

## 78. Herstellung der 1*H*-Indazole durch Photolyse von 2-Aminophenylketon-*O*-(äthoxycarbonyl)oximen und von 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1*H*)-onen

von Karl-Heinz Pfoertner und Joseph Foricher

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor Dr. Walter Boguth zum 65. Geburtstag gewidmet

(16. II. 82)

### 1*H*-Indazoles Obtained by Photolysis of 2-Aminophenylketon-*O*-(ethoxycarbonyl)oximes and of 3,1,4-Benzoxadiazepine-2(1*H*)-ones

#### Summary

Irradiation of (*E*)- and (*Z*)-*O*-(ethoxycarbonyl)oximes **1** of 2-aminophenyl ketones in solution with UV. and/or visible light gives 1*H*-indazole derivatives **2** in high yields (*Scheme 1*). For this reaction the amino group must be un- or mono-substituted. With the *N*, *N*-disubstituted (*E*)-**1d** (*Scheme 2*) no 1*H*-indazole formation is observed, because the radicals formed by its photolysis react in an unspecific manner with each other and with the solvent. From the behaviour of (*E*)-**1d** and from the lack of any *E/Z*-isomerization of **1** we conclude that the photoreaction starts with a splitting of the N, O-bond in two separate radicals, whereas the radical pair produced by the also studied photolysis of 3,1,4-benzoxadiazepine-2(1*H*)-one derivatives **3** is fixed in the parent molecule, and therefore tends to recombine.

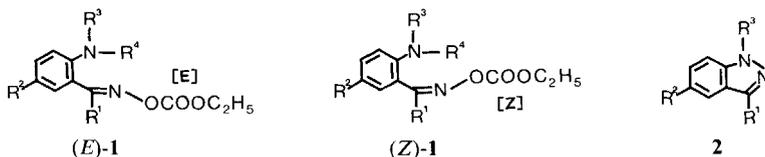
This makes a prolonged irradiation necessary to convert the benzoxadiazepin-ones **3** into the 1*H*-indazoles **2**. The different reaction rates of the (*E*)- and (*Z*)-isomers of **1** (provided R<sup>4</sup>=H) are understood by means of different intramolecular H-bridges.

1*H*-Indazole lassen sich u. a. durch Ringschlussreaktionen aus den Hydrazonen von 2-Halogen-5-nitrophenylketonen und -aldehyden [1] oder aus *o*-Toluol-*trans*-diazooestern (= (*E*)-Toluoldiazocarbonsäureestern) [2] gewinnen. Ähnlich wie photochemisch aus 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1*H*)-onen (**3**) werden sie auch durch Pyrolyse aus 1,4,5-Benzoxadiazepinen erhalten [3]. Die im folgenden beschriebenen photochemischen Wege zur Herstellung von 1*H*-Indazolen ergänzen diese konventionellen Methoden. Einer davon besteht in der Photolyse der *O*-(Äthoxycarbonyl)-oxime von *N*-mono- oder *N*-unsubstituierten 2-Aminophenylketonen, mit welcher wir an unsere Untersuchungen über die Pyrolysen von Benzoin-*O*-(carbamoyl)-oximen anknüpfen, bei denen die Konfiguration des zugrunde liegenden Oxims die thermische Fragmentierung solcher Verbindungen entscheidend beeinflusst [4]. So liefert z. B. die Pyrolyse von (*E*)-Benzoin-*O*-(carbamoyl)oximen in schneller

Reaktion als charakteristisches Bruchstück Benzonnitril, während die entsprechenden (*Z*)-Verbindungen weniger leicht termisch gespalten werden und an Stelle von Benzonnitril zu Phenylisocyanid führen. Im Gegensatz dazu ergibt sowohl die Photolyse der (*E*)- als auch der (*Z*)-Isomere von 2-Aminophenylketon-*O*-(äthoxycarbonyl)oximen **1** 1*H*-Indazole. Hier hat also die Konfiguration des zugrunde liegenden Oxims keinen Einfluss auf die Struktur des Endproduktes, was sich dadurch erklären lässt, dass die Primärreaktion in einem Bruch der N, O-Bindung besteht. Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass im Verlauf der untersuchten Photoreaktionen keine (*E/Z*)-Isomerisierung an der Imin-Doppelbindung beobachtet wird. Andererseits lässt die im Vergleich zu den Oximen (*E*)-**1b** und (*E*)-**1c** deutlich schneller verlaufende Photolyse der entsprechenden (*Z*)-**1b** und (*Z*)-**1c** trotz gleicher Primärreaktion auf voneinander verschiedene, von den Konfigurationen der zugrunde liegenden Oxime abhängige Reaktionsmechanismen schliessen.

