

## Umlagerungen in der Reihe der Carbäthoxy- und Carbäthoxy-methyl-6-nitro-indazolone

Von H. AROLD

### Inhaltsübersicht

Es wird über Synthese und Konstitutionsaufklärung zweier isomerer Carbäthoxy-6-nitroindazolone sowie deren Methyl-derivate berichtet. 1-substituierte 3-Methoxy-indazole lagern sich bei der Einwirkung von Dimethylsulfat bei erhöhter Temperatur in die 2-Methyl-derivate um. Eine thermische Umwandlung erfährt das 2-Carbäthoxy-6-nitroindazolone, das sich beim Erwärmen in das 1-Isomere umlagert.

In einer kürzlichen Mitteilung<sup>1)</sup> wurde über Synthese und Konstitutionsaufklärung zweier isomerer Carbäthoxy-indazolone sowie über Darstellung und Struktur ihrer Methyl-derivate berichtet. Die Zuordnung gelang auf Grund der charakteristischen Unterschiede der IR-Spektren der beiden Isomeren sowie deren Bestätigung mit Hilfe der Methylierung unter verschiedenen Bedingungen. Um den Einfluß der Substituenten auf die Reaktivitäts- und Tautomerieverhältnisse des Indazolons kennenzulernen, schien es nützlich, auch im Benzolkern substituierte Indazolone in die Untersuchungen einzubeziehen. So wurden die beim Indazolone selbst gewonnenen Erkenntnisse zunächst auf das 6-Nitroindazolone übertragen, das aus 4-Nitroanthranilsäure durch Diazotierung, Reduktion des Diazoniumsalzes mit überschüssigem Schwefeldioxid zur 4-Nitro-2-hydrazinobenzoessäure und anschließenden Ringschluß zugänglich ist<sup>2)</sup>.

Bei der Reaktion von 6-Nitroindazolone mit Chlorkohlensäureäthylester in Pyridin oder Benzonitril als Lösungsmittel wird ein Carbäthoxy-Derivat erhalten, das durch seinen hohen Schmp. von 262° und eine bemerkenswerte Schwerlöslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln auffällt. Lediglich aus siedendem Nitrobenzol läßt es sich gut umkristallisieren. Für diese Carbäthoxy-Verbindung wird die Struktur eines 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazolons (I) durch folgende Untersuchungsergebnisse bewiesen :

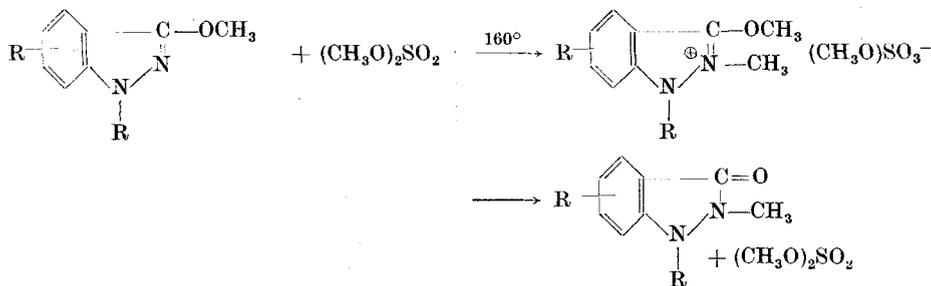
<sup>1)</sup> H. AROLD, J. prakt. Chem. **23**, 329 (1964).

<sup>2)</sup> K. PFANNSTIEL u. J. JANECKE, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 1096 (1942).

1. Im IR-Spektrum fehlt die für ein Lactam der Struktur Ib zu erwartende C=O-Frequenz völlig. Statt dessen tritt bei  $1575\text{ cm}^{-1}$  eine starke Bande auf, die der C=N-Frequenz zuzuordnen ist und die, wie in einer vorhergehenden Untersuchung<sup>1)</sup> gezeigt werden konnte, für die Lactim-Form der Carbäthoxyindazolone charakteristisch ist.

