

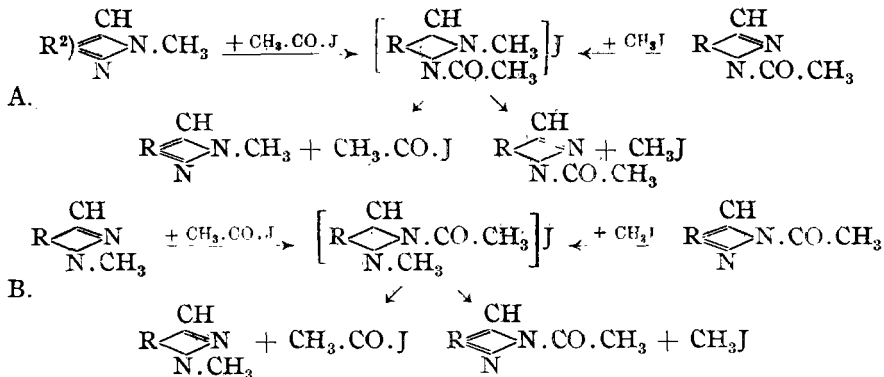
12. K. v. Auwers und H. G. Allardt:
Über *N,N'*-Methyl-acetyl-Derivate des Indazols.

(Eingegangen am 8. Dezember 1925.)

Im Folgenden berichten wir über einige Versuchsreihen, die seinerzeit zur Aufklärung der Konstitution der stabilen und labilen Acyl-indazole angestellt wurden. Das Ziel ist inzwischen auf anderem Wege erreicht worden¹⁾, doch können die hier mitzuteilenden Beobachtungen den aus der Synthese gewisser Acyl-indazole gezogenen Schlüssen zur Stütze dienen.

Bekanntlich lagern 1- und 2-Alkyl-indazole 1 Mol. Halogenalkyl in der Weise an, daß in den entstehenden Indazoliumsalzen die Alkyle auf beide Stickstoffatome verteilt sind. Gelang es, auch Säurehaloide an Alkyl-indazole anzulagern und umgekehrt Halogenalkyle an Acyl-indazole, so durfte man hoffen, durch Spaltung dieser quartären Verbindungen Aufschluß über den Ort des Acyls in den isomeren Acylderivaten des Indazols zu gewinnen. Voraussetzung war dabei, daß auch in diesen Anlagerungsprodukten ursprünglicher Substituent und Addend nicht am gleicher Stickstoffatom haften, und bei der Spaltung nicht ausschließlich der vermutlich lockerer gebundene Säurerest austrat.

Die folgenden Schemata mögen den diesen Versuchen zugrunde liegenden Gedankengang an einem bestimmten Beispiel veranschaulichen.



Das heißt: Besitzt die früher als 1-Acetyl-indazol aufgefaßte Substanz, die aus dem *o*-Acetyl-amino-benzaldoxim durch Wasser-Austritt entsteht, wirklich diese Konstitution, so sollte sie durch Zutritt von Jodmethyl in eine Verbindung übergehen, die auch durch Anlagerung von Acetyljodid an 2-Methyl-indazol aufgebaut werden könnte. Die „stereoisomeren“ 2-Acetyl-indazole müßten dagegen das Additionsprodukt B liefern, das auch aus 1-Methyl-indazol und Acetyljodid gewonnen werden sollte. Umgekehrt könnte das Anlagerungsprodukt A von Acetyljodid an 2-Methyl-indazol durch Spaltung zum Teil in das sogenannte 1-Acetylindazol vom Schmp. 170° übergehen, während das aus 1-Methyl-indazol und Acetyljodid entstehende Produkt B beim Zerfall das Auftreten der beiden „2-Acetyl-indazole“, oder zum mindesten des stabilen von ihnen erwarten ließe. Sind dagegen das

¹⁾ B. 58, 2081 [1925].

