

2. Die Überstromspitzen, die sich beim Übergang vom aktiven zum passiven Zustande unter bestimmten Umständen (z. B. verdünnte Schwefelsäure, Ni₁,P⁴, ZT) beobachten lassen, verschwinden fast vollständig, wenn das Aktivierungspotential nahe am kritischen Potential der Elektrode liegt. Der Übergang von einem wenig unterkritischen Potential zu einem überkritischen, also zu einem passivierenden Potential, geht unter sehr geringer Stromaufnahme, auch bei höheren Überpotentialen, vor sich.

3. Höchst reines Nickel (vom Typus: Elektroden für spektrophotographische Zwecke von *Johnson-Matthey*, hier mit Ni₁,IM⁴ bezeichnet) zeigt in 5-n. H₂SO₄ ein gegenüber 1-n. und verdünnterer H₂SO₄ weitgehend verändertes anodisches und Passivierungsverhalten. Es verhält sich wie ein viel stärker verunreinigtes Nickel, ähnlich wie etwa Ni₁,P⁴, und ist gekennzeichnet durch einen relativ schmalen „kritischen“ Bereich, also enger umgrenztes kritisches Potential (= Passivierungs- ~ Aktivierungspotential), relativ tiefe Lage des kritischen Potentials (100 mV bis 150 mV gegen 1000 mV), gleichmässige Korrosion von Anfang an (kein Lochfrass), keine „Entwicklung“ zu hohen Passivierungspotentialen, sehr hoher Aktivgrad, d. h. hohe aktive Stromaufnahme bei schwach unterkritischen Potentialen.

Physikal.-chem. und Elektrochem. Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

207. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

15. Mitteilung¹).

Pyridazine VIII.

1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäureester, eine neue Gruppe analeptisch wirksamer Verbindungen

von A. Staehelin, K. Eichenberger und J. Druey.

(22. VIII. 56.)

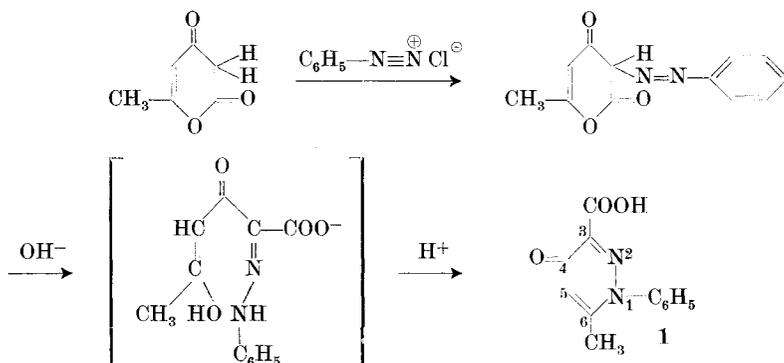
Dem Ausbau der Chemie des Pyridazins sind insofern Schranken gesetzt, als dieses Ringsystem schwer der Substitution zugänglich ist. Im Gegensatz zur reaktiven 5-Stellung des Pyrimidins, welche die Gewinnung einer Vielfalt von Derivaten erlaubt, besitzt der Pyridazinring kein analog aktiviertes Zentrum.

Wenn wir einerseits versuchten, durch weitere Pyridazin-Synthesen neue Variationsmöglichkeiten zu schaffen²), haben wir uns

¹) 14. Mitt.: P. Schmidt & J. Druey, Helv. **39**, 986 (1956).

²) P. Schmidt & J. Druey, Helv. **37**, 134, 1467 (1954).

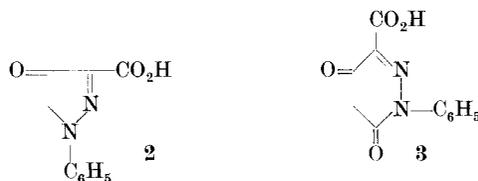
andererseits stets auch im Schrifttum nach geeigneten Ausgangsmaterialien umgesehen. So interessierten wir uns unter den in der Literatur beschriebenen Pyridazinen für Derivate des sehr spärlich bearbeiteten 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazins, im speziellen für die auf folgendem Wege aus Triacetsäure-lacton einfach und billig zugängliche Verbindung **1** [*J. F. Morgan*³⁾, *R. H. Wiley* und Mitarb.⁴⁾].



Die Substituenten und funktionellen Gruppen dieser Verbindungen liessen eine variationsreiche chemische Abwandlung und die leichte Gewinnung einer Vielzahl von neuen Produkten mit pharmakologischem Interesse erhoffen. Wenn wir auch in den bisher unbekannt einfachen Estern von **1** eine interessante neue Gruppe mit hoher analeptischer Wirksamkeit gefunden haben, so ist doch – abgesehen von der erwarteten Reaktionsträgheit der 4-Oxo-Gruppe – unsere Hoffnung wegen mangelnder Reaktivität der Substituenten getäuscht worden.

Einige neuere Publikationen von *R. H. Wiley* und Mitarb.⁴⁾, welche ähnliche Pyridazon-Derivate zum Gegenstand haben, veranlassen uns, unsere auf das Jahr 1952 zurückgehenden Versuche zu publizieren.

Das Prinzip der Umsetzung von Phenyldiazoniumsalzen mit aktiven Methylengruppen und nachfolgender Cyclisierung zu heterocyclischen Verbindungen wurde schon vor den Arbeiten von *J. F. Morgan*³⁾ verwendet. So gewannen *L. Wolff* & *A. Lüttringhaus*⁵⁾ aus Phenyldiazonium-chlorid und α -Tetronsäure über den entsprechenden Farbstoff (Diketobutyrolacton-phenylhydrazon) die 1-Phenyl-4-oxo-pyrazolin-3-carbonsäure (**2**).



³⁾ *J. F. Morgan*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2253 (1948); *Brit. P.* 634.236 (1947).

⁴⁾ *R. H. Wiley* et al., (a) *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 403, 5187 (1955); (b) **78**, 624 (1956); (c) *J. org. Chemistry* **21**, 256 (1956).

