

137. K. v. Auwers und H. Lange: Über halogenierte Indazole und Raumisomerie bei freien Indazolen.

(Eingegangen am 2. März 1922.)

In Fortsetzung früherer Untersuchungen<sup>1)</sup> sollte die Fähigkeit halogenierter Indazole zur Bildung stereoisomerer Verbindungen und ihr allgemeines chemisches Verhalten geprüft werden. Dabei ergab sich alsbald die Notwendigkeit, die meist unbekannte Konstitution der bisher dargestellten Halogenderivate der Indazolgruppe zu ermitteln und zu untersuchen, welchen Verlauf die Halogenierung des Indazols und seiner Derivate unter verschiedenen Arbeitsbedingungen nimmt, um so die Gewinnung von Halogenderivaten bestimmter Struktur zu ermöglichen. Hierüber soll in den ersten Abschnitten dieser Arbeit berichtet werden; die späteren bringen eine Besprechung der an dem gesammelten Material beobachteten Isomerie-Erscheinungen.

Zuvor mag ein kurzer Überblick über die bisher bekannten halogenierten Indazole gegeben werden, doch sollen der Kürze halber — von einigen Ausnahmen abgesehen — nur die Verbindungen aufgeführt werden, die außer Halogenatomen und Kohlenwasserstoffresten keine anderen Substituenten im Molekül besitzen.

Durch unmittelbaren Austausch von Wasserstoff gegen Halogen sind nur wenige derartige Indazolderivate gewonnen worden. Drei von diesen: ein Trichlor-<sup>2)</sup>, ein Monobrom<sup>3)</sup> und ein Tribrom-Derivat<sup>4)</sup> leiten sich vom 2-Phenyl-indazol ab, jedoch nur im ersten, dem 3,5,7-Trichlor-2-phenyl-indazol, kennt man die Stellung der Substituenten.

Seit langem bekannt ist ferner ein Dibrom-indazol, das leicht aus Brom und Indazol oder gewissen Derivaten des Indazols entsteht. Die Entdecker dieses Körpers, E. Fischer und Tafel<sup>5)</sup> nahmen an, daß sich eines seiner beiden Bromatome im stickstoff-haltigen Ring befindet, da er auch durch kräftige Einwirkung von Brom aus der Indazol-3-carbonsäure unter Abspaltung von Kohlendioxyd gewonnen werden kann. E. Bamberger<sup>6)</sup>, der die Substanz neben anderen Produkten aus Indazol-triazolen und Bromwasserstoff erhielt, war dagegen der Ansicht, daß die Verbindung beide Bromatome im Benzolkern enthalten müsse, da sie im Gegensatz zum 3-Brom-indazol in kalter verd. Natronlauge unlöslich ist.

Weiter gewannen Fischer und seine Mitarbeiter durch direkte Substitution Monobromderivate der Indazol-3-essigsäure<sup>6)</sup>, der Indazol-

<sup>1)</sup> Auwers, B. 52, 1330 [1919]; Auwers und Düesberg, B. 53, 1179 [1920]; Auwers und Schwegler, B. 53, 1211 [1920].

<sup>2)</sup> Freundler, Bl. [4] 9, 781 [1911].

<sup>3)</sup> Paal und Lücker, B. 27, 50 [1894].

<sup>4)</sup> A. 227, 312 [1885]. <sup>5)</sup> B. 32, 1789 [1899]. <sup>6)</sup> a. a. O., S. 328.

3-carbonsäure<sup>1)</sup> und der 1-Äthylderivate dieser beiden Säuren<sup>2)</sup>. Aus der Bildungsweise und den gegenseitigen Beziehungen dieser bromierten Verbindungen ergibt sich nur, daß in allen das Bromatom im Benzolkern steht, nicht aber dessen Ort.

Auch eine Dibrom-1-äthyl-indazol-3-essigsäure<sup>3)</sup> wurde erhalten. Endlich sei noch ein Brom-nitro-indazol<sup>4)</sup> unbekannter Konstitution erwähnt, das bei der Bromierung des 6-Nitro-indazols entsteht.

Besser sind wir im allgemeinen über die Struktur jener halogenierten Indazole unterrichtet, die auf anderen Wegen gewonnen wurden, da in den meisten Fällen ihr Bau durch ihre Bildungsweisen bestimmt ist.

Zunächst sind hier das 3-Chlor-, 3-Brom- und 3-Jod-indazol zu nennen, die sämtlich von E. Bamberger<sup>5)</sup> aus dem Indazol-triazolen und den entsprechenden Halogenwasserstoffsäuren dargestellt wurden. Wenn auch

$\text{C} \text{---} \text{N}$  das von diesem Forscher für das Triazolen vorgeschlagene,  $\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N} \cdot \ddot{\text{N}}$  nebenstehende Symbol nicht sicher bewiesen ist, so kann  $\text{N}$  doch kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß bei der Verdrängung des Stickstoffs durch Halogenwasserstoff das Halogen, wie Bamberger annimmt, in die 3-Stellung tritt, zumal auch die Eigenschaften der Substanzen für diese Auffassung sprechen. Vollends bewiesen wird die Struktur dieser Verbindungen durch die Tatsache, daß das Chlorderivat auch beim Erhitzen des Anhydrids der *o*-Hydrazino-benzoësäure mit Phosphoroxychlorid entsteht<sup>6)</sup>. Diese Substanz ist auch acetyliert und methyliert worden.

3-Chlor-Derivate, teils nach der einen, teils nach der anderen Methode gewonnen, kennt man ferner vom 5,7-Dimethyl<sup>7)</sup>- und vom 2-Benzyl-indazol<sup>8)</sup>.

Weitere chlorierte Indazole von bekanntem Bau sind das 5-Chlor-indazol<sup>9)</sup> nebst seiner Acetylverbindung und das 5,7-Dichlor-6-methyl-indazol<sup>10)</sup>. Das erste wurde aus der Nitrosoverbindung des acetylierten *p*-Chlor-*o*-toluidins  $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)(\text{NH}_2)\text{Cl}$  gewonnen, das zweite aus dem Diazoperchlorid von der Formel  $\text{C}_6\text{H}(\text{CH}_3)_2(\text{Cl}_2)(\text{N}_2\text{Cl}_3)$ .

Bis jetzt unaufgeklärt in ihrer Struktur sind dagegen ein Dichlor-indazol<sup>11)</sup>, das aus unbekannten Gründen einmal als abnormes Reaktionsprodukt

<sup>1)</sup> a. a. O., S. 330.

<sup>2)</sup> a. a. O., S. 339; Fischer und Kuzel, A. 221, 288 [1883].

<sup>3)</sup> Fischer und Kuzel, a. a. O.

<sup>4)</sup> Witt, Noelting, Grandmougin, B. 23, 639 [1890].

<sup>5)</sup> a. a. O., S. 1786 ff.

<sup>6)</sup> E. Fischer und Seuffert, B. 34, 795 [1901].

<sup>7)</sup> Bamberger, A. 305, 332 [1899].

<sup>8)</sup> E. Fischer und Blochmann, B. 35, 2318 [1902].

<sup>9)</sup> Auwers und Schwedler, B. 53, 1226 [1920].

<sup>10)</sup> Zincke und Ellenberger, A. 339, 214 [1905].

<sup>11)</sup> E. Bamberger und Wildi, B. 39, 4284 [1906].

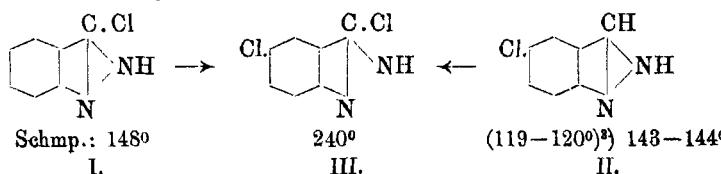
aus Diazo-*o*-toluidin entstand, und ein Brom-indazol<sup>1)</sup> nebst seinem 1-Äthyl-Derivat<sup>2)</sup>), von denen man nur weiß, daß sie das Brom im Benzolkern enthalten, da sie u. a. durch Abspaltung von Kohlendioxyd aus den entsprechenden 3-Carbonsäuren erhalten werden können.

### I. Halogenierungsversuche.

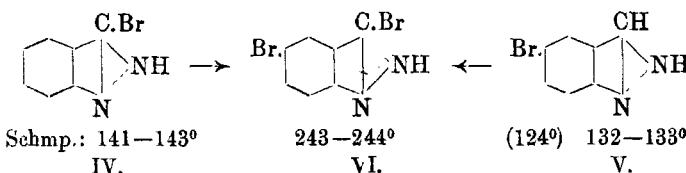
#### 1. Freies Indazol und Halogen.

Schüttelt man eine Lösung von Indazol in Salzsäure mit Chlorwasser, oder leitet man in eine essigsaure Lösung der Base Chlor ein, so erhält man neben gelblichen Schmieren als Hauptprodukt ein Dichlor-Derivat vom Schmp. 240°, das schwach saure und schwach basische Eigenschaften besitzt. Der Körper ist identisch mit der oben erwähnten, von Bamberger und Wildi gewonnenen Verbindung.

Zu diesem Körper gelangt man auch, wenn man das bekannte 3-Chlor-indazol (I.) oder das gleichfalls bekannte 5-Chlor-indazol (II) in ähnlicher Weise weiter chloriert. Daraus folgt, daß in der Verbindung das 3,5-Dichlor-indazol (III) vorliegt:



Auf dieselbe Art ließ sich nachweisen, daß das von verschiedenen Forschern mehrfach dargestellte Dibrom-indazol vom Schmp. 243–244° gleichfalls ein 3,5-Derivat ist, denn man kann es sowohl aus dem 3-Brom-, wie aus dem 5-Brom-indazol aufbauen.



Die Ansicht von Fischer und Tafel über die Konstitution dieses Dibrom-indazols, zu der sie auf Grund der Bildungsweisen des Körpers gelangt waren, hat sich also gegenüber der Bambergerschen, die sich auf die schwach saure Natur der Substanz stützte, als richtig erwiesen.

<sup>1)</sup> Fischer und Tafel, A. 227, 311 [1885]; Bamberger, B. 32, 1791 [1899].

<sup>2)</sup> Fischer und Tafel, a. a. O., S. 340.

<sup>3)</sup> Die eingeklammerten Schmelzpunktsangaben beziehen sich auf labile Nebenformen.

Die direkte Jodierung des freien Indazols hat sich noch nicht erzielen lassen.

Um festzustellen, ob bei der Halogenierung der Benzol- oder der Pyrazol-Ring des Indazols zuerst angegriffen wird, haben wir uns bemüht, ein Monobrom-Derivat darzustellen, jedoch ohne Erfolg, denn auch bei vorsichtiger Arbeitsweise entstand regelmäßig sofort die zweifach gebromte Verbindung, neben der sich außer unverändertem Ausgangsmaterial — bei ungenügender Brommenge — keine andere Substanz nachweisen ließ. Ein Monobrom-indazol konnte daher, wenn überhaupt, nur in ganz geringfügiger Menge entstanden sein. Man kann daraus schließen, daß die beiden Ringe des Indazols ungefähr gleich leicht substituierbar sind.

Ebenso erfolglos blieben Versuche, umgekehrt durch kräftige Mittel die Einführung eines dritten Bromatoms in das Molekül des Indazols zu erzwingen. Möglicherweise enthielten die bei der Darstellung des Dichlor-indazols abfallenden Schmieren höhere Chlorierungsprodukte, da Freundler das 2-Phenyl-indazol ohne Schwierigkeit in das 3.5.7-Trichlor-Derivat verwandeln konnte, doch haben wir uns mit jenen Nebenprodukten nicht weiter beschäftigt.

## 2. 2-Acetyl-indazol und Halogen.

Da durch Acylierung die Substituierbarkeit aromatischer Amine herabgemindert wird, war beim Indazol Ähnliches zu erwarten. In der Tat gewinnt man bei der Einwirkung von Chlor oder Brom auf das 2-Acetyl-indazol, wenn auch nicht glatt, so doch der Hauptsache nach Monoderivate.

Das Chlorierungsprodukt schmolz rein bei 144° und erwies sich durch diesen Schmelzpunkt sowie durch unmittelbaren Vergleich als identisch mit dem bereits früher dargestellten Acetyl-derivat des 5-Chlor-indazols; auch ließ es sich durch Verseifung in diese Base überführen.

Da die entsprechende gebromte Verbindung noch nicht bekannt war, stellten wir sie aus *p*-Brom-*o*-acettoluid,  $C_6H_5(CH_3)(NH.CO.CH_3)Br$  über deren Nitrosoderivat dar und acetylierten die Base. Das Endprodukt dieser Versuchsreihe, das 2-Acetyl-5-brom-indazol, war der gleiche Körper wie die durch Bromierung des 2-Acetyl-indazols gewonnene Substanz. Ebenso konnte die Identität der zugehörigen freien Basen festgestellt werden.

Durch den Säurerest in der 2-Stellung wird also das Wasserstoffatom am benachbarten Kohlenstoff vor der Substitution geschützt, und man hat damit einen neuen Weg zur Darstellung von 5-Halogen-Derivaten des Indazols.

