

Zusammenfassung der gewonnenen Resultate. 1. Das sich im Vorlauf des ostindischen Sandelholzöles findende Santen, C_9H_{14} , ist ein bicyclischer, einfach ungesättigter Kohlenwasserstoff, der in naher Beziehung zur Campherreihe steht. Seine Bildung aus der tricyclischen Teresantalsäure, $C_{10}H_{14}O_2$, muß unter Ringsprengung statthaben, ist aber kein einfacher Prozeß, sondern verläuft, wie oben gezeigt wurde, in verschiedenen Phasen.

2. Von den Verbindungen im Vorlauf des ostindischen Sandelholzöls stehen demnach im genetischen und chemischen Zusammenhang die tricyclischen und bicyclischen Santalole, $C_{15}H_{24}O$, und Sesquiterpene, $C_{15}H_{24}$; die zweite Reihe bilden die tricyclische Teresantalsäure, $C_{10}H_{14}O_2$, und das bicyclische Santen, C_9H_{14} .

Berlin, Anfang November 1907.

667. C. Paal und Gustav Kühn: Über Pyridazin-Synthesen, V. Diphenylpyridazin-derivate.

[Mitteilung aus dem Pharm.-chem. Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 11. November 1907.)

Vor einiger Zeit hat der eine von uns in (Gemeinschaft mit E. Dencks¹⁾, J. Ueber²⁾ und C. Koch³⁾ das Verhalten des Hydrazinhydrats gegen γ -Diketone und γ -Diketonester untersucht. Wie schon Th. Curtius⁴⁾ gefunden hatte, reagiert Diacetbernsteinstester mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung unter Bildung von Dimethyl-dihydropyridazin-dicarbonsäureester, während in essigsaurer Lösung nach Bülow⁵⁾ der isomere *N*-Amino-2.5-dimethylpyrrol-3.4-dicarbonsäureester entsteht.

Auch der Monocarbonsäureester des Acetylacetons (Acetonyl-acetessigester, Diaceto-propionsäureester) zeigte nach Versuchen, welche G. Korschun⁶⁾ im hiesigen Institut ausgeführt hatte, ein ähnliches Verhalten.

Diese Reaktionen sind jedoch keineswegs allgemeiner Natur, wie unsere nachstehend zu beschreibenden Versuche über das Verhalten des Hydrazinhydrats gegen Phenacyl-benzoyl-essigester (Diphenacyl-carbonsäureester) ergeben haben.

¹⁾ Diese Berichte **36**, 491 [1903]. ²⁾ Diese Berichte **36**, 497 [1903].

³⁾ Diese Berichte **36**, 2538 [1903]; **37**, 4382 [1904].

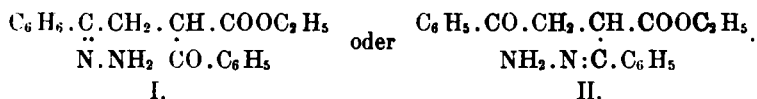
⁴⁾ Journ. für prakt. Chem. [2] **50**, 519.

⁵⁾ Diese Berichte **35**, 4311 [1902]. ⁶⁾ Diese Berichte **37**, 2183 [1904].

Schon Borsche und Spannagel¹⁾ hatten vor einiger Zeit die Einwirkung von Phenylhydrazin auf diesen Ester untersucht, welche jedoch weder zu Pyridazin- noch zu *N*-Aminopyrrolderivaten führte.

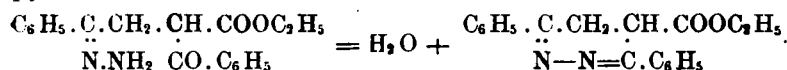
Hydrazinhydrat kondensiert sich dagegen, wie wir gefunden haben, sowohl in alkoholischer, als auch in essigsaurer Lösung mit Phenacylbenzoylessigester zu einem Dihydropyridazinderivat, welches durch Überführung in das schon bekannte, von Paal und Schulze aus Dibenzoylfumar- und -maleinsäureester²⁾, sowie aus *cis*- und *trans*-Dibenzoyläthylen³⁾, von Paal und Dencks (l. c.) aus Diphenacyl dargestellte 3,6-Diphenyl-pyridazin gekennzeichnet wurde.

Wird Phenacylbenzoylessigester in alkoholischer Lösung mit Hydrazinhydrat versetzt, so krystallisiert das Monohydraton des Esters aus, welchem eine der beiden Formeln:



zukommen muß⁴⁾.

