

Aromatische Diazoniumsalze, VIII¹⁾

Der Mechanismus der Indazolsynthese aus *o*-Toluoldiazoniumsalzen²⁾

Friedrich Tröndlin, Rüdiger Werner und Christoph Rüchardt*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster und
Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg,
Albertstr. 21, D-7800 Freiburg i. Br.

Eingegangen am 31. März 1977

Die Synthese verschiedener substituierter Indazole **6** aus substituierten *o*-Toluoldiazoniumsalzen **3** oder *N*-Nitroso-*o*-acetotolidid **2** in Anwesenheit von D₂O oder CH₃CO₂D erfolgt ohne D-Einbau in die Diazoniumsalze **3**. – Die Synthese von 3-Methyl-3*H*-indazol-3-carbonsäuremethylester (**23**) aus optisch aktivem 2-[1-(Methoxycarbonyl)ethyl]benzoldiazoniumsalz **21** erfolgt sowohl in Wasser als auch in der *Jacobsonschen* Indazolsynthese in Benzol unter vollständiger Racemisierung. Es wird geschlossen, daß die 5-Diazo-6-methylen-1,3-cyclohexadien-Zwischenstufen **1** bzw. **24** durchlaufen werden, die schneller durch intramolekulare Kupplung bzw. 10 π -elektrocyclische Reaktion cyclisieren als Re protonierung zu **3** erfolgt.

Aromatic Diazonium Salts, VIII¹⁾

The Mechanism of the Synthesis of Indazole from *o*-Toluenediazonium Salts

The synthesis of several substituted indazoles **6** from substituted *o*-toluenediazonium salts **3** or from *N*-nitroso-*o*-acetotoluidide **2** in the presence of D₂O or CH₃CO₂D is *not* accompanied by D-incorporation into the diazonium salts **3**. – Racemic methyl 3-methyl-3*H*-indazole-3-carboxylate (**23**) was obtained from optically active 2-[1-(methoxycarbonyl)ethyl]benzediazonium salt **21** in water or by the *Jacobson* synthesis in benzene. The 5-diazo-6-methylene-1,3-cyclohexadiene **1** and **24**, respectively, are proposed as intermediates of these reactions. Their cyclisations by an intramolecular coupling reaction or by a 10 π electrocyclic reaction are apparently faster than their protonation under the reaction conditions.

Aromatische Diazoniumsalze können mit *o*-ständigen Substituenten, die ein freies Elektronenpaar tragen, durch intramolekulare Kupplung Ringschlußreaktionen zu fünfgliedrigen benzoanellierten Heterocyclen eingehen³⁾. Diese Voraussetzung ist bei der Synthese von Indazolen **6** aus *o*-Toluoldiazoniumsalzen **3**⁴⁾ oder bei der verwandten *Jacobsonschen* Indazolsynthese^{4, 5)} aus *N*-Nitroso-*o*-acetotolidid **2** nicht direkt gegeben.

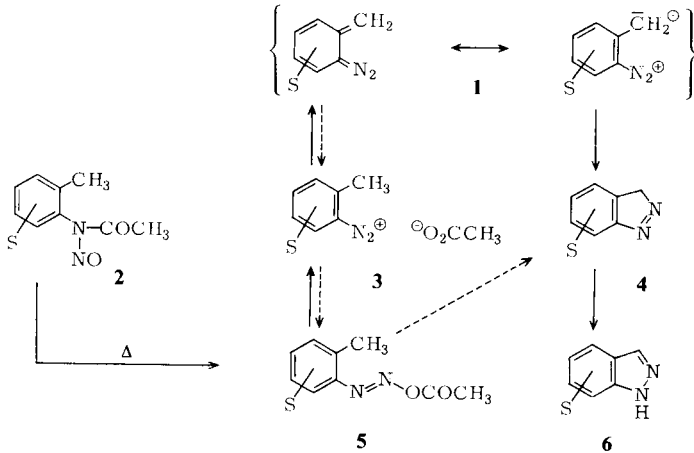
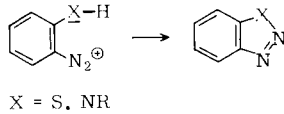
¹⁾ VII. Mitteil.: F. Tröndlin und C. Rüchardt, Chem. Ber. **110**, 2494 (1977).

²⁾ Aus der Dissertation R. Werner, Univ. Münster 1969, und der geplanten Dissertation von F. Tröndlin, Univ. Freiburg 1978.

³⁾ ^{3a)} Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), Bd. 10/III, S. 142–167, Thieme, Stuttgart 1965. – ^{3b)} H. Zollinger, Azo and Diazo Chemistry, S. 153, Interscience Publ., New York und London 1961. – ^{3c)} K. H. Saunders, The Aromatic Diazo Compounds, 2. Aufl., S. 241 ff., Edward Arnold Co., London 1949.

⁴⁾ L. C. Behr in Heterocyclic Compounds **22** (Herausgeber R. H. Wiley), S. 289 und zwar S. 295 und zit. Lit., Interscience Publ., New York und London 1967.

⁵⁾ R. Huisgen und H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. **586**, 84 (1954).



Da durch umfangreiche sorgfältige Evidenz⁶⁾ nachgewiesen ist, daß Nitroso-acyl-amine wie z. B. **2** in der Wärme in inertem Solvens wie z. B. Benzol primär zu *trans*-Diazoestern **5** isomerisieren, wurde angenommen, daß die Bildung einer kovalenten *trans*-Diazo Verbindung Voraussetzung für die intramolekulare Kupplung zu Indazolen ist⁵⁾. Der Befund, daß aus *o*-Toluoldiazoniumchlorid Indazol **6** in wäßrigem Medium nur dann zu erhalten war, wenn es in einen Überschuß Alkali eingetragen wurde, schien diese Annahme zu bestätigen, da nach *Bamberger*⁷⁾ unter diesen Bedingungen *trans*-Diazoat entsteht.

Während die Ionisation primär aus *N*-Nitroso-acyl-alkyl-aminen gebildeten *trans*-Diazoestern auch in inertem Solvens schon lange als Schlüsselschritt des Zerfalls angesehen wird⁸⁾, konnte die entsprechende Ionisation aromatischer *trans*-Diazoester erst jüngst nachgewiesen werden. So gelang die Isolierung von Benzoldiazonium-4-chlorbenzoat bei der Isomerisierung von 4-Chlor-*N*-nitrosobenzanilid in CCl₄, und eine Reihe entsprechender Diazoniumsalze konnte auf dem gleichen Weg erhalten werden⁹⁾. Für das Auftreten eines Diazonium-carboxylat-Ionenpaars **3** bei der Indazolbildung aus *N*-(4-Fluor-*o*-tolyl)-*N*-nitrosoacetamid (**2**, S = 4-F) in Benzol spricht der von *Suschtzky*¹⁰⁾ am entspr. Benzamid festgestellte Befund, daß neben **6**, S = 5-F, auch **6**, S = 5-OCOC₆H₅, entsteht. Auf der Stufe des Ionenpaares **3** ist die nucleophile Substitution des Fluors durch Carboxylat-Ionen stark aktiviert^{10, 11)}.

