

Enhydrazine, 8¹⁾

Einige neue Indazol-Derivate

Wolfgang Sucrow*, Marion Slopianka und Eleftherios Flessas

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 115

Eingegangen am 12. Juni 1973

Die früher beschriebenen 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-4-indazolone **1a, b** und **4** werden zu den Carbinolen **2a, b** und **5** reduziert und diese zu den 6,7-Dihydro-1*H*-indazolen **3a, b** und **6** dehydriert. Hydrierung von **3a, b** führt zu den 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indazolen **7a, b**. Durch Dehydrierung erhält man die 1*H*-Indazole **8a, b** aus **2a, b** und **9a, b** aus **1a, b**.

Enhydrazines, 8¹⁾

Some New Indazole Derivatives

The formerly described 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-4-indazolones **1a, b** and **4** are reduced to the carbinols **2a, b** and **5** and these are dehydrated to the 6,7-dihydro-1*H*-indazoles **3a, b** and **6**. Hydrogenation of **3a, b** leads to the 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles **7a, b**. Dehydrogenation of **2a, b** and **1a, b** gives the 1*H*-indazoles **8a, b** and **9a, b** respectively.

Nach unserer kürzlich beschriebenen Darstellung von 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-4-indazolonen (z. B. **1a, b**) aus Cyclohexan-1,3-dion und Benzaldehyd-methylhydraten²⁾ schien es uns reizvoll, auf diesem Wege weiter zu 1*H*-Indazolen zu gelangen.

Natriumborarat-Reduktion von **1a, b** führt, wie an ähnlichen Verbindungen schon von *Gudriniece* und Mitarbb. gezeigt³⁾, zu den 4-Hydroxy-tetrahydro-1*H*-indazolen **2a, b**, welche bei der Destillation zu den 6,7-Dihydro-1*H*-indazolen **3a, b** dehydratisiert werden.

Bis zur Stufe **6** haben wir auch das 3-(4-Methoxyphenyl)-1,6,6-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-4-indazolone (**4**)⁴⁾ umgewandelt, jedoch verlief die Reduktion von **4** zu **5** mit dem sperrigeren⁵⁾ Natriumborarat sehr langsam (vgl. dazu l. c.³⁾) und wurde deshalb mit Lithiumalanat durchgeführt.

Von den Olefin-Protonen der Verbindungen **3a, b** und **6** steht das 4-H in α -Position zum aromatischen Pyrazolring und im Anisotropiebereich des Phenylrings; es erscheint deshalb um ca. eine δ -Einheit bei tieferem Feld als 5-H. Für diese Zuordnung spricht auch die kleinere (allylische) Kopplung des 4-H von 2 Hz in **3a, b**.

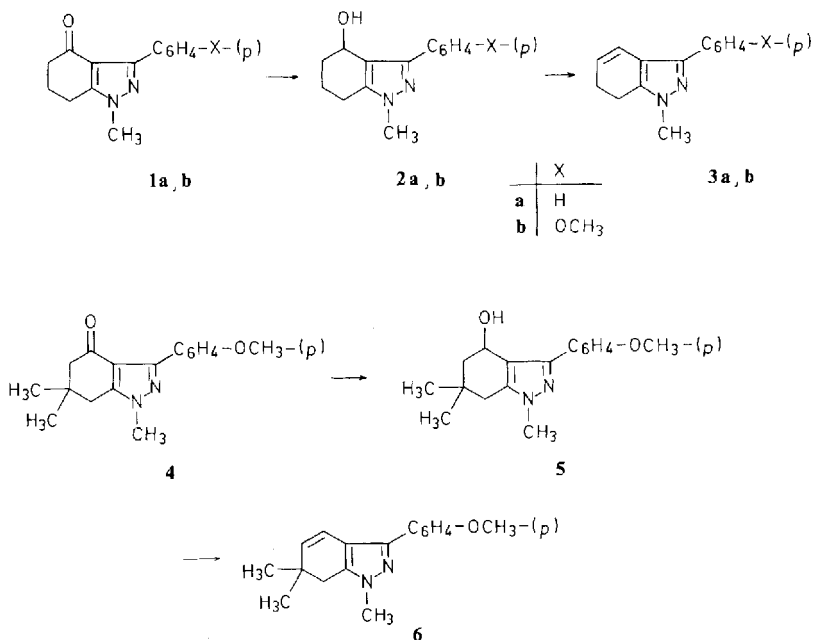
¹⁾ 7. Mitteil.: W. Sucrow, M. Slopianka und C. Mentzel, Chem. Ber. **106**, 745 (1973).

