178° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 38,35 H 6,44 N 4,47 J 40,53% Gef., 38,10 „ 6,35 „ 4,63 „ 40,48%	
6-Methoxy-tropin- brombutyllat	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ NBr (308,27)	135-137° Aceton Nadeln	Ber. C 50,65 H 8,50 N 4,54 Br 25,93% Gef., 50,63 „ 8,40 „ 4,66 „ 25,63%	
6-Methoxy-pseudotropin	C ₉ H ₁₇ O ₂ N (171,23)	102-107°/0,6 mm farbloses Öl		
6-Methoxy-pseudotropin- brommethyllat	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ NBr (266,19)	275-276° Methanol Platten	Ber. C 45,11 H 7,57 N 5,26 Br 30,02% Gef., 44,98 „ 7,49 „ 5,01 „ 29,55%	
6-Äthoxy-tropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N (185,26)	103-106°/0,7 mm (im Kugelrohr)	Ber. N 7,56% Gef., 7,86%	
6-Äthoxy-pseudotropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N (185,26)	110-114°/0,075 mm (im Kugelrohr)	Ber. C 64,83 H 10,34% Gef., 64,90 „ 10,03%	
6-Isopropoxy-tropin	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N (199,29)	122-126°/0,75 mm farbloses Öl	Ber. N 7,03% Gef., 7,34%	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp.	Smp. (Zers.) krist. aus	Analyse
N-Äthyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N (185,26)	93-98°/0,07 mm (im Kugelrohr) farbloses Öl		Ber. N 7,56% Gef. „, 7,31%
N-Propyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N (199,29)	85-92°/0,07 mm (im Kugelrohr) farbloses Öl		Ber. N 7,03% Gef. „, 7,35%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N (213,31)	102-106°/0,4 mm farbloses Öl		
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrochlorid	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ NCl (249,78)	137-139° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 57,70 H 9,69 Cl 14,20% Gef. „, 57,61 „, 9,53 „, 14,52%	
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrochlorid	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ NCl (249,78)	156-157° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 57,70 H 9,69 Cl 14,20% Gef. „, 57,99 „, 9,68 „, 13,63%	
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrobromid	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ NBr (284,24)	120-122° Aceton Nadeln	Ber. C 48,98 H 8,22 N 4,76 Br 27,16% Gef. „, 48,94 „, 8,15 „, 4,70 „, 27,15%	
N-Butyl-6-methoxy-norpseudotropin	C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N (213,31)			Ber. N 6,57% Gef. „, 6,86%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin	C ₁₂ H ₂₅ O ₂ N (227,34)	100-108°/0,005 mm farbloses Öl	136-137° Äthanol/Äther Platten	Ber. N 4,54% Gef. „, 4,42%
N-Oxyäthyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₃ H ₂₆ O ₂ NBr (308,27)			Ber. N 6,96% Gef. „, 7,16%
N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropin	C ₁₂ H ₂₅ O ₃ N (201,26)	130-135°/0,004 mm (im Kugelrohr) gelbstichiges Öl		Ber. N 6,11% Gef. „, 6,21%

Tabelle 3. 6-Alkoxy-tropin-ester.

