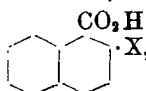


144. K. v. Auwers und R. Dereser: Über Alkylderivate der Indazol-carbonsäure-(3).

(Eingegangen am 10. Mai 1919.)

Die Indazol-carbonsäure-(3) liefert wie das Indazol und seine Homologen (vergl. voranstehende Mitteilung) bei der Alkylierung je nach dem angewandten Verfahren 1- oder 2-Alkylderivate oder Gemische der Isomeren; auch die Natur des Alkyls spielt eine Rolle beim Verlauf des Prozesses, so daß die Verhältnisse mannigfaltiger sind als bei den einfachen Indazolen. Glücklicherweise bietet das verschiedene Verhalten der Alkylindazol-carbonsäuren bei der Veresterung einen sicheren Anhalt für die Bestimmung ihrer Konstitution und gleichzeitig ein Mittel zur Zerlegung der Gemische von Isomeren.

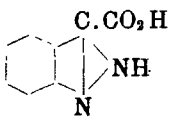
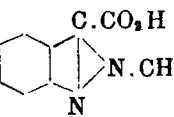
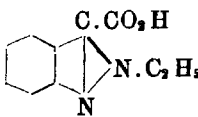

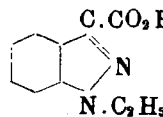
Die Stammsäure läßt sich durch Erhitzen mit Alkoholen und Schwefelsäure glatt verestern; ebenso vollständig ist die Esterifizierung, wenn man die Säure mit 3-proz. methyl- oder äthylalkoholischer Salzsäure einige Stunden kocht. Von den isomeren Alkylierungsprodukten verhält sich die eine Reihe gerade so; die andere aber wird auch bei andauerndem Erhitzen mit Esterifizierungsgemischen höchstens spurenweise verestert. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese der Veresterung widerstrebenden Säuren die 2-Alkylderivate sind, denn sie entsprechen in ihrem Bau beispielsweise den in β -Stellung substituierten α -Naphthoesäuren von der Form

 CO_2H
 $\cdot\text{X}$, die sich bekanntlich gleichfalls nicht nach dem Fischer-schen Verfahren verestern lassen. In den leicht esterifizierbaren Isomeren liegen demnach die 1-Alkylverbindungen vor.

Will man die Ester der 2-Alkyl-indazol-carbonsäuren-(3) darstellen, so kann man entweder, wie in analogen Fällen, die Silber-salze der freien Säuren oder die Silberverbindungen der Säureester mit Jodalkylen behandeln (vergl. unten).

Daß die leicht entstehenden Ester der Indazol-carbonsäure und ihrer 1-Alkyl-Derivate auch leicht verseift werden, die sich schwer bildenden Ester der 2-Alkylverbindungen dagegen schwer, entspricht bekannten Regelmäßigkeiten.

Die von uns dargestellten Verbindungen erhalten auf Grund der gegebenen Darlegungen folgende Formeln:

| | | |
|--|---|--|
|  <p>Indazol-carbonsäure-(3) Schmp. 260—261° Methylester: Schmp. 168—169° Äthylester: Schmp. 136—137°.</p> |  <p>2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) Schmp. 224—225° Methylester: Schmp. 61—62°.</p> |  <p>2-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) Schmp. 180—181° Äthylester: Schmp. 47—48° Sdp. 179—181° (11'').</p> |
| — |  <p>1-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) Schmp. 213—214° Methylester: 75—77°.</p> |  <p>1-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) Schmp. 162—163° Äthylester: Öl Sdp. 190—192° (10'').</p> |

Das Verfahren, nach dem sich die 2-Alkylderivate der Indazole am besten darstellen lassen: Erhitzen der Basen mit Jodalkylen im Rohr auf 100°, ist auf die Indazol-carbonsäure nur in beschränktem Maß anwendbar. Die freie Säure setzt sich bei 100° mit Jodalkylen nicht um; geht man aber mit der Temperatur höher, so entstehen jodhaltige Produkte, es findet also neben Substitution eine Anlagerung von Jodalkyl statt.