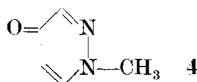
⁵⁾ *L. Wolff* & *A. Lüttringhaus*, *Liebigs Ann. Chem.* **312**, 155 (1900).

A. Sonn⁶⁾ stellte analog dieser Methode durch Umsetzung von Acetondicarbonsäure-diäthylester und Phenyl Diazonium-chlorid und nachfolgender alkalischer Behandlung das erste 4-Oxo-pyridazin, die 1-Phenyl-4,6-pyridazdion-3-carbonsäure (**3**) dar.

Die 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**1**), die uns als Ausgangsbasis diente, liess sich nach dem Verfahren von J. F. Morgan³⁾ in guter Ausbeute herstellen. Die Methode konnte durch Verwendung von Natriumäthylat statt Natronlauge verbessert werden. Die Konstitution der Carbonsäure **1** wurde von J. F. Morgan³⁾ aus dem Reaktionsverlauf geschlossen.

R. H. Wiley und C. H. Jarboe^{4b)}, die die Herstellung der Säure **1** ebenfalls beschrieben haben, zogen zur Bestätigung der Konstitution die IR.-Spektren in Kaliumbromid von Carbonsäure **1** und 1-Phenyl-4-methyl-3-carboxy-pyridazin-(6) bei⁷⁾.

Einen sichern Nachweis für die Pyridazin-Konstitution der Säure **1** konnten wir durch Vergleich der UV.-Spektren beibringen. Durch Decarboxylierung erhält man 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin (**14**), dessen UV.-Spektrum mit dem des 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazins (**4**), das ausgehend von 3,4,6-Trichlorpyridazin hergestellt wurde (siehe folgende Mitteilung⁸⁾), weitgehend übereinstimmt.



Das Absorptionsmaximum für Verbindung **14** liegt bei 277 $m\mu$ ($\epsilon_{\max} = 17500$), für 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (**4**) bei 269 $m\mu$ ($\epsilon_{\max} = 14800$). Da die UV.-Absorptionen solcher Verbindungen an sich nicht sehr charakteristisch sind, wurde auch die Absorptionsverschiebung bei der Salzbildung berücksichtigt. In 2-n. Salzsäure zeigt 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (**4**) bei 252 $m\mu$ ($\epsilon_{\max} = 10650$) und 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin (**14**) bei 260 $m\mu$ ($\epsilon_{\max} = 11500$) ein Maximum. Das heisst, es tritt in beiden Fällen die gleiche Verschiebung von 17 $m\mu$ nach kürzeren Wellenlängen ein, und die Extinktion reduziert sich in beiden Fällen um ca. 30%. Damit kann die Konstitution **1** als gesichert betrachtet werden.

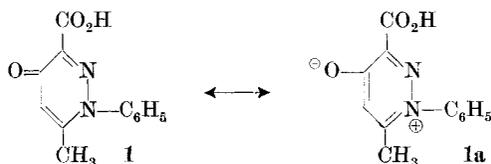
⁶⁾ A. Sonn, Liebigs Ann. Chem. **518**, 290 (1935).

⁷⁾ Wir haben das IR.-Spektrum der 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**1**), die zur Reinigung aus Methanol umkristallisiert wurde, ebenfalls in Kaliumbromid aufgenommen und fanden in der Region von 6 μ zwei Banden, eine bei 5,75 μ und eine bei 6,19 μ (siehe Fig. 1). Eine aus Wasser zweimal umkristallisierte Probe zeigte in Kaliumbromid ebenfalls bei 5,74 μ und bei 6,19 μ je eine Bande, im Fingerprintgebiet traten aber deutliche Abweichungen auf. In Methylchlorid waren die Spektren der aus Methanol bzw. Wasser umkristallisierten Proben identisch. Wiley *et al.*^{4b)} fanden für die Säure **1**, die sie aus Wasser umkristallisierten, bei 5,8–6,0 μ eine breite Bande. Die von uns im IR. untersuchte Säure **1** wurde sowohl nach Wiley *et al.*^{4b)} als auch nach Morgan³⁾ hergestellt. Die nach den beiden Verfahren hergestellten Säuren erwiesen sich als identisch.

⁸⁾ 16. Mitt.: K. Eichenberger, R. Rometsch & J. Druey, Helv. **39**, 1755 (1956).

Dass bei den relativ drastischen Bedingungen der Decarboxylierung der Pyridazon-Ring nicht etwa neu gebildet wird, darf wohl aus der Betrachtung der CO-Bande im IR.-Spektrum abgeleitet werden, da beim decarboxylierten Produkt **14** diese Bande ziemlich genau an der gleichen Stelle ($6,15 \mu$) auftritt wie bei dem 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäureester (**5**) ($6,13 \mu$) und der entsprechenden Säure **1** ($6,19 \mu$) (siehe Fig. 2, 4 und 5).