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. krist. aus	Analyse
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester	C ₂₂ H ₂₇ O ₅ N (381,45)	99-101° Benzol/Petroläther Nadeln	Ber. C 72,42 H 7,13 N 3,67% Gef. , 72,34 , 7,21 , 3,80%
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester- hydrochlorid	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ NCl, 1/2H ₂ O (426,93)	154-156° ¹⁾ Methanol/Aether Platten	Ber. C 64,70 H 6,85 N 3,28 Cl 8,31% Gef. , 64,70 , 6,84 , 3,20 , 8,38%
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester- hydrobromid	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ NBr (462,38)	197-199° ¹⁾ Methanol/Aether Nadeln	Ber. C 59,74 H 6,10 N 3,03 Br 17,29% Gef. , 59,72 , 6,23 , 3,00 , 16,65%
6-Methoxy-tropin-benzoësäureester	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N (275,34)		
6-Methoxy-tropin-benzoësäureester- hydrochlorid	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ NCl (311,81)	216-218° ¹⁾ Aceton Platten	Ber. C 61,63 H 7,11 N 4,49 Cl 11,37% Gef. , 61,82 , 7,01 , 4,65 , 11,67%
6-Methoxy-tropin-benzoësäureester- hydrobromid	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ NBr (356,27)	227-230° ¹⁾ Methanol/Aether Platten	Ber. C 53,94 H 6,23 N 3,93 Br 22,43% Gef. , 54,14 , 6,44 , 3,97 , 22,23%
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester	C ₁₈ H ₂₅ O ₅ N (335,39)	96-98° Benzol/Petroläther Platten	Ber. C 64,46 H 7,51 N 4,18% Gef. , 64,28 , 7,45 , 4,35%
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester- hydrochlorid	C ₁₈ H ₂₆ O ₄ NCl (371,86)	219-221° ¹⁾ Methanol/Aether Platten	Ber. C 58,14 H 7,05 N 3,76 Cl 9,55% Gef. , 57,88 , 6,87 , 3,98 , 9,95%
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester- hydrobromid	C ₁₈ H ₂₆ O ₅ NBr (416,32)	209-211° ¹⁾ Methanol/Aether Platten	Ber. C 51,93 H 6,30 N 3,36 Br 19,20% Gef. , 51,56 , 6,35 , 3,34 , 19,33%

¹⁾ Unter Zersetzung.

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. kryst. aus	Analyse
6-Methoxy-tropin-mandeläsureester (6-Methoxy-homotropin)	C ₁₇ H ₂₃ O ₄ N (365,36)	gelbliches Öl siehe Tabelle 4	
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester	C ₂₄ H ₂₉ O ₄ N (395,48)	132-134° Äthanol Platten	Ber. C 72,88 H 7,39 N 3,54% Gef. „ 72,86 „ 7,33 „ 3,71%
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester- hydrochlorid	C ₂₄ H ₃₀ O ₄ NCl, 1/2H ₂ O (440,96)	100° ¹⁾ Äthanol/Äther 186-187° ¹⁾ Aceton Nadeln	Ber. C 65,37 H 7,09 N 3,18 Cl 8,05% Gef. „ 65,64 „ 7,08 „ 3,59 „ 8,47% „ 65,20 „ 7,05 „ „ „
6-Äthoxy-pseudotropin-benzilsäureester	C ₂₄ H ₂₉ O ₄ N (395,48)	219-221° ¹⁾ Äthanol Nadeln	Ber. C 66,73 H 7,00 O 14,82 N 3,24% Gef. „ 66,97 „ 7,00 „ 15,09 „ 3,33%
6-Äthoxy-pseudotropin-benzilsäure- ester-hydrochlorid	C ₂₄ H ₃₀ O ₄ NCl (431,95)	192-194° ¹⁾ Äthanol/Äther Nadeln	Ber. C 55,14 H 6,53 O 12,96 Br 21,59% Gef. „ 55,31 „ 6,63 „ 13,08 „ 21,58%
6-Äthoxy-tropin-benzosäureester	C ₁₇ H ₂₃ O ₄ N (289,36)	gelbliches Öl	
6-Äthoxy-tropin-benzosäureester- hydrobromid	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ NBr (370,39)	221-222° ¹⁾ Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 67,88 H 7,45 N 3,05 Cl 7,71% Gef. „ 67,88 „ 7,55 „ 3,37 „ 7,81%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzil- säureester	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N (423,53)	gelbliches Öl	
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzil- säureester-hydrochlorid	C ₂₆ H ₃₄ O ₄ NCl (460,00)	221-222° ¹⁾ Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 67,88 H 7,45 N 3,05 Cl 7,71% Gef. „ 67,88 „ 7,55 „ 3,37 „ 7,81%

¹⁾ Unter Zersetzung.

