

**208. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.**16. Mitteilung<sup>1)</sup>.**Pyridazine IX.****Substitutionsreaktionen am 3,4,6-Trichlor-pyridazin**von **K. Eichenberger, R. Rometsch und J. Druey.**

(23. VIII. 56.)

Bei unsern Untersuchungen in der Pyridazinreihe haben wir seinerzeit, ausgehend von 3,6-Dichlorpyridazin<sup>2)</sup>, verschiedene pharmakologisch oder chemotherapeutisch interessante Verbindungen aufgefunden. So zeigten 3,6-Dialkoxy-pyridazine gute antikonvulsive Wirkung. 3,6-Dihydrazino-pyridazin besitzt gute blutdrucksenkende Eigenschaften. Das Sulfaderivat des 3-Chlor-6-amino-pyridazins wirkt ausgezeichnet baktericid. Auch in andern Arbeitskreisen wurden an Umwandlungsprodukten des 3,6-Dichlorpyridazins interessante physiologische Wirkungen festgestellt; so fanden *E. A. Steck* et al. und *J. O. Hoppe* et al. im bis-quaternisierten 3,6-Bis-diäthylaminopropoxy-pyridazin eine Verbindung<sup>3)</sup>, welche die neuromuskuläre Übertragung blockiert, und von *J. H. Clark* wurden die 3-Alkoxy-6-(p-aminobenzolsulfonamido)-pyridazine als gegen Pneumokokken wirksam beschrieben<sup>4)</sup>.

Es war deshalb verlockend, das in der Zwischenzeit nun auch von *R. H. Mizzoni & P. E. Spoerri*<sup>5)</sup> beschriebene 3,4,6-Trichlor-pyridazin (**1**), das durch Umsetzung von Chlormaleinsäureanhydrid und Hydrazinsulfat und nachfolgende Chlorierung mit Phosphoroxychlorid leicht zugänglich ist, in den Kreis unserer Untersuchungen einzubeziehen.

Um für weitere Arbeiten mit pharmakologischer Zielsetzung die nötigen praktischen Erfahrungen zu sammeln, haben wir mit 3,4,6-Trichlor-pyridazin (**1**) vorerst einige grundlegende Reaktionen durchgeführt. Die Konstitution der dabei erhaltenen Umsetzungsprodukte wurde aufgeklärt und deren spektroskopisches Verhalten eingehend untersucht. Die Ergebnisse dieser Arbeiten bilden den Gegenstand dieser Mitteilung.

<sup>1)</sup> 15. Mitteilung: Pyridazine VIII, *A. Stachelin, K. Eichenberger & J. Druey*, *Helv. 39*, 1741 (1956).

<sup>2)</sup> *J. Druey, Kd. Meier & K. Eichenberger*, *Helv. 37*, 121 (1954).

<sup>3)</sup> *E. A. Steck, R. P. Brundage & L. T. Fletcher*, *J. Amer. chem. Soc. 76*, 4454 (1954), und *R. M. Gesler & J. O. Hoppe*, *Federation Proceedings 15*, 427 (1956).

<sup>4)</sup> *J. H. Clark*, *A. P. 2.712.012*.

<sup>5)</sup> *R. H. Mizzoni & P. E. Spoerri*, *J. Amer. chem. Soc. 76*, 2201 (1954).

Behandelt man 3,4,6-Trichlor-pyridazin (**1**) mit einem Äquivalent Natriummethylat, so erhält man in guter Ausbeute 3,6-Dichlor-4-methoxy-pyridazin (**2**). Die Konstitution dieser Verbindung liess sich eindeutig durch ihre Enthalogenerierung zum 4-Methoxy-pyridazin (**3**) festlegen, dessen Struktur seinerseits durch direkten Vergleich mit dem isomeren 3-Methoxy-pyridazin (**5**)<sup>6</sup> bewiesen wurde, das durch Enthalogenerierung aus 3-Methoxy-6-chlor-pyridazin (**4**)<sup>2</sup> gewonnen werden konnte.

