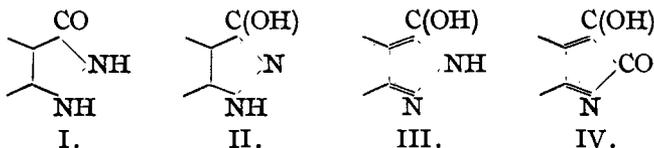


132. A. Hantzsch: Über das angebliche γ -Oxy-indazol und die sogen. Struktur-Assoziation G. Hellers.

(Eingegangen am 19. Februar 1925.)

Die Veranlassung, die mich zur Nachprüfung der im Titel angeführten Untersuchungen G. Hellers¹⁾ geführt hat, lag darin, daß letzterer den von ihm als γ -Oxy-indazol bezeichneten Stoff formell mit seinem Isatol glaubt vergleichen zu können, und daß er die von ihm angeblich nachgewiesene „Struktur-Assoziation“, d. i. die Inkonstanz des Molekulargewichts je nach der Natur der Lösungsmittel als einen indirekten Beweis dafür angeführt hat, daß sein „Isatol“, obgleich es stets als trimolar erwiesen wurde, dennoch monomolar und damit ein Isomeres des Isatins sei. Außerdem handelte es sich hierbei auch um die Aufklärung eines anscheinend merkwürdigen Isomerie-Verhältnisses. G. Thode²⁾, der Entdecker der fraglichen Substanz, hatte dieselbe aus dem *o*-Amino-benzhydrazid, (1)-NH₂.C₆H₄.CO.NH.NH₂-(2), durch Abspaltung von Ammoniak unter anderen Bedingungen gewonnen, als E. Fischer vorher aus der zugehörigen Säure das *o*-Hydrazino-benzoesäure-anhydrid (I) erhalten hatte; G. Thode hatte diesen neuen Stoff als ein Isomeres desselben angesehen, ihm die Ketoformel E. Fischers beigelegt, und es „Benzo-isopyrazolon“ genannt, dafür aber der Verbindung E. Fischers die zugehörige Enolformel (II) zugesprochen, obgleich sich auffallender Weise diese beiden Stoffe nicht ineinander direkt überführen lassen, also sich ganz anders verhalten würden als alle anderen Keto-Enol-Isomeren. Nach G. Heller endlich ist dieses Benzo-Isopyrazolon das γ -Oxy-indazol von der chinoiden Formel (III), das damit dem Isatol (IV) vergleichbar sei. In diesen Formeln ist, um Raum zu sparen, der C₆-Ring weggelassen.



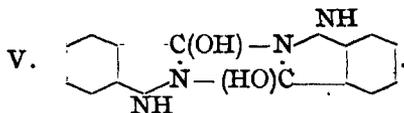
Aber auch die Struktur-Assoziation mußte trotz deren angeblichen experimentellen Begründung durch Molekulargewichts-Bestimmungen G. Hellers sehr zweifelhaft erscheinen, da dessen sogen. Oxy-indazol selbst in hydroxylhaltigen Lösungsmitteln wie Phenol, die alle assoziierten Stoffe (durch Bildung von Solvaten) monomolar lösen, dimolar und in Campher sogar trimolar assoziiert sein soll, also niemals monomolar gelöst wird.

Das Ergebnis dieser Nachprüfungen entsprach, wie bei G. Hellers angeblichen Isomeren des Dimethyl-isatins, der Erwartung. Die Molekulargewichts-Bestimmungen G. Hellers in Campher sind unrichtig. Das sogen. γ -Oxy-indazol ist wie in Phenol, so auch in Campher dimolar; ebenso auch in Aceton; denn auch die Angabe G. Hellers, daß das Molekulargewicht in Aceton nicht bestimmbar sei, weil es mit ihm ein Kondensationsprodukt bilde, ist unrichtig und gilt nur für unreines Aceton. Da nun auch das Acetyl-indazol entgegen der Angabe G. Hellers nicht monomolar, sondern dimolar ist, so sind alle diese Stoffe dimolare Polymerisationsprodukte eines

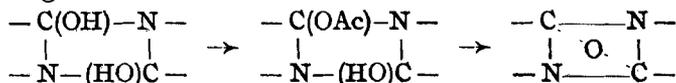
¹⁾ B. 56, 1595 [1923].