**1. Photochemische Herstellung der 1*H*-Indazole aus *O*-(Äthoxycarbonyl)oximen von 2-Aminophenyl- und 2-(Methylamino)phenylketonen.** – *Herstellung der Ausgangssubstanzen 1.* Um die *O*-(Äthoxycarbonyl)oxime zu erhalten, wurden zunächst die betreffenden 2-Aminophenylketone bzw. ihre *N*-Methylderivate mit Hydroxylamin zu den (*E/Z*)-Oximgemischen umgesetzt und daraus die (*E*)- und (*Z*)-Isomeren nach deren Anreicherung mittels fraktionierter Kristallisation durch Chromatographie an Kieselgel isoliert. Die Zuordnung ihrer Konfigurationen erfolgte mit den von *Sternbach et al.* [5] angegebenen Methoden (vgl. *Exper. Teil*). Die Einwirkung von Chlorameisensäureäthylester/Triäthylamin auf 1,4-Dioxanlösungen der reinen (*E*)- bzw. (*Z*)-Oxime lieferte dann die entsprechenden (*E*)- und (*Z*)-*O*-(Äthoxycarbonyl)oxime **1**. – *Photochemische Umwandlung der Verbindungen 1.* Diese wurden in 1,4-Dioxan gelöst und mit dem durch Pyrexglas gefilterten Licht einer Hg-Hochdrucklampe unter Bildung der 1*H*-Indazole **2** photolysiert. Nur aus dem (2-Dimethylamino)benzophenon-*O*-(äthoxycarbonyl)oxim **1d** entstand kein 1*H*-Indazol, sondern die durch den lichtinduzierten Bruch seiner N, O-Bindung erzeugten Radikale reagierten unspezifisch miteinander und mit dem Lösungsmittel, wie von *Ishikawa et al.* [6] auch bei der Photolyse von Benzophenon-*O*-acyloximen beobachtet wurde. Ein weiterer Beweis dafür, dass die photochemische

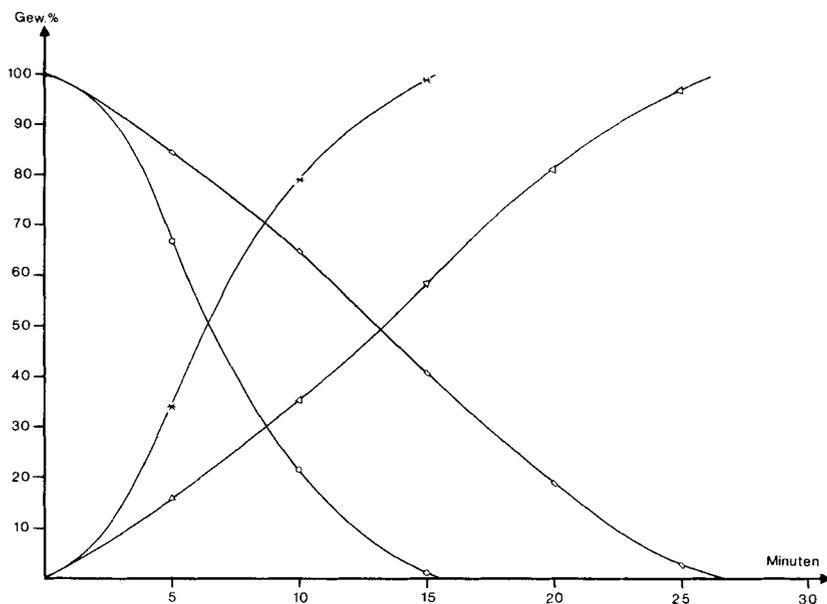
Schema 1



- 1a**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = R^4 = \text{H}$   
**1b**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$   
**1c**  $R^1 = 2\text{-Pyridyl}, R^2 = \text{Br}, R^3 = R^4 = \text{H}$   
**1d<sup>1)</sup>**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = R^4 = \text{Me}$

- 2a**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{H}$   
**2b**  $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{Cl}, R^3 = \text{Me}$   
**2c**  $R^1 = 2\text{-Pyridyl}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{H}$

<sup>1)</sup> Einheitliches Isomeres, Konfiguration unbekannt ((*E*) oder (*Z*)).



Figur. Geschwindigkeit<sup>2)</sup> der photochemischen 1H-Indazolbildung aus (E)-1b und (Z)-1b (eingesetzte Menge je 0,006 mol, Analysenmethode: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Standard, s. Exp. Teil; □: (E)-1b, Δ: 2b aus (E)-1b, ○: (Z)-1b, ×: 2b aus (Z)-1b)

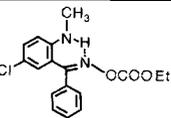
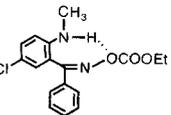
Primärreaktion in einer Spaltung der N,O-Bindung besteht, ist die Tatsache, dass innerhalb der Fehlergrenzen unserer Analysenmethode (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) bei der Belichtung von 1 keine (E/Z)-Isomerisierung nachgewiesen wurde, was auch der Figur zu entnehmen ist.

Yoshida et al. [7] haben gezeigt, dass die homolytische Spaltung aromatischer O-Acylketoxime in Iminyl- und Acyloxyradikale aus einem  $\pi$ ,  $\pi^*$ -Tripletzustand heraus erfolgt. Wir nehmen für den photophysikalischen Primärprozess der 1H-Indazolbildung das gleiche an.

