

Die Fraktionen 4–10 (eluiert mit Benzol, Benzol-Äther-(99:1), -(95:5), -(90:10) und -(80:20)) lieferten 120 mg krist. Rohprodukt. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther reines $(\pm)$ -2-Methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(7) (XXVII) vom Smp. 84–86°. Zur Analyse 12 Std. bei 40° getrocknet.

$C_{19}H_{18}O_2$ (194,3) Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,32 H 9,39%

Die Fraktionen 11–15 (eluiert mit Benzol-Äther-(7:1) und -(1:1)) ergaben 30 mg amorphe Anteile. Nicht untersucht.

$(\pm)$ -2-Methyl-trans-decalon-(3) (XXIX) aus XXVII. 100 mg $(\pm)$ -2-Methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalon-(1) (XXVII) wurden wie bei VII beschrieben mit $LiAlH_4$ behandelt und aufgearbeitet. Das resultierende rohe $(\pm)$ -2-Methyl-trans- Δ^1 -octalon-(3) (XXVIII) wurde in 10 ml Cyclohexan gelöst und in Gegenwart von 40 mg 10-proz. Pd-Kohle hydriert. Nach Aufnahme von 9 ml H_2 wurde die Hydrierung unterbrochen. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen der Lösung resultierten 60 mg rohes XXIX, das wie bei VIII beschrieben ins Semicarbazon übergeführt wurde. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol reines Semicarbazon vom Smp. 209–211°. COLOGNE *et al.*¹⁵⁾ fanden den Smp. 210–212°. Zur Analyse 12 Std. bei 70° getrocknet.

$C_{12}H_{21}ON_3$ (223,3) Ber. N 18,82% Gef. N 18,58%

SUMMARY

On treatment with diazomethane in ether-methanol (2 hours at 20°), $(\pm)$ -trans-decalin-1,3-dione (V) yields $(\pm)$ -3-methoxy-trans- Δ^2 -octalin-1-one (VII) and $(\pm)$ -1-methoxy-trans- Δ^1 -octalin-3-one (IX) in a ratio of 2:1. Methylation in the *cis*-series gives the analogous products XVI and XVIII in the same ratio. The structure of the four isomeric enol-methylethers VII, IX, XVI and XVIII is proven by their conversion into the corresponding α,β -unsaturated octalenones and the saturated decalones.

$(\pm)$ -2-Methyl-trans-decalin-1,3-dione (XXV), the preparation of which is described, yields with diazomethane $(\pm)$ -2-methyl-3-methoxy-trans- Δ^2 -octalin-1-one (XXVII) as the only product. The structure of XXVII is proven by its transformation into $(\pm)$ -2-methyl-trans-decal-3-one (XXIX).

Institut für Organische Chemie
der Universität Basel

174. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

33. Mitteilung¹⁾

Pyridazine XII²⁾

Über 1-Aryl-2-alkyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazine

von J. Druey, Kd. Meier und A. Staehelin

(18. V. 62)

Seit der Entdeckung von «Antipyrin» (1) und «Pyramidon» (2) Ende des letzten Jahrhunderts sind diese zwei Derivate des 1-Phenyl-5-pyrazolons stets richtungsweisend geblieben bei der Suche nach neuen milden Analgetica. Diese Bestrebungen führten z. B. im Jahre 1949 in der Reihe der 1,2-disubstituierten Pyrazolidin-3,5-dione zur Einführung von «Butazolidin» (3) in die Therapie. Andere Untersuchungen er-

¹⁾ 32. Mitt.: K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* 45, 1344 (1962).

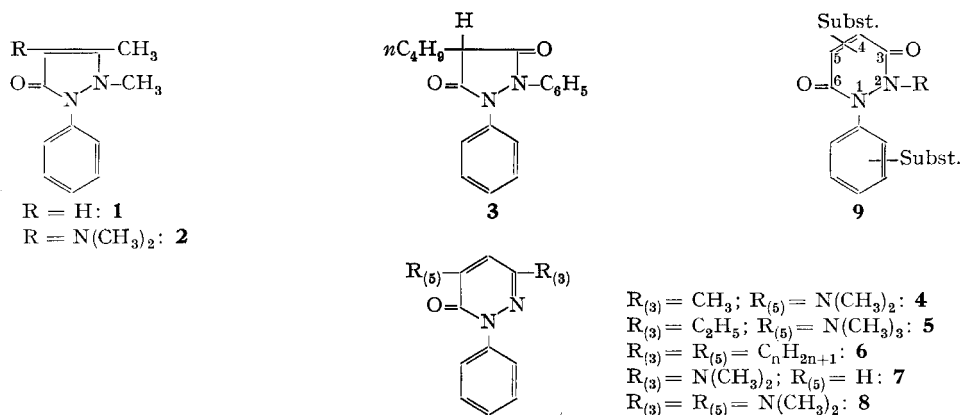
²⁾ Pyridazine XI: A. F. THOMAS & A. MARXER, *Helv.* 47, 1898 (1958).

streckten sich jedoch auch über die Pyrazol-Reihe hinaus auf verwandte Verbindungsklassen.

Wir selbst interessierten uns schon seit längerer Zeit für die Pyridazine³⁾, insbesondere für die Reihe der 1-Phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine⁴⁾ wegen deren struktureller Ähnlichkeit mit den erwähnten Pyrazolonen.

Aus den Arbeiten von GREGORY & WIGGINS⁵⁾ und der Patentliteratur⁶⁾ wussten wir, dass Verbindungen der Pyridazin-Reihe, besonders die 3,5-disubstituierten 1-Phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine (**4**, **5**, **6**), pharmakologisch von Interesse waren.

Formelschema 1



Eine ähnliche analgetische Wirkung, wie sie die Pyrazolone **1** und **2** besitzen, konnten wir in der Folge beim 1-Phenyl-3-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**7**) und 1-Phenyl-3,5-bis-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**8**) nachweisen⁴⁾. Das veranlasste uns zu weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet, um so mehr als wir schon früher eine Alkylierungsmethode zur Herstellung von 1,2-disubstituierten 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazinen ausgearbeitet hatten⁷⁾. Sie führte zu Verbindungen vom Typus (**9**), die den eingangs erwähnten Modellen noch näher kamen.

