

**Reaktion von 2-(N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzo-
chinonen mit Diazomethan. N-(Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-
4,7-indazolchinone und ihre isomeren N-Methylderivate**

Untersuchungen über Chinone, 7. Mitt.

Erfried Pinter und Robert Ott***

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 23. September 1980. Angenommen 24. Oktober 1980)

*Reaction of 2-(N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzoquinones with Diazome-
thane. N-(Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-4,7-indazolquinones and their Isomer N-
Methylderivatives. Studies on Quinones VII*

The reaction of N-alkyl-*p*-hydroxyanilinobenzoquinones **1 a-d**, its acetyl-derivatives **1 a₁-c₁** and the methoxyderivative **1 a₂** with diazomethan yields in dependence on the reaction-conditions the indazolquinones **2 a-d**, **2 a₁-c₁** or **2 a₂**, the 1-methylindazolquinones **3 a-d** and **3 a₁-c₁**, and finally the methoxy-1-methylindazolquinones **5 a-d**. The 2-methyl-isomeres **6 a-d** are formed only in small amounts. Methylation of **2 a** with dimethylsulfate gives **5 a** and **6 a** in the ratio of appr. 2 to 1. Acetylation of **2 a-d** with acetanhydride leads to the N—O-acetylderivatives, which are easily hydrolyzed to **2 a₁-d₁** during work up; **3 a d** yields **3 a₁-d₁**. The structures are established by the described crossexperiments and by spectroscopy (UV/VIS, IR, NMR).

(Keywords: Anilinobenzoquinones, reaction with diazomethane; Indazolqui-
nones; Tautomerism)

Einleitung

Indazolchinone gewinnen — wie andere heterocyclische Chinone¹ — wegen ihrer biologischen Wirksamkeit zunehmend an Bedeutung. So wurde einerseits ihre Verwendung als Herbizide beschrieben², andererseits fanden sie als potentielle Chemotherapeutika Interesse: Die Untersuchung einer Reihe von Anilinoindazolchinonen auf ihre pharmakodynamische Aktivität ergab bei zweien eine signifikante Antitumor bzw. bei einer eine schwach amöbicide Wirkung³. Während diese

** Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner zum 60. Geburtstag gewidmet.

1- bzw. 2-Alkyl/Aralkyl-3-methyl-5-anilino-4,7-indazolchinone aus 2-Acetyl-3,6-anilinobenzochinonen durch Umsetzung mit entsprechenden monosubstituierten Hydrazinen synthetisiert wurden³, erhält man isomere 6-Anilino-4,7-indazolchinone durch Reaktion von 2-Anilinobenzochinonen mit Diazomethan, wie *Eistert* und Mitarb.⁴ im Zuge ihrer Untersuchungen über die Reaktion von Diazomethan mit Chinonen feststellten. Indazolchinone mit Hydroxylgruppen (wegen ihrer besseren Löslichkeit möglicherweise biologisch aktiver) sollten auf diesem Wege aus den von uns kürzlich beschriebenen 2-(N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1,4-benzochinonen, die nunmehr einfach zugänglich sind⁵, erhältlich sein. Wir haben deshalb deren Umsetzung mit Diazomethan eingehender untersucht.