Den in der Figur ebenfalls sichtbaren deutlichen Unterschied in den Photolysegeschwindigkeiten der (E)- und (Z)-Isomeren führen wir darauf zurück, dass sich bei (E)-1 und (Z)-1 für  $R^4=H$  verschiedenartige, intramolekulare H-Brücken bilden. Bei (E)-1 führt eine starke H-Brücke vom Amin- zum Oxim-N-Atom und bei (Z)-1 eine schwache zum Oxim-O-Atom. Erstere behindert die freie Drehbarkeit des substituierten Phenylringes mehr als diejenige in (Z)-1. Das äußert sich bei (E)-1 u. a. im Auftreten einer bei (Z)-1 praktisch nicht erkennbaren langwelligen UV.-Absorptionsbande. Der Übergang vom aprotischen zum protischen Lösungsmittel ersetzt die intramolekularen H-Brücken teilweise durch intermolekulare und bewirkt sowohl bei (E)-1 als auch bei (Z)-1 eine signifikante Abnahme der UV.-Absorption. Das Vorliegen der H-Brücken lässt sich jedoch, wie Tabelle 1 am Bei-

<sup>2)</sup> Die im Diagramm erkennbare Inkubationsphase kommt dadurch zustande, dass die Hg-Hochdrucklampe erst 2–3 Min. nach dem Einschalten ihre volle Strahlungsleistung erreicht.

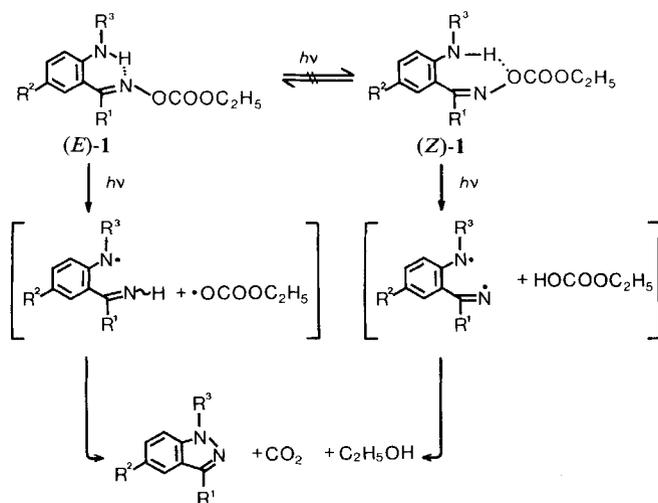
Tabelle. Spektroskopischer Nachweis der intramolekularen H-Brücken in (E)- und (Z)-1b

Verb. Nr.	Struktur	H-N	UV.		UV.		
		80-MHz- <sup>1</sup> H-NMR. (D <sub>6</sub> -DMSO) [ppm]	IR. (CCl <sub>4</sub> ) [cm <sup>-1</sup> ]	(Äthanol/Wasser 96:4) λ <sub>max</sub> [nm]	ε [mol <sup>-1</sup> · l · cm <sup>-1</sup> ]	(Hexan) λ <sub>max</sub> [nm]	ε [mol <sup>-1</sup> · l · cm <sup>-1</sup> ]
(E)-1b		7,92	3312	231 380	28500 5730	232 379	31140 7450
(Z)-1b		5,18	3442	253	27470	250	29060

spiel der Verbindungen (E)- und (Z)-1b zeigt, nicht nur durch ihre unterschiedliche UV.-Absorption, sondern auch durch den Vergleich anderer spektroskopischer Daten von zusammengehörenden (E/Z)-Isomerenpaaren nachweisen. Der Nachweis für die H-Brücken der den Verbindungen (E)- und (Z)-1b zugrunde liegenden (E)- und (Z)-Oxime ist bereits in [5] erbracht worden.

Da die intramolekularen H-Brücken sehr wahrscheinlich die Photolyse von (E)- und (Z)-1 (R<sup>4</sup>=H) beeinflussen, ist es denkbar, dass aus den (Z)-Isomeren schneller 1H-Indazole entstehen als aus den zugehörigen (E)-Isomeren. Wir nehmen an, dass die bei der homolytischen Spaltung der N,O-Bindung gebildeten Acyloxyradikale das ihnen in den (Z)-Isomeren räumlich nähere Amin-H-Atom unmittelbar abstrahieren können; dagegen wird bei den (E)-Isomeren das gleiche

Schema 2. Photoreaktionen von 2-Aminophenylketon-(E)- und (Z)-O-(äthoxycarbonyl)oximen

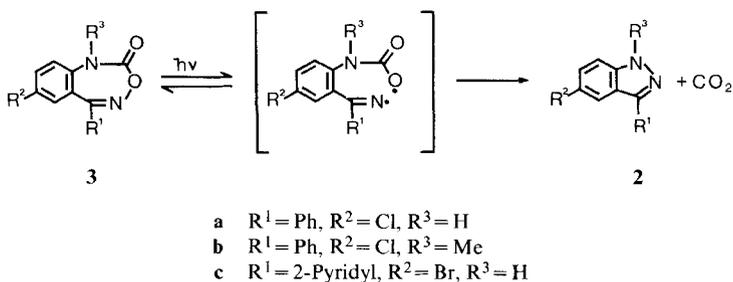


H-Atom zunächst von dem Iminylradikal unter Bildung eines Ketimins übernommen und muss von jenem durch das Acyloxyradikal abstrahiert werden. Ausgehend von (*E*)-**1** wird der Ringschluss zu den 1*H*-Indazolen erst durch diesen zusätzlichen Reaktionsschritt möglich, was die langsamere Reaktion der (*E*)-Isomeren erklärt.