Es war deshalb naheliegend, den *trans*-Diazoester **5** als für die Kupplung zu **4** verantwortliche Zwischenstufe in Frage zu stellen und als Alternative die Bildung einer 5-Diazo-6-methylen-1,3-

⁶⁾ R. Huisgen und L. Krause, Liebigs Ann. Chem. **574**, 157 (1951); R. Huisgen und H. Reimlinger, ebenda **599**, 183 (1956).

⁷⁾ E. Bamberger und A. V. Goldberger, Liebigs Ann. Chem. **305**, 289 (1899).

⁸⁾ R. Huisgen und C. Rüchardt, Liebigs Ann. Chem. **601**, 1, 21 (1956); T. J. Loibl, J. Chem. Educ. **49**, 730 (1972).

⁹⁾ C. Rüchardt und C. C. Tan, Chem. Ber. **103**, 1774 (1970).

¹⁰⁾ I. K. Barben und H. Suschtzky, J. Chem. Soc. **1960**, 2735; H. Suschtzky, Angew. Chem. **79**, 636 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 596 (1967).

¹¹⁾ S. hierzu Lit.⁹⁾ und C. Rüchardt, E. Merz, B. Freudenberg, H.-J. Opgenorth, C. C. Tan und R. Werner, Chem. Soc. Spec. Publ. **24**, 51 (1970); H. E. Foster und J. Hurst, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1973**, 2902.

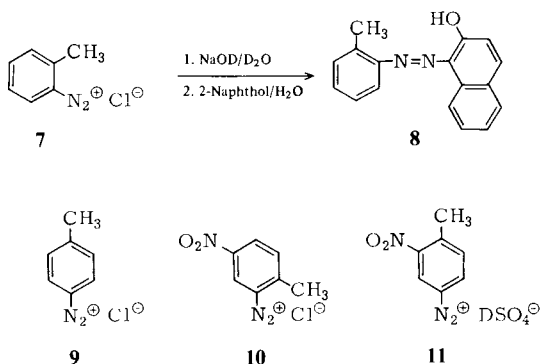
cyclohexadien-Zwischenstufe **1**, durch Deprotonierung von **3** entstanden, zur Diskussion zu stellen¹¹⁾.

Diese Hypothese erklärt ebenso den oben erwähnten Bedarf eines Überschusses an starker Base beim Arbeiten in wäßrigem Medium sowie die Steigerung der Ausbeute an **6** durch elektronenziehende Substituenten *S* in **3**^{4,5)}. Es ist auch verständlich, daß bei der Ionisation von **5** in inertem Solvens auftretendes unsolvatisiertes Acetat eine zur Protonenübernahme geeignete „starke Base“ ist¹²⁾.

Wir berichten über die Prüfung dieser beiden Hypothesen, deren wesentlichen Unterschied bereits *Huisgen* in der Frage der zeitlichen Kupplung oder Folge von Protonenabgabe und Kupplung sah⁵⁾, durch Isotopenmarkierung und Anwendung des stereochemischen Kriteriums.

Isotopenmarkierungsversuche

Wenn **1** eine Zwischenstufe der Indazolbildung ist, so besteht Hoffnung, daß es auch reversibel wieder zu **3** protoniert werden kann. Um dies zu prüfen, wurde kristallines *o*-Toluoldiazonium-chlorid (**7**) in 5% NaOD in D₂O gelöst und der nach 60 Minuten verbleibende Anteil des Diazoniumsalzes mit 2-Naphthol zu **8** gekuppelt⁵⁾.



Durch massenspektroskopische Analyse wurde im Azofarbstoff **8** nach Austausch des Deuteriums in der Hydroxylgruppe kein Deuterium gefunden. Auch mit *p*-Toluoldiazonium-chlorid (**9**) wurde entsprechend kein H/D-Austausch festgestellt. Da unter den genannten Bedingungen aber auch kein Indazolringschluß stattfindet, sind diese Versuche nicht stichhaltig. Daher wurde mit dem aus 5-Nitro-*o*-toluidin dargestellten Diazoniumsalz **10** unter den Bedingungen der – hier allerdings bereits im Säuren ablaufenden – Indazolsynthese der H/D-Austausch geprüft. Es wurde wiederum kein D-Einbau festgestellt, obwohl nach abgeschlossener Reaktion 41% 2-Methyl-5-nitrophenol und 38% 6-Nitroindazol (**6**, *S* = 6-NO₂) isoliert wurden.

Im 4-Methyl-3-nitrobenzodiazoniumsalz **11** konnte nach 60 min in 5% D₂SO₄ allerdings 3,7% D-Einbau durch Kupplung mit 2-Naphthol und massenspektroskopische

¹²⁾ *S.* hierzu *W. Simon*, *Angew. Chem.* **76**, 772 (1964); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3**, 661 (1964); *L. A. Wooten* und *L. P. Hammett*, *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 2289 (1935), und *T. Koenig* und *R. Wielesek*, ebenda **91**, 2551 (1969); *B. W. Clare*, *E. T. F. Ko*, *Y. C. Mac* und *A. J. Parker*, ebenda **88**, 1911 (1966).

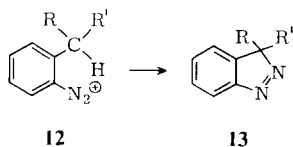
Analyse nachgewiesen werden. Ein Indazolringschluß ist hier natürlich nicht möglich, wodurch die Reprotonierung der konjugierten Base von **11** an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Schließlich wurde *N*-Nitroso-*o*-benzotolidid in Benzol unter Zusatz von $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{D}$ zu Indazol **6**, $\text{S} = \text{H}$, umgesetzt und aus einem Teil der reagierenden Lösung durch Kupplung mit 2-Naphthol der Azofarbstoff **8** gewonnen. Auch hier konnte kein D-Einbau festgestellt werden. Das entstandene Indazol enthielt jedoch 3,9% nicht mit HCl oder NaOH austauschbares Deuterium.