²⁾ W. Sucrow, C. Mentzel und M. Slopianka, Chem. Ber. **106**, 450 (1973).

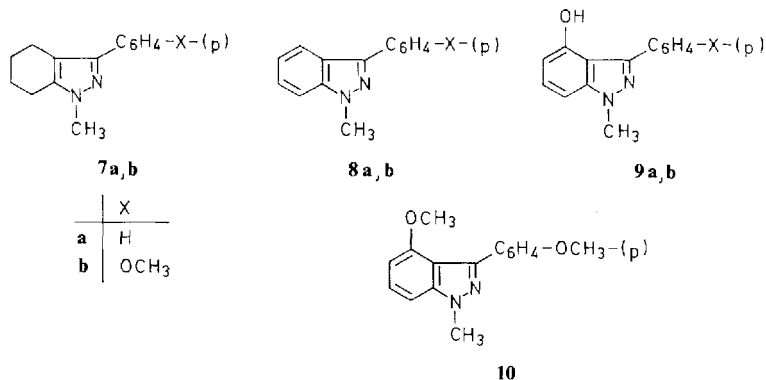
³⁾ I. A. Strakova, J. Linabergs und E. Gudriniece, Nachr. Akad. Wiss. Lett. SSR, Chem. Ser. [Riga] **1968**, 718; **1969**, 574 [C. A. **70**, 77862 (1969), **73**, 77133 (1970)].

⁴⁾ W. Sucrow, M. Slopianka und A. Neophytou, Chem. Ber. **105**, 2143 (1972).

⁵⁾ W. G. Dauben, G. J. Fonken und D. S. Noyce, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 2579 (1956).



Die katalytische Hydrierung der 6,7-Dihydro-1*H*-indazole **3a, b** gelingt nur an sorgfältig gereinigten Proben und führt zu den 4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indazolen **7a, b**. Um jedoch die 1-Methyl-3-phenyl-1*H*-indazole selbst zu erhalten, haben wir die Carbinole **2a, b** mit Palladium-Kohle erhitzt. Dabei bildet sich ein Gemisch, das neben dem Hauptprodukt **8a, b** in geringerer Menge auch das durch Disproportionierung entstandene **7a, b** enthält. Wir nehmen an, daß die Dehydrierung bzw. Disproportionierung vorangeht, da **3b** das gleiche Reaktionsgemisch von **7b** und **8b** ergibt wie **2b**. **8a** ist bereits durch *von Auwers* beschrieben worden⁶⁾. Mit **6** tritt unter diesen Bedingungen keine Reaktion ein.



⁶⁾ K. v. Auwers und K. Hüttens, Ber. Deut. Chem. Ges. **55**, 1112, 1131 (1922).

Schließlich haben wir auch die direkte Dehydrierung von **1a**, **b** zum Phenolderivat **9** ausgeführt. Mit Palladium-Kohle⁷⁾, auch in Kombination mit Schwefelblume⁸⁾, erhielt man nur sehr niedrige Ausbeuten. Befriedigend verläuft jedoch die Bromierung-Dehydrobromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) bei nachfolgendem Erhitzen. Das bromhaltige Zwischenprodukt konnte nicht charakterisiert werden. Behandlung von **9b** mit Diazomethan gibt den Methyläther **10**.