Die Umsetzung von 3,4,6-Trichlor-pyridazin (**1**) mit 2-n. Natronlauge ergibt ein Gemisch. Aus der angesäuerten Reaktionslösung lässt sich in ca. 35% Ausbeute ein Produkt isolieren, dem die Formel eines 3,6-Dichlor-4-hydroxy-pyridazins (**6**) zugeordnet werden kann. Durch seine Enthalogenerierung wird nämlich ein Oxo-dihydro-pyridazin erhalten, das nicht identisch ist mit dem aus 4,5-Dichlor-6-pyridazon (**8**) gewonnenen 6-Pyridazon (**9**)<sup>7</sup>. Für das Enthalogenerierungsprodukt kommt infolgedessen nur die Formel eines 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazins (**7**) in Frage.

Dass Verbindung **7** in alkoholischer Lösung tatsächlich in der Ketoform bzw. in der mesomeren, polaren Form **7a** (vgl. S. 1758) vorliegt, ergibt sich aus ihrem UV.-Absorptionsspektrum, das ein Maximum bei 261  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 13200$ ) zeigt und sich deutlich vom Spektrum des 4-Methoxy-pyridazins (**3**) unterscheidet, wo bei 256  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 2400$ ) und bei 222  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 8500$ ) Maxima auftreten.

Aus der sauren Mutterlauge der Verbindung **6** kristallisiert nach längerem Stehen in Nadeln ein isomeres Hydroxy-dichlor-pyridazin, bei dem es sich nur um das 3,4- bzw. 3,5-Dichlor-6-pyridazon (**10a** bzw. **10b**) handeln kann. Tatsächlich bestätigt auch das UV.-Spektrum, das ein Maximum bei 305  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 3200$ ) und eine Schulter bei ca. 235  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 3600$ ) aufweist, dass ein 6-Pyridazon-Ring vorliegt, zeigt doch 6-Pyridazon (**9**) selber bei 290  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 2700$ ) und bei 222  $m\mu$  ( $\epsilon_{\max} = 3600$ ) ein Maximum<sup>8</sup>)<sup>9</sup>. Die Einführung von zwei Chlorsubstituenten im Pyridazon-(6)-Ringsystem in 3,4 oder 3,5-Stellung wirkt sich in einer Absorptionsverschiebung der langwelligsten Bande um ca. 16  $m\mu$  aus, so dass man also auf Grund der Inkrementsregeln<sup>8</sup>) für 3,4- oder 3,5-Dichlor-6-pyridazon (**10**) auf ein berechnetes Maximum von 306  $m\mu$  kommt, was mit dem erhaltenen Wert von 305  $m\mu$  sehr gut übereinstimmt. Aus dem Gesagten geht aber auch zugleich hervor, dass eine Unterscheidung zwischen **10a** und **10b** auf Grund des UV.-Absorptionsspektrums nicht möglich ist.

<sup>6</sup>) R. C. Evans & F. Y. Wiselogle, J. Amer. chem. Soc. **67**, 60 (1945); T. Itai & H. Igeta, J. pharm. Soc. Jap. **74**, 1195 (1954).

<sup>7</sup>) C. Grundmann, Chem. Ber. **81**, 1 (1948).

<sup>8</sup>) K. Eichenberger, R. Rometsch & J. Druey, Helv. **37**, 1301 (1954).

<sup>9</sup>) Ob die Schulter bei 235  $m\mu$  und die Bande bei 222  $m\mu$  miteinander identifiziert werden dürfen, kann nicht entschieden werden.

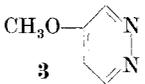
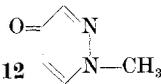


bindung **3** liegt bei  $+3,7 \pm 0,02^{10}$ ), für die Verbindung **7** bei  $+1,07 \pm 0,03^{10}$ ) und für die N-Methylverbindung **12** bei  $1,1 \pm 0,1$ .