²⁾ J. pr. [2] 69, 92.

nicht existenzfähigen Oxy-indazols. Letzteres könnte aber auch nicht der ihm von G. Heller beigelegten obigen Formel (III) entsprechen, da diese gar keine Kondensation zuläßt; und auch schwerlich der Formel (I) von Thode, sondern nur der Formel II; denn nur nach dieser kann es aus dem *o*-Amino-benzhydrazid einfach dadurch entstehen, daß die unter Abspaltung von Ammoniak primär entstehende Ketoform (I) unter dem Einflusse des Chinolins sich in die Enolform (II) umlagert, die sich aber spontan polymerisiert zu dem dimolaren Enol, dem Bis-oxyindazol (V), von dem sich auch alle übrigen Derivate ableiten.



Das aus der *N*-Diacetylverbindung durch siedenden Eisessig entstehende, 1 Mol. Wasser weniger enthaltende Anhydrid kann danach auch nicht die ihm von G. Heller beigelegte Struktur besitzen, sondern wird wahrscheinlich durch Anhydrierung der beiden Hydroxylgruppen des Bis-oxyindazols über ein Monoacetylderivat als Zwischenprodukt entstehen — wobei also in dem Kohlenstoff-Stickstoff-Vierring gemäß der Formulierung:



zwei neue Vierringe gebildet werden, ebenso wie bei der ganz analogen Anhydrierung des Tetramethyl-isatoids³⁾.

Durch den Nachweis der Nicht-Existenz des monomolaren γ -Oxy-indazols ist auch die Konstitution seiner Muttersubstanz, des *o*-Hydrazinobenzoessäure-anhydrids, gemäß der obigen Formel I eindeutig entschieden, da die ihm von Thode beigelegte Enolformel als identisch mit der des nicht existierenden Oxy-indazols (II) unmöglich ist. Ebenso fällt auch natürlich die Auffassung dieses Stoffes als „Benzo-isopyrazolon“ gemäß der obigen Formel II nach Thode dahin, weil diese Formel zugleich die der Enolform des Hydrazinobenzoessäure-anhydrids ist, und danach zwei gar nicht direkt ineinander überführbare, scharf gesonderte Stoffe im Verhältnis der Keto-Enol-Isomerie stehen würden. Endlich wird auch erklärt, warum sich das Bis-oxyindazol aus dem *o*-Amino-benzhydrazid durch Behandeln mit Chinolin bei 240^o, also bei Ausschluß von Wasser bildet; denn nur unter diesen Bedingungen kann das aus der Ketoverbindung primär entstandene Enol, das monomolare Oxy-indazol, polymerisiert werden, während es in wäßrig-alkalischer Lösung zum Salz der *o*-Hydrazinobenzoessäure aufgespalten werden würde.

Die angebliche „Struktur-Assoziation“ des Oxy-indazols besteht also nicht, weil letzteres überhaupt nicht besteht, sondern dimolares Bis-oxyindazol ist.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den γ -Oxy-chinolinen, die beim γ -Oxy-chinaldin am genauesten nachgeprüft wurden. Dasselbe ist nach G. Heller in Phenol monomolar, in Campher dimolar assoziiert

³⁾ B. 56, 2113 [1923].

und soll in Aceton sogar trimolar assoziiert sein. Nun ist allerdings, wie die Nachprüfung ergab, γ -Oxy-chinaldin in Phenol monomolar, und in Campher, selbst in verdünnten Lösungen, dimolar, aber in Aceton bestimmt nicht trimolar. Unter Berücksichtigung der sehr geringen Löslichkeit des Oxy-chinaldins in Aceton konnten die Bestimmungen nur in sehr verdünnten Lösungen vorgenommen werden und keinen Anspruch auf große Genauigkeit machen; sie ergaben aber übereinstimmend Werte, die sogar noch unter den für dimolare Assoziation berechneten lagen.