2. Bei der Methylierung werden je nach den Bedingungen zwei verschiedene Methylderivate erhalten. Bei der Methylierung mit Diazomethan in ätherischer Suspension entsteht ein Monomethylderivat vom Schmp.  $129^\circ$ , das auf Grund der nach ZEISEL nachweisbaren Methoxygruppe sowie auf Grund des IR-Spektrums als 1-Carbäthoxy-3-methoxy-6-nitroindazol (II) charakterisiert ist. Mit Dimethylsulfat bei erhöhter Temperatur wird dagegen ein anderes Monomethylderivat gebildet, dem auf Grund des IR-Spektrums (C=O-Frequenz des Lactams bei  $1720\text{ cm}^{-1}$ ) und des Fehlens einer Methoxygruppe die Formulierung als 1-Carbäthoxy-2-methyl-6-nitroindazol (III) zukommt.

Bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das 1-Carbäthoxy-3-methoxy-6-nitroindazol (II) vom Schmp.  $129^\circ$  bei Temperaturen von etwa  $160\text{--}165^\circ$  wird dieses in das isomere 1-Carbäthoxy-2-methyl-6-nitroindazol (III) vom Schmp.  $81^\circ$  umgewandelt. Diese bemerkenswerte Reaktion entspricht formal einer Umlagerung einer O-Methyl- in eine N-Methylverbindung und scheint nach den bisherigen Untersuchungen eine allgemeine Eigenschaft der 1-substituierten 3-Methoxy-indazole zu sein:

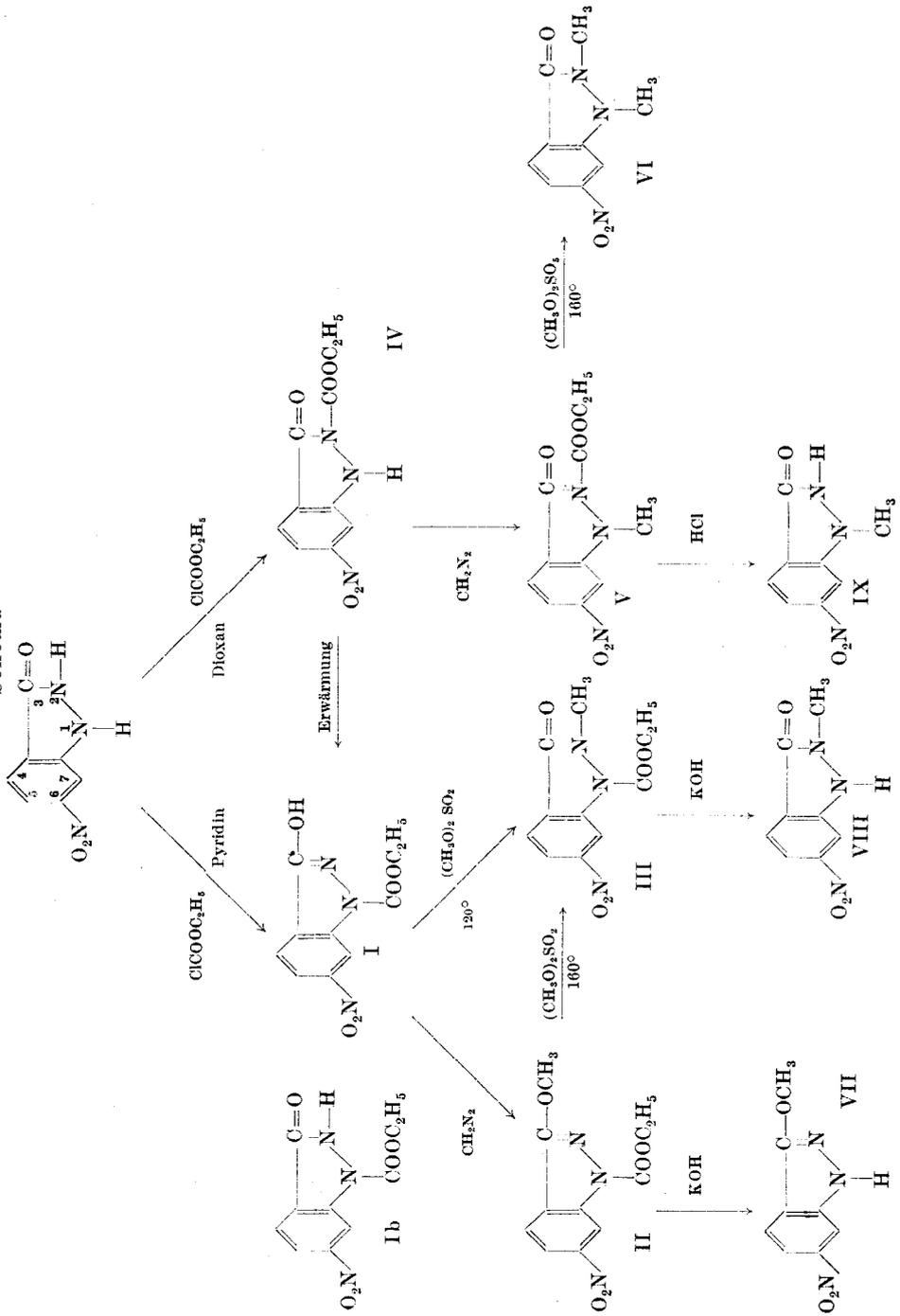


Vergleichbare Reaktionen sind in der heterocyclischen Reihe bisher nur wenige beschrieben worden. So läßt sich O-Methyl-caprolactim mit Dimethylsulfat in N-Methyl-caprolactam überführen<sup>3)</sup>. Von EICHENBERGER und Mitarb.<sup>4)</sup> wird über die Umlagerung von 3,6-Dialkoxy-pyridazinen bzw. 1-Alkyl-(Aryl)-3-alkoxy-pyridazon-(6) beim Erwärmen mit Dimethylsulfat berichtet. In einigen Fällen sind dabei auch Alkylhalogenide, starke Säuren

<sup>3)</sup> R. E. BENSON u. T. L. CAIRNS, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2115 (1948).

<sup>4)</sup> K. EICHENBERGER, A. STAEBELIN u. J. DRUEY, Helv. chim. Acta **37**, 837 (1954).

Schema



oder LEWIS-Säuren als Agens für die Umlagerung in die entsprechenden N-Alkylderivate geeignet.

Wird das 6-Nitroindazolone dagegen in Dioxan als Lösungsmittel der Reaktion mit Chlorkohlensäureäthylester unterworfen, so wird ein isomeres Carbäthoxy-Derivat vom Schmp.  $196^{\circ}$  erhalten (IV). Allerdings wird dieser Schmp. nur bei schnellem Erhitzen gefunden. Wenige Grad oberhalb des Schmelzpunktes erstarrt die Schmelze wieder, um dann erneut bei  $260\text{--}262^{\circ}$  zu schmelzen. Dies ist jedoch der Schmp. des isomeren 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazols (I). Die Carbäthoxy-Verbindung (IV) erweist sich demnach als thermisch instabil und lagert sich leicht vollständig in die isomere Verbindung I um. Auch durch längeres Erhitzen in Lösungsmitteln, wie Alkohol oder Wasser, läßt sich diese Umlagerung erreichen.

Die Konstitution als 2-Carbäthoxy-6-nitroindazolone (IV) für das bei  $196^{\circ}$  schmelzende Isomere geht aus folgendem hervor:

1. Das IR-Spektrum weist die für 2-Carbäthoxy-indazolone<sup>1)</sup> charakteristischen Banden auf: C=O-Frequenz des Lactams bei  $1690\text{ cm}^{-1}$ , C=O-Frequenz der Estergruppe bei  $1770\text{ cm}^{-1}$ , keine C=N-Frequenz.

2. Bei der Methylierung unter den hier angewandten Bedingungen entsteht nur ein Isomeres. Mit Diazomethan wird das 1-Methyl-2-carbäthoxy-6-nitroindazolone (V) erhalten.

Für eine derartige Umlagerung wie die oben beschriebene des 2-Carbäthoxy-6-nitroindazolons (IV) in das 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitro-indazol (I), die mit einer Wanderung der Carbäthoxy-Gruppe zwischen benachbarten N-Atomen verbunden ist, findet sich unseres Wissens in der Literatur kein Hinweis. Eine gewisse Analogie kann noch am ehesten in der von RANSOM<sup>5)</sup> beschriebenen Umwandlung des O-Carbäthoxy-o-aminophenols in das N-Carbäthoxy-o-aminophenol gesehen werden. Dagegen sind Wanderungen anderer Acylgruppen häufig beschrieben worden. So fand z. B. von AUWERS<sup>6)</sup>, daß sich 2-Acetyl-, 2-Propionyl- oder 2-Benzoyl-indazole in die entsprechenden 1-Acylderivate unter dem Einfluß von Säuren, Basen oder auch thermisch umlagern lassen. Auch bei aliphatischen Diaminen<sup>7)</sup> und Diazabicyclen<sup>8)</sup> sind solche Acylwanderungen beobachtet worden.

