

## Reaktionen von o-Chinolacetaten mit Diazoalkanen, 3. Mitt.:

### Oxydative Dimerisierung der 7-Hydroxyindazole<sup>1</sup>

Von

G. Spitteller und F. Wessely

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 23. Oktober 1959)

7-Hydroxyindazole, welche in 4-Stellung nicht substituiert sind, werden beim Erhitzen durch Luftsauerstoff oxydativ dimerisiert. Die unbeständigen primären Oxydationsprodukte, 4,4'-Dihydroxy-diphenylderivate, gehen unter weiterer Oxydation in p-Diphenochinon-derivate über.

Wie in einer früheren Arbeit berichtet wurde<sup>2</sup>, schmelzen selbst sorgfältigst gereinigte Präparate der 7-Hydroxyindazole unscharf. Verfolgt man das Schmelzen unter dem Mikroskop (*Kofler*apparat), so sieht man vom Rande des Deckglases her dunkel gefärbte Kristalle in die Schmelze hineinwachsen. Sie zersetzen sich bei weiterem Erhitzen, ohne zu schmelzen, zu schwarzen Harzen und geben bereits mit Spuren von Alkali eine charakteristische rotviolette Farbe. Wird die Schmelzpunktsbestimmung in einem mit Stickstoff gefüllten Röhrchen vorgenommen, so bleibt die Schmelze klar und die dunkel gefärbten Kristalle bilden sich nicht.

Ferner wurde von uns festgestellt, daß die Ausbeute bei der Synthese von 7-Hydroxyindazol nach dem üblichen Verfahren<sup>3</sup> aus 7-Aminoindazol durch Hydrolyse mit Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur stark von den Reaktionsbedingungen abhängt. Nur wenn die Reaktion in Stickstoffatmosphäre ausgeführt wird, erhält man das 7-Hydroxyindazol in guter Ausbeute, hingegen bei der Hydrolyse in Luftatmosphäre große Mengen eines dunklen harzigen Körpers, der mit Alkali die gleiche charak-

<sup>1</sup> Auszugsweise vorgetragen (*G. S.*) auf der Österr. Chemikertagung, Okt. 1959.

<sup>2</sup> *F. Wessely, E. Schinzel, G. Spitteller und P. Klezl, Mh. Chem.* **90**, 96 (1959).

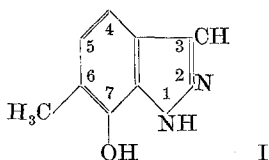
<sup>3</sup> *R. R. Davies, J. Chem. Soc. [London]* **1955**, 2412.

teristische Farbreaktion zeigt wie das durch Schmelzen von 7-Hydroxyindazolen erhaltene Produkt.

Aus diesen Versuchsergebnissen konnte der Schluß gezogen werden, daß beim Erhitzen von 7-Hydroxyindazolen durch Luftsauerstoff eine Oxydation stattfindet.

Trotz vieler Mühe schlugen alle Versuche, die thermisch-oxydativen Umwandlungsprodukte der 7-Hydroxyindazole zu fassen, zunächst fehl. Aus dem extrem schwer löslichen dunkel gefärbten Reaktionsprodukt wurde lediglich eine geringe Menge nicht umgesetzten Ausgangsmaterials zurückgewonnen. Als Rückstand blieb ein amorpher roter Körper, der sich allen Reinigungsversuchen hartnäckig widersetzte und dessen analytische Daten auf starke Verunreinigung durch Zersetzungsprodukte hinwiesen.

Da anscheinend die relativ hohe Temperatur der Luftoxydation gleichzeitig die Zersetzung des Reaktionsproduktes begünstigte, wurde versucht, die Oxydation unter milderen Bedingungen zu vollziehen. Als Modellsubstanz bot sich das relativ leicht zugängliche 6-Methyl-7-hydroxyindazol I an<sup>2</sup>.



