

Reaktionen von o-Chinolacetaten mit Diazoalkanen, 2. Mitt.:

Synthese von substituierten 5-Hydroxyindazolen

Von

G. Spittler und F. Wessely

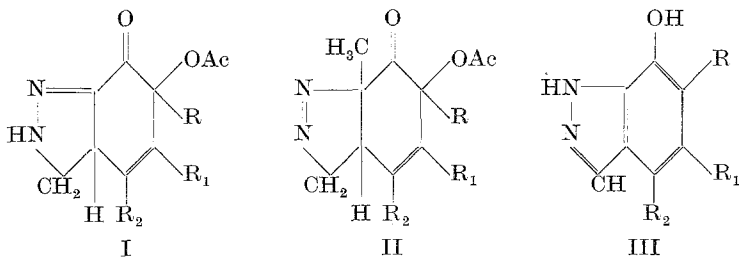
Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 16. Juli 1959)

o-Benzochinolacetate, die in 3,4-Stellung unsubstituiert und in Position 5 substituiert sind, addieren Diazomethan an den Stellungen 3,4 unter Bildung von Verbindungen des Typus VIII. Diese sind thermisch leicht und in guter Ausbeute in substituierte 5-Hydroxyindazole umwandelbar. Weiterhin werden einige Umsetzungen von VIII beschrieben.

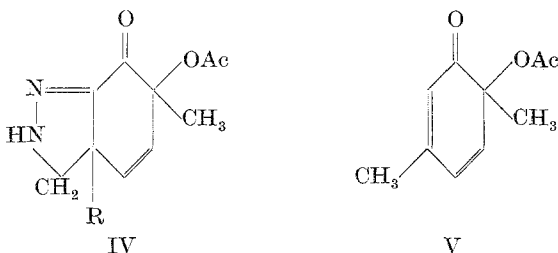
Durch Addition von Diazoalkanen an o-Benzochinolacetate mit freier 5- und 6-Stellung werden unter Anlagerung an die der C=O-Gruppe benachbarte Doppelbindung Verbindungen der Struktur I gebildet. Ist die Stelle 6 durch eine Alkylgruppe besetzt und damit die Möglichkeit zur Ausbildung des konjugierten Systems O=C—C=N nicht gegeben,



so entstehen Verbindungen vom Typus II. Die „Primärprodukte“ der Struktur I spalten beim Erhitzen oder durch Alkalieinwirkung Essigsäure ab und bilden 7-Hydroxyindazole III, die Verbindungen vom

Typus II dagegen geben in der Hitze N_2 ab und es entstehen o-Chinolacetate¹.

Auch bei o-Chinolacetaten, die in 5-Stellung substituiert sind, ist die Anlagerung von Diazomethan an die der Carbonylgruppe benachbarte Doppelbindung zu Verbindungen der Konstitution IV denkbar. Bei der thermischen Zersetzung eines solchen Anlagerungsproduktes vom Typus IV kann aber weder durch Abspaltung von Essigsäure ein Hydroxyindazol, noch durch Eliminierung von N_2 ein o-Chinolacetat entstehen,



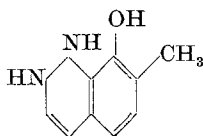
da der Kohlenstoff in Stellung 5 des ursprünglichen Chinolacetates quartär geworden ist. Für die Anlagerung von Diazomethan an das 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat V und die thermische Zersetzung des eventuellen Reaktionsproduktes ließen sich also keine Voraussagen machen.

Das 2,5-Dimethyl-o-chinolacetat addiert ebenso wie alle anderen Chinolacetate Diazomethan und die erhaltene Verbindung unterscheidet sich in ihren Eigenschaften nicht von den „Primärprodukten“ des Typus I. Lediglich die gelbe Farbe der Verbindung ist im Vergleich zu den sonst weißen Anlagerungsverbindungen von Diazomethan an Chinolacetate auffallend. Die im IR-Spektrum bei 1674 cm^{-1} auftretende Bande ist für eine konjugierte $C=O$ -Gruppe charakteristisch und würde gemeinsam mit der bei 3337 cm^{-1} liegenden NH -Bande für die Formel IV sprechen.

