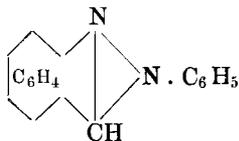


## 165. C. Paal: Ueber eine neue Synthese von Indazolderivaten.

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 25. März).

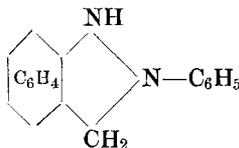
In unserer Mittheilung: Zur Kenntniss der Dihydrochinazoline<sup>1)</sup> erwähnten Fr. Krecke und ich eine Base von der empirischen Formel  $C_{13}H_{10}N_2$ , welche bei der Reduction von *o*-Nitrobenzylanilin,  $C_6H_4 \begin{matrix} \text{NO}_2 \\ \text{<} \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \cdot NH \cdot C_6H_5$ , mit Zinn und Salzsäure entsteht. Ueber die Constitution der neuen Base blieben wir damals noch im Unklaren. Die nähere Untersuchung ergab aber bald Aufschluss über die chemische Natur der fraglichen Verbindung. Es stellte sich heraus, dass sie als ein Abkömmling des Indazols<sup>2)</sup> und zwar als Phenylindazol



aufzufassen sei.

Die Bestimmung des Moleculargewichtes nach der kryoskopischen Methode von Raoult ergab, dass der Base wirklich die einfache Formel  $C_{13}H_{10}N_2$  und nicht etwa ein Vielfaches derselben zukomme, worauf übrigens auch schon der verhältnissmässig niedrige Schmelzpunkt und die Destillirbarkeit hinwiesen. Da weder salpetrige Säure noch Essigsäureanhydrid die neue Verbindung irgendwie veränderten und es gelang, ein Jodmethylat derselben darzustellen, so mussten die beiden Stickstoffatome in tertiärer Bindung im Molekül enthalten sein.

Bei der Reduction mit metallischem Natrium in alkoholischer Lösung addirt der Körper glatt zwei Atome Wasserstoff, aber unter keinen Umständen mehr, und geht dabei in Phenylindazolidin



<sup>1)</sup> Diese Berichte XXIII, 2634.

<sup>2)</sup> E. Fischer und Kužel, Ann. Chem. Pharm. **221**, 261; E. Fischer und J. Tafel, ebend. **227**, 303; Witt, Nölting und Grandmougin, diese Berichte XXIII, 3635.

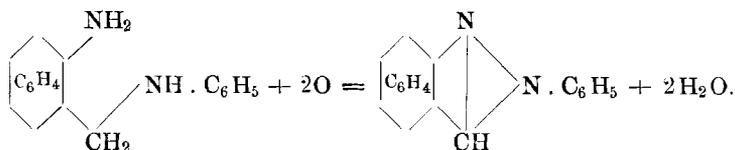
über, aus dem durch Oxydation mit Eisenchlorid quantitativ die ursprüngliche Base regeneriert wird.

Von den meisten Oxydationsmitteln wird das Phenylindazol nur schwierig angegriffen. Chromsäure in Eisessiglösung erzeugt aus demselben eine Säure, die ihrem Verhalten nach als Azobenzolmonocarbonsäure anzusehen ist.

Diese vorstehend angeführten Reactionen begründen wohl hinreichend meine Auffassung der Verbindung  $C_{13}H_{10}N_2$  als einen Abkömmling des Indazols.

Das durch Reduction des *o*-Nitrobenzylanilins mit Zinn und Salzsäure statt des erwarteten *o*-Amidobenzylanilins  $C_{13}H_{14}N_2$  das wasserstoffärmere Phenylindazol  $C_{13}H_{10}N_2$  entsteht, ist jedenfalls eine bemerkenswerthe und auffallende Thatsache, aus welcher man schliessen darf, dass die Tendenz zur Bildung des Indazolringes (bei nur einigermaßen günstiger Atomgruppierung) in besonderem Maasse vorhanden sein muss. Das geht auch schon aus den ersten Arbeiten E. Fischer's und seiner Mitarbeiter Kužel und Tafel über die Synthese des Indazols (loc. cit.) deutlich hervor: Aus den *o*-Hydrazinen der Zimmtsäure und des Acetophenons entstehen glatt Indazol bezw. Indazol-essigsäure und Methylindazol unter Versuchsbedingungen, die sehr wohl auch die Synthese von ringförmigen Verbindungen anderer Constitution begünstigen konnten.