Ergebnisse

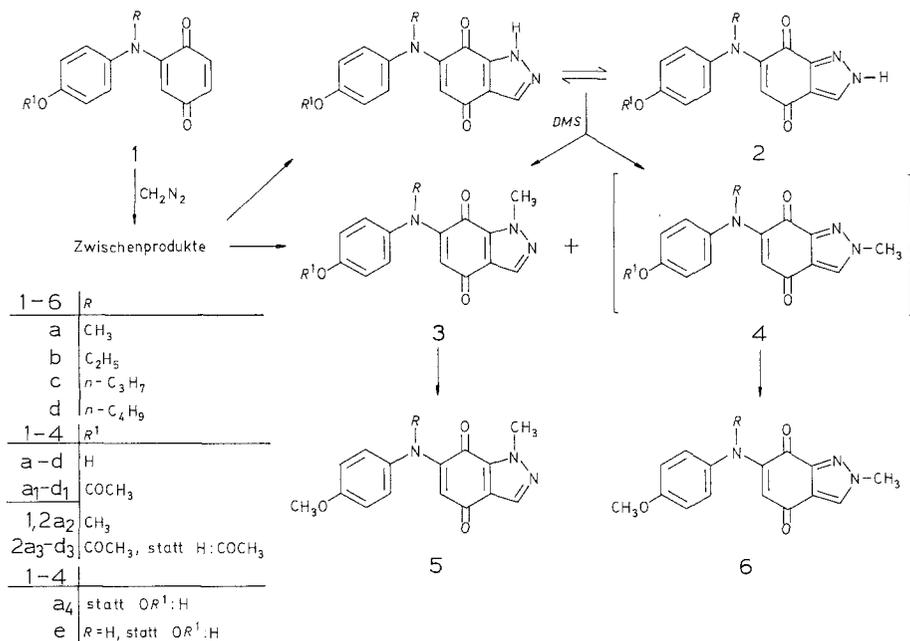
Die Chinone **1a—d** reagieren mit etherischer Diazomethanlösung schon bei 0° rasch. Ähnlich früheren Befunden⁴, wonach aus 2-(N-Methylanilino)-1,4-benzochinon **1a₄** das 1-Methylindazolchinon **3a₄** entsteht* und aus 2-*p*-Toluidino-1,4-benzochinon **1e** schon nach kurzer Reaktionszeit** das 1*H*-Indazolchinon **2e**, haben wir je nach Reaktionsbedingungen verschiedenartige Produkte isoliert: bei kurzer Reaktionszeit (30 min), kleinem Diazomethanüberschuß (Molverh. 1:1,4) und größerer Verdünnung werden die entsprechenden (N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-indazolchinone **2a—d** erhalten; durch 24stündige Einwirkung von 3,5 mol CH₂N₂ in verminderter Lösungsmittelmenge entstehen (N-Alkyl-*p*-methoxyanilino)-N-methylindazolchinone; bei Verkürzung der Reaktionszeit auf 12 Stunden und einem Molverh. 1:2,8 sind die Hauptprodukte monomethylierte Verbindungen, die von den noch nicht methylierten und schon zweifach methylierten durch Säulenchromatographie abgetrennt und rein erhalten werden können.

Nacharbeiten der Versuche von *Eistert* und Mitarb.⁴ mit **1a₄** ergab, daß bei der Reaktionsdauer von 30 min in Ether der gebildete Niederschlag ockergelb ist und sich erst beim Umkristallisieren aus Methanol in das rote **2a₄** verwandelt; es wird hier offenbar zuerst, wie bei anderen Chinonen^{7,8} ein Zwischenprodukt isoliert, das sich erst beim Umkristallisieren zum Chinon oxidiert. Gleiches stellten wir bei der Umsetzung von **1e** in Methanol/Ether nach⁴ fest; die Oxydation erfolgt rasch in siedendem Ethanol oder DMF oder bei eintägigem Rühren in Methanol bei Zimmertemp. Bei den Chinonen **1a—d** ist dies nicht zu beobachten, die Oxydation tritt demnach schon während der Reaktion ein. Setzt man **1a₄** in Methanol/Ether um, wird schon nach 30 min das

* Im experimentellen Teil wird allerdings auch das 1*H*-Indazolchinon **2a₄** beschrieben, das durch Absaugen des Niederschlages nach 30 min erhalten wird.

** Laut Angaben im exp. Teil enthält in diesem Fall die Reaktionslösung 50% Methanol, das in vielen Fällen⁶ die Reaktion beschleunigt.

N-Methylindazolchinon erhalten, das beim Ansatz nach⁴ in Ether in 80% (bei⁴ 30%) Ausbeute isoliert wurde. Demnach dürfte das Verhalten von **1e** in Methanol/Ether auf die Schwerlöslichkeit des abgeschiedenen Produktes zurückzuführen sein.



Die spektroskopischen Daten ließen zunächst keinen eindeutigen Rückschluß über die Stellung der Methylgruppen in den monomethylierten Verbindungen zu.