Dimolar assoziiert ist auch das einfache γ -Oxy-chinolin, das sogen. Kynurin, das ich der Freundlichkeit des Hrn. Kollegen Thomas verdanke, das freilich wegen seiner Schwerlöslichkeit in allen üblichen Lösungsmitteln nur in Campher untersucht werden konnte.

Dadurch, daß die Versuche, wonach Oxy-chinaldin in Aceton „trimolekular assoziiert“ sein soll, als unrichtig erwiesen sind, fällt die zweite Stütze von G. Hellers Annahme einer „Struktur-Assoziation“ dahin. Denn γ -Oxy-chinaldin und γ -Oxy-chinolin verhalten sich danach in Lösungen nicht wesentlich anders als Essigsäure, Alkohole und Phenole, die bekanntlich schon auch in den meisten nicht ionisierenden Lösungsmitteln assoziiert, aber in allen hydroxylhaltigen Lösungsmitteln ohne Ausnahme monomolar gelöst sind. Nur in Lösungen von Campher unterscheiden sich diese Verbindungen mit der Gruppe $-\text{C}(\text{OH})\text{:N}-$ von allen einfachen (stickstoff-freien) Phenolen, weil sie darin noch dimolar assoziiert bleiben, während nach den am Schluß anzuführenden Versuchen Phenole auch in Campher monomolar gelöst sind. Dieser Unterschied beruht wohl darauf, daß die Oxy-chinoline im homogenen Zustand viel fester assoziiert sind als die Phenole, worauf auch hinweist, daß sie sich erst bei höheren Temperaturen verflüssigen und daher auch den Lösungsmitteln einen größeren Widerstand zur Auflösung in monomolare Solvate entgegensetzen. Dann wäre aber auch dem Aceton eine stärker dissoziierend wirkende Kraft zuzuschreiben als dem Campher, worüber spätere Versuche Auskunft geben sollen. Aber auch die Tatsache, daß diese assoziierten γ -Oxy-chinoline mit der Gruppe $-\text{C}(\text{OH})\text{:N}-$ schwerer als die gewöhnlichen Hydroxylverbindungen in monomolare Solvate gespalten werden, bedeutet keinen prinzipiellen Unterschied der Assoziation. Denn auch bei stickstoff-freien Hydroxylverbindungen ist die Tendenz zur monomolaren Aufspaltung durch Lösungsmittel sehr verschieden. So sind zwar die meisten Phenole und Carbonsäuren in Lösungsmitteln wie Benzol dimolar gelöst; dagegen sind in diesem Medium Trinitrobenzoesäure⁴⁾ und Triphenyl-carbinol⁵⁾ nahezu, und Triphenyl-essigsäure nach neu ausgeführten Versuchen rein monomolar gelöst; so ist auch Trichlor-essigsäure im Unterschied zur Essigsäure nicht nur im Dampfzustand streng monomolar, sondern bildet in sauerstoff-freien Medien, bei Konzentrationen, in denen die Essigsäure dimolar gelöst ist, Gleichgewichte von dimolarer und viel monomolarer Säure. Hieraus geht also hervor, daß die im homogenen Zustand assoziierten Hydroxylverbindungen durch Lösungsmittel teils dimolar, teils monomolar (in Form von Solvaten) gelöst werden, daß also diese Eigenschaft, in Lösungen mehr oder minder leicht aufgespalten zu werden, allen normal assoziierten Stoffen zukommt, und von ihrer Struktur, obgleich noch nicht in durchsichtiger Weise, abhängig ist.

⁴⁾ v. Auwers, Ph. Ch. **21**, 337.

⁵⁾ W. Biltz, Ph. Ch. **29**, 249.

Für G. Hellers sogen. „Struktur-Assoziation“ als ein von der gewöhnlichen Assoziation angeblich wesentlich verschiedenes Phänomen gilt also dasselbe, wie für seine sogen. definierte enzymatische Synthese; beide sind als Deduktionen aus unrichtigen Versuchen abgeleitet und bestehen daher nicht.

Beschreibung der Versuche.