Etwas besser verläuft die Reaktion bei den Estern der Indazol-carbonsäure. Beispielsweise entsteht aus dem Indazol-carbonsäure-(3)-methylester und Jodmethyl bei 100° ein Gemisch des in 2-Stellung methylierten Esters und der zugehörigen freien 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3), indem der bei der Umsetzung gebildete Jodwasserstoff einen Teil des Esters verseift. Man erhält etwa gleiche Mengen beider Substanzen. Bei höherer Temperatur bilden sich wieder Anlagerungsprodukte, anscheinend unter gleichzeitiger Abspaltung des Carboxyls, doch sind diese Vorgänge noch nicht genauer untersucht worden.

Der Äthylester der Indazol-carbonsäure-(3) und Jodäthyl reagieren im Gegensatz dazu bei 100° ebensowenig miteinander wie die freie Säure und Halogenalkyl; hier scheinen sterische Gründe mitzusprechen.

Glatt lassen sich die 2-Alkylderivate der Indazol-carbonsäure gewinnen, wenn man die Säure in warmer Natronlauge mit Dimethyl- oder Diäthylsulfat behandelt. Die isomeren 1-Derivate entstehen dabei entweder gar nicht oder nur in ganz untergeordneter Menge. Dagegen wurde bei einem Versuch, den Methylester der

Indazol-carbonsäure in gleicher Weise zu methylieren, ein Säuregemisch erhalten, das neben der 2-Methyl-säure auch das 1-Methyl-Derivat enthielt. Sollte dies regelmäßig der Fall sein, so würde man auch hierin wohl einen Einfluß räumlicher Verhältnisse zu erblicken haben.

Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Indazol-carbonsäure in Form ihres Methylesters durch Diazomethan gleichfalls ausschließlich in die 2-Methyl-Verbindung verwandelt wird. Man darf daraus den Schluß ziehen, daß sich in der Säure das Wasserstoffatom des stickstoffhaltigen Ringes in der 2-Stellung befindet, die Säure sich also von der gebräuchlichen Indazolformel ableitet, so wie es in der oben stehenden Zusammenstellung zum Ausdruck gebracht ist.

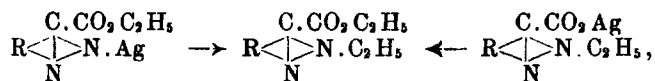
Die weitere Folgerung, daß entsprechend auch dem Indazol selber die Formel mit dem Dreiring zukommt, liegt nahe, ist aber nicht zwingend; bei einem Versuch, die Base mit Diazomethan zu methylieren, wurde sie unverändert zurückgewonnen, doch sollen weitere Versuche in dieser Richtung angestellt werden.

Bei den Alkylierungsversuchen mit Natrium-methylat oder -äthylat und Jodalkyl wurden in der Regel Gemische gewonnen, ähnlich wie bei den Indazolen, doch stehen die Ergebnisse nicht völlig im Einklang miteinander. Aus dem Indazol-carbonsäure-(3)-methylester, Jodmethyl und Natriummethylat entstand als Hauptprodukt der Methylester der 1-Methyl-indazol-carbonsäure-(3). Dies entspricht vollkommen den Beobachtungen beim Indazol und dessen Homologen. Als aber der Versuch mit dem Äthylester der Indazol-carbonsäure wiederholt wurde, erhielt man ein Produkt, das sich durch Verseifung und darauf folgende partielle Esterifizierung (vergl. Versuche) zerlegen ließ und dabei etwa $\frac{2}{3}$ 2-Methyl-Derivat und $\frac{1}{3}$ 1-Methyl-Verbindung lieferte. Umgekehrt bestand das aus Indazol-carbonsäure-(3)-äthylester, Jodäthyl und Natriumäthylat gewonnene Säuregemisch nur zu etwa $\frac{1}{4}$ aus dem 2-Äthylderivat und zu $\frac{3}{4}$ aus dem 1-Isomeren.

Der Unterschied in dem Verlauf der beiden letzten Versuche ist verständlich, wenn man die verschiedene Raumerfüllung von Methyl und Äthyl berücksichtigt; das abweichende Ergebnis des ersten Versuches läßt sich dagegen vorläufig nicht erklären; möglicherweise ist es durch unbeabsichtigte und unerkannte Verschiedenheiten der Reaktionsbedingungen verursacht worden. Genaueres würde sich hierüber nur durch eine systematische Untersuchung feststellen lassen, doch liegt hierzu keine besondere Veranlassung vor. Denn wesentlich ist nur die Tatsache, daß aus der Indazol-carbonsäure mit dem Dreiring bei dieser Alkylierungsmethode neben den »normalen« Alkylierungs-

produkten, ähnlich wie bei den Indazolen, unter Auflösung des Dreirings auch die früher als Isindazol-Verbindungen bezeichneten 1-Derivate entstehen. In welchem Mengenverhältnis sich im einzelnen Fall die Isomeren bilden, ist demgegenüber eine Frage von untergeordneter Bedeutung.