Die weitgehend negative Evidenz der H/D-Austauschversuche kann nicht eindeutig interpretiert werden. Entweder ist **1** keine Zwischenstufe der Reaktion und der Ringschluß aus **3** ist mit der Deprotonierung streng gekoppelt⁵⁾, oder **1** wird zwar gebildet, die Cyclisierung zu **4** ist aber viel schneller als die Reprotonierung zu **3**. Der geringe H/D-Austausch im Diazoniumsalz **11** und in dem aus **2** gebildeten Indazol (s. o.) sowie die bekannt hohe Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion im allgemeinen, und daher der intramolekularen Variante **1** \rightarrow **4** im besonderen, ließen uns letztere Annahme als wahrscheinlicher ansehen, zumal da der Protonenaustausch CH-acider Verbindungen und damit auch die Reprotonierung der konjugierten Base **1** immer vergleichsweise langsam erfolgt.

Stereochemische Untersuchungen

Da die Isotopenmarkierungsversuche den Cyclisierungsmechanismus nicht zu klären gestattet, bedienen wir uns des stereochemischen Kriteriums. Erfolgt der Indazolringschluß an einem Chiralitätszentrum in der α -Position der *o*-ständigen Seitenkette von **12**, so sollte aus der Stereochemie des 3*H*-Indazols **13** folgen, ob eine 5-Diazo-6-methylen-



1,3-cyclohexadien-Zwischenstufe entsprechend **1** durchlaufen wird oder Deprotonierung und Kupplung synchron erfolgen, da im ersteren Fall Racemisierung, im letzteren ein stereospezifisches, vermutlich Retention entsprechendes Reaktionsprodukt erwartet wird.

Als Modellverbindung wählten wir den 2-Aminohydratropasäure-methylester (**20**), da Closs¹³⁾ dessen Cyclisierung zu 3-Methyl-3*H*-indazol-3-carbonsäure-methylester (**23**), allerdings ohne experimentelle Details, erwähnte.

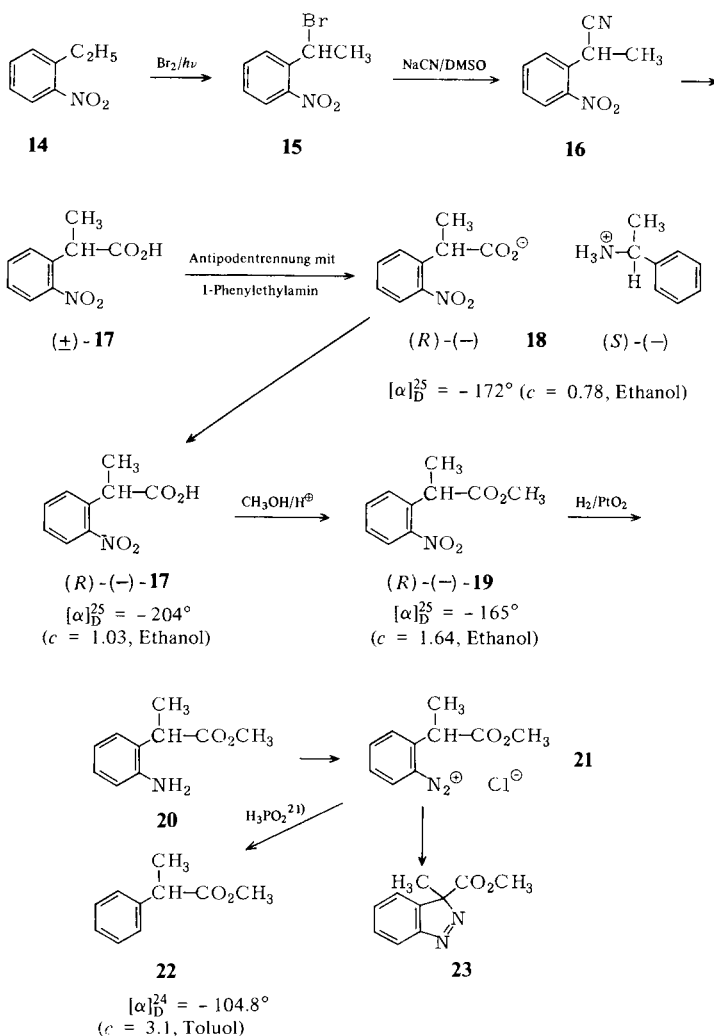
Die Synthese von **20** gelang auf folgendem Weg¹⁴⁾:

Aus 1-Ethyl-2-nitrobenzol (**14**) wurde durch Bromierung das 1-(1-Bromethyl)-2-nitrobenzol (**15**) erhalten, das durch Kolbe-Nitrilsynthese zum 2-Nitrohydratropasäurenitril (**16**) in insgesamt 58% umgesetzt wurde. Dieses wurde in 63% Ausbeute mit 50proz. Schwefelsäure hydrolysiert und die erhaltene 2-Nitrohydratropasäure (**17**) mit Methanol zu **19** verestert. Da 2-Aminohydra-

¹³⁾ G. L. Closs, L. R. Kaplan und V. I. Bendall, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3376 (1967); G. L. Closs in Adv. Alicyclic Chem. (H. Hart und G. J. Karabatsos), **1**, 64 (1966); s. auch R. Anett und F. A. L. Anett, J. Am. Chem. Soc. **86**, 525 (1964).

¹⁴⁾ Privatmitteilung G. L. Closs.

tropasäure und ihr Methylester **20** leicht Ringschluß u. a. zum Atroxindol eingehen¹⁵⁾, wurde die katalytische Hydrierung des 2-Nitrohydratropasäure-methylesters (**19**) stets direkt vor der Diazotierung vorgenommen und das Rohprodukt weiter verarbeitet.



Die Indazolsynthese erfolgte entweder durch Diazotierung in wäßrigem Medium mit anschließender Einstellung von pH 6 zur Cyclisierung. Die Ausbeute an **23** erreichte dann allerdings höchstens 20–25%. Wesentlich bessere Ausbeuten erzielte man nach dem modifizierten Verfahren der *Jacobsonschen* Indazolsynthese¹⁶⁾ durch Behandlung

¹⁵⁾ P. Trinius, Liebigs Ann. Chem. **227**, 262 (1885).

¹⁶⁾ C. Rüchardt und V. Haßmann, Synthesis **1972**, 375; s. auch Dissertation V. Haßmann, Univ. Münster 1973.

von **20** in siedendem Benzol mit Acetanhydrid, wasserfreiem Kaliumacetat und Isoamylnitrit. Es konnten reproduzierbar 75–85% Ausbeute an **23** erhalten werden, so daß es sich um das beste Verfahren zur Synthese von 3*H*-Indazolen handeln dürfte¹⁷⁾, deren Photochemie zur Synthese von Benzocyclopropenen neuerdings Interesse gewonnen hat¹³⁾.