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. krist. aus	Analyse
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzosäureester	C ₁₉ H ₂₇ O ₃ N (317,41)		Ber. C 63,67 H 8,01 N 3,91 Cl 9,89% Gef. , 63,77 , 7,60 , 4,26 , 10,00%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzosäureester-hydrochlorid	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ NCl, 1/4H ₂ O (358,38)	221 ^{0,1}) Methanol/Äther Nadeln	
6-Isopropoxy-tropin-benzilsäureester	C ₂₅ H ₃₁ O ₄ N (409,51)		
6-Isopropoxy-tropin-benzilsäureester-hydrochlorid	C ₂₅ H ₃₂ O ₄ NCl (445,98)	116-118 ^o Methanol/Äther Platten	Ber. O 14,35 N 3,17 Cl 7,95% Gef. , 14,69 , 3,00 , 8,32%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrumsäureester	C ₂₁ H ₃₁ O ₃ N (377,47)		
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-veratrumsäureester-hydrochlorid	C ₂₁ H ₃₂ O ₃ NCl (413,94)	198 ^{0,1}) Methanol/Äther Platten	Ber. C 60,92 H 7,79 O 19,32 N 3,38% Gef. , 60,96 , 7,64 , 19,41 , 3,64%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzosäureester	C ₂₁ H ₃₅ O ₃ N (437,56)		
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzosäureester-hydrochlorid	C ₂₁ H ₃₆ O ₃ NCl (474,93)	212-215 ^{o,1}) Äthanol/Äther Aceton/Äther Nadeln	Ber. C 68,41 H 7,66 O 13,50 N 2,96% Gef. , 68,27 , 8,02 , 13,86 , 3,12% , 68,37 , 7,39 , , 3,13%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzosäureester	C ₂₀ H ₃₉ O ₃ N (331,44)		
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzosäureester-hydrochlorid	C ₂₀ H ₄₀ O ₃ NCl, 1/4H ₂ O (372,41)	195-197 ^{o,1}) Äthanol/Äther Platten	Ber. C 64,50 H 8,26 O 13,96 N 3,75% Gef. , 64,53 , 8,16 , 13,34 , 3,69%

1) Unter Zersetzung.

Tabelle 4. Quartäre Salze von 6-Alkoxy-tropin-estern.

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (Zers.) kryst. aus	Analyse
6-Methoxy-tropin-benzilsäureester- brommethylat	C ₂₄ H ₃₀ O ₄ NBr (476,41)	234-235° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 60,50 H 6,35 N 2,94 Br 16,78% Gef. , 60,59 , 6,55 , 3,01 , 16,69%
6-Methoxy-tropin-benzosäureester- brommethylat	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ NBr (370,29)	271-274° Methanol/Äther Platten	Ber. C 55,14 H 6,53 N 3,78 Br 21,58% Gef. , 55,29 , 6,51 , 3,71 , 21,79%
6-Methoxy-tropin-benzosäureester- brombutylat	C ₂₀ H ₃₀ O ₃ NBr (412,37)	227-228° Methanol/Äther Platten	Ber. C 58,25 H 7,33 N 3,40 Br 19,38% Gef. , 57,79 , 7,53 , 3,68 , 19,40%
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester- brommethylat	C ₁₉ H ₂₈ O ₅ NBr,H ₂ O (448,36)	227-228° Methanol/Äther Platten	Ber. C 50,90 H 6,75 N 3,12 Br 17,83% Gef. , 50,89 , 6,64 , 3,17 , 18,91%
6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester- brombutylat	C ₂₂ H ₃₄ O ₅ NBr (472,42)	181-182° Methanol/Äther Platten	Ber. O 16,93 N 2,97 Br 16,92% Gef. , 16,89 , 3,01 , 16,19%
6-Methoxy-tropin-mandelsäureester- brommethylat	C ₁₈ H ₃₆ O ₄ NBr (400,32)	216° Methanol/Äther Platten	Ber. C 54,00 H 6,55 N 3,50 Br 19,96% Gef. , 53,86 , 6,52 , 3,27 , 19,65%
6-Alkoxy-tropin-benzilsäureester- brommethylat	C ₂₅ H ₃₂ O ₄ NBr (490,44)	224-225° Äthanol/Äther Nadeln	Ber. C 61,22 H 6,58 O 13,05 N 2,86 Br 16,30% Gef. , 61,05 , 6,53 , 13,22 , 3,34 , 16,48%