Benutzt man für die Alkylierung der Indazol-carbonsäureester nicht deren Natriumsalze, sondern die Silbersalze, so bekommt man die 2-Methyl-Derivate. Beispielsweise wurde aus dem Silbersalz des Indazol-carbonsäure-(3)-äthylesters und Jodäthyl glatt derselbe Ester gewonnen, der bei der Behandlung des Silbersalzes der 2-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) mit Jodäthyl entsteht:



während, wie bemerkt, derselbe Ester bei der Äthylierung in Gegenwart von Natriumäthylat nur zum kleinen Teil in die 2-Äthyl-Verbindung verwandelt wird.

Welche Methoden sich für die Darstellung der einzelnen Methyl- und Äthyl-Derivate der Indazol-carbonsäure am besten eignen, ergibt sich aus den vorstehenden Darlegungen von selber; es braucht daher nicht weiter darauf eingegangen zu werden.

Über die Eigenschaften der besprochenen Verbindungen sei noch folgendes bemerkt:

Die Ester der Indazol-carbonsäure-(3) und ihrer verschiedenen Homologen destillieren ohne Zersetzung, die freien Säuren spalten dagegen bei höherer Temperatur Kohlendioxyd ab und liefern die zugehörigen Indazole. Es lassen sich auf diese Weise völlig einheitliche Präparate der isomeren Alkyl-indazole herstellen; gleichzeitig kann man auf diese Weise die auf anderem Wege (vergl. voranstehende Mitteilung) erschlossene Struktur der Isomeren bestätigen, wie später näher dargelegt werden soll.

Die 1-Alkyl-indazol-carbonsäuren-(3) spalten schon beim Schmelzen lebhaft Kohlendioxyd ab, die 2-Derivate aber erst bei stärkerem Erhitzen. Bei den beiden methylierten Säuren ist dieser Unterschied nicht groß, sehr beträchtlich dagegen bei den Äthyl-Derivaten, denn während die 2-Äthyl-Verbindung bei 180—181° unter starker Gasentwicklung schmilzt, beginnt das bei 162—163° schmelzende Isomere erst etwa 100° höher sich stärker zu zersetzen.

Von den Äthylestern der beiden Äthyl-indazol-carbonsäuren-(3) siedet das 1-Derivat etwa 10° höher als das Isomere, während umgekehrt von den alkylierten Indazolen die 1-Verbindungen einen wesentlich niedrigeren Siedepunkt besitzen als die 2-Derivate. Vermutlich

hängt dieser Unterschied damit zusammen, daß im Molekül der 1-Alkyl-indazol-carbonsäuren die Carboxylgruppe mit der Doppelbindung des stickstoffhaltigen Ringes ein konjugiertes System bildet.

Die Erwartung, daß sich aus dem gleichen Grunde die in 1-Stellung alkylierten Indazol-carbonsäuren-(3) vielleicht leichter reduzieren lassen würden, als dies im allgemeinen bei Indazolderivaten der Fall ist, hat sich nicht erfüllt. Das 1-Methyl-Derivat wird selbst durch siedenden Amylalkohol und Natrium nicht verändert. Die entsprechende Äthyl-Verbindung ist gegen Natrium und siedenden Äthylalkohol gleichfalls beständig; kocht man sie mit Amylalkohol und Natrium, so wird sie zwar angegriffen, erleidet aber unter diesen Bedingungen anscheinend tiefergreifende Veränderungen.

Versuche.

Indazol-carbonsäure-(3).