Bei den Elektronenspektren sowohl der mono- wie der dimethylierten Verbindungen tritt eine Verschiebung der längstwelligsten Bande um 20–30 nm nach längeren Wellen gegenüber den unmethylierten ein, ähnlich wie bei jenen von **2a₄**, **3a₄** und den in Lit.³ angegebenen Daten der isomeren 5-Anilino-4,7-indazolchinone und ihrer 1-Methylderivate; (allerdings ist dies bei den dort ebenfalls isolierten 2-Methylderivaten nicht der Fall). — Die IR-Spektren (KBr) zeigen breite Absorptionen, von 2500 cm⁻¹ ansteigend mit breiten, sich überlagernden Maxima bei 3120–3160 und 3240–3250 bei den nicht methylierten und 3150–3180 cm⁻¹ bei den monomethylierten Verbindungen, was für starke H-Brücken spricht und eine Zuordnung zu OH oder NH nicht ermöglicht. — In den ¹H-NMR-Spektren der zweifach methylierten Indazolchinone sind Signale für die Methylgruppen im Bereich $\delta = 3,72$ – $3,82$ und $\delta = 4,00$ – $4,06$ ppm, bei den monomethylierten fehlen die erstgenannten. Aus Literaturdaten für N-Methylindazole⁹ und -indazolchinone^{3, 4, 7} ist zu entnehmen, daß die Signale für N-Methylgruppen fast durchwegs über $\delta = 4,00$ liegen, doch finden sich auch solche bei $\delta = 3,88$ ³. — Dies deutet darauf hin, daß es sich um (N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-N-methylindazolechinone **3** oder **4** handelt, also die N-Methylierung vor der O-Methylierung des Phenols erfolgen dürfte.

Wir haben daher zur Sicherung der Struktur dieser Reaktionsprodukte auch die in der vorhergehenden Mitt.⁵ beschriebenen Acetoxyanilinochinone **1 a₁—d₁** mit Diazomethan in Ether umgesetzt. Sie verhalten sich wie ihre Stammverbindungen: je nach Reaktionsbedingungen erhält man die entsprechenden Acety lindazolechinone **2 a₁—d₁** oder deren Methyl-derivate **3** oder **4 a₁—d₁**. Jeweils dieselben Acetylverbindungen entstehen beim Acetylieren der entsprechenden Indazolechinone **2 a—d** bzw. deren Monomethyl-derivate mit Acetanhydrid. Damit wurde einerseits bewiesen, daß die bei der Umsetzung von **1 a—d** mit Diazomethan erhaltenen Monomethylverbindungen (N-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-N-methylindazolechinone **3** oder **4 a—d** sind, andererseits sollte auf Grund der Acetylierungsergebnisse bei **2 a—d** nur eine O- und keine N-Acetylierung stattfinden*.

Wir konnten jedoch (am Beispiel von **2 a**) zeigen, daß zunächst N,O-diacetylierte Derivate entstehen; nach Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids wurde **2 a₃** isoliert. Bei der üblichen Aufarbeitung (Zersetzung des überschüssigen Acetanhydrids mit Eiswasser) tritt somit Abspaltung der N-Acetylgruppe ein.

Daß N-Acetyl-indazole leicht durch heiße Säuren und Laugen hydrolysiert sind, ist bekannt^{10a}; eine teilweise Hydrolyse durch siedendes Wasser wurde beim 2-Acetyl-5-anilino-3-methyl-4,7-indazolechinon beobachtet und auf die geringe Basizität des N-2 zurückgeführt³. Bei den Verbindungen **2 a₃—d₃** erfolgt sie offenbar schon bei Zimmertemp. durch die gebildete Essigsäure vollständig (80—90% Ausb. an **2 a₁—d₁**).

Zur weiteren Sicherung, daß es sich bei den Monomethylverbindungen um Hydroxyanilino-N-methylindazole handelt, haben wir auch das 2-(*p*-Methoxy-N-methylanilino)-benzochinon **1 a₂**** mit Diazomethan zum 6-(*p*-Methoxy-N-methylanilino)-indazolechinon **2 a₂**, dem Isomeren des 6-(*p*-Hydroxy-N-methylanilino)-N-methylindazolechinons **3** oder **4 a** umgesetzt.

Offen blieb noch die Frage, ob sich die Methylgruppe im Indazole ring in 1- oder 2-Stellung befindet; (in Lit.⁴ wurde ohne Basis dem Methylierungsprodukt von **2 a₄** die Struktur des 1-Isomeren **3 a₄** zugeordnet). Die Literatur über N-Alkylindazole ist sehr umfangreich

* Aus der Literatur^{10a} ist jedoch bekannt, daß Indazole mit Acetanhydrid 1-Acetyl- (das sogenannte „stabile“ Isomere), ihre Silbersalze mit Acetylchlorid 2-Acetyl-derivate (das sogenannte „labile“ Isomere, das sich leicht in das „stabile“ umwandelt) bilden.