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Name	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. (Zers.) krist. aus	Analyse
6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester- brombutylat	C ₂₈ H ₃₈ O ₄ NBr, 1/4 H ₂ O (537,01)	192-193° Äthanol/Äther Nadeln	Ber. C 62,62 H 7,23 O 12,66 N 2,61% Gef. „ 62,69 „ 7,28 „ 12,12 „ 2,64%
6-Äthoxy-tropin-benzoësäureester- brommethylat	C ₁₈ H ₃₆ O ₃ NBr (384,32)	260-262° Äthanol/Äther Platten	Ber. C 56,25 H 6,82 N 3,65 Br 20,80% Gef. „ 56,25 „ 6,61 „ 4,29 „ 20,76%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzi- säureester-brommethylat	C ₂₇ H ₃₆ O ₄ NBr (518,49)	200-202° Methanol/ Aceton/Äther Nadeln	Ber. C 62,54 H 7,00 N 2,70% Gef. „ 62,60 „ 7,05 „ 2,66%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-benzo- säureester-brommethylat	C ₂₀ H ₃₆ O ₃ NBr (412,37)	218-220° Methanol/Äther Nadeln	Ber. C 58,25 H 7,33 N 3,40 Br 19,38% Gef. „ 58,33 „ 7,21 „ 3,51 „ 19,64%
N-Butyl-6-methoxy-nortropin- veratrumsäureester-brommethylat	C ₂₂ H ₃₄ O ₅ NBr, 1/4 H ₂ O (476,92)	222° Methanol Platten	Ber. C 55,40 H 7,29 O 17,61 N 2,94% Gef. „ 55,32 „ 7,77 „ 17,63 „ 3,38%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzi- säureester-brommethylat	C ₂₈ H ₃₈ O ₄ NBr (532,51)	211-212° Äthanol/Äther Nadeln	Ber. C 63,15 H 7,19 O 12,02 N 2,63% Gef. „ 63,00 „ 6,94 „ 12,12 „ 3,09% „ 12,29%
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzo- säureester-brommethylat	C ₂₁ H ₃₂ O ₃ NBr, 1/4 H ₂ O (430,90)	187-188° Äthanol/Äther Nadeln	Ber. C 58,53 H 7,60 O 12,07 N 3,26% Gef. „ 58,41 „ 7,52 „ 11,88 „ 3,74%

säure-dialdehyde haben wir nach unserer früheren Vorschrift hergestellt¹⁾. Wir konnten auch durch Umsatz von 2,5-Dimethoxy-3-oxy-tetrahydrofuran²⁾ (Sdp. 53–58°/1 mm Hg; hergestellt aus dem 2,5-Dimethoxy-3,4-epoxy-tetrahydro-furan, Sdp. 62–63°/0,8 mm Hg) mit Methyljodid und Silberoxyd zum 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan (Sdp. 78–82°/15 mm Hg) gelangen. Es stimmt in seinen Eigenschaften mit dem nach dem früher beschriebenen Verfahren hergestellten Präparat in jeder Beziehung überein. In präparativer Hinsicht ist das ältere Verfahren zur Herstellung der O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde allerdings bedeutend wirtschaftlicher, da es ohne viele Zwischenstufen und teure Hilfsstoffe zu den gewünschten Dialdehyden führt.