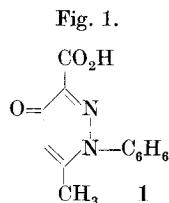
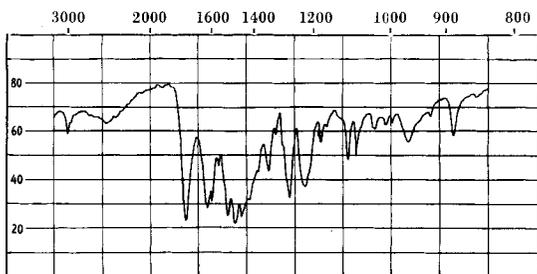
Die Bande der 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**1**) bei $3,7-4,0 \mu$ ist bedingt durch starke Wasserstoffbrückenbindungen (Fig. 2). In der Regel treten solche Banden bei Säuren mit dimerer Struktur auf, bei denen die Wasserstoffbrücke zum Säure-Carbonyl geht. Dessen Bande ist nach *Jones & Sandorfy*⁹⁾ bei ca. $5,92-5,93 \mu$ zu erwarten. Die bei Säure **1** beobachtete Lage bei $5,73 \mu$ dürfte der monomeren Form mit freiem Säure-Carbonyl entsprechen, so dass angenommen werden muss, dass die Wasserstoffbrücke zwischen Carboxyl- und 4-Ketogruppe auftritt, und zwar intramolekular. Diese Vermutung wird gestützt durch die relativ langwellige Lage der Keto-Bande bei $6,19 \mu$ im Vergleich zu ca. $6,10-6,15 \mu$ in 4-Pyridazonen, die keine Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung aufweisen (vgl. Verb. **5** und **14**, Fig. 4 und 5), sowie durch den Umstand, dass sich Lage und Intensität der Banden bei $3,7-4,0 \mu$ und der beiden CO-Schwingungen bei $5,73 \mu$ und $6,19 \mu$ bei fünffacher Verdünnung nicht verändern (Fig. 2 und 3). Die langwellige Lage der 4-Keto-Bande der Substanzen **5** und **14** (siehe Fig. 4 und 5) bei $6,13 \mu$ bzw. $6,15 \mu$ ist wahrscheinlich durch Mesomerie bedingt, wie sie auch für die vinylogenen Amide, γ -Pyridon, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridazin und 1,4-Dihydro-1-methyl-4-oxo-pyridazin (**4**) auf Grund der UV.-Spektren gesichert erscheint⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾. Die noch grössere Verschiebung bei der Carbonsäure **1** ($6,19 \mu$) gegenüber der normalen Lage der konjugierten Keto-Banden ($5,95-6,00 \mu$) erklärt sich, wenn man zusätzlich zur Wasserstoffbrücke ebenfalls eine mesomere Struktur **1-1a** annimmt. Diese Annahme steht auch mit dem, im folgenden beschriebenen, chemischen Verhalten der Verbindung **1** im Einklang.



⁹⁾ R. N. Jones & C. Sandorfy, *Technique of Organic Chemistry*, Vol. IX: Chemical Applications of Spectroscopy, Interscience Publishers, Inc., New York 1956, p. 452.

¹⁰⁾ C. A. Grob & B. Hofer, *Helv.* **36**, 847 (1953).

¹¹⁾ H. Specker & H. Gawrosch, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 1338 (1942).



in KBr aufgenommen

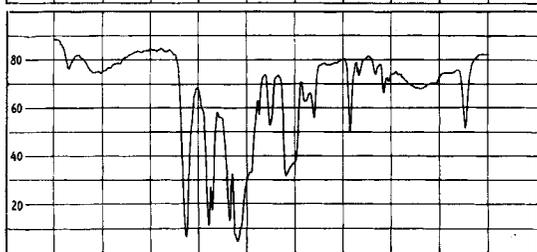


Fig. 2.
Säure 1.
c = 0,1-m.

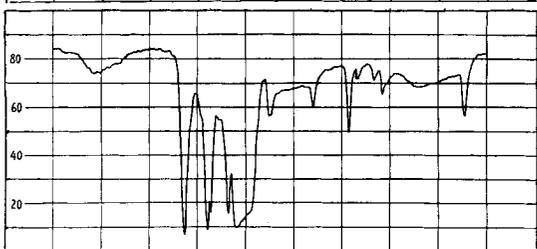
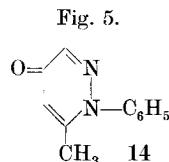
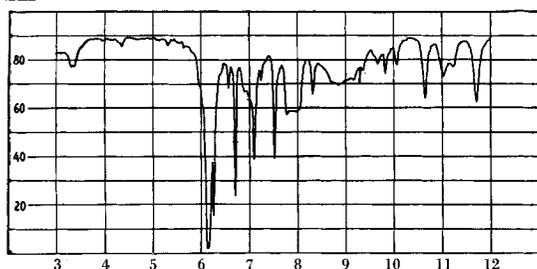
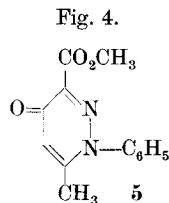
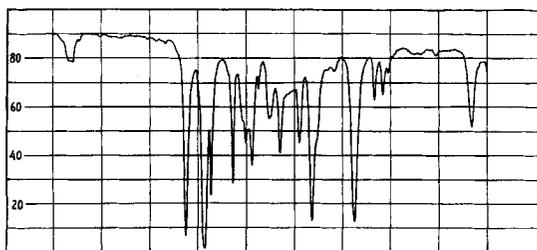
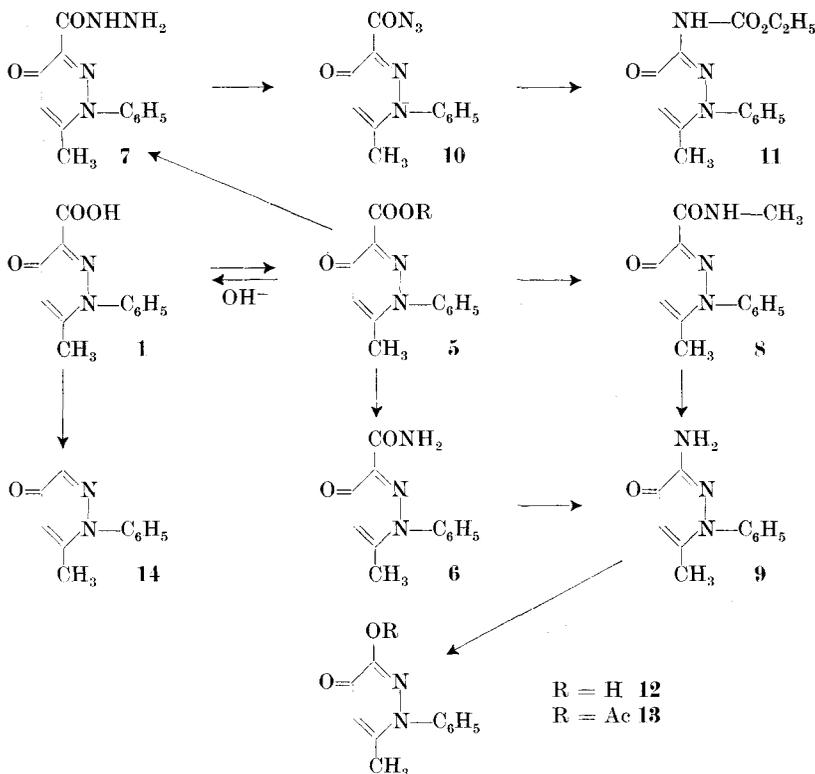


Fig. 3.
Säure 1.
c = 0,02-m.