Aus einer Chloroformlösung dieser Verbindung schied sich beim Erwärmen mit Jod ein dunkler Körper ab, der die charakteristische rotviolette Farbreaktion mit Alkali zeigte. Da sich auch das auf diese Weise erhaltene Produkt nicht reinigen ließ, wurde die rohe Verbindung acetyliert. Nach der Acetylierung ließ sich in guter Ausbeute eine weiß gefärbte, zwischen 236—242° unter Zersetzung schmelzende Verbindung isolieren. Daneben entstand in geringer Menge das O,N-Diacetat II des 6-Methyl-7-hydroxyindazols.

Die gleiche Verbindung (Schmp. 236—242°) bildete sich auch bei der Acetylierung des auf thermischen Weg gewonnenen Reaktionsproduktes, allerdings in wesentlich geringerer Ausbeute. Dadurch konnte der Nachweis erbracht werden, daß sowohl bei der Luftoxydation als auch bei der Oxydation mit Jod dieselbe Verbindung entsteht.

Die Molekulargewichtsbestimmung ergab ein Molgewicht von 485, so daß bei der Oxydation ein höher molekularer Körper gebildet worden war.

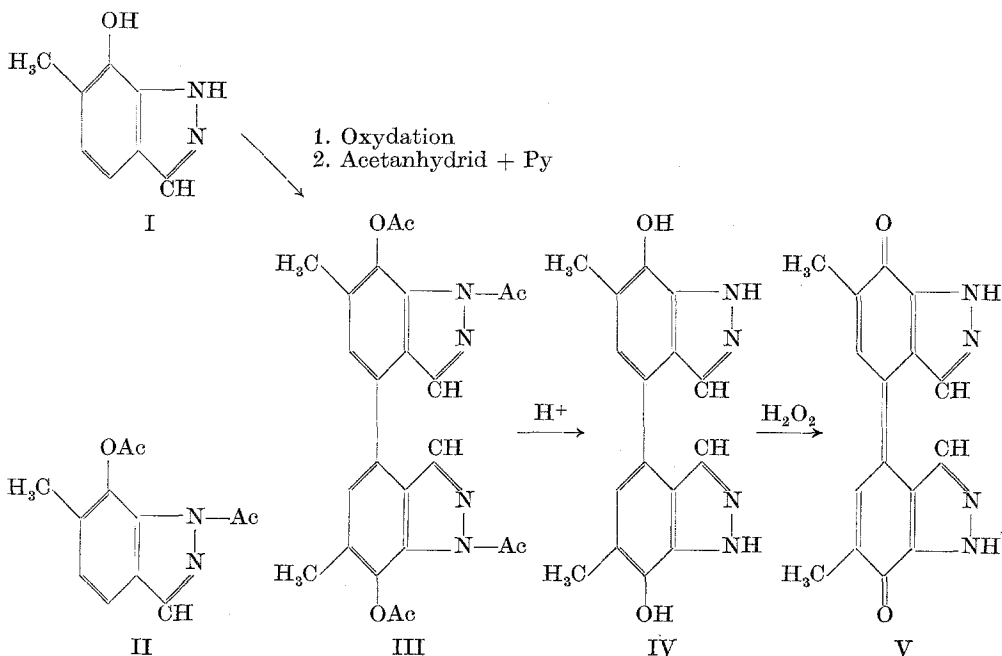
Die Analysenwerte ergaben die Molekularformel  $C_{24}H_{22}N_4O_6$ . Die Acetylbestimmung zeigte das Vorhandensein von vier Acetylgruppen im Molekül an, so daß der desacetylierten Verbindung die Formel  $C_{16}H_{14}N_4O_2$  zukommen mußte. Im IR-Spektrum traten Banden auf, die für O-

(1766  $\text{cm}^{-1}$ ) und N-Acetylgruppen (1740  $\text{cm}^{-1}$ ) charakteristisch sind, jedoch keine, die für eine Ketogruppe sprachen: Somit konnten die beiden Sauerstoffe der desacetylierten Verbindung nur als O-Acetylgruppen im Tetraacetat auftreten und die beiden anderen mußten N-Acetylgruppen sein.

Da sich die Molekularformel der desacetylierten Verbindung  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$  nur um den Mindergehalt von zwei Wasserstoffatomen von jener eines dimeren 6-Methyl-7-hydroxyindazols unterscheidet, konnte das Oxydationsprodukt ein unter Austritt von zwei Wasserstoffatomen aus zwei Molekülen 6-Methyl-7-hydroxyindazol entstandenes Dimeres sein.