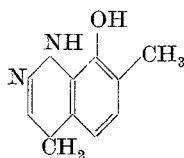
In gleicher Weise wie die Verbindungen vom Typus I verliert auch dieses „Primärprodukt“ beim Erhitzen über den Schmp. auf 130° ein Mol Essigsäure und es bildet sich eine bei $267\text{--}272^\circ$ unter Zers. schmelzende Verbindung, der nach der Analyse die Bruttoformel $C_9H_{10}N_2O$ zukommt. Säure- und Laugenlöslichkeit sowie die Bruttoformel machen das Vorliegen eines Hydroxyindazols wahrscheinlich. Ein 7-Hydroxyindazol konnte aber nur entstanden sein, wenn die 5-ständige Methylgruppe an irgendeine andere Stelle des Kerns gewandert wäre, so daß Aromatisierung unter Bildung eines Dimethyl-7-hydroxyindazols eintreten konnte. Unsere Verbindung schmilzt aber um 60° höher als die Dimethyl-7-hydroxyindazole, die sämtlich bekannt sind.¹

¹ F. Wessely, E. Schinzel, G. Spiteller und P. Klezl, Mh. Chem. **90**, 96 (1959).

Da Hydroxy-cinnoline sehr hohe Schmelzpunkte haben und in ihren Eigenschaften den Hydroxyindazolen ähnlich sind², war es nicht auszuschließen, daß bei der thermischen Behandlung des „Primärproduktes“ unter Ring-erweiterung ein Dihydrohydroxy-cinnolin VIa oder VIb gebildet worden sei. Die Versuche sprachen aber eindeutig dagegen. Von einem Dihydro-



VIa



VIb

cinnolinderivat wäre zu erwarten gewesen, daß sich die Verbindung leicht hydrieren und dehydrieren läßt.

Die Verbindung erwies sich aber allen derartigen Versuchen gegenüber als sehr stabil und das Ausgangsmaterial wurde unverändert zurückerhalten. Deuten schon diese Befunde darauf hin, daß in der Verbindung vom Schmp. 267—272° kein Dihydrohydroxy-cinnolin vorlag, so wurde diese Annahme durch das Ergebnis der Acetylierung bestätigt: VIa hätte ein Triacetat, VIb ein Diacetat liefern sollen; tatsächlich wurden jedoch — je nach den Acetylierungsbedingungen — zwei isomere O,N-Diacetate erhalten, die sich mit alkohol. Schwefelsäure wieder zur Verbindung vom Schmp. 267—272° rückverseifen ließen.

Die Befunde, daß bei der thermischen Zersetzung des Diazomethan-anlagerungsproduktes des 2,5-Dimethyl-o-chinolacetates weder unter Methylgruppenwanderung ein 7-Hydroxyindazol noch unter Ring-erweiterung ein Dihydrocinnolinderivat entstehen, ließen Zweifel aufkommen, ob überhaupt eine Addition an die der C=O-Gruppe benachbarte Doppelbindung des Chinolacetates erfolgt. Neben dieser Anlagerung ist noch eine Addition an die von der C=O-Gruppe entferntere Doppelbindung des Chinolacetates denkbar, doch war eine solche bisher noch nicht beobachtet worden. In unserem Laboratorium wurde jedoch bei dem Versuch, Malonsäurediäthylester an V anzulagern, nach der Verseifung die 2,5-Dimethyl-3-hydroxyphenylessigsäure erhalten³, ein Ergebnis, das nur mit einer 1,6-Addition des Malonsäurediäthylesters an das Doppelbindungssystem des Chinolacetates erklärbar ist, so daß auch im Falle der Diazomethananlagerung eine „5,6-Addition“ möglich erschien. Sämtliche bisher angeführten Versuchsergebnisse lassen sich nun zwanglos mit dieser Annahme in Einklang bringen:

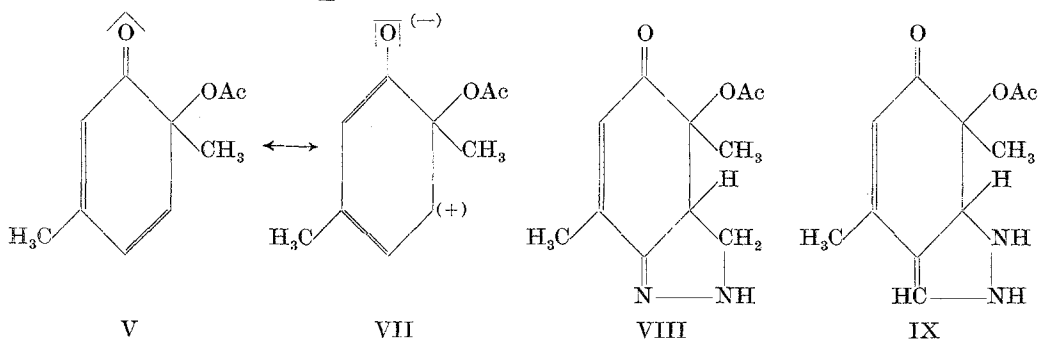
Die Übereinstimmung der Eigenschaften unseres „Primärproduktes“

² J. R. Keneford, J. S. Morley und J. C. E. Simpson, J. Chem. Soc. [London] 1948, 1702; E. J. Alford, H. Irving, H. S. Marsh und K. Schofield J. Chem. Soc. [London] 1952, 3009.

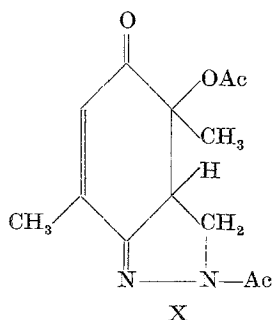
³ F. Langer, F. Wessely, W. Specht und P. Klezl, Mh. Chem. 89, 239 (1958).

mit den früher beschriebenen, die gelbe Farbe, die im Vergleich zu der weißen der normalen Diazomethan-anlagerungsverbindungen mit der Verlängerung des chromophoren Systems um eine Doppelbindung erklärt werden kann.

Eine Entscheidung, ob die Addition des Diazomethans so erfolgte, daß der Kohlenstoff oder der Stickstoff des Diazomethanmoleküls in p-Stellung zur C=O-Gruppe des Chinolacetates steht, ließ sich aus den bisher beschriebenen Versuchsergebnissen allerdings nicht ableiten. Nach der mesomeren Grenzformel VII des 2,5-Dimethyl-o-chinolacetates V konnte jedoch erwartet werden, daß der erste Angriff des Diazomethankohlenstoffs in der Grenzstruktur $\text{CH}_2-\overset{(-)}{\text{N}}\equiv\overset{(+)}{\text{N}}$ am C-Atom 3 von V erfolge, so daß eine Verbindung der Struktur VIII gebildet werden sollte. Es erschien sehr unwahrscheinlich, daß dem Anlagerungsprodukt die Struktur IX zukomme. Dazu hätte das Diazomethan in der Grenzstruktur $\text{CH}_2=\overset{(+)}{\text{N}}=\overset{(-)}{\text{N}}$ reagieren müssen.



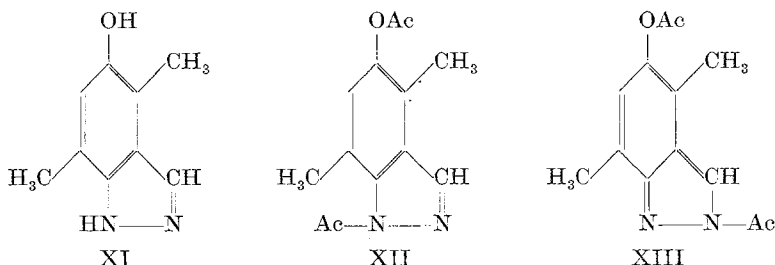
Die Konstitution VIII des Diazomethan-anlagerungsproduktes konnte durch Acetylierung bestätigt werden: Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf 60° bildete sich dabei in guter Ausbeute ein Diacetat. Dieses zeigte im IR-Spektrum eine konjugierte C=O-Gruppe (1665 cm^{-1}), eine O- (1784 cm^{-1}) und eine N-Acetyl-Gruppe (1695 cm^{-1}), jedoch keine für



die NH-Bindung charakteristische Bande. Daher mußte die Verbindung die Struktur X haben und für das Anlagerungsprodukt war damit die Formel VIII bewiesen; eine Verbindung der Formel IX hätte bei der Acetylierung ein O,N,N'-Triacetat bilden müssen.