Diese Verbindungen haben keinen sauren Charakter, denn sie lösen sich in Alkalien nur spurenweise. Im Verhältnis zu ihrem Stammkörper sind sie schwächere Basen, denn während das Indazol aus seiner Lösung in Salzsäure nur durch verhältnismäßig viel Wasser ausgefällt wird, lösen sich die halogenierten Basen erst in  $1\frac{1}{2}$ —2-fachnormaler Salzsäure auf und scheiden sich schon bei geringer Verdünnung wieder ab. In trocknem Äther lassen sich ihre Chlorhydrate darstellen; auch geben sie Pikrate, die in Äther und Alkohol schwerlöslich sind.

Versuche, durch Anwendung von Überträgern die Ausbeuten zu verbessern, hatten wenig Erfolg. Läßt man das Halogen zu kräftig einwirken, so werden die leicht verseifbaren Acetylverbindungen durch den gebildeten Halogenwasserstoff gespalten, und man erhält die Biderivate des freien Indazols.

### 3. Indazol-silber und Halogen.

Als man gelegentlich Jod auf Indazol-silber in ätherischer Aufschämmung einwirken ließ, entstand statt des erwarteten Di-indazols ein jodhaltiges Produkt, das sich bei näherer Untersuchung als ein Mono-jod-indazol erwies. Ein Gegenstück zu dieser Reaktion liegt bereits in der Pyrazol-Reihe vor, denn aus Pyrazol-silber und Jod erhält man unter den gleichen Arbeitsbedingungen an Stelle des Di-pyrazols ein Monojod-pyrazol<sup>1</sup>).

Da unser Jod-indazol bei 142° schmolz, in doppelnormaler Natronlauge löslich war und in wässriger Lösung einen phenol-artigen Geruch besaß, der nach Bamberger für die in 3-Stellung halogenierten Indazole charakteristisch ist, war kaum daran zu zweifeln, daß in der Verbindung das 3-Jod-indazol vorlag, für das Bamberger<sup>2</sup>) den Schmp. 139—140° angegeben hat..

Diese Auffassung wird durch die folgenden Versuche und Erwägungen bestätigt.

1. Aus zahlreichen Beobachtungen hat sich bisher als feststehende Regel ergeben, daß von Indazolen mit beliebigen Substituenten im Benzolkern die 2-Acylderivate in stereoisomeren Formen erhältlich sind, daß aber jede Art von Substitution in 3-Stellung diese Isomerie zum Verschwinden bringt. Man kann daher umgekehrt aus dem Auftreten oder Ausbleiben von Stereoisomerie bei derartigen Verbindungen einen entsprechenden Schluß auf die Stellung des Substituenten ziehen. Da im vorliegenden Fall nach den verschiedenen gebräuchlichen Methoden stets nur ein, nicht umlagerungsfähiges Acylderivat

<sup>1</sup>) Buchner und Fritsch, A. 273, 264 [1893].

<sup>2</sup>) a. a. O., S. 1787.

erhalten wurde, ist anzunehmen, daß sich das Jod in Nachbarstellung befindet.

2. Will man trotzdem mit der Möglichkeit eines Eintritts des Halogens in den Benzolkern rechnen, so kommt nach allen Analogien für das Jodatom nur die 5-Stellung in Betracht. Wir bereiteten daher zum Vergleich das 5-Jod-indazol aus dem bekannten 5-Nitro-indazol über die Aminoverbindung. Das so gewonnene Jod-Derivat war gänzlich verschieden von dem andern, denn es schmolz bei 157–159° und erniedrigte in Mischung den Schmelzpunkt des Isomeren um über 30°; auch löst sich dieser Körper nicht in Natronlauge, dagegen schon in Salzsäure 1:1, während das 3-Derivat nur von konz. Salzsäure aufgenommen wird.

Die Konstitution des aus Indazol-silber entstandenen Produktes ist damit hinreichend bewiesen.

Nach dem Vorbild des 3-Jod-indazols lassen sich auch die entsprechenden Derivate des Chlors und Broms gewinnen, wenn auch weniger leicht in reinem Zustand und guter Ausbeute, da sich infolge der größeren Reaktionsfähigkeit dieser Halogene neben ihnen mehr oder weniger von den 3,5-Derivaten bilden. Immerhin erhält man bei passender Arbeitsweise das 3-Brom-indazol als Hauptprodukt und kann es von beigemengtem Dibrom-Derivat durch fraktionierte Fällung aus Natronlauge und doppelte Destillation mit gespanntem Wasserdampf völlig trennen. Schon Bamberger (a. a. O.) hat diese Verbindung gewonnen, jedoch in so geringen Mengen, daß er es fraglich lassen mußte, ob der schließlich gefundene Schmp. 144° dem ganz reinen Präparat eigentlich sei. Nach unseren Beobachtungen schmilzt der Körper bei 141–143°; der kleine Unterschied ist vielleicht auf die Art der Schmelzpunktsbestimmung oder auf die Verschiedenheit der Thermometer zurückzuführen.

Für die Darstellung des 3-Chlor-indazols haben wir noch nicht die zweckmäßigsten Bedingungen gefunden, denn vorläufig entstand überwiegend das Biderivat. Wir glauben jedoch, daß es auch hier gelingen wird, die einfach gechlorten Verbindung zum Hauptprodukt der Reaktion zu machen.

Für die Gewinnung des 3-Brom- und des 3-Jod-indazols verdient der neue Weg entschieden den Vorzug vor dem früheren, denn das Indazol-triazolen, das Bamberger als Ausgangsmaterial diente, ist schwierig darzustellen, und auch eine etwaige Übertragung des Verfahrens von E. Fischer und Seuffert zur Darstellung des 3-Chlor-indazols auf die Bromverbindung erscheint nicht aussichtsreich und würde überdies umständlich sein.

Wie schon von den früheren Bearbeitern der 3-Halogen-indazole festgestellt worden ist, überwiegen bei diesen Verbindungen die sauren

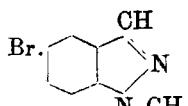
Eigenschaften. Der basische Charakter ist bei ihnen nur schwach entwickelt, doch lösen sie sich in konz. Salzsäure. Pikrate bilden sie, ebenso wie die 3,5-Dihalogen-Derivate, nicht; charakteristisch ist für sie ferner, daß ihre Acetylverbindungen sehr leicht verseifbar sind.

#### 4. 1-Methyl-indazol und Brom.

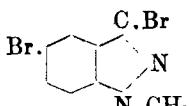
Während es, wie bemerkt, nicht gelang, die Bromierung des freien Indazols in der ersten Stufe festzuhalten, war dies beim 1-Methyl-indazol möglich, denn beim Zugeben einer wäßrigen Bromlösung zu einer eiskalten Auflösung der Base in doppeltnormaler Salzsäure entstand hauptsächlich ein Monobrom-Derivat.

Aus den Eigenschaften der Substanz konnte man keinen Schluß auf den Ort des eingetretenen Bromatoms ziehen, denn daß sie keinen sauren Charakter besaß, war selbstverständlich, da der Imido-Wasserstoff des Indazols bereits im Ausgangsmaterial substituiert war, und ihre Löslichkeit in doppeltnormaler Salzsäure vertrug sich mit verschiedenen Formeln.

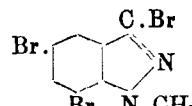
Man mußte also den Konstitutionsbeweis auf dem Wege der Synthese führen. Zu diesem Zwecke methylierte man das 5-Brom-indazol in Gegenwart von Alkali, verwandelte das entstandene Basengemisch in die Pikrate und trennte diese in üblicher Weise durch ihre verschiedene Löslichkeit in Äther. Aus dem leichter löslichen Pikrat des 1-Methyl-Derivates machte Natronlauge eine Base frei, die ebenso wie das Bromierungsprodukt bei 111—112° schmolz und auch im übrigen mit ihm übereinstimmte. Der fragliche Körper ist demnach das 1-Methyl-5-brom-indazol (VII).



Schmp.: 111—112°  
VII.



105—107°?  
VIII.



169—169°  
IX.

Weitere Bromierung führte zu Gemischen, die regelmäßig ein Dibrom-Derivat enthielten und daneben, je nach der Arbeitsweise, ein dreifach gebromtes Methyl-indazol oder das eben besprochene Monobrom-Substitutionsprodukt.

Für das Tribrom-Derivat darf man wohl unbedenklich die Formel IX annehmen, in der von den an Kohlenstoff gebundenen Wasserstoffatomen des Indazols die drei reaktionsfähigsten ersetzt sind.

Die oben für das Biderivat angenommene Formel (VIII) durch eine Synthese zu beweisen, glückte noch nicht. Schon beim ersten Schritt zu der gewünschten Synthese stieß man auf eine Schwierig-

keit, da das 3.5-Dibrom-indazol auch bei sehr langem Erhitzen mit Jodmethyl auf 100° nicht verändert wurde. Erst durch mehrstündiges Erhitzen auf 120—150° war eine Umsetzung zu erzielen. Das hierbei entstandene Indazoliumsalz hätte nach Analogien bei höherer Temperatur unter Abspaltung von Jodmethyl das 1-Methyl-Derivat des 3.5-Dibrom-indazols liefern sollen. Statt dessen erwies sich jedoch das Spaltungsprodukt als das 1-Methyl-5-brom-indazol vom Schmp. 111—112°. Der bei der ersten Umsetzung im Rohr gebildete Jodwasserstoff hatte demnach das Dibrom-Derivat partiell reduziert.

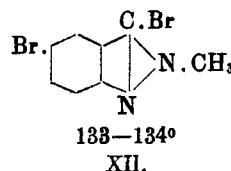
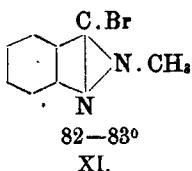
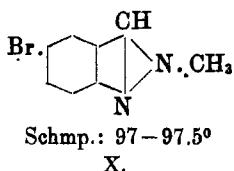
Aber auch ohne synthetischen Beweis darf man Formel VIII für das Dibrom-methyl-indazol als sehr wahrscheinlich bezeichnen. Das freie 3.5-Dibrom-indazol wird nämlich durch Kochen mit Jodwasserstoffsäure und rotem Phosphor glatt in das 5-Monobrom-Derivat übergeführt. Die partielle Reduktion, die das Methyl-Derivat bei dem obigen Versuch erlitten hat, spricht mithin dafür, daß sich in seinem Molekül die beiden Bromatome an den gleichen Stellen befinden. Denn die geringere Haftenergie eines Bromatoms, das sich im Pyrazolring befindet, ist verständlicher als die Annahme, daß etwa Brom in 7-Stellung wesentlich leichter durch Wasserstoff ersetzt werden kann als in 5-Stellung.

Sind diese Anschauungen richtig, so müßte sich das Tribrom-methyl-indazol zu einem 5.7-Dibrom-Derivat reduzieren lassen. Leider konnte dieser Versuch wegen Mangels an Material noch nicht ausgeführt werden.

Bemerkt sei noch, daß nach den bisherigen Versuchen Jodwasserstoff das einzige Mittel ist, das sich für derartige partielle Reduktionen eignet. Alle anderen reduzierenden Agenzien, die wir versuchten, wie Natrium-amalgam, Natrium und Alkohol, Zinkstaub und Essigsäure, Zink und Salzsäure, wirkten je nach ihrer Natur und den wechselnden Versuchsbedingungen entweder überhaupt nicht ein oder nahmen gleichzeitig beide Bromatome heraus.

### 5. 2-Methyl-indazol und Brom.

Auch aus dem 2-Methyl-indazol läßt sich bei vorsichtigem Arbeiten zunächst ein Monobrom-Derivat gewinnen. Man erhält den Körper, wenn man, ähnlich wie beim 1-Methyl-Derivat, zur salzauren Lösung der Base unter starkem Schütteln allmählich eine wäßrige Bromlösung gibt. Da die Verbindung von dem zum Vergleich dargestellten 2-Methyl-5-brom-indazol (X) bestimmt verschieden ist und sich selbst in konz. Salzsäure nur schwer löst, kann für sie nur die Struktur eines 2-Methyl-3-brom-indazols (XI) in Betracht kommen.



Eine Bestätigung dieser Formel durch eine Synthese des Körpers auf anderem Wege steht noch aus.

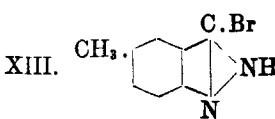
Behandelt man das oben erwähnte 2-Methyl-5-brom-indazol in Eisessig mit einem Überschuß von Brom, so entsteht in überwiegender Menge ein gleichfalls nur in konz. Salzsäure lösliches Dibrom-Derivat vom Schmp. 133—134°, dem man nach Analogien die Formel XII eines 2-Methyl-3,5-dibromo-indazols erteilen kann. Der einfachste Beweis für diese Konstitution würde erbracht sein, wenn es gelänge, vom 2-Methyl-3-bromo-indazol aus durch weitere Bromierung zu derselben Verbindung zu kommen. Leider stand von dieser Substanz so wenig zur Verfügung, daß vorläufig auf diesen Versuch verzichtet werden mußte.

Auch andere Bromierungsversuche mit dem 2-Methyl-indazol konnten wegen Materialschwierigkeiten nicht bis zu Ende durchgeführt werden, da bei den angewandten kleinen Mengen eine vollständige Trennung der verschiedenen Reaktionsprodukte nicht möglich war. Sie sollen daher in größerem Maßstabe wiederholt werden.

Anzeichen für die Bildung eines Tribrom-Derivates wurden bisher nicht beobachtet.

