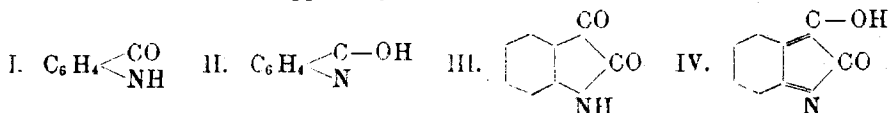


239. Gustav Heller und Willi Köhler: Über neue Isomeriefälle, II.: Struktur-Assoziation.

[Aus d. Laborat. für Angewandte Chemie u. Pharmazie d. Universität Leipzig.]

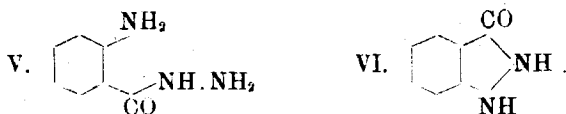
(Eingegangen am 21. April 1923.)

Wie früher¹⁾ mitgeteilt wurde, hat sich bisher in drei Fällen ergeben, daß bei *p*-Lactamen eine unerwartete Isomerie vorkommt, zufolge der Substanzen mit der Gruppierung I verschieden sind von solchen mit der



Gruppierung II^{1a)}. Diese Isomerie ist zunächst nachgewiesen für γ -Keto-hydro-chinaldin und γ -Oxy-chinaldin, sowie den zugehörigen Carbonsäuren²⁾. Beim 3-Keto-2-phenyl-1,3-dihydro-indazol und dem 3-Oxy-2-phenyl-indazol³⁾ ist die Selbständigkeit weniger scharf ausgeprägt, da beide Substanzen sich zwar darstellen ließen, aber von verschiedener Beständigkeit sind, so daß beim Aufbewahren oder häufigen Umkrystallisieren nur eine Verbindung erhalten wird⁴⁾. Ganz ausgesprochen ist dann wieder die Differenzierung der Formen beim Isatin (III) und Isatol (IV). Während die beiden ersten Substanzen der Chinolin-Reihe sich durch Phosphorchlorid in dasselbe γ -Chlor-chinaldin überführen lassen, stehen die Verbindungen der Indol-Reihe noch weiter voneinander, da das Isatol sich nur durch hohes Erhitzen in Lösungsmitteln teilweise umlagern läßt.

Nun ist ein hierhergehöriger Fall in der Literatur schon bekannt, der bisher nicht näher untersucht werden konnte, weil, wie G. Heller früher mit Fr. Vilforth festgestellt hatte, die eine Substanz, das Benzo-isopyrazolon, sich nicht mit Sicherheit gewinnen ließ, da die von Thode⁵⁾ angegebene Darstellungsmethode, welche darin besteht, daß aus *o*-Aminobenzhydrazid (V) durch Erhitzen auf 200° Ammoniak abgespalten wird,



uns nur einige wenige Male kleine Mengen der Verbindung lieferte, bei den meisten Versuchen aber nichts. Diese Schwierigkeit scheint auch bei dem ersten Darsteller geherrscht zu haben, da die sehr reaktionsfähige Substanz kaum untersucht ist. Der Fall lag auch insofern noch ungeklärt, als für die Verbindung von Thode dieselbe Formel aufgestellt wurde, welche E. Fischer dem *o*-Hydrazino-benzoesäure-anhydrid gegeben hatte, nämlich die eines 3-Keto-1,3-dihydro-indazols (VI), während er der Fischerschen Substanz das Symbol VII zuschrieb.

¹⁾ B. 49, 2757 [1916].

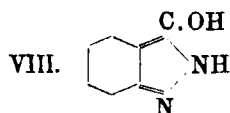
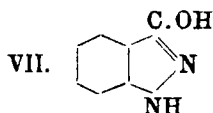
^{1a)} Die Tatsache ist um so mehr überraschend, weil gerade das Struktur-skelett I, welches auch im Indigo vorkommt, ein sehr bevorzugtes ist, wie sich aus den zahlreichen Reaktionen ergibt, die zum Indigo führen; vergl. hierzu Ber. d. Sächs. Ges. d. Wiss. 62, 47 [1910].

