

1-Phenyl-3-dimethylamino-4-methyl-pyridazon-(6) (**33**): 4,2 g 1-Phenyl-3-chlor-4-methyl-pyridazon-(6) (**29**) wurden im V₂A-Rohr mit 50 cm³ 30-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung 6 Std. auf 190–195° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Hexan unter Verwendung von Tierkohle mehrmals umkristallisiert. Smp. 91–92°. Ausbeute 60%.

1-Phenyl-4-methyl-pyridazon-(6) (**31**): 500 mg 1-Phenyl-3-chlor-4-methyl-pyridazon-(6) (**29**) wurden in 60 cm³ Feinsprit mit 200 mg Palladium-Kohle bis zum Stillstand hydriert. Aufnahme: 60 cm³ H₂ (ber. 51 cm³). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Pottasche versetzt und in Äther aufgenommen. Der Äther-Rückstand ergab aus Äther-Petroläther 250 mg farblose, flache Nadeln vom Smp. 84–84,5°; Misch-Smp. mit dem nach Wolff hergestellten 1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) **32** vom Smp. 86–88° mit starker Depression.

1-Phenyl-5-methyl-pyridazon-(6) (**32**): 300 mg 1-Phenyl-3-chlor-5-methyl-pyridazon-(6) (**30**) wurden in 20 cm³ Feinsprit mit 100 mg Palladium-Kohle hydriert. Aufnahme: 31 cm³ H₂ (ber. 32 cm³). Aufarbeitung wie oben. Farblose Prismen vom Smp. 86,5–87,5°; Misch-Smp. mit dem nach Wolff hergestellten 5-Methyl-pyridazon **32** vom Smp. 86–88° ebenso.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel ausgeführt.

SUMMARY.

The reaction of phenylhydrazine with maleic acid anhydride and with citraconic acid anhydride was studied. The cyclic phenylhydrazides (1-phenyl-3-hydroxy-6-pyridazones) obtained in this way served as starting materials for the preparation of substituted 1-phenyl-6-pyridazones. Some of them show analgesic and antipyretic activity.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

63. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

7. Mitteilung.¹⁾

Pyridazine IV.

Derivate des cyclischen Chlormaleinsäure-phenylhydrazids

von Kd. Meier, B. H. Ringier und J. Druey.

(23. I. 54.)

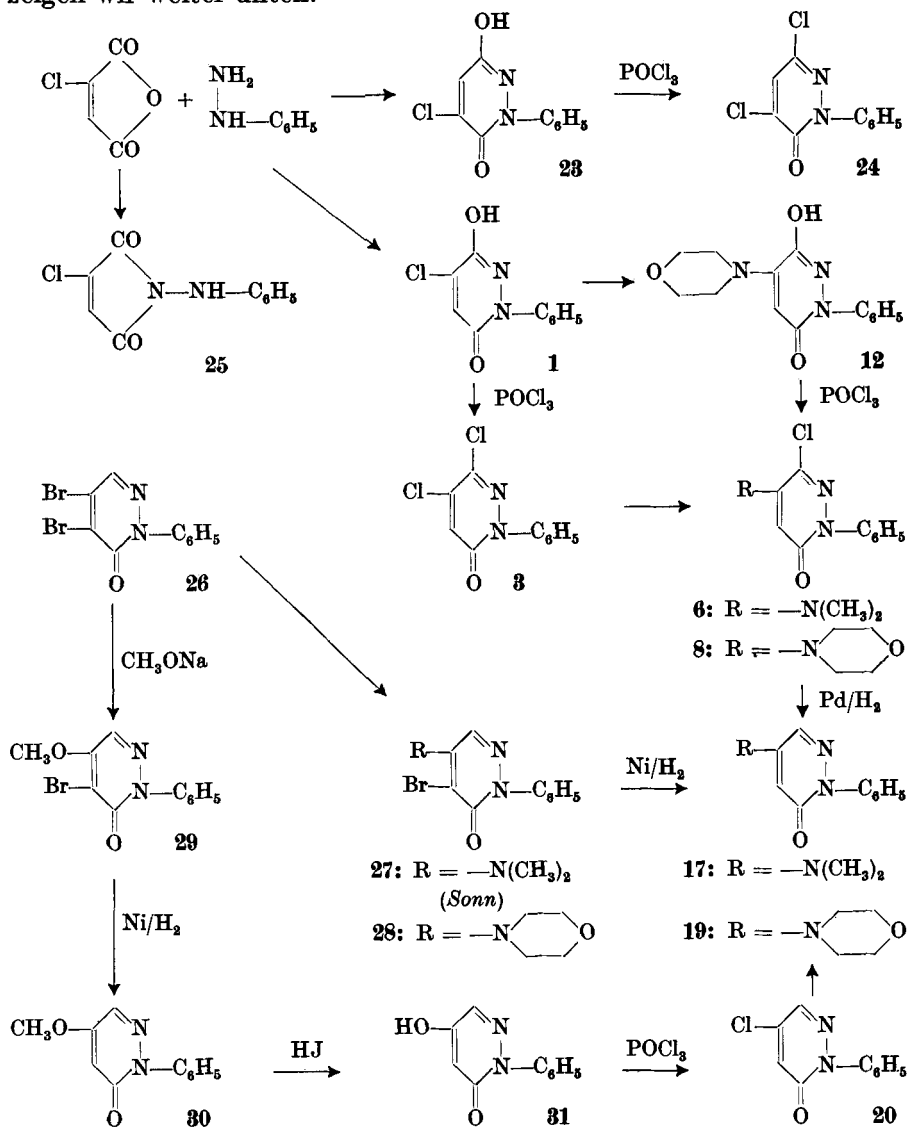
In der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe¹⁾ haben wir über das cyclische Maleinsäure-phenylhydrazid oder 1-Phenyl-3-oxy-pyridazon-(6), seine Überführung in das 3-Chlor- und 3,5-Dichlor-Derivat und die Herstellung entsprechender Aminopyridazone berichtet. Wir haben nun versucht, das Monochlormaleinsäure-anhydrid²⁾ als Ausgangsmaterial zur Herstellung von Halogen-pyridazonen heranzuziehen. Auf Grund der Versuche mit Citraconsäure-anhydrid¹⁾ war bei