Zur Darstellung dieser Verbindung benutzten wir das von Schad¹⁾ angegebene Verfahren. Folgende Arbeitsweise hat sich bewährt:

20 g gereinigtes Isatin²⁾ löst man unter Erwärmen in 60 ccm $\frac{1}{2}$ -Natronlauge und 40 ccm Wasser, filtriert nötigenfalls, fügt 10 g Natriumnitrit in 40 ccm Wasser hinzu, gießt das auf 0° abgekühlte Gemisch auf einmal in 300 ccm gleichfalls auf 0° gekühlter $\frac{1}{2}$ -Schwefelsäure und leitet nunmehr, ohne eine geringe graugrüne, harzige Ausflockung zu berücksichtigen, unter häufigem Umschütteln Schwefeldioxyd bis zur Sättigung ein. Gießt man darauf die filtrierte, goldgelbe Lösung in eine gekühlte Auflösung von 48 g Zinnchlorür in 100 ccm konzentrierter reiner Salzsäure, so scheidet sich, namentlich beim Kratzen der Gefäßwände mit einem Glasstab, sofort die Indazol-carbonsäure als hellgelbes, krystallinisches Pulver ab. Man läßt einige Stunden stehen, filtriert, wäscht gründlich mit Wasser aus und trocknet auf dem Wasserbade. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt, das zwischen 250° und 255° zu schmelzen pflegt, beträgt durchschnittlich 16 g = 73% der Theorie.

Schad hat bereits angegeben, daß die Substanz hartnäckig Zinn zurückhält und empfiehlt zur Reinigung häufiges Umkrystallisieren aus Eisessig. Rascher und mit geringeren Verlusten kommt man zum

¹⁾ B 26, 216 [1893].

²⁾ Für gütige Überlassung von Präparaten dieser Verbindung sagen wir den Elberfelder Farbenfabriken, den Höchster Farbwerken und der Firma Leopold Cassella & Co. verbindlichsten Dank. — Technisches Isatin wurde vor der Verwendung in Natronlauge gelöst und durch fraktionierte Fällung mit Salzsäure von harzigen Verunreinigungen befreit.

Ziel, wenn man Nitrobenzol als Krystallisationsmittel benutzt. Auch der Umweg über die leicht zu reinigenden Ester der Säure ist empfehlenswert.

Die reine Säure schmilzt bei 260—261°; Schad fand den ähnlichen Schmelzpunkt 258—259°.

Methylester. Rohe Indazol-carbonsäure-(3) wird mit der 5—6-fachen Menge Methylalkohol und der Hälfte ihres Gewichtes konzentrierter Schwefelsäure 2 Stunden gekocht. Man destilliert den Alkohol etwa zur Hälfte ab, gibt Wasser und Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzu und verreibt den als feines, schwach gelbes Pulver ausgefallenen Ester mit dünnem Ammoniak, um Reste unveränderter Säure zu entfernen. Die Ausbeute beträgt etwa 80 % der Theorie.

Aus einem Gemisch von Benzol und Benzin krystallisiert der Ester in weichen, fast farblosen Schüppchen, die bei 168—169° schmelzen. Der Körper ist sehr leicht löslich in Aceton und Chloroform, leicht in Alkohol, Eisessig und heißem Benzol, schwer in Äther, fast unlöslich in Benzin und heißem Wasser. Von Ammoniak, Soda-lösung und Salzsäure wird er nicht aufgenommen, wohl aber von verdünnter Natronlauge, namentlich in fein verteiltem Zustande.

0.1912 g Subst.: 27.3 ccm N (13.5°, 731 mm).

$C_8H_8O_3N_2$. Ber. N 15.9. Gef. N 16.1.

Äthylester. Wird entsprechend wie der Methylester dargestellt und ähnelt ihm in jeder Beziehung. Aus 50-proz. Alkohol krystallisiert er in derben, gelben, glänzenden Nadeln vom Schmp. 136—137°. Schüttelt man eine ätherische Lösung des Esters mit konzentrierter Natronlauge, so scheidet sich ein schwer lösliches Natriumsalz krystallinisch ab.

0.1591 g Subst.: 20.8 ccm N (15°, 750 mm).

$C_{10}H_{10}O_3N_2$. Ber. N 14.7. Gef. N 15.0.

Methylierung der Indazol-carbonsäure-(3).

Mit Jodmethyl im Rohr.

a) Als 1 g rohe Säure mit 5 g Jodmethyl 4 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt worden war, wurde das Ausgangsmaterial im wesentlichen unverändert zurückgewonnen. Bei einer Temperatur von 120—145° entstand ein jodhaltiges Produkt, das vorläufig nicht weiter untersucht wurde.

b) Darauf wurde der Methylester der Säure mit der doppelten Menge Jodmethyl 4 Stunden im Rohr auf 100° erhitzt. Das von überschüssigem Jodmethyl befreite, halb krystallinische, halb ölige Reak-

tionsprodukt nahm man in Äther auf und schüttelte erst mit Thio-sulfatlösung, dann mit konzentrierter Sodalösung durch. Aus dem alkalischen Auszug fällte Salzsäure eine krystallinische Substanz, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 224—225° unter Zersetzung schmolz und die freie 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) darstellte.