Ähnlich wie für die 3- und 4-Nitrohydratropasäure beschrieben¹⁸⁾, gelang die Antipodentrennung der 2-Nitrohydratropasäure durch Verwendung optisch aktiven 1-Phenylethylamins als Hilfsbase, wobei sehr langwierige fraktionierte Kristallisationen aus Ethanol-Ether erforderlich waren. Mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin erhielt man dabei ein optisch reines diastereomeres Salz **18** der 2-Nitrohydratropasäure mit dem maximalen Drehwert -172° . Die optische Reinheit wurde NMR-spektroskopisch in CDCl_3 laufend verfolgt, da die bei der Trennung auftretenden beiden diastereomeren Salze infolge von Ionenpaar-Assoziation unterschiedliche Methylsignale des Anions zeigen¹⁹⁾.

Aus dem Salz wurde mit verd. Schwefelsäure die (-)-2-Nitrohydratropasäure ((-)-**17**) in Freiheit gesetzt, die gemäß dem Formelschema*) mit Diazomethan zu (-)-**19** verestert und anschließend reduziert und zu (-)-**21** diazotiert wurde. Um sicherzustellen, daß in dieser Reaktionsfolge kein Verlust an optischer Aktivität eintritt, und um die absolute Konfiguration von **17** festzulegen, wurde eine Probe von **21**²⁰⁾ direkt in saurer Lösung mit unterphosphoriger Säure²¹⁾ zum Hydratropasäure-methylester (**22**) dediazotiert.

Da (*R*)-(-)-Hydratropasäure-methylester (*D*-Reihe) den maximalen Drehwert -107.9° besitzt²²⁾, gehört auch die linksdrehende Verbindung (-)-**17** und ihr Methylester (-)-**19** zur *R*-Reihe. Der beobachtete Drehwert für **22** belegt außerdem, daß (-)-**17** optisch rein war und bei der skizzierten Umsetzung zu **21** kein nennenswerter Verlust an optischer Reinheit eintritt.

Damit waren die Voraussetzungen zur Durchführung der Synthese des 3-Methyl-3*H*-indazol-3-carbonsäure-methylesters (**23**) mit optisch aktivem Material gegeben. Die Versuche wurden, wie für das racemische Material beschrieben, durchgeführt. Sowohl in wäßrigem Medium als auch nach der in-situ-Diazotierung mit Isoamylnitrit in Benzol erhielt man **23** ohne deutlich erkennbaren spezifischen Drehwert ($\leq 0.7^\circ$). Um die vollständige Racemisierung abzusichern, wurde versucht, den absoluten Drehwert von **23** durch Racematspaltung der zugrundeliegenden 3-Methyl-3*H*-indazol-3-carbonsäure zu bestimmen. Dies gelang jedoch nicht, da diese durch Hydrolyse von **23** freigesetzte Säure spontan zu 3-Methylindazol decarboxyliert wurde. Dies ist aufgrund der einer Carbin-säure verwandten Konstitution nicht verwunderlich.

*) Die Versuche wurden teilweise mit dem (+)-, teilweise mit dem (-)-Enantiomeren durchgeführt, im Formelschema wurde durchwegs mit dem (-)-Enantiomeren formuliert.

¹⁷⁾ P. Luger, C. Tüscherer, M. Große und D. Rewicki, Chem. Ber. **109**, 2596 (1976); G. Baum und H. Shechter, J. Org. Chem. **41**, 2120 (1976); T. Yamazaki, G. Baum und H. Shechter, Tetrahedron Lett. **1974**, 4421; R. E. Bernard und H. Shechter, ebenda **1972**, 4529.

¹⁸⁾ F. Nerdel und H. Härter, Liebigs Ann. Chem. **621**, 22 (1959); F. Nerdel und H. Würgau, ebenda **621**, 34 (1959); A. Fredga, Ark. Kemi **7**, 241 (1955).

¹⁹⁾ H. Günther, NMR-Spektroskopie, 1. Aufl., S. 212ff., G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.

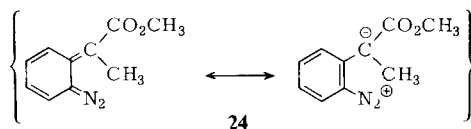
²⁰⁾ Dieser Versuch wurde nicht mit 100proz. optisch reinem Material durchgeführt. Die angegebenen Drehwerte wurden daher umgerechnet.

²¹⁾ N. Kornblum, G. D. Cooper und J. E. Taylor, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3013 (1950); N. Kornblum, Org. React. **2**, 262 (1962).

²²⁾ H. Pracejus, Liebigs Ann. Chem. **634**, 10 (1960).

Der Nachweis der Racemisierung wurde daher mit optisch aktivem NMR-Verschiebungsreagens $\text{Eu}(\text{TCF})_3$ ²³⁾ geführt. 7% $\text{Eu}(\text{TCF})_3$, einer Lösung von racemischem **23** in Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt, führte zu je zwei Signalen gleicher Intensität für die 3-Methylgruppe ($\Delta\tau = 0.03$ ppm) und die Estermethylgruppe ($\Delta\tau = 0.015$ ppm). Auch die Befürchtung, daß **23** zu achiralem 3-Methylindazol-1-carbonsäure-methylester¹⁷⁾ isomerisiert sein könnte, wird durch die Beobachtung von zwei Signalen der 3-Methylgruppe bei Zusatz von Verschiebungsreagens eindeutig entkräftet. Die beiden Proben des aus optisch aktivem **17** erhaltenen **23** zeigten unter den gleichen Bedingungen ebenfalls je zwei Signale der genannten Methylgruppen im Verhältnis 1:1, wodurch die Racemisierung bewiesen ist. Der minimale beobachtete Drehwert war demnach vermutlich durch eine verbliebene Verunreinigung bedingt.

Damit ist gezeigt, daß die Synthese von **23** über eine betainartige Zwischenstufe **24** verläuft, die wegen der auftretenden Symmetrie-Ebene für die Racemisierung verantwortlich ist.