Für die Verbindung VIII war vorauszusehen, daß sie ebenso leicht wie die normalen „Primärprodukte“ thermisch Essigsäure abspalten und dabei 4,7-Dimethyl-5-hydroxyindazol XI bilden würde. Da die bisher bekannten 5-Hydroxyindazole wesentlich höher schmelzen als die isomeren 7-Hydroxyverbindungen, ist auch der hohe Schmp. der Verbindung XI verständlich.

So wie bei der Acetylierung der 7-Hydroxyindazole zwei isomere Diacetate entstehen, mußte auch XI beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen das O,N-Diacetat der chinoiden bzw. das der benzoiden Form bilden. Um eine Entscheidung zwischen den beiden Isomeren zu treffen, wurden die UV-Spektren der Diacetate mit jenen der isomeren 7-Hydroxyindazol-derivate verglichen und für sehr ähnlich befunden, was eine weitere Stütze für das Vorliegen eines Hydroxyindazol-derivates ist. Auf Grund der Spektren (Abb. 1) kann der höher schmelzenden Verbindung (Schmp. 164—165°) die Formel eines 4,7-Dimethyl-2-acetyl-5-acetoxy-indazols XIII und der tiefer schmelzenden Verbindung (Schmp. 122—123°) die des 1-acetylierten Isomeren XII zugeordnet werden.



Die Struktur von XI konnte überdies mit Hilfe der spektroskopischen Vergleichsuntersuchung mit einem auf eindeutigen Weg dargestellten 5-Hydroxyindazol bewiesen werden⁴.

In Kürze sei hier noch über einige Umsetzungen an VIII berichtet, die an den übrigen „Primärprodukten“ bisher nicht ausgeführt wurden.

Bei kurzfristiger Einwirkung molarer Mengen $n/10$ -KOH auf VIII wird die Acetylgruppe verseift und es entsteht XIV. Mit Essigsäureanhydrid und Pyridin behandelt gibt XIV ein Monoacetat. Da im IR-Spektrum Banden, die für eine N-Acetyl- (1655 cm^{-1}) und eine freie

⁴ Über die spektroskopischen Untersuchungen werden *J. Derkosch* und *E. Rieger* an anderer Stelle gesondert berichten.