Die IR.-Spektren wurden von Frl. R. Schenker mit einem Perkin-Elmer-Spektrographen Modell 21 (NaCl-Prisma, Resolution 4, Response 1/1, Suppression 1, Speed 2 Min/ μ), wenn nicht anders angegeben in 0,1-m. Lösungen in Methylchlorid bei einer Schichtdicke von 0,2 mm aufgenommen. In den Bereichen 6,9—7,1 μ und 7,75—8,1 μ (0,2 mm Schichtdicke) bzw. 6,6—8,9 μ (1,0 mm Schichtdicke) absorbiert das Lösungsmittel (CH_2Cl_2) so stark, dass trotz Kompensation die Absorptionskurven entstellt erscheinen können.

Die Säure **1** lässt sich nach üblichen Veresterungsmethoden (Alkohol/Salz- oder Schwefelsäure, Diazomethan) zu den entsprechenden Estern **5** umsetzen (vgl. Formelschema und Tabelle 1, S. 1749). Die Ester **5** sind ziemlich unbeständig und lassen sich schon durch Kochen mit Wasser verseifen. Aus dem Methyl- und dem Äthylester wurden durch Aufkochen mit konz. Ammoniak in Methanol bzw. mit Hydrazinhydrat in Äthanol das Carbonsäureamid **6** und -hydrazid **7** hergestellt. Aus dem Carbonsäurehydrazid wurde mit Nitrit leicht das entsprechende Azid **10** gewonnen, aus dem durch Aufkochen mit Äthanol 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-3-carbäthoxy-aminopyridazin (**11**) erhalten wurde. Das Säurechlorid, welches für die Gewinnung von verschiedenen Derivaten, u. a. von disubstituierten Amiden nützlich wäre, konnte bisher nicht rein erhalten werden. Versuche zur Herstellung disubstituierter Amide aus dem Ester oder aus der freien Säure bzw. dem entsprechenden Salz scheiterten auch. Aus dem Methyl ester konnte hingegen das Monomethylamid **8** hergestellt werden.

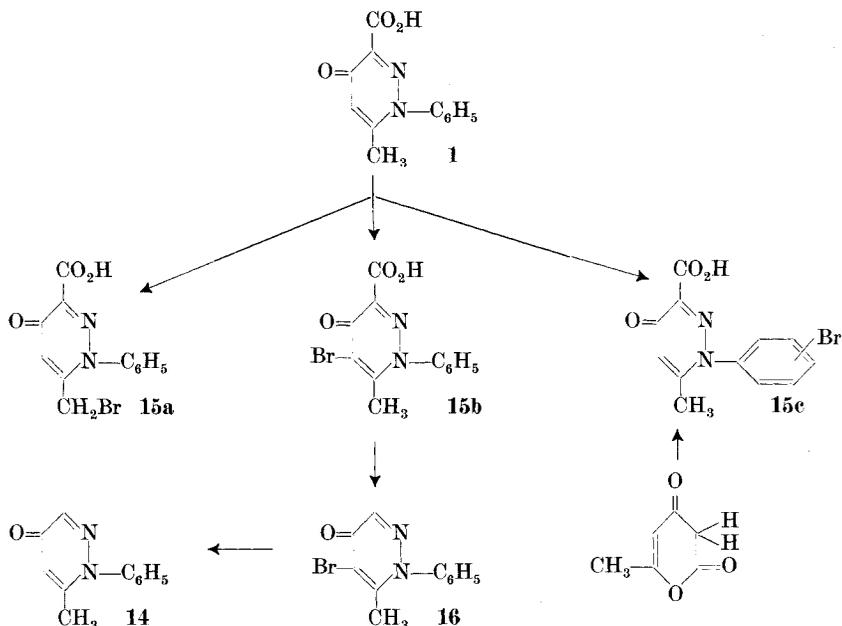


Die Behandlung des Amids **6** mit Phosphorpentoxyd in Benzol, mit Phosphoroxychlorid oder Toluolsulfochlorid in Pyridin führte nicht zum entsprechenden Nitril, sondern zu einem Gemisch der

Ausgangssäure und unverändertem Amid. Das Carbonsäureamid **6** wurde durch *Hofmann*'schen Abbau in das 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-3-amino-pyridazin (**9**) übergeführt. Diese Verbindung ist eine schwache Base. Sie lässt sich mit Natriumnitrit in verdünnter Salzsäure diazotieren und dann durch Aufwärmen in das 3-Hydroxy-Derivat **12** überführen, welches durch Acetylierung mit Acetanhydrid weiter charakterisiert wurde. Dieses Verhalten spricht gegen das Vorliegen der Aminogruppe in der tautomeren Imin-Form. Als Imin müsste sich die Verbindung überdies hydrolytisch zum Oxo-Derivat spalten lassen, was jedoch nicht gelang. Für die Struktur des acetylierten Produktes als O-Acetyl-Derivat **13** spricht seine leichte Verseifbarkeit zu Derivat **12**.

Die Säure **1** ist ziemlich schwer decarboxylierbar. Die Reaktion gelang schliesslich durch Erhitzen mit konz. Schwefelsäure auf 195–205°, wobei in guter Ausbeute **14** erhalten wurde.