Die Indazolprotonen von **8** und **9** haben wir in Anlehnung an die Daten von *Elguero* und Mitarbb.⁹⁾ zugeordnet. Danach liegt 4-H bei tiefstem und 5-H bei höchstem Feld, während 6-H und 7-H wechselnde Lagen dazwischen einnehmen. In **9** wird 7-H durch den Effekt der OH-Gruppe über 6-H angehoben. Bei **9a**, **b** in DMSO-D₆ erscheint das OH-Signal bei $\delta = 10.1$ ppm (vgl. l. c.¹⁰⁾).

Wir danken dem ERP-Sondervermögen und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit, sowie der *Schering AG*, Berlin, für großzügige Sachbeihilfen. — Unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. *U. Faass* verdanken wir die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die UV-Spektren in Methanol „Uvasol“ mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in KBr-Preßlingen mit dem Beckman IR 9 und die NMR-Spektren in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als innrem Standard mit dem Varian A 60, DP 60 oder HA 100 gemessen. Die Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt.

4-Hydroxy-1-methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (2a): Zur siedenden Lösung von 1.0 g **1a**²⁾ in 100 ml Methanol gab man anteilweise 1.0 g Natriumborhydrid. Nach 1 h dampfte man i. Vak. ein, nahm mit Wasser und Methylchlorid auf und kristallisierte den Rückstand der organischen Phase aus Äther: 0.80 g (79%), Schmp. 152°C.

IR: OH 3400 cm⁻¹, kein CO. — UV: 250 nm ($\epsilon = 15600$). — NMR: CH₂-5, -6 m δ 1.5 bis 2.2 ppm; CH₂-7 m 2.2–2.4; NCH₃ s 3.60; >CH–O t 4.85; C₆H₅ m 7.2–7.5 (3H), m 7.85 bis 8.0 (2H).

C₁₄H₁₆N₂O (228.3) Ber. C 73.66 H 7.06 N 12.27 Gef. C 73.69 H 7.09 N 12.26

1-Methyl-3-phenyl-6,7-dihydro-1H-indazol (3a): 274 mg **2a** wurden bei 260°C Badtemp. unter Normaldruck in ein Kugelrohr destilliert. Man chromatographierte mit CH₂Cl₂/5% Essigester an 15 g Kieselgel und destillierte den Rückstand bei 0.2 Torr/140–160°C (Bad) in ein Kugelrohr: 135 mg (53%) kristallisierendes Öl, aus Petroläther Schmp. 54°C.

UV: 264, 245, 205 nm ($\epsilon = 14600, 14700, 35000$). — NMR: CH₂-6 m δ 2.3–2.55 ppm; CH₂-7 m 2.6–2.9; NCH₃ s 3.78; =CH-5 dt 5.61 (*J* = 4 und 10 Hz); =CH-4 dt 6.62 (*J* = 2 und 10 Hz); C₆H₅ m 7.2–7.5 (3H), m 7.6–7.75 (2H).

C₁₄H₁₄N₂ (210.3) Ber. C 79.97 H 6.71 N 13.32 Gef. C 79.73 H 6.74 N 13.43

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (2b): 1.4 g **1b**²⁾ wurden wie bei **2a** reduziert, aus Toluol 1.00 g (71%), Schmp. 169°C.

⁷⁾ *H. Plieninger* und *K. Klinga*, Chem. Ber. **101**, 2605 (1968); *W. A. Remers*, *R. H. Roth*, *C. J. Gibs* und *M. J. Weiss*, J. Org. Chem. **36**, 1232 (1971).

⁸⁾ *H. S. Blair*, *M. Crawford*, *J. M. Spence* und *V. R. Supanekar*, J. Chem. Soc. **1960**, 3313.

⁹⁾ *J. Elguero*, *A. Fruchier*, *R. Jacquier* und *U. Scheidegger*, J. Chim. Phys. Physicochim. Biol. **68**, 1113 (1971).

¹⁰⁾ *R. J. Ouelette*, Can. J. Chem. **43**, 707 (1965).