6-Methoxy-tropinon. Die salzaure Lösung des O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyds, die man durch halbstündiges Erhitzen von 40,5 g 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan in 1000 cm³ 0,1-n. Salzsäure auf 70–75° bereitet, wird zu einer Lösung von 73 g Acetondicarbonsäure, 34 g Methylamin-hydrochlorid und 170 g krist. Natriumacetat in 5000 cm³ Wasser gegeben, und das pH des Gemisches mit konz. Salzsäure auf 4,0 eingestellt. Nach dreitäigem Stehen hat die Kohlendioxydentwicklung aufgehört, und das pH der Lösung ist auf 4,7 angestiegen. Man macht mit Pottasche alkalisch gegen Lackmus, sättigt mit Kochsalz und extrahiert in Portionen mit total 3000 cm³ Chloroform. Der Chloroform-extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. 6-Methoxy-tropinon destilliert bei 0,005 mm Hg zwischen 85 und 100° als gelbes Öl in einer Ausbeute von 26,1 g (61% d. Th., berechnet auf Trimethoxy-tetrahydro-furan).

Die letzte Reinigung geschieht über das Hydrochlorid, das nach dem Umkristallieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther bei 195–196° (Zers.) schmilzt.

N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropinon. Die schwefelsaure Lösung des O-Methyl-äpfelsäure-dialdehyds, die man durch zweistündiges Erhitzen von 50 g 2,3,5-Tri-methoxy-tetrahydrofuran mit 0,8 cm³ konz. Schwefelsäure in 330 cm³ Wasser auf dem Wasserbad erhält, wird zu einer Lösung von 131,5 g Acetondicarbonsäure, 35,2 g 2-Amino-butanol-(1) und 197 g krist. Natriumacetat in 5000 cm³ Wasser gegeben und das pH des Gemisches durch Zugabe von konz. Natronlauge auf 4,5 eingestellt. Nach zweitäigem Stehen hat die Kohlendioxydentwicklung aufgehört und das pH der Lösung ist auf 4,8 gestiegen. Man macht mit Pottasche alkalisch und extrahiert mit total 5000 cm³ Chloroform. Der Chloroform-extrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. N-Oxybutyl-6-methoxy-nortropinon geht bei 0,004 mm Hg zwischen 145 und 154° als gelbes Öl über; Ausbeute 50,0 g (71,5% d. Th., berechnet auf Trimethoxy-tetrahydro-furan).

6-Methoxy-tropin. 5 g 6-Methoxy-tropinon-hydrochlorid werden in 50 cm³ abs. Methanol im Autoklaven mit *Raney-Nickel* 5 Std. bei 40–45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und verdampft den grössten Teil des Lösungsmittels im Vakuum, wobei das 6-Methoxy-tropin-hydrochlorid auskristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther zeigt es einen Smp. von 205–206° (Zers.).

Die Hydrierung der freien Base ergibt unter den gleichen Bedingungen 6-Methoxy-tropin, das nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdampfen des Lösungsmittels durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wird. Sein Hydrochlorid ist mit dem nach obiger Vorschrift erhaltenen Salz identisch.

6-Methoxy-tropin-hydrobromid: Smp. 171–175° (Zers.) nach Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther.

6-Methoxy-tropin-brommethyletat: Man erwärmt eine Lösung von 1 g 6-Methoxy-tropin, das z. B. aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit Pottasche freigesetzt wird, in 8 cm³ Methylbromid im Bombenrohr 3 Std. auf ca. 60°. Die Reaktion setzt schon

¹⁾ Helv. **36**, 1500 (1953).

²⁾ A. Stoll, B. Becker & E. Jucker, Schweiz. Pat.-Gesuch Nr. 78512 und Zusatzpatente; Helv. **35**, 1263 (1952).

in der Kälte ein. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird mit Äther gewaschen und aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther umkristallisiert. Smp. 209—211° (Zers.). Ausbeute 1,24 g (79% d. Th.).