Da eine oxydative Verknüpfung zweier Indazolkerne nur an den Ringstellen erfolgen kann, die Wasserstoffatome tragen, wurden verschiedene methylsubstituierte 7-Hydroxyindazole auf ihre Fähigkeit zur Dimerisierung untersucht. Es ergab sich, daß 7-Hydroxy-indazole mit Methylgruppen in den Stellungen 1, 2, 3, 5 und 6 beim Schmelzen die gleichen Erscheinungen wie das 6-Methyl-7-hydroxy-indazol I zeigten. Das 4,6-Dimethyl-7-hydroxyindazol gab diese Reaktion jedoch nicht. Es mußte also die freie 4-Stelle für die oxydative Dimerisierung von ausschlaggebender Bedeutung sein und die Verknüpfung der beiden Indazolkerne sollte an dieser Stelle zu einem Diphenylderivat erfolgt sein.

Der Beweis für diese Annahme konnte auf folgende Weise erbracht werden:



Wenn das Tetraacetat vom Schmp. 236—242° tatsächlich die angenommene Struktur III hatte, so mußte bei der Verseifung ein 4,4'-Dihydroxy-diphenylderivat IV entstehen. Diese Verbindung sollte zu dem entsprechenden p-Diphenonchinon-derivat V umgewandelt werden können. War jedoch die Verknüpfung der beiden 6-Methyl-7-hydroxyindazolmoleküle an einer anderen Ringstelle erfolgt, so konnte sich kein p-Diphenonchinon-derivat bilden.

Bei der Verseifung des Tetraacetates III entstand eine sehr instabile, schlecht zu reinigende Verbindung, die sich nach dem Ergebnis der Analyse als Sulfat des dimeren 6-Methyl-7-hydroxy-indazols erwies. Das freie Diphenylderivat konnte nicht gefaßt werden, da schon beim Behandeln des Sulfates mit wäßriger Bicarbonatlösung sich ein intensiv rot gefärbter Körper bildete. Selbst beim Erwärmen mit Wasser oder bei längerem Stehen an der Luft färbten sich die weißen Kristalle des Sulfats rot. Anscheinend ist die freie Hydroxyverbindung, vornehmlich im alkalischen Medium, so oxydationsempfindlich, daß sie nicht rein erhalten werden konnte.

Das Sulfat des dimeren 6-Methyl-7-hydroxyindazols IV wurde mit Wasserstoffperoxyd zum Chinon V oxydiert. Diese äußerst schwer lösliche Verbindung verhielt sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften erwartungsgemäß:

Die Analysenwerte stimmten auf die berechnete Formel  $C_{16}H_{12}N_4O_2$ . Die im IR-Spektrum bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  auftretende Bande liegt für eine C=O-Gruppe außerordentlich tief. Dies stimmt mit der angenommenen Strukturformel überein, da bei hochkonjugierten Chinonen (Diphenonchinonen) die  $\omega$ -C=O-Frequenz zwischen  $1600$  und  $1640\text{ cm}^{-1}$  beobachtet wird.

Die Verbindung löste sich mit intensiver violetter Farbe in Lauge und ging beim Erhitzen, ohne zu schmelzen, in schwarzes Harz über. Bei der reduzierenden Acetylierung des Chinons V entstand, wie erwartet, in guter Ausbeute das Tetraacetat III, das durch Mischschmelzpunktprobe identifiziert wurde.

Es wäre wünschenswert gewesen, das sehr schwer lösliche Chinon V an den NH-Gruppen der beiden Indazolkerne zu einem Diacetat zu acetylieren, um so ein leichter lösliches und damit auch besser charakterisierbares Derivat zu erhalten.