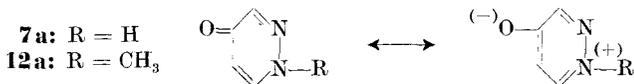
Diese Daten stimmen sehr gut mit den Befunden von *Albert et al.*<sup>11)12)</sup> überein, wonach der  $pK_s$ -Wert eines unmethylierten cyclischen Amids wesentlich kleiner als der seiner O-Methylverbindung und gleich oder etwas grösser als der seiner N-Methylverbindung ist. Auf Grund dieser experimentellen Befunde scheint die Formel **12** nun hinlänglich gesichert zu sein<sup>13)</sup>.

In Anlehnung an die Versuche von *H. Specker & H. Gawrosch*<sup>14)</sup> in der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Pyridon-Reihe haben wir die UV.-Spektren des 4-Methoxy-pyridazins (**3**), des 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazins (**7**) und des 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazins (**12**) in alkoholischer und salzsaurer Lösung miteinander verglichen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1.

	 <b>3</b>		 <b>7</b>		 <b>12</b>	
	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$
Feinsprit	256 222	2400 8500	261	13200	269	14800
in 2-n. HCl	249	10100	247	9400	252	10650

Die Spektren der drei Verbindungen **3**, **7**, **12** stimmen in salzsaurer Lösung, analog den Ergebnissen in der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Pyridon-Reihe, auffallend miteinander überein, so dass auch für die vinylogenen Amide **7** und **12** die mesomere Amidstruktur **7a** bzw. **12a** als gesichert erscheint (vgl. *C. A. Grob & B. Hofer*<sup>15)</sup>).



Die mesomere, neutrale Form des 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazins (**7a**) steht ihrerseits noch mit der entsprechenden phenolischen Form **7b** im Tautomeriegleichgewicht, dessen Lage, wie wir aus dem spektroskopischen Vergleich mit 4-Methoxy-pyridazin (**3**) schliessen

<sup>10)</sup> Diese beiden Werte wurden in freundlicher Weise von Prof. Dr. *A. Albert* gemessen und sind inzwischen publiziert worden (vgl. <sup>11)</sup>).

<sup>11)</sup> *A. Albert & J. N. Phillips*, *J. chem. Soc.* **1956**, 1294.

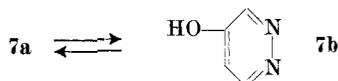
<sup>12)</sup> *A. Albert*, Recent work on naturally occurring nitrogen heterocyclic compounds, Special Publication No. 3, S. 124; The Chemical Society, London 1955.

<sup>13)</sup> Vgl. dazu die vorausgehende Mitteilung, *Pyridazine VIII*<sup>1)</sup>, wo das entsprechende 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin beschrieben wird.

<sup>14)</sup> *H. Specker & H. Gawrosch*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 1338 (1942).

<sup>15)</sup> *C. A. Grob & B. Hofer*, *Helv.* **36**, 847 (1953).

konnten (s. S. 1758), sich weitgehend auf der Seite der mesomeren Form befindet. Die Gleichgewichtskonstante lässt sich nach den Überlegungen von *Edsall & Blanchard*<sup>16)</sup>17) aus den oben angegebenen pK-Werten für Verbindung **7** und ihrem Methoxy-Derivat **3** auch berechnen. Es ergibt sich, dass auf 430 mesomere Amidmolekeln 1 phenolische kommt, während für das  $\gamma$ -Pyridon nach *Albert & Phillips*<sup>11)</sup> ein Verhältnis von 2200 : 1 gilt. Ohne Ladung liegen somit beide Verbindungen praktisch vollständig in der gleichen mesomeren Amidstruktur vor. Die neutrale Lösung des 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazins (**7**) zeigt denn auch in ihrem UV.-Absorptionsverhalten weitgehende Ähnlichkeit mit demjenigen des  $\gamma$ -Pyridons, das ebenfalls eine intensive Bande aufweist, nämlich bei  $256 \text{ m}\mu$  mit  $\epsilon_{\text{max}} = 13800$ <sup>14)</sup>.



Der Vergleich kann auch noch auf die Anionen beider Verbindungen ausgedehnt werden.

Tabelle 2.