6-Methoxy-tropin-jodmethylat: Man erwärmt eine Lösung von 0,7 g 6-Methoxy-tropin, das man aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit Pottasche freisetzt, in 7 cm³ Methyljodid im Bombenrohr 3 Std. auf ca. 60°. Das Reaktionsprodukt, das sich teilweise schon in der Kälte bildet, wird vom überschüssigen Methyljodid abfiltriert, mit Äther gewaschen und aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther umkristallisiert. Smp. 175—178° (Zers.), Ausbeute 1,05 g (81% d. Th.).

6-Methoxy-pseudotropin. Zu einer siedenden Lösung von 6,5 g 6-Methoxytropinon, das aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit Pottasche freigesetzt ist, in 65 cm³ abs. Äthanol werden unter Röhren portionenweise 6,5 g Natrium gegeben. Man unterwirft hierauf das Reaktionsgemisch der Wasserdampfdestillation, extrahiert den Rückstand mit total 200 cm³ Äther, dampft den Äther nach dem Trocknen über Natriumsulfat ab und fraktioniert den Rückstand im Hochvakuum. 6-Methoxy-pseudotropin destilliert bei 102—107°/0,6 mm Hg; Ausbeute 3,2 g (49% d. Th.).

6-Methoxy-pseudotropin-brommethylat. Man erwärmt eine Lösung von 0,5 g 6-Methoxy-pseudotropin in 4 cm³ Methylbromid im Bombenrohr 3 Std. auf ca. 60°. Das teilweise schon in der Kälte gebildete 6-Methoxy-pseudotropin-brommethylat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 275—276° (Zers.). Ausbeute 0,56 g (71% d. Th.).

N-Butyl-6-methoxy-nortropin. 10 g N-Butyl-6-methoxy-nortropinon-hydrochlorid werden in 100 cm³ abs. Methanol im Autoklaven mit *Raney-Nickel* 5 Std. bei 40—45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Man filtriert dann vom Katalysator ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand, N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrochlorid, kristallisiert beim Stehen bei Zimmertemperatur vollständig durch. Ausbeute quantitativ. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von wenig Äther zeigt die Substanz den Smp. 137—139° (Zers.). Bei weiteren Versuchen wurde eine andere Form des Hydrochlorids vom Smp. 156—157° (Zers.) aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther erhalten.

N-Butyl-6-methoxy-nortropin-hydrobromid: Smp. 120—122° (Zers.) (aus Aceton).

Die freie Base erhält man durch Versetzen der wässrigen Lösung des Hydrochlorids mit Pottasche und Extrahieren mit Chloroform. N-Butyl-6-methoxy-nortropin destilliert im Hochvakuum bei 0,4 mm Hg zwischen 102 und 106° als farbloses Öl.

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester. Eine Mischung von 7,29 g 6-Methoxy-tropin und 21,9 g Benzilsäure-äthylester wird mit 0,2 g Natriummétall 30 Std. im Vakuum (ca. 2 mm) auf 125—130° erhitzt. Die durch abdestillierendes Äthanol verursachte anfangs starke Blasen- und Schaumbildung hört gegen Ende der Reaktion vollständig auf. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 80 cm³ 2-n. Salzsäure aufgenommen und mit total 200 cm³ Äther extrahiert. Nun macht man die wässrige salzaure Phase mit 25-proz. Ammoniumhydroxydlösung alkalisch, extrahiert den ausfallenden 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester mit insgesamt 300 cm³ Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat und destilliert das Chloroform ab. Nach kurzem Stehen kristallisiert der Rückstand durch. Smp. 98—100°, Ausbeute 10,97 g (67,5% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Benzol durch Zusatz von wenig Petroläther oder aus Benzol allein zeigt der Ester den Smp. 99—101°.

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-hydrochlorid: Smp. 154—156° (Zers.) nach Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther.

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-hydrobromid: Smp. 197—199° (Zers.) nach Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther.