Bei der Acetylierung mit Pyridin und Acetanhydrid entstand aber überraschend nicht das gesuchte Diacetat, sondern in guter Ausbeute wieder das Tetraacetat III. Es mußte also zugleich mit der Acetylierung eine Reduktion stattgefunden haben. Als Reduktionsmittel konnte nur das Pyridin in Frage kommen. Dieses unerwartete Ergebnis ist — wie eine vorläufige Untersuchung zeigte — eine allgemeine Reaktion der Chinone. p-Chinon z. B. reagiert mit Pyridin und Essigsäureanhydrid

schon bei Zimmertemperatur unter starker Erwärmung und liefert das Hydrochinondiäcetat. Über diese Reaktion soll jedoch an anderer Stelle gesondert berichtet werden.

Man kann sich nun ein Bild von den Vorgängen beim Schmelzen der 7-Hydroxyindazole mit freier 4-Stellung machen: Durch Luftyoxydation werden sie zunächst in die 4,4'-Dihydroxy-diphenylderivate übergeführt. Diese sind ebenfalls unbeständig und gehen unter teilweiser Zersetzung und weiterer Oxydation in die entsprechenden Diphenochinon-derivate über. Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin wird das schwer lösliche rote Diphenochinonderivat nicht nur acetyliert, sondern auch gleichzeitig reduziert, so daß das Tetraacetat III entsteht.

Die sterischen Verhältnisse unserer Diphenylderivate wurden nicht näher untersucht. Es sollen also die Formeln III, IV und V nichts über die daraus möglicherweise ableitbaren Isomeren aussagen. Betrachtungen an *Stuart-Briegleb*-Modellen zeigten, daß unsere Verbindungen nicht ganz eben gebaut sein können und die beiden Benzolkerne gegeneinander etwas verdreht sein müssen.

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

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Organisch-chemischen Institutes der Universität Wien (Doz. Dr. *G. Kainz*) ausgeführt.

### Experimenteller Teil

#### Oxydation des 6-Methyl-7-hydroxyindazols

a) *Thermisch* (Sauerstoff): 0,5 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol I wurden in einem mit O<sub>2</sub> gefüllten Bombenrohr zwei Stdn. auf 200° erhitzt. Die dunkle Masse wurde mehrmals mit je 10 ml Alkohol ausgekocht. Aus den zur Trockene gebrachten Alkoholextrakten ließen sich durch Sublimation 0,05 g 6-Methyl-7-hydroxyindazol zurückgewinnen (Mischschmelzpunktsprobe). Der in Alkohol unlösliche Rückstand löste sich nicht in 2 n HCl, jedoch in 2 n Lauge unter intensiver Rotviolett-färbung. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung schied sich eine amorphe rote, äußerst schwer lösliche Verbindung ab (0,2 g). Die Verbindung war nur wenig in Eisessig und Pyridin löslich, nahezu unlöslich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Aceton und Essigester. Sie ließ sich nicht weiter reinigen und zersetzte sich beim Erhitzen über 250° zu schwarzem Harz.

b) *Mit J<sub>2</sub> in Chloroform*: 1,48 g (1 mMol) feinstgepulvertes 6-Methyl-7-hydroxyindazol I wurde in 250 ml siedendem CHCl<sub>3</sub> gelöst und dazu eine Lösung von 2 g J<sub>2</sub> (1,6 mMol) in 200 ml CHCl<sub>3</sub> im Verlauf von 20 Min. zugefügt. Die violette J<sub>2</sub>-Färbung verschwand beim Zutropfen, gleichzeitig begann sich ein dunkler Körper abzuscheiden. Nach 3stdg. Erwärmen am Wasserbad unter Rückfluß wurde das CHCl<sub>3</sub> vollständig abdestilliert und der dunkle, amorphe Rückstand zur Entfernung von überschüssigem J<sub>2</sub> mit KJ-Lösung behandelt. Die Verbindung löste sich mit intensiver Rotviolett-färbung in Alkali, konnte aber nicht kristallin erhalten werden. Ausb. 1,2 g.

Zur Acetylierung wurden 1,2 g des rohen Oxydationsproduktes mit 20 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach kurzer Zeit ging der dunkle Körper mit roter Farbe in Lösung, gegen Ende der Reaktionszeit war eine klare, hellrote Lösung entstanden. Das überschüssige Pyridin und Essigsäureanhydrid wurde am Wasserbad abgezogen, der Rückstand in 50 ml Aceton aufgenommen und von einer geringen Menge ungelöster Substanz abfiltriert. Nun engten wir die acetonische Lösung am Wasserbad auf 5 ml ein und stellten in eine Kältemischung. Es schied sich 1,2 g (52% d. Th., bezogen auf eingesetztes 6-Methyl-7-hydroxyindazol) weiße Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 236—242° unt. Zers. schmolzen.