²⁾ R C₄H₄.

labile und stabile „2-Acetyl-indazol“ in Wirklichkeit strukturisomer, so bestand die Möglichkeit, daß sie sich aus den gleichfalls strukturisomeren *N*-Methyl-indazolen über deren Anlagerungsprodukte mit Acetyljodid nach Schema A und B gewinnen lassen würden.

Vorversuche zeigten, daß die Acetylhaloide mit den Methyl-indazolen zusammentreten; doch waren nur die Verbindungen mit dem Jodid für weitere Versuche geeignet, da die anderen zu leicht zerfielen. Es wurde daher dieses Jodid an die beiden Methyl-indazole angelagert, und zwar bei 100°, bei 50° und bei Zimmertemperatur. Im wesentlichen ergaben die Versuche Folgendes: Die aus 2-Methyl-indazol bei niedriger oder mäßig erhöhter Temperatur gewonnenen Präparate schmolzen unscharf in der Nähe von 90°. Gegen Wasser verhielten sie sich etwas verschieden: denn während das eine sich in wenig kaltem Wasser klar auflöste und beim Eindunsten der Lösung fast unverändert blieb, zerfiel das andere schon beim Verreiben mit Wasser in ein Gemisch von 2-Methyl-indazol und dem früher als stabiles 2-Acetyl-indazol aufgefaßten Körper vom Schmp. 41°. Die gleiche Spaltung erlitt das ersterwähnte Präparat, wenn man es mit Wasser erwärmte. Ebenso traten diese beiden Verbindungen als Spaltprodukte auf, wenn man die einzelnen Präparate unter vermindertem Druck destillierte; daneben entstand in einem Fall reichlich freies Indazol.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß dem Anlagerungsprodukt die im Schema A angenommene Formel zukommt, und die bei der Spaltung entstehende Acetylverbindung kein 2-, sondern ein 1-Derivat ist. Dazu stimmt, daß man aus dem Acetyl-indazol vom Schmp. 41° und Jodmethyl ein Additionsprodukt von ähnlichen Eigenschaften erhält, das durch Wasser und Destillation in derselben Weise zersetzt wird. Der früher als 1-Acetyl-indazol aufgefaßte Körper vom Schmp. 170° reagiert dagegen mit Jodmethyl in ganz anderer Weise³⁾. Auffallend ist nur, daß ein Gemisch der einerseits aus 2-Methyl-indazol und Acetyljodid, andererseits aus Acetyl-indazol (Schmp. 41°) und Jodmethyl gewonnenen Präparate tiefer schmolz als die Komponenten; möglicherweise lag dies aber an der Beschaffenheit des auf dem ersten Weg dargestellten Produktes, dessen einzelne Präparate sämtlich unscharf schmolzen und auch unter sich, wie oben bemerkt, kleine Verschiedenheiten aufwiesen.

Die Anlagerungsprodukte aus 1-Methyl-indazol und Acetyljodid fielen ebenfalls nicht immer vollkommen gleichartig aus, unterschieden sich aber scharf von den eben besprochenen Substanzen. Daß sie etwas höher schmolzen — bei etwa 95° — und in Mischung den Schmelzpunkt jener anderen Präparate stark herabdrückten, ist dabei weniger wichtig als die Tatsache, daß sie schon in der Kälte durch Wasser glatt in 1-Methyl-indazol und Essigsäure zerlegt wurden, bei der Destillation im Vakuum aber fast unverändert übergingen. Auch hieraus ergibt sich, daß das stabile Acetyl-indazol vom Schmp. 41° kein 2-Derivat ist; denn sonst hätte es aller Voraussicht nach bei der Spaltung dieses Anlagerungsproduktes, für das die Formel B in erster Linie in Frage kommt, entstehen müssen. Daß auch das labile Isomere vom Schmp. 106° bei dem Spaltprozeß nicht gefunden wurde, ist nicht wunderbar, da Säurereste am 2-Stickstoff des Indazols im allgemeinen nur locker haften, und daher eine Verseifung der 2-Acyllderivate leicht eintritt.