¹⁾ 6. Mitt., Pyridazine III, Helv. **37**, 510 (1954).

²⁾ U.S. Pat. 2'432'470.

der Umsetzung von Chlormaleinsäure-anhydrid mit Phenylhydrazin ein Gemisch von 3 Isomeren zu erwarten.

Nach dem Kochen äquimolekularer Mengen Chlormaleinsäure-anhydrid und Phenylhydrazin in Eisessig kristallisierte beim Erkalten in 25–30-proz. Ausbeute ein farbloses Produkt $C_{10}H_7O_2N_2Cl$ vom Smp. 255–256°. Da es sich in verdünnter Sodalösung glatt löst und mit Salzsäure wieder ausgefällt werden kann, kommen für dieses Produkt nur die Formeln 1 oder 23 in Frage. Dass es die Struktur 1 besitzt, zeigen wir weiter unten.

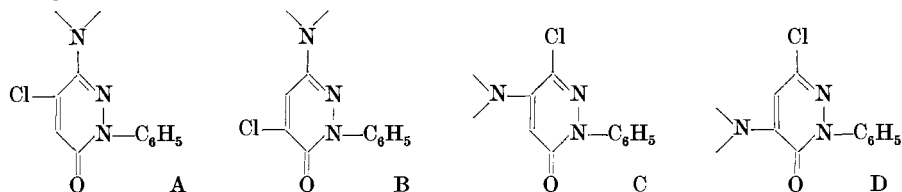


Die Eisessig-Mutterlauge ergab bei entsprechender Aufarbeitung etwa gleiche Mengen soda-lösliche und soda-unlösliche Anteile. Aus letzteren wurde in 17-proz. Ausbeute ein in gelben Prismen kristallisierendes, auch in verdünnter Natronlauge unlösliches Produkt vom Smp. 138–140° gewonnen, das ebenfalls die Formel $C_{10}H_7O_2N_2Cl$ besass. Es ist ihm deshalb die Konstitution des N-Anilino-chlormaleinimids (**25**) zuzuschreiben.

Die soda-löslichen Anteile bestanden aus einem Gemisch der beiden isomeren Oxy-pyridazone **1** und **23**. Durch fraktioniertes Umkristallisieren konnte daraus neben einer kleineren Menge **1** das zweite, in langen, derben Nadeln vom Smp. 198–199,5° kristallisierende Isomere **23** in 14-proz. Ausbeute abgetrennt werden.

Dieses Ergebnis stimmt qualitativ mit dem beim Citraconsäureanhydrid¹⁾ erhaltenen überein. Hingegen ist es quantitativ günstiger, da hier zuerst eines der isomeren Pyridazone praktisch rein auskristallisiert, während das Imid-Derivat in wesentlich kleinerer Menge anfällt.

Die beiden 1-Phenyl-3-oxy-chlor-pyridazone-(6) **1** und **23** wurden durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid in die beiden isomeren Dichlor-pyridazone **3** und **24** übergeführt. Das Oxy-chlor-pyridazon vom Smp. 198–199,5° ergab dabei ein Dichlor-pyridazon vom Smp. 110–110,5°, welches sich als identisch mit dem in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen Dichlor-pyridazon vom Smp. 111–112° erwies. Diesem war dort die wahrscheinliche Formel des 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazons-(6) (**24**) zugeschrieben worden. Der Beweis dafür konnte nun durch die Abklärung der Konstitution des zweiten Dichlor-pyridazons **3** vom Smp. 138° (aus dem Oxy-chlor-pyridazon vom Smp. 254°) erbracht werden. Wie bei **24** ist auch im Dichlor-pyridazon **3** ein Chloratom sehr reaktionsfähig. Es liess sich z. B. sehr leicht mit Dimethylamin oder Morpholin umsetzen. Theoretisch waren für diese Amino-chlor-pyridazone immer noch die vier Formeln A–D möglich.