	$\lambda_{\text{max}}$ ( $\text{m}\mu$ )	$\epsilon_{\text{max}}$	$\lambda_{\text{max}}$ ( $\text{m}\mu$ )	$\epsilon_{\text{max}}$
	260–265	ca. 2000, Schulter	240	11 000 <sup>14)</sup>
	271	ca. 4500, Schulter	245	11 900

Tabelle 2 spiegelt auch hier eine weitgehende Parallelität wieder, Struktur und Konstitution der Verbindungen **7**, **11** und **12** lassen sich durch die Vergleiche mit  $\gamma$ -Pyridon bestätigen.

Das zweite N-Atom im Pyridazinring gibt aber auch die Möglichkeit, Derivate herzustellen, die weitgehende Ähnlichkeit mit dem  $\beta$ -Pyridon aufweisen müssen:

Wird das 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin (**7**) unter den gleichen Bedingungen wie das 3,6-Dichlor-4-oxo-pyridazin (**6**) methyliert, so isoliert man als Hauptprodukt ein Monomethyl-Derivat, das weder mit 4-Methoxypyridazin (**3**) noch mit 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (**12**) identisch ist. Der Schmelzpunkt der neuen Verbindung liegt bei  $114\text{--}117^\circ$ . Ihr Hydrochlorid zersetzt sich oberhalb  $235^\circ$ . Die freie Verbindung ist in unpolaren Lösungsmitteln schwer löslich und ist extrem stark hygroskopisch. Auf Grund dieser chemischen

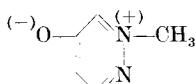
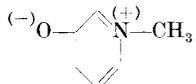
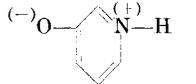
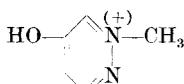
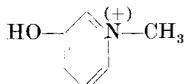
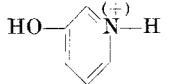
<sup>16)</sup> J. T. Edsall & M. H. Blanchard, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2337 (1933).

<sup>17)</sup> G. F. Tucker, Jr. & J. L. Irvin, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1923 (1951).

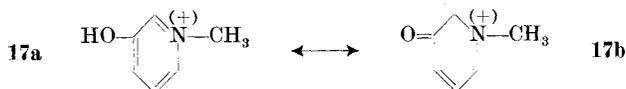
Befunde zogen wir für dieses isomere Produkt die Struktur eines Zwitterions der Formel **13** in Betracht.

Durch die Fixierung der Ladung am zur Sauerstofffunktion  $\beta$ -ständigen Stickstoff wird diese Verbindung vergleichbar mit dem  $\beta$ -Pyridon und seinem N-Methylderivat, dessen Konstitution kürzlich eindeutig festgelegt wurde <sup>11)18)19)</sup>. Tatsächlich zeigt sich in den in Tabelle 3 zusammengestellten UV.-Spektren die erwartete Ähnlichkeit zwischen den Verbindungen **13** und **14** bzw. **15**, sowie **16** und **17** bzw. **18**.

Tabelle 3.

	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{\max}$	Lösungsmittel
13 	302 303	4400 4500	254 253	7800 7900	Wasser 0,1-n. NaOH
14 	322	5100	245	9000	0,1-n. NaOH <sup>18)</sup>
15 	313	3000	246	4700	Wasser <sup>18)</sup>
16 	271	4400	234	4000	2-n. HCl
17 	288	5800	—	—	0,1-n. HCl <sup>18)</sup>
18 	283	5900	222	3300	0,1-n. HCl <sup>18)</sup>

Eine Ausnahme bildet das Spektrum des 1-Methyl-3-hydroxypyridiniumions (in 0,1-n. HCl), das im Gegensatz zu allen anderen nur eine Absorptionsbande aufweist. Vermutlich ist hier die tautomere Ketoform des Ions bevorzugt, die ebenfalls durch eine Mesomerie, **17a**  $\leftrightarrow$  **17b**, stabilisiert ist.

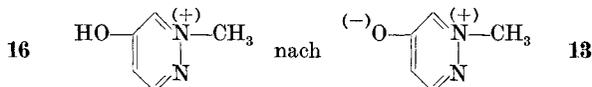


Einen präziseren Vergleich als die absolute Lage der Absorptionsbanden beider Verbindungsgruppen liefert die Verschiebung der lang-

<sup>18)</sup> D. E. Metzler & E. E. Snell, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2431 (1955).