6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester. Man erwärmt eine Mischung von 5,5 g 6-Methoxy-tropin und 13,5 g Veratrumsäure-äthylester mit ca. 0,2 g Natrium 30 Std. im Vakuum (5—10 mm Hg) auf 125—130°. Die durch abdestillierendes Äthanol verursachte anfangs starke Blasen- und Schaumbildung sistiert gegen Ende der Reaktion vollständig.

Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 40 cm³ 2-n. Salzsäure aufgenommen und diese Lösung in Portionen mit total 110 cm³ Äther gewaschen. Nun macht man die wässrige salzaure Phase mit 25-proz. Ammoniumhydroxydlösung alkalisch, extrahiert den 6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester mit insgesamt 150 cm³ Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroformauszüge über Natriumsulfat und dampft das Chloroform im Vakuum ab. Nach kurzem Stehen kristallisiert der Rückstand durch. Eine Probe wurde zur Analyse aus Benzol durch Zusatz von wenig Petroläther umkristallisiert. Smp. 96–98°.

Die letzte Reinigung des Esters geschieht am besten über das Hydrobromid:

6-Methoxy-tropin-veratrumsäureester-hydrobromid. Der kristallisierte Rückstand des eingedampften Chloroformextraktes wird in 30 cm³ abs. Methanol gelöst und unter Eiskühlung mit trockenem Bromwasserstoff bis zur sauren Reaktion (pH 3) behandelt. Die Kristallisation des Hydrobromids beginnt bereits während des Gaseinleitens. Man versetzt mit etwas Äther und lässt das Gemisch stehen. Ausbeute 11,4 g (85% d. Th.). Das Hydrobromid zeigt nach dem Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther den Smp. 209–211° (Zers.).

Da das Hydrochlorid in Chloroform sehr leicht löslich ist, kann man es aus dem in 2-n. Salzsäure aufgenommenen Reaktionsgemisch nach dem Ausschütteln mit Äther direkt aus der salzauren wässrigen Lösung mit Chloroform extrahieren. Diese Arbeitsmethode liefert auf dem schnellsten Weg ein sehr reines Produkt, das nach dem Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther einen Smp. von 219–221° (Zers.) zeigt.

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester-brommethylat. a) Die Lösung von 1,5 g 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester in 15 cm³ Methylbromid wird 1–3 Std. im Bombenrohr auf ca. 60° erwärmt. Die Reaktion setzt schon bei Zimmertemperatur ein. Das Reaktionsprodukt, eine feste Kristallmasse, wird mit Äther verrieben und abfiltriert. Ausbeute 1,62 g (86% d. Th.). Das Brommethylat zeigt nach dem Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther einen Smp. von 234–235° (Zers.).

b) Man versetzt die Lösung von 0,5 g 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester in 25 cm³ Methanol mit 3 cm³ Methylbromid und lässt das Gemisch in gut verschlossenem Kolben 24 Std. in der Kälte stehen. Nach dem Abdunsten des überschüssigen Methylbromids und Einengen auf 3 cm³ kristallisiert der Rückstand beim vorsichtigen Versetzen mit Äther. Ausbeute 576 mg (92% d. Th.). Smp. des Brommethylats nach dem Umkristallisieren aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther: 234–237° (Zers.).

c) Die Lösung von 0,5 g 6-Methoxy-tropin-benzilsäureester in 5 cm³ abs. Methanol und 3 cm³ Methylbromid bleibt im Bombenrohr 48 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Man engt die klare Lösung auf ca. 3 cm³ ein und bringt das Brommethylat durch vorsichtigen Zusatz von Äther zur Kristallisation. Ausbeute nahezu quantitativ. Smp. 239–241° (Zers.). Misch-Smp. der nach den drei Methoden dargestellten Präparate ohne Depression.