Bei längerem Aufbewahren, rasch beim Erhitzen, geht das Hydraton unter Wasserabspaltung glatt in 3,6-Diphenyl-4,5-dihydropyridazin-4-carbonsäureester über:



Da bei dieser Kondensation ausschließlich das Dihydropyridazinderivat und beim Behandeln mit alkoholischem Kali aus dem Hydraton die Dihydropyridazincarbonsäure entsteht, so dürfte dem Hydraton die Formel I (s. oben) zukommen. Aus einer nach Formel II konstituierten Substanz wäre auch die Entstehung eines Pyrazolonderivats zu gewärtigen gewesen. Das Monophenylhydraton des Phenacylacetessigesters zeigt nach Versuchen von Borsche und Spannagel (l. c.) ein analoges Verhalten.

Läßt man Hydrazinhydrat auf Phenacylbenzoylessigester in essigsaurer Lösung einwirken, so krystallisiert nicht das Hydraton, sondern direkt der Dihydropyridazinester aus. Die Bildung des isomeren *N*-Amino-diphenyl-pyrrol-carbonsäureesters konnte nicht beobachtet werden.

¹⁾ Ann. d. Chem. **331**, 298.

²⁾ Diese Berichte **33**, 3784 [1900]. ³⁾ Diese Berichte **33**, 3795 [1900].

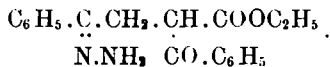
⁴⁾ Wenn der Diketonsäureester mit Hydrazinhydrat nicht in der Keto-, sondern in der Enolform reagieren würde, so müßte das daraus entstehende Dihydropyridazinderivat zwei Imingruppen enthalten und dann wohl auch acylierbar sein, was jedoch nicht zutrifft.

Im Gegensatz zum Diacetylbernsteinester ist also bei dem aromatisch disubstituierten 7-Diketon Diphenacyl (l. c.) und seinem Monocarbonsäureester (Phenacylbenzoylessigester) die Fähigkeit zur Bildung von *N*-Aminopyrrolderivaten nicht vorhanden.

Die durch Verseifung des Dihydropyridazinesters oder direkt aus dem Phenacylbenzoylessigesterhydraton mittels alkoholischen Kalis (s. oben) erhaltene Diphenyldihydropyridazinmonocarbonsäure versuchten wir vergeblich in 3,6-Diphenyldihydropyridazin und Kohlendioxyd zu spalten. Die Wahrscheinlichkeit, dieses Dihydropyridazin fassen zu können, war a priori gering, da es Paal und Dencks (l. c.) nicht gelungen war, das bei der Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Diphenacyl primär entstehende, durch den Luftsauerstoff oxydierbare 3,6-Diphenyldihydropyridazin in reiner Form zu isolieren.

Durch Oxydation mit salpetriger Säure geht der Dihydroester glatt in 3,6-Diphenyl-pyridazin-monocarbonsäureester über. Die daraus durch Verseifung erhaltene Säure zerfällt im Gegensatz zur Dihydrosäure ungemein leicht in Kohlendioxyd und das schon bekannte 3,6-Diphenyl-pyridazin (s. oben).

Monohydraton des Phenacyl-benzoyl-essigesters.



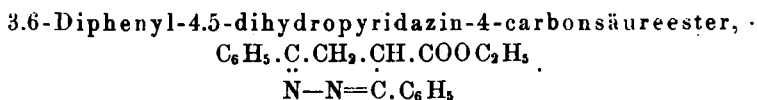
5 Teile durch Krystallisation aus Alkohol gereinigter Phenacylbenzoylessigester werden in 30 Teilen absoluten Alkohols unter Erwärmen gelöst und nach dem Erkalten 1½ Teile mit etwas Alkohol verdünntes Hydrazinhydrat (50-prozentig) (= 1½ Mol.) zugegeben. Nach einigen Stunden hatte sich das Hydraton in gelblichweißen Nadeln vom Schmp. 122° abgeschieden. Durch zweimaliges, vorsichtiges Umkrystallisieren aus Alkohol unter Zusatz von Wasser stieg der Schmelzpunkt der Substanz auf 125—126°. Das Hydraton ist in der Wärme leicht löslich in den meisten der gebräuchlichen organischen Lösungsmittel, ausgenommen Ligroin und Petroläther.

0.1486 g Sbst.: 0.3334 g CO₂, 0.0849 g H₂O. — 0.1292 g Sbst.: 0.3334 g CO₂, 0.0725 g H₂O. — 0.0978 g Sbst.: 8.2 ccm N (25°, 741 mm). — 0.1144 g Sbst.: 8.9 ccm N (25°, 741 mm).