$C_{24}H_{22}N_4O_6$  (462,5). Ber. C 62,33, H 4,80, N 12,12,  $CH_3CO$  39,62.  
Gef. C 62,57, H 5,05, N 12,11,  $CH_3CO$  40,59.  
MG Gef. 485 (Rast).

Die Verbindung III ist fast unlöslich in Äther und Alkohol. Sie sublimiert am *Kofler*apparat ab 200° in Nadeln.

Die dunkel gefärbte Mutterlauge wurde zur Trockene eingengt und einer Kugelrohrdestillation unterworfen. Bei 150° und 1 Torr ging ein gelbliches Öl (0,4 g = 17% d. Th., bezogen auf 6-Methyl-7-hydroxyindazol) über. Dieses wurde mit Äther angerieben und aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 96—98°. Wie durch Mischschmelzpunktsprobe festgestellt wurde, handelt es sich bei dieser Verbindung um das O,N-Diacetat II des 6-Methyl-7-hydroxyindazols I.

#### Verseifung des Tetraacetats III zum Sulfat von IV

0,6 g III wurden in einer Mischung von 15 ml Alkohol und 15 ml 10proz. Schwefelsäure suspendiert und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 Min. bildete sich eine gelbe Lösung. Sie wurde noch heiß von etwas Ungelöstem filtriert. Beim Erkalten schieden sich 0,34 g (67% d. Th.) weiße Kristalle ab, die zur Analyse aus Methanol umkristallisiert wurden. Sie zersetzten sich beim Erhitzen ab 210° zu schwarzem Harz.

$C_{16}H_{16}N_4O_6S$  (392,4). Ber. C 48,97, H 4,11, N 14,28.  
Gef. C 49,11, H 4,30, N 13,91.

Die Verbindung ist äußerst empfindlich. Bei längerem Stehen in Lösung, beim Waschen mit Wasser oder beim Behandeln mit wäßriger Bicarbonatlösung färbte sie sich rot. In Alkali löste sie sich mit rotvioletter Farbe.

#### Darstellung des Diphenochinon-derivates V aus IV

0,24 g IV wurden in 100 ml siedendem Methanol gelöst und mit 3 ml 30proz. Wasserstoffperoxyd versetzt. Die gelbe Lösung färbte sich sofort rot und beim Erwärmen am Wasserbad fiel allmählich ein amorpher roter, sehr schwer löslicher Körper aus, der aus Pyridin umkristallisiert wurde. Die roten glänzenden Kristalle zersetzten sich ab 250°, ohne zu schmelzen.

$C_{16}H_{12}N_4O_2$  (292,3). Ber. C 65,75, H 4,14, N 19,17.  
Gef. C 66,30, H 4,33, N 19,00.

#### Reduzierende Acetylierung von V zu III

0,3 g V wurden in 5 ml Pyridin und 5 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und in die zum Sieden erhitzte Lösung 3 g Zn-Staub teilweise eingetragen.

Innerhalb von 5 Min. entstand eine klare gelbe Lösung. Nach halbstdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde das überschüssige Zink abfiltriert, zur Trockene eingengt und der gelbe ölige Rückstand zur Entfernung von Zinksalzen mit Wasser behandelt. Dann wurde mit Methanol angerieben und aus Aceton umkristallisiert. Schmp. 234—240°, keine Depression mit III. Ausb. 0,31 g (65% d. Th.).

#### Acetylierung von V

0,2 g V wurden zur Acetylierung mit 4 ml absol. Pyridin und 4 ml Essigsäureanhydrid 1 Stde. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die klare rote Lösung wurde zur Trockene gebracht und der Rückstand mit Alkohol angerieben. Es schieden sich 0,2 g (63% d. Th.) weiße Kristalle ab, die nach dem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 234 und 238° schmolzen und mit III keine Depression ergaben.