6-Methoxy-tropin-benzoësäureester-brommethylat. a) Die Lösung von 1,5 g 6-Methoxy-tropin-benzoësäureester in 10 cm³ Methylbromid wird 1–3 Std. im Bombenrohr auf ca. 60° erwärmt. Die Reaktion setzt schon bei Zimmertemperatur ein. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther gewaschen und aus Methanol durch Zusatz von wenig Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,95 g (96,5% d. Th.). Smp. 271–274° (Zers.).

b) Man versetzt die Lösung von 1,0 g 6-Methoxy-tropin-benzoësäureester in 25 cm³ abs. Methanol mit 6 cm³ Methylbromid und lässt das Gemisch in gut verschlossenem Kolben 24 Std. in der Kälte stehen. Nach dem Abdunsten des überschüssigen Methylbromids und des Methanols wird der Rückstand durch Anreiben mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht. Ausbeute 1,27 g (94% d. Th.). Smp. 272–274° (Zers.).

c) Die Lösung von 1,0 g 6-Methoxy-tropin-benzoësäureester in 25 cm³ abs. Methanol wird mit 10 cm³ Methyljodid 3 Std. am Rückfluss gekocht, das gebildete Jodmethylat durch Zusatz von Äther ausgefällt, abfiltriert und 12 Std. in 25 cm³ abs. Methanol mit 2 g frisch bereitetem Silberbromid geschüttelt. Die Silbersalze werden durch Filtration entfernt und mit Methanol ausgewaschen. Das Filtrat wird mit wenig Tierkohle gekocht, filtriert und eingeengt, worauf beim vorsichtigen Versetzen mit Äther das Brommethylat auskristallisiert. Ausbeute quantitativ. Smp. 272–274° (Zers.).

Zusammenfassung.

Wir berichten über die Fortsetzung unserer Untersuchungen auf dem Gebiet der 6-Alkoxy-tropane, die sich auf den 2,5-Dialkoxy- bzw. 2,5-Diacyloxy-3-oxy-4-halogen-tetrahydro-furanen und andern Furan-derivaten als Schlüsselsubstanz aufbauen. Letztere führten seinerzeit zu den entsprechenden O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyden. Durch Kondensation dieser Dialdehyde mit primären aliphatischen Aminen und Acetondicarbonsäure sind in der vorliegenden Arbeit eine grössere Zahl von 6-Alkoxy-tropinonen aufgebaut worden (siehe Tabelle 1).

Diese Tropinonderivate haben wir katalytisch bzw. mit Natrium in Alkohol zu den entsprechenden „Tropinen“ bzw. „Pseudotropinen“ reduziert (siehe Tabelle 2).

Die soeben beschriebenen Tropinderivate wurden ferner mit verschiedenenartigen Säuren verestert (siehe Tabelle 3).

Diese Ester wurden nach den üblichen Quartärisierungsmethoden mit verschiedenen Halogenverbindungen umgesetzt (siehe Tabelle 4).

Viele von den hier aufgezählten Estern und quartären Verbindungen haben sich im Tierversuch als pharmakodynamisch hochaktiv erwiesen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

62. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

6. Mitteilung¹⁾.

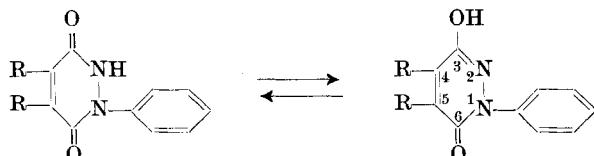
Pyridazine III.

Derivate des cyclischen Maleinsäure- und Citraconsäure-phenylhydrazids

von J. Druey, A. Hüni, Kd. Meier, B. H. Ringier und A. Staehelin.

(23. I. 54.)

Cyclische Maleinsäure-phenylhydrazide der allgemeinen Formel



besitzen wegen ihrer Analogie zu den Phenyl-pyrazolonen des Antipyrin-Typs Interesse als Ausgangsmaterial für arzneimittelsynthe-

¹⁾ 5. Mitt., Pyridazine II, Helv. 37, 134 (1954).