1. Eigenschaften und Reaktionen des 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazins. Die in 3-Stellung substituierten 1-Phenyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine zeigen in ihrer relativ hohen Beständigkeit und ihrer Trägheit bei der katalytischen Hydrierung aromatischen Charakter. Das 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) hingegen – durch N-Methylierung des 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazins (**11**) nun leicht zugänglich⁷⁾ und im kri-

³⁾ J. DRUEY & B. H. RINGIER, *Helv.* **34**, 195 (1951); J. DRUEY, K. D. MEIER & K. EICHENBERGER, *Helv.* **37**, 121 (1954).

⁴⁾ J. DRUEY, A. HÜNI, K. D. MEIER, B. H. RINGIER & A. STAEHELIN, *Helv.* **37**, 510 (1954).

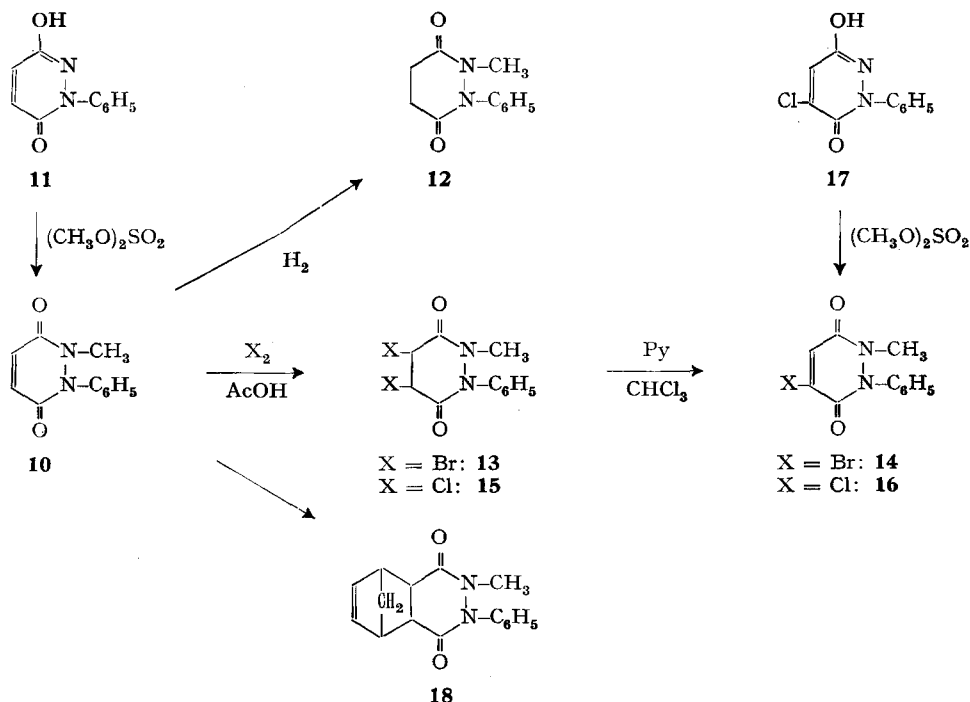
⁵⁾ H. GREGORY & L. F. WIGGINS, *J. chem. Soc.* **1949**, 2546; W. N. HAWORTH & L. F. WIGGINS, *Brit. Pat.* 656228.

⁶⁾ BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG., D.B.P. 959095; F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., *Belg. Pat.* 536997; *Brit. Pat.* 769246.

⁷⁾ K. EICHENBERGER, A. STAEHELIN & J. DRUEY, *Helv.* **37**, 837 (1954).

stallinen Zustand beständig – verhält sich gegenüber verschiedenen Reagenzien und in Lösung völlig verschieden. Wie aus den folgenden Ausführungen hervorgeht, besitzt es keine aromatischen Eigenschaften mehr. Die Doppelbindung in 4,5-Stellung hat im Vergleich zu derjenigen des Maleinsäureanhydrids etwas abgeschwächte olefinische Eigenschaften. So lässt sich das 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) katalytisch bei Normaldruck leicht zum bekannten 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**)⁷⁾ hydrieren. Brom wird von **10** in Eisessig- oder Tetrachloräthan-Lösung bei 80° rasch addiert, und man erhält in guter Ausbeute das 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dibrom-hexahydropyridazin (**13**).

Formelschema 2



Dieses ist in neutralem Medium beständig, spaltet jedoch bei Behandlung mit einer tertiären Base, z. B. mit Triäthylamin oder Pyridin in siedendem Chloroform, leicht und quantitativ eine Molekel Bromwasserstoff ab unter Rückbildung der 4,5-Doppelbindung. Von den beiden möglichen isomeren Monobromderivaten konnten wir nur das in 5-Stellung bromierte Derivat **14** isolieren.

Analog, jedoch mit schlechter Ausbeute, konnte in siedendem Eisessig Chlor an die Doppelbindung von **10** addiert werden. Aus dem Dichlorderivat **15** erhielt man bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff wiederum nur das 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**16**), welches auch durch N-Methylierung von 1-Phenyl-3-hydroxy-5-chlor-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**17**)⁹⁾ mit Dimethylsulfat erhalten wurde.

⁸⁾ F. ARNDT, L. LOEWE & L. ERGENER, Rec. Fac. Sci. Univ. Istanbul 13A, 103 (1948); Chem. Abstr. 43, 579 a-g (1949).

⁹⁾ Kd. MEIER, B. H. RINGIER & J. DRUEY, Helv. 37, 523 (1954).

Der olefinische Charakter der $\Delta^{4,5}$ -Doppelbindung in den 3,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazinen wurde ausserdem durch die Anlagerung von Cyclopentadien an 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) demonstriert. Man erhielt dabei das DIELS-ALDER-Addukt **18**.

Im Gegensatz zum 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**11**) ist das 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) in saurem oder alkalischem Milieu unbeständig. Beim Kochen mit Salzsäure wird es in seine zwei typischen Bausteine gespalten: Die viergliedrige Kohlenstoffkette des Pyridazinrings konnte als Fumarsäure isoliert werden, und der Hydrazin-Teil der Molekel wurde als Hydrochlorid des $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazins (**19**)¹⁰ identifiziert. Diese saure Ringspaltung stellt einen weiteren Beweis für die Struktur des 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazins (**10**) dar, die umgekehrt nochmals bestätigt wurde durch direkte Synthese, indem Maleinsäureanhydrid unter bestimmten Bedingungen mit $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**) zum 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridazin **10** kondensiert werden konnte.