Durch Behandlung der Säure **1** mit Bromwasser oder mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff wurde das gleiche Monobrom-Derivat erhalten, für welches zwischen den Formeln **15a–c** (s. Formelschema und Tabelle 2, S. 1750) zu entscheiden war. Bromierung im Phenyl-Kern erschien von vornherein unwahrscheinlich;



die aus o-, m- und p-Bromanilin auf dem normalen Syntheseweg bereiteten Bromphenyl-Säuren **15c** erwiesen sich denn auch als verschieden vom Bromierungsprodukt von **1**. Das Bromatom unseres Bromierungsproduktes ist sehr reaktionsträge: beim Erhitzen mit

Na-Äthylat oder mit Aminen, wie Dimethylamin, Piperidin, auf 150° wird die Bromverbindung unverändert zurückgewonnen. Der Eintritt des Broms in die 6-Methylgruppe gemäss **15a** ist daher auch kaum wahrscheinlich, so dass für das Bromierungsprodukt Struktur **15b** angenommen werden muss.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin (**14**) liess sich mit Brom in Eisessig zu Verbindung **16** bromieren. Da das Bromierungsprodukt **16** identisch ist mit dem Decarboxylierungsprodukt aus der Säure **15b**, muss sich in Verbindung **16** das Brom ebenfalls in 5-Stellung befinden.

Hydrierungsversuche der freien Säure wie ihrer Ester verliefen negativ. Das ganze Gerüst widersteht auch den Bedingungen der *Bouveault-Blanc*-Reduktion. Auch mit Lithiumaluminiumhydrid konnte kein Reduktionsprodukt kristallin gefasst werden.

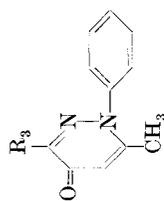
Nicht mehr Erfolg hatten wir bei unseren Versuchen, die 6-Methylgruppe zur Reaktion zu bringen. Bei Einwirkung von Oxydationsmitteln (Permanganat, Chromsäure, Selendioxyd) trat entweder gar keine Reaktion oder Verharzung ein. Diese Versuche sind aber noch nicht endgültig abgeschlossen. Die Oxydation der 6-Methylgruppe zur Carbonsäure wurde auch bei der decarboxylierten Verbindung **14** vergeblich versucht. Nach diesen Ergebnissen war es nicht verwunderlich, dass auch bei den Kondensationsversuchen mit Benzaldehyd und mit Chloral keine Umsetzung eintrat.

Die Oxo-Gruppe in 4-Stellung reagiert nicht, wie erwartet, mit den üblichen Ketonreagentien (Hydroxylamin, Dinitrophenylhydrazin, Semicarbazid).

Die meisten der hier beschriebenen Verbindungen und insbesondere die Ester **5** wurden in unseren pharmakologischen Laboratorien (Leitung Prof. Dr. *Meier*) von Herrn Dr. *Tripod* untersucht. Die Ester zeigen im Gegensatz zur freien Säure **1** eine gute zentral-erregende Wirkung. Diese Wirkung ist am stärksten beim Methyl- und beim Äthylester und äussert sich beim Tier durch eine analeptische, atemfördernde, blutdrucksteigernde Wirkung, wie auch durch spezifische Antagonismen gegenüber verschiedenen Narkotika. Die Aktivität nimmt mit steigender Anzahl der Kohlenstoff-Atome der geradkettigen oder verzweigten Alkohol-Komponenten ab.

Der Vergleich zwischen Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit konnte wegen der besprochenen Reaktionsträgheit dieser Verbindungen nicht sehr weit gezogen werden. Neben einer grösseren Zahl verschiedener Ester wurden auch einige am Stickstoff heterocyclisch substituierte Pyridazone zum Vergleich herangezogen. Unter den letzteren muss das analeptisch ebenfalls gut wirksame 1-(3'-Pyridyl)-Derivat **17**, das von uns auf dem oben beschriebenen Weg hergestellt wurde, Erwähnung finden. Unter den Estern **5** treten jene mit genügender Wasserlöslichkeit (mindestens 0,1%) in

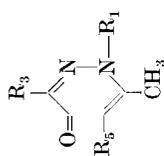
Tabelle 1.



Nr.	R ₃	Summenformel	Smp.	Berechnet %			Gefunden %		
				C	H	N	C	H	N
1	-CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ N ₂	183—185 ^o (Zers.)	62,60	4,38	12,17	62,41	4,14	12,06
		C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂	210—212 ^o	63,92	4,95	11,47	63,85	5,15	11,48
5	-CO ₂ C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ N ₂	182—184 ^o	65,10	5,46	10,85	64,83	5,69	10,81
		C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₂	146—147 ^o	66,16	5,92	10,29	66,07	5,91	10,09
		C ₁₅ H ₁₆ O ₄ N ₂	171—172 ^o	62,49	5,59	—	62,44	5,56	—
		C ₁₆ H ₁₈ O ₄ N ₂	131—132 ^o	63,56	6,00	9,27	63,54	6,05	9,26
6	-CONH ₂	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃	229—231 ^o (Zers.)	62,87	4,84	18,33	62,56	4,97	18,52
		C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₄	212—214 ^o (Zers.)	59,01	4,95	22,94	59,05	5,13	23,03
7	-CONHNH ₂	C ₁₃ H ₁₃ O ₂ N ₃	220—222 ^o	64,18	5,39	17,28	64,06	5,38	17,53
		C ₁₁ H ₁₁ ON ₃	218,5—220 ^o	65,67	5,51	7,95 ^{a)}	66,61	5,53	8,15 ^{a)}
8	-CONHCH ₃	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N ₃	167—169 ^o	61,53	5,53	17,56 ^{a)}	61,38	5,48	17,58 ^{a)}
		C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂	222—224 ^o	65,33	4,98	13,86	65,00	5,05	13,62
9	-NH ₂	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₃	185—187,5 ^o	63,92	4,95	—	63,74	5,06	—
		C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	179—180 ^o	70,95	5,41	15,05	71,01	5,38	15,00
11	-NHCO ₂ C ₂ H ₅								
12	-OH								
13	-OCOCH ₃								
14	-H								

a) O-Analyse

Tabelle 2.