<sup>19)</sup> St. A. Harris, T. J. Webb & K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **62**, 3198 (1940).

welligsten Bande bei der Salzbildung. Metzler & Snell<sup>18)</sup> haben an 6 verschiedenen substituierten  $\beta$ -Pyridonen festgestellt, dass die Ionisation einer 3-Hydroxylgruppe an einem Pyridiniumion eine Verschiebung der langwelligsten Bande um  $+32 \pm 3 \text{ m}\mu$  verursacht. Beim analogen Übergang von



beträgt die Verschiebung  $+31 \text{ m}\mu$ ; vgl. Tabelle 3; Die angenommene Struktur der Verbindung **13** wird damit auch durch das UV.-spektroskopische Verhalten bestätigt.

### Experimenteller Teil<sup>20)</sup>.

3, 6-Dichlor-4-methoxy-pyridazin (**2**): 18,3 g 3, 4, 6-Trichlor-pyridazin<sup>5)</sup>, gelöst in 140 cm<sup>3</sup> Methanol, wurden unter Kühlung mit einer Lösung von 2,3 g Natrium in 100 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt, wobei man die Reaktionstemperatur nie über 20° steigen liess. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur dampfte man das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene ein, versetzte den Rückstand mit Wasser und nutschte das in Wasser unlösliche Rohprodukt ab. Nach einmaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol erhielt man 13 g 3, 6-Dichlor-4-methoxy-pyridazin vom Smp. 130—131°. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals umkristallisiert. Smp. 130—131°.

$\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_2\text{Cl}_2$  Ber. C 33,55 H 2,25 O 8,94%  
 Gef. „ 33,57 „ 2,33 „ 8,98%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\text{max}} = 270 \text{ m}\mu$ ; 230 m $\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 2800$ ; 6800.

Hydrochlorid des 4-Methoxypyridazins (**3**): 12 g 3, 6-Dichlor-4-methoxy-pyridazin wurden in 500 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol mit 3 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. In 90 Min. wurden 3,1 l H<sub>2</sub> aufgenommen (ber. 3,0 l). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand (9,5 g) wurde in 140 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol heiss gelöst, mit Kohle filtriert und mit 140 cm<sup>3</sup> heissem Essigester versetzt, worauf sofortige Kristallisation eintrat. Nach dem Abkühlen auf  $-10^\circ$  wurde abgenutscht. Man erhielt 7,8 g Hydrochlorid vom Smp. 147—148° (Zers.). Eine Probe wurde nochmals aus Alkohol/Essigester zur Analyse umkristallisiert.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{ON}_2\text{Cl}$  Ber. N 19,11 Cl 24,19% Gef. N 18,96 Cl 24,45%

4-Methoxy-pyridazin (**3**): 3,9 g rohes 4-Methoxypyridazin-hydrochlorid wurden in wenig Wasser gelöst und mit Norit filtriert. Das klare Filtrat sättigte man mit Pottasche und extrahierte mit viel Äther. Die Ätherlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der kristalline Ätherrückstand wurde aus wenig abs. Äther umkristallisiert. Nach Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht; man erhielt 1,3 g der ausserordentlich hygroskopischen Base. Smp. 43—44°. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Äther umkristallisiert.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{ON}_2$  Ber. C 54,54 H 5,49 N 25,44%  
 Gef. C 54,58 „ 5,77 „ 25,17%

UV.-Abs.-Spektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\text{max}} = 256 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 2400$  und  $\lambda_{\text{max}} = 222 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 8500$ ; in 2-n. HCl:  $\lambda_{\text{max}} = 249 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\text{max}} = 10100$ .