0.1860 g Sbst.: 0.4200 g CO₂, 0.0780 g H₂O.

C₉H₈O₂N₂. Ber. C 61.3, H 4.6.

Gef. » 61.6, » 4.7.

Die Verbindung bildet fettglänzende, kleine Schüppchen; sie löst sich leicht in Äther, Aceton, Chloroform, heißem Alkohol und Eisessig, schwer in Benzol, fast gar nicht in Benzin. Von Wasser wird sie auch in der Hitze nur spärlich aufgenommen.

Neben dieser Säure war ein Öl entstanden, das beim Verdunsten der ätherischen Lösung hinterblieb und bei längerem Stehen z. T. zu drusig verwachsenen Nadelchen erstarrte. Durch gelindes Erwärmen mit alkoholischer Lauge wurde es zu der eben beschriebenen Säure verseift, stellte also deren Methyl ester dar.

Um etwas größere Mengen dieses Esters in reinem Zustande zu gewinnen, verwandelte man die Säure in ihr Silbersalz, ein schwach gelblich gefärbtes Pulver, und digerierte dieses in ätherischer Aufschlammung mit Jodmethyl am Rückflußkühler. Das Filtrat vom Jodsilber wurde mit Sodalösung durchgeschüttelt, dann eingedunstet und der feste Rückstand aus Leichtbenzin umkrystallisiert.

Der Körper bildet gelbliche Schüppchen von schwachem Glanz, die bei 61—62° schmelzen. In den gebräuchlichen organischen Mitteln ist er leicht löslich.

0.1243 g Sbst.: 0.2864 g CO₂, 0.0610 g H₂O.

C₁₀H₁₀O₂N₂. Ber. C 63.1, H 5.3.

Gef. » 62.9, » 5.5.

c) Wurde der Indazol-carbonsäure-(3)-methylester mit Jodmethyl statt auf 100° auf 110—130° erhitzt, so entstand als Hauptprodukt eine jodhaltige Substanz vom Schmp. 188°, deren weitere Untersuchung noch aussteht.

Mit Jodmethyl und Alkali.

a) 7 g Indazol-carbonsäure-(3)-methylester wurden mit 0.9 g Natrium und 5.6 g Jodmethyl in Methylalkohol 2½ Stdn. am Rückflußkühler unter Quecksilberschluß gekocht. Die neutral gewordene Lösung wurde etwa zur Hälfte eingedampft, das darauf durch Wasser ausgeschiedene Öl in Äther mit Thiosulfat und Soda behandelt, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich durch Verdampfen des Äthers soliert. Im Exsiccator über Schwefelsäure erstarrte der ölige Rück-

stand allmählich zu einer harten Krystallmasse, die sich aus Leichtbenzin (Sdp. 70—80°) umkrystallisieren ließ.

Farblose, flache Nadeln vom Schmp. 75—77°. Leicht löslich in den gebräuchlichen organischen Mitteln mit Ausnahme von Benzin.

0.1625 g Subst.: 0.3746 g CO₂, 0.0758 g H₂O.

C₁₀H₁₀O₂N₂. Ber. C 63.1, H 5.3.

Gef. • 62.9, » 5.2.

Der Körper ist isomer mit dem oben beschriebenen Methylierungsprodukt vom Schmp. 61—62°, d. h. er ist der 1-Methyl-indazol-carbonsäure-(3)-methylester.

b) Als Beispiel für die Gewinnung beider isomeren Methyl-indazol-carbonsäuren nebeneinander diene folgender Versuch:

10 g roher Indazol-carbonsäure-(3)-äthylester, 1.2 g Natrium und 7.4 g Jodmethyl in zusammen 90 ccm Methylalkohol wurden 3 Stdn. miteinander gekocht. Das in üblicher Weise abgeschiedene ölige Reaktionsprodukt schüttelte man in ätherischer Lösung mit Thiosulfat und dann mit 2-proz. Natronlauge, um etwa noch vorhandenes Ausgangsmaterial zu entfernen. Darauf wurde das Estergemisch durch $\frac{1}{2}$ -ständiges Erwärmen mit einer Lösung von 4 g Ätznatron in 20 ccm Wasser und der zur Lösung erforderlichen Menge Methylalkohol verseift, der Alkohol alsdann abdestilliert, die Lösung mit Tierkohle gekocht und schließlich mit Salzsäure angesäuert. Das abgeschiedene Gemisch der Säuren war anfangs ölig, wurde aber bald fest und schmolz bei ungefähr 190°.

Durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol ließ sich daraus nur ein Teil der 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) in reiner Form isolieren; aus den Mutterlaugen fielen immer wieder Gemische vom ursprünglichen Schmelzpunkt aus. Das Säuregemisch wurde daher mit 50 ccm Methylalkohol und 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure $1\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Beim Erwärmen schieden sich reichliche Mengen der unveränderten 2-Methyl-indazol-carbonsäure aus, die abfiltriert wurden. Aus dem Filtrat destillierte man den Alkohol zur Hälfte ab, verdünnte mit Wasser, nahm den entstandenen Niederschlag in Äther auf und schüttelte diese Lösung mehrfach mit Ammoniak durch. Beim Ansäuern der zuvor eingeeengten Lösung fiel der Rest der 2-Methylsäure aus. Einmaliges Umkrystallisieren aus Alkohol genügte, um die gesamte Menge der Säure auf den richtigen Schmelzpunkt 224—225° zu bringen.

Die Identität dieses Präparates mit dem aus Indazol-carbonsäure-(3)-methylester und Jodmethyl im Rohr erhaltenen wurde durch die Mischprobe festgestellt.

Der mit Ammoniak durchgeschüttelte ätherische Auszug hinterließ beim Eindunsten den Methylester der 1-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) als rasch erstarrendes Öl. Das Produkt wurde in der oben angegebenen Weise verseift. Die erhaltene Säure schmolz anfangs bei 206°; nach 5-maligem Umkrystallisieren aus 30-proz. Alkohol war der Schmelzpunkt bei 213—214° konstant geworden.

Die Säure bildet feine, verfilzte Nadelchen und ist in den meisten organischen Mitteln leicht löslich, jedoch schwer in Benzin. Von heißem Wasser wird sie leichter aufgenommen als das 2-Methyl-Derivat.

0.1363 g Subst.: 0.3067 g CO₂, 0.0574 g H₂O.

C₉H₈O₃N₂. Ber. C 61.3, H 4.6.

Gef. » 61.4, » 4.7.

Mit Dimethylsulfat und Natronlauge.

a) Reine Indazol-carbonsäure-(3) wurde unter Erwärmen in verdünnter Natronlauge gelöst und die warm gehaltene Lösung unter Zusatz von etwas Methylalkohol mit überschüssigem Dimethylsulfat geschüttelt. Die Umsetzung verlief ziemlich rasch. Der entstandene Ester wurde alsdann durch anhaltendes Kochen mit überschüssiger Lauge verseift. Beim Ansäuern schied sich die methylierte Säure in gelblichen Krystallflittern ab und schmolz in der Regel gegen 220°, nach einmaligem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 225—226°. Es entsteht also bei dieser Arbeitsweise so gut wie ausschließlich 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3).

b) Behandelt man den Methylester der Indacol-carbonsäure-(3) in der gleichen Weise mit Dimethylsulfat, schüttelt das Reaktionsprodukt mit Ammoniak, um etwa noch vorhandenes Ausgangsmaterial zu entfernen, und verseift zum Schluß die Substanz durch längeres Kochen mit starker Lauge und Alkohol, so fällt auf Zusatz von Säure gleichfalls ein krystallinischer Niederschlag aus, der jedoch zwischen 190° und 200° schmilzt und als ein Gemisch der beiden methylierten Säuren anzusehen ist.