Bis- γ -oxyindazol, $C_{14}H_{12}O_2N_4$

(sogen. Benzo-isopyrazolon Thodes und γ -Oxy-indazol G. Hellers) wurde nach der Literaturangabe aus Anthranilsäure und Phosgen über die Zwischenprodukte Isatosäure-anhydrid und *o*-Amino-benzhydrazid dargestellt und gereinigt. Es schmilzt bei 206° unter Braunfärbung. Daß es entgegen den Angaben von G. Heller in allen Lösungsmitteln dimolar ist, also gar kein Beispiel für seine angebliche „Struktur-Assoziation“ darbietet, zeigen die folgenden, von Hrn. Dr. W. Meyer und Hrn. Dr. J. Riegerl ausgeführten Molekulargewichts-Bestimmungen, denen die unrichtigen G. Hellers kurz angefügt sind. Monomolare Werte sind auch von G. Heller nicht gefunden worden. Es ist nicht nur in Phenol, sondern auch in Campher dimolar, also nicht nach G. Heller trimolar.

Mol.-Gewichte $(C_7H_6ON_2)_n$; für $n = 1$ ber. 134; $n = 2$ ber. 268; $n = 3$ ber. 402. 0.1465 g und 0.1221 g Sbst. in je 20.50 g Phenol: $\Delta = 0.211^\circ$ und 0.169° . Gef. Mol.-Gew. 247 und 257.

0.0121 g Sbst. in 0.1848 g Campher: $\Delta = 11^\circ$. Gef. Mol.-Gew. 237 (nach G. Heller 382 und 421).

In reinem Aceton löst sich Bis-oxyindazol so schwer, daß das Mol.-Gew. in diesen sehr verdünnten Lösungen nur ungenau zu bestimmen war, aber dennoch gleichfalls auf die dimolare Formel hinwies.

0.1012 g und 0.1743 g Sbst. in je 15.48 g Aceton: $\Delta = 0.049^\circ$ und 0.068° . Gef. Mol.-Gew. 219 und 272.

G. Hellers irrige Angabe, daß sich ein schwerlösliches Aceton-Kondensationsprodukt bilde, dürfte vielleicht darauf zurückzuführen sein, daß unreines Aceton etwas Säure enthält, und deshalb das darin unlösliche Salz niederschlägt; wenigstens erhielten wir hierbei ein solches Salz, und zwar das Hydrochlorid $C_{14}H_{12}O_2N_4 \cdot 2 HCl$, das aus Bis-oxyindazol durch Phosphorpentachlorid, einfacher aber durch Salzsäuregas aus alkoholischer Lösung erhalten wird. Es schmilzt bei 255° (unt. Zers.), reagiert stark sauer und ließ sich wie freie Salzsäure mit Natron titrieren.

2 HCl ber. 21.4 %, gef. 20.9 %.

N-Diacetyl-bisoxyindazol, $C_{18}H_{16}O_4N_4$, vom Zersetzungspunkt 186° , das aus der Lösung in Essigsäure-anhydrid auskristallisiert, soll nach G. Heller in Phenol monomolar sein, ist aber darin, wie in Campher dimolar; nur sind die Bestimmungen in Phenol-Lösung etwas zu niedrig, vielleicht deshalb, weil dieses *N*-Diacetylderivat leicht unter Wasserabspaltung in das sogleich zu besprechende Anhydrid übergeht.

Mol.-Gewichte für $C_{18}H_{16}O_4N_4$ ber. 352; (für $C_9H_8O_2N_2$ ber. 176). 0.1173 g und 0.0944 g Sbst. in je 20.1 g Phenol: $\Delta = 0.140^\circ$ und 0.112° . Gef. Mol.-Gew. 300 und 302 (nach G. Heller 175).

0.0163 g und 0.0157 g Sbst. in 0.1842 g Campher: $\Delta = 9.5^\circ$ und 11.0° . Gef. Mol.-Gew. 373 und 366.

Bemerkenswert ist noch, daß diese Acetylverbindung nicht, wie ihre Muttersubstanz, mit Eisenchlorid eine Farbreaktion gibt, obgleich sie noch die beiden intakten Hydroxylgruppen enthält.

Für das aus dem *N*-Acetylderivat durch K ϕ chen mit Eisessig gebildete Anhydrid $C_{18}H_{14}O_3N_4$ vom Schmp. 188 $^{\circ}$ wurde die dimolare Formel G. Hellers bestätigt; nur ist es nicht, wie er annahm, ein äußeres, sondern ein inneres Anhydrid.