** Seine Herstellung gelang durch Methylierung von **1 a** mit Methyljodid/K₂CO₃, wobei wegen der Empfindlichkeit dieser Verbindungen gegen wäßriges Alkali besonders auf Wasserfreiheit zu achten ist.

und widersprüchlich^{10a}. Kriterien für die Zuordnung finden sich in neuerer Zeit für Indazole^{9, 12} und Indazolchinone^{13, 7}, doch ist hierfür die Kenntnis der beiden Isomeren nötig. Wir haben daher **2a** mit Dimethylsulfat alkyliert und dabei das Gemisch der beiden isomeren 6-(Methoxy-N-methylanilino)-indazolchinone **5a** und **6a** erhalten, das wir säulenchromatographisch trennen konnten (57% bzw. 31% Ausb.). Das in 57%iger Ausb. erhaltene Isomere (Fp. 149°, violetter Fleck am DC, *R_f* 0,81) ist identisch mit dem bei der Reaktion von **1a** mit Diazomethan isolierten; jedoch entsteht, wie DC-Untersuchungen zeigten, auch bei der letztgenannten Reaktion das zweite Isomere (Fp. 218–220°, roter Fleck am DC, *R_f* 0,70), allerdings in geringer Menge. Analoge Flecken weisen auch die Dünnschichtchromatogramme der Reaktionslösungen der anderen Chinone (**1b–d**), sowie des Reaktionsansatzes von **1a₄** nach⁴ auf. Es entsteht also bei den Anilinochinonen mit überschüssigem Diazomethan stets ein Gemisch der beiden 1- und 2-Methylindazolchinone, wobei eines immer nur in geringer Menge gebildet wird, ähnlich wie bei Naphtochinon^{11e} (75% und 8%) oder wie bei 2,3-Dichlor-1,4-benzochinon⁷ mit Diazoethan* (34% und 1,5%). Offenbar ist dies bei allen Chinonen, bei denen es zur entsprechenden Indazolchinonbildung kommt, der Fall.

Nach den für Vinylindazolchinone angegebenen Kriterien¹³ für die Zuordnung besitzen die 1-Alkylisomeren tiefere Farbe, niedrigeren Schmp., bessere Löslichkeit und wandern beim Chromatographieren rascher als die 2-Alkylisomeren. Charakteristische IR-Banden^{13a, b} bei 920–930 für 1- und 970–990 cm^{-1} für 2-Isomere konnten bei unseren Verbindungen ebensowenig festgestellt werden, wie bei Vinylbenzoindazolchinonen^{13c}; es zeigt aber auch keines der Isomeren eine Aufspaltung der Chinon-CO-Bande, wie sie einige Autoren^{13c, 7} bei 2-Isomeren fanden. Im NMR-Spektrum ist das Signal für die N-Methylprotonen des Indazolringes beim Isomeren vom Schmp. 218° so geringfügig nach höherem Feld verschoben, daß dies im Verschiebungsbereich der Signale der anderen N-Alkylanilinomethylindazole (**5** oder **6b–d**) liegt. Bei den N-Ethyl-5,6-dichlorindazolchinonen liegt das Signal für die N-Methylenprotonen beim 2-Isomeren um 19 Hz höher als beim 1-Isomeren⁷, was dem Anisotropieeffekt der benachbarten CO-Gruppe im Falle des letzteren zugeschrieben wird. Nach einer NMR-Studie an Indazolen⁹ befinden sich jedoch allgemein bei Indazolen die Methylsignale der 1-Isomeren bei höherem Feld. Damit scheinen auch die übrigen in Lit.⁹ angeführten Unterscheidungsmerkmale für Indazole im NMR nicht ohne weiteres auf Indazolchinone anwendbar zu sein.

Die Daten unserer Isomeren sprechen dafür, daß die Verbindung mit Schmp. 218° das 2-Methyl- und die mit Schmp. 149° das 1-Methylisomere ist; auch die bei den Umsetzungen von **1b–d** mit

* Mit Diazomethan wurde nur ein Isomeres (77%) erhalten⁷, doch wird sicherlich auch in diesem Fall das zweite gebildet.

Diazomethan jeweils als Hauptprodukt isolierten Methylverbindungen sind — wie die spektralanalytischen Daten zeigen — demnach die 1-Isomeren.