Mit Diazomethan.

a) Eine ätherische Lösung von Diazomethan, aus 1.2 ccm Nitroso-[methyl-urethan] bereitet, versetzte man mit einer Auflösung von 1 g Indazol-carbonsäure-(3)-methylester in ungefähr 80 ccm Äther und ließ das Gemisch in einem durch ein Chlorcalcium-Rohr verschlossenen Kölbchen 8 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Beim Verdunsten der Lösung schieden sich an der Gefäßwand schöne Krystalle ab, die als unverändertes Ausgangsmaterial erkannt wurden. Am Boden des Gefäßes blieb jedoch in der Hauptsache ein hellgelbes Öl zurück, das

beim Verseifen mit alkoholischer Lauge eine Säure lieferte, die roh bei 220° schmolz und sich als annähernd reine 2-Methyl-indazol-carbonsäure-(3) erwies.

b) Bei einer Wiederholung des Versuches wurde die ätherische Lösung zunächst zur Entfernung unveränderten Indazol-carbonsäure-esters mit 2-proz. Natronlauge durchgeschüttelt und erst dann eingedunstet. Wieder wurde durch Verseifen des Rückstandes eine Säure gewonnen, die anfangs bei 218—220°, einmal umkrystallisiert aber scharf bei 225—226° schmolz und gemischt mit dem 2-Methylderivat keine Schmelzpunktserniedrigung erlitt.

Äthylierung der Indazol-carbonsäure-(3).

Mit Jodäthyl und Alkali.

10 g Indazol-carbonsäure-(3)-äthylester, 1.2 g Natrium und 8.2 g Jodäthylat in zusammen 90 ccm absol. Alkohol wurden 3 Std. unter Rückfluß gekocht. Die Abscheidung des Rohproduktes, seine Reinigung mit Thiosulfat und Natronlauge und schließliche Verseifung wurden in derselben Weise durchgeführt wie bei dem entsprechenden Methylierungsversuch. Das erhaltene Säuregemisch erhitzte man mit 60 ccm 3-proz. alkoholischer Salzsäure auf dem Wasserbad, destillierte den Alkohol zum größten Teil ab, nahm das durch Wasser ausgefällte Reaktionsprodukt in Äther auf, schüttelte die Lösung mit Soda durch, verdampfte zur Trockne und verseifte das hinterbliebene bräunliche Öl mit alkoholischer Lauge.

Aus dem Sodaauszug, der das bei der Veresterung unverändert gebliebene Äthylderivat enthielt, fiel beim Ansäuern in geringer Menge eine anfangs ölig, aber bald krystallinisch erstarrende Säure, die dreimal aus Benzol und einmal aus siedendem Wasser umkrystallisiert wurde.

Diese Verbindung, die 2-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3), schmilzt bei 180—181°, krystallisiert in winzigen Blättchen und ist in den meisten Mitteln leicht löslich, schwer in Benzin und in heißem Wasser. 50-prozentige Essigsäure ist für sie ein gutes Krystallisationsmittel.

0.1431 g Sbst.: 0.3310 g CO₂, 0.0693 g H₂O.

C₁₀H₁₀O₂N₂. Ber. C 63.1, H 5.3.

Gef. » 63.1, » 5.4.

Die isomere 1-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3), die bei der Behandlung mit alkoholischer Salzsäure verestert und dann verseift worden war, schied sich beim Ansäuern zunächst auch ölig ab, erstarrte aber gleichfalls nach kurzer Zeit und wurde nach dem Trocknen aus einem Gemisch von 1 Tl. Benzol und 3 Tln. Benzin in derben,

glasglänzenden, farblosen Nadeln gewonnen. Aus heißem Wasser, dem etwas Alkohol zugefügt ist, erhält man sie in ähnlichen Kristallen, die jedoch gelblich gefärbt zu sein pflegen.

Der Schmelzpunkt liegt bei 162—163°; ein Gemisch der beiden isomeren Säuren schmilzt bei etwa 144° und läßt sich durch Kristallisation ebenso schwer trennen wie eine Mischung der beiden methylierten Säuren. In Eisessig, Alkohol, Aceton und Äther ist der Körper leicht löslich, noch leichter in Chloroform, dagegen schwer, auch in der Hitze, in Benzol, Benzin und Wasser.

0.2418 g Sbst.: 0.5588 g CO₂, 0.1122 g H₂O.

C₁₀H₁₀O₂N₂. Ber. C 63.1, H 5.3.

Gef. » 63.0, » 5.2.

Der Äthylester der 2-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) läßt sich durch Digestion ihres Silbersalzes mit Jodäthyl gewinnen. Da aber die Darstellung dieser Säure ziemlich umständlich und wenig ergiebig ist, empfiehlt es sich mehr vom Indazol-carbonsäure-(3)-äthylester auszugehen und diesen in der 2-Stellung zu äthylisieren.