Wir schlagen daher für die Photolyse der jeweiligen (*E/Z*)-Isomerenpaare die in *Schema 2* wiedergegebenen Reaktionsmechanismen vor. Bemerkenswert ist, dass die bereits hohen 1*H*-Indazolausbeuten ( $\geq 70\%$ ) noch weiter ansteigen, wenn man mit Wellenlängen von  $\lambda > 400$  nm anstelle von  $\lambda > 300$  nm bestrahlt. Wegen der geringeren Lichtabsorption von (*E*)- und (*Z*)-**1** im sichtbaren Bereich erfordert dieses Verfahren für gleiche Umsätze jedoch wesentlich längere Belichtungszeiten.

**2. Photochemische Herstellung der 1*H*-Indazole aus 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1*H*)-onen **3** (*Schema 3*).** – Die bereits in *Kap. 2* erwähnten (*Z*)-Komponenten oder (*E/Z*)-Oximgemische wurden in Toluol im Gegenwart von Triäthylamin mit Phosgen zu den 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1*H*)-onen **3** umgesetzt. Deren Strukturen wurden durch ihre massenspektroskopisch bestimmten Molekulargewichte sowie durch das Verschwinden der bei den zugrunde liegenden (*Z*)-Oximen in IR.- und <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren auftretenden NH- und OH-Signale bestätigt. Es wurde gezeigt, dass auch die Photolyse von dieser Verbindungsklasse 1*H*-Indazole liefert. Allerdings muss hierfür unter sonst gleichen Bedingungen eine jeweils bedeutend längere Belichtungsdauer als bei den entsprechenden (*Z*)-**1**-Verbindungen aufgewendet werden. Die zum vollständigen Umsatz von **3b** benötigte Belichtungsdauer ist z. B.  $\approx 13$ mal so lang wie bei (*Z*)-**1b**. Für diesen Effekt ist sehr wahrscheinlich nicht nur die verschieden starke Absorption des photochemisch wirksamen Lichtes verantwortlich, sondern vor allem ein für die Photolyse wesentlicher struktureller Unterschied. Während die *O*-(Äthoxycarbonyl)oxime (*E*)- und (*Z*)-**1** ( $R^4 = H$ ) infolge der photochemischen Spaltung ihrer N, O-Bindung in zwei getrennte Radikale zerfallen, sind die Radikale bei den cyclischen *O*-(Carbamoyl)oximen **3** bis zur CO<sub>2</sub>-Eliminierung in derselben Molekel fixiert. Sie neigen daher zur Rekombination, was die Quantenausbeute der 1*H*-Indazolbildung herabsetzt. Dass auch die Photolyse von mit (*Z*)-**1** vergleichbaren cyclischen Verbindungen mit der Spaltung der N, O-Bindung aus einem  $\pi, \pi^*$ -Triplett heraus beginnt, haben *Mukai et al.* am Beispiel von 2-Isoxazolinen und Dihydro-1,2-oxazinen gezeigt [8].

Schema 3. Photolyse von 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1*H*)-on-Verbindungen **3**



Wir danken den Herren *A. Ritter, H.J. Ryser* und *B. Schmid* für ihre experimentelle Mitarbeit, den Herren *Dr. W. Arnold* und *W. Meister* sowie Frau *Dr. M. Grosjean* für die Spektren, dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung *Dr. A. Dirscherl*) für die Elementaranalysen und Herrn *K. Schmidt* für die im Laboratorium von *Dr. R. Maurer* durchgeführte analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie.

### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen.** Abdampfoperationen im Rotationsverdampfer (RV.) bei 25–50° und 12–15 Torr. Lösungsmittel: Für die chemischen Reaktionen, zur Druckchromatographie und Umkristallisation wurden die Lösungsmittel in *pro-analysi*-Qualität (*Merck*) verwendet. Nur das bei den Photolysen eingesetzte 1,4-Dioxan wurde u.a. zur Befreiung vom Stabilisator (BHT) zusätzlich an *Alox*, neutral Akt.I (*Woelm*) gereinigt (1 kg *Alox pro 1 l* 1,4-Dioxan). Bestimmung der Smp. mit einem Büchi-SMP-20-Gerät. Analytische Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel 60 *F<sub>254</sub>* (*Merck*) mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 9:1 oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Essigester 1:1, Anfärbung: 2 Min. Einwirkung von Chlorgas, Abblasen des adsorbierten Chlors und Besprühen mit einer Lösung von 100 mg *o*-Tolidin, 500 mg KI und 15 ml Eisessig in 230 ml Wasser. Druckchromatographie bis 6 bar Eingangsdruck an *Lobar*-Fertigsäulen Grösse C (440–37), *LiChroprep*. Si 60 (63–125 μm, *Merck*) (Eluiermittel). Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC.) an *LiChrosorb*. Si 60 (5 μm, *Merck*). Arbeitsbedingungen: Säulenlänge 50 cm, Innendurchmesser 0,3 cm, Druck 109 atü, Fluss 0,74 ml/Min. - UV.-Detektor 254 nm, Eluens Hexan/1,4-Dioxan 9:1, int. Standard Carbazol (350 mg/l Eluens), eingespritzte Menge 2 μl. - IR.-Daten (KBr) in cm<sup>-1</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren: Chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS als internem Standard (=0 ppm); *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplett, *qa*=Quadruplett, *m*=Multipllett; Kopplungskonstanten *J* in Hz. - Massenspektren (MS.) bei 70 eV in *m/z* (relative Intensität in % bzgl. Basis-Signal). Photolysen mit einer Hg-Hochdrucklampe des Typs *TQ 150* (*Quarzlampengesellschaft m.b.H., Hanau*) bei 16–20° in einem Ringmantelgefäss unter Ar-Begasung durch einen 1,5 mm dicken Pyrex-Filter ( $\lambda > 300$  nm) bzw. durch einen 5 mm dicken Flüssigkeitsfilter bestehend aus einer schwefelsauren, wässrigen Lösung von Eisen-II- und Eisen-III-sulfat ( $\lambda > 400$  nm). Bestrahltes Volumen: 350 ml 1,4-Dioxanlösung des betreffenden Eduktes.