²⁾ B. 49, 2758 [1916], Formeln I—IV.

³⁾ *ibid.*, Formeln VII und VIII.

⁴⁾ vergl. hierzu B. 55, 2680 [1922].

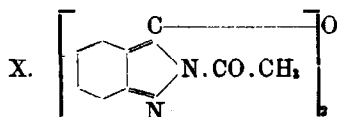
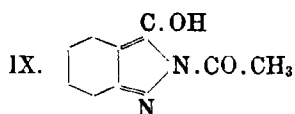
⁵⁾ J. pr. [2] 69, 92 [1904].



Wir haben zunächst andere Methoden durchprobiert — über die bemerkenswerten Ergebnisse wird später im Zusammenhange berichtet werden —, um zu der Verbindung von Thode zu gelangen, und fanden schließlich, daß die Reaktion gut reproduzierbar wird, wenn das Amino-benzhydrazid, mit dem halben Gewicht Chinolin vermischt, mehrere Stunden auf 200—210° erhitzt wird. Es wurden so regelmäßig ca. 20% der Theorie an reiner Substanz erhalten.

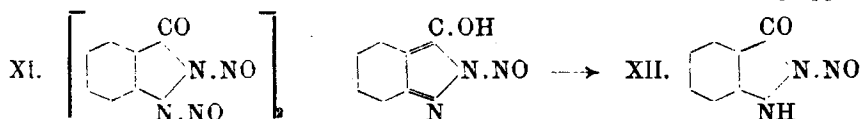
Da dem α -Hydrazino-benzoesäure-anhydrid auch nach den Versuchen von G. Heller und Jacobsolin⁶⁾ das Symbol VI zukommt, war es sehr wahrscheinlich, daß hier dieselbe Isomerie vorliegt wie in den vorher gefundenen Fällen, daß also der Thodeschen Verbindung die Formel VIII eines 3-Oxy-indazols zuzuerteilen ist. Das Symbol VII, welches noch in Betracht kommt, dürfte keine selbständige Bedeutung besitzen.

Während das 3-Keto-dihydro-indazol von E. Fischer eine Diacetylverbindung liefert, erhält man aus der isomeren Substanz bei vorsichtiger Acetylierung ein Monoacetylderivat IX, welches beim Erhitzen mit Eis-



essig in den Äther X übergeht, durch Kochen mit Salzsäure läßt sich hieraus nur eine Acetylgruppe abspalten.

Auffallend ist das Verhalten des Oxy-indazols gegen salpetrige Säure. Statt des erwarteten alkali-löslichen Mononitrosoderivates entstand eine in Alkali unlösliche bimolekulare Dinitrosoverbindung (XI). Ihr Entstehen dürfte so zu erklären sein, daß zunächst die Nitrosogruppe an

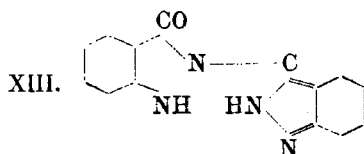


das mittlere Stickstoffatom tritt und gleichzeitig eine Umformung des Moleküls erfolgt entsprechend XII, worauf dann die weitere Einwirkung der salpetrigen Säure erfolgen kann. Bemerkenswerterweise gibt das Keto-dihydro-indazol kein Nitrosoderivat. Es scheint Oxydation stattzufinden, wie beim Hydrazobenzol.

Die Neigung des 3-Oxy-indazols zu Kondensationen zeigte sich, wie bei der Ätherbildung, so auch bei den Versuchen, durch Einwirkung von Chlorphosphor ein Chlorderivat darzustellen. Es entstand bei der Aufarbeitung eine chlorfreie krystallisierte Verbindung, welche nach der Analyse ebenfalls aus 2 Mol. der Ausgangssubstanz durch Wasserabspaltung gebildet ist, da aber das Acetylderivat dieser Substanz nicht mit dem vorhin genannten Diacetyl-indazyläther identisch ist, muß auch ihre Konstitution eine andere sein. Am wahrscheinlichsten ist die Formel XIII, wobei man

⁶⁾ B. 54, 1109, 1115 [1921].

annehmen kann, daß primär das Chlorid sich bildet, welches dann mit einem zweiten Molekül Oxy-indazol reagiert. Da aber noch weitere Isomeren möglich sind, möge die Substanz als Bis-benzoisopyrazolyl bezeichnet werden.