3-Methoxy-pyridazin (**5**)<sup>6)</sup>: 57 g 3-Methoxy-6-chlor-pyridazin<sup>2)</sup> wurden in 300 cm<sup>3</sup> Methanol mit 2 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub> (8,85 l) wurde unterbrochen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Reaktionslösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit konzentrierter Pottasche-Lösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Rück-

<sup>20)</sup> Alle Smp. sind unkorrigiert.

stand destillierte bei 86—87°/13 mm. Ausbeute 30,3 g. Eine Probe wurde zur Analyse redestilliert.

$C_5H_6ON_2$	Ber. C 54,54	H 5,49	O 14,53%
	Gef. „ 54,75	„ 5,40	„ 14,52%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 268 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 2350$ ;  
in 2-n. HCl:  $\lambda_{\max} = 270 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 2050$ .

4-Hydroxy-3,6-dichlor-pyridazin (**6**): 5,5 g Trichlor-pyridazin wurden mit 120 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit Kohle filtriert und das Filtrat mit Salzsäure 1 : 1 kongosauer gestellt. Nach längerem Stehen bei 0° konnten 2,1 g rohes 4-Hydroxy-3,6-dichlor-pyridazin vom Smp. 189—190° gewonnen werden. Das Rohprodukt scheint noch ca. 10—20% Verunreinigungen zu enthalten, u. a. Verbindung **10a** bzw. **10b**. Beim zweistündigen Trocknen im Hochvakuum bei 100° sublimieren diese Verunreinigungen weg. Eine Probe des Rohproduktes wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert und anschliessend 1 Std. bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 199—200°<sup>21)</sup>.

$C_4H_2ON_2Cl_2$	Ber. C 29,12	H 1,22	N 16,98%
	Gef. „ 28,96	„ 1,24	„ 17,12%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 8700$ .

3,4 (bzw. 3,5)-Dichlor-6-pyridazon (**10a** bzw. **10b**): Aus den Mutterlaugen des 4-Hydroxy-3,6-dichlor-pyridazins kristallisierten nach mehrtägigem Stehen 0,23 g des isomeren 3,4 (bzw. 3,5)-Dichlor-6-pyridazons vom Smp. 169—171°, das im Misch-Smp. mit 4-Hydroxy-3,6-dichlor-pyridazin eine deutliche Depression ergab. Zur Analyse wurde zweimal aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 170—172°.

$C_4H_2ON_2Cl_2$	Ber. C 29,12	H 1,22	O 9,70	N 16,98%
	Gef. „ 29,31	„ 1,15	„ 9,79	„ 17,29%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 305 \text{ m}\mu$ ,  $235 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 3200$ , 3600 (Schulter).

1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin (**7**): 10,7 g 3,6-Dichlor-4-hydroxy-pyridazin wurden in 400 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol mit 2 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge H<sub>2</sub> (2,9 l) wurde die Hydrierung unterbrochen, vom Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 cm<sup>3</sup> heissem Alkohol gelöst und mit 150 cm<sup>3</sup> Essigester versetzt. Nach Abkühlen und Stehenlassen bei 0° konnten 6,15 g rohes 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazinhydrochlorid erhalten werden.

0,5 g dieses Hydrochlorids wurden in 1 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und mit ges. Pottaschelösung brillantgelb-alkalisch gestellt. Nach Abkühlen auf 0° kristallisierten 0,27 g 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin vom Smp. 245—246 aus. Zur Analyse wurde eine Probe einmal aus Alkohol und einmal aus Methanol umkristallisiert. Smp. 250—251°.

$C_4H_4ON_2$	Ber. C 49,99	H 4,20	O 16,65	N 29,16%
	Gef. „ 49,67	„ 4,07	„ 16,44	„ 29,31%

UV.-Absorptionsspektrum: in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 261 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 13200$ ; in Wasser:  $\lambda_{\max} = 263 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 13000$ ; in 2-n. HCl:  $\lambda_{\max} = 247 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 9400$ ; in 0,1-n. NaOH:  $\lambda_{\max} = 271 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 4500$  (Schulter) und  $\lambda_{\max} = 245 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 11900$ .