**1. Herstellung der (E)- und (Z)-O-(Äthoxycarbonyl)ketoxime.** - 1.1. *Charakterisierung der zur Synthese der (E)- und (Z)-O-(Äthoxycarbonyl)ketoxime benötigten Ketoxime*<sup>3)</sup>. Den nach den üblichen Verfahren hergestellten und isolierten (E)- und (Z)-Ketoximen wurde ihre Konfiguration mit Hilfe der in [5] angegebenen Methoden zugeordnet. Eine dieser Methoden bestand im Vergleich der OH- und NH-Signale in deren 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren, welche in [5] jedoch entweder als sehr breit oder als nicht gut unterscheidbar von den sie überlappenden Signalen der arom. H beschrieben werden. Verglichen mit den 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren aus [5] waren die entsprechenden Signale in den von uns aufgenommenen 80-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren gut getrennt und daher zur Zuordnung der Konfigurationen besser geeignet. So erhielten wir z.B. für das (E)-**1b** zugrunde liegende (E)-Ketoxim folgende Daten: <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 7,73 (*qa*, *J*=5, HN); 11,25 (*s*, HO) [[5]: <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 7,78 (br., HN); 11,40 (*s*, HO)]. Für das (Z)-**1b** zugrunde liegende (Z)-Ketoxim ergaben sich dagegen im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum (80 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 4,65 (*qa*, *J*=5, HN); 11,47 (*s*, HO) [[5]: <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 4,72 (br., HN); 11,69 (*s*, HO)].

1.2. *Herstellung der (E)-O-(Äthoxycarbonyl)oxime (E)-1.* - 1.2.1. *5-Chlor-2-(methylamino)benzophenon-(E)-O-(äthoxycarbonyl)oxim (E)-1b.* Eine Lösung von 18 g (0,07 mol) *5-Chlor-2-(methylamino)benzophenon-(E)-oxim* und 10 g (0,10 mol) Triäthylamin in 400 ml 1,4-Dioxan wurde im Verlauf von 10 Min. tropfenweise unter Kühlung und Feuchtigkeitsausschluss mit einer Lösung von 10 g (0,09 mol) Chlorameisensäureäthylester in 50 ml 1,4-Dioxan versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Das ausgefallene Triäthylammoniumchlorid wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> an Kieselgel chromatographiert. Umkristallisation aus Hexan ergab (E)-**1b** (75%), Smp. 95,5–96,5°. - IR.: 3302 (NH); 1777 (C=O, Ester); 1605, 1561, 1515, 1461 (Aromaten); 1227 (C–O–

<sup>3)</sup> Die nicht leicht zugänglichen Ketone für die Oxime zur Synthese von (E)-**1a**, (E)-**1b**, (Z)-**1a** und (Z)-**1b** wurden durch Hydrolyse der entsprechenden Benzodiazepine *Diazepam* (*Valium, Roche*) und *Bromazepam* (*Lexotanil, Roche*) aus unserer laufenden Produktion mit 12N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erhalten.

Ester), 805 (2 benachbarte arom. H); 773, 699 (monosubst. Benzol). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 1,22 (*t*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2,94 (*d*,  $J=5$ ,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ); 4,21 (*qa*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 6,61 (*d*,  $\text{H-C}(6)$ ); 6,82 (*d*,  $\text{H-C}(3)$ ); 7,33 ( $d \times d$ ,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 7,23–7,62 (*m*, arom. H); 7,92 (*qa*,  $J=5$ ,  $\text{HN}$ ). –  $\text{MS}$ : 332 (3,  $M^+$ ; 1 Cl), 242 (100, 1 Cl), 241 (76, 1 Cl), 206 (8), 120 (11), 105 (29), 77 (21), 45 (19), 44 (40), 31 (28).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (332,79) Ber. C 61,36 H 5,15 N 8,42% Gef. C 61,16 H 5,12 N 8,46%