IR: OH 3400 cm^{-1} , kein CO. — UV: 257 nm ($\epsilon = 20000$). — NMR: CH_2 -5, -6 m δ 1.6 bis 2.2 ppm; CH_2 -7 m um 2.3; NCH_3 s 3.57; OCH_3 s 3.72; >CH-O m 4.6–4.9; C_6H_4 "d" 6.76, "d" 7.69 ($J = 9$ Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (258.3) Ber. C 69.74 H 7.02 N 10.84 Gef. C 69.98 H 7.18 N 10.94

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-6,7-dihydro-1H-indazol (**3b**): 200 mg **2b** wurden bei Normaldruck am Kugelrohr auf 220°C erhitzt und anschließend bei 0.2 Torr/140–160°C (Bad) destilliert. Man chromatographierte mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$ Essigester an 10 g Kieselgel, destillierte den Rückstand abermals wie oben und erhielt 143 mg kristallisierendes **3b**, aus Methanol 105 mg (57%), Schmp. 59°C.

UV: 262 nm (breit) ($\epsilon = 17200$). — NMR: CH_2 -6 m δ 2.3–2.6 ppm; CH_2 -7 m 2.65–2.9; NCH_3 s 3.79; OCH_3 s 3.83; =CH-5 dt 5.63 ($J = 4$ und 9.5 Hz); =CH-4 dt 6.62 ($J = 2$ und 9.5 Hz); C_6H_4 "d" 6.94, "d" 7.63 ($J = 9$ Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (240.3) Ber. C 74.97 H 6.71 N 11.66 Gef. C 75.09 H 6.75 N 11.35

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1,6,6-trimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (**5**): Die Lösung von 150 mg **4^b** in 50 ml Äther wurde 2 h mit 150 mg Lithiumalanat gekocht. Man arbeitete mit Wasser und Äther auf, kristallisierte aus Toluol und erhielt 108 mg (71%), Schmp. 108°C.

IR: OH 3320 cm^{-1} , kein CO. — UV: 258 nm ($\epsilon = 18200$). — NMR: $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}$ s δ 1.05 ppm, s 1.18; CH_2 -5 m 1.5–2.2; CH_2 -7 breites s 2.36; NCH_3 s 3.73; OCH_3 s 3.83; >CH-O breites t 5.04; C_6H_4 "d" 6.94, "d" 7.84 ($J = 9$ Hz).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (286.4) Ber. C 71.30 H 7.74 N 9.78 Gef. C 71.59 H 7.73 N 9.30

3-(4-Methoxyphenyl)-1,6,6-trimethyl-6,7-dihydro-1H-indazol (**6**): 60 mg **5** wurden am Kugelrohr bei Normaldruck auf 200°C erhitzt und anschließend bei 0.2 Torr/120–140°C (Bad) überdestilliert. Man chromatographierte mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$ Essigester an 10 g Kieselgel, destillierte wie oben, kristallisierte aus Toluol und erhielt 42 mg (75%), Schmp. 63°C.

UV: 266 (breit), 254 (Sch.) nm ($\epsilon = 19400$, 18400). — NMR: $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}$ s δ 1.15 ppm; CH_2 -7 s 2.61; NCH_3 s 3.79; OCH_3 s 3.83; =CH-5 d 5.40 ($J = 10$ Hz); =CH-4 d 6.50 ($J = 10$ Hz); C_6H_4 "d" 6.94, "d" 7.64 ($J = 8.5$ Hz).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (268.4) Ber. C 76.09 H 7.51 N 10.44 Gef. C 76.20 H 7.49 N 10.42

1-Methyl-3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (**7a**): Die Lösung von 40 mg mehrfach kristallisiertem **3a** in 5 ml Methanol wurde mit 20 mg Platinoxid 45 min unter Wasserstoff geschüttelt. Man filtrierte, kristallisierte den Rückstand aus Petroläther und erhielt 30 mg (74%), Schmp. 34°C.