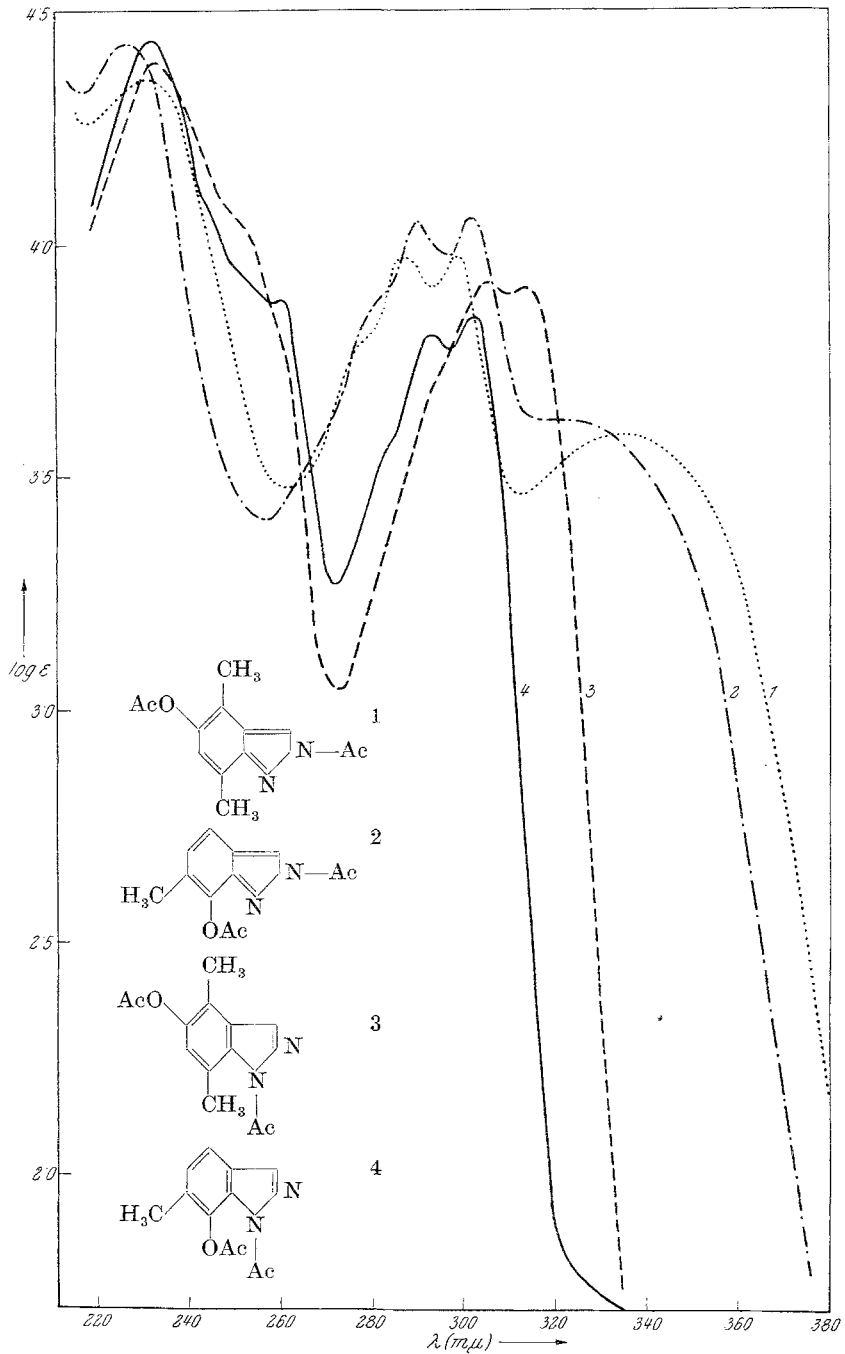
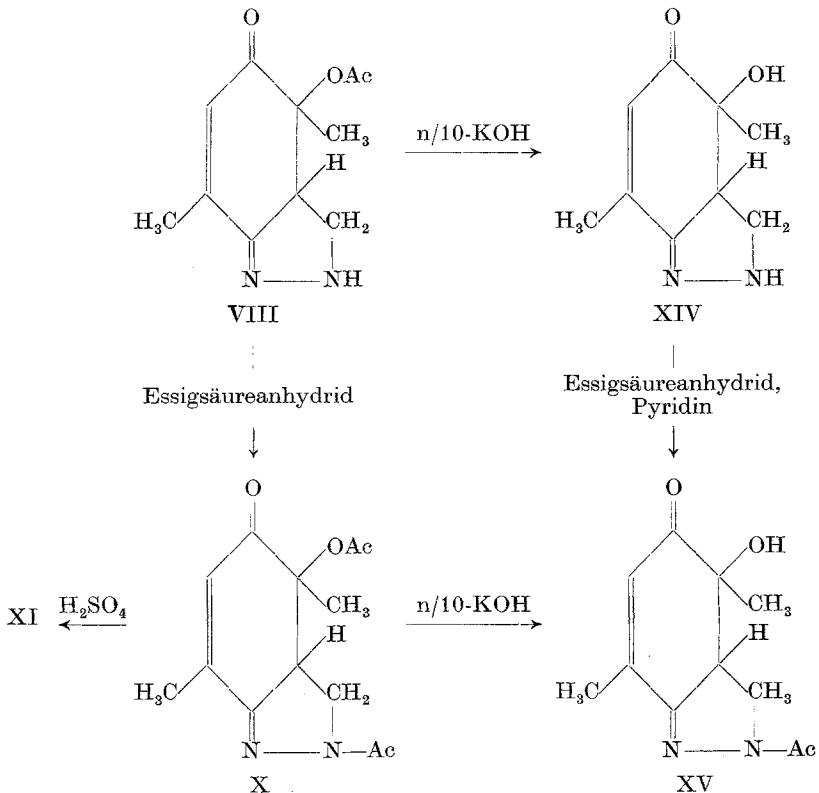


Abb. 1.