1.2.2. *2-Amino-5-bromphenyl(2-pyridyl)keton-(E)-O-(äthoxycarbonyl)oxim ((E)-1c)*. Analog dem Verfahren für *(E)-1b* wurde auch *(E)-1c* hergestellt, jedoch diente als Ausgangsmaterial nicht das entsprechende reine *(E)-Oxim*, sondern das bei der Oximbildung anfallende *(E/Z)-Oximgemisch*. Die Abtrennung von *(E)-1c* erfolgte durch fraktionierte Kristallisation aus Diäthyläther bei  $-20^\circ$ . Ausbeute (bezogen auf das *(E/Z)-Oximgemisch*): 21%, Smp.  $136^\circ$ . – IR.: 3442, 3414, 3330 (NH); 1770 (C=O, Ester); 1620 (C=N); 1586, 1570, 1553, 1480 (Aromat, Heteroaromat); 1239 (C–O-, Ester); 865 (2 benachbarte arom. H); 768 (2-Pyridyl). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 (*t*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 4,26 (*qa*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 6,18 (*s*,  $\text{H}_2\text{N}$ ); 6,65 (*d*,  $\text{H-C}(3)$ ); 6,70 (*d*,  $\text{H-C}(6)$ ); 7,21 ( $d \times d$ ,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 7,35–8,00 (*m*,  $\text{H-C}(3')$ ,  $\text{H-C}(4')$ ,  $\text{H-C}(5')$ ); 8,75 (*m*,  $\text{H-C}(6')$ ). –  $\text{MS}$ : 363 (9,  $M^+$ , 1 Br), 345 (6, 1 Br), 274 (46, 1 Br), 273 (100, 1 Br), 194 (23), 79 (39), 78 (64), 46 (8), 45 (19), 44 (42), 31 (26).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$  (364,20) Ber. C 49,47 H 3,87 N 11,54% Gef. C 49,35 H 3,96 N 11,51%

1.2.3. *5-Chlor-2-(dimethylamino)benzophenon-(E) oder (Z)-O-(äthoxycarbonyl)oxim ((E)-1d)<sup>1</sup>*. Herstellung analog derjenigen von *(E)-1b*, aber Reinigung nur durch Kristallisation aus Äthanol/Aceton 12:1. Ausbeute: 62%, Smp.  $122,5^\circ$ . – IR.: 2794 (N–CH<sub>3</sub>); 1786 (C=O, Ester); 1591, 1569, 1491, 1480 (Aromaten); 1332 (C–O, Ester); 815 (2 benachbarte arom. H); 768, 695 (monosubst. Benzol). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,32 (*t*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2,65 (*s*,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ); 4,31 (*qa*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 6,98 (*d*,  $\text{H-C}(3)$ ); 7,1 (*d*,  $\text{H-C}(6)$ ); 7,35 ( $d \times d$ ,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 7,33–7,70 (*m*, arom. H). –  $\text{MS}$ : 346 (30,  $M^+$ , 1 Cl), 257 (100, 1 Cl), 255 (55, 1 Cl), 242 (33, 1 Cl), 207 (20), 193 (15), 179 (16), 91 (16), 77 (12).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$  (346,81) Ber. C 62,34 H 5,52 N 8,08% Gef. C 62,25 H 5,50 N 8,06%

1.3. *Herstellung der (Z)-O-(Äthoxycarbonyl)oxime ((Z)-1)*. – 1.3.1. *2-Amino-5-chlorbenzophenon-(Z)-O-(äthoxycarbonyl)oxim ((Z)-1a)*. Herstellung nach [9], Smp.  $148^\circ$  ([9]: 149–151°).

1.3.2. *5-Chlor-2-(methylamino)benzophenon-(Z)-O-(äthoxycarbonyl)oxim ((Z)-1b)*. Herstellung analog derjenigen von *(E)-1b*, dagegen gereinigt wie bei *(E)-1d*. Ausbeute: 48%, Smp. 178–179°. – IR.: 3418 (NH); 1776 (C=O, Ester); 1600, 1573, 1510, 1480 (Aromaten); 1244 (C–O-, Ester); 863, 805 (2 benachbarte arom. H); 771, 696 (monosubst. Benzol). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 1,23 (*t*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 2,65 (*d*,  $J=5$ ,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ); 4,25 (*qa*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 5,18 (*qa*,  $J=5$ ,  $\text{HN}$ ); 6,74 (*d*,  $\text{H-C}(3)$ ); 6,98 (*d*,  $\text{H-C}(6)$ ); 7,37 ( $d \times d$ ,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 7,54 ( $\sim s$ , arom. H). –  $\text{MS}$ : 332 (31,  $M^+$ , 1 Cl), 286 (5, 1 Cl), 243 (85, 1 Cl), 241 (100, 1 Cl), 228 (24, 1 Cl), 165 (28, 1 Cl), 77 (26), 44 (15), 31 (10).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$  (332,79) Ber. C 61,36 H 5,15 N 8,42% Gef. C 61,51 H 5,13 N 8,47%

1.3.3. *(2-Amino-5-bromphenyl)-(2-pyridyl)keton-(Z)-O-(äthoxycarbonyl)oxim ((Z)-1c)*. Eine Lösung von 29,2 g (0,10 mol) *2-Amino-5-bromphenyl(2-pyridyl)keton-(E)/(Z)-oximgemisch* in 400 ml Toluol/Äthanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde gleichzeitig mit 30,6 g (0,30 mol) Triäthylamin während 30 Min. in eine auf  $0^\circ$  gekühlte und kräftig gerührte Lösung von 102,5 g (1,04 mol) Phosgen in 200 ml Toluol eingetropfelt. Der nach dem Abdampfen verbleibende Rückstand wurde mit Essigsäureäthylester/Diäthyläther warm extrahiert und der Extrakt 2mal aus diesem Lösungsmittelgemisch kristallisiert. Ausbeute: 38,5%, Smp. 146–147°. – IR.: 3490, 3392 (NH); 1778 (C=O, Ester); 1635 (C=N); 1609, 1566, 1490 (Aromat, Heteroaromat); 1240 (C–O-, Ester); 865 (2 benachbarte arom. H); 775 (2-Pyridyl). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,3 (*t*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 3,78 (*s*,  $\text{H}_2\text{N}$ ); 4,33 (*qa*,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ); 6,68 (*d*,  $\text{H-C}(6)$ ); 7,08 (*d*,  $\text{H-C}(3)$ ); 7,30 ( $d \times d$ ,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ ,  $\text{H-C}(4)$ ); 7,4–8,06 (*m*,  $\text{H-C}(3')$ ).