Man darf schließen, daß auch Indazol selbst über intermediäres 5-Diazo-6-methylen-1,3-cyclohexadien **1** entsteht. Dessen Cyclisierung erfolgt nach den Isotopenmarkierungsversuchen unter den Reaktionsbedingungen schneller als die Re protonierung. Die Indazolsynthese gliedert sich daher in ihrem Mechanismus in die bekannte Reihe der intramolekularen Cyclisierungen ein, unabhängig davon, ob man den Ringschluß von **1** als Kuppelungsreaktion zum *o*-Substituenten mit freiem Elektronenpaar³⁾ betrachtet oder als 10π -elektrocyclische Reaktion.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. G. L. Closs (Chicago) für eine Vorschrift zur Synthese von **23** und Herrn Dr. H. Seidl, BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, für die Durchführung der massenspektroskopischen Messungen.

Experimenteller Teil

Für die physikalischen Messungen wurden folgende Geräte verwendet: ¹H-NMR-Spektrometer Varian A-60 D; Perkin-Elmer Infrarot Gitter-Spektralphotometer 457 und Perkin-Elmer Polarisimeter 141.

H/D-Austauschversuche

a) Mit 2- und 4-Methylbenzoldiazonium-chlorid: Kristallines 2-Methylbenzoldiazonium-chlorid (**7**) wurde durch Diazotieren von *o*-Toluidin mit Isoamylnitrit in absol. ethanol. HCl und Fällen mit Ether²⁴⁾ hergestellt (63% Ausb.), das 4-Isomere **9** entsprechend aus *p*-Toluidin in Eisessig²⁵⁾ und durch Ausfällen mit THF und Ether (89% Ausb.). Jeweils 150 mg (1.0 mmol) Diazoniumsalz

²³⁾ H. L. Goering, J. N. Eikenberry und G. S. Koerner, J. Am. Chem. Soc. **93**, 5914 (1970); $\text{Eu}(\text{TCF})_3$ = $\text{Tris}[3-(2,2,2\text{-trifluor-1-hydroxyethyliden-}d\text{-campherato)]\text{europium}$.

²⁴⁾ L. Gattermann und H. Wieland, Die Praxis des Organischen Chemikers, 41. Aufl., S. 248, W. de Gruyter, Berlin 1962.

²⁵⁾ H. Hantzsch und E. Jochem, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 3337 (1901).

wurden unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit in 0,5 ml 40proz. NaOD und 2,5 ml D₂O gelöst und bei 0°C zur Reaktion aufbewahrt. Bei 2-Methylbenzoldiazonium-chlorid (7) wurde die Reaktion in verschiedenen Versuchen nach 30, 70 und 960 min, beim 4-Isomeren 9 nach 60 min abgebrochen und zur Kupplung mit 300 mg (2 mmol) 2-Naphthol in 2 ml 2 N NaOH versetzt. Der spontan ausfallende Azofarbstoff wurde abfiltriert und zweimal aus Methanol umgelöst. 1-[2-Methylphenylazo]-2-naphthol (8) (< 33% Ausb.), Schmp. 125–128°C (Lit.²⁶⁾ 131°C); 1-[4-Methylphenylazo]-2-naphthol (45–51% Ausb.), Schmp. 133–135°C (Lit.³⁾ 134–135°C). Die Isotopenanalyse des Molekülpeaks zeigte keinen Deuterium-Einbau an.

b) Mit 2-Methyl-5-nitrobenzoldiazonium-chlorid (10): Eine Suspension von 0,50 g (3,3 mmol) 2-Methyl-5-nitroanilin in 3,75 ml 20proz. DCl in D₂O und 0,25 ml D₂O wurde 15 min gerührt, ohne daß vollständige Auflösung eintrat. Anschließend wurde innerhalb 30 min bei 0°C mit 0,23 g NaNO₂ in 3,3 ml D₂O diazotiert. Nach weiteren 15 min war eine klare Lösung entstanden, die langsam erwärmt wurde. Dabei wurden in Abständen von 20 min 2,0-ml-Proben entnommen und in einen Überschuß alkalischer 2-Naphthol-Lösung gegeben. Der Azofarbstoff wurde nach einigem Stehenlassen abgesaugt, mit 1 N NaOH und heißem Wasser gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet.

Tab.: Schmelzpunkte und Ausbeuten von 1-[(2-Methyl-5-nitrophenyl)azo]-2-naphthol

Probe	T (°C)	Ausb.		Schmp. (°C)
		mg	%	
1	47	260	94	209
2	64	215	78	209
3	82	60	22	207

Wegen der gleichzeitigen Bildung von 6-Nitroindazol und 2-Methyl-5-nitrophenol mußte der Azofarbstoff vor der massenspektroskopischen Analyse viermal aus Ethanol/Aceton umgelöst werden. Schmp. 209–210°C (Lit.²⁷⁾ 204°C).

C₁₇H₁₃N₃O₃ (307,3) Ber. C 66,44 H 4,26 N 13,68 Gef. C 66,84 H 4,38 N 13,56

Nach der massenspektroskopischen Analyse war in keiner der Proben Deuterium feststellbar.

c) Mit 4-Methyl-3-nitrobenzoldiazonium-deuteriumsulfat (11): 125 mg (0,82 mmol) 4-Methyl-3-nitroanilin wurden in 250 mg D₂SO₄ und 4,2 ml D₂O aufgeschlämmt und bei 0°C mit 60 mg (0,87 mmol) NaNO₂ in 1 ml D₂O diazotiert. Die Lösung wurde innerhalb 60 min auf 96°C erwärmt und dann mit 0,60 g (4,2 mmol) 2-Naphthol in 10 ml 1 N NaOD gekuppelt. Der stark verunreinigte Azofarbstoff wurde nach 15 h abfiltriert, 20 d mit 1 N NaOH behandelt und aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 50 mg (20%) rote Nadeln mit Schmp. 161–163°C. Aus der Analyse des Molekülpeaks im Massenspektrum ergibt sich maximal ein D-Einbau von 3,7%.

d) Mit *N*-Nitroso-*o*-benzotoluidid: 4,0 g (19 mmol) feinkristallines *o*-Benzotoluidid wurden in 25 ml absol. Eisessig und 16 ml Acetanhydrid bei 0°C mit nitrosen Gasen (aus NaNO₂ und HNO₃) nitrosiert, bis eine klare smaragdgrüne Lösung entstanden war. Beim Gießen auf zerstoßenes Eis schied sich die hellgelbe Nitrosoverbindung ab, die mit Wasser gewaschen und bei –20°C über P₂O₅ und KOH i. Vak. getrocknet wurde. Ausb. 3,9 g (87%). Durch quantitative Kupplung mit 2-Naphthol wurde ein Gehalt von 91% ermittelt. 2,40 g der Nitrosoverbindung wurden unter Feuchtigkeitsausschluß zu 50 ml absol. Benzol und 2,7 ml CH₃CO₂D gegeben, und es wurden

²⁶⁾ Th. Zincke und F. Rathgen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 2482 (1886).