Beim Verrühren mit verdünnter Natronlauge bei 30–35° geht das in Wasser ziemlich schwerlösliche 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) glatt in Lösung, wobei im Gegensatz zur sauren Spaltung eine einfache Ringöffnung an einer der beiden cyclischen Amid-Bindungen in 2,3- oder 1,6-Stellung stattfindet. Da wir die $N_{(1)}$ - $C_{(6)}$ -Bindung für labiler halten, schreiben wir dem Ringöffnungsprodukt die Konstitution des Maleinsäure-mono-($N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazids (**20**) zu. Zudem wurde das gleiche Produkt durch Kondensation von Maleinsäureanhydrid und $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**) in Chloroform bei Raumtemperatur erhalten. Dabei darf man annehmen, dass das Anhydrid mit dem stärker basischen NH-Methyl-Anteil des Hydrazins reagiert.

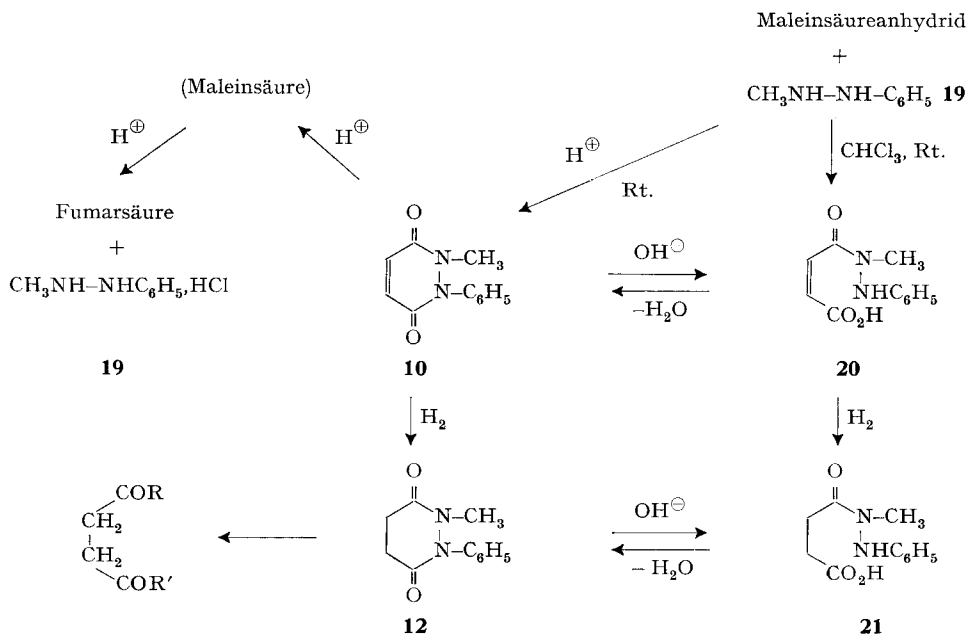
Die Doppelbindung des Ringöffnungsproduktes **20** liess sich leicht katalytisch hydrieren. Das erhaltene Bernsteinsäure-mono-($N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**21**) war mit dem Ringöffnungsprodukt identisch, welches bei der Behandlung von 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**)⁸ mit verdünntem Alkali erhalten wurde.

Die Behandlung des Maleinsäure-monohydrazids **20** mit methanolischer Salzsäure bzw. Acetanhydrid führte nicht zum erwarteten Methylester bzw. N-Acetyl-Derivat, sondern es fand in beiden Fällen Ringschluss zum 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) statt. Analog wurde das Bernsteinsäure-monohydrazid **21** durch Acetanhydrid zum entsprechenden Hexahydropyridazin-Derivat **12** cyclisiert. Die Umsetzung des 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazins (**12**) mit wasserfreiem Dimethylamin oder Morpholin bei erhöhter Temperatur führte zu analoger Spaltung der $N_{(1)}$ - $C_{(6)}$ -Bindung, wobei als Reaktionsprodukte das Dimethylamid **22** bzw. das Morpholid **23** des Bernsteinsäure-mono-($N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazids isoliert wurden. Dagegen trat beim Erhitzen von **12** mit überschüssigem Hydrazinhydrat völlige Ringspaltung ein wie bei der Säurebehandlung, wobei in diesem Fall als Spaltstücke einerseits das bekannte Bernsteinsäure-dihydrazid (**24**)¹¹ und anderseits wiederum das $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**) entstanden.

¹⁰) L. KNORR & A. WEIDEL, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 3523 (1909).

¹¹) C. BÜLOW & R. WEIDLICH, Ber. deutsch. chem. Ges. 39, 3376 (1906).

Formelschema 3



$\text{R} = -\text{NCH}_3-\text{NHC}_6\text{H}_5$; $\text{R}' = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$: **22**

$\text{R} = \text{idem}$; $\text{R}' = -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{O}$: **23**

$\text{R} = \text{R}' = -\text{NH}-\text{NH}_2$: **24**

Interessante Ergebnisse zeigte die alkalische Ringöffnung beim oben erwähnten 1-Phenyl-2-methyl-5-brom-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**14**). Dieses in Wasser unlösliche Bromderivat ging bei der Behandlung mit verdünnter Natronlauge in Lösung; beim Ansäuern wurde als Ringöffnungsprodukt β -Brommaleinsäuremono-(N₍₁₎-methyl-N₍₂₎-phenyl)-hydrazid (**25**)¹² ausgefällt, das bei der anschliessenden katalytischen Hydrierung und Enthalogenie in das entsprechende Bernsteinsäurehydrazid **21** überging. Man erhält also nicht nur aus 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**), sondern auch aus dem entsprechenden 5-Brom-Derivat **14** durch alkalische Ringöffnung und anschliessende katalytische Hydrierung das gleiche Bernsteinsäure-monohydrazid **21**, was darauf schliessen lässt, dass die Aufspaltung des Rings in beiden Fällen zwischen N-1 und C-6 erfolgt. Das ging auch eindeutig aus der Behandlung des Natriumsalzes der Säure **25** mit wässrigem Morpholin hervor. Dabei bildete sich nämlich – vermutlich über das Zwischenprodukt **26** – die bisher unbekannte 1-Phenyl-2-methyl-3-pyrazolon-5-carbonsäure (**27**).

Würde die alkalische Spaltung zwischen N-2 und C-3 erfolgen, so müsste die bekannte 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure (**28**)¹³ entstehen.

¹²) Da die Behandlung dieses Hydrazids mit Acetanhydrid wieder zu **14** führt, scheint die *cis*-Beziehung der Carboxylfunktion in **25** sichergestellt zu sein.