Andererseits sind die Elektronenspektren von dem Isomeren mit Schmp. 218° und dem Methoxyanilinoindazolchinon **2 a₂** ähnlich (längstwellige Bande bei 485 nm und Fehlen der bei allen anderen methylierten Indazolchinonen auftretenden Schulter bei 305 nm; eine ähnliche, aber schwächere und bei 314 nm liegende Schulter findet sich allerdings auch bei den acetylierten Indazolchinonen **2 a₁—c₁**, dürfte in diesen Fällen aber sicherlich auf das Acetylcarbonyl zurückzuführen sein), wogegen das des Isomeren mit Schmp. 149° abweicht. Die Übereinstimmung der Elektronenspektren von Indazolen mit den 1-Methylindazolen und die unterschiedlichen Spektren der 2-Derivate sind u. a.¹² Beweis, daß bei den Indazolen das 1*H*-Tautomere vorherrscht; sie werden daher stets als solche formuliert. Bei Zutreffen der obigen Zuordnung der isomeren Methylindazolchinone sollten die Indazolchinone — zumindest vorwiegend — als 2*H*-Tautomere vorliegen. Derartige Formeln finden sich (allerdings ohne Begründung) auch für die 3-Methyl-5-anilino-4,7-indazolchinone³, während in der gesamten übrigen Literatur die Indazolchinone wie die Indazole stets als 1*H*-Verbindungen formuliert und beschrieben werden.

Diskussion

Unsere Befunde lassen auf folgenden Ablauf der Reaktion der *N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilinobenzochinone mit Diazomethan schließen (Formelschema): die 1,3-dipolare Cycloaddition zum Primäraddukt, das über eine Zwischenstufe sehr rasch zu den Indazolchinonen **2** oxidiert wird, erfolgt vor der Methylierung der Hydroxygruppe; das Methoxyanilinobenzochinon **1 a₂** konnte nicht im Reaktionsgemisch festgestellt werden. Im nächsten Schritt wird einer der Stickstoffe des Pyrazolringes methyliert, es entstehen vorwiegend die 1-Methylindazolchinone **3**. Abschließend wird die phenolische OH-Gruppe methyliert. Da neben den Methoxy-1-methylindazolchinonen **5** auch die 2-Methylisomeren **6** nachgewiesen wurden, müssen deren Hydroxyvorstufen **4** ebenfalls im Reaktionsgemisch, zumindest in geringer Menge, enthalten sein. Sie konnten jedoch nicht identifiziert werden. Auch die Bildung von Methoxyindazolchinonen (ein solches haben wir in **2 a₂** dargestellt), was für eine zumindest teilweise Methylierung der OH-Gruppe vor der des Pyrazolringes beweisend gewesen wäre, konnte mittels DC nicht festgestellt werden. Demnach muß die NH-Gruppe im Indazolring, bzw. seinem Dihydrozwischenprodukt bedeutend stärker acid sein, als das phenolische OH, so daß zunächst keine nennenswerte Umsetzung des Diazomethans mit letzterer stattfindet.

Zur Klärung der Struktur der Indazolchinone und Sicherung der Zuordnung der *N*-Methylderivate wird eine Reihe weiterer Untersuchungen durchgeführt, über die in einer folgenden Mitteilung berichtet werden soll.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: *Kofler*-Mikroheiztisch. — Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel Merck, Schicht 0,4 mm, 2 h bei 120°, Laufmittel: Benzol/Chloroform/Methanol (50:50:10). — Elektronenspektren (UV/S): Beckmann Spectrophotometer ACTA CIII und Perkin-Elmer UV-VIS-Spectrophotometer 402; IR-Spektren: Perkin-Elmer-IR-Gitterspektrophotometer 225; ¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R32; in (CD₃)₂SO, innerer Standard 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-*d*₄ Natriumsalz, bzw. in CDCl₃, innerer Standard *TMS*. Für die Messung und Auswertung der Spektren danken wir Herrn Dr. *A. Fuchsgruber*.