³⁾ B. 57, 1727 [1924].

Der Aufbau des Additionsproduktes B aus dem 2-Acetyl-indazol (106⁰) und Jodmethyl ließ sich leider nicht durchführen, da Anwendung höherer Temperatur ausgeschlossen war, bei Zimmertemperatur aber die Anlagerung nicht stattfand.

Ein scharfer Beweis für die Struktur der verschiedenen Acetyl-indazole ist durch die hier skizzierten Versuche nicht erbracht worden, da nicht feststeht, ob diese gemischten Acyl-alkyl-indazoliumverbindungen nach dem Muster der quartären Dialkyl-indazoliumsalze gebaut sind. Aber die Wahrscheinlichkeit hierfür ist groß, und dann folgt aus den Beobachtungen, im Einklang mit dem sicherer begründeten Ergebnis der kürzlich mitgeteilten Versuchsreihen, daß die früher als stabiles 2-Acetyl-indazol angesehene Verbindung das 1-Derivat ist. Ein direkter Beweis für die Konstitution des labilen Acetates vom Schmp. 106⁰ fehlt zwar bis jetzt, und es ist wünschenswert, daß diese Lücke ausgefüllt wird, jedoch bleibt für diesen Körper nur die Formel des 2-Acetyl-indazols übrig. Gestützt wird die neue Auffassung von dem Verhältnis der beiden Verbindungen zueinander noch dadurch, daß ähnliche Erscheinungen in der Reihe des Pyrazols mit Sicherheit auf Strukturisomerie der betreffenden Verbindungen zurückgeführt werden konnten⁴).

Im einzelnen bleiben allerdings noch kleine Unstimmigkeiten, auf die bereits hingewiesen wurde. Manche Beobachtungen erwecken den Eindruck, als ob die Anlagerungsprozesse unter verschiedenen Bedingungen zu einer etwas mehr oder weniger festen Bindung des Addenden an den Grundkörper führen könnten, so daß Verbindungen entstehen, deren Charakter zwischen dem eines molekularen Anlagerungsproduktes und dem eines einheitlichen quartären Salzes schwanken kann. Wir haben jedoch diese Verhältnisse nicht genauer untersucht, da dies für den Zweck der Arbeit nicht unbedingt erforderlich war.

Bemerkenswert ist die ungleiche Leichtigkeit, mit der die hier besprochenen Anlagerungsprodukte auf den verschiedenen Wegen entstehen. Die Addition von Acetyljodid an die beiden Methyl-indazole ist beim Arbeiten in kleinerem Maßstab bei Zimmertemperatur schon nach 1 Tag vollendet; eine Anlagerung von Jodmethyl an das 1-Acetyl-indazol findet dagegen unter den gleichen Bedingungen selbst im Laufe von Monaten so gut wie gar nicht statt. Ähnliche, wenn auch in der Regel weniger stark ausgeprägte Unterschiede findet man bekanntlich bei der mehrfachen Alkylierung von Acetessigester und verwandten Substanzen mit verschiedenen Alkylen, wo die Geschwindigkeit der Reaktion gleichfalls von der Reihenfolge abhängt, in der die Substituenten eingeführt werden.

Daß das 1-Methyl-2-acetyl-indazoliumjodid (B) im Gegensatz zu der isomeren Verbindung A bei hoher Temperatur so beständig ist oder nach vorhergehender Dissoziation vollkommen zurückgebildet wird, ist überraschend, da alle anderen bisher untersuchten Indazoliumderivate bei der Destillation in ihre Komponenten zerfallen, und höchstens eine partielle Wiedervereinigung im Destillat stattfindet. Die Beständigkeit jener Substanz ist um so auffälliger, als Säurereste, wie bereits bemerkt, am 2-Stickstoff lose zu haften pflegen, und auch in diesem Fall das Acetyl durch Wasser sofort abgespalten wird.