Mol.-Gew. für $C_{18}H_{14}O_3N_4$ ber. 334. 0.0234 g Sbst. in 0.2414 g Campher: $\Delta = 11.0^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 353.

Molekulargewichts-Bestimmungen von γ -Oxy-chinolinen.

γ -Oxy-chinolin (Kynurin) $(C_9H_7ON)_n$; Mol.-Gew. für $n = 1$ ber. 145; für $n = 2$ ber. 290. 0.0095 g und 0.0074 g Sbst. in 0.1462 g und 0.1186 g Campher: $\Delta = 9.2^{\circ}$ und 9.0 $^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 283 und 279.

γ -Oxy-chinaldin ist zwar, wie bestätigt wurde, in Phenol monomolar gelöst, und in Campher wie Kynurin dimolar assoziiert, aber nicht nach G. Hellers Angabe in den sehr verdünnten Lösungen von Aceton trimolar, sondern höchstens schwach dimolar assoziiert.

Mol.-Gewichte $(C_{10}H_9ON)_n$ für $n = 1$ ber. 159; $n = 2$ ber. 318; $n = 3$ ber. 477. 0.1571 g Sbst. in 20.60 g Phenol: $\Delta = 0.334^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 166 (nach G. Heller 185). 0.089 g und 0.0170 g Sbst. in 0.1205 g und 0.1820 g Campher: $\Delta = 9^{\circ}$ und 10.9 $^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 328 und 342 (nach G. Heller 328 und 468).

0.1192 g und 0.1501 g Sbst. in je 15.84 g Aceton: $\Delta = 0.060^{\circ}$ und 0.081 $^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 213 und 198 (nach G. Heller 512).

G. Hellers nur einmal, vielleicht nicht mit reinem Aceton ausgeführte Bestimmung, die den auf trimolar assoziiertes Oxy-chinaldin hinweisenden sehr hohen Wert des Mol.-Gew. von 513 ergeben hatte, ist also bestimmt unrichtig. Wohl aber scheint Oxy-chinaldin in diesen sehr verdünnten Acetonlösungen bereits etwas assoziiert zu sein; und da die Assoziation bekanntlich mit der Konzentration der Lösungen wächst, würde es vielleicht sogar in den (hier nicht herstellbaren) Acetonlösungen von der viel höheren Konzentration der Campherlösungen, ebenso wie in diesen auch dimolar assoziiert sein. Daß Oxy-chinaldin jedoch auch in solchen Lösungen von Campher noch dimolar ist, die so verdünnt sind wie die zur Molekulargewichts-Bestimmung nach der üblichen Gefrier- und Siedemethode verwendeten Lösungen, zeigt folgender Versuch:

0.0042 g Sbst. in 0.4107 g Campher: $\Delta = 1.4^{\circ}$. Gef. Mol.-Gew. 298.

Phenole und Benzoesäure sind aber in etwa gleich konzentrierten Campherlösungen nur monomolar gelöst, wie die folgenden Bestimmungen zeigen, von denen nur die Resultate angeführt sind.

<i>p</i> -Brom-phenol	Mol.-Gew. ber.	173	gef.	168
<i>p</i> -Kresol . . .	„ „	108	„	120
Thymol . . .	„ „	150	„	150
α -Naphthol .	„ „	144	„	146
Benzoesäure .	„ „	122	„	120

Endlich zeigen die von Hrn. Dr. v. Frank ausgeführten Molekulargewichts-Bestimmungen trisubstituierter Essigsäuren, daß zwar Trimethyl-essigsäure wie Essigsäure dimolar assoziiert ist, was annähernd auch für 2.4.6-Trimethyl-benzoesäure gilt. daß aber Triphenyl-essigsäure gar nicht assoziiert ist, und Trichlor-essigsäure hinsichtlich ihrer Assoziation zwischen beiden steht.