1. Reaktion der Chinone **1 a—d**, **1 a₁—c₁** bzw. **1 a₂** mit Diazomethan

Die Lösung von 0,01 mol Chinon wird unter Eiskühlung mit etherischer Diazomethanlösung hergestellt nach¹⁴ versetzt.

a) 6-(*N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-4,7(2*H*)-indazoldione **2 a—d** und 6-(*p*-Methoxy-*N*-methylanilino)-4,7(2*H*)-indazoldion **2 a₂**

1 a—d bzw. **1 a₂**, 500 ml Ether, 20 ml etherische Diazomethanlösung; nach 30 min wird das abgeschiedene Kristallinat abgesaugt und umkristallisiert.

b) 6-(*p*-Acetoxy-*N*-alkylanilino)-4,7(2*H*)-indazoldione **2 a₁—c₁**

1 a₁—c₁, 200 ml Ether, 20 ml etherische Diazomethanlösung; nach 0,5 h Stehen dampft man im Vak. zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand um.

c) 6-(*N*-Alkyl-*p*-hydroxyanilino)-1-methyl-4,7(1*H*)-indazoldione **3 a—d**

1 a—d, 100 ml Ether, 40 ml etherische Diazomethanlösung, 12 h Stehen bei 0°.

d) 6-(*p*-Acetoxy-*N*-alkylanilino)-1-methyl-4,7(1*H*)-indazoldione **3 a₁—c₁**

1 a₁—c₁, 100 ml Ether, 40 ml etherische Diazomethanlösung, 24 Stdn. Stehen bei 0°.

e) 6-(*N*-Alkyl-*p*-methoxyanilino)-1-methyl-4,7(1*H*)-indazoldione **5 a—d**

1 a—d, 100 ml Ether, 50 ml etherische Diazomethanlösung, 24 Stdn. Stehen bei 0°.

Bei den Ansätzen c)–e) wird die erhaltene Lösung nach der angegebenen Reaktionszeit im Vak. zur Trockene gebracht. Zur Reinigung wird der Rückstand in wenig CHCl₃ gelöst, auf eine Säule gebracht (Kieselgel 60, Merck, 40 × 3) und die Zonen mit CHCl₃:Benzol = 1:1 durchgewaschen. **3 a—d** erhält man aus der violetten Zone, die Substanz **3 a** mit *Rf* 0,53, bzw. **3 b** 0,55, bzw. **3 c**

Tabelle I

Verb.	Schmp. (°C)	Ausb. (%)	Summenformel ^a	Umkrist. aus
2 a	253	85	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₃	Wasser
2 b	212	57	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	Wasser
2 c	232	67	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	Acetonitril
2 d	206	51	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	Acetonitril
2 a₂	206	51	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	Benzol/Petrolether
2 a₁	214	58 ^b 80 ^c	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄	Alkohol/Wasser
2 b₁	184	86 ^c	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	Benzol
2 c₁	198—199	40 ^b 82 ^c	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₄	Benzol
2 a₃	169—171	81	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₅	Tetrachlorkohlenstoff
3 a	208 subl. 185	40	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃	Toluol
3 b	204 subl. 180	35	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	Toluol
3 c	219 subl. 185	25	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	Benzol
3 d	214—216 subl. 200	32	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	Benzol
3 a₁	196	70 ^c	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄	Alkohol
3 c₁	138	82 ^c	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	Alkohol/Wasser
5 a	149	73 ^b 57 ^d	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	Benzol
5 b	155	70	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	Cyclohexan
5 c	126—127	80	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₃	Cyclohexan
5 d	127	41	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃	Cyclohexan
6 a	218—220	31 ^d	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	Benzol

^a Die Analysenwerte für CHN waren in allen Fällen mit der Summenformel in ausgezeichneter Übereinstimmung; ^b bei Verfahren 1; ^c Verf. 2; ^d Verf. 3.

0,58, bzw. **3 d** 0,59 enthält und unter den Bedingungen von c) als Hauptzone auftritt, **3 a₁—c₁** aus der ersten rotviolettten Zone und **5 a—d** aus der ersten violettten Zone durch Eindampfen des Durchlaufs im Vak. und Umkristallisieren aus dem entsprechenden Lösungsmittel.

2. Acetylierung der Verbindungen **2 a—d** und **3 a—c**

a) 6-(*p*-Acetoxy-*N*-alkylanilino)-4,7(2*H*)-indazoldione **2 a₁—d₁** und 6-(*p*-Acetoxy-*N*-alkylanilino)-1-methyl-4,7(1*H*)-indazoldione **3 a₁—c₁**

0,5 g **2 a—d** bzw. **3 a—c** werden mit 10 ml Acetanhydrid und 0,1 g Natriumacetat 15 min zum Sieden erhitzt. Beim Zersetzen der Lösung mit Eiswasser und mehrstündigem Rühren bei Zimmertemp. werden die Acetylderivate in Ausbeuten von 80—86% kristallin erhalten.