Nr.	R ₁	R ₃	R ₅	Summenformel	Smp.	Berechnet %			Gefunden %		
						C	H	N, Br, O	C	H	N, Br, O
15b		-CO ₂ H	-Br	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₂ Br	230—232° Z.	46,62	2,93	(Br) 25,85	46,46	2,88	(Br) 25,71
16		-CO ₂ CH ₃	-Br	C ₁₃ H ₁₁ O ₃ N ₂ Br	222—223°	48,32	3,43	(N) 8,67	48,64	3,45	(N) 8,75
		-H	-Br	C ₁₁ H ₉ ON ₂ Br	178—179°	49,83	3,42	(N) 10,57	50,07	3,32	(N) 10,72
		-CO ₂ H	-H	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₂ Br	244—245° Z.	46,62	2,93	(Br) 30,14	46,72	3,08	(Br) 25,74
15c		-CO ₂ H	-H	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₂ Br	221—222° Z.	46,62	2,93	(Br) 25,85	46,84	3,16	(Br) 25,95
		-CO ₂ H	-H	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₂ Br	216—217° Z.	46,62	2,93	(Br) 25,85	46,61	3,15	(Br) 25,70
18		-CO ₂ H	-H	C ₁₁ H ₉ O ₃ N ₃	202—203° Z.	57,14	3,92	(O) 20,76	57,37	4,22	(O) 20,55
17		-CO ₂ C ₂ H ₅	-H	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₃	169—170°	60,22	5,05	(N) 16,21	60,49	5,04	(N) 16,23

ihrer pharmakologischen Wirksamkeit besonders hervor, insbesondere, wenn R einen CH_3 -, C_2H_5 -, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$ - und $\text{C}_2\text{H}_4\text{OC}_2\text{H}_5$ -Rest bedeutet. Entsprechende Säureamide und Hydrazide wie auch die anderen in dieser Arbeit aufgeführten Derivate erwiesen sich analeptisch gegenüber den Typen **5** und **17** als bedeutend weniger oder überhaupt nicht wirksam.



Experimenteller Teil.

Derivate der Tabelle 1¹²⁾.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**1**): 644 g 6-Methyl-3-phenylazo-1,2-pyridazin-4(3H)-dion werden zu einer Lösung von 77,5 g Natrium in 3,3 l abs. Alkohol gegeben und 4 Std. auf dem Wasserbad erhitzt; nach Zugabe von 1 l Wasser wird noch eine weitere Std. erwärmt. Die dunkle Lösung wird unter vermindertem Druck auf 2,5–3 l eingedampft, gekühlt und auf 6 l Eiswasser gegossen. Dann wird von flockigen Verunreinigungen abfiltriert und unter Rühren mit Salzsäure 1:1 sauer gestellt. Nach 1 Std. wird die ausgefallene Säure **1** abgenußt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 566 g (88%) Säure. Smp. 177–179° (Zers.). Die Säure ist rein genug zur Veresterung und Decarboxylierung. Aus Methylalkohol oder Eisessig weisse Prismen oder Nadeln. Smp. 183–185° (Zers.).

Durch Salzsäure-Behandlung des gleichen Azo-Farbstoffes, nach der Methode von R. H. Wiley & C. H. Jarboe^{1b)}, entsteht die gleiche Säure **1**, Smp. 182,5–185° (Zers.).

Methylester **5** (R = CH_3): Zu 500 g Säure **1** werden 4 l 10-proz. methanolische Salzsäure gegeben. Man läßt 3 Tage stehen, dann erhitzt man 1 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden. Ein Drittel des Methanols wird abdestilliert, der Kolbeninhalt gekühlt und zu 6 l Eiswasser gegossen, wobei der Methylester zum Teil auskristallisiert. Das Gemisch wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die vereinigten Chloroform-Auszüge werden mit konzentrierter Soda-Lösung geschüttelt, dann getrocknet und ganz eingedampft. Ausbeute 412 g (77,8%) kristallisierter Methylester, Smp. 209–211°. Aus Methanol weisse Prismen, Smp. 210–212°.

Aus der Soda-Lösung werden durch Ansäuern und Ausziehen mit Chloroform noch etwa 7% Säure **1** erhalten. Smp. 178–180° (Zers.).

Der Methylester kann auch durch Umsetzung mit Diazomethan oder Methanol/konz. Schwefelsäure erhalten werden.

Äthylester **5** (R = C_2H_5): 100 g Säure **1** werden in 400 cm³ abs. Alkohol und 50 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Ein Teil des Alkohols wird abdestilliert und die Lösung auf Eis gegossen. Die Aufarbeitung erfolgt gleich wie beim Methylester. Man erhält 87,5 g rohen Äthylester, der aus Essigester umkristallisiert wird. Ausbeute 65 g. Weisse Kristalle, Smp. 182–184°.

Aus der Soda-Lösung wurden 19,8 g (19,8%) Säure **1** zurückgewonnen.

n-Propylester **5** (R = $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$): 10 g Säure **1** werden mit 100 cm³ einer mit Chlorwasserstoff gesättigten n-Propanol-Lösung 12 Std. stehengelassen, dann 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt gleich wie für den Methylester; statt Chloroform wurde mit Essigester ausgeschüttelt. Ausbeute 4 g (35%) n-Propylester, Smp. 146 bis 148°. Weisse Kristalle aus Alkohol, Smp. 146–147°.

¹²⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Analysen siehe Tab. 1 und 2.

Methoxyäthylester **5** ($R = CH_3-O-CH_2CH_2$): 350 g Säure **1** werden mit 880 cm³ Methylcellosolve und 88 cm³ konz. Schwefelsäure 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt gleich wie für den Methyl ester; statt mit Chloroform wurde mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Ausbeute 124 g (26,8%) Methoxyäthylester, Smp. 167—171°. Aus Essigester weisse Kristalle, Smp. 171—172°.

Aus der Soda-Lösung werden 191 g (54,5%) unreine Säure **1**, Smp. 172—174° (Zers.), zurückerhalten.

Äthoxyäthylester **5** ($R = C_2H_5-O-CH_2CH_2$): 22 g Säure **1** werden mit 75 cm³ Cellosolve und 5 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt. Die Aufarbeitung erfolgt gleich wie für den Methoxyäthylester. Ausbeute 8,4 g (20,2%) Äthoxyäthylester. Smp. 132—134°. Weisse Kristalle aus Essigester/Petroläther. Smp. 131—133°.