⁴) J. pr. [2] 110, 242 ff. [1925]; B. 58, 2072 [1925].

Versuche, Jodmethyl an andere Acyl-indazole anzulagern, hatten wenig Erfolg. Als man beispielsweise die isomeren *o*-Nitrobenzoyl-indazole mit der äquimolekularen Menge Jodmethyl 2 Tage im Rohr auf 100° erhitzte, blieb das stabile 1-Derivat völlig, das labile 2-Isomere zum Teil unverändert. Aus einem anderen Teil des Ausgangsmaterials war der Säurerest durch Methyl verdrängt worden, d. h. es war das 1,2-Dimethyl-indazoliumjodid entstanden. Dieses Salz bildete sich auch — neben anderen Produkten — als der Indazol-1-carbonsäureäthylester in gleicher Weise mit Jodmethyl behandelt wurde. Ein Anlagerungsprodukt konnte auch bei dieser Reaktion nicht gefaßt werden.

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-indazol und Acetyljodid.

a) 0.45 g 2-Methyl-indazol und 0.58 g Acetyljodid wurden 5 Stdn. im Rohr auf 100° erhitzt. Die entstandenen derben Krystalle schmolzen nach Waschen mit Äther und einmaligem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol bei 182° und erwiesen sich auch bei der Mischprobe als 1,2-Dimethyl-indazoliumjodid. Das ätherische Filtrat hinterließ beim Verdunsten ein Öl, das beim Reiben erstarrte und, mit Petroläther gewaschen, bei 39—41° schmolz. Auch die sonstigen Eigenschaften der Substanz zeigten, daß 1-Acetyl-indazol vorlag.

b) 1 g Methyl-indazol und 1.29 g Acetyljodid erwärmte man 1/2 Tag im Rohr auf 50°. Es hatten sich gelbbraune Krystalle gebildet, die man mit trockenem Äther erst verrieb und dann auskochte. Der ungelöste Rückstand wog 1.1 g, schmolz von 83° bis 91° und war sehr hygroskopisch. Auf Zusatz von Wasser ging die feste Masse in ein braunes Öl über, das man mit 2-n. Schwefelsäure schüttelte. Ein Teil blieb ungelöst, erstarrte beim Impfen mit 1-Acetyl-indazol, schmolz bei 40—41°, war also dieses stabile Acetyl-derivat. Aus der schwefelsauren Lösung setzte Lauge eine Base in Freiheit, die in ätherischer Lösung ein Pikrat gab, das roh bei 164—165° schmolz und sich als das Salz des 2-Methyl-indazols erwies.

Aus dem ätherischen Auszug vom Reaktionsprodukt konnte man in ähnlicher Weise die gleichen Substanzen: 1 Acetyl- und 2-Methyl-indazol isolieren.

Als man das Anlagerungsprodukt vom Schmp. 83—91° unter 15 mm Druck destillierte, gingen zwischen 135° und 250° teils ölige, teils krystallinische Produkte über. Man verrieb das gesamte Destillat mit 2-n. Salzsäure und arbeitete es nach dem oben gegebenen Muster auf. Wieder erhielt man die beiden mehrfach genannten Verbindungen.

c) Äquimolekulare Mengen von 2-Methyl-indazol und Acetyljodid gab man unter Eiskühlung zusammen und ließ das Gemisch in einem gut verkorkten Gefäß 1 Tag bei Zimmertemperatur im Exsiccator über Schwefelsäure stehen. Das steinharte Reaktionsprodukt verrieb man unter trockenem Äther und wusch es wiederholt mit dem gleichen Mittel aus. Es schmolz bei 82—90° und entsprach auch im übrigen der oben beschriebenen Substanz.

0.2267 g Sbst.: 7.53 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.1892 g Sbst.: 6.27 ccm n_{10} -AgNO₃.