²⁷⁾ A. G. G. Leonard und A. Browne, Sci. Proc. R. Dublin Soc. 16, 105 (1920) [Chem. Abstr. 15, 68 (1921)].

nach 10, 35, 75 und 100 min Proben entzogen und mit 2-Naphthol in Methanol und Natriumacetat gekuppelt. Die Ausbeute an Farbstoff **8** sank von 80% (Probe 1) auf 25% (Probe 3). Im gereinigten Farbstoff **8** war massenspektroskopisch kein Deuterium feststellbar. Aus der verbleibenden Reaktionslösung wurde Indazol **6**, S = H, mit halbkonz. Salzsäure ausgeschüttelt und durch Einleiten von NH₃ unter Wasserkühlung ausgefällt. Durch erneutes Aufnehmen mit Salzsäure und Fällen mit Natronlauge wurde für vollständigen N-D/N-H-Austausch gesorgt (Blindprobe mit DCl und NaOD). Im Massenspektrum des Indazols **6**, S = H, stellte man 3.9% D fest (Molekülpeak).

Arbeiten zur Stereochemie der Indazolbildung

a) (*S*)-(–)- und (*R*)-(+)–1-Phenylethylamin wurden wie in Lit.²⁸⁾ beschrieben gewonnen. Dabei wurden folgende Drehwerte gefunden:

S-Form: $[\alpha]_D^{25} = -38.02^\circ$ (ohne Solvens) (Lit.²⁸⁾ -39.4°).

R-Form: $[\alpha]_D^{25} = +38.7^\circ$ (ohne Solvens) (Lit.²⁸⁾ $+39.7^\circ$).

Beide Antipoden lagen also in über 95% optischer Reinheit vor.

b) Darstellung der 2-(2-Nitrophenyl)propionsäure ((±)-**17**)

2-(2-Nitrophenyl)propiononitril²⁹⁾ (**16**): In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler mit Blaugeltrockenrohr, Rührer und 250-ml-Tropftrichter wurde eine Lösung von 80 g (0.53 mol) frisch dest. 1-Ethyl-2-nitrobenzol (**14**) in 840 ml, durch Kochen über P₂O₅, Destillation und Filtration durch basisches Al₂O₃ gereinigtem CCl₄ vorgelegt. Die Apparatur wurde im Abstand von ca. 20 cm mit Aluminiumfolie umkleidet. Dann ließ man unter Belichten mit einer Osram Hg/H 450 UV-Lampe im Abstand von 5 cm 85 g (0.53 mol) mit konz. Schwefelsäure und durch Destillation gereinigtes Brom³⁰⁾ in 160 ml absol. CCl₄ langsam zutropfen. Nach beendeter Reaktion wurde im Rotationsverdampfer eingengt und das rohe Bromid **15** sogleich für die folgende Umsetzung verwendet. Es wurde hierzu eine Lösung von 60 g (1.22 mol) NaCN in 110 ml Wasser und 325 ml Dimethylsulfoxid (*Vorsicht, keine Hautberührung!*) bereitet und mit Rühren bei 25°C allmählich mit dem in 150 ml Dimethylsulfoxid gelösten Rohbromid **15** versetzt. Anschließend erwärmte man 1.5 h auf 55–60°C und ließ 17 h bei 25°C ausreagieren. Zur Aufarbeitung wurde in zwei Portionen auf insgesamt 6 l Wasser gegossen und mehrfach mit insgesamt 800 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Durch Feindestillation isolierte man 54.5 g (58%) des Nitrils **16** mit Sdp. 104–110°C/0.3 Torr. Bei einem 10-g-Ansatz wurden 78% Ausb. (Lit.²⁹⁾ 78%) eines nach der Destillation kristallisierenden Produktes erhalten. Schmp. 36–39°C (Lit.²⁹⁾ 41–42°C).

2-Nitrohydratropasäure ((±)-**17**): 52.1 g (0.29 mol) 2-(2-Nitrophenyl)propiononitril (**16**) wurden in 1.8 l 50proz. H₂SO₄ eingetragen und 36 h bei 110–120°C gerührt. Beim Abkühlen bildete sich ein dunkelbrauner Kristallkuchen, der abfiltriert, mit halbkonz. Schwefelsäure gewaschen und mit Ether behandelt wurde, bis nur ein kleiner polymerer Rückstand verblieb. Die Säure wurde aus dem Ether mit halbgesättigter Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt, mit halbkonz. H₂SO₄ erneut ausgefällt und aus 3 l Wasser umkristallisiert. Ausb. 35.3 g (63%) blaßgelber Nadeln mit Schmp. 110–111°C (Lit.²⁹⁾ 111°C).

c) Antipodentrennung

Nachdem es nicht gelungen war, ein Chininsalz der (±)-2-Nitrohydratropasäure ((±)-**17**) zur Kristallisation zu bringen, wählte man (*S*)-(–)- und (*R*)-(+)–1-Phenylethylamin zur Racemat-spaltung.

12.8 g (65.5 mmol) 2-Nitrohydratropasäure ((±)-**17**) wurden in 65 ml Methanol gelöst und in der Siedehitze langsam mit 8.0 g (66.1 mmol) (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin versetzt. Innerhalb von

²⁸⁾ A. Ault in Org. Synth., Coll. Vol. V, 932 (1973).

²⁹⁾ S. Lit.¹⁴⁾.

³⁰⁾ Organikum, 9. Aufl., S. 707, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970.