Diese Neigung des Benzo-isopyrazolons zu Kondensationen, vor allem die leichte Ätherbildung, läßt sich unter Annahme der Formel VI nicht ausreichend erklären, dagegen sind beim Vorhandensein einer Hydroxylgruppe am Kohlenstoff 3, entsprechend dem Symbol VIII, die erwähnten Reaktionen alle leicht verständlich. Eine direkte Beziehung der Thodeschen zur Fischerschen Verbindung hat bisher nicht nachgewiesen werden können. Andere Kondensationsreaktionen der Substanz werden noch besonders studiert werden.

Wie man sieht, drückt sich in den beiden Symbolen des Hydrazino-benzosäureanhydrids und Oxy-indazols eine vollständige Analogie mit den beiden früher besprochenen Isomeriepaaren Oxy-chinaldin-Keto-hydrochinaldin und Isatin-Isatol aus. Bei dem Isatol hat sich gezeigt, daß es in Lösungsmitteln trimolekular ist. Von einer vollständigen Analogie sollte man nun erwarten, daß etwas Ähnliches bei den strukturell zugehörigen Substanzen sich wiederfinden würde. Das ist in der Tat der Fall. Nicht nur Isatol, sondern auch Oxy-indazol und γ -Oxy-chinaldin sind trimolekular assoziiert. In Campher nach Rast wurden hierfür scharfe Zahlen erhalten, für γ -Oxy-chinaldin auch in siedendem Aceton. Immerhin besteht ein gradueller Unterschied in der Assoziation. Während Isatol auch in Phenol trimolekular ist, zeigt das Oxy-indazol vorwiegend bimolare Assoziation, was auch als beginnende Solvatbildung aufgefaßt werden kann, (der von Thode in Phenol gefundene Wert 174 drückt auch eine schwache Annäherung an den bimolaren Zustand aus), während γ -Oxy-chinaldin darin monomolekular ist, auch zeigt letztere Substanz in verdünnten Campher-Lösungen beginnende Dissoziation.

Durch diese Neigung zum dreifachen Zusammenschluß der p -Lactime ist jedenfalls die Tatsache zu erklären, daß hier (die beiden tautomeren Formen nebeneinander bestehen, während im allgemeinen nur entweder Lactam oder Lactim beständig ist. Es hat also den Anschein, daß für diese Fälle eine neue Art von Assoziation vorliegt, durch welche eine an und für sich tautomere Form als selbständige Verbindung infolge des Zusammenschlusses festgehalten wird. Diese Erscheinung kann als Struktur-Assoziation bezeichnet werden. Gewisse Lösungsmittel vermögen in einzelnen Fällen die polymere Form ohne Umlagerung unter Bildung von Solvaten aufzulösen, ebenso existieren Derivate mit einfachem Molekulargewicht, die ihrerseits wieder assoziiert sein können.

Man hat nun die Wahl, die Substanzen als mono- oder trimolekular anzusehen, wozu z.B. der hohe Schmelzpunkt des γ -Oxy-chinaldins im Gegensatz zu dem niedrigen des Keto-hydrochinaldins verleiten könnte. Aber gerade hier wird man sich schwer entschließen wollen, die gewohnte Vorstellung aufzugeben, zumal die Substanz in Phenol monomolekular ist;

ebensowenig kann aber auch das Isatol als trimolekular angesehen werden, da, wie früher erwähnt⁷⁾, sein Schmelzpunkt es unter die monomolaren Substanzen einreicht. 3-Oxy-indazol ist seinem Schmelzpunkt nach als einfach anzusehen, seinem Molekulargewicht nach zeigt es größere Tendenz zur Struktur-Assoziation als γ -Oxy-chinaldin, aber geringere als Isatol⁸⁾. Die Verhältnisse werden noch weiter untersucht werden.

Beschreibung der Versuche.

3-Oxy-indazol (Benzo-iso-pyrazolon) (VIII).

2 g o-Amino-benzhydrazid wurden mit 1 g Chinolin im Reagensglase 4—5 Stdn. mittels Ölbads auf 200—210° erhitzt, wobei die Lösung sich dunkel färbt. Die dickflüssige Masse wird mit wenig verd. Salzsäure unter Erwärmen vermischt und mit rauchender Salzsäure versetzt, worauf die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei geseht. Man saugt ab, wäscht mit konz. Säure nach, rührt die Substanz mit verd. Natronlauge an und filtriert: Essigsäure fällt dann aus dem Filtrate das Oxy-indazol in farblosen Flocken aus. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Essigsäure wird die Substanz gereinigt, wodurch blättrige Krystalle mit schwachem Braunstich erhalten werden. Schmp. 206°. Ausbeute 0.3—0.4 g.

Die Verbindung ist in verd. Natronlauge leicht löslich, ferner in heißem Essigester und Aceton, schwer in Wasser, Benzol, Äther und gibt in Alkohol Lösung mit Eisenchlorid eine schmutzig blaue Färbung.

0.1317 g Sbst.: 0.3019 g CO₂, 0.0590 g H₂O. — 0.0442 g Sbst.: 7.95 ccm N (20°, 760 mm). — 0.0036 g Sbst. in 0.0339 g Campher: Depression 7°. — 0.0101 g Sbst. in 0.101 g Campher: Depression 9.5°. — 0.114 g Sbst. in 20.2 g Phenol: Depression 0.137°.

C₇H₆ON₂. Ber. C 62.68, H 4.48, N 20.89.

Gef. » 62.52, » 4.96, » 20.95.

Mol.-Gew. Ber. 268 und 402. Gef. 296 (in Phenol), 382, 421 (in Campher).

Molekulargewicht des γ -Oxy-chinaldins. 0.0041 g Sbst. in 0.0775 g Campher: Depression 7°. — 0.0166 g Sbst. in 0.105 g Campher: Depression 13.5°. — 0.0339 g Sbst. in 15.5 g Phenol: Depression 0.085°. — 0.1749 g Sbst. in 12.25 Aceton: Erhöhung 0.05°.

Mol.-Gew. Ber. 159, 318, 477. Gef. I. 328, II. 468, III. 185, IV. 512.

Molekulargewicht des Isatols⁹⁾. 0.0197 g in 0.26 g Campher: Depression 7°. Mol.-Gew. Ber. 441. Gef. 411.

2-Acetyl-3-oxy-indazol (IX).

0.7 g Oxy-indazol wurden mit 4 ccm Essigsäure-anhydrid durchgeschüttelt, wobei bald Erwärmung und Lösung eintrat; beim Abkühlen krystallisierte die Acetylverbindung aus. 0.7 g = 77% der Theorie. Aus Eisessig rasch umkrystallisiert, schmilzt sie bei 188° unter Aufschäumen. Aus der Mutterlauge scheidet sich auf Zusatz von Wasser der Bis-acetyl-indazol-äther ab.

Die Substanz löst sich in verd. Natronlauge, heißem Eisessig, schwer in Alkohol, Benzol, Wasser, Aceton, Essigester, konz. Salzsäure, kaum in Äther und Chloroform. Die alkoholische Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Färbung.

⁷⁾ B. 53, 1545 [1920].

⁸⁾ Hrn. Hantzsch war es lange Zeit nicht geglückt, das Isatol nachzuarbeiten, was ihn zu der Behauptung veranlaßte, die Substanz existiere nicht; hierfür führte er eine Reihe von Gründen an, auf die von mir B. 54, 2217 [1921] erwidert wurde. Neuerdings ist es ihm gelungen, die Substanz zu erhalten, und er behauptet nun, daß das Isatol »sich von einem Kondensationsprodukt des Isatins ableite, doch muß die restlose Aufklärung seiner Konstitution der nächsten Veröffentlichung vorbehalten bleiben.

G. Heller.

⁹⁾ vergl. B. 53, 1545 [1920].

0.0514 g Sbst.: 7 ccm N (22°, 758 mm). — 0.0718 g Sbst. in 19 g Phenol: Depression 0.155°.

$C_9H_8O_2N_2$. Ber. N 15.8, Mol.-Gew. 176. Gef. N 15.71, Mol.-Gew. 175.

Bis-[N-acetyl-indazyl-3]-äther (X).

0.5 g Acetyl-oxy-indazol wurden mit 8 ccm Eisessig $\frac{1}{2}$ Stde. gekocht; auf Zusatz von Wasser in der Hitze schied sich der Äther krystallinisch aus. 7.3 g. Die Substanz löst sich leicht in heißem Alkohol, Essigester, Benzol, schwer in Ligroin, nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schmilzt sie bei 190°. Sie ist leicht löslich in konz. Salzsäure, in Alkali nicht.

0.1538 g Sbst.: 0.3637 g CO_2 , 0.0585 g H_2O . — 0.0548 g Sbst.: 7.85 ccm N (18°, 762 mm). — 0.0041 g in 0.048 g Campher: Depression 10°.

$C_{18}H_{14}O_3N_4$. Ber. C 64.67, H 4.19, N 16.77, Mol.-Gew. 334

Gef. » 64.49, » 4.25, » 16.85, » 340.

Monoacetyl-indazyläther.

Die Verbindung entsteht durch 2-stündiges Erhitzen des Äthers mit starker Salzsäure im Wasserbade und scheidet sich nach dem Abstumpfen mit Natriumacetat aus. Sie krystallisiert aus Essigester in verwachsenen, rhombischen Tafeln vom Schmp. 206°. (Misch-Schmp. mit Benzo-isopyrazolon 170°.) Die Substanz entsteht auch beim Kochen des Acetyl-oxy-indazols mit Salzsäure. Leicht löslich in Alkali und Säure, heißem Alkohol, mäßig in Benzol, schwer in Wasser und Ligroin. Gibt mit Nitrit in salzsaurer Lösung einen Niederschlag.

0.0334 g Sbst.: 5.5 ccm N (20°, 767 mm). — 0.0036 g Sbst. in 0.064 g Campher: Depression 7.5°.

$C_{16}H_{12}O_2N_4$. Ber. N 19.2, Mol.-Gew. 292. Gef. N 19.31, Mol.-Gew. 300.

Bis-benzo-isopyrazolyl (XIII).

0.5 g Benzo-isopyrazolon wurden mit 7 ccm Phosphoroxychlorid und 0.5 g Phosphorpentachlorid 5 Min. zum Sieden erhitzt. Man läßt in 50 ccm Wasser eintropfen, wobei ein Niederschlag entsteht, welcher heiß abgesogen und noch mit etwas Salzsäure ausgekocht wurde. Die Filtrate lieferten nach dem Eindampfen bei niedriger Temperatur ein salzsaures Salz, aus dem die freie Verbindung durch Erwärmen mit Natriumacetat-Lösung erhalten wurde. Sie krystallisiert aus Benzol in chlorfreien, schmalen Blättchen vom Schmp. 228°. Die Substanz wird von Natronlauge nicht aufgenommen, ist leicht löslich in heißem Essigester, Alkohol, schwer in Ligroin; die Lösungen zeigen blautichig rote Fluoreszenz.

0.0385 g Sbst.: 7.5 ccm N (22°, 752 mm). — 0.0040 g Sbst. in 0.059 g Campher: Depression 10.5°.

$C_{14}H_{10}ON_4$. Ber. N 22.4, Mol.-Gew. 250. Gef. N 22.3, Mol.-Gew. 258.

Beim Erwärmen mit Essigsäure-anhydrid entsteht eine Substanz, welche aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 250° krystallisiert.

1.2-Dinitroso-3-keto-dihydro-indazol.

0.7 g Oxy-indazol wurden in 100 ccm verd. Salzsäure unter Erwärmen gelöst und bei +10° mit Natriumnitrit versetzt, bis freie salpetrige Säure nachweisbar war, wobei sich farblose Flocken ausschieden. Die Verbindung ist schwer löslich in Alkohol, Benzol und Aceton, unlöslich in Säure und Alkali und krystallisiert aus Eisessig in schwach gelben Rhomboedern, welche bei 249° unter Zersetzung schmelzen.