C₁₀H₁₁ON₂J. Ber. J 42.0. Gef. J 42.2, 42.1.

In wenig kaltem Wasser löste sich dieses Anlagerungsprodukt klar auf und wurde beim Verdunsten über Phosphorpentoxyd zum größten Teil

zurückgewonnen, jedoch war der Schmelzpunkt auf 75–80° gesunken. Beim Erhitzen mit Wasser trat intensiver Geruch nach Essigsäure auf; nach dem Eindampfen blieb eine rotbraune Masse zurück, die ein Gemisch von viel 2-Methyl-indazol und wenig 1-Acetylderivat war. Zersetzte man das Additionsprodukt durch Pottasche, so schied sich unter Entwicklung von Kohlendioxyd ein Öl ab, das rasch erstarrte und als 2-Methyl-indazol identifiziert wurde.

Die Destillation des Anlagerungsproduktes im Vakuum (15 mm) verlief äußerlich ähnlich wie die vorige, jedoch bestand das Destillat zum großen Teil aus Indazol. Daneben konnten wieder sein 2-Methyl- und 1-Acetylderivat nachgewiesen werden.

1-Methyl-indazol und Acetyljodid.

Man ließ die beiden Stoffe bei 100°, bei 50° und bei Zimmertemperatur aufeinander einwirken. Bei den ersten beiden Versuchen entstand ein Körper, der roh bei 88–92°, mit Äther ausgekocht, bei 95–96° schmolz. Der Schmelzpunkt des in der Kälte gewonnenen Produktes lag anfangs bei 125–132°, war aber nach eintägigem Stehen der Substanz im Exsiccator gleichfalls auf etwa 95° herabgegangen. Gleich nach der Darstellung enthielt diese Substanz etwas mehr Jod, als sich für ein Anlagerungsprodukt aus den Komponenten berechnet.

0.3069 g Sbst.: 16.5 ccm n_{10} -AgNO₃. — 0.2561 g Sbst.: 8.82 ccm n_{10} -AgNO₃.
C₁₀H₁₁ON₂J. Ber. J 42.0. Gef. J 43.4. 43.7.

Die Präparate aus allen 3 Versuchen waren etwas weniger hygroskopisch als das Additionsprodukt aus 2-Methyl-indazol. Beim Verreiben mit Wasser zerfielen sie in Essigsäure und einen festen Körper, der durch schweflige Säure entfärbt und dann getrocknet wurde. Sein Schmelzpunkt (60–61°) und der seines Pikrates (134°) erwiesen, daß er 1-Methyl-indazol war.

Bei den verschiedenen Destillationsversuchen im Vakuum (15 mm) ging regelmäßig unter 140° nur wenig über; die Hauptmenge siedete konstant bei 144°, erstarrte zu einer rotbraunen, krystallinischen Masse vom Schmp. 89–92°, bzw. 92–95° und erwies sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial. Daneben war nur 1-Methyl-indazol in geringer Menge vorhanden.

1-Acetyl-indazol und Jodmethyl.

a) Ein Versuch bei 100° lieferte ein stark durch Perjodide verunreinigtes Produkt, das nicht näher untersucht wurde.

b) Äquimolekulare Mengen der beiden Stoffe — beispielsweise 5 g Acetylderivat und 4.43 g Jodmethyl — wurden 8 Tage im Rohr auf 50° erhitzt. Um befriedigende Ausbeuten zu erzielen, muß man sorgfältig vermeiden, daß beim Zuschmelzen des Rohrs Spuren von Wasser hineingelangen. Das feste Reaktionsprodukt schmolz nach dem Verreiben mit Äther bei 88–92°; der Jodgehalt wurde etwas zu niedrig gefunden.

0.1302 g Sbst.: 4.20 ccm n_{10} -AgNO₃. — C₁₀H₁₁ON₂J. Ber. J 42.0. Gef. J 40.9.