Tabelle 2

Elektronenspektren (s = Schultze) Absorptionsmaxima in nm in Methanol		IR-Spektren (KBr-Preßlinge) Banden in cm ⁻¹				1H-NMR-Spektren δ-Werte				
		OH	NH	CO ₂ Ac	CO ^{Chin.}	OCH ₃	1-NCH ₃	CH ^{Chin.}	CH=N	NH, OH
2 a	482	264	3145		1688	1610		5,72	8,16	7,60
2 b	488	267	3250 3120		1698	1609		5,59	8,16	10,00
2 c	488	266	3240 bis 3140		1689	1603		5,48	8,02	8,10
2 d	486	261	3160		1686	1610		5,56	8,17	9,88
2 a₂	482	264	3140		1687	1633	3,82	5,77	8,12	5,28
2 a₁	467	265	3140	1758	1686	1628	a	5,98	8,32	
2 b₁	473	265	3150	1760	1686	1629	b	5,82	8,02	
2 c₁	476	265	3145	1763	1685	1630	b	5,88	8,08	
2 d₁			3140	1761	1684	1629	a	5,85	8,16	
3 a	507	258			1680	1610		5,68	7,83	
3 b	502	260	3170		1688	1605	4,01	5,50	7,80	9,60
3 c	515	262	3150		1685	1608	4,03	5,50	7,88	9,64
3 d	507	262	3180		1682	1610	4,09	5,50	7,82	
3 a₁	507	261	3150		1682	1610	a	4,05	7,82	
3 b₁	492	264			1763	1682	b	4,04	5,87	7,78
3 c₁	491	263	215 s		1759	1680	a	4,01	5,80	7,89
5 a	501	262	213 s		1763	1682	b	4,08	5,80	7,78
5 b	512	260	215 s		1680	1625	b	4,06	5,78	7,78
5 c	512	260	215 s		1678	1628	a	3,82	4,04	7,84
5 d	521	261	215 s		1665	1611	b	3,72	4,00	7,78
		264	221 s		1682	1623	b	3,82	4,06	7,77
6 a	485	269	224		1690	1630	b	3,80	2-NCH ₃ 3,99	7,72
2 a₃	454	271 s		CO ₂ Ac 1760	CO ₂ N ₂ Ac 1752	1645	b	3,40		8,73
2 a₄	463	264	215 s		1693	1628	a	in (CD ₃) ₂ SO		
3 a₄	495	262	215 s				b	in CDCl ₃		

b) 6-(*p*-Acetoxy-*N*-methylanilino)-2-acetoxy-4,7(2*H*)-indazoldion **2 a₃**

Acetylierung von 400 mg **2 a** mit 10 ml Acetanhydrid. Nach 15 min Reaktionsdauer Eindampfen der Lösung im Vakuum und umkristallisieren.

3. *Methylierung von 2 a mit Dimethylsulfat:*

6-(*p*-Methoxy-*N*-methylanilino)-1-methyl-4,7(1*H*)-indazoldion **5 a** und 6-(*p*-Methoxy-*N*-methylanilino)-2-methyl-4,7(2*H*)-indazoldion **6 a**

Zum Gemisch von 1 g **2 a**, 20 ml Wasser und 2 ml *DMS* tropft man unter starkem Rühren 2*N*-NaOH derart zu, daß die Lösung annähernd neutral bleibt. Nach Ende der Reaktion wird noch 15 min gerührt und dann mit CHCl_3 extrahiert. Beim Chromatographieren des auf wenige ml eingeeengten Extraktes an einer Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Merck, 30×2 , Laufmittel: CHCl_3) bilden sich zwei Zonen: Die zuerst durchlaufende, violette Zone enthält **5 a** [ident. mittels DC und Schmp. mit nach 1 e) erhaltenem **5 a**], die folgende, rote Zone **6 a**.

4. 2-(*p*-Methoxy-*N*-methylanilino)-1,4-benzochinon **1 a₂**

Eine Mischung von 1,1 g **1 a**, 0,55 g feingepulvertem, wasserfreiem K_2CO_3 , 4 g Methyljodid und 20 ml absol. Aceton wird 16 h zum Sieden erhitzt. Die filtrierte, auf 5 ml eingeengte und mit 20 ml Benzol versetzte Lösung wird auf eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Merck, $40 \times 2,5$) gebracht. Durchwaschen der grünlichen Zone mit Benzol, der violetten mit CHCl_3 ; aus letzterer werden 680 mg (57% d. Th.) **1 a₂** erhalten.