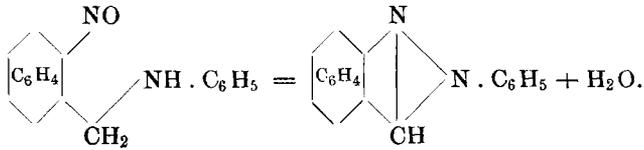
Auch die in neuester Zeit gemachten Beobachtungen von Witt, Noelting und Grandmougin über die Umlagerung des *p*-*o*-Nitrodiazotoluols in Nitroindazol (loc. cit.) weisen darauf hin, wie leicht sich in einer Verbindung mit labilem Molekül die Atome zum stabileren Indazolring gruppieren. Zu einer sicheren Deutung des Reactionsverlaufs bei der Synthese des Phenylindazols aus *o*-Nitrobenzylanilin bin ich bis jetzt nicht gelangt. Man kann die Annahme machen, dass dem bei der Reduction anfangs entstehenden *o*-Amidobenzylanilin durch die oxydirende Wirkung der Nitrogruppe von noch unangegriffenem *o*-Nitrobenzylanilin vier Atome Wasserstoff entzogen werden und auf diese Weise die Ringschliessung zu Stande kommt:



Gegen diese Auffassung spricht, dass es mir bis jetzt nicht gelungen ist, *o*-Amidobenzylanilin durch Oxydation in Phenylindazol überzuführen.

Es ist aber auch denkbar, dass die Nitrogruppe des *o*-Nitrobenzyl-

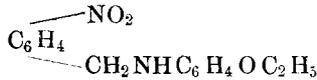
anilins zur Nitrosogruppe reducirt wird und das *o*-Nitrosobenzylanilin unter Wasserabspaltung in das Indazolderivat übergeht:



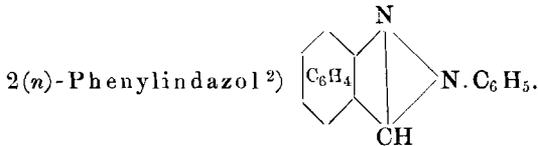
Welche der beiden Annahmen die richtige ist, wird sich voraussichtlich durch das Studium der bei der Synthese stets in nicht unbeträchtlicher Menge auftretenden basischen Nebenproducte entscheiden lassen.

Ausser dem *o*-Nitrosobenzylanilin wurden auch einige Substitutionsproducte desselben der Reduction mit Zinn und Salzsäure unterworfen, wobei dieselben ebenfalls die entsprechenden Indazolderivate lieferten.

So wurde aus *o*-Nitrosobenzyl-*p*-chloranilin,  $\text{C}_6\text{H}_4 \begin{array}{l} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{NHC}_6\text{H}_4\text{Cl}$ , *p*-Chlorphenylindazol, aus *o*-Nitrosobenzyl-*p*-bromanilin *p*-Bromphenylindazol, aus *o*-Nitrosobenzyl-*p*-phenetidin



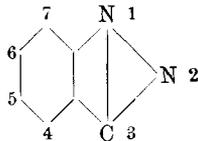
*p*-Phenetylindazol und aus diesem durch Abspaltung der Aethylgruppe *p*-Oxyphenylindazol erhalten<sup>1)</sup>.