#### 6. 5-Methyl-indazol und Brom.

Die Umsetzung dieser beiden Substanzen verläuft glatt und einfach, denn sowohl mit der äquimolekularen Menge wie mit über-



schüssigem Brom erhält man beim Arbeiten in salzsaurer Lösung ein Monobrom-Substitutionsprodukt, das bei 158—159° schmilzt. Da sich der Körper in 2-n. Natronlauge leicht, in konz. Salzsäure schwer löst, stellt er ohne Zweifel das 5-Methyl-3-bromo-indazol (XIII) dar.

Ein weiterer Beweis für diese Konstitution liegt darin, daß die Acetylverbindung des 5-Methyl-indazols in Eisessig bei gewöhnlicher Temperatur kein Brom aufnimmt, da die 3-Stellung für das Brom durch das Acetyl versperrt ist, zur Substitution in 7-Stellung aber keine Neigung besteht.

#### Zusammenfassung.

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Untersuchung über die halogenierten Indazole lassen sich etwa folgendermaßen zusammenfassen:

1. Die beiden Ringe des Indazols unterliegen der Einwirkung von Halogenen ungefähr gleich leicht. Der Eintritt des Halogens erfolgt dabei in 3- und 5-Stellung. Man erhält daher bei der direkten Chlorierung und Bromierung vorzugsweise die 3,5-Biderivate, während die Darstellung von Mono-Substitutionsprodukten auf diesem Wege nicht gelingt.

Im Gegensatz dazu nimmt das Indol Halogen zunächst im stickstoffhaltigen Ring auf.

2. Monohalogen-indazole mit Chlor, Brom oder Jod in 3-Stellung gewinnt man aus Indazol-silber und den betreffenden Halogenen. Vermutlich tritt bei dieser Reaktion das Halogen im ersten Augenblick an das Stickstoffatom, mit dem das Silber verbunden war, worauf dann sofort in bekannter Weise Umlagerung erfolgt.

3. Monohalogen-Derivate mit Chlor oder Brom in 5-Stellung entstehen bei der Einwirkung dieser Halogene auf 2-Acetyl-indazole. Der Säurerest versperrt somit dem Halogen den Zutritt zum 3-Kohlenstoffatom.

4. Methylgruppen an einem der beiden Stickstoffatome ziehen das Halogen in ihre Nähe und erleichtern die Halogenierung. Man kann daher aus 2-Methyl-indazol ein 3-Monobrom-Derivat und aus 1-Methyl-indazol ein 3,5,7-Tribrom-indazol gewinnen, während das Indazol selbst bei kräftiger Behandlung nur zwei Bromatome aufnimmt.

Die unter 3. und 4. angeführten Tatsachen erklären sich ungezwungen aus der chemischen Natur der verschiedenen Substituenten.

5. Der chemische Charakter des Indazols wird durch den Eintritt eines Halogenatoms in seinen Benzolring wenig verändert, denn die 5-Halogen-Derivate sind zwar etwas schwächere Basen als die Stammsubstanz, lösen sich aber leicht in 2-n. Salzsäure, verbinden sich mit Pikrinsäure und sind in Laugen unlöslich.

6. Dagegen übt ein Halogenatom im Pyrazolring, wie schon von früheren Forschern festgestellt wurde, einen starken Einfluß auf das chemische Verhalten des Indazols aus, denn die 3-Halogen-Derivate lösen sich leicht in verd. Natronlauge, sind also ausgesprochen sauer. Dabei nimmt die Stärke ihres sauren Charakters vom Chlor- über das Brom- zum Jod-Derivat ab. Der basische Charakter ist in diesen Verbindungen sehr geschwächt, denn sie lösen sich nur in konz. Salzsäure und zwar ziemlich schwierig. Auch geben sie keine Pikrate.

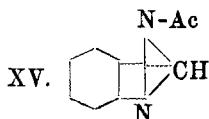
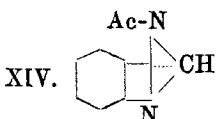
7. Eigenartig ist das Verhalten der 3,5-Biderivate. Auch sie werden nur von starker Salzsäure und nur schwer aufgenommen, sind also sehr schwache Basen. Dazu stimmt, daß sie, wie die 3-Derivate, keine Pikrate liefern. Wider Erwarten scheinen sie aber nicht stärkere Säuren zu sein als die 3-Mono-Derivate, sondern im Gegenteil schwächere, da sie sich nur in heißen Laugen auflösen und sich beim Erkalten aus diesen Lösungen unverändert wieder abscheiden. Da man nicht gut annehmen kann, daß der saure Charakter eines 3-Halogen-indazols durch den Eintritt eines weiteren Halogenatoms, also eines negativen Substituenten, tatsächlich geschwächt wird, hängt die auffallende Erscheinung möglicherweise mit den Löslichkeitsverhältnissen

der verschiedenen Natriumsalze zusammen. Jedenfalls erscheint es angezeigt, die Leitfähigkeit der verschiedenen hoch halogenierten Indazole zu bestimmen, um über deren relative Acidität ein sichereres Urteil zu gewinnen.

## II. Raumisomerie bei Derivaten des Indazols.

### 1. Raumisomerie bei Acetyl-Derivaten.

Es ist früher gezeigt worden, daß die 2-Acyl-Derivate des Indazols in je zwei isomeren Formen auftreten, von denen die labile mehr oder weniger leicht in die stabile umgewandelt werden kann, während eine direkte Rückverwandlung des stabilen Isomeren in das labile bis jetzt nicht beobachtet werden konnte. Diese Isomerie wurde als Raumisomerie gedeutet und durch die Symbole XIV und XV zum Ausdruck gebracht.



Weiter wurde festgestellt, daß anscheinend diese Isomerie durch beliebige Substituenten im Benzolkern nicht beeinflußt wird, denn von sämtlichen vier *Bz*-Nitro-indazolen, sowie von Chlor-, Acetamino- und Methyl-indazolen konnten ausnahmslos die 2-Acetyl-Derivate in isomeren Formen gewonnen werden; nur die Beständigkeit der einzelnen labilen Verbindungen wechselt mit Art und Stellung der Substituenten.

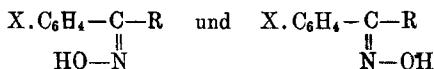
Umgekehrt ergab sich, daß die Isomerie verschwindet, wenn der Wasserstoff der CH-Gruppe des Pyrazolringes durch ein Alkyl ersetzt wird, denn alle Versuche, aus dem 3-Methyl- oder 3-Äthyl-indazol isomere 2-Acylverbindungen zu gewinnen, blieben erfolglos.

Unsere eigenen Versuche haben diese Erfahrungen in jeder Beziehung bestätigt. Von den Acetyl-Derivaten des 5-Brom- und 5-Jod-indazols wurden neben den stabilen Formen labile erhalten, die, wie die früher untersuchte entsprechende Chlorverbindung, bei Zimmertemperatur verhältnismäßig recht beständig sind und sich auch auf dem Wasserbad nur allmählich in die stabilen Isomeren umlagern, rasch dagegen beim Erhitzen auf höhere Temperatur.

Dagegen glückte es nicht, aus 3,5-Dichlor-, 3,5-Dibrom-, 3-Chlor- und 3-Jod-indazol labile Acetyl-Derivate darzustellen, vielmehr erhielt man diese Verbindungen stets nur in einer Form. Ebenso verliefen Acetylierungsversuche mit dem Indazol-3-carbonsäure-äthylester und der freien 5-Brom-indazol-3-carbonsäure. Daß auch die beiden desmotrop-isomeren 3-Phenyl-indazole nur ein und dieselbe stabile Acetylverbindung liefern, wurde in der voranstehenden Mitteilung berichtet.

Man kann daher nach den bisherigen Beobachtungen die Regel aufstellen, daß beliebige Substituenten in 3-Stellung die Existenz labiler 2-Acetyl-Derivate unmöglich machen, oder daß zum mindesten derartige Substanzen so labil sind, daß sie selbst unter den eingehaltenen milden Arbeitsbedingungen sofort nach ihrer Entstehung in die stabilen Isomeren übergehen und sich dadurch der Isolierung entziehen. Da in einzelnen Fällen die Rohprodukte der aus den Silbersalzen der Indazole oder aus den freien Indazolen nach der Pyridin-Methode gewonnenen Acetylverbindungen nicht gleich den Schmelzpunkt der reinen stabilen Formen besaßen, sondern unscharf und tiefer schmolzen, enthielten sie möglicherweise kleine Mengen der labilen Isomeren, doch hat sich dies niemals sicher feststellen lassen. Auch liegt der Gedanke näher, daß die Beimengungen aus freien Indazolen bestanden, da, wie bemerkt, die Acylverbindungen der in 3-Stellung substituierten Indazole im allgemeinen besonders leicht verseifbar sind. Damit hängt es auch vielleicht zusammen, daß die labilen Isomeren dieser selber so zersetzbaren Substanzen bisher noch nicht gefaßt werden konnten.

Es ist früher darauf hingewiesen worden, daß die Isomerie dieser Acetylverbindungen mit der Raumisomerie bei Oximen vergleichbar sei, da man hier wie dort annehmen müsse, daß eine Valenz des dreiwertigen Stickstoffs aus der normalen Lage abgelenkt sei. Weiter wurde daran erinnert, daß von den Raumisomeren:



im allgemeinen nur eine Form existenzfähig ist, wenn R ein Alkyl ist, dagegen beide, wenn R ein anderes Radikal oder Wasserstoff ist, und darau die Vermutung geschlossen, die Verhältnisse könnten bei den stereoisomeren 2-Acyl-indazolen möglicherweise ähnlich liegen. Wie soeben gezeigt, ist dies jedoch nicht der Fall, da allem Anschein nach die Natur des Substituenten am 3-Kohlenstoff-Atom hier keine Rolle spielt, sondern jede Art von Substitution an dieser Stelle die Isomerie aufhebt.

Am nächsten läge es danach, in der bloßen Raumerfüllung dieses Substituenten, also in sterischen Verhältnissen, die Ursache des Ausbleibens der Isomerie zu suchen. Doch paßt zu dieser Vorstellung schlecht die auffallende Tatsache, daß die Beständigkeit der labilen Acyl-Derivate stark von der Stellung etwa vorhandener Substituenten im Benzolkern abhängt, indem z. B. eine Nitrogruppe in 5-Stellung ihre Beständigkeit erhöht, in der benachbarten 6-Stellung dagegen erheblich vermindert. An räumliche Einflüsse kann man hierbei keinesfalls denken, und dies erweckt Bedenken dagegen, im anderen Fall mit ihnen zu rechnen, wenn auch natürlich dadurch die An-

nahme einer derartigen Wirkung beim Nachbarsubstituenten keineswegs ausgeschlossen wird.

Die Konfiguration dieser stereoisomeren Verbindungen läßt sich daher vorläufig noch nicht bestimmen.

*2. Stereoisomere Formen des freien 5-Chlor- und 5-Brom-indazols.*

Bei der Chlorierung von 2-Acetyl-indazol in Eisessig wurde, wie oben gesagt, ein Monochlor-Derivat erhalten, das identisch war mit der stabilen Acetylverbindung, die seinerzeit durch Acetylierung des 5-Chlor-indazols gewonnen worden war, denn beide Präparate schmolzen für sich und gemischt bei 144°. Um den Konstitutionsbeweis noch sicherer zu gestalten, verseifte man das Chlorierungsprodukt, in der Erwartung, daß hierbei dasselbe Chlorindazol entstehen werde, das sich bei der freiwilligen Zersetzung der Nitrosoverbindung des *p*-Chlor-benz-*o*-toluids bildet. Tatsächlich zeigte das Verseifungsprodukt nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser den angegebenen konstanten Schmp. 119—120°. Als aber nach etwa 10 Min. der Schmelzpunkt eines Gemisches mit dem alten Schweglerschen Präparat bestimmt wurde, fand man ihn bei 143—144°. Man glaubte zunächst an einen Irrtum, die Nachprüfung ergab jedoch, daß nunmehr beide Präparate, das alte und das frisch durch Verseifung gewonnene, für sich und gemischt bei 143—144° schmolzen. Es konnte also keinem Zweifel mehr unterliegen, daß das neue Präparat in den wenigen Minuten ohne erkennbare äußere Ursache in das höher schmelzende Produkt übergegangen war und das frühere Präparat beim Aufbewahren die gleiche Umwandlung erfahren hatte.

Da diese Beobachtungen einen Tag vor Beginn der Weihnachtsferien gemacht wurden, konnte die merkwürdige Erscheinung nicht sofort verfolgt werden. Man beschränkte sich daher zunächst darauf, sämtliche von der Schweglerschen Arbeit herrührenden Präparate von Indazol-Derivaten auf etwaige ähnliche Veränderungen zu prüfen. Fast alle waren jedoch unverändert; nur ein zweites Präparat von 5-Chlor-indazol schmolz jetzt gleichfalls 25° höher als früher.

Zur Erklärung dieser Erscheinungen boten sich vier Möglichkeiten:

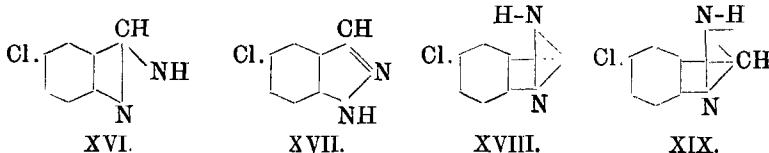
1. Da der Körper aus Wasser umkristallisiert worden war, konnte die niedriger schmelzende Form ein Hydrat sein, wie beim 2-Methyl-indazol, das wasserhaltig bei 35°, wasserfrei bei 56° schmilzt.

Dieser Erklärungsversuch scheidet aber aus, da in einem Falle (vergl. unten) eine Probe des Körpers 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt werden konnte, ohne daß sie Schmelzpunkt und Aussehen veränderte. Auch gelang es einmal, die labile Form beim Umkristallisieren aus Schwerbenzin zurück

zu erhalten. Auch ist es schon an sich unglaublich, daß ein Hydrat bei Zimmertemperatur einmal im Laufe weniger Minuten sein Wasser quantitativ verlieren, ein anderes Mal aber stundenlang unverändert bleiben solle. Ob der Körper seinerzeit bei der Analyse noch den niedrigen Schmelzpunkt besessen hat, ist nicht bekannt; es soll daher bei Gelegenheit die Analyse an einem frischen Präparat wiederholt werden.

2. Es konnte Polymorphie vorliegen. Auch für diese Annahme sprechen die beobachteten Erscheinungen nicht; widerlegt wird sie überdies durch die Tatsache, daß die niedrig schmelzende Form des entsprechenden Brom-indazols mehrfach hintereinander aus salzsaurer Lösung, also aus einem Salz, unverändert zurückgewonnen werden konnte. Erst bei abermaligem Lösen und Wiederausfällen ging sie in die stabile Modifikation über.

3. Die Körper konnten strukturisomer sein im Sinne der Formeln XVI und XVII.



4. Sie konnten die stereoisomeren Konfigurationen XVIII und XIX darstellen.

Zwischen diesen beiden letzten Möglichkeiten war eine Entscheidung zu suchen.

Als man nach den Ferien die Chlorierung des 2-Acetyl-indazols und die Verseifung des entstandenen Produktes wiederholte, erhielt man ohne Schwierigkeit wie beim erstenmal eine neue Menge, 2—3 g, des 5-Chlor-indazols vom Schmp. 119—120°. Eine Probe davon wurde auf dem Wasserbad erhitzt, die Hauptmenge im verschlossenen Präparatenglas aufbewahrt. Beide wurden dauernd in kurzen Zeitabständen auf ihren Schmelzpunkt geprüft. 3 Stdn. blieb er unverändert, in der vierten aber lagerten sich beide in die höher schmelzende Form um:

Man wollte nun das labile Isomere zurückgewinnen, indem man das Chlor-indazol acetylierte und das bei 144° schmelzende Acetyl-Derivat wieder verseifte. Aber man erhielt jetzt bei allen Versuchen sofort das hoch schmelzende Isomere, mochte man die Verseifung in der Kälte oder in der Hitze, in Wasser oder Alkali, mit verdünnter oder konz. Lauge durchführen. Auch aus dem Nitroso-Derivat des *p*-Chlor-*o*-benztoluids ließ sich das labile Chlor-indazol nicht mehr gewinnen, vielmehr entstand auch bei diesem Verfahren, das ursprünglich die niedrig schmelzende Form geliefert hatte, jetzt ausschließlich das stabile Isomere.

Da vielfach labile Formen bei der Verdichtung der vergasten Substanzen auftreten, versuchte man die Rückverwandlung auf diesem Wege, indem man die Substanz vom Schmp. 143—144° etwa 1/4 Stde. bei einem Druck von 16 mm im Sieden hielt und dann überdestillierte. Man gewann sie jedoch unverändert zurück. Ebenso blieb sie unverändert, wenn man sie 1 Stde. in Nitro-benzol auf 175° erhitzte, oder wenn man ihre auf 200° erhitzte Schmelze entweder plötzlich abkühlte oder ganz allmählich erkalten ließ. Bei längerem Sieden unter gewöhnlichem Druck zersetzte sie sich allmählich.

Bekanntlich hat Stoermer in einer Reihe ausgezeichneter Arbeiten die wichtige Tatsache festgestellt, daß sich durch Zufuhr von Energie in Gestalt von ultraviolettem Licht stabile Zimtsäuren mehr oder weniger vollständig in ihre labilen Stereoisomeren umwandeln lassen. Wir haben daher eine benzolische Lösung von stabilem 5-Chlor-indazol 16 Stdn. mit dem Licht einer Quecksilber-Quarzlampe bestrahlt<sup>1)</sup>.

Von Zeit zu Zeit wurden mit einer Pipette Proben entnommen und diese zur Hälfte mit Pikrinsäure versetzt, zur Hälfte eingedunstet. Weder die Schmelzpunkte der ausgeschiedenen Pikrate, noch die Schmelzpunkte der Verdunstungsrückstände zeigten irgendwelche Unterschiede, vielmehr schmolzen die ersten sämtlich bei 195—196°, die anderen sämtlich bei 143—144°, d. h. es war keine Umlagerung eingetreten.

Vergleicht man das Verhalten der beiden 5-Chlor-indazole mit dem der beiden 2-Phenyl-indazole (siehe voranstehende Mitteilung), so kommt man zu der Überzeugung, daß die Isomerie dieser beiden Körperpaare von verschiedener Art ist. Von den beiden Phenyl-indazolen ist jedes innerhalb bestimmter Temperaturen beständig, sie sind wechselseitig ineinander umwandelbar und bilden aller Wahrscheinlichkeit nach in Schmelzflüssen und Lösungen Gleichgewichte der beiden Formen, zeigen also alle wesentlichen Merkmale desmetrop-isomerer Verbindungen. Dagegen erinnern die beiden 5-Chlor-indazole in jeder Beziehung an die stereoisomeren Formen von 2-Acyl-indazolen, denn, wie bei diesen, verläuft die direkte Umlagerung bei ihnen nur in einer Richtung; eine Rückverwandlung der stabilen Form in die labile ohne ein Zwischenprodukt ist bis jetzt nicht möglich gewesen. Erinnert sei ferner daran, daß auch unter den stereoisomeren Acylverbindungen einige so labil sind, daß sie sich unmittelbar nach der Darstellung bereits umzulagern beginnen, und der Prozeß nach wenigen Stunden vollendet sein kann.

Wir sind daher der Ansicht, daß die Isomerie der beiden Chlor-

<sup>1)</sup> Den HHrn. A. Thiel und O. Weigel, die uns die Apparatur hierfür zur Verfügung stellten, sagen wir unsern verbindlichsten Dank.

indazole durch die räumlich gedachten Symbole XVIII und XIX ausgedrückt wird.

Die anscheinend launenhaft wechselnde Beständigkeit des labilen Chlor-indazols wirkt zunächst befremdend, wird aber verständlich, wenn man an die Rolle denkt, die Keime bei der Untersuchung anderer stereoisomerer Verbindungen, beispielsweise der verschiedenen Zimtsäuren, gespielt haben. Nach den bisherigen Beobachtungen entsteht, wenn nach irgend einer Methode irgendwo das 5-Chlor-indazol zum erstenmal dargestellt wird, zunächst stets die Form vom Schmp. 119—120°, die in Abwesenheit von Keimen der stabilen Modifikation verhältnismäßig beständig ist, denn sie wurde bei verschiedenen Darstellungen mehrfach aus heißem Wasser umkristallisiert, ohne daß sie in die hochschmelzende Form überging. Sind aber erst einmal Keime des stabilen Isomeren in einem Raum vorhanden, dann lagert sich die labile Form in der Regel sofort bei ihrer Abscheidung um, und man erhält daher statt ihrer das Isomere vom Schmp. 143—144°. Zwischen unserer ersten und zweiten Darstellung des Chlor-indazols lagen, wie bemerkt, die Weihnachtsferien mit einer Reinigung des Laboratoriums, deshalb erhielten wir beide Male, wie seinerzeit Hr. Schwegler, ohne Mühe die labile Form. Als aber die Versuche in dem inzwischen durch Keime verseuchten Arbeitssaal fortgesetzt wurden, mißlangen sie<sup>1)</sup>). Die Probe auf die Richtigkeit dieser Vermutungen bildete ein Versuch des einen von uns in seinem noch keimfreien Privatlaboratorium, der nach einer Schar mißlungenen Versuche zum erstmal wieder den Körper vom Schmp. 119—120° lieferte.

Eine willkommene Bestätigung fanden diese Beobachtungen durch Versuche mit dem 5-Brom-indazol. Der Körper ist zuerst von E. Fischer und Tafel durch Erhitzen der 5-Brom-indazol-3-carbonsäure mit Wasser auf 200° dargestellt und aus heißem Wasser umkristallisiert worden. Später erhielt Bamberger die Substanz aus Indazol triazolen und Bromwasserstoffsäure; hierbei wurde sie längere Zeit z. T. mit Wasser, z. T. mit Salzsäure gekocht. Drittens gewann Hr. Dr. Dereser die Verbindung aus 5-Brom-indazol-3-carbonsäure, indem er diese auf etwa 320° erhielt, das entstandene Brom-indazol überdestillierte und zum Schluß aus Wasser umkristallisierte. Da die Stellung des Bromatoms in der Substanz damals noch nicht bekannt war, stellte Hr. Dereser sie viertens aus der Nitrosoverbindung des *p*-Brom-*o*-acetoluids dar; das Rohprodukt wurde in diesem Falle aus stark verdünntem, heißem Alkohol umkristallisiert.

Sämtliche Autoren fanden den Schmelzpunkt ihrer, z. T. auf recht gewaltsame Weise dargestellten Präparate bei 124—125°; nichts

<sup>1)</sup> Wahrscheinlich sind auch in das oben erwähnte, verschlossen aufbewahrte Präparat bei Entnahme der Proben für die Schmelzpunkts-Bestimmungen Keime von dem auf dem Wasserbad befindlichen, in der Umlagerung begriffenen Präparat hineingelangt.

deutete darauf hin, daß die Substanz eine unbeständige Modifikation sein könne. Auch wir erhielten bei einer Wiederholung des letzten Dereserschen Versuchs ein Produkt vom gleichen Schmelzpunkt. Als wir jedoch auf Grund der inzwischen gemachten merkwürdigen Beobachtungen am Chlor-indazol nach einigen Wochen unser Präparat nochmals untersuchten, ergab sich, daß sein Schmelzpunkt auf 132—133° gestiegen war, und ebenso schmolzen zwei alte Deresersche Präparate.

Von diesem Zeitpunkt an war es mit der Haltbarkeit des niedrigschmelzenden Brom-indazols im Laboratorium vorbei. Alle Versuche, es durch Verseifung seines stabilen oder seines labilen Acetyl-derivates wiederzubekommen, lieferten nur die höherschmelzende Modifikation; ebenso 5 Versuche, bei denen die Brom-indazol-carbonsäure durch Erhitzen für sich, und einer, bei dem sie durch Erhitzen mit Wasser zersetzt wurde. Auch von 6 Versuchen, bei denen das Nitroso-*p*-brom-*o*-benzoloid das Ausgangsmaterial bildete, lieferten 5 — im Arbeitsaal — die hochschmelzende und nur einer die niedrigschmelzende Form. Dieser eine Versuch wurde im großen Hörsaal des Instituts mit frischen Gerätschaften und allen sonst in Betracht kommenden Vorsichtsmaßregeln ausgeführt.

Die über Erwarten hohe Beständigkeit des Brom-indazols vom Schmp. 124—125° bei den früheren Versuchen und seine so überaus große Veränderlichkeit bei unserer Untersuchung sprechen unseres Erachtens unzweideutig für die Annahme einer Keimwirkung. Vielleicht ist es für die Umlagerung der beiden labilen Halogen-indazole nicht unbedingt erforderlich, daß Keime ihrer eigenen stabilen Modifikation vorhanden sind, sondern diese können möglicherweise auch wechselseitig die Umwandlung auslösen. Im Hinblick auf die Beobachtungen an übersättigten Lösungen möchten wir dies sogar für wahrscheinlich ansehen, doch konnten wir noch keine Versuche hierüber anstellen.

Daß eine ähnliche Keimwirkung bei den stereoisomeren 2-Acyl-indazolen bisher noch nicht beobachtet wurde, braucht nicht aufzufallen, da die räumliche Verschiebung eines Säurerestes im Molekül in der Regel schwerer vor sich gehen wird als die eines Wasserstoffatoms, die labilen Acyl-derivates daher gegen den Einfluß von Keimen widerstandsfähiger sein werden als die Stammsubstanzen.

Überraschender ist die Tatsache, daß bei Abwesenheit von Keimen die labilen Formen der beiden halogenierten Indazole eine so hohe Beständigkeit zeigen können, die bei weitem die von manchen Acyl-indazolen übertrifft. Man könnte fast zweifeln, ob dieses Verhalten sich mit der vorgeschlagenen Erklärung für die Isomerie dieser Substanzen verträgt, wenn nicht auch manche Oxime ähnlich schwer in ihre Stereoisomeren umgelagert werden können, obwohl auch hierzu nach der zurzeit üblichen Auffassung nur eine Stick-

stoff-Valenz mit dem daran haftenden Substituenten nach einer anderen Richtung abgelenkt zu werden braucht. Beispielsweise ist die Umwandlung des  $\beta$ -Oxims vom *m*-Brom-benzophenon in die  $\alpha$ -Form erst nach 2-tägigem Erhitzen auf 150° annähernd vollständig<sup>1)</sup>. Daneben finden sich auch Oxime, die freiwillig mehr oder weniger rasch in ihre Isomeren übergehen, doch scheint eine typische Keimwirkung hierbei noch nicht beobachtet worden zu sein.

Daß diese Art von Isomerie unter den freien Indazolen zuerst beim 5-Chlor- und 5-Brom-indazol aufgefunden wurde, ist kein Zufall, denn es wurde bereits früher<sup>2)</sup> hervorgehoben, daß von den labilen Acyl-Verbindungen diejenigen die beständigsten sind, die in 5-Stellung irgend einen Substituenten besitzen und so scheint es auch bei den Stammsubstanzen zu sein. Auch dies spricht dafür, daß die Isomerie der 2-Acyl indazole und die der beiden halogenierten freien Indazole auf der gleichen Ursache beruht.

Schließlich könnte man hierfür auch noch die Tatsache anführen, daß sowohl bei den freien Halogen-indazolen wie bei ihren Acetylverbindungen jeweils die Schmelzpunkte der labilen Formen tiefer liegen als die der stabilen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

	labil	stabil
5-Chlor-indazol . . . . .	119—120°	143—144°
Acetyl-derivat . . . . .	119—120°	144—145°
5-Brom-indazol . . . . .	124—125°	131—132°
Acetyl-derivat . . . . .	137—138°	143—144°

Indessen darf auf dergleichen Beziehungen nicht allzu viel Wert gelegt werden. Bemerkenswert ist, daß sowohl das labile wie das stabile Acetyl-chlor-indazol die gleichen Schmelzpunkte haben, wie die betreffenden Formen der Stammsubstanz.

Bei der weiteren Erforschung dieser interessanten Isomerie-Erscheinungen wird besonderer Wert auf die Aufklärung der Beziehungen zwischen den isomeren Formen der freien Indazole und ihrer Acyl-derivate zu legen sein, da sich hieraus möglicherweise Aufschlüsse über den räumlichen Bau der einzelnen Verbindungen ergeben werden. Diese und damit zusammenhängende Versuche müssen jedoch einstweilen verschoben werden, da es bei der augenblicklichen Überfüllung des Instituts an Zeit und günstigen Arbeitsbedingungen für derartige subtile Untersuchungen fehlt.

<sup>1)</sup> Kottenhahn, A. 264, 172 [1891].

<sup>2)</sup> B. 53, 1214 [1920].

### Beschreibung der Versuche<sup>1)</sup>.

Wir lassen in diesem Teil die Verbindungen nach ihren Substituenten: Chlor, Brom und Jod aufeinander folgen und behandeln im Anschluß an die Beschreibung der einzelnen Stammsubstanzen jedesmal die von diesen sich ableitenden Derivate.

#### I. Chlor-Derivate.

##### 3.5-Dichlor-indazol (III).

Man gibt zu einer Lösung von Indazol in verd. Salzsäure unter mäßiger Kühlung so lange Chlorwasser, bis der ausfallende weiße Niederschlag sich nicht mehr vermehrt; oder man leitet unter Kühlung Chlor in eine Lösung von Indazol in Eisessig ein, bis die ausgeschiedene Substanz die ganze Flüssigkeit breiartig erfüllt. Bei Arbeiten in kleinem Maßstab — mit einigen Grammen — hört man zweckmäßig nach etwa  $\frac{3}{4}$  Stdn. mit dem Einleiten auf. Das Reaktionsprodukt wird mit Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, auf dem Wasserbad getrocknet und aus Xylol umkristallisiert.

Die Verbindung bildet weiße, seidenglänzende, verfilzte Nadeln, wird beim Verreiben stark elektrisch, sublimiert langsam auf dem Wasserbad und schmilzt bei  $240^{\circ}$ <sup>2)</sup>. Die Substanz löst sich leicht in Alkohol und Äther, schwerer in Chloroform, heißem Xylol und heißer 2-n. Natronlauge. Auch von heißem Wasser wird sie etwas aufgenommen, dagegen ist sie kaum löslich in kalter Natronlauge. Mit Pikrinsäure verbindet sich das Dichlor-indazol in ätherischer Lösung nicht.

0.1079 g Sbst.: 11.58 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. Cl 37.9. Gef. Cl 38.1.

Die Ausbeute betrug durchschnittlich etwa 50 % d. Th. Die Mutterlasuren hinterließen gelblich-weiße, zähe Schmieren, aus denen sich keine charakteristische Substanz isolieren ließ. Da die Menge dieses Produktes mit der Dauer der Chlorierung zunahm, enthielt es vermutlich höhere Chlorderivate des Indazols. Auch durch starke Kühlung und Abkürzung der Chlorierung ließ sich seine Bildung nicht ganz vermeiden.

*Konstitutionsbeweis:* 1. 5-Chlor-indazol, aus *p*-Chlor-*o*-beuztoluid, löste man in wenig konz. Salzsäure, verdünnte mäßig mit Wasser und schüttelte dann mit Chlorwasser, bis kein Chlor mehr verbraucht wurde. Der Niederschlag wurde, wie oben, gereinigt und schmolz nach 2-maligem Umkristallisieren aus Xylol bei  $238^{\circ}$ , eine Mischung mit dem ersten Präparat von 3.5-Dichlor-indazol bei  $239^{\circ}$ .

<sup>1)</sup> Einige Versuche über Derivate der Indazol-carbonsäure und das 5-Brom-indazol wurden bereits früher von Hrn. Dr. R. Dereser angestellt, dem ich hierfür bestens danke.

K. A.

<sup>2)</sup> Bamberger und Wildi geben den Schmp. 242—242.5° an.

2. Das aus *o*-Hydrazino-benzoësäure-anhydrid dargestellte 3-Chlor-indazol wurde in reichlich Eisessig gelöst und mit Chlorgas behandelt. Schon nach wenigen Minuten begann eine Ausscheidung, doch war die Umsetzung erst nach  $2\frac{1}{2}$  Stdn. vollständig. Nach 2-maligem Umkristallisieren aus Xylol lagen der Schmelzpunkt der Substanz und der Misch-Schmelzpunkt bei 239—240°.

Auch bei diesen Versuchen bildeten sich neben dem 3,5-Dichlor-indazol erhebliche Mengen von Schmieren.

*2-Acetyl-Derivat:* Entsteht glatt beim gelinden Erwärmen der Stammsubstanz mit Essigsäure-anhydrid. Man verjagt das überschüssige Anhydrid durch Eindampfen mit etwas Methylalkohol und krystallisiert den Rückstand aus dem gleichen Mittel um.

Feine, weiße Nadeln vom Schmp. 122—123°, die gleichfalls beim Reiben stark elektrisch werden und, namentlich in Lösung, einen auffallenden Geruch besitzen. Leicht löslich in Äther, heißem Alkohol, Benzol und Eisessig; schwer in Methylalkohol und Ligroin.

0.1172 g Sbst.: 10.15 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ber. Cl 31.0. Gef. Cl 30.7.

Wir haben die Verbindung mehrfach mit konz. oder verd. alkoholischer oder wäßriger Natronlauge in der Hitze oder Kälte verseift, um zu prüfen, ob sich vielleicht unter bestimmten Bedingungen ein raumisomeres 3,5-Dichlor-indazol bilde, erhielten aber bei allen Versuchen das beschriebene Dichlor-Derivat zurück.

Ebensowenig gelang die Darstellung einer labilen Form der Acetyl-Verbindung: Man versetzte eine Lösung von Dichlor-indazol in der doppelt-molekularen Menge Pyridin unter Kühlung tropfenweise mit frisch über Diäthylanilin destilliertem Acetylchlorid und ließ 24 Stdn. stehen. Als man darauf die fest gewordene Masse mit verd. Salzsäure verrieb, hinterblieb ein Rückstand, der nach dem Trocknen auf Ton als Rohprodukt bei 116—118° schmolz und sich bei der näheren Untersuchung als das bekannte Acetyl-derivat erwies.

### 3-Chlor-indazol.

Der Körper wurde aus *o*-Hydrazino-benzoësäure-anhydrid und Phosphoroxychlorid nach den Angaben von E. Fischer und Seuffert dargestellt. Den Schmelzpunkt fanden wir, wie diese Autoren und E. Bamberger, bei 148°. Der genauen Beschreibung der Verbindung, die Bamberger gibt, haben wir nichts hinzuzufügen.

Als Indazol-silber, das in Schwefelkohlenstoff aufgeschlämmt war, unter Schütteln langsam mit weniger als 1 Mol.-Gew. Chlor im gleichen Mittel versetzt wurde, fand trotz Kühlung eine lebhafte Umsetzung statt, deren Ergebnis 3,5-Dichlor-indazol war. Auch als

man den Versuch in größerer Verdünnung wiederholte, bildete diese Substanz das Hauptprodukt der Reaktion, doch war daneben das 3-Chlor-Derivat vorhanden. Man filtrierte den Niederschlag ab, dunstete das Filtrat ein und nahm den Rückstand in kochender 2-n. Natronlauge auf. Durch fraktionierte Fällung mit Salzsäure konnte aus dieser Lösung das noch in ihr enthaltene Dichlor-indazol zum größten Teil entfernt werden. Zum Schluß wurde eine Fällung erhalten, die in rohem Zustand bei 140—142°, gemischt mit reinem 3-Chlor-indazol bei 145° schmolz, also annähernd reines 3-Chlor-Derivat war.

*Acetyl-Derivat:* Auch diese Verbindung ist bereits von Fischer und Seuffert gewonnen, aber nicht näher beschrieben worden. Man erhält sie leicht aus der Base und Essigsäure-anhydrid, muß jedoch beim Umkristallisieren vorsichtig sein, da der Körper so leicht verseift wird, daß er beispielsweise bereits beim Erwärmen mit Alkohol teilweise gespalten wird. Das beste Krystallisationsmittel ist Petroläther vom Sdp. 25—40°, aus dem sich die Substanz in weißen Nadeln abscheidet. Der Schmelzpunkt liegt, wie in der Literatur angegeben, bei 67°.

Um die Darstellung eines labilen Isomeren zu versuchen, verwandelte man eine Probe des Chlor-indazols in alkoholisch-wäßriger Lösung mit Ammoniak und Silbernitrat in sein Silbersalz, schlammte das gut getrocknete, weiße Pulver in wenig absol. Äther auf und ließ salzsäure-freies Acetylchlorid unter Eiskühlung zutropfen. Es trat nur eine schwache Reaktion ein, und beim Verdunsten des Filtrates vom Chlorsilber erhielt man freies 3-Chlor-indazol zurück.

### 5-Chlor-indazol.

Über die Entstehung der verschiedenen Formen dieses Körpers vom Schmp. 119—120° und 143—144° und deren Umwandlung ist bereits im allgemeinen Teil berichtet worden.

Das bisher noch nicht bekannte stabile Isomere vom Schmp. 143—144° krystallisiert in glänzenden, weißen Nadeln; von Laugen wird es nicht aufgenommen, schwer von verdünnter, aber leicht von doppelnormaler Salzsäure. In Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol ist die Substanz leicht löslich, in Benzin fast unlöslich.

Beim Zusammengießen von Chlor-indazol und Pikrinsäure in ätherischer Lösung wurde bei den bisherigen Versuchen aus der labilen wie der stabilen Form regelmäßig das bereits beschriebene Pikrat vom Schmp. 194—195° erhalten. Der Körper löst sich leicht in Alkohol, schwerer in Äther und Ligroin; außer aus Wasser läßt er sich auch gut aus Benzol umkristallisieren.

*stab. Acetyl-Derivat:* Die früher aus dem labilen Chlor-indazol und Essigsäure-anhydrid gewonnene stabile Acetyl-Verbindung vom

Schmp. 144° entstand auch, als man eine Auflösung von 2-Acetylindazol in Eisessig bei gewöhnlicher Temperatur mit Chlorgas sättigte. Nach etwa 2 Stdn. nahm man den Überschuß des Chlors durch verdünnte schweflige Säure fort, wusch den dabei ausfallenden schmierigen, gelben Körper mehrfach mit Wasser aus und krystallisierte ihn nach dem Abpressen auf Ton entweder aus Alkohol oder aus Äther oder aus Benzol um. Unsere Präparate schmolzen bei 143—144°, also 1° niedriger, als Auwers und Schwegler fanden, stimmten aber in den übrigen Eigenschaften völlig mit einem alten Präparat überein und erwiesen sich auch bei der Mischprobe mit ihm identisch. Überdies wurde die Substanz analysiert.

0.0843 g Sbst.: 4.32 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>2</sub>Cl. Ber. Cl 18.2. Gef. Cl 18.2.

Die Ausbeute betrug im allgemeinen nur etwa 20% der Theorie, da sich schmierige Nebenprodukte in reichlicher Menge bildeten. Chlorierungsversuche in Gegenwart von Jod und mit Sulfurylchlorid verliefen nicht besser.

## II. Brom-indazole.

### 3.5-Dibrom-indazol.

Dieser Körper bildet sich leicht und glatt, wenn man das Indazol nach dem Vorgang von E. Fischer und Tafel in wäßriger oder salzsaurer Lösung oder auch in Eisessig mit Brom im Überschuß versetzt. Nach mehrstündigem Stehen gibt man schweflige Säure bis zur Entfärbung hinzu, saugt den weißen Niederschlag ab und krystallisiert ihn nach dem Waschen und Trocknen aus Xylool um.

Aus diesem Mittel scheidet sich die Verbindung in weichen, weißen, verfilzten Nadeln ab, die beim Verreiben stark elektrisch werden. Den Schmelzpunkt fanden wir in Übereinstimmung mit Bamberger bei 243—244°, während Fischer und Tafel ihn zu 239—240° angeben.

Die Ausbeuten betrugen regelmäßig gegen 95% der Theorie; Nebenprodukte, wie bei der Chlorierung, wurden nicht beobachtet.

Um wenn möglich ein höher bromiertes Produkt zu erhalten, kochte man eine Lösung von Dibrom-indazol und Brom in Eisessig ungefähr  $\frac{1}{2}$  Stde., jedoch war nicht die geringste Veränderung eingetreten. Man fügte darauf Jod hinzu und setzte den Versuch im Sonnenlicht fort, aber auch unter diesen Bedingungen wirkte das Brom nicht weiter ein.

Als man umgekehrt zu einer verdünnten Lösung von Indazol in Eisessig allmählich in der Kälte die für 1 Mol.-Gew. berechnete Menge Brom, gleichfalls in Eisessig gelöst, zufügte, zeigten ausgespritzte Proben, die zur Entfernung von unverändertem Indazol mit verd. Salzsäure gewaschen worden waren, von Anfang an hohe Schmelzpunkte, etwa zwischen 220° und 225°. Da sowohl das 3- wie das 5-Monobrom-indazol in verd. Salzsäure unlöslich

sind und unter 150° schmelzen, hätten sie in dem Rohprodukt enthalten sein und den Schmelzpunkt des Dibrom-Derivates stärker herabdrücken müssen, wenn eines von ihnen oder beide in nennenswerter Menge gebildet worden wären. Die Bromierung erstreckt sich also von vornherein auf beide Kerne.

*Reduktionsversuche:* a) 1 g Dibrom-indazol in heißer 2-n. Natronlauge wurde mit 4 At.-Gew. Natrium in Gestalt von Amalgam versetzt. Nach 1½, Std. war alles in reines Indazol übergeführt.

b) 1 g Dibrom-Derivat wurde in siedendem Alkohol mit einer 5—6 g Natrium entsprechenden Menge Amalgam behandelt. Als das Gemisch nach mehreren Stunden aufgearbeitet wurde, ergab sich, daß das Ausgangsmaterial fast unverändert geblieben war; nur eine geringe Menge Bromnatrium war gebildet.

c) Ebenso verlief ein Versuch, bei dem man eine alkoholisch-essigsäure Lösung von Dibrom-indazol 9 Std. mit Zinkstaub kochte.

d) Zu einer Lösung von Dibrom-indazol in der 10-fachen Menge konz. Salzsäure gab man etwas Zink und erwärmt. Nach 7 Std. fiel beim Verdünnen mit Wasser die Hauptmenge des Ausgangsproduktes wieder aus; dem schwach alkalisch gemachten Filtrat wurde durch Äther etwas Indazol entzogen. Ein Monobrom-indazol konnte nicht nachgewiesen werden.

e) 1 g Dibrom-indazol wurde mit 10 g konz. Jodwasserstoffsäure und 1 g rotem Phosphor 2 Std. auf 110° erhitzt. Darauf verdünnte man mit Wasser, erwärmt mit Natriumbisulfit, stumpfte die gelb-grüne Lösung mit Alkali ab, wobei die Farbe ins Rötliche umschlug und filtrierte heiß. Beim Erkalten schied sich aus dem Filtrat 5-Brom-indazol vom Schmp. 125° ab, das nach einmaligem Umlustrallisieren aus Wasser bei 131—132° schmolz und den Schmelzpunkt eines Vergleichspräparates nicht veränderte.

*Acetyl-Derivat:* Man erwärmt das Dibrom-indazol gelinde mit Essigsäure-anhydrid, verjagt das überschüssige Anhydrid und krystallisiert den Rückstand aus Alkohol um.

Kleine, stark glänzende Nadelchen vom Schmp. 132°. In den meisten organischen Mitteln leicht löslich.

0.1984 g Sbst.: 0.2444 g CO<sub>2</sub>, 0.0340 g H<sub>2</sub>O. — 0.1486 g Sbst.: 0.1748 g AgBr.

C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ON<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. C 34.0, H 1.9, Br 50.3.  
Gef. » 33.6, » 1.9, » 50.1.

4 Verseifungsversuche mit alkoholischer Lauge, von denen 2 in der Kälte und 2 in der Hitze ausgeführt wurden, lieferten sämtlich das bekannte Dibrom-indazol vom Schmp. 243—244°.

Als das Silbersalz des Dibrom-indazols mit gereinigtem Acetylchlorid in ätherischer Aufschämmung geschüttelt wurde, hinterblieb nach dem Verdunsten des Filtrats vom Chlorsilber ein Gemisch von viel freiem Dibrom-indazol und wenig Acetyl-Verbindung vom Schmp. 132°.

Bei der Einwirkung von Acetylchlorid auf Dibrom-indazol in Pyridin entstand glatt das bekannte Acetyl-Derivat. Eine labile Nebenform ließ sich nicht nachweisen.

*5-Brom-indazol.*

1. Die bekannte Brom-indazol-3-carbonsäure erhitze man so lange im Luftbad auf etwa 320°, bis kein Kohlendioxyd mehr entwich, und destillierte das entstandene Brom-indazol über. Es erstarrte sofort zu einer schneeweissen, krystallinischen Masse. Aus heißem, mit wenig Alkohol versetztem Wasser schied sich der Körper in feinen, watteartig verfilzten Nadelchen ab und schmolz in Übereinstimmung mit den Literaturangaben bei 124—125°.

2. In eine kalte Lösung von *p*-Brom-*o*-acetoluid<sup>1)</sup> in der 6-fachen Menge Eisessig leitete man unter mäßiger Kühlung nitrose Gase — aus Arsenik und Salpetersäure vom spez. Gew. 1.4 —, bis die anfangs goldgelbe Lösung eine dunkel-olivgrüne Farbe angenommen hatte, und eine Probe mit Wasser klare Öltropfen abschied. Beim Eingießen in Eiswasser unter kräftigem Umrühren erstarrte die Nitroso-Verbindung,  $C_6H_5(CH_3)(N[NO].CO.CH_3)Br$ , rasch und wurde durch Ausspritzen mit Wasser aus methylalkoholischer Lösung in schwach gelblich gefärbten, glänzenden Schüppchen gewonnen, die bei 68—69° schmolzen. Bei anderen Krystallisationsversuchen zerstetze sich der Körper. Er ist in den meisten organischen Mitteln leicht löslich, ziemlich schwer in Benzin.

Zur Weiterverarbeitung löste man das auf Ton über Schwefelsäure im Vakuum-Exsiccator getrocknete Rohprodukt in etwa der 10-fachen Menge trocknen Benzols, ließ über Nacht stehen, erwärme darauf 1/2 Stde. auf etwa 60° und destillierte schließlich das Benzol auf etwa 1/5 des ursprünglichen Volumens ab. Aus dem Rückstand zog man das 5-Brom-indazol durch mehrfaches Ausschütteln mit Salzsäure 1:1 aus, fällte die Base durch Alkali und krystallisierte sie aus stark verd. Alkohol um. Die Ausbeute war gut.

Die Substanz hatte das gleiche Aussehen wie das andere Präparat und schmolz für sich und mit diesem gemischt bei 124—125°. Damit war die Stellung des Bromatoms in dem Körper bewiesen.

3. Eine Probe 2-Acetyl-5-brom-indazol, die durch Bromierung von 2-Acetyl-indazol gewonnen war (s. unten), wurde auf dem Wasserbad mit alkoholischer Lauge versetzt. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus Wasser schmolz auch dieses Präparat von Brom-indazol anfangs bei 124—125°, nach kurzer Zeit jedoch bei 132—133°.

<sup>1)</sup> Wroblewski, A. 168, 162 [1873].

4. Als jetzt die Darstellung aus Brom-acettoluid nach dem unter 2. beschriebenen Verfahren wiederholt wurde, erhielt man sofort ein Präparat vom Schmp. 132—133°.

Die weiteren Versuche zur Wiedergewinnung der niedriger schmelzenden Form sind bereits im allgemeinen Teil besprochen worden.

In 2-n. Natronlauge ist die Verbindung in der Kälte unlöslich, in der Hitze löslich. Von verd. Salzsäure wird sie nicht aufgenommen, wohl aber von doppeltnormaler.

Aus beiden Formen des 5-Brom-indazols entsteht bei Zugabe von Pikrinsäure zu ihrer ätherischen Lösung das gleiche, bei 195—196° schmelzende Pikrat<sup>1)</sup>. Es scheidet sich sofort aus, bildet gelbe, warzenförmig verwachsene Nadelchen und löst sich leicht in Methyl- und Äthylalkohol, schwerer in Benzol, gar nicht in Petroläther. Beim Verreiben mit Natronlauge erhielt man bei den bisherigen Versuchen aus ihm stets das Isomere vom Schmp. 132—133°, jedoch mag hierbei Keimwirkung eine Rolle gespielt haben.

Das salzsaure Salz des Brom-indazols wird aus dessen absolut ätherischer Lösung durch trocknen Chlorwasserstoff als weißes, amorphes Pulver gefällt, das unscharf bei 167—170° schmilzt.

Bei der weiteren Bromierung des 5-Brom-indazols in Eisessig entsteht das 3,5-Dibrom-Derivat vom Schmp. 243—244°.

*stab. Acetyl-Derivat:* 1. Der Körper wurde zuerst durch kurzes Kochen des 5 Brom-indazols mit Essigsäure-anhydrid gewonnen. Er krystallisiert aus Methylalkohol in farblosen, stark lichtbrechenden Nadeln oder weißen, seideglänzenden Nadelchen und schmilzt bei 143—144°.

In heißem Alkohol und Äther leicht löslich, schwer in der Kälte.

0.1784 g Sbst.: 0.2939 g CO<sub>2</sub>, 0.0479 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>2</sub>Br. Ber. C 45.2, H 3.0.

Gef. » 44.9, » 3.0.

2. 2-Acetyl-indazol wurde in wenig Eisessig gelöst und mit der 6-fachen Menge Brom versetzt, wobei sich ein fester Körper abschied. Man entfernte mit schwefliger Säure das überschüssige Brom und wusch die Substanz gut mit Wasser aus. In rohem Zustand schmolz sie bei 121°, nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 143—144°. Der Schmelzpunkt eines Gemisches der beiden Präparate lag bei derselben Temperatur.

<sup>1)</sup> Einmal entstand aus einem Präparat, das aus Brom-indazol-carbonsäure gewonnen worden war, mit Pikrinsäure ein Niederschlag, der bei 136° schmolz. Die geringe Menge erlaubte keine nähere Untersuchung; auch wurde eine solche Substanz trotz vieler Bemühungen nicht wieder erhalten. Es ist daher zweifelhaft, ob das Produkt ein labiles Pikrat war.

0.1287 g Sbst.: 5.46 ccm  $\text{V}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>2</sub>Br. Ber. Br 33.4. Gef. Br 33.9.

Die Ausbeute war mäßig; Versuche, sie durch Anwendung von Überträgern, wie z. B. Jod, oder durch Fortlassung des Verdünnungsmittels zu steigern, waren erfolglos.

*lab. Acetyl Derivat:* 1. Zu einer Aufschämmung von 3 g Brom-indazol-silber in absol. Äther gab man unter Kühlung 0.8 g Acetylchlorid, filtrierte nach einiger Zeit vom Niederschlag ab und dunstete das Filtrat in einem Strom trockner Luft bis zur Krystallisation ein. Der in farblosen, schillernden Blättchen ausfallende Körper schmolz bei 137—138°, war aber nicht etwa unreines stabiles Acetyl-Derivat, denn ein Gemisch beider Produkte schmolz bereits bei 113°. Nach 1-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade lag der Schmelzpunkt des Präparates bei 143—144°, es hatte sich also in das stabile Isomere umgelagert.

2. 0.75 g 5-Brom-indazol wurden in etwa 1 g Pyridin gelöst und tropfenweise unter Kühlung mit 0.3 g frisch über Diäthyl anilin destilliertem Acetylchlorid versetzt. Nachdem das Gemisch über Nacht gestanden hatte, verrieb man es mit kalter verd. Salzsäure, trocknete den abfiltrierten Rückstand auf Ton und krystallisierte ihn aus Äther um. Das erste Mal erhielt man, wie beim ersten Versuch, Blättchen, ein anderes Mal farblose Nadelchen. Der Schmelzpunkt lag zwischen 134° und 137°, der Misch-Schmelzpunkt mit stabilem Acetyl-Derivat bei 115—116°. Erwärmte man die Substanz 1 Stde. auf dem Wasserbad oder 5 Min. auf 180—190°, so stieg der Schmelzpunkt auf 143°—144°, und auch ein Gemisch des erhitzen Präparates mit dem stabilen Isomeren schmolz bei dieser Temperatur.

Der Körper ist leicht löslich in Benzol und Eisessig, schwerer in Alkohol, Äther und Schwerbenzin, kaum in Petroläther.

### 3-Brom-indazol.

Der Körper entsteht als Hauptprodukt, wenn man zu einer Aufschämmung von Indazol-silber in Schwefelkohlenstoff Brom im gleichen Mittel langsam unter Umschütteln hinzugibt. Da sich aber regelmäßig daneben 3,5-Dibrom-indazol bildet, empfiehlt es sich, auf 1 Mol.-Gew. Silbersalz nur  $\frac{3}{4}$  Mol.-Gew. Brom anzuwenden und das unverändert gebliebene Indazol aus dem Reaktionsgemisch durch Salzsäure 1:1 herauszuwaschen. Etwa gebildetes 5-Brom-indazol würde hierbei gleichfalls in Lösung gehen, doch konnte es bei unseren Versuchen nicht nachgewiesen werden. Da auch bei dieser Arbeitsweise das Rohprodukt geringe Mengen von Dibrom-Derivat enthält, löst man es in Natronlauge auf, fällt durch vorsichtigen Zusatz verdünnter Salz-

säure die Verunreinigung aus und treibt schließlich nach völligem Ansäuern das 3-Brom-indazol mit überhitztem Wasserdampf über. Die Ausbeuten betragen über 90 %.

Aus dem Destillat scheidet sich der Körper in stark verfilzten, weißen Nadeln ab. Die Beschreibung der Eigenschaften des Körpers, die Bamberger gibt, können wir bestätigen, nur fanden wir den Schmelzpunkt etwas tiefer, nämlich bei 141—142°, statt bei 144°. In verd. Laugen löst sich die Substanz leicht auf, dagegen ist sie selbst in konz. Säuren fast unlöslich.

0.1313 g Sbst.: 6.64 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 40.6. Gef. Br 40.4.

Als man die Verbindung in Eisessig mit überschüssigem Brom 2 Stdn. bei gewöhnlicher Temperatur stehen ließ, entstand glatt das 3,5-Dibrom-indazol.

*Acetyl-Derivat:* Wurde durch Erhitzen von 3-Brom-indazol mit Essigsäure-anhydrid dargestellt. Weiße Nadeln aus Alkohol. Schmp. 83—84°. Leicht löslich in Äther, Eisessig und Benzol, schwer in Alkohol und Benzin. Sehr leicht verseifbar.

0.0988 g Sbst.: 4.13 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ON<sub>2</sub>Br. Ber. Br 33.4. Gef. Br 33.4.

#### *Bromderivate des 1-, 2- und 5-Methyl-indazols.*

**1-Methyl-5-brom-indazol:** Zu einer Lösung von 0.3 g 1-Methyl-indazol in wenig 2-n. Salzsäure gab man unter Eiskühlung und heftigem Schütteln die 1 Mol.-Gew. Brom entsprechende Menge Bromwasser. Bis zum Ende des Zugebens verschwand die Farbe des Broms fast augenblicklich, und es schied sich ein Öl ab, das sich bei weiterem Schütteln zu einer etwas weichen Masse verfestigte. Nach dem Trocknen auf Ton schmolz das Rohprodukt bei 102—104°; nach dreimaligem Umkristallisieren aus Schwerbenzin lag der Schmelzpunkt konstant bei 111—112°.

Stark glänzende, dünne Tafeln und Blättchen. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Benzol, Eisessig und konz. Salzsäure; schwer in Äther und Benzin; kaum in 2-n. Salzsäure.

0.1762 g Sbst.: 8.40 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 37.9. Gef. Br 38.1.

Zum Konstitutionsbeweis wurde das 1-Methyl-5-brom-indazol, zugleich mit dem isomeren 2-Methyl-Derivat auf folgende Weise bereitet: 10 g 5-Brom-indazol, 15 g Jodmethyl und 1.75 g Natrium kochte man in Methylalkohol 3—4 Stdn. bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion am Rückflußkühler unter Quecksilberverschluß, destillierte den Alkohol und das überschüssige Jodmethyl —

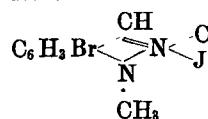
zuletzt im Vakuum — ab, nahm nach Zusatz von Wasser das ausgeschiedene Öl in Äther auf und trocknete über Natriumsulfat. Hierzu gab man die berechnete Menge — 11.6 g — Pikrinsäure in der 50-fachen Menge Äther. Es fiel sofort das Pikrat des 2-Methyl-5-brom-indazols in vollkommen reinem Zustand aus, denn der Schmelzpunkt des Niederschlags, 163—165°, änderte sich beim Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol nicht.

Nachdem das Filtrat auf die Hälfte eingedampft war, schied sich beim Abkühlen noch eine kleine Menge des gleichen Pikrates — Schmp. 161° — ab, die mit der ersten vereinigt wurde. Nach weiterem Eindampfen auf etwa  $\frac{1}{10}$  des ursprünglichen Volumens erhielt man beim Abkühlen ein Produkt, das anfangs bei 121°, nach 2-maligem Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol konstant bei 124—126° schmolz. Das letzte Filtrat wurde völlig eingedampft und hinterließ eine weitere Menge des zweiten Pikrats nebst etwas Pikrinsäure.

Die beiden getrennten Pikrate erwärmte man mit der äquimolekularen Menge 2-n. Natronlauge auf dem Wasserbad, nahm die abgeschiedenen Basen in Äther auf, schüttelte die Lösungen mit Natronlauge durch und dampfte sie nach dem Trocknen ein. Aus dem leichtlöslichen Pikrat erhielt man eine Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Schwerbenzin bei 111—112° schmolz und sich mit dem Bromierungsprodukt des 1-Methyl-indazols identisch erwies.

Das schwerlösliche Pikrat lieferte eine Verbindung vom Schmp. 97—97.5°, die nach Analogien als das 2-Methyl-Derivat des 5-Brom-indazols anzusehen ist (s. unten).

*1-Methyl-5-brom-indazol aus 3,5-Dibrom-indazol:* 3 g Dibrom-indazol wurden mit 3 g Jodmethyl 18 Stdn. im Rohr auf 100° erhitzt. Es war keine Umsetzung eingetreten. Nach weiterem 4-stündigem Erhitzen auf 120—150° war aber das Gemisch in eine dunkelbraune, krystallinische Masse verwandelt, die durch Kochen mit schwefriger Säure entfärbt wurde. Da sich auf Zusatz von Natronlauge nichts abschied, war das ursprüngliche Reaktionsprodukt nicht das jodwasserstoffsäure Salz des gewünschten 2-Methyl-3,5-dibrom-indazols, sondern ein Indazoliumsalz. Man dampfte daher die Lösung zur Trockne und zog den Rückstand mehrfach mit siedendem absolutem Alkohol aus. Beim Erkalten schied sich das Salz in stark glänzenden, etwas bräunlich gelb gefärbten Blättchen ab, die unter Zersetzung bei 221° schmolzen und beim Umkristallisieren aus absol. Alkohol ihren Schmelzpunkt nicht änderten.



Der Verbindung kommt, wie sich aus ihrem Zersetzungsergebnis (s. unten) ergab, die nebenstehende Formel zu. Sie ist so gut wie unlöslich in Äther, Eisessig und Benzol, leicht

löslich dagegen in heißem, absolutem Alkohol und kaltem Wasser. Aus der wässrigen Lösung fällt Pikrinsäure das entsprechende, schwer lösliche Pikrat aus.

Als das Jodmethylat über seinen Schmelzpunkt erhitzt wurde, spaltete es Jodmethyl ab und hinterließ einen Rückstand, der nach dem Umkristallisieren aus Schwerbenzin bei 109—110° schmolz. Mischungen dieser Substanz mit 2-Methyl-dibrom-indazol und mit 1-Methyl-3-brom-indazol schmolzen unscharf unter 100° bzw. unter 90°; dagegen wurde der Schmelzpunkt des 1-Methyl-5-brom-indazols, 110—111°, durch eine Beimengung des Körpers nicht verändert. Das Spaltungsprodukt war also mit dieser Verbindung identisch. Daraus folgt, daß beim Erhitzen des Dibrom-indazols mit Jodmethyl eine partielle Reduktion stattgefunden hatte.

*1-Methyl-3,5-dibrom-indazol:* Eine Lösung von 1-Methyl-indazol in Eisessig versetzte man mit der 2-fach molekularen Menge Brom und ließ das Gemisch 3 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Das mit Wasser und schwefliger Säure gefällte und gewaschene Rohprodukt schmolz bei 102—105°. Verreiben mit konz. Salzsäure änderte nichts am Schmelzpunkt; auch ließ sich kein Ausgangsmaterial im Filtrat nachweisen. Nachdem die Substanz einmal aus Alkohol und zweimal aus Schwerbenzin umkristallisiert war, schmolz sie konstant bei 105—107°.

Ein ähnliches Produkt — Schmp. 102—104° — erhielt man bei der weiteren Bromierung des oben beschriebenen 1-Methyl-5-brom-indazols. Beide Präparate erwiesen sich bei der Mischprobe als identisch und stellten aller Wahrscheinlichkeit nach das 1-Methyl-3,5-dibrom-indazol dar, jedoch nicht in ganz reiner Form, denn bei der Analyse wurde zu wenig Brom gefunden. Die Versuche sollen daher gelegentlich wiederholt werden.

Der Körper bildet feine, seidenglänzende Nadelchen; in Benzol ist er leicht löslich, schwerer in Alkohol, Äther und Schwerbenzin; von kalter, konzentrierter Salzsäure wird er kaum aufgenommen.

*1-Methyl-3,5,7-tribrom-indazol:* Eine Lösung von 1-Methyl-indazol und überschüssigem Brom in Eisessig blieb längere Zeit im Sonnenlicht stehen. Durch verd. schweflige Säure wurde darauf ein weißer Niederschlag ausgefällt, der sich durch Alkohol in einen schwerer und einen leichter löslichen Anteil zerlegen ließ. Der erstere, dessen Menge überwog, erwies sich als das Dibrom-Derivat, der andere als ein Tribrom-methyl-indazol, in dem die Bromatome sich in der 3-, 5- und 7-Stellung befinden werden.

Die Verbindung krystallisiert aus Alkohol in glänzenden, weißen, verfilzten Nadeln, schmilzt bei 168—168.5° und ist leicht löslich in Benzol, schwerer in den meisten anderen organischen Mitteln. In konz. Salzsäure löst sie sich nicht.

0.1135 g Sbst.: 9.16 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Ag NO<sub>3</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 65.0. Gef. Br 64.5.

*2-Methyl-3-brom-indazol*: 0.3 g 2-Methyl-indazol versetzte man in salzsaurer Lösung unter Eiskühlung mit 1 Mol.-Gew. Brom und schüttelte das Gemisch stark. Es schied sich ein bräunlicher Körper ab, der auf Ton abgepreßt und darauf mehrfach aus stark verdünntem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert wurde.

Die Verbindung bildet in der Regel lange, weiße, glänzende Nadeln, krystallisiert jedoch zuweilen auch in kleinen, stark glänzenden Blättchen. Der Schmelzpunkt beider Arten von Krystallen liegt bei 82—83°. Der Körper ist in Wasser, konz. Salzsäure, Petroläther und Benzin schwer löslich, leicht in den anderen gebräuchlichen organischen Mitteln.

0.0228 g Sbst.: 1.09 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Ag NO<sub>3</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 37.9. Gef. Br 38.2.

*2-Methyl-5-brom-indazol*: Diese Verbindung lässt sich nicht durch Bromierung von 2-Methyl-indazol gewinnen, sondern nur umgekehrt durch Methylierung von 5-Brom-indazol (s. oben).

Glänzende Nadeln aus Schwerbenzin. Schmp. 97—97.5°. Leicht löslich in Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig, Benzol und 2-n. Salzsäure, schwerer in Äther und Benzin.

0.2353 g Sbst.: 11.11 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Ag NO<sub>3</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 37.9. Gef. Br 37.7.

*2-Methyl-3,5-dibrom-indazol*: Auf 2-Methyl-5-brom-indazol in Eisessig ließ man überschüssiges Brom 1 Stde. bei Zimmertemperatur einwirken, entfernte den Bromüberschuss mit schwefriger Säure, saugte den entstandenen rotbraunen Niederschlag ab und krystallisierte ihn mehrfach aus Alkohol unter Zusatz von Tierkohle um. Die Ausbeute war gut.

Glänzende Blättchen vom Schmp. 133—134°. Leicht löslich in Benzol, Eisessig und konz. Salzsäure, schwerer in Äther, Alkohol und Schwerbenzin.

0.1033 g Sbst.: 7.12 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Ag NO<sub>3</sub>.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. Br 55.1. Gef. Br 55.1.

*3-Brom-5-methyl-indazol*: Der Körper entsteht, wenn man zu 5-Methyl-indazol in doppeltnormaler Salzsäure Bromwasser in der berechneten Menge oder im Überschuss zufügt. Man saugt den volumi-

nösen Niederschlag ab, wäscht mit verd. schwefliger Säure und krystallisiert nach dem Trocknen auf Ton aus Schwerbenzin um.

Weiche, verfilzte Nadeln vom Schmp. 158—159°. Leicht löslich in organischen Mitteln, mit Ausnahme von Petroläther. Von doppelt-normalem Alkali wird die Substanz leicht, von konz. Salzsäure schwer aufgenommen.

0.1367 g Sbst.: 6.45 ccm  $\text{1/10-AgNO}_3$ .

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{Br}$ . Ber. Br 37.9. Gef. Br 37.8.