Die hier vorliegende ungewöhnliche Wanderung einer Carbäthoxy-Gruppe wird offenbar durch zwei Faktoren erleichtert. Einerseits wird durch die großen Basizitätsunterschiede der nucleophile Angriff des stark basischen N-Atoms 1 auf das Carbonyl-C-Atom der Carbäthoxy-Gruppe begünstigt.

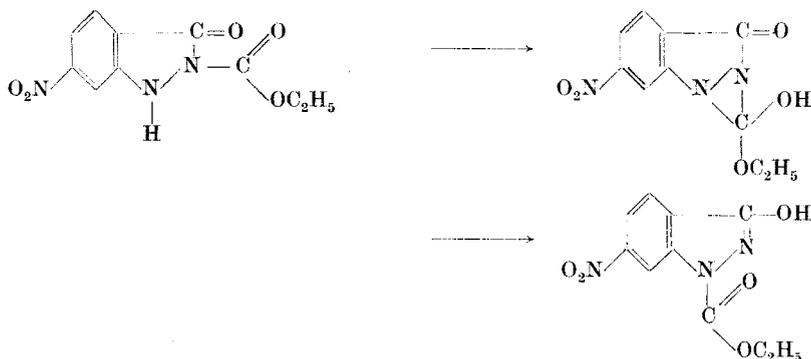
<sup>5)</sup> J. H. RANSOM, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 199 (1900).

<sup>6)</sup> K. v. AUWERS, Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1723 (1924) u. **58**, 2081 (1925); R. M. HERBST u. W. L. GARBRECHT, J. org. Chem. **18**, 1283 (1953).

<sup>7)</sup> C. J. M. STIRLING, J. chem. Soc. London **1958**, 4531.

<sup>8)</sup> G. CIGNARELLA, E. TESTA u. C. R. PASQUALUCCI, Tetrahedron **19**, 143 (1963).

Andererseits bewirkt der Einfluß der Nitrogruppe in 6-Stellung eine größere Labilität der N<sup>2</sup>-C-Bindung zur Carbäthoxy-Gruppe. Für die erleichterte Spaltung dieser Bindung wird im folgenden noch ein weiterer Hinweis erbracht. Diese formal als Umamidierung anzusehende Umlagerung sollte wie bei allen Acylwanderungen über eine cyclische, orthoesterartige Zwischenstufe verlaufen:



Dieses unter den angewandten Bedingungen nicht gefaßte cyclische Orthoesterdiamid (6-Nitro-indazolono-(1, 2 a)-3-hydroxy-3-äthoxy-diaziridin) unterscheidet sich allerdings dadurch wesentlich von den bei den sonstigen Acylwanderungen durchlaufenen Zwischenstufen, als hier nicht sterisch günstige 5- oder 6-Ringe, sondern ein 3-Ring angenommen werden müßte. In neueren Untersuchungen<sup>9)</sup> hat sich jedoch gezeigt, daß sich Diaziridine leichter bilden und beständiger sind, als früher allgemein angenommen worden ist.

Die größere Labilität der Carbäthoxygruppe in 2-Stellung wird auch dadurch bestätigt, daß bei der Einwirkung von Dimethylsulfat auf das 1-Methyl-2-carbäthoxy-6-nitroindazolone (V) bei etwa 100° die Carbäthoxy-Gruppe leicht unter Ersatz durch eine Methylgruppe eliminiert wird und 1,2-Dimethyl-6-nitroindazolone (VI) isoliert werden kann.

Durch Verseifung mit KOH oder Salzsäure lassen sich in den Methylcarbäthoxy-indazolonen die Carbäthoxy-Gruppen abspalten. Auf diese Weise können alle drei isomeren Monomethyl-6-nitroindazolone rein und isomerenfrei erhalten werden.

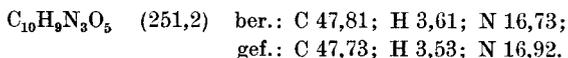
### Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem UR 10 des VEB Carl Zeiss, Jena, in KBr gemessen.

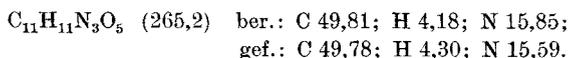
<sup>9)</sup> E. SCHMITZ, Sitzungsberichte d. DAdW zu Berlin 1962.