Durch kaltes Wasser wurde die Substanz zersetzt, wobei 1-Acetylindazol und 2-Methyl-indazol entstanden, die man durch Säure trennte und durch ihre Schmelzpunkte — die Base auch durch ihr Pikrat — identifizierte.

Als man das Anlagerungsprodukt unter 15 mm Druck destillierte, bestand das Destillat aus einem Gemisch von Indazol, 1-Acetyl- und 2-Methyl indazol.

c) Bei Zimmertemperatur hatten sich aus 5 g Acetyl-indazol im Laufe von $2\frac{1}{2}$ Monaten nur 0.06 g Anlagerungsprodukt gebildet. Der Versuch wurde daher abgebrochen.

2-Acetyl-indazol und Jodmethyl.

Wegen der geringen Beständigkeit dieser Acetylverbindung konnte ein Kondensationsversuch nur bei Zimmertemperatur ausgeführt werden. Nach $2\frac{1}{2}$ Monaten war aus 3–4 g Ausgangsmaterial 0.1 g einer Substanz entstanden, die nach dem Umkrystallisieren aus absol. Alkohol bei 176–180° schmolz und sich als nicht ganz reines Dimethyl-indazoliumjodid erwies.

Marburg, Chemisches Institut.

18. K. v. Auwers und H. G. Allardt: Über Indäzyl-fettsäuren.

(Eingegangen am 8. Dezember 1925.)

Erhitzt man Indazol mit Brom-essigsäure- oder α -Brom-propionsäure-äthylester auf 100–120°, so erhält man, wie bei der Einwirkung von Alkylhaloiden, so gut wie ausschließlich 2-Derivate; bei höheren Temperaturen treten jedoch neben ihnen oder sogar als Hauptprodukte die 1-Isomeren auf. In Gegenwart von Alkali entstehen, gleichfalls nach bekannten Analogien, beide Arten von Verbindungen nebeneinander. Diese Indäzyl-fettsäure-ester sind basischer als die Indäzyl-1-carbonsäure-ester¹⁾; denn sie bilden nicht nur mit Mineralsäuren Salze — die durch Wasser gespalten werden —, sondern auch Pikrate, wozu jene Carbonsäure-ester oder Indäzyl-ameisensäure-ester nicht fähig sind. Während die freie Indäzyl-1-carbonsäure nicht beständig ist, sondern sofort in Kohlendioxyd und Indazol zerfällt, lassen sich die homologen α -Indäzyl-fettsäuren ohne Schwierigkeit durch Verseifen ihrer Ester gewinnen. Sie können aus Wasser umkrystallisiert werden und schmelzen, wie die aliphatischen Aminosäuren, sehr hoch. Oberhalb ihres Schmelzpunktes spalten sie Kohlendioxyd ab und gehen dabei in die entsprechenden Alkyl-indazole über. Diese Zersetzung verläuft bei den 2-Säuren leichter und glatter als bei den 1-Isomeren. Die Ester der Indäzyl-fettsäuren sieden, wie die Indazol-carbonsäure-ester, in der Regel unzersetzt.

Aus Indazol und α -Brom-isobuttersäure-äthylester, die erst bei etwa 140° miteinander reagierten, erhielt man nicht den erwarteten Ester, sondern eine Base, die sich bei der näheren Untersuchung als 2-Äthyl-indazol erwies. Ob diese Verbindung ihre Entstehung einer Spaltung primär gebildeten α -[Indäzyl-2]-isobuttersäure-esters verdankt, ähnlich wie aus dem Zerfall von Indazol-carbonsäure-estern Alkyl-indazole hervorgehen, ist zweifelhaft. Näher liegt wohl der Gedanke, daß der entstehende Brom-

¹⁾ Daß diese früher als 2-Derivate angesehenen Substanzen in Wirklichkeit 1-Verbindungen sind, ist inzwischen von Hrn. Dr. Frese durch besondere Versuche festgestellt worden.