6-Pyridazon (**9**): 75 g 4,5-Dichlor-6-pyridazon<sup>22)</sup> wurden analog der Methode von Grundmann<sup>7)</sup> in 1,38 l Wasser und 0,92 l 1-n. Natronlauge gelöst und mit 10 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (20,6 l) wurde die Hydrierung unterbrochen. Man filterte vom Katalysator ab, neutralisierte die Reaktionslösung mit 2-n. Salzsäure und dampfte zur Trockene ein. Der Rückstand wurde mit Essigester ausgekocht. Nach Eindampfen der Extraktionslösung und Trocknen des Rückstandes im Vakuum fielen 42 g hydratfreies<sup>7)</sup> 6-Pyridazon vom Smp. 99—102° an. Für die Analyse wurde aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Smp. 100—102°.

$C_4H_4ON_2$	Ber. C 49,99	H 4,20%	Gef. C 49,96	H 4,31%
--------------	--------------	---------	--------------	---------

<sup>21)</sup> Möglicherweise ist das Analysenpräparat nicht vollständig einheitlich.

<sup>22)</sup> D. T. Mowry, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1909 (1953).

UV.-Absorptionsspektrum: in Feinsprit<sup>2)</sup>:  $\lambda_{\max} = 290 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 2700$  und  $\lambda_{\max} = 222 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 3600$ ; in 2-n. HCl:  $\lambda_{\max} = 280 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 3000$  und  $\lambda_{\max} = 220 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 3600$ .

1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin (**11**): 19,8 g 3,6-Dichlor-4-hydroxy-pyridazin wurden in einer Lösung von 2,76 g Natrium in 160 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol mit 12,6 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend kühlte man das Reaktionsgemisch auf 0° ab und trennte den festen Anteil ab. Aus diesem konnten beim Umkristallisieren aus Wasser 3,1 g 1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin vom Smp. 153–155° isoliert werden. Eine Probe wurde nochmals aus Wasser zur Analyse umkristallisiert. Smp. 153–155°.

$\text{C}_5\text{H}_4\text{ON}_2\text{Cl}_2$  Ber. C 33,55 H 2,25 N 15,65 Cl 39,61%  
Gef. „ 33,52 „ 2,19 „ 15,84 „ 39,65%

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 277 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 13600$ .

Das Filtrat des Reaktionsgemisches wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Das erhaltene Produkt schmolz bei 134–137° und war, wie aus Vergleichen der UV.- und IR.-Spektren hervorging, verunreinigtes 1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin. Durch 3stündiges Trocknen im HV. bei 70°, nicht aber durch Umkristallisieren in Wasser, konnte die Verunreinigung entfernt werden. Aus 600 mg Rohkristallat vom Smp. 134–137° erhielt man so 334 mg reines 1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin vom Smp. 152–155°.

Hydrochlorid des 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazins (**12**): 1,79 g 1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin wurden in 180 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol mit 0,8 g Palladium-Kohle (10-proz.) hydriert. Nach 15 Min. war die berechnete Menge H<sub>2</sub> (448 cm<sup>3</sup>) aufgenommen. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte im Vakuum bei 50° ein. Der Rückstand, 1,4 g, schmolz bei 172–176°. Davon löste man 200 mg in 4 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol, gab 0,5 cm<sup>3</sup> 5-n. alkoholische Salzsäure hinzu und versetzte mit Essigester bis zur beginnenden Kristallisation. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht; man erhielt 130 mg 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin-hydrochlorid vom Smp. 172–176°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Smp. 173–176°.

$\text{C}_5\text{H}_7\text{ON}_2\text{Cl}$  Ber. C 40,97 H 4,81 N 19,11%  
Gef. „ 41,24; 40,98 „ 4,65; 4,57 „ 19,30%

1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (**12**): 400 mg des oben beschriebenen rohen Hydrierungsproduktes von 1,4-Dihydro-1-methyl-3,6-dichlor-4-oxo-pyridazin löste man in wenig Wasser auf, sättigte mit Pottasche und extrahierte mit Chloroform. Die Chloroform-Lösung wurde getrocknet und eingedampft. Man erhielt 268 mg 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin vom Smp. 94–99°. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert. Smp. 98–99°;  $pK_s = 1,1 \pm 0,1^{23}$ .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{ON}_2$  Ber. C 54,54 H 5,49 O 14,53 N 25,44% Mol.-Gew. 110,11  
Gef. C 54,75 „ 5,32 „ 14,72 „ 25,46% „ - „ 110

UV.-Absorptionsspektrum in Feinsprit:  $\lambda_{\max} = 269 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 14800$ ;  
in 2-n. HCl:  $\lambda_{\max} = 252 \text{ m}\mu$ ;  $\epsilon_{\max} = 10650$ .