H–C(4') und H–C(5'')); 8,66 (*m*, H–C(6')). – MS.: 363 (11,  $M^+$ , 1 Br), 274 (67, 1 Br), 273 (56, 1 Br), 259 (7, 1 Br), 247 (10, 1 Br), 195 (27), 194 (26), 79 (82), 78 (100), 46 (5), 45 (16), 44 (38), 3 (36).

$C_{15}H_{14}BrN_3O_3$  (364,20) Ber. C 49,47 H 3,87 N 11,54% Gef. C 49,32 H 3,95 N 11,55%

**2. Synthese der 3,1,4-Benzoxadiazepin-2(1H)-one 3.** – 2.1. *7-Chlor-5-phenyl-3,1,4-benzoxadiazepin-2(1H)-on (3a)*. Herstellung nach [9], Smp. 194° ([9]: 195°).

2.2. *7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-3,1,4-benzoxadiazepin-2(1H)-on (3b)*. Eine Lösung von 2,6 g (0,01 mol) *5-Chlor-2-(methylamino)benzophenon-(Z)-oxim* und 2,18 g (0,022 mol) Triäthylamin in 60 ml Toluol wurde innert 30 Min. bei 5–10° unter Rühren tropfenweise mit 25 ml einer 4proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt und anschliessend 1 Std. bei RT. gerührt. Der nach dem Abdampfen verbleibende Rückstand wurde in 100 ml  $CH_2Cl_2$  aufgenommen und diese Lösung einmal mit 100 ml Wasser gewaschen. Nach Abtrennung und Trocknen der organischen Phase wurde diese eingedampft und Diäthyläther zugegeben. Die dabei kristallin ausfallende Substanz wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert: Ausbeute: 35%, Smp. 155–156°. – IR.: 1740 (C=O, Carbamat); 1604, 1574, 1560, 1489 (Aromaten); 1265 (C–O, Ester); 858, 826 (2 benachbarte arom. H); 749, 701 (monosubst. Benzol). –  $^1H$ -NMR. (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 3,45 (*s*,  $CH_3N$ ); 7,2–7,7 (*m*, darin eingeschlossen 7,54,  $\sim s$ , arom. H). – MS.: 286 (6,  $M^+$ , 1 Cl), 242 (100, 1 Cl), 241 (45, 1 Cl), 214 (6, 1 Cl), 205 (10, 1 Cl), 165 (10, 1 Cl), 77 (23), 44 (18).

$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$  (286,72) Ber. C 62,84 H 3,87 N 9,77% Gef. C 62,72 H 3,76 N 9,99%

2.3. *7-Brom-5-(2-pyridyl)-3,1,4-benzoxadiazepin-2(1H)-on (3c)*. In einer Lösung von 8,7 g (0,03 mol) *(2-Amino-5-bromphenyl)-(2-pyridyl)keton-(Z)-oxim* in 300 ml  $CH_2Cl_2$  und 50 ml 1,4-Dioxan wurden durch intensives Rühren 12,6 g (0,12 mol) pulverisiertes, wasserfreies  $Na_2CO_3$  aufgeschlämmt. Zu dieser Suspension wurde innert 20 Min. bei –15° tropfenweise eine 20proz. Lösung von Phosgen (*ca.* 0,06 mol) in Toluol gegeben. Der beim Abnutschen der Reaktionslösung auf dem Filter verbleibende feste Rückstand enthielt das Produkt **3c** und anorganische Salze, welche durch Waschen mit Wasser entfernt wurden. Das rohe **3c** wurde bei 50° in 1,4-Dioxan gelöst, aus dem es beim Abkühlen erst nach Zugabe von Diäthyläther in zwei Fraktionen kristallisierte: **4c** (62,3%), Smp. 256° (ab 208° beginnende Zersetzung). – IR.: 3244, 3160 (NH); 1750 (C=O, Carbamat); 1605, 1564, 1490 (Aromaten); 1233 (C–O–, Ester); 815 (2 benachbarte arom. H); 792 (2-Pyridyl). –  $^1H$ -NMR. (80 MHz,  $D_6$ -DMSO): 7,21 (*d*, H–C(3)); 7,40 (*d*, H–C(6)); 7,78 (*d* × *d*,  $J(6,4)=J(4,6)=2,5$ ,  $J(4,3)=J(3,4)=9$ , H–C(4)); 7,45–8,07 (*m*, H–C(3'), H–C(4') und H–C(5'')); 8,67 (*d* × *d* × *d*, H–C(6')); 10,85 (*s*, NH). – MS.: 317 (5,  $M^+$ , 1 Br), 301 (26, 1 Br), 288 (11, 1 Br), 275 (100, 1 Br), 273 (67, 1 Br), 222 (25), 194 (32), 166 (19), 79 (28), 78 (49), 44 (35).