Violettrote, derbe Nadeln aus Alkohol/Wasser, Schmp. 107°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Ber. C 69,12, H 5,39, N 5,76.

Gef. C 68,98, H 5,44, N 5,74.

UV/S (in Methanol): 509, 237, 220 s.

IR: 1675, 1636 (C=O Chinon).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,30 (s, 3 H) N— CH_3 , 3,79 (s, 3 H) O— CH_3 , 5,76 (d, 1 H) + 6,50 (d, 1 H) + 6,57 (d, d, 1 H) 3 chin. H, 6,94 (d, 2 H) + 6,99 (d, 2 H) 4 arom. H.

Literatur

- ¹ Porter, T. H., Folkers, K., *Angew. Chem.* **86**, 635 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 559 (1974).
- ² Entwistle, J. D., Williams, P. J., Devlin, B. R. J., (Shell Internationale Research Maatschappij N. V.) *Ger. Offen.* 2 107,053 (Cl. C 07 d) 26. Aug. 1971, *Brit. Appl.* 17. Feb. 1970—23. Dec. 1970; vgl. *C. A.* **76**, 3854 m (1972).
- ³ Kumar, G., Bhaduri, A. P., Dhar, M. L., *Indian J. Chem.* **12**, 129 (1974).
- ⁴ Eistert, B., Goubiran, L. S. B., Vamvakaris, Ch., Arackal, T. J., *Chem. Ber.* **108**, 2941 (1975).
- ⁵ Ott, R., Pinter, E., Kajtna, P., *Mh. Chem.* **111**, 813 (1980).
- ⁶ Eistert, B., Regitz, M., Heck, G., Schwall, H., in *Houben-Weyl, Methoden der org. Chemie.* 4. Aufl., Band 10, 4 Stickstoffverbindungen I, S. 662, 715, 716, 719, 724. Stuttgart: G. Thieme, 1968.
- ⁷ Eistert, B., Pfleger, K., Arackal, T. J., Holzer, G., *Chem. Ber.* **108**, 693 (1975).

- ⁸ Literaturübersicht siehe: *Ulrich, H., Richter, R.*, in *Houben-Weyl*, Methoden der org. Chemie, 4. Aufl., Band 7, 3 a Chinone, S. 551 ff. Stuttgart: G. Thieme. 1977.
- ⁹ *Elguero, J., Fruchier, A., Jacquier, R.*, Bull. soc. chim. France **1966**, 2075.
- ¹⁰ *Elderfield, R. C.*, in *Elderfield, R. C.*, Heterocyclic Compounds Band V, a) S. 182 ff.; b) S. 187; vgl. hierzu z. B. Methylbenzoidazolechinone Lit.¹¹. New York: J. Wiley. 1957.
- ¹¹ a) *Fieser, L. F., Peters, M. A.*, J. Amer. Chem. Soc. **53**, 4080 (1931); b) *Eistert, B., Fink, H., Müller, A.*, Chem. Ber. **95**, 2403 (1962); c) *Dean, F. M., Jones, P. G.*, J. Chem. Soc. (London) **1963**, 5342; d) *Awad, W. I., Boulos, A.*, Canad. J. Chem. **42**, 2665 (1964); e) *Brockmann, H., Merwe, K. van der, Zeeck, A.*, Chem. Ber. **97**, 2555 (1964); f) *Brockmann, H., Reschke, T.*, Tetrahedron Lett. **1965**, 4593; g) *Eistert, B., Fink, H., Schulz, T., Riedinger, J.*, Ann. Chem. **750**, 1 (1971).
- ¹² Literaturübersicht siehe: *Elguero, J., Marzín, C., Katritzky, A. R., Linda, P.*, The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry, Supplement 1, S. 291. New York-San Francisco-London: Academic Press. 1976.
- ¹³ a) *Manecke, G., Ramlow, G., Storck, W., Hübner, W.*, Chem. Ber. **100**, 3413 (1967); b) *Manecke, G., Ramlow, G.*, Chem. Ber. **101**, 1987 (1968); c) *Manecke, G., Graudenz, E.*, Chem. Ber. **105**, 1785 (1972).
- ¹⁴ *Arndt, F.*, Org. Synth. Coll. Vol. II., 165 (1943).