¹³) FARBWERKE HOECHST, D.R.P. 69883; *Frdl. Fortschr. Teerfarbenfabr.* 3, 934 (1890–1894).

Die meisten der in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen wurden pharmakologisch untersucht, besonders auf analgetische und entzündungshemmende Wirkungen. Keine wies indessen Wirkungsqualitäten von genügender Intensität auf, um eine klinische Anwendung zu erlauben.

Die Analysen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ durchgeführt. Den Herren F. GRÜNINGER und K. KLAUS möchten wir für ihre sorgfältige Mitarbeit bestens danken.

Experimenteller Teil¹⁴⁾

1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (11): 162 g Phenylhydrazin wurden unter Rühren mit 2,5 l Wasser, 365 g (315 ml) 30-proz. techn. Salzsäure und 147 g Maleinsäureanhydrid versetzt und das Gemisch 4 Std. unter Rühren und Rückfluss gekocht. Dann wurde auf Raumtemperatur gekühlt, das Kristallisat abgenutscht, mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet. Ausbeute: 225 g gelbliche Kristalle vom Smp. 262–263°.

Entsprechend dieser Vorschrift wurden die in Tab. 1 aufgeführten Ausgangsmaterialien hergestellt.

Tabelle 1. Als Ausgangsmaterial verwendete 1-Aryl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazine

Nr.	R	Smp.	Bruttoformel
29	<i>p</i> -CH ₃ -	242–244°	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂
30	<i>p</i> -CH ₃ O-	roh verarbeitet	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ N ₂
31	<i>o</i> -Cl-	269–270°	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₂ Cl
32	<i>m</i> -Cl-	249–251°	<i>id.</i>
33	<i>p</i> -Cl-	280–282°	<i>id.</i>

1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (10): In einem Dreihalskolben mit Thermometer, Rührer und Rückflusskühler wurden 100 g 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**11**) mit 80 ml Dimethylsulfat versetzt und das Gemisch in einem Ölbad auf 150° erhitzt. Der entstandene dicke Brei verflüssigte sich langsam, war nach 20 Min. rührfähig und innert ½ Std. klar gelöst. Man erhitzte bei gleicher Temperatur noch zwei Std. weiter und goss dann das leicht gekühlte Gemisch unter Rühren in eine Lösung von 67,5 g Soda in 1200 ml Wasser. Zur vollständigen Hydrolyse wurde während mehrerer Std. weitergerührt, wobei das Produkt zum Teil auskristallisierte. Diese Suspension wurde mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt und die getrocknete, organische Phase ganz eingedampft. Das rohe 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin vom Smp. 173–175° wurde aus Essigester unter Zusatz von wenig Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 96,1 g (89% d. Th.) farblose Kristalle vom Smp. 178–180°.

Auf ähnliche Weise wurden die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten Verbindungen erhalten. Änderungen der Reaktionsbedingungen sind darin speziell vermerkt.

1-Phenyl-3-hydroxy-4-methoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (46): Eine siedende Lösung von 23 g 1-Phenyl-3-hydroxy-4-chlor-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin⁹⁾ in 300 ml Methanol wurde innert 45 Min. tropfenweise mit einer Lösung von 9,2 g Natrium in 200 ml Methanol versetzt. Nach 8stdg. Kochen unter Rückfluss verdünnte man das Gemisch mit Wasser und destillierte den grössten Teil des Methanols ab. Die alkalische, wässrige Lösung wurde über Aktivkohle filtriert und das Filtrat mit Eisessig angesäuert, wobei farblose, glänzende Kristalle ausfielen. Nach Kühlen auf Eis konnten 18,4 g 1-Phenyl-3-hydroxy-4-methoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin vom Smp. 250–260° abgenutscht werden. Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol umkristallisiert: Smp. (248) 260–262° (Zers.).

C₁₁H₁₀O₃N₂ Ber. C 60,54 H 4,62% Gef. C 60,47 H 4,74%

¹⁴⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

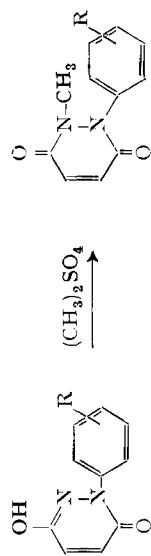
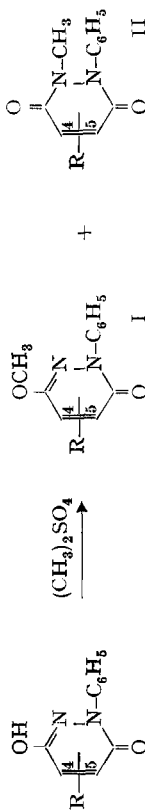


Tabelle 2. 1-Aryl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazine

Nr.	R	Smp.	Reaktions- bedingungen	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
					C	H	N	O	C	H	N	O
34	<i>p</i> -CH ₃ -	132-134°	5 Std. 145-150°	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	66,65	5,59	12,96		66,70	5,70	13,04	
35	<i>p</i> -CH ₃ O-	138,5-140°	5-10 Min. 190-200°	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	62,06	5,21	12,06		62,17	5,31	11,81	
36	<i>o</i> -Cl-	107-108°	10 Min. 190-200°	C ₁₁ H ₉ O ₃ N ₂ Cl	55,82	3,83	11,84	13,52	56,10	3,98		13,80
37	<i>m</i> -Cl-	139-141°	4 Std. 150-155°	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>				
38	<i>p</i> -Cl-	145-146°	35 Min. 150-200°	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	55,89	3,90	11,71	

Tabelle 3. Produkte der Methylierung von 4- bzw. 5-substituierten 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazinen



Nr.	R	Smp.	Reaktions- bedingungen	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
					C	H	N	O	C	H	N	O
39	4-CH ₃ O-	I 157-158°	30 Min.	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	62,06	5,21		20,67	62,04	5,15		20,41
40	<i>id.</i>	II 118,5-119,5°	Badtemp. 140-150°	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	12,06		62,30	5,42	12,17	
41	4-CH ₃ -	I 117-118°	1 1/2 Std.	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	66,65	5,59			66,61	5,52		
42	<i>id.</i>	II 111-113°	Badtemp. 140-150°	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i>	11,84	14,80	66,47	5,39	11,90	14,95
43	4-Cl-	II 150-152°	3 1/2 Std. 140-150°	C ₁₁ H ₉ O ₃ N ₂ Cl	55,82	3,83			55,76	3,74		
44	5-CH ₃ O-	II 156,5-157,5°	4 Std. 140-145°	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	62,06	5,21		20,67	62,30	5,36		20,55
45	5-CH ₃ -	II 129-131°	10 Min. 190-200°	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂	66,65	5,59		14,80	66,35	5,61		14,86
16	5-Cl-	II 156-157,5°	3 1/2 Std. 140-150°	C ₁₁ H ₉ O ₃ N ₂ Cl	55,83	3,83	11,84		55,83	3,87	11,69	