0.0556 g Sbst.: 13.95 ccm N (20°, 758 mm). — 0.0038 g Sbst. in 0.085 g Campher: Depression: 4°.

$C_7H_4O_3N_4$. Ber. N 29.16, Mol.-Gew. 192. Gef. N 29.2, Mol.-Gew. 440.

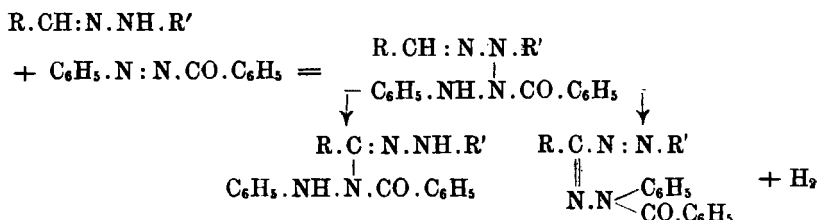
Die Substanz ist bimolekular; sie gibt keine Liebermannsche Reaktion und läßt sich mit Zink und Salzsäure nur schwer reduzieren. Beim Erhitzen mit konz. Salzsäure bildet sich in geringer Menge eine chlorhaltige Substanz.

240. M. Busch, Helmut Müller und Eugen Schwarz:
Über Tetrazone aus Hydrazonen und Azoverbindungen.

[Aus d. Institut für Angew. Chemie d. Universität Erlangen.]

(Eingegangen am 23. April 1923.)

Vor einigen Jahren hat der eine von uns in Gemeinschaft mit Herm. Kunder¹⁾ berichtet, daß Benzaldehyd-phenyl-hydrazone sich leicht mit Benzolazo-benzoyl vereinigen und hierbei Additionsprodukte, Tetrazan-Derivate, entstehen, in denen wir sehr labile Gebilde vor uns haben; je nach den Versuchsbedingungen werden sie in stabile Hydrazino-hydrazone oder unter weitgehender intramolekularer Umgruppierung in Formazyl-Abkömmlinge übergeführt, Vorgänge, die durch folgende Formelbilder veranschaulicht werden:



Während ich mit den HHrn. Müller und Schwarz die neue Reaktion verfolgte und meiner Erwartung entsprechend sich gezeigt hatte, daß Acylazo-Verbindungen das fragliche Additionsvermögen allgemein zukommt, erschienen die Mitteilungen von O. Diels²⁾ über die Reaktion zwischen Azodicarbonsäure-ester und Aminen oder Enolen. Wie aus der inzwischen von Diels in den Annalen³⁾ veröffentlichten Zusammenfassung seiner schönen Untersuchungen hervorgeht, erfolgt dort wie hier die Addition der Acylazoderivate an solche Moleküle, die labilen Wasserstoff besitzen. Allerdings haben wir ebenso wie Diels feststellen müssen, daß auch bei den Hydrazonen die Verhältnisse sich an Hand unserer heutigen Strukturformeln noch nicht klar überblicken lassen. Während wir einerseits einen Beweis für unsere Ansicht, daß der Imid-Wasserstoff des Hydrazons die Reaktion vermittelt, in der Tatsache sehen, daß Hydrazone aus sekundären Hydrazinen, R.CH:N.NR_2 , nicht addieren, vermögen wir andererseits keine Erklärung dafür zu finden, daß auch Keton-hydrazone, $\text{R}_2\text{C:N.NH.R}$, sich meist unzugänglich erweisen, obwohl in ihnen die gleichen Verhältnisse bzgl. der Imidgruppe obzuwalten scheinen.

Wie bereits angedeutet, zeigen Azobenzol und seine Abkömmlinge keine Neigung zur Addition an Hydrazone, dagegen haben wir außer dem eingangs erwähnten Benzolazo-benzoyl Phenylazo-carbonsäure-ester, Phenylazo-carbon-amid und -anilid, Phenyl-

¹⁾ B. 49, 2347 [1916].

²⁾ B. 54, 213 [1921]; 55, 1524, 2443 [1922].

³⁾ A. 429, 1.