Das Morpholino-chlor-Derivat **8** wurde auch erhalten durch Umsetzung des 1-Phenyl-3-oxy-chlor-pyridazons-(6) (**1**) vom Smp. 255–256° mit Morpholin und nachträglichem Austausch der Oxy-Gruppe im 3-Oxy-morpholino-Derivat **12** gegen Chlor mit Phosphoroxychlorid. Ferner gelang es, das Chloratom im Chlor-dimethylamino-Derivat **6** und im Chlor-morpholino-Derivat **8** katalytisch mittels Palladium-

¹⁾ Helv. **37**, 510 (1954).

Kohle und Wasserstoff zu entfernen, wenn auch nur sehr langsam und mit mässiger Ausbeute. Das erhaltene Phenyl-dimethylamino-pyridazon-(6) **17** und das Phenyl-morpholino-pyridazon-(6) **19** waren mit den entsprechenden in der vorangehenden Mitteilung dieser Reihe beschriebenen, in 3-Stellung basisch substituierten Pyridazonen nicht identisch.

Aus diesen Gründen fallen von den 4 Formeln A—D die Strukturen A und B bereits ausser Betracht.

Dass sich im 1-Phenyl-3-oxy-chlor-pyridazon-(6) (**1**) vom Smp. 255—256° das Chloratom in 4-Stellung befindet, konnte nun wie folgt bewiesen werden:

Das 1-Phenyl-4,5-dibrom-pyridazon-(6) (**26**) ist nach *Bistrzicky & Simonis*¹⁾ aus Mucobromsäure²⁾ sehr gut zugänglich. Nach *Sonn*³⁾ ist von den beiden Bromatomen dasjenige in 4-Stellung beweglicher. Es reagiert unterhalb 100° glatt mit Dimethylamin³⁾ oder Morpholin unter Bildung von 1-Phenyl-4-dimethylamino-5-brom-pyridazon-(6) (**27**) bzw. 1-Phenyl-4-morpholino-5-brom-pyridazon-(6) (**28**). Das restliche Bromatom in diesen beiden Verbindungen liess sich mit *Raney*-Nickel und Alkali glatt heraus hydrieren. Das erhaltene 1-Phenyl-4-dimethylamino-pyridazon-(6) (**17**) bzw. das 1-Phenyl-4-morpholino-pyridazon-(6) (**19**) war nach Schmelzpunkt und Mischprobe⁴⁾ identisch mit dem entsprechenden, aus dem 1-Phenyl-3-oxy-chlor-pyridazon-(6) (**1**) vom Smp. 255—256° hergestellten Produkt.

*Sonn*⁵⁾ hatte jedoch die grössere Beweglichkeit des Bromatoms in 4-Stellung durch dessen Reaktion mit Natriumalkoholaten bewiesen und aus Analogiegründen die gleiche Beweglichkeit gegenüber Aminen angenommen. Um diese Lücke in der Beweisführung zu schliessen, haben wir aus 1-Phenyl-4,5-dibrom-pyridazon-(6) (**26**) mit Natrium-methylat das 1-Phenyl-4-methoxy-5-brom-pyridazon-(6) (**29**) hergestellt, dieses mit *Raney*-Nickel und Alkali zum 1-Phenyl-4-methoxy-pyridazon-(6) (**30**) entbromt und den Methyläther mit Jodwasserstoff gespalten. Das erhaltene 1-Phenyl-4-oxy-pyridazon-(6) (**31**)³⁾ konnten wir durch Kochen mit Phosphoroxychlorid glatt in das 4-Chlor-Derivat **20** überführen. Dieses ergab durch Umsetzung mit Dimethylamin oder Morpholin wiederum die gleichen Derivate **17** und **19**, wie sie auf den beiden andern oben beschriebenen Wegen erhalten worden waren.

Mit der Konstitutionsermittlung der beiden 1-Phenyl-3-oxy-chlor-pyridazon-(6) vom Smp. 255—256° (**1**) und 198—199,5° (**23**) als 4- bzw. 5-Chlor-Derivat ist nun zudem die Struktur des schon in der

1) *A. Bistrzicky & H. Simonis*, B. **32**, 535 (1899).

2) *Org. Synth.* **27**, 60 (1947).

3) *A. Sonn*, A. **518**, 290 (1935).

4) Auch nach Vergleich ihrer Pikrate!

5) *A. Sonn*, l. c. *Sonn* gibt über die Reaktionsreihe **29—31** keine experimentellen Angaben.

vorangehenden Mitteilung¹⁾ beschriebenen 1-Phenyl-3,5-dichlor-pyridazons-(6) (24) bewiesen.