1-Phenyl-3-hydroxy-5-methoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (47): 3,5 g 1-Phenyl-3-hydroxy-5-chlor-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**17**)⁹ wurden im Bombenrohr mit einer Lösung von 1 g Natrium in 100 ml abs. Methanol gelöst und 12 Std. auf 120–130° erhitzt. Anschliessend dampfte man den Rohrinhalt ein, versetzte den Rückstand mit 2N Salzsäure, nutschte das ausgefallene Produkt ab und kristallisierte aus viel Methanol um. Ausbeute: 2,2 g farblose Kristalle vom Smp. 240–245°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol umgelöst: Smp. 244–247°.

$C_{11}H_{10}O_3N_2$ Ber. C 60,54 H 4,62 O 22,00% Gef. C 60,48 H 4,76 O 22,20%

*1-Phenyl-2-äthyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (49) und 1-Phenyl-3-äthoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (48)*⁷: In einem Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 300 g 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**11**) mit 300 ml Diäthylsulfat versetzt und der Kolben in ein auf 150° vorgeheiztes Ölbad eingetaucht. Das Ölbad wurde so rasch wie möglich auf 190–200° geheizt und während 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Das Gemisch verflüssigte sich dabei zum grössten Teil. (Um eine zu starke Verharzung zu vermeiden, wird nicht bis zur vollständigen Verflüssigung weiter erhitzt, was 40–45 Min. erfordern würde.) Das dunkel gefärbte, nach Schwefeldioxid riechende Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlen auf Raumtemperatur unter Rühren in 2 l gesättigte wässrige Sodalösung eingetragen, das anschliessend mit 2 l Wasser verdünnte Gemisch während 4 Std. weiter gerührt und dann mit Äther mehrmals extrahiert. Aus dem Ätherextrakt erhielt man nach Trocknung mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers 120 g rohes 1-Phenyl-3-äthoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**48**), welches zur Reinigung aus Alkohol umgelöst wurde: Smp. 86–87°. Es erwies sich bei der Mischprobe als identisch mit einer authentischen Probe⁴).

Die mit Äther extrahierte wässrige Phase wurde mit Chloroform erschöpfend extrahiert; nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 126 g 1-Phenyl-2-äthyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**49**) vom Smp. 116–118°; dieses Produkt war zur Weiterverarbeitung genügend rein. Zur Analyse wurde eine Probe aus Cyclohexan umkristallisiert: Smp. 121–123°.

Durch Ansäuern der soda-alkalischen Mutterlauge konnten 50 g unverändertes Ausgangsmaterial (**11**) vom Smp. 260–262° (Zers.) regeneriert werden.

Die in Tabelle 4 aufgeführten analogen Verbindungen wurden prinzipiell auf gleiche Weise gewonnen. Auf gewisse Variationen der Äthylierungsbedingungen wird speziell hingewiesen.

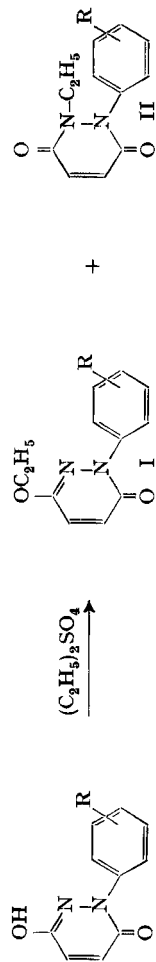
1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (10) – a) Eine Lösung von 9 g $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin-hydrochlorid (**19**) in 60 ml Wasser wurde mit 5,6 g Maleinsäureanhydrid versetzt und dieses unter Rühren und Erwärmen auf dem Wasserbad in Lösung gebracht. Nach 3tägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die gelbbraune Lösung mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit 2N Sodalösung gewaschen, anschliessend getrocknet, eingedampft und der kristallisierte Rückstand (1,7 g) zweimal aus Methanol umgelöst. Das so erhaltene Ringschlussprodukt vom Smp. 177,5–179° erwies sich als identisch mit 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**), erhalten durch Methylierung von 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**11**). – Nach Alkalisierung der wässrigen Phase und Ausschütteln mit Äther konnten 4,6 g unverändertes $N_{(1)}$ Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**) zurückerhalten werden.

b) 10 g Maleinsäure-mono- $(N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**20**) wurden in 80 ml Acetanhydrid $\frac{1}{2}$ Std. zum Sieden erhitzt und das Gemisch anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der kristallisierte Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 7,3 g schwach gelbe Kristalle vom Smp. (177) 178–179,5°. Dieses Ringschlussprodukt war identisch mit dem Methylierungsprodukt des 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazins (**11**).

c) 10 g Maleinsäure-mono- $(N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**20**) wurden in 100 ml 33-proz. methanolischer Salzsäure während 5 Tagen bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dem Eindampfen der Lösung versetzte man den Rückstand mit Wasser, schüttelte das Gemisch mit Chloroform aus und wusch den Chloroformextrakt mit 2N Sodalösung. Die getrocknete organische Phase wurde zur Trockne eingedampft. Der Kolbenrückstand kristallisierte durch und erwies sich als identisch mit dem Methylierungsprodukt von 1-Phenyl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazin (**11**). Ausbeute: 8,6 g; Smp. (170) 173–176°.

