

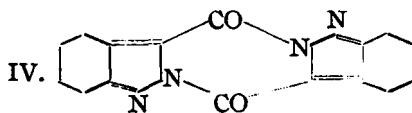
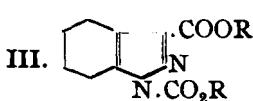
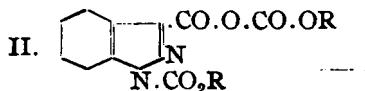
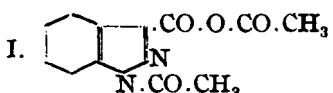
65. K. v. Auwers und E. Wolter:
Über gemischte Säure-anhydride.

(Eingegangen am 11. Januar 1930.)

Vor kurzem wurde hier mitgeteilt¹⁾, daß bei der Einwirkung von Säurechloriden auf Pyrazol-carbonsäuren häufig neben oder an Stelle von *N*-Acyl-Derivaten dieser Säuren Körper vom Charakter der Di-keto-piperazine entstehen. Maßgebend für das Eintreten und den Umfang dieser Reaktion waren die Substitutions-Verhältnisse im Pyrazolkern und die Natur des Säurechlorides.

Bei Gelegenheit einer Untersuchung, über die an anderer Stelle berichtet werden wird, machten wir die Beobachtung, daß Säurechloride die den Pyrazol-carbonsäuren nahe verwandten Tetrahydroindazol-carbonsäuren noch in andere Produkte verwandeln können.

Um eine *N*-Acetyl-Verbindung der einfachsten Hydroindazol-carbonsäure darzustellen, kochte man diese längere Zeit mit überschüssigem Acetylchlorid. Dabei entstand neben der gewünschten Verbindung, die bei 188° schmolz, ein Körper vom Schmp. 77°, der nach den Analysen ein Di-acetyl-Derivat des Ausgangsmaterials war. Da die Substanz schon beim Verreiben mit kalter Sodalösung einen Essigsäure-Rest verlor und in das hochschmelzende *N*-Acetat überging, konnte das zweite Acetyl nur in das Carboxyl der Säure eingetreten sein, d. h. die Verbindung mußte ein gemischtes Säure-anhydrid von der Formel I sein.



Daß bei der Einwirkung von Chlor-ameisensäure-estern auf die Salze von aliphatischen und aromatischen Säuren primär solche gemischte Anhydride entstehen, haben bereits R. Otto und W. Otto²⁾ angenommen, doch konnten sie in den von ihnen untersuchten Fällen diese Zwischenprodukte nicht isolieren, da diese sogleich Kohlendioxyd abspalteten. Später zeigte die Firma Knoll & Co. in ihrem Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 117267³⁾, daß man gemischte Anhydride erhalten kann, wenn man die Umsetzung zwischen Chlor-ameisensäure-estern und Säuren in gewissen Lösungsmitteln, wie Pyridin und Chinolin, vor sich gehen läßt. Manche dieser Substanzen erwiesen sich bei Zimmer-Temperatur als beständig, andere dagegen begannen sofort zu zerfallen⁴⁾.

¹⁾ Auwers und Cauer, B. 61, 2402 [1928].

²⁾ B. 21, 1516 [1888]; Arch. Pharmaz. 228, 500 [1890].

³⁾ Friedl. Fortschr. Teerfarb.-Fabrikat. 6, 146.

⁴⁾ Schon vor den Arbeiten von R. u. W. Otto war es Drechsel und Möller (Journ. prakt. Chem. [2] 17, 163 [1878]) in 2 Fällen gelungen, solche Substanzen zu erhalten, doch ist diese Untersuchung nicht fortgesetzt worden.

Das von uns erhaltene gemischte Anhydrid gehört zu den haltbaren Verbindungen, wie schon die Art seiner Darstellung beweist. Ebenso konnten ohne Schwierigkeit durch längeres Kochen der Hydroindazol-carbonsäure mit Chlor-ameisensäure-methyl- und -äthylester Verbindungen von der Form II erhalten werden. Destillierte man das Diäthoxy-Derivat im Vakuum, so ging es unter Abspaltung von Kohlendioxyd zum größten Teil in den 1-Carbäthoxy-hydroindazol-carbonsäure-äthylester III über, was einen weiteren Beweis für die Konstitution dieser Substanzen bildete. Daneben war in geringer Menge das Diketo-piperazin IV gebildet worden.

Man könnte erwarten, daß wie Chlor-ameisensäure-ester und Acetylchlorid, auch die homologen Säurechloride mit der Hydroindazol-carbonsäure gemischte Säure-anhydride liefern würden. Dies ist jedoch nicht der Fall. Schon bei Verwendung von Propionylchlorid entstand lediglich das 1-Propionyl-Derivat der Säure. Wieder anders wirkte Isovalerylchlorid, denn dieses Chlorid lieferte ausschließlich das erwähnte Diketo-piperazin. Da die Umsetzung jedesmal durch Kochen der Säure mit dem betreffenden Chlorid herbeigeführt wurde, ist vielleicht die verschiedene Höhe der Siedepunkte dieser Chloride entscheidend für den verschiedenen Verlauf der Reaktion.