Die Kondensation von Monobrommaleinsäure-anhydrid²⁾ und Phenylhydrazin in Eisessig verlief analog. Als Hauptprodukt kristallisierte ebenfalls das 4-Halogen-3-oxy-pyridazon direkt aus. Das Bromoxy-pyridazon 2³⁾ ergab bei der Umsetzung mit Morpholin das 1-Phenyl-3-oxy-4-morpholino-pyridazon-(6) (12), wodurch die 4-Stellung des Bromatoms bewiesen war. Durch Behandlung des 1-Phenyl-3-oxy-4-brom-pyridazons-(6) (2) mit Phosphorpentabromid gelangten wir zum 1-Phenyl-3,4-dibrom-pyridazon-(6) (4)³⁾, während beim Versuch der Chlorierung mit Phosphoroxychlorid das Bromatom in 4-Stellung zum grössten Teil ebenfalls gegen Chlor ausgetauscht wurde unter Bildung des Dichlorpyridazons 3.

Das 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (1) ergab bei der Behandlung mit Dimethylsulfat und Alkali das 1-Phenyl-3-methoxy-4-chlor-pyridazon-(6) (21)³⁾. Die schlechte Ausbeute dürfte auf der Empfindlichkeit des sehr aktiven 4-Chlor-Atoms gegenüber Alkali beruhen. Dass es sich um das O-Methyl-Derivat handelt, wurde durch katalytische Enthalogenerung zum 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6)⁴⁾ bewiesen.

Das isomere 1-Phenyl-3-chlor-4-methoxy-pyridazon-(6) (22)³⁾ entsteht dagegen glatt aus dem Dichlorpyridazon 3 mit Natriummethylat.

Bei höherer Temperatur liessen sich beide Chloratome des 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazons-(6) (3) gegen die Amino- oder eine substituierte Amino-Gruppe austauschen (13–16).

Die in dieser Arbeit beschriebenen Pyridazin-Derivate wurden in unserer biologischen Abteilung pharmakologisch geprüft. Es zeigte sich auch in dieser Reihe bei einer Anzahl von Verbindungen gute analgetische Wirkung, besonders beim 1-Phenyl-3-chlor-4-dimethyl-amino-pyridazon-(6) (6).

Wir danken den Herren Dr. F. Gross und Dr. J. Tripod für die Durchführung der Versuche.

Experimenteller Teil⁵⁾.

N-Anilino-chlor-maleinsäure-imid (25), 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (1), 1-Phenyl-3-oxy-5-chlor-pyridazon-(6) (23): 256 g Phenylhydrazin, gelöst in 700 cm³ Eisessig, wurden mit 313 g Chlormaleinsäure-anhydrid, gelöst in 700 cm³ Eisessig, 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das auskristallisierte Produkt abgenutscht und mit Eisessig, 50-proz. Essigsäure und zuletzt mit Wasser gewaschen. Es wurden so 165 g fast reines 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (1) vom Smp. 252–253° erhalten. Eine zur Analyse mehrmals aus Eisessig und Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 255–256°.

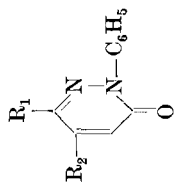
¹⁾ 6. Mitteilung, Helv. **37**, 510 (1954).

²⁾ P. Walden, B. **30**, 2886 (1897).

³⁾ Siehe Tabelle.

⁴⁾ Vgl. 6. Mitteilung dieser Reihe, Helv. **37**, 510 (1954).

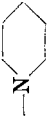





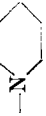

⁵⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die im exp. Teil nicht aufgeführten Analysen-Resultate sind in der Tabelle zusammengestellt.



Nr.	R ₁	R ₂	Smp.	Summenformel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
1	—OH	—Cl	255—256°	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₂ Cl	53,95	3,17	12,58	53,92	3,32	12,77
2	—OH	—Br	259—261°	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₂ Br	44,97	2,64	10,49	45,20	2,62	10,57
3	—Cl	—Cl	135—136°	C ₁₀ H ₆ ON ₂ Cl ₂	49,82	2,51	11,62	49,76	2,57	11,40
4	—Br	—Br	140—142°	C ₁₀ H ₆ ON ₂ Br ₂	36,39	1,83	8,49	36,36	1,90	8,29
5	—Cl	—NH ₂	236—238°	C ₁₀ H ₈ ON ₃ Cl	54,19	3,64	18,96	54,26	3,39	18,88
6	—Cl	—N(CH ₃) ₂	127—128°	C ₁₂ H ₁₂ ON ₃ Cl	57,72	4,84	16,83	57,66	5,02	17,02
7	—Cl		118,5—119,5°	C ₁₃ H ₁₆ ON ₃ Cl	62,17	5,57	—	62,13	5,81	—
8	—Cl		168—169°	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₃ Cl	57,63	4,84	—	57,57	4,75	—
9	—Br	—N(CH ₃) ₂	124,5—125,5°	C ₁₂ H ₁₂ ON ₃ Br	48,99	4,11	14,29	48,78	3,97	14,42
10	—Br		171,5—172,5°	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₃ Br	50,01	4,20	—	50,10	4,40	—

Die Smp. sind unkorrigiert.

Fortsetzung der Tabelle.

