

## Zur Konstitution der isomeren Carbäthoxy-indazolone

Von HELMUT AROLD

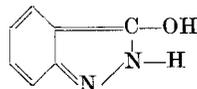
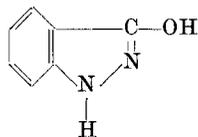
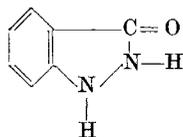
Mit 4 Abbildungen

### Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese zweier isomerer Carbäthoxy-indazolone und deren Konstitutionsaufklärung mit Hilfe ihrer Methyl-Derivate und IR-Spektren beschrieben.

Die Reaktion von Indazol<sup>1)</sup> mit Chlorkohlensäureäthylester ist zuerst von HELLER und Mitarbeiter<sup>2)</sup> untersucht worden. Durch Umsetzung der Komponenten in Pyridin als Lösungsmittel wurde eine Verbindung vom Schmp. 194° erhalten, die als 1-Carbäthoxy-indazolone angesehen wurde. Andererseits haben PIERONI et al.<sup>3)</sup> unter ähnlichen Bedingungen sowohl aus Indazolone wie auch aus o-Hydrazino-benzoesäure eine Substanz erhalten, die trotz des gleichen Schmelzpunktes für das 2-Carbäthoxy-indazolone gehalten wurde. Nun läßt sich leicht nachweisen, daß die Produkte beider Autoren identisch sind (Misch-Schmp.; IR-Spektrum). Dieser Widerspruch<sup>4)</sup> war der Anlaß, die Bildung von Carbäthoxy-indazolone einer eingehenderen Untersuchung zu unterziehen. Dies um so mehr, als von den genannten Autoren kein Strukturbeweis geführt worden ist.

Das Indazolone kann in drei tautomeren Formen auftreten:



<sup>1)</sup> E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 681 (1880); Ders. u. O. SEUFFERT, *ibid.* **34**, 795 (1901); J. KENNER u. E. WITHAM, J. chem. Soc. [London] **105**, 2917 (1914); **119**, 1053 (1921); FREUNDLER, Bull. Soc. chim. France **9**, 1735 (1911); vgl. auch Org. Syntheses, Coll. Vol. III, 475.

<sup>2)</sup> G. HELLER u. P. JACOBSON, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1107 (1921).

<sup>3)</sup> A. PIERONI u. G. GIANNINI, Gazz. chim. ital. **54**, 162 (1924).

<sup>4)</sup> R. C. ELDERFIELD in Heterocyclic Compounds Vol. 5, 178f., Wiley and Sons, New York 1957.

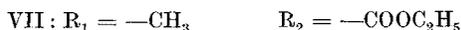
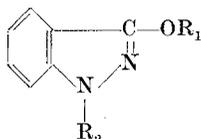
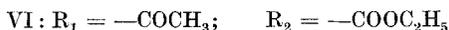
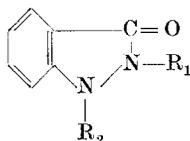
Wie immer bei tautomeriefähigen Verbindungen sollte auch in diesem Falle ein beträchtlicher Einfluß des Reaktionsmilieus, insbesondere des Lösungsmittels, auf Ablauf und Richtung der Reaktion zu erwarten sein. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Während die Umsetzung von Indazoln mit Chlorkohlensäureäthylester in Pyridin oder in Benzotrinitril das schon beschriebene<sup>2)3)</sup> Carbäthoxy-indazoln vom Schmp. 194° liefert (Carbäthoxy-indazoln A; IV), wird in Dioxan als Lösungsmittel ein anderes Carbäthoxy-indazoln vom Schmp. 154° (Carbäthoxy-indazoln B; I) erhalten, das in seinen Eigenschaften charakteristisch von der ersten Verbindung unterschieden ist. Beim Carbäthoxy-indazoln A ist die Verseifung des Esters und die damit verbundene Abspaltung der Carbäthoxy-Gruppe ungewöhnlich schwierig<sup>1)</sup>, im Falle der Verbindung B dagegen sowohl sauer als auch alkalisch leicht zu erreichen. Verbindung A läßt sich in siedendem Essigsäureanhydrid glatt zu einem Monoacetyl-Derivat (VI) umsetzen, B liefert unter den gleichen Bedingungen unter Eliminierung der Carbäthoxy-Gruppe das 1,2-Diacetylindazoln<sup>5)</sup>. Durch diese Reaktionen wird die wesentlich größere Labilität der Carbäthoxy-Gruppe in der Verbindung B deutlich. Ein Monoacetylderivat von B (III) läßt sich nur unter milden Bedingungen darstellen.

Bei der Methylierung mittels Diazomethan entstehen in beiden Fällen Monomethyl-Derivate. Das nicht kristallisierte, ölige Produkt (II) aus dem Carbäthoxy-indazoln B läßt sich durch Erhitzen mit Salzsäure unter Abspaltung der Carbäthoxy-Gruppe in ein Methylindazoln überführen, das sich mit dem auf anderem Wege<sup>6)</sup> dargestellten 1-Methylindazoln identisch erweist. Die Stellung der Carbäthoxy-Gruppe am N-Atom 1 kann damit für das Carbäthoxy-indazoln B ausgeschlossen werden. Auf einem anderen Wege läßt sich jedoch nachweisen, daß es sich bei dieser Verbindung um ein N-Substitutionsprodukt handeln muß. Setzt man nämlich o-Hydrazinobenzoessäure in ätherischer Suspension mit Chlorkohlensäureäthylester unter Zusatz der äquivalenten Menge Pyridin um, so gelingt es, unter Vermeidung eines gleichzeitigen Ringschlusses zum Indazoln<sup>3)</sup>, die N'-Carbäthoxy-o-hydrazinobenzoessäure zu isolieren. Diese läßt sich durch schonende Behandlung mit Essigsäureanhydrid bei 100° unter gleichzeitiger Acetylierung zum gleichen Acetyl-carbäthoxy-indazoln (III) cyclisieren, das auch bei der direkten Acetylierung des Carbäthoxy-indazolns B entsteht. Durch kurzes Erhitzen mit Salzsäure wird es entacetyliert und das Carbäthoxyindazoln B (I) gebildet.

Auf Grund dieser Ergebnisse muß dem Carbäthoxy-indazoln B die Struktur eines 2-Carbäthoxy-indazolns (I) zugeordnet werden.

<sup>5)</sup> E. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **212**, 336 (1882).

<sup>6)</sup> R. STOLLÉ, J. prakt. Chem. **116**, 192 (1927).



Das bei der Methylierung des 2-Carbäthoxy-indazolons mit Diazomethan entstehende ölige Produkt ist demnach als 1-Methyl-2-carbäthoxy-indazolon (II) anzusehen. Entsprechend kommt dem Acetyl-Derivat die Struktur eines 1-Acetyl-2-carbäthoxy-indazolons (III) zu.

Dem isomeren Carbäthoxy-indazolone A ist demnach die Struktur eines 1-Carbäthoxy-indazolons zuzuschreiben, wie sie der von HELLER<sup>1)</sup> postulierte Formulierung entspricht. Dafür lassen sich zahlreiche Gründe anführen: Zunächst die Beobachtung der Bildung auch direkt aus o-Hydrazinobenzoessäure<sup>3)</sup>. Weiterhin unserer Erfahrung, daß bei allen Indazolonen in Pyridin-Lösung stets nur die 1-Carbäthoxy-indazolone gebildet werden. Eine Ausnahme von dieser Regel machen lediglich die 7-substituierten Indazolone, bei denen die Reaktionsfähigkeit am N-Atom 1 sterisch soweit gehindert ist, daß eine Substitution überhaupt unterbleibt<sup>7)</sup>. Ein weiterer wichtiger Hinweis ergibt sich aus den Ergebnissen der Methylierung. Es werden je nach den Reaktionsbedingungen zwei verschiedene Monomethylderivate erhalten. Mit Diazomethan eine Methylverbindung (Schmp. 73–74°; VII), in der nach ZEISEL eine Methoxyl-Gruppe nachgewiesen werden kann. Mit Dimethylsulfat allein (ohne Alkalizusatz!) entsteht dagegen bei einer Temperatur von 120–130° ein Monomethylderivat (Schmp. 74–75°; V), das sich trotz des ähnlichen Schmelzpunktes auf Grund des Misch-Schmp. und der IR-Spektren als durchaus verschieden erweist. Da sich außerdem auch keine Methoxylgruppe nachweisen läßt, muß es sich dabei um das 2-Methyl-1-carbäthoxy-indazolone handeln. Denn bei allen unseren Methylierungsversuchen

<sup>7)</sup> J. KENNER, J. chem. Soc. [London] 105, 2917 (1914); K. v. AUWERS u. E. FRESE, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 550 (1926).

an Indazolonen mit Dimethylsulfat in saurer Lösung werden stets nur 2-Methyl-derivate erhalten. Wenn wie im Falle des 2-Carbäthoxy-indazolons (I) in 2-Stellung bereits ein Substituent vorhanden ist, bleibt die Methylierung unter diesen Bedingungen überhaupt aus.

Diese Reaktionsweise ist offenbar darauf zurückzuführen, daß beim Vorliegen eines Lactam-Lactim-Gleichgewichts, wie es hier der Fall ist, in saurer Lösung das Gleichgewicht zugunsten der schwächer sauren Lactam-Form verschoben wird.

Die Bildung des O-Methyl-Derivates bei der Einwirkung von Diazomethan auf 1-Carbäthoxy-indazolone ließ vermuten, daß das sogenannte „1-Carbäthoxy-indazolone“ vollständig in der Lactim-Form vorliegen könnte und eigentlich besser als 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol formuliert werden müßte. Gegen solche Schlußfolgerungen aus den Ergebnissen der Methylierung mit Diazomethan sind schon öfter Bedenken erhoben worden<sup>6)</sup>, doch wird für den vorliegenden Fall das Ergebnis der Methylierung mit Diazomethan nachdrücklich durch die IR-Spektren, jedenfalls für den festen Zustand, bestätigt (Abb. 1–4).

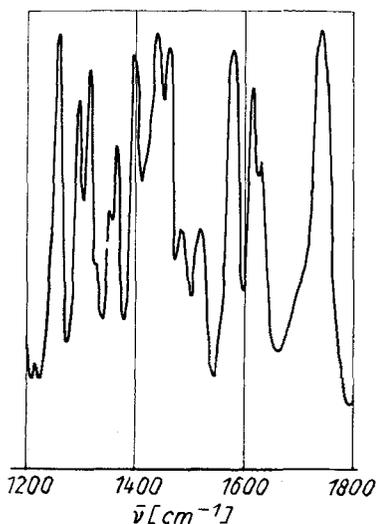


Abb. 1. IR-Spektrum von 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol (IV) in KBr

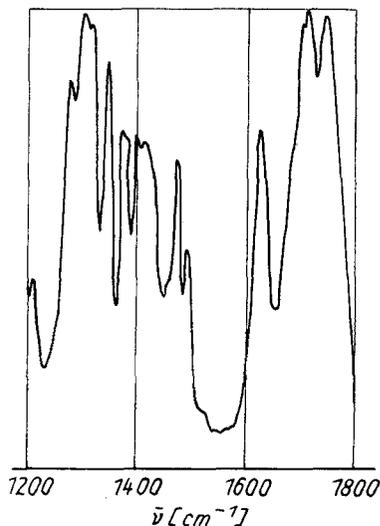


Abb. 2. IR-Spektrum von 2-Carbäthoxy-indazolone (I) in KBr

Alle Carbäthoxy-indazolone zeigen eine starke Bande zwischen 1730 bis 1760  $\text{cm}^{-1}$ , die der C=O-Frequenz der Ester-Gruppe zuzuordnen ist. Da-

<sup>6)</sup> R. GOMPPER, Chem. Ber. **93**, 187, 198 (1960); H. ZINNER, R. REIMANN u. A. WEBER, Chem. Ber. **93**, 2035 (1960).

neben tritt bei allen untersuchten 2- oder 1,2-Substitutionsprodukten bei 1710–1720  $\text{cm}^{-1}$  eine weitere starke Bande auf, die der C=O-Frequenz des Lactams entspricht. Diese Bande fehlt bei den 1- und 1,3-Substitutionsprodukten, und es erscheint stattdessen eine neue starke Bande zwischen 1560 bis 1580  $\text{cm}^{-1}$ , die als Frequenz der C=N-Bindung zu deuten ist.

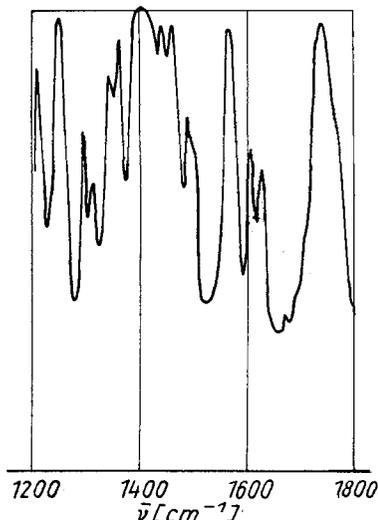


Abb. 3. IR-Spektrum von 1-Carbäthoxy-3-methoxy-indazol (VII) in KBr

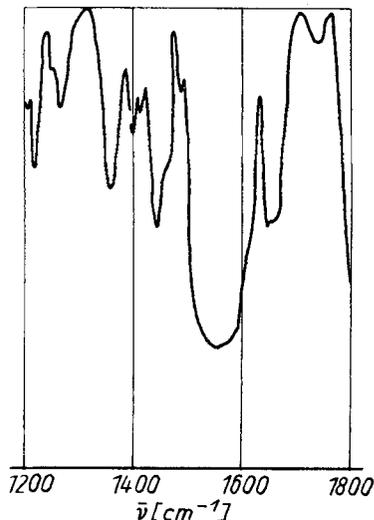


Abb. 4. IR-Spektrum von 2-Methyl-1-carbäthoxy-indazol (V) in KBr

Die IR-Spektroskopie erweist sich also als besonders geeignet, Strukturprobleme in der Reihe der Indazolone zu lösen und eine strukturelle Zuordnung isomerer Substitutionsprodukte zu ermöglichen.

### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren werden mit dem UR 10 der Fa. Carl Zeiss, Jena, gemessen.

#### 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol (IV)

2,68 g Indazolone und 2,5 ml Chlorkohlensäureäthylester werden in 30 ml Benzitril 3 Stunden zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen und 3stündigem Stehen im Eisschrank werden die ausgeschiedenen gelblichen Kristalle abgesaugt, mit kaltem Benzol nachgewaschen und aus Alkohol oder Benzol umkristallisiert. Es werden 3,1 g farblose Nadeln erhalten (75% d. Th.). Schmp. 194° (Lit.<sup>2)</sup> 194°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$  (206,2) ber.: C 58,24; H 4,89; N 13,59;  
gef.: C 58,04; H 5,03; N 13,61.

## 1-Carbäthoxy-3-methoxy-indazol (VII)

1,03 g (5 mMol) 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol (IV) werden fein pulverisiert in 20 ml Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethan-Lösung in geringem Überschuß versetzt. Wenn alles Ausgangsprodukt in Lösung gegangen ist (etwa 24 Stunden), wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der hinterbleibende ölige Rückstand kristallisiert nach einigem Stehen und wird aus wenig Alkohol unter Zusatz von Wasser umkristallisiert. Es werden 0,9 g (84% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 73–74° erhalten.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$  (220,2) ber.: C 59,99; H 5,49; N 12,72;  
gef.: C 59,75; H 5,71; N 12,89.

## 2-Methyl-1-carbäthoxy-indazol (V)

0,5 g 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol (IV) werden mit 1 ml reinem Dimethylsulfat 30 Minuten auf 120–130° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit 3 ml Wasser versetzt, kurz aufgekocht und mit Sodälösung neutralisiert. Das zunächst ölige Reaktionsprodukt kristallisiert nach einigem Stehen. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wenig Alkohol unter Zusatz der doppelten Menge Wasser umkristallisiert. Es werden 0,35 g (65% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 74–75° erhalten.

$C_{11}H_{12}N_2O_3$  (220,2) ber.: C 59,99; H 5,49; N 12,72;  
gef.: C 60,19; H 5,66; N 12,52.

## 2-Acetyl-1-carbäthoxy-indazol (VI)

2,06 g (0,01 Mol) 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-indazol (IV) werden mit 6 ml Essigsäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und kurz aufgekocht. Vom öligen Reaktionsprodukt wird abdekantiert und dieses mit wenig Alkohol bis zur Kristallisation verrieben. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol werden 1,45 g (69% d. Th.) farblose Prismen vom Schmp. 78° erhalten.

$C_{12}H_{12}N_2O_4$  (248,2) ber.: C 58,06; H 4,87; N 11,29;  
gef.: C 58,03; H 4,95; N 11,75.

## 2-Carbäthoxy-indazol (I)

a) Aus Indazol: Eine Mischung von 1,0 g Indazol, 30 ml Dioxan und 1 ml Chlorkohlensäureäthylester werden bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung unter Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Danach wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der gelbliche Rückstand unter Zusatz von Kohle aus Benzol oder Essigester umkristallisiert. Es werden 1,2 g (85% d. Th.) gelbliche Nadeln (Benzol) oder Blättchen (Essigester) vom Schmp. 154° erhalten.

$C_{10}H_{10}N_2O_3$  (206,2) ber.: C 58,24; H 4,89; N 13,59;  
gef.: C 58,23; H 4,81; N 13,55.

b) Aus Acetyl-2-carbäthoxy-indazol (III): 1,3 g (5 mMol) 1-Acetyl-2-carbäthoxy-indazol werden mit 5 ml konz. Salzsäure kurz unter Rückfluß gekocht und die Lösung mit der vierfachen Menge Wasser verdünnt. Nach längerem Stehen scheidet sich das 2-Carbäthoxy-indazol aus. Ausbeute 0,5 g (50% d. Th.) vom Schmp. 154°.

## 1-Methyl-2-carbäthoxy-indazon (II)

2,06 g (0,01 Mol) 2-Carbäthoxy-indazon (I) werden fein pulverisiert in 30 ml Äther suspendiert und ätherische Diazomethan-Lösung in geringem Überschuß zugegeben. Wenn alles Ausgangsprodukt in Lösung gegangen ist (nach etwa 5—6 Stunden), wird das Lösungsmittel abgedampft. Das 1-Methyl-2-carbäthoxy-indazon hinterbleibt als schwach gelbes Öl.

## 1-Methyl-indazon

1,1 g (5 mMol) 1-Methyl-2-carbäthoxy-indazon (II) werden mit 25 ml konz. Salzsäure 2—3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der kristalline Rückstand aus konz. Salzsäure umkristallisiert. Das 1-Methyl-indazon-hydrochlorid kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 142—143° (Zers.).

$C_8H_9ClN_2O$  (185,6) ber.: Cl 19,21; gef.: Cl 19,36.

1,8 g des Hydrochlorids werden mit 10 ml Wasser versetzt. Nach anfänglicher klarer Lösung scheidet sich das 1-Methyl-indazon kristallin ab. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt es den Schmp. 154° (Lit.<sup>6</sup>) 154°.

## N'-Carbäthoxy-o-hydrazinobenzoessäure

In einem Zweihalskolben, der mit Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, werden 18,7 g (0,1 Mol) fein pulverisiertes o-Hydrazinobenzoessäure-hydrochlorid in 200 ml absolutem Äther suspendiert. Es werden 10,8 g Chlorkohlensäureäthylester zugegeben und innerhalb 1 Stunde 32 ml Pyridin zugetropft, wobei jeweils eine heftige Reaktion unter Aufsieden des Äthers stattfindet. Danach wird die nunmehr klare Lösung noch 30 Minuten auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der gelbe Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt. Nach einigem Stehen scheidet sich das Reaktionsprodukt in gelblichen Flocken ab. Es wird abgesaugt, mit kaltem Wasser gut nachgewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert. Es werden 12,5 g (55% d. Th.) N'-Carbäthoxy-o-hydrazinobenzoessäure in gelblichen Blättchen vom Schmp. 177° erhalten.

$C_{10}H_{12}N_3O_4$  (224,2) ber.: C 53,56; H 5,40; N 12,50;  
gef.: C 53,63; H 5,25; N 12,76.

## 1-Acetyl-2-carbäthoxy-indazon (III)

a) Aus N'-Carbäthoxy-o-hydrazinobenzoessäure: 4,5 g (0,02 Mol) N'-Carbäthoxy-o-hydrazinobenzoessäure werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Wasser zugegeben, das ölige Reaktionsprodukt durch dreimaliges Ausschütteln mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Chloroform im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisiert nach kurzer Zeit. Durch Umkristallisation aus Alkohol werden 3,7 g (74% d. Th.) 1-Acetyl-2-carbäthoxy-indazon in weißen Nadeln vom Schmp. 108° erhalten.

$C_{12}H_{12}N_2O_4$  (248,2) ber.: C 58,06; H 4,87; N 11,29;  
gef.: C 58,30; H 5,04; N 11,46.

b) Aus 2-Carbäthoxy-indazon: 2,06 g (0,01 Mol) 2-Carbäthoxy-indazon (I) werden mit 5 ml Essigsäureanhydrid 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend. Es werden 2,1 g (85% d. Th.) an Acetylprodukt vom Schmp. 108° erhalten.

Herrn Dr. R. KÜHMSTEDT danke ich für die Aufnahme und Diskussion der Spektren. Fräulein CHRISTA KOWACZEK habe ich für experimentelle Mitarbeit zu danken.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 5. August 1963.

---

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, Leipzig O 5, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil: DEWAG-Werbung Leipzig, Leipzig C 1, Friedrich-Ebert-Str. 110, Ruf 7851. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig C 1, Salomonstraße 18B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR

Printed in Germany



Druck: Paul Dünnhaupt, Köthen (IV/5/1) L 73/64