$C_{13}H_{18}BrN_3O_2$  (318,13) Ber. C 49,08 H 2,53 N 13,21% Gef. C 49,16 H 2,74 N 13,20%

**3. Photochemische Herstellung der 1H-Indazole 2.** – 3.1. *5-Chlor-3-phenyl-1H-indazol (2a)*. – Aus (**Z**)-**1a** mit  $\lambda > 300$  nm: 5 g (0,016 mol) waren nach 75 Min. umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Diäthyläther kristallisiert. Ausbeute: 69,7%.

Aus **3a** mit  $\lambda > 300$  nm: 0,82 g (0,003 mol) waren nach 45 Min. umgesetzt. Hier wurde aus Essigester/Hexan kristallisiert. Ausbeute: 74,5%, Smp. 131°. – IR.: 3184 (NH); 1514, 1482 (Aromaten); 793 (2 benachbarte arom. H); 739, 689 (monosubst. Benzol). –  $^1H$ -NMR. (80 MHz,  $D_6$ -DMSO): 7,37–8,16 (*m*, arom. H); 14,65 (*br*, HN). – MS.: 228 (100,  $M^+$ , 1 Cl), 77 (25).

$C_{13}H_9ClN_2$  (228,68) Ber. C 68,28 H 3,97 N 12,25% Gef. C 68,15 H 4,06 N 12,14%

3.2. *5-Chlor-1-methyl-3-phenyl-1H-indazol (2b)*. Aus (**E**)-**1b** mit  $\lambda > 300$  nm: 5 g (0,015 mol) (**E**)-**1b** waren nach 69 Min. umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Diäthyläther kristallisiert. Ausbeute: 72%.

Aus (**Z**)-**1b** mit  $\lambda > 300$  nm: 5 g (0,015 mol) (**Z**)-**1b** waren nach 40 Min. umgesetzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 72%.

*Aus (Z)-1b* mit  $\lambda > 400$  nm: 4 g (0,012 mol) *(Z)-1b* waren nach 120 Min. umgesetzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 96%.

*Aus 3b* mit  $\lambda > 300$  nm: 1 g (0,0035 mol) waren nach 120 Min. umgesetzt. Hier wurde der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand an Kieselgel mit Cyclohexan/Diäthyläther 1:1 chromatographiert. Ausbeute: 71%, Smp. 81–82°. – IR.: 1610, 1605, 1520, 1490 (Aromaten); 827, 810 (2 benachbarte arom. H); 776, 703 (monosubst. Benzol). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,04 (s,  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 7,28–8,00 (m, arom. H). – MS.: 242 (100,  $M^+$ , 1 Cl), 214 (5, 1 Cl), 165 (7, 1 Cl), 163 (8, 1 Cl), 77 (17).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$  (242,71) Ber. C 69,28 H 4,57 N 11,54% Gef. C 69,14 H 4,64 N 11,51%

3.3. *5-Brom-3-(2-pyridyl)-1H-indazol (2c)*. *Aus (E)-1c* mit  $\lambda > 300$  nm: 5 g (0,014 mol) waren nach 45 Min. umgesetzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Essigsäureäthylester/Hexan kristallisiert. Ausbeute: 80%.

*Aus (Z)-1c* mit  $\lambda > 300$  nm: 5 g (0,014 mol) waren nach 40 Min. umgesetzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 80%.

*Aus (Z)-1c* mit  $\lambda > 400$  nm: 5 g (0,014 mol) waren nach 230 Min. umgesetzt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 85%.

*Aus 3c* mit  $\lambda > 300$  nm: 0,96 g (0,003 mol) waren nach 20 Min. umgesetzt. Hier wurde aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton kristallisiert. Ausbeute: 83,7%, Smp. 228° – IR.: 3154 (NH); 1598, 1575, 1564, 1512 (Aromat, Heteroaromat); 800 (2 benachbarte arom. H); 760 (2-Pyridyl). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ): 7,28 (m, H–C(5')); 7,47 (m, H–C(3), H–C(4)); 7,80, 8,23, 8,75 (3m, H–C(4'), H–C(3'), H–C(6')); 8,98 (m, H–C(6)); 13,0 (br., HN). – MS.: 273 (100,  $M^+$ , 1 Br); 194 (39); 166 (30); 78 (28).

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}_3$  (274,12) Ber. C 52,58 H 2,94 N 15,33% Gef. C 52,44 H 3,14 N 15,27%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. R. Newkome & D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* 31, 677 (1966).
- [2] R. Huisgen & H. Nakatan, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 573, 181 (1951).
- [3] W. Ried & R. Dietrich, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 666, 135 (1963).
- [4] K.-H. Pfoertner, J. Foricher & W. Meister, *Helv. Chim. Acta* 63, 1908 (1980).
- [5] J. G. Pritchard, G. F. Field, K. Koch, G. Raymond, L. H. Sternbach, V. Toome & S. Traiman, *Appl. Spectrosc.* 20, 363 (1966).
- [6] S. Ishikawa, H. Sakuragi, M. Yoshida, N. Inamoto & K. Tokumaru, *Chem. Letters (Japan)* 1975, 819.
- [7] M. Yoshida, H. Sakuragi, T. Nishimura, S. Ishikawa & K. Tokumaru, *Chem. Letters (Japan)* 1979, 1125.
- [8] T. Mukai, T. Kumagai, H. Saiki & Y. Kawamura, *J. Photochem.* 17, 365 (1981).
- [9] T. S. Sulkowski & S. J. Childress, *J. Org. Chem.* 27, 4424 (1962).