Nr.	R ₁	R ₂	Smp.	Summenformel	Ber. %			Gef. %		
					C	H	N	C	H	N
11	—OH		252—253°	C ₁₅ H ₁₇ O ₂ N ₃	66,40	6,32	—	66,51	6,35	—
12	—OH		242,5—243°	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₃	61,53	5,53	15,38	61,56	5,64	15,42
13	—NH ₂	—NH ₂	264—266° (Zers.)	C ₁₀ H ₁₀ ON ₄	59,39	4,98	27,71	59,06	4,69	27,14
14	—N(CH ₃) ₂	—N(CH ₃) ₂	132—134°	C ₁₄ H ₁₈ ON ₄	65,09	7,02	—	64,42	6,90	—
15			170—171°	C ₂₀ H ₂₆ ON ₄	70,97	7,74	—	70,69	7,74	—
16			178—180°	C ₁₈ H ₂₂ O ₃ N ₄	63,14	6,48	—	63,40	6,23	—
17	—H	—N(CH ₃) ₂	102—103°	C ₁₂ H ₁₃ ON ₃	66,95	6,09	—	66,97	5,91	—
18	—H		131—132°	C ₁₅ H ₁₇ ON ₃	70,56	6,71	16,46	70,81	6,70	16,64
19	—H		165,5—166,5°	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ N ₃	65,35	5,88	16,33	65,42	5,88	16,61
20	—H	—Cl	83—85°	C ₁₀ H ₇ ON ₂ Cl	58,12	3,41	13,56	58,38	3,46	13,53
21	—OCH ₃	—Cl	115—116°	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	55,82	3,83	—	56,10	3,69	—
22	—Cl	—OCH ₃	198—200°	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	55,82	3,83	13,52 ¹⁾	55,99	3,83	13,63 ¹⁾

Die Smp. sind unkorrigiert.

¹⁾ Sauerstoff.

Aus dem Eisessig-Filtrat kristallisierten über Nacht 12,8 g gelbliche Nadeln vom Smp. 194—197°. Es handelt sich um fast reines 1-Phenyl-3-oxy-5-chlor-pyridazon-(6) (**23**). Eine zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 198—199,5°.

$C_{10}H_7O_2N_2Cl$ Ber. C 53,95 H 3,17 N 12,58%
Gef. „ 53,81 „ 3,49 „ 12,89%

Die Eisessig-Mutterlauge wurde mit den Wasch-Lösungen zusammen zur Trockne eingedampft, der braun-rote Rückstand (384 g) in Chloroform gelöst und die Chloroform-Lösung mehrmals mit 2-n. Soda-Lösung extrahiert. Das Chloroform wurde nach dem Trocknen abdestilliert und der braunrote Rückstand (156 g) aus Methanol umkristallisiert. Es wurden so 89,5 g in gelben Prismen kristallisierendes N-Anilino-chlor-maleinsäure-imid (**25**) vom Smp. 134—138° erhalten. Eine zur Analyse dreimal aus Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 138—140°.

$C_{10}H_7O_2N_2Cl$ Ber. C 53,95 H 3,17 N 12,58%
Gef. „ 54,01 „ 3,11 „ 12,59%

Die Soda-Auszüge wurden vereinigt, mit Kohle filtriert, mit Salzsäure kongosauer gestellt, der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 156 g gelbliches, etwas schmieriges Kristallinat. Durch Umkristallisieren aus Alkohol wurden daraus 93 g eines Gemisches von feinsten Blättchen des 3-Oxy-4-chlor-pyridazons **1** und gelblichen Nadeln des 3-Oxy-5-chlor-pyridazons **23** erhalten. Durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Essigester konnten daraus 7,5 g 4-Chlor-Derivat **1** und 60,2 g 5-Chlor-Derivat **23** abgetrennt werden. Insgesamt wurden 89,5 g (Ausbeute 17%) Imid-Derivat **25**, 172,5 g (32,9%) 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (**1**) und 73 g (14%) 1-Phenyl-3-oxy-5-chlor-pyridazon-(6) (**23**) erhalten.

1-Phenyl-3-oxy-4-brom-pyridazon-(6) (**2**): 135 g Phenyl-hydrazin, gelöst in 400 cm³ Eisessig, wurden mit 217 g Brommaleinsäure-anhydrid 2 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Kristallinat abgenutscht und mit Eisessig und Äther gewaschen, bis Durchlauf und Kristallinat farblos waren. Letzteres wurde zur Reinigung in Soda-Lösung gelöst und aus der mit Kohle geklärten Lösung das Produkt mit Salzsäure wieder gefällt. Erhalten: 88 g vom Smp. 255—256°, Ausbeute 27%. Eine zur Analyse aus Eisessig und Methanol umkristallisierte Probe schmolz bei 259—261°.

1-Phenyl-3-oxy-4-morpholino-pyridazon-(6) (**12**): 20 g 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (**1**) wurden in 50 g Morpholin 10 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgenutscht und mit Äther gewaschen. Smp. 162—164°. Es handelte sich offenbar um ein Morpholin-Salz des Morpholino-pyridazons **12**. Es wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle filtriert und dann mit 2-n. Salzsäure angesäuert, wobei das 1-Phenyl-3-oxy-4-morpholino-pyridazon-(6) (**12**) ausfiel. Es wurde abgenutscht und getrocknet. Erhalten: 25 g (93,5%). Zweimal aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 241,5—243°.

Analog hergestellt wurde das 1-Phenyl-3-oxy-4-piperidino-pyridazon-(6) (**11**) aus dem 1-Phenyl-3-oxy-4-brom-pyridazon-(6) (**2**). Smp. 252—253°.

1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (**3**): 300 g 1-Phenyl-3-oxy-4-chlor-pyridazon-(6) (**1**) wurden mit 450 cm³ Phosphoroxychlorid 5 Std. unter Rühren auf 98—100° erwärmt. Nach 1 Std. war alles in Lösung gegangen. Das Gemisch wurde unter gutem Rühren in 3 l Wasser von 60° langsam eingegossen, wobei die Temperatur durch Zugabe von Eis auf 60—85° gehalten wurde. Nach dem Abkühlen wurde abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und bei 60° im Trockenschrank getrocknet. Ausbeute: 300 g (92%). Smp. 130—132°. Dieses Produkt ist zur Weiterverarbeitung genügend rein. Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 135—136°.

1-Phenyl-3,4-dibrom-pyridazon-(6) (**4**): 2,5 g 1-Phenyl-3-oxy-4-brom-pyridazon-(6) (**2**) wurden mit 5 g Phosphorpentabromid verrieben und solange auf 140° erhitzt, bis die Schmelze wieder erstarrte. Sie wurde dann mit 1-n. Soda-Lösung verrieben, in Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchlorid-Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand ergab nach zweimaligem Umkri-

stallisieren aus Methanol 1,7 g feine, verfilzte Nadeln vom Smp. 140–142°. Ausbeute 48,3%.

1-Phenyl-3-chlor-4-amino-pyridazon-(6) (5)¹⁾: 10 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) wurden mit 50 cm³ konz. Ammoniak und 50 cm³ Wasser im V₂A-Rohr 10 Std. auf 160° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde dann zum Teil eingedampft und nach dem Abkühlen das auskristallisierte Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 5,8 g (63,2%). Aus Alkohol zweimal umkristallisiert Smp. 236–238° (Zers.).

1-Phenyl-3-chlor-4-dimethylamino-pyridazon(6) (6): 300 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) (1, 24 Mol) wurden in 900 cm³ absolutem Alkohol suspendiert und mit 525 cm³ 7-n. alkoholischer Dimethylamin-Lösung (entspr. 3 Äquiv.) versetzt. Die Temperatur stieg von selbst auf 60°. Nach dem Abflauen der Reaktion wurde noch erwärmt, bis alles in Lösung war, und dann warm durch Watte filtriert. Beim Erkalten kristallisierte das Reaktionsprodukt aus. Nach Stehen über Nacht bei 0° wurde abgenutscht, mit abs. Alkohol von –10° und dann mit 50-proz. Alkohol von –10° gewaschen und über Nacht bei 60–65° getrocknet. Das Rohprodukt (270 g vom Smp. 125–126°) wurde nochmals aus Alkohol unter Behandlung mit Norit umkristallisiert. Fast farblose Nadeln vom Smp. 127–128°. Ausbeute: 260 g (84%).

Analog hergestellt: 1-Phenyl-3-brom-4-dimethylamino-pyridazon-(6) (9) aus dem Dibrom-pyridazon 4. Umkristallisiert aus Alkohol. Ausbeute 74,5%.

1-Phenyl-3-chlor-4-morpholino-pyridazon-(6) (8): a) 14,25 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) wurden in 200 cm³ Alkohol mit 9 g Morpholin 2 Std. am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierte das Morpholino-Derivat 8 in prächtigen flachen Prismen aus. Ausbeute: 14 g (81,4%). Smp. 168–169°. Nochmaliges Umkristallisieren aus Alkohol änderte den Smp. nicht mehr.

b) 2,7 g 1-Phenyl-3-oxy-4-morpholino-pyridazon-(6) (12) wurden mit 40 cm³ Phosphoroxchlorid 1 Std. auf 90–100° erhitzt. Dann wurde vorsichtig in Wasser gegossen, mit Pottasche basisch gestellt und ausgeäthert. Erhalten 0,6 g 3-Chlor-4-morpholino-Derivat 8 vom Smp. 166–167°. Misch-Smp. ebenso.

Analog wie unter a) wurden hergestellt: 1-Phenyl-3-chlor-4-piperidino-pyridazon-(6) (7), Smp. 118,5–119,5°, Ausbeute 72,5%; 1-Phenyl-3-brom-4-morpholino-pyridazon-(6) (10) aus dem Dibrom-pyridazon 4, Smp. 171,5–172,5°, Ausbeute 83,4%.

1-Phenyl-3,4-dimorpholino-pyridazon-(6) (16): 20 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) wurden mit 80 cm³ Morpholin im V₂A-Rohr 48 Std. auf 200° erhitzt. Der Morpholin-Überschuss wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser und viel Äther aufgenommen, die Ätherlösung über Pottasche getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand, aus Alkohol umkristallisiert, ergab 11 g (40,6%) Base vom Smp. 178–180°.

Analog wurden hergestellt: 1-Phenyl-3,5-dipiperidino-pyridazon-(6) (15), umkristallisiert aus Cyclohexan und Alkohol, Smp. 170–171°, Ausbeute 41,6% und 1-Phenyl-3,4-bis-dimethylamino-pyridazon-(6) (14): 20 g Dichlor-pyridazon 3 mit 200 cm³ 30-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung 48 Std. im V₂A-Rohr auf 200° erhitzt. Ausbeute: 4,8 g (22,5%). Smp. 132–133°. Mono-hydrochlorid, umkristallisiert aus 2-n. Salzsäure: Smp. 205,5°.

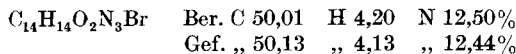
1-Phenyl-3,4-diamino-pyridazon-(6) (13)¹⁾: 40 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) wurden mit 200 cm³ konz. Ammoniak, 200 cm³ Wasser und 1 g Kupferbronze im V₂A-Rohr 10 Std. auf 150–165° erhitzt. Der Rohrinhalt ergab nach dem Abnutzen, Waschen mit Wasser und Trocknen 24,5 g (73%) Diamino-Derivat 13. Nach dem Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol, Smp. 263–266° (Zers.).

1-Phenyl-4-morpholino-5-brom-pyridazon-(6) (28)²⁾: 33 g 1-Phenyl-4,5-dibrom-pyridazon-(6) (26) wurden mit 18 g Morpholin und 300 cm³ Alkohol über Nacht

¹⁾ Hergestellt von Herrn Dr. A. Staehelin.

²⁾ Siehe Formelschema S. 524.

am Rückfluss gekocht. Beim Erkalten kristallisierten 30,4 g fast farbloses Reaktionsprodukt aus, die nochmals aus Alkohol umkristallisiert wurden. Ausbeute 28,45 g (84,7%). Smp. 151—152°.



Analog hergestellt: 4-Piperidino-Derivat, Smp. 133—134°.

1-Phenyl-4-methoxy-5-brom-pyridazon-(6) (29)¹⁾: Herstellung nach *Sonn*²⁾. Smp. 152—154°. Ausbeute 80,7%.

1-Phenyl-4-methoxy-pyridazon-(6) (30)¹⁾: 28,1 g 1-Phenyl-4-methoxy-5-brom-pyridazon-(6) (29) wurden in 300 cm³ reinem Dioxan gelöst, mit einer Lösung von 2,4 g Natrium in 100 cm³ Methanol versetzt und mit 5 g *Raney*-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Aufnahme 2,24 l H₂ (ber. 2,24 l). Übliche Aufarbeitung lieferte 19,5 g rohes Hydrierungsprodukt. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton, Smp. 93—95°. Ausbeute 15,6 g (77,6%).

1-Phenyl-4-oxy-pyridazon-(6) (31)¹⁾³⁾: 2,02 g 1-Phenyl-4-methoxy-pyridazon-(6) (30) wurden in 10 cm³ Eisessig und 10 cm³ konz. Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) 5 Std. am Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne abdestilliert, der Rückstand in 2-n. Natronlauge gelöst, die Lösung mit Kohle filtriert und das klar gelbe Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Die kristalline Fällung wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 1,2 g (63,8%). Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 220—222°³⁾.

1-Phenyl-4-chlor-pyridazon-(6) (20): 1 g 1-Phenyl-4-oxy-pyridazon-(6) (31) wurden mit 15 cm³ Phosphoroxchlorid 15 Std. am Rückfluss gekocht. Dann wurde auf Eis gegossen und ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterliess beim Eindampfen 1 g farblos kristallisiertes, fast reines 4-Chlor-pyridazon 20. Aus Aceton-Petroläther lange Nadeln vom Smp. 83—85°. Ausbeute 91%.

1-Phenyl-4-dimethylamino-pyridazon-(6) (17): a) Aus 1-Phenyl-4-chlor-pyridazon-(6) (20): 1 g 4-Chlor-Pyridazon 20, gelöst in 20 cm³ absolutem Alkohol, wurde mit 50 cm³ 45-proz. alkoholischer Dimethylamin-Lösung in einer kleinen Druckflasche 6 Std. im Wasserbad auf 80° erhitzt. Der Alkohol wurde abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids verblieb 1 g bräunlich kristallisiertes Rohprodukt. Aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, Smp. 99—100°. Pikrat (auf übliche Weise bereitet): aus Methanol feine Nadeln vom Smp. 191—191,5°. Zur Analyse wurde die freie Base im Hochvakuum destilliert (Sdp. 178°/0,08 mm Hg). Smp. nach mehrmaligem Umkristallisieren 102—103°.

b) Aus 1-Phenyl-4-dimethylamino-5-brom-pyridazon-(6) (27): 2,94 g dieses nach *Sonn*⁴⁾ hergestellten Produkts wurden in 50 cm³ Dioxan unter Zusatz einer Lösung von 0,3 g Natrium in 50 cm³ Methanol mit 1 g *Raney*-Nickel hydriert. Aufnahme: 233 cm³ H₂ (ber. 224 cm³). Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Aceton/Petroläther wurden 1,6 g (75,2%) Base vom Smp. 98—99° erhalten.

c) Aus 1-Phenyl-3-chlor-4-dimethylamino-pyridazon-(6) (6): 3,5 g 3-Chlor-4-dimethylamino-pyridazon 6 wurden in 180 cm³ Alkohol mit 1 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. Aufnahme in 46 Std.: 455 cm³ H₂ (ber. 315 cm³). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde zur Trockne eingedampft. Der beim Anreiben mit Äther fest gewordene Rückstand (2,3 g) wurde in 30 cm³ heisser 2-n. Salzsäure gelöst und die Base hierauf mit 10-proz. Natronlauge ausgefällt. Aus Isopropyläther umkristallisiert, Smp. 98—100°; Pikrat, Smp. 191—191,5°. Misch-Smp. von Base und von Pikrat mit den unter a) und b) beschriebenen Produkten ohne Depressionen.

¹⁾ Vgl. Formelschema S. 524.

²⁾ A. *Sonn*, l. c. *Sonn* hat dieses Produkt hergestellt, macht aber keine näheren Angaben über Smp. usw.

³⁾ Vgl. A. *Sonn*, l. c.: Smp. 222°.

⁴⁾ A. *Sonn*, l. c., vgl. Formelschema S. 524.

1-Phenyl-4-morpholino-pyridazon-(6) (19): a) Aus 1-Phenyl-4-chlor-pyridazon-(6) (20): 1,6 g 4-Chlor-pyridazon-(6) (20) wurden in 20 cm³ Alkohol mit 2 cm³ Morpholin 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren des Rohprodukts aus Alkohol 1,65 g grobe Prismen vom Smp. 166–166,5°.

b) Aus 1-Phenyl-4-morpholino-5-brom-pyridazon-(6) (28): 16,8 g 4-Morpholino-5-brom-pyridazon 28 wurden in 200 cm³ Dioxan unter Zusatz einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 80 cm³ Alkohol mit 5 g Raney-Nickel hydriert. Aufnahme: 1,07 l H₂ (ber. 1,12 l). Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 11,1 g (86,5%). Smp. 164–165°. Pikrat: aus Methanol feine Nadeln, Smp. 140–142°.

c) Aus 1-Phenyl-3-chlor-4-morpholino-pyridazon-(6) (8): 2,95 g 3-Chlor-4-morpholino-pyridazon 8 wurden in 400 cm³ absolutem Alkohol mit 1 g Palladium-Kohle (10-proz.) bei 45° hydriert. Aufnahme in 24 Std.: 207 cm³ H₂ (ber. 224 cm³). Es wurde heiss vom Katalysator abfiltriert; beim Erkalten kristallisierten 1,4 g unverändertes Ausgangsmaterial aus. Die Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand in 25 cm³ n. Salzsäure heiss gelöst. Nach dem Filtrieren mit Kohle wurde das beim Erkalten auskristallisierende Produkt aus wenig absolutem Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 0,4 g vom Smp. 164–166°. Pikrat: Smp. 138–140°. Misch-Smp. von Base und von Pikrat mit den unter a) und b) erhaltenen Produkten ohne Depressionen.

Analog b) hergestellt: 4-Piperidino-Derivat 18.

1-Phenyl-3-methoxy-4-chlor-pyridazon-(6) (21): Zur Lösung von 1,15 g Natrium in 120 cm³ Methanol wurden 11,1 g 1-Phenyl-3-oxo-4-chlor-pyridazon-(6) (3) und 5,3 cm³ Dimethylsulfat gegeben. Das Gemisch wurde 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 1-n. Natronlauge gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 4,2 g (35,6%). Smp. 115–116°.

Zum Konstitutionsbeweis wurden 0,47 g dieses Produktes in 50 cm³ Alkohol mit 0,2 g Palladium-Kohle hydriert. Aufnahme: 59 cm³ H₂ (ber. 45 cm³). Nach der üblichen Aufarbeitung wurden, aus Isopropyläther umkristallisiert, 0,2 g 1-Phenyl-3-methoxy-pyridazon-(6)¹⁾ erhalten; Misch-Smp. mit authentischem Material ohne Depression.

1-Phenyl-3-chlor-4-methoxy-pyridazon-(6) (22): 2,41 g 1-Phenyl-3,4-dichlor-pyridazon-(6) (3) wurden mit einer Lösung von 0,25 g Natrium in 100 cm³ Methanol 5 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Lange, verfilzte, farblose Nadeln vom Smp. 193–194°. Ausbeute 1,7 g (72%).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

The reaction between chloromaleic acid anhydride and phenylhydrazine is studied. The constitution of the two isomeric 1-phenyl-3-hydroxy-chloro-pyridazones-(6) is established. Starting with 1-phenyl-3-hydroxy-4-chloro-pyridazone-(6) some derivatives are prepared. Some of them show good analgesic activity.

Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

¹⁾ Vgl. 6. Mitt., dieser Reihe, Helv. **37**, 510 (1954).