C₁₉H₂₀O₃N₂. Ber. C 70.37, H 6.17, N 8.64.
Gef. » 70.37, 70.38, » 6.39, 6.51, » 9.11, 8.46.

Wie schon eingangs erwähnt, spaltet das Hydraton leicht Wasser ab und geht dabei in den Diphenyldihydropyridazincarbonsäureester über. Die Wasserabspaltung vollzieht sich rasch beim Erhitzen der Substanz über ihren Schmelzpunkt. Auch bei oftmaligem Umkrystallisieren aus heißen organischen Lösungsmitteln, oder bei längerem Auf-

bewahren im Exsiccator kondensiert sich das Hydrazon allmählich zu dem niedriger schmelzenden Dihydropyridazinderivat. Daß in der Substanz tatsächlich das Monohydrazon und nicht etwa der mit 1 Mol. Wasser krystallisierende Dihydropyridazinester vorliegt, geht daraus hervor, daß letzterer aus wasserhaltigen Lösungsmitteln kein Krystallwasser aufzunehmen vermag.



Während in alkoholischer Lösung aus Phenacylbenzoylessigester und Hydrazinhydrat das vorstehend beschriebene Hydrazon entsteht, führt die Einwirkung der Komponenten in Eisessiglösung direkt zu dem in der Überschrift genannten Dihydropyridazinderivat.

5 Teile Phenacylbenzoylessigester wurden in 20 Teilen Eisessig gelöst und nach dem Erkalten 1.5 Teile 50-prozentiges Hydrazinhydrat zugegeben. Die ursprünglich hellgelbe Lösung färbte sich beim Stehen dunkelgelb. Nach einiger Zeit krystallisierte das Kondensationsprodukt in grüngelben Nadeln aus, die nach dem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol den konstanten Schmp. 117° zeigten. Denselben Ester erhielten wir auch durch Erhitzen des oben beschriebenen Hydrazons über seinen Schmelzpunkt. Ferner beobachteten wir die Entstehung des Dihydroesters aus dem Hydrazon nach öfterem Umkrystallisieren des letzteren aus heißen Lösungsmitteln und auch als es längere Zeit (eine Woche) im Exsiccator aufbewahrt worden war. Die gelblich weißen Nadeln des Hydrazons hatten sich allmählich grüngelb gefärbt und schmolzen nach einmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 116—117°.

Der neue Ester ist leicht löslich in heißem Alkohol, Äther, Chloroform, Benzol und Eisessig, fast unlöslich in Wasser. Die Ausbeute an Pyridazinderivat aus dem Hydrazon ist nahezu quantitativ; aus Phenacylbenzoylessigester und Hydrazinhydrat in Eisessig werden ungefähr 70 % der theoretischen Menge an reinem Ester gewonnen.

0.1525 g Sbst.: 0.4166 g CO₂, 0.0886 g H₂O. — 0.1148 g Sbst.: 0.3118 g CO₂, 0.0661 g H₂O. — 0.1469 g Sbst.: 0.4005 g CO₂, 0.0794 g H₂O. — 0.0905 g Sbst.: 7.7 ccm N (21.5°, 742 mm).

C₁₉H₁₈O₂N₂. Ber. C 74.46, H 5.94, N 9.17.
 Gef. » 74.50, 74.07, 74.37, » 6.46, 6.44, 6.04, » 9.41.



Die Säure entsteht sowohl durch Verseifung des vorstehend beschriebenen Esters als auch aus dem Monohydrazon des Phenacylbenzoylessigesters mit alkoholischem Kali. Ob in letzterem Falle zuerst Verseifung und dann die Kondensation zum Dihydropyridazinderivat stattfindet oder umgekehrt, kann nicht angegeben werden.

Zur Darstellung der Säure wurde die konzentrierte, alkoholische Lösung des Dihydroesters mit dem $1\frac{1}{2}$ -fachen der berechneten Menge 10-prozentigen alkoholischen Kalis versetzt, wobei sich die Lösung rotorange färbte. Nach kurzem Erhitzen wurde die Flüssigkeit fast farblos. Nach einigem Stehen in der Kälte wurde sie dann mit Wasser verdünnt, wobei Trübung eintrat, und dann zur Verflüchtigung des Alkohols auf dem Wasserbade erwärmt. Aus der erkalteten Lösung, die von geringen Mengen eines amorphen Nebenprodukts durch Filtration befreit wurde, schied Essigsäure in geringem Überschuß die Dihydrosäure in voluminösen, weißen, rasch krystallinisch werdenden Flocken aus. Da die Säure in Wasser etwas löslich ist, so bleibt ein geringer Teil derselben in der Mutterlauge. Wird diese neutralisiert und mit Sublimat oder Bleiacetat versetzt, so wird die Säure in Gestalt der betreffenden Schwermetallsalze gefällt, aus denen sie durch Zerlegung mit Schwefelwasserstoff in der Wärme isoliert werden kann.