Hydrochlorid des 1-Methyl-5-hydroxy-pyridazin-Zwitterions (**13**): 1,92 g 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin wurden mit einer Lösung von 0,46 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und mit 2,1 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfat 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde vom Natriummethylsulfat abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Man löste den Rückstand in wenig Wasser, sättigte mit Pottasche und extrahierte mit Chloroform. Die Chloroformlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der feste Rückstand wurde in 5 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol heiss gelöst und mit 5 cm<sup>3</sup> 5-n. alkoholischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid kristallisierte sofort aus. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde abgenutscht. Das Kristallat (1,2 g) wurde aus 50 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol umkristallisiert. Man erhielt 0,7 g vom Smp. 230–233° (Zers.). Eine Probe wurde nochmals zur Analyse umkristallisiert. Smp. 234° (Zers.).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{ON}_2\text{Cl}$  Ber. C 40,97 H 4,81% Gef. C 41,25 H 4,86%

<sup>23)</sup> Nach der spektroskopischen Methode bestimmt (vgl. z. B. <sup>11)</sup>).

1-Methyl-5-hydroxy-pyridazin-Zwitterion (**13**): Man löste 0,2 g des oben beschriebenen analysenreinen Hydrochlorids in wenig Wasser auf, sättigte mit Pottasche und extrahierte mit Chloroform. Nach Eindampfen und Trocknen der Chloroformlösung wurde der Rückstand mit Äther versetzt und die Kristalle abgenutscht (0,1 g); Smp. 115–117<sup>24)</sup>.  $pK_S = 1,74 \pm 0,05$ <sup>25)</sup>.

$C_5H_6ON_2$  Ber. C 54,54 H 5,49 N 25,44% Mol.-Gew. 110,11  
 Gef. „ 54,45 „ 5,66 „ 25,39% „ „ 95; 122

## UV.-Absorptionsspektren:

Lösungsmittel	$\lambda_{max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon_{max}$
Feinsprit . . . . .	313	4200
	258	8100
Methanol . . . . .	313	4150
	257	8100
Wasser . . . . .	302	4400
	254	7800
0,1-n. NaOH. . . . .	303	4500
	253	7900
2-n. HCl . . . . .	271	4400
	234	4000
Methylenchlorid . . . . .	328	3600
	264	8000

Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem selbstregistrierenden Spektrophotometer nach Cary<sup>26)</sup> von Herrn *J. Metzger* aufgenommen. Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Gysel* ausgeführt.

Herrn Prof. Dr. *A. Albert*, Herrn Dr. *A. Mason* und Herrn Prof. Dr. *C. A. Grob* möchten wir für anregende Diskussionen unsern herzlichen Dank aussprechen.

## SUMMARY.

3,4,6-Trichloropyridazine was transformed into a number of new compounds, whose structure was established by their chemical and spectroscopic properties.

Of particular interest are two N-methylated 4-hydroxypyridazines, namely 1,4-dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazine and the zwitterion of 1-methyl-5-hydroxy-pyridazine. In their spectroscopic behaviour they are very similar to that of  $\gamma$ -pyridones and  $\beta$ -pyridones respectively.

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

<sup>24)</sup> Wird rohes Hydrochlorid verwendet, so kann die freigesetzte Base durch Umkristallisation aus Essigester leicht gereinigt werden.

<sup>25)</sup> Durch potentiometrische Titration von Prof. Dr. *Albert* bestimmt.

<sup>26)</sup> Vgl. Beschreibung von *A. W. S. Tarrant* in: Photoelectric Spectrometry Group Bulletin 1953, 143.