Ueber die Darstellungsweise dieser Verbindung ist schon in einer früheren Mittheilung (loc. cit.) berichtet worden. In der Folge hat

<sup>1)</sup> *o*-Nitrosobenzyl-*p*-chloranilin, *o*-Nitrosobenzyl-*p*-bromanilin und *o*-Nitrosobenzyl-*p*-phenetidin wurden im hiesigen Laboratorium durch Einwirkung von *o*-Nitrosobenzylchlorid auf die entsprechenden primären Amine dargestellt. Diese Verbindungen dienten in Gestalt ihrer Formylderivate zum Aufbau einiger Dihydrochinazoline und sollen gelegentlich der Veröffentlichung dieser Synthesen näher beschrieben werden.

<sup>2)</sup> Zur Bezeichnung der Stellung der Substituenten im Indazol bediene ich mich folgenden Schemas:



es sich als zweckmässig erwiesen, das Zinndoppelsalz des Phenylindazols aus der Reductionsflüssigkeit krystallisiren zu lassen und dasselbe von der Mutterlauge, die noch beträchtliche Mengen davon gelöst enthält, durch Filtration zu trennen. Das Doppelsalz verreibt man hierauf mit überschüssigem, gelben Schwefelammon und lässt die Mischung einige Stunden bei gewöhnlicher Temperatur stehen. Dann verdünnt man mit Wasser und filtrirt. Der gut ausgewaschene Rückstand wird mit Alkohol ausgekocht und von geringen unlöslichen Beimengungen abfiltrirt. Aus der vorsichtig mit Wasser verdünnten, alkoholischen Lösung krystallisirt das Indazol in reinem Zustande aus. Der Mutterlauge vom auskrystallisirten Zinndoppelsalz kann nach der schon erwähnten Methode der Fällung mit concentrirter Kalilauge und nachfolgende Extraction des Niederschlages mit Alkohol noch etwas Phenylindazol entzogen werden. Dasselbe muss aber durch Lösen in concentrirter Salzsäure und Fällen mit Wasser gereinigt werden. Im salzsauren Filtrat sind die bei der Reduction entstandenen, basischeren Nebenproducte, die zur Zeit noch nicht näher untersucht worden sind, enthalten.

Das Phenylindazol siedet unzersetzt bei  $344 - 345^{\circ}$  (uncorr.). Der Schmelzpunkt der destillirten und umkrystallisirten Verbindung liegt bei  $83 - 84^{\circ}$ .

Die Bestimmung des Moleculargewichtes nach der Raoult'schen Methode ergab Zahlen, die mit Sicherheit darauf hinweisen, dass die Verbindung keine andere als die aus der Analyse und Bildungsweise abgeleitete Zusammensetzung,  $C_{13}H_{10}N_2$ , besitzt.

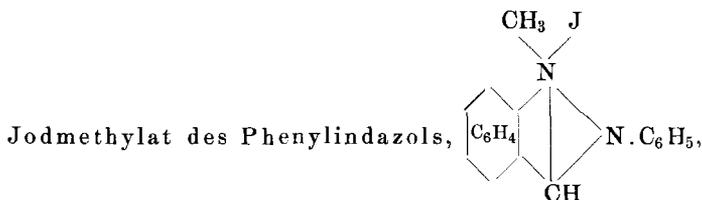
Als Lösungsmittel diente Benzol.

	Gewicht des Benzols	Gewicht der Substanz	Depression	Moleculargewicht Gefunden	Moleculargewicht Berechnet
I.	17.853 g	0.1605 g	0.24 <sup>o</sup>	188	
II.	17.853 »	0.237 »	0.37 <sup>o</sup>	179	194

Phenylindazol wird durch salpetrige Säure nicht verändert. Als in die concentrirte salzsaure Lösung desselben Natriumnitrit im Ueberschuss eingetragen und dann die Lösung mit Wasser verdünnt wurde, fiel die Base quantitativ als rasch krystallinisch erstarrendes Oel aus, das nach dem Umkrystallisiren den unveränderten Schmp.  $83 - 84^{\circ}$  zeigte.

Beim Kochen mit Essigsäureanhydrid, mit und ohne Zusatz von entwässertem Natriumacetat, blieb die Verbindung ebenfalls unverändert. Auch über schwachglühenden Zinkstaub lässt sie sich ohne Zersetzung destilliren. Nur ein minimaler Theil verkohlte in Folge von Ueberhitzung.

Das

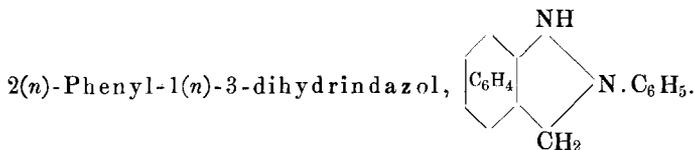


entsteht durch zweistündiges Erhitzen von Phenylindazol mit überschüssigem Jodmethyl und Methylalkohol in zugeschmolzenen Röhren auf 100°. Nach dem Erkalten hat sich der grösste Theil des Jodmethylats als krystallinische Masse im Rohr abgeschieden. Ein geringer Theil konnte durch Verdunsten der Mutterlauge gewonnen werden. Durch Umkrystallisiren aus Methylalkohol, in dem die Verbindung in der Wärme sich leicht löst, erhält man sie in Form feiner, weisser, zu Kügelchen gruppirter Nadeln vom Schmp. 188°, die durch Natronlauge nicht zersetzt werden.

0.258 g Substanz = 0.1734 g Jodsilber.

	Gefunden	Ber. für C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> J
J	36.32	37.79 pCt.

Der Analyse zufolge hat sich nur ein Molekül Jodmethyl angelagert. Man darf annehmen, dass diese Anlagerung an dem dem Benzolring benachbarten Stickstoffatom stattgefunden hat, da erfahrungsgemäss der acide Phenylrest, welcher mit dem zweiten Stickstoffatom verbunden ist, die Basicität desselben und damit auch das Additionsvermögen für Halogenalkyle abschwächt bezw. vernichtet. Aus diesem Grunde spricht auch die Thatsache, dass sich nur ein Molekül Jodmethyl angelagert hat, nicht gegen die tertiäre Natur des zweiten Stickstoffatoms.



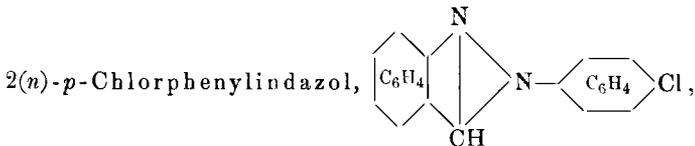
Phenylindazol (1 Theil) in absolutem Alkohol gelöst, addirt bei der Reduction mit metallischem Natrium (3 Theile) zwei Atome Wasserstoff.

Die Reaction wird durch Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt. Versetzt man das Reactionsproduct mit Wasser, so fällt die neue Verbindung in krystallinischen Flocken aus, die durch Umkrystallisiren aus Alkohol in reinem Zustande erhalten werden. Der Process verläuft meist nicht ganz quantitativ, indem ein geringer Theil

des Indazols sich der Reduction entzieht. Das Gemenge ist aber infolge der verschiedenen Löslichkeit der beiden Körper in Alkohol leicht trennbar. Das in diesem Lösungsmittel sehr leicht lösliche Phenylindazol bleibt vollständig in der Mutterlauge zurück. Das Phenyldihydrindazol krystallisirt aus Alkohol, in welchem es sich auch in der Wärme nur mässig löst, in schönen, perlmutterglänzenden Blättern, die nicht ganz scharf bei  $98^{\circ}$  schmelzen. In heissem Eisessig löst es sich leicht und fällt beim Verdünnen mit Wasser in schimmernden Flittern aus, die sich bei längerem Stehen oberflächlich gelb färben. Concentrirte Salzsäure nimmt die Base ebenfalls auf unter Bildung eines unbeständigen Salzes, das durch Wasserzusatz in seine Componenten gespalten wird. Setzt man zu einer alkoholischen Lösung der neuen Substanz Eisenchlorid in geringem Ueberschuss und erwärmt, so wird sie quantitativ zu Phenylindazol oxydirt.

0.235 g Substanz = 0.6847 g Kohlensäure und 0.1347 g Wasser.

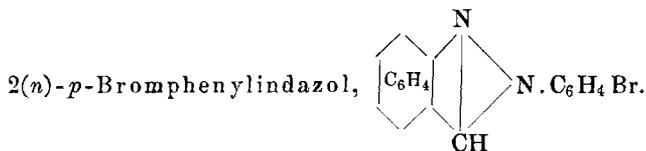
	Gefunden	Ber. für $C_{13}H_{12}N_2$
C	79.46	79.59 pCt.
H	6.37	6.12 »



entsteht durch Redaction von *o*-Nitrobenzyl-*p*-chloranilin in alkoholischer Lösung mit Zinn und Salzsäure. Beim Erkalten erstarrt die Flüssigkeit zu einem aus weissen, verfilzten Nadeln bestehenden Krystallbrei des Zinndoppelsalzes,  $C_{13}H_9N_2Cl \cdot HCl \cdot SnCl_2$ . Das Salz wurde abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen, wobei es zum Theil in freie Base, Salzsäure und Zinnchlorür zerfällt. Behufs vollständiger Zerlegung wurde die Masse mit gelbem Schwefelammon digerirt und der weisse Rückstand, der aus fast reiner Base besteht, aus verdünntem Alkohol umkrystallisirt. Das Chlorphenylindazol wird so in Form glänzender Blätter vom Schmp.  $138^{\circ}$  erhalten, die sich leicht in heissem Alkohol, Benzol, Eisessig, schwer in siedendem Ligroin lösen. Aus letzteren Lösungsmitteln krystallisirt die Substanz entweder in flachen Nadeln, oder in grossen, in einander verwachsenen Blättern.

0.224 g Substanz = 0.5612 g Kohlensäure und 0.0894 g Wasser.

	Gefunden	Ber. für $C_{13}H_9N_2Cl$
C	68.32	68.27 pCt.
H	4.43	3.94 »

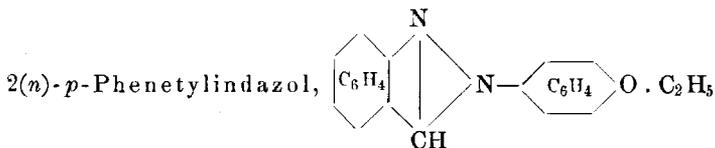


Erhitzt man eine concentrirte alkoholische Lösung von *o*-Nitrobenzyl-*p*-bromanilin mit Zinn und Salzsäure, so scheidet sich nach beendigter Reaction aus der erkaltenden Lösung das *p*-Bromphenylindazol in Gestalt flacher, weisser Nadeln ab. Dasselbe ist infolge seiner geringen Basicität nicht mehr im Stande, mit Zinnchlorür ein Doppelsalz zu bilden. Im Filtrat vom ausgeschiedenen Indazol ist dagegen das Zinnsalz eines basischen Nebenproductes enthalten, das mit der Zeit krystallinisch erstarrt, vorläufig aber nicht weiter untersucht wurde.

Das Bromphenylindazol ist ziemlich schwer löslich in Alkohol, leichter in heissem Benzol und Eisessig, fast unlöslich in Ligroïn. Es krystallisirt aus den genannten Lösungsmitteln in weissen atlasglänzenden Blättern, die bei 147° schmelzen und unzersetzt sublimiren.

0.2646 g Substanz = 0.5554 g Kohlensäure und 0.089 g Wasser.

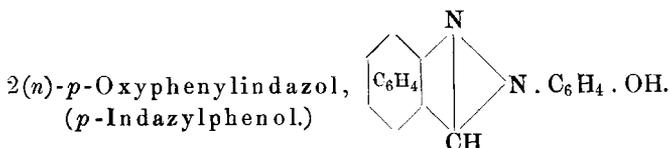
	Gefunden	Ber. für C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>2</sub>
C	57.24	57.14 pCt.
H	3.73	3.29 »



wurde wie die vorstehend beschriebenen Indazolderivate aus *o*-Nitrobenzyl-*p*-phenetidin dargestellt. Aus der Lösung krystallisirt beim Erkalten das Zinndoppelsalz des Phenetylindazols in gelblich gefärbten Tafeln vom Schmp. 138°. Uebergiesst man dasselbe mit Wasser, so tritt, besonders rasch beim Erwärmen, vollständige Dissociation ein, wobei sich das freie Phenetylindazol in weissen, krystallinischen Flokken absetzt, die nach einmaligem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol rein erhalten werden. Die Base ist leicht löslich in Aether, Alkohol, Benzol und Eisessig, schwer löslich in heissem Wasser und Ligroïn. Aus Alkohol krystallisirt sie in perlmutterglänzenden Blättern, aus verdünnter Essigsäure in Form flacher Nadeln und aus Benzol-Ligroïn in kurzen, weissen Prismen. Das Phenetylindazol schmilzt bei 118° und destillirt unzersetzt. In concentrirten Mineralsäuren löst es sich und bildet damit unbeständige Salze, die durch Wasser zerlegt werden.

0.1886 g Substanz = 0.5238 g Kohlensäure und 0.1016 g Wasser.  
 0.2039 g Substanz = 21.5 ccm Stickstoff bei Temp. = 18° und Barom.  
 = 733 mm.

	Gefunden	Ber. für C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O
C	75.74	75.63 pCt.
H	5.98	5.88 »
N	11.73	11.76 »



Uebergiesst man Phenetylindazol mit concentrirter Jodwasserstoffsäure, so verwandelt es sich in eine krystallinische, voluminöse Masse des durch Wasser dissociirbaren Jodhydrats. Erhitzt man die Mischung unter Zusatz von wenig amorphem Phosphor in einem mit eingeschliffenem Steigrohr versehenen Kolben 2—3 Stunden zum Sieden, so wird die Base vollständig in Jodäthyl und Oxyphenylindazol gespalten. Beim Erkalten krystallisirt das jodwasserstoffsäure Salz der neuen Verbindung in grossen, gelblichen Blättern aus, die bei 200° unter Schwärzung schmelzen und durch Wasser eine theilweise Spaltung in Säure und Base erleiden.

Zur Reinigung wurde das Salz in verdünnter Natronlauge gelöst, filtrirt und hierauf vorsichtig unter Kühlung mit verdünnter Essigsäure versetzt, so lange noch ein Niederschlag entstand. Das Indazylyphenol fällt in weissen, krystallinischen Flocken aus, die man zweckmässig aus verdünntem Alkohol, in dem sie sich leicht lösen, umkrystallisirt. Man erhält so kurze, weisse, zu Büscheln vereinigte, beiderseits zugespitzte Säulen, die bei 195° schmelzen. Die neue Base ist leicht in Mineralsäuren, ätzenden Alkalien, Alkohol und Eisessig, schwer in Aether löslich.

Aus der alkalischen Lösung wird sie durch Verdünnen mit Wasser nicht gefällt, wohl aber beim Einleiten von Kohlensäure. Concentrirte Natron- oder Kalilauge fällen die betreffenden Alkalisalze als voluminöse krystallinische Niederschläge.

0.2293 g Substanz = 0.6224 g Kohlensäure und 0.101 g Wasser.

	Gefunden	Ber. für C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
C	74.03	74.29 pCt.
H	4.89	4.76 »