**1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazol (I)**

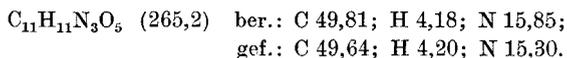
3,58 g (0,02 Mol) 6-Nitroindazol<sup>2)</sup> werden unter schwachem Erwärmen in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin gelöst und unter kräftigem Schütteln 2,5 cm<sup>3</sup> Chlorkohlensäureäthylester zutropft. Dabei tritt jeweils heftige Reaktion unter Erwärmung ein. Nach mehrstündigem Stehen ist die Mischung zu einem Kristallbrei erstarrt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Durch Zusatz von 180 cm<sup>3</sup> Alkohol und 250 cm<sup>3</sup> Wasser zur Mutterlauge wird noch weiteres Produkt erhalten. Ausbeute 4,0 g (80% d. Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Nitrobenzol werden schwach gelbliche Nadeln vom Schmp. 262° (Zers.) erhalten.

**1-Carbäthoxy-2-methyl-6-nitroindazol (III)**

1,25 g (5 mMol) 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazol (I) werden mit 5 cm<sup>3</sup> reinem Dimethylsulfat im Ölbad innerhalb 15 Minuten langsam auf 130° erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Zur Vervollständigung der Reaktion wird anschließend noch 5 Minuten auf 160° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit 10 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und unter häufigem Umschütteln stehengelassen. Nach einiger Zeit haben sich kräftige, gelbe Nadeln ausgeschieden. Diese werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Umkristallisation werden sie in 15 cm<sup>3</sup> Methanol heiß gelöst und die gleiche Menge warmen Wassers zugegeben. Man erhält 1,25 g (94% d. Th.) sehr dünne, gelbe Nadeln vom Schmp. 81°.

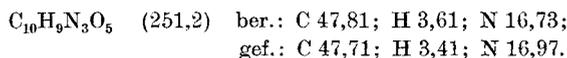
**1-Carbäthoxy-3-methoxy-6-nitroindazol (II)**

1,25 g (5 mMol) 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazol (I) werden möglichst fein pulverisiert in 50 cm<sup>3</sup> Äther suspendiert und mit ätherischer Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Nach 24 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur wird von einer geringen Menge Ungelöstem abfiltriert und der Äther abgedampft. Es hinterbleibt ein bräunliches Öl, das bald kristallin erstarrt. Aus Alkohol werden schwach gelbliche, feine Nadeln vom Schmp. 129° erhalten. Ausbeute 1,20 g (90% d. Th.).

**2-Carbäthoxy-6-nitroindazol (IV)**

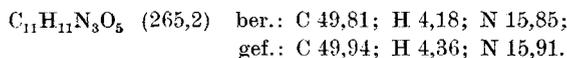
3,58 g (0,02 Mol) 6-Nitroindazol werden in 20 cm<sup>3</sup> Dioxan mit 4,0 cm<sup>3</sup> Chlorkohlensäureäthylester unter Rückfluß zum schwachen Sieden erhitzt. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung (etwa 2 Stunden) ist die Reaktion beendet. Beim Abkühlen der Lösung kristallisiert das Reaktionsprodukt aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol werden 4,0 g (80% d. Th.) gelbe Nadeln erhalten. Beim schnellen Erhitzen wird der Schmp. bei 196° gefunden. Wenige Grad über dem Schmp. erstarrt die Substanz wieder, um dann bei 260–262° erneut zu schmelzen. Auch beim Umkristallisieren aus Alkohol ist zu langes Kochen zu vermeiden, sonst tritt ebenfalls teilweise Umlagerung in das 1-Carbäthoxy-3-hydroxy-6-nitroindazol (I) ein. Vollständige Umlagerung kann durch Umkristallisation aus viel heißem

Wasser, in dem das 2-Carbäthoxy-6-nitroindazolon ziemlich schwer löslich ist, erreicht werden.



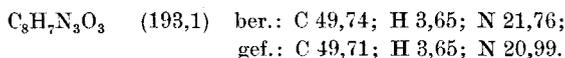
### 1-Methyl-2-carbäthoxy-6-nitroindazolon (V)

2,51 g (0,01 Mol) 2-Carbäthoxy-6-nitroindazolon (IV) werden fein pulverisiert in 50 cm<sup>3</sup> Äther suspendiert und mit einer ätherischen Diazomethanlösung in geringem Überschuß versetzt. Die Reaktion setzt unter Stickstoffentwicklung ziemlich heftig ein und ist nach etwa 2 Stunden beendet. Das in Äther schwer lösliche, rötliche Produkt wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausbeute 1,8 g. Durch Eindampfen der Mutterlauge werden noch weitere 0,35 g der gleichen Substanz erhalten. Aus Alkohol kristallisieren orangegelbe Blättchen vom Schmp. 148°. Gesamtausbeute 2,15 g (81% d. Th.).



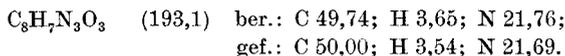
### 1-Methyl-6-nitroindazolon (IX)

0,66 g (2,5 mMol) 1-Methyl-2-carbäthoxy-6-nitroindazolon (V) werden mit 50 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Substanz geht dabei mit gelber Farbe in Lösung. Danach wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Das 1-Methyl-6-nitroindazolon kristallisiert aus Methanol in gelben Nadeln von Schmp. 292—293°. Ausbeute nahezu quantitativ.



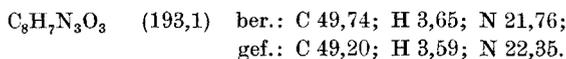
### 2-Methyl-6-nitroindazolon (VIII)

1,33 g (5 mMol) 2-Methyl-1-carbäthoxy-6-nitroindazolon (III) werden mit 50 cm<sup>3</sup> 2 n KOH erwärmt, bis alles Ausgangsmaterial mit tieferer Farbe in Lösung gegangen ist. Die Lösung wird noch heiß mit heißem Wasser auf etwa 100 cm<sup>3</sup> verdünnt und vorsichtig mit 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt, bis die Farbe der Lösung eben nach gelb umschlägt. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert reines 2-Methyl-6-nitroindazolon in praktisch quantitativer Ausbeute. Schmp. 272° (bei 275° Zers.).



### 3-Methoxy-6-nitroindazol (VII)

1,93 g (7 mMol) 1-Carbäthoxy-3-methoxy-6-nitroindazol (II) werden mit 100 cm<sup>3</sup> 2 n KOH unter Rückfluß erhitzt, bis alle Substanz mit tieferer Farbe klar in Lösung gegangen ist, was meist nicht länger als 10—15 Minuten dauert. Es wird noch 100 cm<sup>3</sup> heißes Wasser zugegeben und soviel 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zugetropft, bis die Farbe der Lösung eben nach gelb umschlägt. Es scheidet sich ein flockiger, gelber Niederschlag ab, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Aus verdünnter Essigsäure (etwa 25proz.) kristallisiert das 3-Methoxy-6-nitroindazol in gelben Nadeln vom Schmp. 200°. Ausbeute nahezu quantitativ.



**1,2-Dimethyl-6-nitroindazolone (VI)**

1,25 g (5 mMol) 1-Methyl-2-carbäthoxy-6-nitroindazolone (V) werden mit 5 cm<sup>3</sup> reinem, schwefelsäurefreiem Dimethylsulfat im Ölbad langsam auf 130° erwärmt, wobei bei etwa 100° Reaktion unter Aufschäumen der Lösung einsetzt. Die Temperatur wird noch 15 Minuten bei 130° gehalten und nach dem Abkühlen 20 cm<sup>3</sup> Wasser zugegeben. Es fällt sofort eine rötliche Verbindung aus, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Aus Alkohol/Wasser (1:1) werden mikrokristalline Nadelchen vom Schmp. 284° (Zers.) erhalten. Bei dieser gelben Verbindung handelt es sich offenbar um das methylschwefelsaure Salz des 1,2-Dimethyl-6-nitroindazolons, das beim Kochen mit 2 n Sodalösung zerfällt und in das rote 1,2-Dimethyl-6-nitroindazolone übergeht. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol werden lange, leuchtend rote Nadeln vom Schmp. 217° erhalten. Ausbeute 0,93 g (90% d. Th.).

$C_9H_9N_3O_3$  (207,2) ber.: C 52,17; H 4,38; N 20,28;  
gef.: C 52,34; H 4,48; N 20,45.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 28. August 1963.