2 Wochen verdampfte das Solvens langsam, und das sich zunächst abscheidende Öl kristallisierte vollständig zu einem etwas feuchten Kristallinat durch. Nach verschiedenen Vorversuchen wurden 18.5 g des getrockneten und pulverisierten Salzes unter Rühren in 300 ml siedenden Ether eingetragen und langsam mit soviel Ethanol (ca. 4–5 ml) versetzt, bis vollständige Lösung eintrat. Innerhalb 10 h bei Raumtemp. schieden sich die ersten Kristallinseln ab, die bei -4°C innerhalb von 5 h die Kristallisation von 10.8 g schwach gelb gefärbten Kristallinats mit Schmp. 109°C einleiteten. Nach Abfiltrieren und Waschen mit wenig kaltem Ether-Ethanol-Gemisch (s. o.) wurde der Drehwert bestimmt. Aus der Mutterlauge wurde durch Einengen i. Vak. das restliche Salz separat isoliert und ebenfalls auf den Drehwert analysiert. Beide Fraktionen wurden erneut in gleicher Weise nach dem Prinzip einer Trennkaskade umkristallisiert, wobei Fraktionen mit ähnlichem Drehwert jeweils vereinigt wurden. Dabei wurden insgesamt 183 g (*S*)-(-)-1-Phenylethylammoniumsalz der (\pm)-2-Nitrohydratropasäure ((\pm)-**17**) 67 Einzelkristallisationen unterworfen, bis 500 mg reinstes (*S*)-(-)-1-Phenylethylammoniumsalz (**18**) der (-)-2-Nitrohydratropasäure isoliert werden konnten. Schmp. 131°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -172^{\circ}$ ($c = 0.78$, Ethanol). Zum Nachweis der optischen Reinheit diente das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des (*S*)-(-)-1-Phenylethylammoniumsalzes der (\pm)-2-Nitrohydratropasäure in CDCl_3 traten wegen der Ausbildung diastereomerer Ionenpaare neben dem Methyldoublett des Ammonium-Kations bei $\tau = 8.74$ ($J = 7.2$ Hz) zwei durch das (-) bzw. (+)-drehende Anion verursachte Methyl-doubletts bei $\tau = 8.77$ ($J = 7.5$ Hz) und $\tau = 8.81$ ($J = 7.2$ Hz) auf¹⁹⁾. Mit fortschreitender optischer Anreicherung des (-) (-)-diastereomeren Salzes **18** nahm die Intensität des Methyldoubletts bei $\tau = 8.81$ laufend ab, und es verschwand schließlich vollständig bei der Probe mit Drehwert -172° .

Die sich im Laufe der Racemattrennung ansammelnden (+)-drehenden Fraktionen mit Drehwert $\alpha > +16^{\circ}$ wurden in Wasser gelöst. Durch Zusatz von konz. H_2SO_4 konnte die angereicherte (+)-2-Nitrohydratropasäure ((+)-**17**) isoliert werden. Diese wurde mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin in das Salz übergeführt. Durch erneute fraktionierte Kristallisation erhielt man eine größere Charge des (+) (+)-Salzes mit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94.2^{\circ}$, also mit 54.7% optischer Reinheit.

(-)-2-Nitrohydratropasäure ((-)-**17**): 380 mg (1.2 mmol) des optisch reinen Salzes **18** aus (-)-1-Phenylethylamin und (-)-2-Nitrohydratropasäure mit Drehwert -172° wurden in 15 ml Wasser gelöst und mit 1 ml konz. H_2SO_4 versetzt. Es wurde fünfmal mit je 5 ml Ether extrahiert, die ether. Lösung mit MgSO_4 getrocknet und i. Vak. abgedampft. Der schwach gelbe Rückstand der Säure wurde aus wenig absol. Ethanol umgelöst. Ausb. 210 mg (90%) mit Schmp. 98°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -204^{\circ}$ ($c = 1.03$, Ethanol).

d) Bestimmung der absoluten Konfiguration der optisch aktiven 2-Nitrohydratropasäuren **17**

(+)-2-Nitrohydratropasäure-methylester³¹⁾ ((+)-**19**): 3.3 g (16.9 mmol) (+)-2-Nitrohydratropasäure ((+)-**17**) von 16.7% optischer Reinheit ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +34.5^{\circ}$) wurden mit 3.2 g (100 mmol) absol. Methanol und 1.7 ml konz. H_2SO_4 in 100 ml absol. CCl_4 18.5 h unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte organische Phase wurde anschließend mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde destilliert. Ausb. 2.3 g (65%) gelbes Öl mit Sdp. $100-102^{\circ}\text{C}/0.3$ Torr.

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\tau = 8.45$ (d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 6.40 (s, OCH_3), 5.74 (q, $J = 7.0$ Hz, CH), 2.0–2.8 (m, 4 H).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +27.6^{\circ}$ ($c = 1.88$, Ethanol). Bei Annahme einer optischen Reinheit von 16.9% entspricht dies einem maximalen Drehwert von $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +165^{\circ}$. Da aus 46.8% optisch reiner (-)-Säure (-)-**17** ein Ester (-)-**19** mit dem Drehwert -77.5° ($c = 1.64$, Ethanol) und aus 58.6% optisch reiner (+)-Säure ein Ester (+)-**19** mit $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +97^{\circ}$ ($c = 1.35$, Ethanol) erhalten wurde, errechnet sich als maximaler Drehwert $+166 \pm 1^{\circ}$.

³¹⁾ S. Lit.³⁰⁾, S. 441.

Reduktion und Desaminierung zu optisch aktivem Hydratropasäure-methylester (22): 2.30 g (11.0 mmol) (+)-2-Nitrohydratropasäure-methylester ((+)-**19**) ($[\alpha]_D^{25} = +27.6^\circ$) wurden in 60 ml absol. Ethylacetat mit 25 mg Adams-Katalysator bei Normaldruck innerhalb 3 h unter Aufnahme von 780 ml H₂ (105%) bei 25°C hydriert. Die filtrierte Lösung wurde anschließend im Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei hinterblieben 2.0 g farbloser öligler 2-Aminohydratropasäure-methylester (**20**), der wegen seiner geringen Beständigkeit¹⁵⁾ (s. o.) sofort in 30 ml verd. Salzsäure bei -5°C mit 0.95 g (12 mmol) NaNO₂ in 10 ml Wasser diazotiert wurde, wobei das Diazoniumsalz **21** teilweise kristallin ausfiel. Danach wurden im Eisbad 30 ml 50proz. unterphosphoriger Säure einpipettiert und einige Spatelspitzen FeSO₄ als Katalysator zugefügt, wobei spontan N₂-Entwicklung einsetzte²¹⁾. Nach 12 h wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, der Extrakt mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde destilliert. Ausb. 1.10 g (62%) **22** mit Sdp. 101 bis 102°C/14 Torr.

¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 8.57$ (d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 6.43 (s, OCH₃), 6.36 (q, $J = 7.0$ Hz, CH), 2.6–2.9 (m, 5H).