Aus der Soda-Lösung werden 11 g (50%) Säure **1**, Smp. 172—175°, zurückerhalten.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäureamid (**6**): 10 g Äthylester **5** werden in 20 cm³ Methanol und 50 cm³ konz. Ammoniak 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 50 cm³ Methanol wird die heisse Lösung über Tierkohle filtriert und zum Teil eingedampft. Aus der gekühlten Lösung kristallisieren weisse Nadeln. Ausbeute 6,2 g. Smp. 224—226° (Zers.). Durch Eindampfen der Mutterlauge werden noch 1,5 g Amid erhalten. Gesamtausbeute 86,7%. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol Smp. 229—231° (Zers.).

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäurehydrazid (**7**): 10 g Äthylester **5** werden in 40 cm³ abs. Alkohol mit 7 cm³ Hydrazinhydrat 30—45 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird rötlich, und das Produkt kristallisiert aus. Die gekühlte Lösung wird abgenutscht, die feste Substanz mit Alkohol gewaschen und getrocknet. Ausbeute 7,3 g (77,3%) Carbonsäurehydrazid. Smp. 213—214° (Zers.). Rötliche Nadeln aus abs. Alkohol, Smp. 212—214° (Zers.).

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-3-carbäthoxyamino-pyridazin (**11**): 10 g Hydrazid **7** werden in 150 cm³ Wasser mit 8,9 cm³ konz. Salzsäure gelöst und unter Rühren und Kühlung (0°) tropfenweise mit einer Lösung von 3,1 g Natriumnitrit in 20 cm³ Wasser versetzt. Das Azid **10** fällt sofort aus, wird nach 1 ½ Std. abgenutscht, gewaschen und anschliessend in Alkohol 2 Std. zum Sieden erhitzt. Der unlösliche Anteil wird filtriert und die Lösung ganz eingedampft. Rohausbeute 6 g. Aus abs. Alkohol 1,9 g vom Smp. 168—172°. Das reine 3-Carbäthoxyamino-Derivat schmilzt bei 167—169° (aus abs. Äthanol).

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure-monomethylamid (**8**): 10 g Äthylester **5**, 18,6 cm³ einer 12-proz. Lösung von Monomethylamin in Benzol und 100 cm³ Benzol werden 10 Std. im V₂A-Rohr auf 120—130° erhitzt. Der Rohrinhalt wird mit verdünnter Salzsäure versetzt und die Benzolschicht abgetrennt. Die saure Lösung wird alkalisch gestellt und das ausgefallene Monomethylamid abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 8,3 g, Smp. 218—220°. Aus Wasser 6 g (63%), Smp. 221—223°. Für die Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methanol umkristallisiert. Weisse Nadeln vom Smp. 220—222°.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-3-amino-pyridazin (**9**): Eine Lösung von 17,6 g Natriumhydroxyd in 250—300 cm³ Wasser wird mit 6 cm³ Brom versetzt und unter Rühren auf 0° gekühlt; dazu werden 23 g Amid **6** gegeben. Es bildet sich ein grauweisser Brei. Nach 1 ½ Std. wird das Gemisch auf 60° erhitzt (20 Min.), wobei alles rasch in Lösung geht. Das Amino-Derivat kristallisiert aus der Lösung. Nach guter Abkühlung wird es abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute 14,5 g (72%). Smp. (212-) 216—217°. Das Produkt wird aus abs. Alkohol umkristallisiert, Smp. 218,5—220° (weisse Nadeln).

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-3-hydroxy-pyridazin (**12**): 5 g 3-Amino-Derivat **9** werden in 100 cm³ Wasser mit 4,6 cm³ konz. Salzsäure gelöst und unter Rühren und Eis-Kochsalz-Kühlung bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 1,55 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Nach der Nitrit-Zugabe hält man noch 1 Std. bei 0°, dann lässt man die Temperatur langsam auf Zimmertemperatur steigen (2 Std.).

Es bildet sich ein weissgelber Niederschlag. Das Gemisch wird zum Schluss noch auf 50° (Innentemperatur) erhitzt, dann gekühlt, der Rückstand abgenutscht, mit H₂O gewaschen und getrocknet. Ausbeute 3,5 g (70%). Smp. 220—222°. Für die Analyse wurde eine Probe aus Dioxan umkristallisiert. Smp. 222—224° (weisse Kristalle). Misch-Smp. mit 3-Amino-Derivat **9**: 188—193°.

Acetoxy-Derivat **13** (R = CH₃CO). Das 3-Hydroxy-Derivat **12** wird in Acetanhydrid 3 Std. gekocht; auf Zugabe von Äther weisse Kristalle. Smp. (170-) 175—178°. Aus Essigester umkristallisiert Smp. 185—187,5°.

Das Acetoxy-Derivat **13** wird mit 2-n. Soda-Lösung in der Wärme wieder zum 3-Hydroxy-Derivat **12** verseift.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin (**14**): 70 g Säure **1** werden in 100 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst und in einem vorgewärmten Ölbad 2—2½ Std. auf 195—205° erhitzt. Nach dieser Reaktionszeit ist die CO₂-Entwicklung beendet; die braune Lösung wird gekühlt, mit 500 g Eis versetzt, mit 10-n. Natronlauge schwach alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die getrocknete Chloroform-Lösung (Na₂SO₄) wird über Tierkohle filtriert und ganz eingedampft. Es hinterbleibt ein weisses, kristallines, fast reines Produkt. Ausbeute 39,5 g (70%). Smp. 179—180°. Weisse Nadeln. Aus Benzol umkristallisiert Smp. 179—180°.

Derivate der Tabelle 2.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-5-brom-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**15b**): Zu 400 cm³ ges. Bromwasser werden unter Rühren 20 g Säure **1** in Portionen zugegeben, auf 60° erwärmt und nach Zugabe von 50 cm³ Bromwasser 2 Std. weitergerührt. Nach erneuter Zugabe von 50 cm³ Bromwasser wird das Gemisch 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Die gut gekühlte Lösung wird abgenutscht, das feste Produkt mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 24,2 g (90%). Smp. 224—226° (Zers.). Nach einmaliger Kristallisation aus Essigester oder Eisessig Smp. 230—232° (Zers.).

Die Bromsäure **15b** kann auch mit N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff hergestellt werden, die Reinigung bereitet jedoch Schwierigkeiten. Deshalb wurde ihr Methylester hergestellt und mit dem unten beschriebenen Methylester verglichen. Diese sind identisch und geben keine Erniedrigung des Misch-Smp.

Methylester von **15b**: 5 g Bromsäure **15b** werden in 20 cm³ Methanol und 2,5 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Gemisch wird auf Eiswasser gegossen, wobei sofort Kristallisation eintritt. Das Kristallisat wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 2,8 g (53%) roher Methylester. Smp. 200—203°. Der reine Methylester schmilzt aus Essigester bei 222—223°.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-5-brom-4-oxo-pyridazin (**16**): *Methode a*: 10 g Bromsäure **15b** und 20 cm³ konz. Schwefelsäure werden in einem vorgewärmten Ölbad 1 Std. auf 220—230° erhitzt. Die braune Lösung wird auf 200 g Eis gegossen, mit 10-n. Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die getrocknete Chloroform-Lösung wird ganz eingedampft. Ausbeute 6,6 g (76,5%) grauweisser Rückstand. Smp. 176—179°. Aus Benzol/Petroläther weisse Kristalle, Smp. 177—178°.

Methode b: 19 g 1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazin (**14**) und 15,9 g Brom in 100 cm³ Eisessig werden 5—10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die fast entfärbte Lösung wird gekühlt, wobei der Kolbeninhalt erstarrt (weisse Nadeln). Die Masse wird genutscht, in 500 cm³ Wasser aufgewärmt und mit 2-n. Natronlauge alkalisch gestellt. Das Gemisch wird mit Chloroform ausgeschüttelt und die getrocknete organische Phase ganz eingedampft. Ausbeute 26,4 g (97,4%). Weisse Kristalle, Smp. 175—178°. Aus Benzol/Petroläther umkristallisiert Smp. 178—179°.

Die Produkte aus Methode a und b sind identisch, der Misch-Smp. zeigt keine Erniedrigung.

1,4-Dihydro-1-(bromphenyl)-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**15c**): *p*-Bromsäure: 24,4 g *p*-Bromanilin werden in 150 cm³ Wasser und 50 cm³ konz. Salzsäure unter Rühren bei ~ 5° bis + 5° tropfenweise mit 13,8 g Natriumnitrit in

90 cm³ Wasser versetzt. Diese Diazoniumchlorid-Lösung wird langsam unter Rühren zu einer Lösung von 25,2 g Triacetsäure-lacton und 25,2 g Soda in 1100 cm³ Wasser gegeben. Der gelbe Azofarbstoff fällt aus; er wird nach 1 Std. abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Der feuchte Farbstoff wird mit 10 g Natriumhydroxyd, 400 cm³ Wasser und 300 cm³ Alkohol 3—4 Std. zum Rückfluss erhitzt. Die entstandene dunkle Lösung wird mit 1,5 l Wasser verdünnt und mit 2-n. Salzsäure sauer gestellt, wobei die weissgelbe p-Bromsäure **15c** ausfällt. Ausbeute 46 g (62%). Smp. 244—245° (Zers.). Aus Essigester oder Eisessig fast farblose Kristalle. Smp. 244—245° (Zers.). Misch-Smp. mit Bromsäure **15b**: 202—205° (Zers.).

o-Bromsäure **15c**: Analog aus *o*-Bromanilin und Triacetsäure-lacton hergestellt. Ausbeute 79%. Smp. 215—216° (Zers.). Aus Methanol/Wasser umkristallisiert Smp. 216 bis 217° (Zers.). Misch-Smp. mit Bromsäure **15b**: 188—191° (Zers.).

m-Bromsäure **15c**: Analog aus *m*-Bromanilin und Triacetsäure-lacton hergestellt. Ausbeute 77%. Smp. 218—220° (Zers.). Aus Eisessig umkristallisiert Smp. 221—222° (Zers.). Misch-Smp. mit Bromsäure **15b**: 192—196° (Zers.).

1,4-Dihydro-1-(3'-pyridyl)-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure-äthylester (**17**): 500 g 1,4-Dihydro-1-(3'-pyridyl)-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**18**) werden in 2,5 l abs. Alkohol und 100 cm³ konz. Schwefelsäure 10 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, dann gekühlt und auf 3,5 kg Eis gegossen. Das Gemisch wird auf pH 3—4 abgestumpft und mit Metylenchlorid mehrmals gut ausgeschüttelt. Die Metylenchlorid-Lösung wird mit verdünnter Soda-Lösung gewaschen, getrocknet und ganz eingedampft. Der Rückstand wird aus abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 309 g (55%). Smp. 166—168°. Aus abs. Alkohol weisse Kristalle, Smp. 169—170°. Aus der Soda-Lösung kann noch Ausgangssäure zurückerhalten werden.

1,4-Dihydro-1-(3'-pyridyl)-6-methyl-4-oxo-pyridazin-3-carbonsäure (**18**): Analog wie Säure **1** aus 3-Amino-pyridin und Triacetsäure-lacton hergestellt. Der Reaktionsverlauf und die Aufarbeitung sind gleich. Ausbeute 73—76%. Aus Alkohol/Wasser weisse Kristalle, Smp. 202—203° (Zers.).

Die Analysen und die UV.-Spektren wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Herrn Dr. *Gysel* durchgeführt bzw. aufgenommen; die IR.-Spektren wurden in unserem physikalischen Laboratorium aufgenommen und von Herrn Dr. *Ganz* interpretiert.

SUMMARY.

1,4-Dihydro-1-phenyl-6-methyl-4-oxo-pyridazine-3-carboxylic acid and some of its derivatives are described. Their structures are discussed and proved. The reactivity of the different functional groups is studied. Some of these derivatives, especially the esters, show interesting analeptic activities.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel
Pharmazeutische Abteilung.