Um zunächst das Silbersalz des Esters zu erhalten, fügte man zu einer heißen alkoholischen Lösung von 10 g Ester 26.5 ccm 3.4-proz. Ammoniak und darauf 8.9 g Silbernitrat in 150 ccm heißem Wasser. Das abfiltrierte, gewaschene und auf dem Wasserbad getrocknete, fein gepulverte Silbersalz wurde in 100 ccm absolutem Äther aufgeschlämmt und mit 10.9 g Jodäthyl unter Rückfluß erwärmt. Das ätherische Filtrat vom Jodsilber schüttelte man mit 2-proz. Natronlauge durch, verjagte nach dem Trocknen den Äther und rektifizierte den Rückstand im Vakuum. Die Substanz ging unter 11 mm Druck bei 179—181° als hellgelbes Öl über, das bald erstarrte. Zum Schluß wurde der Körper aus Petroläther umkristallisiert.

Kleine, feine Nadelchen vom Schmp. 47—48°. Leicht löslich in allen gebräuchlichen organischen Mitteln.

0.1177 g Sbst.: 0.2837 g CO₂, 0.0707 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₂N₂. Ber. C 66.0, H 6.5.

Gef. » 65.7, » 6.7.

Der Äthylester der 1-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) wurde nur aus dem Silbersalz der Säure dargestellt, da diese leichter in größeren Mengen zu erhalten ist als die isomere Verbindung. Der Ester ist ein farbloses Öl, das unter 10 mm Druck bei 190—192° siedet und keine Neigung zum Erstarren zeigt.

0.1174 g Sbst.: 0.2847 g CO₂, 0.0710 g H₂O.

C₁₂H₁₄O₂N₂. Ber. C 66.0, H 6.5.

Gef. » 66.1, » 6.8.

Mit Diäthylsulfat.

Entsprechend der geringeren Reaktionsfähigkeit des Diäthylsulfats verlief die Äthylierung der Indazol-carbonsäure mit diesem Mittel wesentlich schwieriger als die Methylierung mit Dimethylsulfat. Die Arbeitsweise war die gleiche. Es wurde ein Säuregemisch erhalten, das allmählich zwischen 163° und 200° schmolz. Da ein Gemisch gleicher Teile der beiden äthylierten Säuren schon bei etwa 140° schmilzt, kam die Anwesenheit größerer Mengen der 1-Äthyl-säure kaum in Frage; die Verunreinigung bestand vielmehr wahrscheinlich aus unveränderter Indazol-carbonsäure.

Zur Trennung des Gemisches digerierte man es 2½ Stdn. mit der 10-fachen Menge 3-proz. alkoholischer Salzsäure und arbeitete das Reaktionsprodukt in der früher angegebenen Weise auf. Die Säure, die bei dieser Behandlung nicht verestert worden war, schmolz in rohem Zustand bei 176° und gab mit reiner 2-Äthyl-indazol-carbonsäure-(3) keine Schmelzpunktserniedrigung. Es war somit diese Verbindung als Hauptprodukt bei der Äthylierung entstanden.

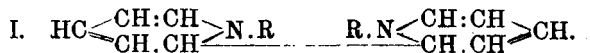
Marburg, Chemisches Institut.

145. Bruno Emmert: Über die Konstitution der von A. W. Hofmann aufgefundenen Dialkyl-tetrahydro-dipyridyle.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 12. Mai 1919.)

Wie A. W. Hofmann¹⁾ fand, entstehen bei der Einwirkung von Natrium-amalgam auf Alkyl-pyridinium-halogenide stark ungesättigte, wenig beständige Verbindungen, welche nach ihrer Entstehungsweise und Zusammensetzung als Dialkyl-tetrahydro-dipyridyle angesprochen werden mußten. A. W. Hofmann machte ohne Begründung die Annahme, daß die Bindung der beiden Pyridinkerne in α -Stellung stattgefunden habe (Formel I).



Da ich die gleichen Verbindungen durch Elektrolyse²⁾ von Alkyl-pyridiniumsalzen an der Kathode erhalten hatte und auf ähnliche Verbindungen bei der Einwirkung von Wasser auf Pyridin-Natrium³⁾ gestoßen war, so war es mir von Interesse, ihre Konstitution mit Sicherheit festzustellen. Einige Versuche, das *N,N'*-Dibenzyl-tetra-

¹⁾ B. 14, 1508 [1881]. ²⁾ B. 42, 1998 [1909].

³⁾ B. 50, 31 [1917].