UV: 255 nm ($\epsilon = 15300$). — NMR: CH_2 -5, -6 m δ 1.1–1.5 ppm; CH_2 -4, -7 m 2.5–2.8; NCH_3 s 3.78; C_6H_5 m 7.2–7.5 (3H), m 7.65–7.8 (2H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (212.3) Ber. C 79.21 H 7.60 N 13.20 Gef. C 79.20 H 7.60 N 13.13

1-Methyl-3-phenyl-1H-indazol (**8a**): 132 mg **2a** wurden mit 55 mg Palladium auf Kohle bei Normaldruck auf 240°C erhitzt und dann bei 0.2 Torr/150–190°C (Bad) in ein Kugelrohr destilliert. Da im DC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/20\%$ Essigester) des Destillats neben einem Fleck mit R_F 0.68 auch der von **7a** (R_F 0.53) erschien, chromatographierte man an 30 g Kieselgel und eluierte mit CH_2Cl_2 (nach anschließender Destillation bei 0.2 Torr/170°C (Bad)) 67 mg (56%) **8a** und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/5\%$ Essigester 54 mg (44%) **7a**, aus Petroläther Schmp. 34°C. **8a** aus Petroläther Schmp. 81°C (Lit.⁶) Schmp. 78.5–80°C).

UV: 309, 274, 245 (Sch.), 215 nm ($\epsilon = 12200$, 5600, 8900, 32600). — NMR: NCH_3 s δ 4.04 ppm; C_6H_4 und C_6H_5 m 6.9–7.5 (6H), m 7.8–8.0 (3H).

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol (7b): Die Lösung von 45 mg mehrfach kristallisiertem **3b** in 10 ml Methanol wurde mit 20 mg Platinoxid 20 min unter Wasserstoff geschüttelt. Man filtrierte, kristallisierte den Rückstand aus Petroläther und erhielt 31 mg (68%), Schmp. 94°C.

UV: 259 nm ($\epsilon = 20400$). — NMR: CH₂-5, -6 m δ 1.5–2.0 ppm; CH₂-4, -7 m 2.45–2.75; NCH₃ s 3.74; OCH₃ s 3.81; C₆H₄ "d" 6.90, "d" 7.63 ($J = 8.5$ Hz).

C₁₅H₁₈N₂O (242.3) Ber. C 74.35 H 7.49 N 11.56 Gef. C 74.52 H 7.73 N 11.60

3-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1H-indazol (8b)

a) 105 mg **2b** wurden mit 40 mg 10% Palladium auf Kohle bei Normaldruck auf 240°C erhitzt und dann bei 0.2 Torr/150–180°C (Bad) in ein Kugelrohr destilliert. Da im DC (CH₂Cl₂/20% Essigester) des Destillats neben einem Fleck mit R_F 0.67 auch der von **7b** (R_F 0.44) erschien, chromatographierte man an 10 g Kieselgel und eluierte mit CH₂Cl₂ (nach anschließender Destillation bei 0.2 Torr/150°C (Bad)) 56 mg (58%) **8b** und mit CH₂Cl₂/5% Essigester 37 mg (38%) **7b**, aus Petroläther Schmp. 94°C. **8b** aus Cyclohexan/Petroläther Schmp. 51°C.

UV: 313, 275 (Sattel), 247, 205 nm ($\epsilon = 13200, 6600, 15400, 30800$). — NMR: OCH₃ s δ 3.85 ppm; NCH₃ s 4.08; *p*-Methoxyphenyl "d" 7.02, "d" 7.88 ($J = 9$ Hz); 5-H m 7.0 bis 7.3; 6-H, 7-H m 7.35–7.45; 4-H aufgespreiztes d 7.96 (J ca. 9 Hz).

C₁₅H₁₄N₂O (238.3) Ber. C 75.61 H 5.92 N 11.76 Gef. C 75.42 H 6.14 N 11.64

b) 10 mg **3b** wurden wie unter a) dehydriert. Das DC (wie oben) des Destillats (wie oben, 9 mg) zeigte wieder die Flecke bei R_F 0.67 und 0.44 in etwa gleicher Stärke, wobei der untere jedoch mit **3b** auf gleicher Höhe lag. Auskratzen und Vermessen des Eluats im UV zeigte aber das Spektrum von **7b**.

4-Hydroxy-1-methyl-3-phenyl-1H-indazol (9a): Die Lösung von 240 mg **1a**²⁾ in 40 ml Chloroform wurde 1 h mit 230 mg NBS gekocht. Man dampfte i. Vak. ein, chromatographierte mit CH₂Cl₂ an 25 g Kieselgel, destillierte das Bromid (229 mg) bei 0.2 Torr/180–200°C (Bad) in ein Kugelrohr und erhielt 186 mg (80%) kristallines **9a**, aus Methanol Schmp. 197°C.

IR: OH 2400–3300 cm⁻¹, kein CO. — UV: 310, 279, 240, 216 nm ($\epsilon = 11000, 6700, 14200, 28200$). — NMR (CDCl₃): NCH₃ s δ 4.09 ppm; OH (?) 5.57; 5-H dd 6.54 ($J = 7.5$ und 1 Hz); 7-H dd 6.97 ($J = 8.5$ und 1 Hz); 6-H dd 7.28 ($J = 7.5$ und 8.5 Hz); C₆H₅ m 7.3–7.6 (3H), 7.7–7.9 (2H), schlechte Auflösung wegen Schwerlöslichkeit. — NMR (DMSO-D₆): NCH₃ s δ 4.02 ppm; 5-H dd 6.57 ($J = 7.5$ und 1.5 Hz); 7-H dd 6.98 ($J = 8.5$ und 1.5 Hz); 6-H und C₆H₅ m 7.1–7.6 (4H), m 7.9–8.2 (2H); OH 10.18.

C₁₄H₁₂N₂O (224.3) Ber. C 74.98 H 5.39 N 12.49 Gef. C 74.96 H 5.38 N 12.87

4-Hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-indazol (9b): Die Lösung von 300 mg **1b** in 60 ml Chloroform wurde 1 h mit 290 mg NBS gekocht. Man arbeitete wie bei **9a** auf, doch ließ sich das Produkt bei der Kugelrohrdestillation bei 0.2 Torr/200–240°C (Bad) nicht vollständig übertreiben. Deshalb zog man Destillat und Rückstand mehrfach mit heißem CH₂Cl₂ aus, chromatographierte mit CH₂Cl₂ an 30 g Kieselgel und eluierte 193 mg (65%) kristallines **9b**, aus Äthanol Schmp. 226°C.

IR: OH 2400–3300 cm⁻¹, kein CO. — UV: 312, 273, 245, 212 nm ($\epsilon = 12000, 9600, 12700, 29000$). — NMR (DMSO-D₆): OCH₃ s δ 3.68 ppm; NCH₃ s 3.97; 5-H dd 6.51 ($J = 7.5$ und 1 Hz); 7-H dd 6.97 ($J = 8.5$ und 1 Hz); 6-H dd 7.22 ($J = 7.5$ und 8.5 Hz); C₆H₄ "d" 6.97, "d" 7.94 ($J = 9$ Hz); OH 10.14.

C₁₅H₁₄N₂O₂ (254.3) Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02 Gef. C 70.58 H 5.59 N 10.67

4-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-1H-indazol (10): 68 mg **9b** wurden mit äther. Diazomethanolösung übergossen. Nach 20 h dampfte man i. Vak. ein, chromatographierte mit CH_2Cl_2 an 5 g Kieselgel, destillierte bei 0.2 Torr/180–200°C (Bad) in ein Kugelrohr und erhielt 52 mg (73%) **10**, aus Methanol Schmp. 101°C.

UV: 308, 270, 244, 212 nm ($\epsilon = 10700, 8600, 13500, 26500$). — NMR: OCH_3 s δ 3.83 ppm, s 3.85; NCH_3 s 4.02; 5-H dd 6.42 ($J = 7.5$ und 1 Hz); 7-H dd 6.88 ($J = 8.5$ und 1 Hz); 6-H dd 7.24 ($J = 7.5$ und 8.5 Hz); C_6H_4 "d" 6.94, "d" 7.85 ($J = 9$ Hz).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (268.3) Ber. C 71.62 H 6.01 N 10.44 Gef. C 71.53 H 6.16 N 10.39

[223/73]