*Brom-Derivate der Indazol-3-carbonsäure.*

Die Indazol-3-carbonsäure und ihr Äthylester wurden nach den früher<sup>1)</sup> gegebenen Vorschriften dargestellt<sup>2)</sup>). Vor den Bromierungsversuchen wurde geprüft, ob etwa das 2-Acetyl-Derivat des Esters in isomeren Formen auftreten könnte.

Zu diesem Zwecke wurde der Ester zunächst in der üblichen Weise mit Essigsäure-anhydrid acetyliert. Der Körper schmilzt bei 89.5—90.5° und ist in den meisten organischen Mitteln leicht löslich, schwer jedoch in Benzin.

0.1232 g Sbst.: 0.2792 g  $\text{CO}_2$ , 0.0544 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ . Ber. C 62.0, H 5.2.

Gef. • 61.8, • 4.9.

Zweitens schüttelte man das Silbersalz des Esters in ätherischer Aufschlämung 1 Stde. mit Acetylchlorid und verdunstete das Filtrat vom Chlor-silber unter Ausschluß von Feuchtigkeit unter verminderter Druck. Es hinterblieb ein Gemisch der Acetylverbindung vom Schmp. 90° mit wenig Ausgangsmaterial. Ließ man dagegen derartige Lösungen an der Luft verdunsten, so wurde das Acetyl-derivat durch die angezogene Feuchtigkeit bereits verseift, und der Rückstand war reiner Ester.

Drittens ließ man Acetylchlorid in bekannter Weise auf eine Lösung des Esters in Pyridin einwirken. Nach 5 Stdn. war das Ganze erstarrt. Man verrieb die Krystallmasse wiederholt mit Äther und verdunstete das Filtrat. Der Rückstand schmolz in rohem Zustand für sich bei 78—83°, gemischt mit einem Vergleichspräparat bei 85—89°. Also war auch in diesem Fall kein labiles Acetyl-derivat entstanden, oder höchstens nur in Spuren.

*5-Brom-indazol-3-carbonsäure:* Diese Substanz ist zuerst von Fischer und Tafel durch Oxydation von Brom-indazol-essigsäure mit Chromsäure erhalten worden; über ihren Schmelzpunkt geben die Autoren nichts an. Man gewinnt den Körper leicht, wenn man eine

<sup>1)</sup> Auwers und Dereser, B. 52, 1344 ff. [1919].

<sup>2)</sup> Ein Schreib- oder Druckfehler in der Vorschrift für die Darstellung der Säure sei hier berichtigt: statt 60 ccm  $\text{2-n-Natronlauge}$  muß es heißen 60 ccm  $\text{2-n-Natronlauge}$ .

Lösung von Indazol-carbonsäure in Eisessig mit der äquimolekularen Menge Brom oder mit einem Überschuß bei Zimmertemperatur so lange stehen läßt, bis die nach kurzer Zeit beginnende Abscheidung von Flocken nicht mehr zunimmt, was etwa nach 12 Stdn. der Fall ist. Löst man das abfiltrierte Produkt in Ammoniak und fällt in der Hitze mit konz. Salzsäure, so erhält man die Substanz in weißen Schüppchen, die man zur letzten Reinigung aus Nitro-benzol umkristallisiert.

Die Säure bildet schwach gelbliche, verfilzte Nadeln und schmilzt unter Zersetzung bei 303—305°. In der Hitze ist sie in Alkohol, Eisessig und Aceton leicht löslich, dagegen schwer in Äther, Benzol, Chloroform und Benzin.

0.1553 g Sbst.: 0.2256 g CO<sub>2</sub>, 0.0323 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. C 39.8, H 2.1.

Gef. » 39.6, » 2.3.

Über die Umwandlung der Säure in 5-Brom-indazol wurde bereits berichtet.

*Acetyl-Verbindung:* Man erhitzt die Brom-indazol-carbonsäure mit einem geringen Überschuß von Essigsäure-anhydrid bis zur vollständigen Lösung, läßt das Gemisch im Vakuum über Kalk ein-dunsten und krystallisiert den Rückstand vorsichtig aus Methylalkohol um.

Gelbliche, verfilzte Nadeln vom Schmp. 220—223°. Leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Soda, schwerer in Methylalkohol, Äther und Benzol. Sehr leicht verseifbar.

0.0943 g Sbst.: 3.28 ccm  $\text{"/}_{10}$ -AgNO<sub>3</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 28.2. Gef. Br 27.8.

*5-Brom-indazol-3-carbonsäure-äthylester:* Zu einer Lösung von 1 g Indazol-carbonsäure-ester in 5 g Eisessig, die bis zur beginnenden Erstarrung gekühlt war, gab man 0.7 ccm Brom in 5 ccm Eisessig unter Umrühren allmählich hinzu. Als bald — besonders beim Kratzen mit einem Glasstabe — schieden sich rotbraune Nadeln ab, die nach dem Trocknen auf Ton bei ungefähr 105° schmolzen und sich gegen 130° unter lebhafter Gasentwicklung zersetzen. Man versuchte den sehr zersetlichen Körper mit Chloroform oder Schwefelkohlenstoff zu reinigen, trocknete ihn  $\frac{1}{2}$  Stde. im Vakuum und bestimmte dann die Menge des abspaltbaren Broms, indem man ihn unter Zusatz von etwas Chloroform mit einer konz. Jodkalium-Lösung verrieb und das in Freiheit gesetzte Jod mit Thiosulfat und Stärkelösung titrierte.

0.5622 g Sbst.: 28.6 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. — 0.5290 g Sbst.: 26.4 ccm  $\text{"/}_{10}$ -Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br, Br<sub>2</sub>. Ber. Br<sub>2</sub> 37.30. Gef. Br<sub>2</sub> 40.7, 39.9.

Die Titrationen sprechen dafür, daß in der Substanz ein Anlagerungsprodukt von 1 Mol. Brom an 1 Mol. Monobrom-indazol-carbonsäure-äthylester vorlag, dem jedoch noch überschüssiges Brom mechanisch anhaftete.

Der Körper gibt leicht 1 Mol. Brom ab. Zweckmäßig verreibt man ihn zu diesem Zweck mit verd. Sulfitlauge, wäscht das nur noch schwach gelbbraun gefärbte Produkt mit Wasser und krystallisiert es aus Benzol oder 80-proz. Essigsäure um.

Der so erhaltene gebromte Indazol-carbonsäure-ester schmilzt bei 230—232°, löst sich leicht in Chloroform, Eisessig, heißem Alkohol und heißem Benzol, dagegen schwer in Äther und fast gar nicht in Benzin. In fein verteilt Zustand wird er von verd. Natronlauge aufgenommen.

0.1250 g Sbst.: 0.2054 g CO<sub>2</sub>, 0.0420 g H<sub>2</sub>O. — 0.1295 g Sbst.: 0.0895 g AgBr.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. C 44.6, H 3.4, Br 29.7.  
Gef. > 44.8, > 3.8, > 29.4.

*Acetyl-Verbindung:* Wurde durch kurzes Kochen mit Essigsäure-anhydrid und etwas Natriumacetat gewonnen. Feine, weiße Nadeln aus Eisessig. Schmp. 166—167°. Leicht löslich in Aceton, Chloroform und heißem Benzol, mäßig in Äther, Eisessig, Alkohol und heißem Benzin.

0.1420 g Sbst.: 0.0863 g AgBr.

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br. Ber. Br 25.7. Gef. Br 25.9.

### III. Jod-Derivate.

#### 3 Jod-indazol.

Indazol-silber wurde mit etwas weniger als 1 Mol.-Gew. Jod in ätherischer Aufschämmung so lange geschüttelt, bis die Farbe des Jods völlig verschwunden war. Das Filtrat vom Jodsilber dunstete man im Luftstrome ein und krystallisierte den Rückstand aus Wasser um.

Weiße, verfilzte Nadeln vom Schmp. 142°; Bamberger fand 139—140°. Färbt sich am Licht allmählich rosa. Die sonstigen Eigenschaften entsprechen der Beschreibung, die Bamberger von dem Körper gegeben hat. Erwähnt sei nur, daß er sich in kalter Natronlauge ziemlich schwer löst; von konz. Salzsäure wird er schwer aufgenommen, von doppelnormaler gar nicht.

0.1753 g Sbst.: 0.1678 g AgJ.

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>J. Ber. J 52.0. Gef. J 51.7.

*Acetyl-Derivat:* Wurde mit Essigsäure-anhydrid dargestellt und aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert. Glänzende, weiße Nadeln vom

Schmp. 93—94°. Leicht löslich in Alkohol, Äther und Benzol, schwerer in Methylalkohol und Benzin.

Bei einem Versuch, aus dem Silbersalz des 3-Jod-indazols und frisch über Diäthyl-anilin destilliertem Acetylchlorid eine Acetylverbindung zu gewinnen, war das Reaktionsprodukt nur freies Jod-indazol.

Aus Jod-indazol und Acetylchlorid in Pyridin erhielt man ein Rohprodukt, das bei 74° schmolz, nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol jedoch den Schmp. 93—94° des bekannten Acetylderivates zeigte.

0.1485 g Sbst.: 13.2 ccm N (19°, 728 mm).

$C_9H_7ON_2J$ . Ber. N 9.8. Gef. N 9.7.

### 5-Jod-indazol.

5-Nitro-indazol vom Schmp. 206° wurde nach der für die Reduktion des entsprechenden 4-Nitro-Derivates gegebenen Vorschrift<sup>1)</sup> mit Eisenvitriol und Ammoniak zum 5-Amino-indazol reduziert. Man filtrierte, zog den eisenhaltigen Rückstand mehrfach mit kochendem absol. Alkohol aus, dampfte sowohl diese Auszüge, wie das ursprüngliche Filtrat völlig ein und krystallisierte das Produkt schließlich aus wenig Wasser um. Die Ausbeute betrug 75 % d. Th.

Das 5-Amino-indazol krystallisiert in Nadeln, ist in reinem Zustand weiß, färbt sich aber an der Luft rot und schmilzt nach Braunfärbung und Erweichen bei 170—172° zu einer dunkelroten Schmelze zusammen.

0.1135 g Sbst.: 29.85 ccm N (10.5°, 755.5 mm).

$C_7H_7N_3$ . Ber. N 31.6. Gef. N 31.2.

4 g der Base löste man in der 1½-fach molekularen Menge Salzsäure, kühlte auf 0° ab und setzte die berechnete Menge Natriumnitrit in konz. wässriger Lösung hinzu. Als man in die klare, gelbe Flüssigkeit eine Lösung von 6 g Jodkalium in 12 g Wasser unter Röhren einfließen ließ, begann bereits in der Kälte eine Entwicklung von Stickstoff, die nach 2-stündigem gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad beendigt war. Man entfärbte das Reaktionsgemisch mit schwefriger Säure, kochte mit ½ l Wasser auf und filtrierte. Beim Erkalten schied sich das 5-Jod-indazol in kleinen Blättchen von schwach violetter Farbe ab. Die Mutterlauge wurde noch zweimal zum Auskochen des ursprünglichen, schwer löslichen Rückstandes verwendet. Die Ausbeute betrug 4 g = 55 % d. Th.

Die Verbindung schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser konstant bei 157—159°. In reinem Zustand bildet sie farb-

<sup>1)</sup> B. 53, 1223 [1920].

lose, seidenglänzende Blättchen. Sie löst sich leicht in Methyl- und Äthylalkohol, Eisessig und Salzsäure 1:1, schwerer in Wasser, Äther, Schwerbenzin und doppeltnormaler Salzsäure. In Petroläther ist sie unlöslich.

0.1568 g Sbst.: 16.4 ccm N (19°, 746 mm). — 0.0887 g Sbst.: 0.0857 g AgJ.

$C_7H_5N_2J$ . Ber. N 11.5, J 52.0.  
Gef. » 11.7, » 52.2.

*stab. Acetyl-Derivat:* Wurde mit Essigsäure-anhydrid dargestellt und aus Alkohol umkristallisiert. Gelbliche, derbe Krystalle vom Schmp. 144—145°. Leicht löslich in Äther und Eisessig, schwerer in Methyl- und Äthylalkohol, kaum in Benzin und Petroläther.

0.0853 g Sbst.: 0.0694 g AgJ.

$C_9H_7ON_2J$ . Ber. J 44.4. Gef. J 44.0.

*lab. Acetyl-Derivat:* Als man auf 5-Jod-indazol in Pyridin Acetylchlorid in der üblichen Weise einwirken ließ, bekam man ein Rohprodukt, das nach 2-maligem Umkristallisieren unscharf bei 120° schmolz. Kurzes Erhitzen auf 180° oder längeres Erwärmen auf dem Wasserbad erhöhte den Schmelzpunkt auf 135°, doch war dieser gleichfalls nicht scharf. Substanzmangel hat bisher die Wiederholung dieser Versuche verhindert, doch ist schon jetzt sicher, daß das ursprüngliche Reaktionsprodukt eine labile Nebenform des Acetylderivats in nicht ganz reinem Zustand darstellte.

Dies ergab auch eine Untersuchung des Präparats, die etwa  $\frac{1}{2}$  Jahr nach seiner Darstellung vorgenommen wurde. Der Schmelzpunkt war auf etwa 110—115° heruntergegangen, stieg aber beim Erwärmen auf dem Wasserbad wieder auf ungefähr 135°; d. h. die Substanz hatte sich beim Aufbewahren zum Teil in die stabile Form umgelagert und ging beim Erwärmen gänzlich in diese über.

Marburg, Chemisches Institut.