Die Bildung eines Diketo-piperazins bei der Umsetzung mit Isovalerylchlorid, wenn auch nur als eines Nebenproduktes, ist unerwartet. Noch auffallender ist, daß diese Substanz als einziges Produkt erhalten wird, wenn man Chlor-ameisensäure-methylester in Pyridin auf die Säure einwirken läßt, während ohne Pyridin keine Spur davon entsteht, sondern nur das gemischte Anhydrid. Bei den früheren Untersuchungen hatte es dagegen für die Bildung von Diketo-piperazinen kaum einen Unterschied gemacht, ob man die Reaktion in der einen oder der anderen Weise vor sich gehen ließ. Der Eindruck, daß der Verlauf der Reaktion z. T. von noch unbekannten Umständen abhängt, wird hierdurch noch verstärkt.

Es war früher als regelwidrig empfunden worden, daß die Tetrahydroindazol-carbonsäure damals durch Säurechloride, selbst durch das hierfür besonders geeignete Thionylchlorid, nicht in ein Diketo-piperazin übergeführt werden konnte, obwohl sie als Analogon einer 4,5-Dialkyl-pyrazol-carbonsäure hierzu eine besondere Neigung haben sollte. Nachdem jetzt bei dem erwähnten Versuch die Bildung eines solchen Körpers aus der Säure festgestellt worden war, haben wir den Versuch mit Thionylchlorid wiederholt und tatsächlich ohne Schwierigkeit das erwartete Diketo-piperazin erhalten. Möglicherweise ist bei dem früheren Versuch die Säure, die nur sehr langsam von dem Thionylchlorid aufgenommen wird, nicht genügend lange mit diesem Reagens gekocht worden.

Beschreibung der Versuche.

Hydroindazol-carbonsäure und Acetylchlorid: Man erhitzte die Säure mit überschüssigem Chlorid, bis sie vollständig in Lösung gegangen war und die Entwicklung von Salzsäure nahezu aufgehört hatte. Aus der eingegangenen Flüssigkeit schied sich beim Reiben mit einem Glasstab das 1-Acetyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-essigsäure-anhydrid aus und wurde darauf aus Alkohol umkristallisiert. Kleine, ver-

wachsene Nadelchen vom Schmp. 76.5—77.5°. Im allgemeinen leicht löslich etwas schwerer in Alkohol, schwer in Benzin.

0.1096 g Sbst.: 0.2306 g CO₂, 0.0556 g H₂O. — 0.1219 g Sbst.: 12.0 ccm N (14°, 749 mm). — 0.1164 g Sbst.: 11.3 ccm N (16°, 754 mm).



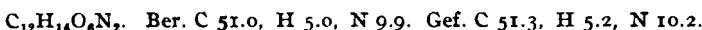
Beim vollständigen Eindampfen des Filtrats blieb ein Körper zurück, der aus einem Gemisch von Benzol und Schwerbenzin umkristallisiert werden konnte. Er war die 1-Acetyl-hydroindazol-3-carbonsäure. Kurze Nadeln vom Schmp. 187.5—188.5°. Im allgemeinen leicht löslich, ziemlich schwer in Äther.

0.1247 g Sbst.: 14.7 ccm N (17°, 749 mm). — C₁₀H₁₂O₃N₂. Ber. N 13.5. Gef. N 13.4.

Das Mengenverhältnis der beiden Reaktionsprodukte hängt von der Dauer des Erhitzen ab: je länger man kocht, um so mehr von dem gemischten Anhydrid erhält man.

Versuche mit Chlor-ameisensäure-estern: Man kochte die Säure mit der 3-fachen Menge Chlor-ameisensäure-methylester 3 Stdn. auf dem Wasserbade, filtrierte von einem kleinen Rest ungelöster Säure ab, dunstete das Filtrat im Vakuum ein und krystallisierte den Rückstand aus Alkohol um. Der Körper, der das 1-Carbomethoxy-Derivat des gemischten Anhydrids der Hydroindazol-3-carbonsäure und des sauren Kohlensäure-methylesters darstellt, bildet kurze, derbe Nadeln und schmilzt bei 86—87°. Meist leicht löslich, mäßig in Alkohol, schwer in Benzin.

0.1180 g Sbst.: 0.2221 g CO₂, 0.0550 g H₂O. — 0.0820 g Sbst.: 7.5 ccm N (21°, 746 mm).



Zur Umsetzung mit Chlor-ameisensäure-äthylester mußte man die Säure mit der 6-fachen Menge des Esters 2 Tage kochen. Man verjagte darauf den überschüssigen Ester im Vakuum bei einer Temperatur von 60°. Der Rückstand, das 1-Carbäthoxy-Derivat des gemischten Anhydrids, war ein zähflüssiges Öl von angenehmem Geruch, das nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

0.1302 g Sbst.: 10.7 ccm N (20°, 746 mm). — C₁₄H₁₈O₆N₂. Ber. N 9.0. Gef. N 9.2.