Die Gewinnung der Diphenyldihydropyridazincarbonsäure aus dem Monohydrizon (s. o.) vollzieht sich ebenfalls in der vorangehend beschriebenen Weise, doch entsteht hierbei als Nebenprodukt das schon bekannte, in kaltem Alkohol schwerlösliche 3.6-Diphenyl-pyridazin (l. c.), welches sich aus der alkoholisch-alkalischen Lösung krystallinisch abscheidet.

Die neue Säure besitzt basische Eigenschaften und löst sich daher in verdünnten Mineralsäuren und überschüssiger Essigsäure. Sie ist sehr leicht löslich in Alkohol und den meisten anderen, gebräuchlichen, organischen Lösungsmitteln. Durch Umkrystallisieren aus wenig siedendem Alkohol unter Zugabe von viel heißem Wasser erhält man sie in weißen Nadeln. Auch aus Chloroform und Äther scheidet sich die Säure in der gleichen Krystallform ab. Der anfangs unscharfe Schmelzpunkt steigt nach mehrmaligem Umkrystallisieren auf $205 - 206^\circ$ und bleibt dann konstant. Die Substanz krystallisiert aus wasserhaltigen Lösungsmitteln wasserfrei. Die Ausbeute an Säure ist nicht ganz quantitativ, da sich die Verseifung des Esters unter Bildung geringer Mengen noch nicht näher untersuchter Nebenprodukte vollzieht und bei der Darstellung aus dem Monohydrizon auch 3.6-Diphenylpyridazin entsteht.

0.1428 g Sbst.: 0.3846 g CO_2 , 0.0667 g H_2O . — 0.1096 g Sbst.: 10.1 ccm N 22° , 726 mm).

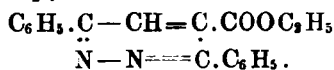
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 73.38, H 5.04, N 10.07.
Gef. » 73.46, » 5.19, » 9.95.

Alle Versuche, aus der Säure Diphenyl-dihydropyridazin darzustellen, schlugen fehl. Beim Erhitzen zersetzt sich die Substanz unter Bildung amorpher Produkte und verkohlt schließlich. Beim Erhitzen mit 5-prozentiger, wäßriger Salzsäure im Rohr auf über 200° bleibt sie zum größten Teil unverändert, der Rest wird tiefgreifend zersetzt. Wir führten die Säure dann in das amorphe, weiße, schwer lösliche Silbersalz über und erhitzen das trockne Salz vorsichtig im Proberöhrchen. Durch Extraktion des dunkel-

gefärbten Rückstandes mit Alkohol ließ sich eine geringe Menge 3.6-Diphenyl-pyridazin isolieren.

Um festzustellen, daß bei der Verseifung des Dihydroesters keine Isomerisation im Dihydropyridazinring stattfindet, regenerierten wir aus der Dihydrosäure der Ester durch mehrstündiges Erwärmen der Säure mit absolut-alkoholischer Salzsäure. Der nach dem Eindunsten verbleibende, zur Entfernung unveränderten Ausgangsprodukts mit verdünnter Sodalösung behandelte Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus stark verdünntem Alkohol die schon beschriebenen, charakteristischen, gelbgrünen, bei 116—117° schmelzenden Nadeln des 3.6-Diphenyl-dihydropyridazin-carbonsäureäthylesters. Eine Verschiebung der Doppelbindungen hatte somit bei der Verseifung nicht stattgefunden.

3.6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäureäthylester,



Zur Überführung des Dihydroesters in die in der Überschrift genannte Verbindung eignet sich am besten salpetrige Säure, die von Paal und Koch (loc. cit.) schon vor längerer Zeit auch zur Oxydation des 3.6-Dimethyldihydropyridazindicarbonsäureesters mit Vorteil angewendet worden war.

Zur Gewinnung des neuen Esters wird reiner Diphenyldihydropyridazin-carbonsäureester in wäßrigem Alkohol gelöst, etwas mehr als die berechnete Menge Natriumnitrit und dann verdünnte Essigsäure zugegeben. Nach Verflüchtigung des Alkohols und Wasserzusatz scheidet sich das Oxydationsprodukt krystallinisch ab. Auch in essigsaurer Lösung läßt sich der Dihydroester mittels Natriumnitrit oxydieren. Verwendet man reines Ausgangsmaterial, so ist die Ausbeute an Pyridazinester quantitativ. Geht man von einem Dihydroderivat aus, das noch unverändertes Monohydrizon (s. oben) enthält, so resultieren bei der Behandlung mit salpetriger Säure, neben dem Pyridazinester als Hauptprodukt, zwei höhermolekulare Substanzen, die noch nicht näher untersucht wurden und von denen die eine in weißen, bei 235° schmelzenden Nadeln, die andere in goldgelben Tafeln vom Schmp. 275° kristallisiert. Beide zeigen saure Eigenschaften und lösen sich beim Erwärmen in verdünnter Natronlauge und Natriumcarbonat. Von diesen beiden Nebenprodukten läßt sich der Pyridazinester durch Ankochen mit Ligroin, in dem er sich leicht löst, oder durch Behandlung mit warmer Sodalösung, welche die Nebenprodukte aufnimmt, den Ester aber ungelöst läßt, trennen.

Der Diphenylpyridazincarbonsäureester ist leicht löslich in Äther, Alkohol, Chloroform, Eisessig, Benzol und siedendem Ligroin, fast unlöslich in Wasser und kristallisiert in weißen, bei 98—99° schmelzenden Nadeln.

0.1564 g Sbst.: 0.4282 g CO₂, 0.0736 g H₂O. — 0.1366 g Sbst.: 11.6 ccm N (17.5°, 725 mm).

C₁₉H₁₆O₂N₂. Ber. C 74.95, H 5.31, N 9.23.
Gef. » 74.67, » 5.26, » 9.35.

3.6-Diphenyl-pyridazin-4-carbonsäure, (C₆H₅)₂C₄HN₂.CO₂H.

Zu ihrer Darstellung wird 1 Teil des vorstehend beschriebenen Esters in wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 5 Teilen 10-prozentigen, alkoholischen Kalis einige Zeit rückfließend erwärmt. Beim Erkalten krystallisiert das Kaliumsalz der neuen Säure in schönen, weißen Nadeln aus. Die Gewinnung der freien Säure geschieht durch Verdünnung mit Wasser bis zur Lösung des Salzes, Verjagen des überschüssigen Alkohols und Ansäuern mit Essigsäure. Die Diphenylpyridazincarbonsäure wird dadurch als weißer, krystallinischer Niederschlag gefällt.

Durch Krystallisation aus heißem, wäßrigem Alkohol erhält man die Säure in matten, weißen Nadeln, die bei 216—217° unter Gasentwicklung schmelzen. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren stieg der Schmelzpunkt auf 220—221° und blieb dann konstant. Die Säure krystallisiert aus wäßrigem Alkohol frei von Krystallwasser und Alkohol.

0.1942 g Sbst.: 0.522 g CO₂, 0.0807 g H₂O. — 0.1392 g Sbst.: 12.9 ccm N (17°, 734 mm).

C₁₇H₁₂O₂N₂. Ber. C 73.55, H 4.34, N 10.14.
Gef. » 73.31, » 4.61, » 10.38.

Im Gegensatz zur Dihydrosäure spaltet sich die Säure beim Schmelzen glatt in Kohlendioxyd und das schon bekannte 3.6-Diphenyl-pyridazin (loc. cit.).

Zur Darstellung des letzteren wurde 1 g der Säure einige Zeit auf 225° erhitzt. Bei 220° fangen die Krystalle unter Schäumen zu schmelzen an. Nach beendigter Gasentwicklung war auch die Zersetzung vollendet. Eine kleine Menge der Base sublimiert während des Erhitzens.

Durch Krystallisation aus viel siedendem Alkohol wurde das Diphenylpyridazin in prächtigen, atlasglänzenden Blättchen und flachen Tafeln vom Schmp. 221° erhalten. Der Schmelzpunkt der Säure fällt also mit dem des Spaltungsprodukts zusammen. Die Ausbeute an letzterem ist quantitativ.

0.148 g Sbst.: 0.4482 g CO₂, 0.0724 g H₂O. — 0.1127 g Sbst.: 12.2 ccm N (18°, 738 mm).

C₁₆H₁₂N₂. Ber. C 82.75, H 5.17, N 12.06.
Gef. » 82.60, » 5.47, » 12.19.