*1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (12)*⁷⁸). – a) Durch katalytische Hydrierung von **10**: 100 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden in 1,4 l abs. Alkohol mit 10 g RANEY-Nickel als Katalysator bei 40° unter Normaldruck hydriert. Die

Tabelle 4. Produkte der Äthylierung von 1-Aryl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazinen



Nr.	R	Smp.	Reaktions- bedingungen	Bruttoformel	Berechnet %				Gefunden %			
					C	H	N		C	H	N	
48	H ⁻	I 86-87°	} 1 Std. 190-200°	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂			12,96				12,65	
49	id.	II 121-123°		id.	66,65	5,59	12,96		66,71	5,56	12,96	
50	o-Cl-	I 114-116°	} 10 Min. 190-200°	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl	57,49	4,42	11,18		57,64	4,50	10,92	
51	id.	II 100-102°		id.	id.	id.	id.		58,63	4,45	11,09	
52	p-Cl-	I 141-142°	} 3 Std. 165-170°	id.	id.	id.	id.		Cl: 14,14	4,40		Cl: 14,32
53	id.	II 142,5-143°		id.	id.	id.	id.		id.	4,38		Cl: 14,07
54	p-CH ₃ -	I 108-110°	} 3 Std. 165-170°	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂	67,81	6,13			O: 13,90	6,16		O: 13,86
55	id.	II 119-121°		id.	id.	id.			id.	6,23		O: 13,95

Wasserstoffaufnahme (1 Mol.) erfolgte sehr rasch (20 Min.). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit wenig Chloroform wurde das Filtrat ganz eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Wasser 4:1 umkristallisiert. Man erhielt farblose Kristalle vom Smp. 143–145° in einer Ausbeute von 96,2 g. Das Produkt war identisch mit dem 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) von ARNDT⁸). – Diese Hydrierung konnte ebenfalls mit Platinoxid oder mit Palladium/Kohle in Feinsprit durchgeführt werden.

b) *Durch Behandlung von 21 mit Acetanhydrid*: 5 g Bernsteinsäure-mono-(N₍₁₎-methyl-N₍₂₎-phenyl)-hydrazid (**21**) wurden in 10 ml Acetanhydrid 2 Std. zum Sieden erhitzt und die gekühlte Lösung auf Wasser gegossen. Nach 4stdg. Stehen bei Raumtemperatur war das überschüssige Anhydrid hydrolysiert und ein Teil des Produktes auskristallisiert. Die farblosen Kristalle wurden abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 2,7 g; Smp. 144–147,5°. Aus dem Filtrat konnte durch Ausschütteln mit Chloroform ein zweiter Anteil von 2,0 g isoliert werden, der aus Essigester umkristallisiert wurde: Smp. 144–145,5°. Diese Verbindung wurde mit 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) verglichen (Smp. und Misch-Smp.) und erwies sich als identisch.

1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dibrom-hexahydropyridazin (13): 2050 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden in 3000 ml Eisessig von 80–85° unter Rühren gelöst und innert 1 Std. mit einer Lösung von 1620 g Brom in 1000 ml Eisessig in Portionen von 300 ml versetzt. Die Entfärbung erfolgte jeweils sehr rasch, mit leichter Temperaturerhöhung und leichter Bromwasserstoffabgabe. Das Dibromderivat kristallisierte schon während der Bromzugabe aus; zur Vervollständigung der Kristallisation wurde noch mehrere Stunden auf 5° gekühlt, dann abgenutscht, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 3176 g (86%); farblose Kristalle vom Smp. (170) 175–177°. Dieses Produkt ist für die Weiterverarbeitung genügend rein. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol umkristallisiert: Smp. (172) 177–178,5° (Zers.).

$C_{11}H_{10}O_2N_2Br_2$ Ber. C 36,49 H 2,78 Br 44,15% Gef. C 36,80 H 2,88 Br 45,27; 45,02%

1-Phenyl-2-methyl-5-brom-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (14): 108 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dibrom-hexahydropyridazin (**13**) und 35,5 g Pyridin wurden in 370 ml Chloroform 6 Std. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde hierauf mit Wasser, dann mit verdünnter Salzsäure und nochmals mit Wasser neutral gewaschen. Aus der getrockneten Chloroformlösung erhielt man nach dem Eindampfen einen kristallisierten Rückstand von 81 g. Beim Umlösen aus Essigester konnten 69,5 g eines ersten, schwach gelblichen Kristallisates vom Smp. 157–159°, und aus der eingeengten Mutterlauge noch ein zweites, etwas weniger reines Kristallisat isoliert werden. Gesamtausbeute: 74,8 g 1-Phenyl-2-methyl-5-brom-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (89%). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol umkristallisiert: Smp. 159–161°. UV.-Spektrum: 222 m μ (ϵ = 14850); 345 m μ (ϵ = 3450).

$C_{11}H_9O_2N_2Br$ Ber. C 47,00 H 3,23 N 9,97% Gef. C 46,93 H 3,17 N 10,05%

1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dichlor-hexahydropyridazin (15): 15 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden in 200 ml Eisessig unter Rühren auf dem Wasserbad während 2½ Std. erwärmt und gleichzeitig Chlor eingeleitet, wobei nach 1½ Std. eine Abspaltung von Salzsäure einsetzte. Nach Eindampfen der Eisessiglösung versetzte man den Rückstand mit Wasser und extrahierte die gekühlte Lösung mehrmals mit Chloroform. Die getrocknete Chloroformlösung wurde eingedampft und der ölige Rückstand in Äther warm gelöst. Nach Zugabe von Hexan kristallisierte ein Produkt langsam aus. Es konnten 12 g eines noch unreinen Produktes vom Smp. (98) 110–112° isoliert werden, welches zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert wurde. Man erhielt so 4,1 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dichlor-hexahydropyridazin vom Smp. 134–136°. Zur Analyse wurde eine Probe noch dreimal aus Methanol umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Smp. 134–136°.

$C_{11}H_9O_2N_2Cl_2$ Ber. C 48,37 H 3,69 Cl 25,97% Gef. C 48,55 H 3,61 Cl 26,08%

1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (16): 0,9 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-4,5-dichlor-hexahydropyridazin (**15**) und 0,5 g Pyridin wurden in 15 ml Chloroform 6 Std. zum Sieden erhitzt, das Reaktionsgemisch anschließend mit 2N Salzsäure pyridinfrei gewaschen und die getrocknete Chloroformlösung ganz eingedampft. Man erhielt so 0,75 g eines kristallisierten Rückstandes, der sich aus Benzol/Petroläther umkristallisieren liess. Ausbeute:

0,55 g schwach gelbe Nadeln vom Smp. (145) 151,5–154°. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol schmolz das Produkt bei (145) 154–156°. Mischprobe mit authentischem, auf anderem Wege hergestelltem 1-Phenyl-2-methyl-5-chlor-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**16**) ohne Depression; eine starke Smp.-Depression wurde jedoch mit dem 1-Phenyl-2-methyl-4-chlor-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**43**) beobachtet.