1. Trimethyl-essigsäure.

Mol.-Gewichte $(C_3H_7O_2)_n$; für $n = 1$ ber. 102; $n = 2$ ber. 204. 0.2105 g, 0.5530 g, 0.7350 g Sbst. in 17.6 g Benzol (kryoskopisch): $\Delta = 0.315^\circ$, 0.805° , 1.050° . Gef. Mol.-Gew. 182, 195, 199.

2. Trichlor-essigsäure.

Mol.-Gewichte $(C_2HO_2Cl_3)_n$ für $n = 1$ ber. 163.4; $n = 2$ ber. 326.8. 0.2820 g, 0.5533 g, 0.7863 g Sbst. in 17.6 g Benzol (kryoskopisch): $\Delta = 0.352^\circ$, 0.660° und 0.902° . Gef. Mol.-Gew. 228, 238 248.

0.2485 g, 0.5020 g, 0.8568 g Sbst. in 43.7 g Äthylenbromid: $\Delta = 0.244^\circ$, 0.502° , 0.841° . Gef. Mol.-Gew. 280, 275, 280.

0.4330 g und 1.7619 g Sbst. in 17.2 g Benzol (ebullioskopisch): $\Delta = 0.315^\circ$ und 1.107° . Gef. Mol.-Gew. 216 und 250.

1.0664 g und 2.3565 g Sbst. in 29.8 g Chloroform: $\Delta = 0.525^\circ$ und 1.080° . Gef. Mol.-Gew. 245 und 264.

3. Triphenyl-essigsäure

konnte wegen ihrer Schwerlöslichkeit nur in siedendem Äthylenbromid untersucht werden; sie ist darin völlig monomolar gelöst.

Mol.-Gew. $(C_{20}H_{16}O_2)_n$ für $n = 1$ ber. 288. 0.0892 g und 0.3375 g Sbst. in 43.4 g Äthylenbromid: $\Delta = 0.046^\circ$ und 0.176° . Gef. Mol.-Gew. 288 und 284.

Hrn. Dr. Walter Meyer danke ich hiermit bestens für seine Mitwirkung.

183. A. Hantzsch: Über Isatoid und sogen. Isatol.

(Eingegangen am 19. Februar 1925.)

Auf Grund der Ergebnisse der voranstehenden Arbeit und der Resultate der folgenden Untersuchung über die Reaktion von Benzoylchlorid auf Isatinsilber wird hiermit der bestimmte Nachweis erbracht, daß das nach G. Heller bei dieser Reaktion entstehende „Isatol“ trotz meines von ihm wiederholt bemängelten „Unvermögens, die betr. Versuche nachzuarbeiten“, ebensowenig ein Isomeres des Isatins ist, als G. Hellers angeblichen vier Isomere des Dimethyl-isatins existieren.

Das nach G. Heller durch Erwärmen von unreinem Isatinsilber mit Benzoylchlorid nur in sehr geringer Ausbeute entstehende und sehr schwer zu reinigende Isatol soll bei 194° schmelzen und „trimolekular assoziiert“ sein. Nach meinen mit Hrn. Dr. J. Riegerl ausgeführten Versuchen entsteht hierbei aus reinem Isatinsilber schon bei gewöhnlicher Temperatur in befriedigender Ausbeute ein dem „Isatol“ in allen Eigenschaften sehr ähnlicher Stoff, der sich von ihm im wesentlichen nur dadurch unterscheidet, daß er schon bei $178-182^\circ$ schmilzt und in allen Lösungsmitteln dimolar ist, also der Formel $C_{16}H_{10}O_4N_2$ entspricht. Derselbe ist der einfachste Repräsentant der bisher nur in Form seiner Monoalkyläther, der sogenannten Alkylisatoide bekannten, aus Isatin-O-alkyläthern entstehenden dimolaren Kondensationsprodukte des Isatins, also das einfache Isatoid; und zwar entweder das direkte Kondensationsprodukt der unbekanntenen Enolform des Isatins (I), ein Di-enol von der Formel II oder das zugehörige isomere Keto-Enol, das an Stelle des Kohlenstoff-Stickstoff-Vierringes die Gruppe III enthält. Daß die Isatoide in diesen Ketoformen existieren können, konnte auch chemisch dadurch nachgewiesen werden, daß der O-Methyläther des Isatoids, das so-