OH-Gruppe (3440 cm^{-1}), jedoch keine, die für eine O-Acetyl- oder NH-Gruppe sprächen, auftreten, läßt sich der Verbindung die Struktur XV zuordnen.

XV konnte auch durch Verseifung von X mit molaren Mengen $n/10$ -KOH in guter Ausbeute dargestellt werden. Die saure Verseifung von X ergab XI.



Für die Aufnahme und Diskussion der IR- und UV-Spektren danken wir Dr. *J. Derkosch* und Frä. *E. Rieger*.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium (Dozent Dr. *G. Kainz*) des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

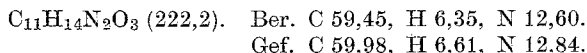
Experimenteller Teil

Darstellung von VIII

Zu einer Lösung von 2,3 g V in 20 ml Äther wurden 100 ml einer frisch destillierten und getrockneten äther. Diazomethanlösung (hergestellt aus 4 g [= 3 Mol] Nitrosomethylharnstoff) zugefügt. Aus der gelb gefärbten Lösung hatten sich nach 4stdg. Stehen bei Zimmertemp. 1,35 g gelbe Kristalle in

langen Nadeln abgeschieden. Durch Einengen der Mutterlauge konnten noch 0,25 g Substanz erhalten werden (Gesamtausb. 56% d. Th.).

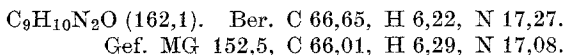
Die zur Analyse aus Methanol umkristallisierte Verbindung zeigte einen Schmp. von 125—127° (Zers.).



Die nicht kristallisierende Mutterlauge wurde am Wasserbad im Vak. zur Trockene eingengt und der zähe, rote Rückstand wie auf S. 668 beschrieben, mit Essigsäureanhydrid in X übergeführt. Ausb. an X 0,4 g. Es ergibt sich also an identifizierten Reaktionsprodukten eine Gesamtausb. von 68% d. Th.

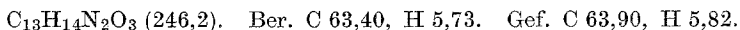
Darstellung des 4,7-Dimethyl-5-hydroxyindazols XI

0,5 g VIII wurden in einem kleinen Kölbchen auf 130° erhitzt. Unter lebhaftem Aufschäumen spaltete sich Essigsäure (Geruch, Prüfung mit feuchtem pH-Papier) ab. Nach 10 Min. war die Reaktion beendet, der Kolbeninhalt erstarrte und wurde mit heißem Alkohol herausgelöst. Ausb. 0,3 g (83% d. Th.). Die in Äther und Alkohol sehr schwer lösliche Verbindung wurde zur Analyse bei 190°/0,5 mm sublimiert. Die weißen Kristalle zeigten einen Schmp. von 267—272° (Zers.).

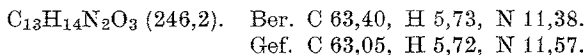


Zur *Acetylierung* von XI wurden 200 mg in 3 ml Pyridin gelöst und 3 ml Essigsäureanhydrid zugefügt. Nach 1stdg. Stehen destillierte man das Pyridin und das überschüssige Essigsäureanhydrid ab und sublimierte den kristallin erstarrten Rückstand im Vak. (0,5 mm, 150°). Ausb. 210 mg (69% d. Th.) an XIII.

Die aus Äther umkristallisierbare Verbindung ist sehr leicht löslich in Alkohol. Sie sublimiert in langen weißen Nadeln und wurde auf diese Weise zur Analyse gereinigt. Schmp. 164—165°.



Unter anderen Bedingungen führt die Acetylierung von XI zu XII: 200 mg XI erhitzte man mit 2 ml Pyridin und 2 ml Essigsäureanhydrid 15 Stdn. auf kleiner Flamme unter Rückflußkühlung zum Sieden. Vom überschüssigen Pyridin und Essigsäureanhydrid befreit, destillierte man den dunklen Rückstand im Kugelrohr. Zwischen 125 und 135° gingen bei 0,5 mm 0,19 g (62,5% d. Th.) eines farblosen Öls über, das, mit Äther angerieben, zu weißen Kristallen erstarrte. Diese wurden zur Analyse aus Äther umkristallisiert und bei 100°/0,5 mm sublimiert. Die Verbindung XII ist schwer löslich in Petroläther, leichter in Äther und sehr leicht in Alkohol. Schmp. 122—123°.