2-Phenyl-3-methyl-5,8-endomethylen-1,4-dioxo-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydro-phthalazin (**18**): 10,1 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden in einem Gemisch von 250 ml abs. Dioxan und 100 ml Toluol mit 13 g Cyclopentadien (monomer) und einer Spur Methylenblau 4 Wochen bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend destillierte man das Lösungsmittelgemisch im Vakuum ab und kristallisierte den Rückstand (14,8 g) aus Methanol um. Ausbeute: 5,9 g farblose Nadeln vom Smp. 125,5–126,5°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Aceton/Isopropyläther umkristallisiert: Smp. 127–127,5°.

$C_{16}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 71,62	H 6,01	N 10,44%
	Gef. „ 72,18; 72,06	„ 6,15; 6,33	„ 10,68%

$N_{(1)}$ Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**): 202 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden in 112 N Salzsäure 12 Std. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte Fumarsäure aus, die abgenutscht wurde. Smp. 285–287° (Subl.). Ausbeute: 60,3 g. Das Filtrat wurde zuerst dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroformextrakte mit 2 N Natronlauge gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristallisierte Rückstand (27,2 g) vom Smp. 178–178,5° erwies sich mit dem Ausgangsmaterial als identisch. – Die saure wässrige Phase wurde unter Kühlung mit 10 N Natronlauge stark alkalisch gestellt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der vereinigten Ätherextrakte verblieben 86,5 g rohes $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin als gelbe Flüssigkeit. Eine Probe davon wurde zum entsprechenden Hydrochlorid umgesetzt und dieses zur Analyse zweimal aus abs. Alkohol/abs. Äther umkristallisiert. Fast farblose Blättchen vom Smp. (157) 164–167° (Smp. Lit. 160–161°¹⁰).

$C_7H_{10}N_2 \cdot HCl$	Ber. C 53,00	H 6,99	Cl 22,33%	Gef. C 53,14	H 7,11	Cl 22,29%
--------------------------	--------------	--------	-----------	--------------	--------	-----------

Maleinsäure-mono- $(N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**20**). – a) Durch Behandlung von **10** mit NaOH: 101 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) wurden unter Rühren bei 30–35° in eine Lösung von 20 g Natriumhydroxid in 500 ml Wasser eingetragen. Innert 15 Min. ging alles Ausgangsmaterial in Lösung und nach 1 Std. begann das Natriumsalz des Spaltproduktes zu kristallisieren. Nach 4stdg. Rühren nutschte man das Kristallisat ab und extrahierte das Filtrat (pH = 8) mehrmals mit Chloroform. Nach Eindampfen der vereinigten Chloroformextrakte wurde der kristallisierte Rückstand vom Smp. (171) 172–175° aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt so 3,3 g regeneriertes Ausgangsmaterial in schwach gelben Kristallen vom Smp. (172) 176,5–178,5°. Das abgenutschte Natriumsalz wurde im Filtrat nach der Chloroform-Extraktion unter Rühren bei 30–40° gelöst und die Lösung mit Salzsäure 1:1 stark angesäuert, wobei das Maleinsäure-mono- $(N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid auskristallisierte. Das Gemisch wurde in Eis gekühlt, das Kristallisat abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 84,6 g hellgelbe, körnige Kristalle vom Smp. (101) 105–107°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Essigester/Petroläther umkristallisiert: Smp. 105–107°; UV.-Spektrum: 233 m μ (ϵ = 15500).

$C_{11}H_{12}O_3N_2$	Ber. C 59,99	H 5,49	N 12,72%	Gef. C 59,88	H 5,59	N 12,73%
----------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

b) Aus Maleinsäureanhydrid und Methylphenylhydrazin: 6,1 g $N_{(1)}$ -Methyl- $N_{(2)}$ -phenyl-hydrazin (**19**) und 4,9 g Maleinsäureanhydrid wurden in 50 ml Chloroform durch Erwärmen gelöst. Nach mehrstündigem Stehen bei Raumtemperatur wurde die Chloroformlösung mit 2 N Sodaauslösung gewaschen, die wässrige, alkalische Phase mit Salzsäure 1:1 angesäuert und das auskristallisierende Maleinsäure-monohydrazid in Chloroform aufgenommen. Der eingedampfte Chloroformextrakt hinterliess 9,6 g Rückstand, der aus Essigester/Petroläther umkristallisiert wurde. Ausbeute: 7,0 g schwach gelbe Kristalle vom Smp. 106–109°. Dieses Produkt war mit dem alkalischen Ringspaltungsprodukt des 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**10**) identisch.

Bernsteinsäure-mono- $(N_{(1)}$ -methyl- $N_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**21**). – a) Durch alkalische Spaltung von **12**: 10,2 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) wurden in einer Lösung von 2,0 g Natriumhydroxid in 150 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt ging

dabei allmählich in Lösung; nach $1\frac{1}{4}$ Std. war die Lösung klar. Nach 4stdg. Rühren wurde die schwach alkalische Lösung ($\text{pH} = 8$) mit Chloroform ausgeschüttelt und die getrocknete organische Phase ganz eingedampft. Der kleine ölige Rückstand (0,2 g) wurde mit Äther verrieben, wobei er durchkristallisierte. Die abgenutzten Kristalle vom Smp. $142\text{--}144^\circ$ erwiesen sich als unverändertes Ausgangsmaterial. – Die wässrige Phase wurde stark angesäuert, mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt und die vereinigten, getrockneten Chloroformextrakte zur Trockne eingedampft. Den öligen Rückstand (10,5 g) kristallisierte man aus Essigester/Petroläther um und erhielt so 8,6 g Bernsteinsäure-mono-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid vom Smp. $126\text{--}128^\circ$, welches mit dem Hydrierungsprodukt von **20** identisch war.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber. C 59,45 H 6,35 N 12,60% Gef. C 59,48 H 6,22 N 12,49%

b) *Durch katalytische Hydrierung von 20*: 44 g Maleinsäure-mono-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (**20**) wurden in 1 l abs. Alkohol mit 5 g RANEY-Nickel als Katalysator bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme (1 Mol.) erfolgte sehr rasch (43 Min.) und mit leichter Temperaturerhöhung (29°). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat ganz eingedampft. Der dickflüssige Rückstand kristallisierte in der Kälte langsam durch und wurde aus Essigester/Petroläther umgelöst. Ausbeute: 40,5 g Bernsteinsäure-mono-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid als farblose Kristalle vom Smp. $124\text{--}126^\circ$, identisch mit dem alkalischen Ringspaltungsprodukt von 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**).