$[\alpha]_D^{24} = +17.5^\circ$ ($c = 3.1$, Toluol). Mit dem von *Pracejus* ermittelten maximalen Drehwert²²⁾ $[\alpha]_D^{25} = +107.9^\circ$ ($c = 4.0$, Toluol) für den (S)-(+)-Hydratropasäure-methylester ((+)-**22**) errechnet sich eine optische Reinheit von 16.2%. Daraus folgt, daß im Zuge der Reduktion und Desaminierung innerhalb der Fehlergrenze kein Verlust an optischer Aktivität eintrat.

e) *Synthese von 3-Methyl-3H-indazol-3-carbonsäure-methylester (23)*

α) *Aus optisch aktiver 2-Nitrohydratropasäure (+)-17 in wäßr. Medium:* 2.50 g (12 mmol) 58.6% optisch reiner (+)-2-Nitrohydratropasäure-methylester ((+)-**19**) wurden wie oben beschrieben hydriert, und die erhaltenen 2.15 g (11.9 mmol) rohen 2-Aminohydratropasäure-methylesters (**20**) wurden direkt wie oben angegeben in 22 ml verd. Salzsäure (1:5) bei 0°C mit 1.24 g NaNO₂ in 15 ml Wasser diazotiert. Durch Zufügen von 50 ml Wasser wurde ausgefallenes Diazoniumsalz **21** in Lösung gebracht, und es wurde durch Zufügen von festem Natriumcarbonat auf pH 6.4 (Glaselektrode) abgepuffert. Es erfolgte rasche Abscheidung eines orangen Festkörpers, und das Fortschreiten der Indazolbildung wurde durch Tüpfelanalyse mit 2-Naphthol verfolgt. Nach 20 h bei 0°C wurde mit CH₂Cl₂ aufgenommen, mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer eingeeengt. Der braune Rückstand wurde durch Destillation bei 94–95°C/0.1 Torr gereinigt. Das dabei erhaltene hellgelbe Öl erstarrte zu gelben Nadeln. Ausb. 0.58 g (26%) **23**; Schmp. 76 bis 78°C (Lit.²⁹⁾ 79–80°C). Nach Sublimation i. Vak. wurde der Drehwert bestimmt. $[\alpha]_D^{22} = +0.11^\circ$ ($c = 0.92$, Ethanol). Das Präparat stimmte in allen skalaren Eigenschaften mit dem unten beschriebenen überein.

β) *Nach der Variante der Jacobsonschen Indazolsynthese in Benzol*¹⁶⁾

Vorversuch mit racem. 2-Nitrohydratropasäure-methylester (19): Aus 29.7 g (0.142 mmol) racem. 2-Nitrohydratropasäure-methylester (**19**) wurden wie beschrieben 28.7 g rohe Aminoverbindung **20** erhalten. Diese wurde mit 51.0 g (0.5 mol) Acetanhydrid und 16.7 g (0.167 mol) wasserfreiem Kaliumacetat in 600 ml absol. Benzol unter kräftigem Rühren und schwachem Kochen unter Rückfluß suspendiert. Die Diazotierung und Indazolbildung erfolgte durch Zutropfen einer Lösung von 29.4 g (0.25 mol) Isoamylnitrit in 200 ml absol. Benzol in die heiße Lösung innerhalb von 35 min. Nach 4stdg. Kochen und Erkalten der Lösung über Nacht wurde filtriert, mit Benzol nachgewaschen, im Rotationsverdampfer eingeeengt und aus Ethanol umkristallisiert. Dabei fielen 18.5 g farblose rhombische Kristalle an und aus den Mutterlaugen durch Behandeln mit Ether weitere 4.5 g schwach gelb gefärbtes Produkt. Ausb. 84% **23** mit Schmp. 80–81°C.

IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (CO). – ¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 8.25$ (s, CH₃), 6.39 (s, OCH₃), 1.77–2.58 (m, 4H).

C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.2) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 Gef. C 62.89 H 5.22 N 14.87

Versuch mit optisch aktivem (–)-2-Nitrohydratropasäure-methylester((–)-**19**): 3.0 g (14.3 mmol) 46.8% optisch reiner (–)-2-Nitrohydratropasäure-methylester ((–)-**19**) wurden in gleicher Weise wie das racemische Material umgesetzt. Man erhielt 2.71 g rohen 3-Methyl-3H-indazol-3-carbonsäure-methylester (**23**) mit dem Drehwert $[\alpha]_D^{24} = -1.58^\circ$ ($c = 2.11$, Ethanol).

Um eine Verfälschung der optischen Analyse zu vermeiden, wurde durch Sublimation gereinigt. Dabei erhielt man 2.0 g (75%) kleiner farbloser Nadeln mit Schmp. 78–79°C und $[\alpha]_D^{24} = -0.73^\circ$ ($c = 1.91$, Ethanol).

Zur Sicherung des stereochemischen Ergebnisses wurden sämtliche Proben von **23** mit Verschiebungsreagens NMR-spektroskopisch untersucht. Eine Lösung, die ca. 0.69 mol/l **23** und 0.049 mol/l Eu(TCF)₃²³⁾ enthielt, zeigte dabei für die 3-Methylgruppe zwei gleich intensive Signale bei $\tau = 7.61$ und 7.58 und für die Methoxygruppe bei $\tau = 5.95$ und 5.935, wodurch die praktisch vollständige Racemisierung und die 3H-Indazol-Konstitution in allen Fällen bestätigt wurde.

f) Versuch zur Isolierung der 3-Methyl-3H-indazol-3-carbonsäure

1.0 g (5.3 mmol) **23** in 30 ml Ether wurde mit 1 ml 10 N NaOH in 30 ml Methanol und 10 ml Wasser 2 h gekocht, wobei sich ein Niederschlag von Natriumcarbonat abschied. Aus der Lösung isolierte man durch Einengen i. Vak. farblose Kristalle, die bei 80°C/0.1 Torr sublimiert wurden. Ausb. 550 mg (79%) Nadeln mit Schmp. 108–110°C und 110–112°C nach Umlösen aus Wasser (Lit.³²⁾ 113°C für 3-Methylindazol).

IR (KBr): 3200 cm⁻¹ (NH). – ¹H-NMR (CCl₄): $\tau = 7.44$ (s, CH₃), 2.33–3.11 (m, 4H).

C₈H₈N₂ (132.1) Ber. C 72.70 H 6.10 N 21.20 Gef. C 72.28 H 6.04 N 21.24

Pikrat: Schmp. 198–199°C (Lit.³³⁾ 198.5–199.5°C).

Auch bei einem Versuch der Aminolyse³⁴⁾ von **23** mit 1-Phenylethylamin wurde neben wenig 3-Methylindazol nur Ausgangsverbindung zurückgewonnen.

³²⁾ E. Fischer und J. Tafel, Liebigs Ann. Chem. **227**, 317 (1889).

³³⁾ K. v. Auwers, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **52**, 1338 (1919).

³⁴⁾ Lit.³⁰⁾, S. 452.