Verseifung der Diacetate XIII und XII

0,3 g XIII, die in 5 ml Alkohol gelöst waren, wurden 3 Stdn. mit 5 ml 20proz. H_2SO_4 unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abddestillieren des Alkohols und Neutralisieren der Lösung mit NaHCO_3 filtrierte man den gebildeten Niederschlag ab und kristallisierte aus Alkohol um. Ausb. 0,17 g

(86% d. Th.). Schmp. 265—270°. Mit XI trat bei der Mischprobe keine Schmp.-depression ein.

Auf gleiche Weise behandelt, lieferten 0,2 g XII 0,1 g (79,5% d. Th.) XI.

Zur *Acetylierung* von VIII wurden 250 mg in 3 ml Essigsäureanhydrid gelöst und 30 Min. am Wasserbad auf 60° erwärmt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrids im Vak. rieb man den gelb gefärbten Rückstand mit Äther an und kristallisierte aus Alkohol um. Ausb. 240 mg (83% d. Th.) an X. Die sehr schwer in Äther lösliche Verbindung ließ sich unzersetzt im Vak. sublimieren. Die weißen Kristalle zeigten einen unscharfen Schmp. von 177—181°.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264,2). Ber. C 59,08, H 6,10, N 10,60.

Gef. C 59,03, H 6,16, N 10,66.

Die gleiche Verbindung erhielt man auch aus den nicht kristallisierenden Mutterlaugen bei der Darstellung von XI durch Umsatz mit Essigsäureanhydrid (vgl. Darstellung von VIII auf S. 667).

Darstellung von XIV

350 mg VIII wurden in einer Lösung von 5 ml Methanol zu 16 ml (ber. für 1 Mol: 15,9 ml) n/10-KOH zugefügt. Die Lösung färbte sich augenblicklich rot. Nach kurzem Stehen wurde CO₂ eingeleitet; es schied sich 210 mg (74% d. Th.) gelbe Kristalle in Nadeln ab, die zur Analyse aus Methanol umkristallisiert wurden. Die sehr schwer in Äther lösliche Verbindung XIV ist überaus empfindlich und nicht unzersetzt destillier- oder sublimierbar. Schmp. 170—172° (Zers.).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180,2). Ber. C 59,98, H 6,71. Gef. C 59,63, H 6,85.

Zur *Acetylierung* von XIV wurden 100 mg mit 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der nach dem Abdestillieren des Pyridins und Acetanhydrids verbliebene Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und dann bei 0,5 mm und 160° sublimiert. Ausb. an XV: 95 mg (74% d. Th.). Die leicht gelb gefärbten Nadeln zeigten einen Schmp. von 192—194°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (222,2). Ber. C 59,45, H 6,35, N 12,60, CH₃CO 19,37.

Gef. C 59,60, H 6,37, N 12,70, CH₃CO 18,62.

Zur *Darstellung* von XV wurden 500 mg X in 10 ml Methanol gelöst und mit 19,2 ml (1 Mol) n/10-KOH versetzt. Die dunkelrot gefärbte Lösung wurde filtriert und mit einigen Tropfen verd. Essigsäure neutralisiert, wobei die Farbe nach gelb umschlug. Die wäßrige Lösung wurde im Vak. auf 1—2 ml eingengt und dann einige Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Dann saugte man die entstandenen Kristalle ab und kristallisierte aus Methanol um. Ausb. 270 mg (62% d. Th.) an XV. Die Mischprobe mit dem oben dargestellten Produkt XV ergab keine Schmp.-depression.

Verseifung von X zum 4,7-Dimethyl-5-hydroxy-indazol (XI)

200 mg X wurden in 5 ml Methanol gelöst und 2 Stdn. mit 5 ml 20proz. H₂SO₄ unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und die erhaltenen Kristalle (110 mg [86% d. Th.]) aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 267—270°, keine Depression mit dem nach S. 667 dargestellten XI.