Bernsteinsäure-morpholid-mono-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (23): 10 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) wurden in 80 ml Morpholin 6 Std. zum Sieden erhitzt. Anschliessend dampfte man die Lösung im Vakuum ein und löste den harzigen Rückstand in Chloroform. Die Chloroformlösung wurde mit einer verdünnten Sodalösung gewaschen, dann getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (15,5 g) wurde aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Man erhielt so 10 g Morpholid-hydrazid in farblosen Kristallen vom Smp. $99\text{--}101^\circ$. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Aceton/Petroläther umkristallisiert: Smp. $99\text{--}101^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}_3$ Ber. C 61,84 H 7,27 O 16,48% Gef. C 61,91 H 7,32 O 16,54%

Bernsteinsäure-dimethylamid-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (22): 20 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) wurden mit 150 ml verflüssigtem Dimethylamin im Bombenrohr 6 Std. auf $100\text{--}110^\circ$ erhitzt. Das überschüssige Dimethylamin liess man verdampfen, löste den Rückstand in Chloroform und wusch die Chloroformlösung mehrmals mit einer verdünnten Sodalösung. Der nach dem Trocknen und Eindampfen der Chloroformlösung verbleibende Rückstand (25,3 g) liess sich aus Aceton/Petroläther umkristallisieren. Man erhielt so 19,5 g Dimethylamid-hydrazid vom Smp. $97\text{--}99^\circ$. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton/Petroläther umkristallisiert: farblose Kristalle vom Smp. $98\text{--}100^\circ$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_3$ Ber. C 62,62 H 7,68 N 16,86% Gef. C 62,76 H 7,83 N 16,87%

Bernsteinsäure-dihydrazid (24): 5 g 1-Phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-hexahydropyridazin (**12**) wurden mit 20 ml Hydrazinhydrat 6 Std. zum Sieden erhitzt. Man dampfte die Lösung im Vakuum ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und extrahierte die wässrige Lösung mit Chloroform. Nach dem Eindampfen der Chloroformlösung verblieben 2,0 g einer gelben Flüssigkeit, die mit alkoholischer Salzsäure zum Hydrochlorid umgesetzt wurde. Man erhielt so 1,5 g $\text{N}_{(1)}$ -Methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl-hydrazin-hydrochlorid (**19**) vom Smp. (152) $160\text{--}162^\circ$, das bei der Mischprobe mit einem authentischen Produkt keine Depression ergab. – Die wässrige Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand (2,2 g) vom Smp. (140) $163\text{--}165^\circ$ zweimal aus Alkohol/Wasser umkristallisiert. Weisse Kristalle vom Smp. $164\text{--}166^\circ$. Nach Analyse und Schmelzpunkt handelt es sich bei diesem Produkt um das Bernsteinsäure-dihydrazid (Smp. Lit. 166° ¹¹).

$\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$ Ber. N 38,34% Gef. N 38,51%

β -Brommaleinsäure-mono-($\text{N}_{(1)}$ -methyl- $\text{N}_{(2)}$ -phenyl)-hydrazid (25): 562 g 1-Phenyl-2-methyl-5-brom-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazin (**14**) wurden in einer Lösung von 84 g Natriumhydroxid in 4 l Wasser 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Ausgangsmaterial ging rasch in Lösung, und nach 20 Min. begann ein Natriumsalz zu kristallisieren ($\text{pH} = 7\text{--}8$). Dieses wurde abgenutzt, mit Chloroform mehrmals gewaschen und das Filtrat ebenfalls mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der vereinigten Chloroformlösungen erhielt man 64 g kristallisiertes Ausgangsmaterial vom Smp. (154) $158\text{--}160^\circ$ zurück. Das getrocknete Salz gab eine Ausbeute von 438 g vom Smp. $224\text{--}226^\circ$ (Zers.). Durch wiederholtes teilweises Eindampfen des Fil-

trates mit anschliessender Kühlung konnten noch zwei weitere Salzanteile abgetrennt werden. Gesamtausbeute an Na-Salz: 515 g.

Die verbleibende wässrige Mutterlauge wurde mit Salzsäure angesäuert und der auskristallisierte Niederschlag abgenutscht. Man erhielt so 26 g 1-Phenyl-2-methyl-3-pyrazolon-5-carbonsäure (**27**) vom Smp. (192) 192–194°. Eine Probe wurde zum Vergleich aus abs. Alkohol umkristallisiert: Smp. (194) 198–200° (vgl. weiter unten). Eine Probe des Na-Salzes wurde in Wasser gelöst und die Lösung mit Salzsäure angesäuert. Das ausgefällte freie β -Brommaleinsäure-mono-(N₍₁₎-methyl-N₍₃₎-phenyl)-hydrazid wurde abgenutscht und aus Essigester umkristallisiert: farblose Kristalle vom Smp. 135–137° (Zers.); UV.-Spektrum: 233 m μ (ϵ = 18100).

C₁₁H₁₁O₃N₂Br Ber. C 44,10 H 3,67 Br 26,36% Gef. C 44,25 H 3,74 Br 26,40%

1-Phenyl-2-methyl-3-pyrazolon-5-carbonsäure (**27**): 215 g Natriumsalz von β -Brommaleinsäure-mono-(N₍₁₎-methyl-N₍₂₎-phenyl)-hydrazid (**25**) wurden mit 120 g Morpholin in 860 ml Wasser während 1½ Std. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde heiss filtriert und das warme Filtrat mit Salzsäure stark sauer gestellt, wobei die 1-Phenyl-2-methyl-3-pyrazolon-5-carbonsäure auskristallisierte. Nach gutem Kühlen wurde abgenutscht, das Kristallisat mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 131 g farblose Kristalle vom Smp. (194) 199–201°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus abs. Alkohol umkristallisiert: Smp. 200,5–202,5° (Zers.); UV.-Spektrum: 296 m μ (ϵ = 6900).

C₁₁H₁₀O₃N₂ Ber. C 60,54 H 4,62 N 12,84% Gef. C 60,74 H 4,75 N 13,08%

SUMMARY

Several 1,2-disubstituted 3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazines have been prepared. Direct alkylation of 1-aryl-3-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazines with dialkyl sulfates is shown to give either 1-aryl-2-alkyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazines or a mixture of these with 1-aryl-3-alkoxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyridazines.

Treatment of 1-phenyl-2-methyl-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyridazine and its derivatives with acids or with basic reagents results in ring cleavage, the products of which have been identified.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung