

cis-Bicyclo-[0.3.3]-octandiol-(7.8) (VII): 0.150 g 7.8-Dehydro-pentalan (V) wurden mit 0.352 g Osmiumtetroxyd und 0.35 g Pyridin in 12 ccm absol. Äther bei 0° versetzt. Es schieden sich sofort hellbraune nadelförmige Kristalle aus; Ausb. 91% d. Theorie. Durch reduktive Hydrolyse mit Natriumsulfit wurde VII mit 71% Ausbeute gewonnen. Durch Vak.-Sublimation wurde es in farblosen, etwas hygroskopischen Kristallen vom Schmp. 55–56° erhalten.

$C_8H_{14}O_2$ (142.2) Gef. C 66.80 H 10.19 Ber. C 67.56 H 9.92

5. Richard Kuhn und Wolfgang Münzing: Über stereoisomere 2-Acyl-pyridin-phenylhydrazone und die Darstellung von 8-Aza-indazolium-Salzen

[Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Heidelberg,
Institut für Chemie]

(Eingegangen am 28. September 1951)

Das Phenylhydrazon des 2-Benzoyl-pyridins kann in Nadeln vom Schmp. 77° und in sechseckigen Blättchen vom Schmp. 143° erhalten werden. Nur die höher schmelzende Verbindung (*syn*-Form) läßt sich durch Bleitetraacetat unter Ringschluß in 8-Aza-indazolium-Salze verwandeln, aus denen reduktiv unter Ringöffnung das Phenylhydrazon zurückgebildet wird. Entsprechende Ringschluß-Reaktionen zu weiteren Aza-indazolium-Salzen gelangen mit den Phenylhydrazonen des 2-Acetyl-pyridins und 2-Acetyl-chinolins.

Ziel der folgenden Versuche war es, ein noch unbekanntes heterocyclisches Ringsystem zu verwirklichen, von dem man erwarten konnte, daß es reduktiv geöffnet und dehydrierend wieder geschlossen werden könnte, ähnlich wie dasjenige der Tetrazolium-Salze¹⁾ oder der Naphtho-triazolium-Salze²⁾, welche als Reduktionsindikatoren durch Arbeiten dieses Instituts Bedeutung erlangt haben.

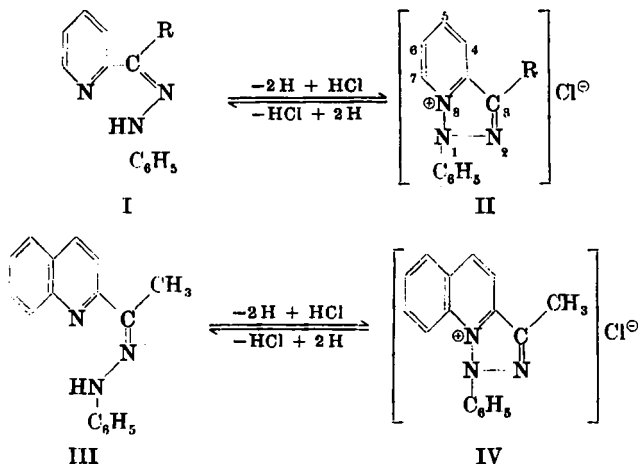
Die Stammsubstanz (II, R=H) versuchten wir aus dem Pyridin-aldehyd-(2)-phenylhydrazon (I, R=H) mit den zur Darstellung von Tetrazolium-Salzen aus Formazanen bewährten Dehydrierungsmitteln vergeblich zu gewinnen. Versucht wurden: Amylnitrit + Salzsäure, Bleitetraacetat in verschiedenen Lösungsmitteln, aktives Bleidioxid, Wasserstoffperoxyd + Divanadiumpentoxyd in saurer Lösung und Kaliumferricyanid.

Die beabsichtigte Reaktion ließ sich jedoch durchführen, als wir das H-Atom der Aldehydgruppe durch Alkyl oder Aryl ersetzten. So gewannen wir aus dem Phenylhydrazon des 2-Acetyl-pyridins (I, R=CH₃) mit Bleitetraacetat in Eisessig das 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid (II, R=CH₃), aus 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazon (I, R=C₆H₅) das 1.3-Diphenyl-8-aza-indazolium-chlorid (II, R=C₆H₅) und aus dem Phenylhydrazon des 2-Acetyl-chinolins (III) das Chlorid der 3-Methyl-1-phenyl-6.7-benzo-8-aza-indazolium-Base (IV).

¹⁾ R. Kuhn u. D. Jerchel, B. **74**, 941 [1941].

²⁾ R. Kuhn u. E. Ludolphy, A. **564**, 35 [1949].

Den Vorschlag, die erhaltenen Verbindungen als 8-Aza-indazolium-Salze zu bezeichnen, verdanken wir Hrn. Dr. Friedrich Richter. Es handelt sich um eine Ausdehnung der in Beilsteins Handbuch der organischen Chemie gebrauchten Nomenklatur, welche in ringförmigen Verbindungen den Ersatz von $-\text{CH}_2-$ durch $-\text{NH}-$ bzw. von $-\text{CH}=\text{N}-$ durch $-\text{N}=\text{N}-$ mit der Vorsilbe *aza* ausdrückt, auf ein System mit quartärem Stickstoffatom. Die Bezeichnung der Substituenten ist aus Formelbild II ersichtlich.



Die bisherigen Erfahrungen lassen die Bildung der Aza-indazolium-Salze vor allem von folgenden Umständen abhängig erscheinen:

1.) Es ist günstig, sehr verdünnt zu arbeiten und die Lösung des Phenylhydrazons in der Wärme ganz langsam unter kräftigem Rühren in die Lösung des Bleitetraacetats in Eisessig eintropfen zu lassen. Die Beachtung des Ruggli-Zieglerischen Verdünnungsprinzips ist auch für die vorliegende Ringschluß-Reaktion wichtig. Bei höheren Phenylhydrazone-Konzentrationen treten intermolekulare Dehydrierungsprodukte in den Vordergrund.

2.) Das Phenylhydrazone, das man anwendet, muß die für den Ringschluß geeignete sterische Konfiguration besitzen, d.h. die *syn*-Form sein oder doch unter den Versuchsbedingungen in die *syn*-Form übergehen können.

Die stereoisomeren Formen des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons, die uns in die Hand gefallen sind, zeichnen sich durch große Stabilität aus. Sie entstehen unter den im Versuchsteil angegebenen Bedingungen nebeneinander. Die präparative Trennung konnte auf folgenden Wegen durchgeführt werden:

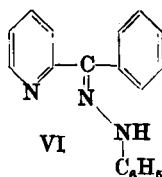
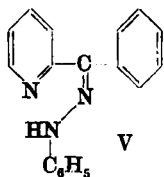
a) mechanische Auslese gut ausgebildeter Kristalle (aus Äthanol scheiden sich nebeneinander Nadeln und sechseckige Blättchen ab),

b) fraktionierte Kristallisationen aus Benzin vom Sdp. 70–80°, wobei die in Nadeln kristallisierende Verbindung sich in den Mutterlaugen anreichert,

c) chromatographische Adsorption an Aluminiumoxydsäulen, wobei das in sechseckigen Blättchen kristallisierende Phenylhydrazone langsamer wandert.

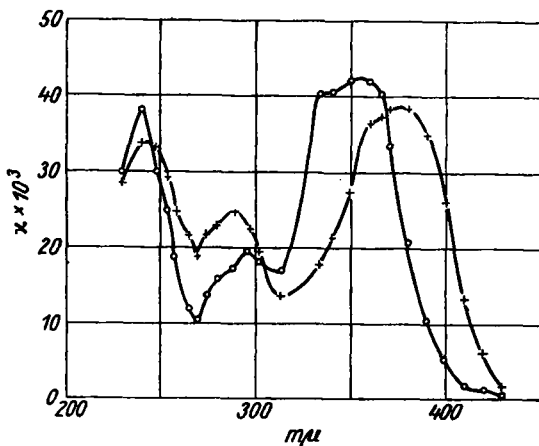
Das unterschiedliche Verhalten gegen Bleitetraacetat führt zur folgenden Zuordnung der Raumformeln:

syn-Form des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons (V): Schmp. 143° (höher schmelzende Form). Schwerer löslich in Benzin; im Chromatogramm langsam wandernd. Absorptionsbande in Äthanol 355 m μ (kurzwelliger absorbierende Form). Reagiert mit Bleitetraacetat unter Bildung von 1.3-Diphenyl-8-aza-indazolium-Salzen.



anti-Form des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons (VI): Schmp. 77° (niedriger schmelzende Form). Leichter löslich in Benzin; im Chromatogramm schneller wandernd. Absorptionsbande in Äthanol 375 m μ (langwelliger absorbierende Form). Gibt kein Aza-indazolium-Salz.

Die Absorptions-Spektren sind in der Abbild. 1 dargestellt. Bestrahlt man die äthanolische Lösung der *syn*-Form des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons mit UV (Hg-Lampe: Heraeus S 500, Filter: Schott WG 4; Entfernung: 30 cm), so zeigt sich, daß nach etwa 40 Min. das Absorptions-Spektrum in dasjenige der *anti*-Form übergegangen ist (Abbild. 2). Eine photochemische Umwandlung der *anti*-Form in die *syn*-Form, die im Hinblick auf die Darstellung der Aza-indazolium-Salze von Interesse gewesen wäre, ist nicht beobachtet worden.

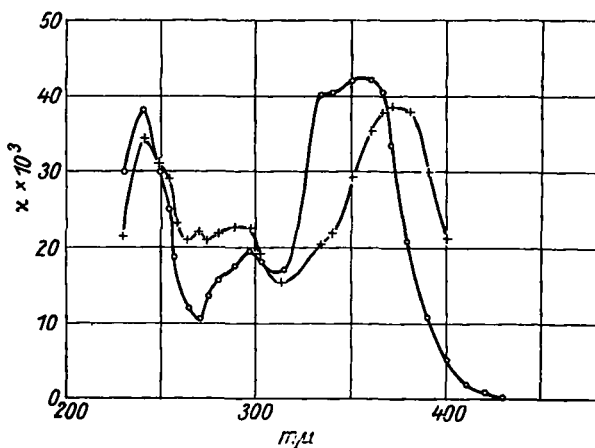


Abbild. 1. UV-Absorptions-Spektren der stereoisomeren Formen des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons in äthanol. Lösung.

o—o—o *syn*-Form, —+—+— *anti*-Form

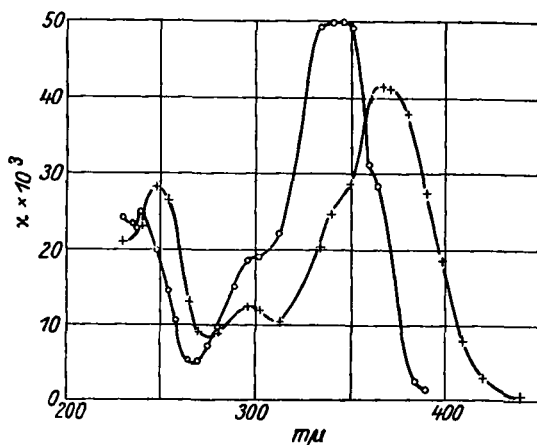
Beim Phenylhydrazone des 2-Acetyl-pyridins ist eine Reindarstellung von *syn*- und *anti*-Form noch nicht gelungen. Es ist jedoch anzunehmen, daß das in üblicher Weise aus dem Keton und Phenylhydrazin gewonnene Präparat

ein Gemisch der stereoisomeren Formen darstellt. Denn man beobachtet bei Bestrahlung mit UV-Licht eine Änderung des Absorptions-Spektrums



Abbild. 2. UV-Absorptions-Spektrum des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons. o-o-o reine *syn*-Form, --- nach Bestrahlung

(Abbild. 3), die derjenigen beim Übergang von *syn*- in *anti*-2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazon ähnlich ist. Überdies verschwindet die gelbe Farbe des 2-Acetyl pyridin-phenylhydrazons bei der Reaktion mit Bleitetraacetat nicht,



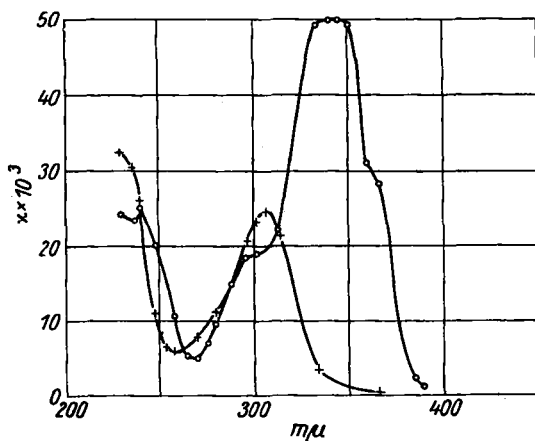
Abbild. 3. UV-Absorptions-Spektrum des 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazons in Äthanol. Lösung. o-o-o präparativ gewonnene Substanz, Schmp. 151° (Berl), --- nach Bestrahlung mit UV (Hg-Lampe: Heraeus S 500, Filter: Schott WG 4; Entfernung: 30 cm, Bestrahlungsdauer: 1 Stde.)

sondern sie geht nur teilweise zurück. Die Ausbeute an Indazolium-Salz beträgt 30% d. Theorie. Anscheinend tritt auch hier die *anti*-Form nicht in Reaktion.

Die 8-Aza-indazolium-Salze kristallisieren aus absolut alkoholischer Lösung auf Zusatz von trockenem Äther oder besser Essigester in farblosen Nadeln. Sie sind hygroskopisch und schmecken bitter. In Wasser, Methanol und Äthanol lösen sie sich sehr leicht. In Äther, Essigester und Petroläther sind sie auch in der Hitze praktisch unlöslich. Sie verhalten sich wie Salze echter quartärer Ammoniumbasen. Die wäßrigen Lösungen reagieren neutral und sind auch in der Hitze beständig.

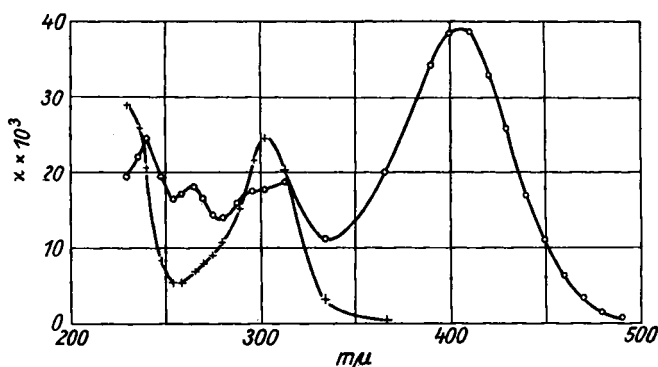
Versetzt man die wäßrige Lösung eines 8-Aza-indazolium-Salzes mit etwas $2n$ NaOH, so kommt es schon bei Zimmertemperatur nach wenigen Minuten zur Abscheidung eines braunen, flockigen Niederschlags, der sich mit Äther ausschütteln läßt. Nach Zusatz von $2n$ Na_2CO_3 tritt die braune Flockung erst in der Hitze auf. Mit $2n$ NH_3 bleiben die Lösungen auch bei längerem Kochen farblos.

Durch Natriumdithionit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) oder Ascorbinsäure in schwach alkalischer Lösung lassen sich aus den Aza-indazolium-Salzen unter reduktiver Ringöffnung die entsprechenden Phenylhydrazone zurückgewinnen ($\text{II} \rightarrow \text{I}$). Eine Anwendung von Aza-indazolium-Salzen als Reduktions-Indikatoren dürfte jedoch wegen der wenig intensiven Gelbfärbung ihrer Reduktionsprodukte praktisch begrenzt sein. Die Größe des optischen Effektes, der dem Übergang von 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazolium-chlorid in 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon entspricht, ist aus den Abbild. 4 und 5 ersichtlich. Die Messungen sind in Äthanol und n_{10} HCl durchgeführt worden. Man erkennt, daß die Maxima der Absorption beim Indazolium-Salz in beiden Lösungsmitteln übereinstimmen. Beim gelben Phenylhydrazon ist dagegen in n_{10} HCl die Absorption viel langwelliger als in Äthanol (Salzbildung unter Rotfärbung).



Abbild. 4. UV-Absorptions-Spektrum in Äthanol. o—o—o 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon, —+—+— 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid

3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid zeigt keine nennenswerte bakteriostatische Wirkung gegenüber Streptokokken, Staphylokokken, *Streptobacterium plantarum*, Coli-Bazillen und *Mycobacterium tuberculosis typ. gallinaceus*. Bei Hefe war eine geringe Hemmwirkung von nur kurzer Dauer zu



Abbild. 5. UV-Absorptions-Spektrum in $n/_{10}$ HCl. $\circ-\circ-\circ$ 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon, $---+$ 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid

beobachten. Die Dosis letalis 50 wurde an 25 weißen Mäusen bestimmt. Sie beträgt etwa 64 mg/kg Maus bei intraperitonealer Injektion der wäßrigen Lösung:

Mittleres Gewicht (g) je 5 Mäuse	mittlere Dosis mg/kg	Mortalität %
20.0	40.0	0
20.4	59.0	40
21.6	68.5	60
21.0	78.0	100
18.6	85.0	100

Bei 120 mg/kg Maus sterben die Tiere meist nach 10–20 Min. Sie werden erst unruhig, wobei zeitweise ein heftiges Zittern den ganzen Körper durchläuft. Anschließend treten oftmals Lähmungen der vorderen Extremitäten auf. Der Tod erfolgt, ähnlich wie nach Triphenyl-tetrazolium-chlorid³⁾, durch Lähmung des zentralen Atmungssystems, so daß das Herz eine Zeitlang noch weiterschlägt. Die Sektion ergibt an Gehirn, Leber, Nieren und Hypophyse keine auffallenden Veränderungen.

Hrn. Dr. K. Hausser, danken wir für die Durchführung der optischen Messungen, Frau A. Birkofer und Hrn. Dr. E. F. Möller für die bakteriostatischen Tests und Hrn. Dr. H. Zahn für seine Hilfe bei den Tierversuchen.

Besonderer Dank gebührt der Firma Dr. F. Raschig G.m.b.H., Ludwigshafen, für die freundliche Überlassung des Pyridin-aldehyds-(2).

Beschreibung der Versuche

2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon⁴⁾: A) Einwirkung von Diazomethan auf Pyridin-aldehyd-(2)⁵⁾: Zu einer Lösung von 20 g Pyridin-aldehyd-(2) in 50 ccm trockenem Äther gibt man unter Außenkühlung mit Eis-Kochsalz und kräftigem Turbinieren eine Diazomethan-Lösung, dargestellt aus 25 g Nitrosomethylharnstoff, 250 ccm trockenem Äther und 75 ccm 40-proz. wäßr. Kalilauge, anteilweise zu. Nach

³⁾ H. Becker u. G. Quadbeck, Naturwiss. 37, 565 [1950].

⁴⁾ C. Engler u. P. Rosumow, B. 24, 2528 [1891].

⁵⁾ W. Matthes, W. Sauermich u. Th. Klein, B. 84, 452 [1951].

Beendigung der anfänglich ziemlich heftigen Stickstoffentwicklung läßt man das Reaktionsgemisch noch 1–2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wird die äther. Lösung i. Vak. bei Wasserbadtemperatur eingedampft.

Das zurückbleibende, gelbbraune Öl wird in 35 ccm Äthanol gelöst, mit 18 ccm Phenylhydrazin und 20 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und 1–2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen im Eisschrank, nach Zusatz von etwas Wasser bis zur beginnenden Trübung, scheidet sich das Phenylhydrazon in gelben, dünnen Nadeln ab. Zur Reinigung wurde aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 7 g (17% d.Th.); Schmp. 153° (Berl.).

B) Einwirkung von Methyl-magnesium-jodid auf Pyridin-aldehyd-(2): Zu einer Grignard-Lösung, aus 2.21 g Magnesium nach Grignard und 5.8 ccm Methyljodid in 50 ccm trockenem Äther unter Zusatz einer katalytischen Menge Jod, läßt man bei Zimmertemperatur, unter starkem Turbinieren, eine Lösung von 10 g Pyridin-aldehyd-(2) in 50 ccm trockenem Äther langsam zulaufen. Abschließend wird noch $\frac{1}{2}$ –1 Stde. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Zersetzung mit Eis und 34 ccm 1:1 verd. Salzsäure unter guter Außenkühlung, wird die Ätherschicht abgetrennt; die mit Ammoniak und Ammoniumchlorid im Überschuß versetzte wäßr. Phase wird 2 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat sicc. getrockneten Ätherlösungen werden i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft.

Das zurückbleibende Öl wird zur Oxydation in 100 ccm 2n H₂SO₄ warm gelöst, mit 100 ccm Wasser verdünnt und auf dem Wasserbad unter gutem Turbinieren mit einer Lösung von 9.2 g Kaliumbichromat in 100 ccm Wasser tropfenweise versetzt. Abschließend wird noch 1 Stde. auf dem Wasserbad weiter erhitzt. Die kalte Lösung wird mit einem zur Lösung des Chromhydroxyds notwendigen Überschuß an Natronlauge versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Das beim Abdampfen der vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösungen zurückbleibende Öl wird in wenig Äthanol aufgenommen, mit einem Gemisch aus 10 ccm Phenylhydrazin und 10 ccm 50-proz. Essigsäure versetzt und $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Aus der mit Wasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzten Lösung scheidet sich das Phenylhydrazon im Eisschrank in feinen, gelben Prismen ab. Zur Reinigung wurde aus wäßr. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.3 g (22% d.Th.); Schmp. 153° (Berl.).

3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid (II, R=CH₃): In einem 2-l. Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Rückflußkühler werden 18.8 g Bleitetraacetat (2.5fache Menge d.Th.) in 1200 ccm Eisessig gelöst. Zu der 80–90° warmen Lösung werden unter kräftigem Turbinieren 3.7 g 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon in 50 ccm Eisessig langsam zugetropft. Bei anfänglich vollständiger Entfärbung der orangegelben Phenylhydrazon-Lösung entsteht im Laufe der Reaktion eine Gelbfärbung, die sich hartnäckig hält. Man überläßt das Reaktionsgemisch am besten über Nacht sich selbst, wobei die Gelbfärbung noch stark zurückgeht.

Hierauf wird in die Lösung gasförmiger Chlorwasserstoff in der Kälte eingeleitet, vom ausgefallenen Bleichlorid abfiltriert und i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in wenig absol. Äthanol aufgenommen und mit etwas Aktivkohle kurz aufgeköcht. Das kalte Filtrat wird zur Entfernung der letzten Bleispuren mit Chlorwasserstoff gesättigt und filtriert. Man versetzt nun in der Kälte mit gut getrocknetem Äther bis zur eben beginnenden Trübung, wonach sich die Substanz meist wieder ölig abscheidet. Man dekantiert vorsichtig und überschichtet den Rückstand mit Essigester. Beim Stehen im Eisschrank kristallisiert die Substanz in farblosen Nadeln, oder seltener in Blättchen. Zur Reinigung wurde in möglichst wenig absol. Äthanol gelöst und mit einem großen Überschuß an Essigester versetzt. Ausb. 1.23 g (29% d.Th.); Zersp. 183–184° (Berl.).

C₁₃H₁₃N₃Cl (245.5) Ber. C 63.54 H 4.88 N 17.11 Cl 14.46

Gef. C 63.06 H 4.99 N 17.05 Cl 14.78

Die Substanz besitzt bitteren Geschmack, sie ist in Wasser, Methanol und Äthanol leicht löslich, in Äther, Essigester und Petroläther beinahe unlöslich; sie ist hygroskopisch. Zur Analyse wurde 6–8 Stdn. i. Vak. bei 100° über Diphosphorpentoxyd getrocknet. Das Absorptions-Spektrum ist aus Abbild. 4 und 5 zu ersehen.

Reduktion des 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorids (II, $R = CH_3$) zum 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon (I, $R = CH_3$): 350 mg 3-Methyl-1-phenyl-8-aza-indazoliumchlorid und 930 mg krist. Natriumdithionit ($2 H_2O$) werden in wenig Wasser gelöst und mit $2nNa_2CO_3$ bis zur stark alkal. Reaktion versetzt. Beim vorsichtigen Erwärmen auf dem Wasserbad tritt zunächst eine gelbe Trübung und dann Abscheidung gelber Tröpfchen auf. Man schüttelt 2 mal mit wenig Chloroform aus und dampft die vereinigten Lösungen i. Vak. bei Wasserbadtemperatur zur Trockne ein. Der Rückstand kristallisiert aus wäßr. Äthanol in gelben Nadeln; Schmp. 152–153°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem auf synthet. Wege gewonnenen 2-Acetyl-pyridin-phenylhydrazon zeigt keine Erniedrigung.

Zur Analyse wurde 2–3 Stdn. i. Vak. bei 80° über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{13}H_{13}N_3$ (211.1) Ber. C 73.93 H 6.16 N 19.90 Gef. C 73.42 H 6.05 N 19.82

2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazon⁶⁾: Zu einer Grignard-Lösung aus 3.4 g Magnesium nach Grignard und 22 g Monobrombenzol in 50 ccm trockenem Äther läßt man unter gutem Turbinieren bei Zimmertemperatur eine Lösung von 10 g Pyridin-aldehyd-(2) in 50 ccm trockenem Äther langsam zulaufen. Abschließend wird auf dem Wasserbad $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt.

Die gut gekühlte Lösung wird mit Eis und 140 ccm $2nHCl$ zersetzt. Von der klaren Lösung wird die Ätherschicht abgetrennt. Die mit Ammoniak und Ammoniumchlorid im Überschuß versetzte, wäßr. Phase wird 2 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, getrockneten Ätherlösungen werden i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende Öl wird in 230 ccm $2nH_2SO_4$ gelöst und bei Wasserbadtemperatur unter Turbinieren mit einer Lösung von 9.5 g Kaliumbichromat in 100 ccm Wasser langsam versetzt. Abschließend wird noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad weitererhitzt. Die kalte, violette Lösung wird mit Natronlauge zur Lösung des Chromhydroxyds im Überschuß versetzt und 3 mal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösungen werden i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft.

Der ölige Rückstand wird in wenig Äthanol aufgenommen, mit 6 ccm Phenylhydrazin, 10 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser versetzt und 4–5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Stehen in der Kälte scheidet sich aus der Lösung das Phenylhydrazon ab, das nach dem Umkristallisieren aus wäßr. Äthanol ein Gemisch aus gelben Nadeln und gelblichen Blättchen darstellt. Ausb. an Phenylhydrazon 9.1 g (36% d.Th.); das Gemisch zeigt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern sintert im Bereich von 90–136° (Berl) bis zur klaren Schmelze zusammen.

A. Tschitschibabin⁶⁾ beschreibt diese Substanz folgendermaßen: „Das Phenylhydrazon gibt aus heißem Alkohol gelbliche Kristalle vom Schmp. 136–137°.“

Wie im ersten Teil der Arbeit beschrieben, handelt es sich um ein Gemisch stereoisomerer Formen.

Chromatographische Trennung der stereoisomeren 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazone V und VI: Eine Chromatographiersäule von etwa 40 cm Länge und 2.5 cm lichter Weite wird mit einer Aufschlammung von Aluminiumoxyd nach Brockmann in trockenem Benzol gefüllt. Das Benzol wird aus der gefüllten Säule durch Nachspülen mit trockenem Benzin (Sdp. 70–100°) zum größten Teil wieder entfernt. Auf die noch feuchte Säule wird eine möglichst konzentrierte, benzol. Lösung von 1 g Gemisch aus *syn*- und *anti*-2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazon gleichmäßig aufgetragen. Sobald diese Lösung von der Säule aufgenommen ist, wird mit einem Gemisch aus 3 Tln. trockenem Benzol und 7 Tln. trockenem Benzin (Sdp. 70–100°) unter Anlegen eines schwachen Wasserstrahlvakuum entwickelt. Hierbei erfolgt eine Auftrennung in eine sehneller wandernde, grünlichgelbe und eine langsamer wandernde, bräunlichgelbe Zone.

Man spült mit demselben Lösungsmittel-Gemisch so lange nach, bis die schneller laufende Fraktion I ganz eluiert ist. Die Fraktion II wird nach mechanischer Entfernung der im obersten Teil der Säule hängenden Verunreinigungen mit Äthanol eluiert. Beide Eluate werden i. Vak. auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft.

⁶⁾ A. Tschitschibabin, Journ. Russ. phys. chem. Ges. **33**, 701 [1901] (C. **1902** I, 206).

Fraktion I (*anti*-Form): Der Abdampfückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 77° (Berl) (s. Abbild. 1). Zur Analyse wurde 8 Stdn. i. Vak. bei 65° über Diphosphorpentoxyd getrocknet.

$C_{18}H_{18}N_3$ (273.2) Ber. C 79.12 H 5.49 N 15.38 Gef. C 78.96 H 5.85 N 15.21

Fraktion II (*syn*-Form): Der Abdampfückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche, 6seitige Blättchen vom Schmp. 136° (Berl) (s. Abbild. 2). Aus Benzin kristallisiert diese Substanz in ähnlichen Blättchen vom Schmp. 143° (Berl). Zur Analyse wurde i. Vak. bei 100° über Diphosphorpentoxyd 3–4 Stdn. getrocknet.

$C_{18}H_{18}N_3$ (273.2) Ber. C 79.12 H 5.49 N 15.38 Gef. C 79.18 H 5.58 N 15.50

1.3-Diphenyl-8-aza-indazoliumchlorid (II, $R=C_6H_5$). Dehydrierung des 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazons vom Schmp. 143° (aus Benzin): Zu einer Lösung von 975 mg Bleitetraacetat (3fache Menge d. Th.) in 150 ccm Eisessig gibt man bei Zimmertemperatur unter kräftigem Turbinieren tropfenweise eine Lösung von 200 mg reinem 2-Benzoyl-pyridin-phenylhydrazon (Schmp. 143°) in 30 ccm Eisessig. Trotz anfänglich vollständiger Entfärbung der orangegelben Lösung entsteht im Laufe der weiteren Umsetzung eine zunehmende Gelbfärbung des Reaktionsgemisches. Abschließend wird $\frac{1}{2}$ Stde. zum schwachen Sieden erhitzt.

Die kalte Lösung wird mit Chlorwasserstoff behandelt, vom ausgefallenen Bleichlorid abfiltriert und i. Vak. auf dem Wasserbad verdampft. Der ölige Rückstand wird in wenig, absol. Äthanol aufgenommen, mit Chlorwasserstoff gesättigt, abfiltriert, mit Aktivkohle kurz aufgeköcht und das Filtrat i. Vak. verdampft. Der ölige Rückstand wird mit Essigester im Überschuß versetzt. Beim Stehen im Eisschrank kristallisiert die Substanz in farblosen Nadeln, die zur Reinigung nochmals auf dieselbe Weise umkristallisiert werden. Ausb. 99 mg (44% d. Th.), Zersp. 201.5° (Berl). Zur Analyse wurde i. Vak. bei 100° über Diphosphorpentoxyd 12 Stdn. quantitativ getrocknet.

$C_{18}H_{14}N_3Cl$ (307.5) Ber. C 70.24 H 4.55 N 13.66 Cl 11.55

Gef. C 70.78 H 4.72 N 13.67 Cl 11.87

Diese sehr hygroskopische Substanz besitzt bitteren Geschmack, ist in Wasser, Äthanol und Methanol sehr leicht löslich, in trockenem Äther, Essigester und Petroläther auch in der Hitze praktisch unlöslich.

2-Acetyl-chinolin-phenylhydrazon: 2-Acetyl-chinolin wurde nach den Angaben von K. N. Campbell, C. H. Helbing und J. F. Kerwin⁷⁾ dargestellt. Die weitere Umsetzung mit Phenylhydrazin nach A. Kaufmann⁸⁾ lieferte gelbe Nadeln vom Schmp. 152° (Berl). Beobachtungen, die auf die Existenz stereoisomerer Formen hinweisen, konnten nicht gemacht werden.

3-Methyl-1-phenyl-6.7-benzo-8-aza-indazoliumchlorid (IV): Zu einer Lösung von 7.1 g Bleitetraacetat (4.5fache Menge d. Th.) in 300 ccm Eisessig und 100 ccm trockenem Chloroform gibt man in der Siedehitze (80°) tropfenweise unter gutem Turbinieren eine Lösung von 1 g 2-Acetyl-chinolin-phenylhydrazon in 25 ccm Eisessig. Nach der Zugabe, die ungefähr 2 Stdn. beansprucht, überläßt man das Reaktionsgemisch am besten über Nacht sich selbst, wobei die Gelbfärbung noch stark zurückgeht.

In die Lösung wird Chlorwasserstoff eingeleitet, vom ausgefallenen Bleichlorid abfiltriert und i. Vak. auf dem Wasserbad verdampft. Der ölige Rückstand wird in wenig absol. Äthanol aufgenommen, mit wenig Aktivkohle kurz aufgeköcht und das Filtrat i. Vak. zum Sirup eingedampft. Man versetzt mit Essigester im Überschuß. Beim Stehen im Eisschrank kristallisiert die Substanz in durch Verunreinigungen noch braun gefärbten Prismen. Zur Reinigung wird mehrmals aus konz., absol. äthanol. Lösung mit Essigester umkristallisiert. Die Substanz kristallisiert in farblosen, länglichen Prismen vom Zersp. 178–179° (Kofler). Zur Analyse wurde i. Vak. bei 100° über Diphosphorpentoxyd 24 Stdn. quantitativ getrocknet.

$C_{17}H_{14}N_3Cl$ (295.5) Ber. C 69.04 H 4.74 N 14.21 Cl 12.01

Gef. C 69.25 H 4.94 N 14.00 Cl 11.91

Diese hygroskopische Substanz besitzt bitteren Geschmack, ist in Wasser, Methanol und Äthanol sehr leicht löslich, in trockenem Äther und Essigester auch in der Hitze praktisch unlöslich.

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 68, 1841 [1946]. ⁸⁾ B. 46, 2932 [1913].