Man ließ das Anhydrid unter Rückfluß im Vakuum sieden, bis die Abspaltung von Kohlendioxyd beendet war, und rektifizierte dann. Im Kolben blieb ein wenig Harz zurück; das Destillat bestand zum größten Teil aus dem 1-Carbäthoxy-tetrahydroindazol-3-carbonsäure-äthylester, der am Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt erkannt wurde. Daneben fand man eine geringe Menge des unten beschriebenen Diketopiperazins.

1-Propionyl-tetrahydroindazol-3-carbonsäure: Die Säure wurde mit der 5-fachen Menge Propionylchlorid 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Verjagen des überschüssigen Chlorids hinterblieb ein Öl, das erst nach längerem Stehen zu einer Krystallmasse erstarrte. Man preßte auf Ton ab und krystallisierte die Substanz aus Schwerbenzin mit geringem Zusatz von Benzol um. Derbe Nadeln vom Schmp. 157—158°, unter vorhergehendem Sintern. Leicht löslich in organischen Mitteln mit Ausnahme von Benzin.

0.1094 g Sbst.: 12.2 ccm N (17°, 745 mm). — C₁₁H₁₄O₃N₂. Ber. N 12.6. Gef. N 12.6.

Diketo-piperazin: a) 5 g Hydro-indazol-carbonsäure versetzte man mit so viel Isovalerylchlorid, daß in der Hitze alles gelöst war, und kochte dann ungefähr 1 Stde. unter Rückfluß, wobei sich die Lösung tief braun färbte. Nach dem Abdestillieren des Chlorids schieden sich beim Erkalten feine, schwach gelblich gefärbte Nadelchen aus, deren Gewicht 1.8 g betrug. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol schmolz die Substanz bei 298° zu einer braunen Flüssigkeit. Schwer löslich in Alkohol und Äther, etwas leichter in Benzol, mäßig in Eisessig.

0.1100 g Sbst.: 18.4 ccm N (17°, 747 mm). — $C_{16}H_{18}O_2N_4$. Ber. N 18.9. Gef. N 19.0.

Als Diketo-piperazin wurde die Verbindung durch kochende Natronlauge in die Hydroindazol-carbonsäure zurückverwandelt.

b) Die Säure wurde längere Zeit mit einem großen Überschuß von Thionylchlorid, in dem sie sich sehr allmählich löste, auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verdampfen des Chlorids preßte man den Rückstand auf Ton ab und krystallisierte ihn aus Benzol um. Dieses Präparat hatte den gleichen Schmelzpunkt wie das andere, war aber stärker gelb gefärbt.

c) Die Lösung von 1 Mol.-Gew. Säure in Pyridin versetzte man unter guter Kühlung mit 3 Mol.-Gew. Chlor-ameisensäure-methylester, ließ über Nacht stehen und trug dann in verd. eiskalte Schwefelsäure ein. Wiederum war das Diketo-piperazin, und zwar in quantitativer Ausbeute, entstanden.

Erwähnt sei noch, daß sich der Körper trotz seines hohen Schmelzpunktes und großen Molekulargewichtes unter verminderter Druck überdestillieren oder -sublimieren läßt. Ob dies unter zeitweiliger Dissoziation geschieht, wurde nicht untersucht.

Marburg, Chemisches Institut.

66. H. Gall und J. Schüppen: Über die Valenz-Grenze bei Phosphorcyaniden und Phosphorrhodaniden.

[Aus d. Anorgan. Laborat. d. Techn. Hochschule München.]

(Eingegangen am 10. Januar 1930.)

Unter bestimmten Substitutions-Bedingungen ist es bei Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen möglich, ein Dissoziations-Gleichgewicht, das zu dreiwertigem Kohlenstoff führt, zu erreichen. In ähnlicher Richtung bewegen sich unsere Untersuchungen über Dissoziation von Säurehalogeniden, insbesondere der Thionylhalogenide. Nachdem H. Staudinger¹⁾ sichergestellt hat, daß die thermische Spaltung des Thionylchlorids zu sekundären Reaktionen führt, haben wir versucht, das Chlor durch andere Halogene zu substituieren. Außer den schwereren Halogenen Brom und Jod kamen vor allem noch Rhodan und Cyan in Frage, für deren Halogen-Charakter L. Birckenbach²⁾ in neuerer Zeit wertvolle Beiträge geliefert hat, weshalb wir uns mit dem Hinweis auf die dort angeführte Literatur begnügen.

¹⁾ H. Staudinger, Helv. chim. Acta 8, 71 [1925].

²⁾ L. Birckenbach, B. 58, 786 [1925], 58, 2377 [1925].