GIUSEPPE PALAZZO e LEANDRO BAIOCCHI

Su alcune trasposizioni nella serie dell'indazolo

Nota I. - 1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo (*)

Riassunto : L'*1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo* (I) traspone per riscaldamento in *1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one* (II). Per ulteriore riscaldamento si elimina cloruro di benzile e si forma *1,2-diidro-9-oxo-3H,9H-pirazolo [1,2-a] indazolo* (V). Una trasformazione analoga si osserva anche per l'*1-benzil-3-(3-bromopropossi)-1H-indazolo* (VIII). Sono stati isolati i derivati ciclici quaternari intermedi di queste reazioni, per cui è stato proposto un meccanismo. *L'1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo* (X) subisce d'altra parte una trasposizione di Claisen a *1-benzil-2-allil-indazolin-3-one* (XI).

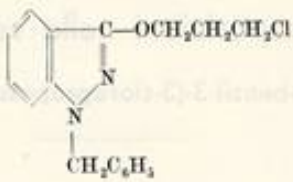
Résumé : Le *benzyl-1-(chloropropoxy-3)-3-1H-indazole* (I) transpose par chauffage en *benzyl-1-(chloropropyl-3)-2-indazolinone-3* (II). Par ultérieur chauffage on a élimination de chlorure de benzyle et formation du *dihydro-1,2-oxo-9-3H, 9H-pyrazolo [1,2-a] indazole* (V). Une transformation analogue est observée aussi pour le *benzyl-1-(bromopropoxy-3)-3-1H-indazole* (VIII). Les dérivés cycliques quaternaires intermédiaires de ces réactions on été isolés, et on a proposé un mécanisme pour les transpositions observées. Le *benzyl-1-allyloxy-3-1H-indazole* (X) subit d'autre part une transposition de Claisen en *benzyl-1-allyl-2-indazolinone-3* (XI).

Summary : *1-benzyl-3-(3-chloropropoxy)-1H-indazole* (I) rearranges by heating to *1-benzyl-2-(3-chloropropyl)-indazolin-3-one* (II). By further heating benzyl chloride is eliminated and *1,2-dihydro-9-oxo-3H, 9H-pyrazolo [1,2-a] indazole* is formed. A similar transformation is observed also for *1-benzyl-3-(3-bromopropoxy)-1H-indazole* (VIII). The intermediate quaternary cyclic derivatives of these reactions were isolated and a mechanism was proposed for the rearrangements observed. *1-benzyl-3-allyloxy-1H-indazole* (X) undergoes on the other hand a Claisen rearrangement to *1-benzyl-2-allyl-indazolin-3-one* (XI).

(*) Memoria presentata dall'Accademico Domenico Marotta.

Nel corso dei nostri studi sugli indazoli, che hanno portato alla realizzazione della benzidamina (*), abbiamo osservato alcune interessanti trasposizioni dell'1-benzil-3-(3-cloropropossi)- e dell'1-benzil-3-(3-ossipropossi)1H-indazolo.

L'*1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo* (I) è menzionato in un recente lavoro (1) come un prodotto bollente a 200° a 1 mm e che fonde a 70-1°. Questi dati sono erronei e in particolare il metodo indicato per preparare l'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo da 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo e clorobromopropano non conduce a quella sostanza.



(I)

Allo scopo di mettere a punto un metodo valido di preparazione di (I), abbiamo studiato anzitutto l'alchilazione dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo con alogenuri alchilici più semplici, come lo ioduro d'etile e il bromuro di propile, seguendo l'andamento della reazione in cromatografia su strato sottile e stabilendo la natura dei prodotti alchilati in base al loro spettro IR (presenza o assenza di bande nella regione del carbonile).

Avevamo infatti già visto che la metilazione con diazometano dava una miscela di 1-benzil-2-metil-indazolin-3-one e di 1-benzil-3-metossi-1H-indazolo (2), mentre altri Autori (3) avevano osservato indipendentemente che la reazione con clorobasi portava alla contemporanea alchilazione in posizione 3 e in posizione 2.

Le nostre prove preliminari hanno confermato che anche con ioduro d'etile e con bromuro di propile si ottengono generalmente miscele di prodotti sostituiti all'ossigeno e all'azoto: tuttavia condizioni di reazione più blande (in alcol metilico o etilico per tempi brevi) favoriscono l'alchilazione all'ossigeno.

Abbiamo quindi condotto la reazione tra sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo ed eccesso di clorobromopropano in alcol etilico fino a reazione neutra, il che richiede meno di un'ora. L'esame della miscela di reazione in cromatografia su strato su gel di silice ha messo in evidenza che in queste condizioni si ottiene praticamente un solo derivato. Esso però si altera in distillazione e deve essere purificato per cromatografia su colonna di allumina o tramite il cloridrato cristallino. I valori analitici corrispondono a quelli calcolati per un cloropropilderivato dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo, e lo spettro IR, caratterizzato da una banda assai intensa intorno a 1530 cm^{-1} (C=N) e dalla completa assenza di banda carbonilica intorno a 1650 cm^{-1}, consente l'assegnazione della formula (I). La purezza del nostro 1-ben-

(*) 1-benzil-3-(3-dimetilaminopropossi)-1H-indazolo, Tantum (R) Angelini.

zil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo è stata controllata per cromatografia su strato sottile su gel di silice usando come eluenti sia una miscela 9 : 1 di acetato di etile — trietilamina, sia una miscela 1 : 1 di acetato di etile — cicloesano, e come rivelatore la luce ultravioletta. In effetti tutti i derivati indazolici sono più o meno fluorescenti, per cui esponendoli ai raggi ultravioletti se ne evidenziano bene anche quantità assai piccole.

L'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo è stato quindi sottoposto a riscaldamento a diverse temperature e l'andamento delle trasformazioni subite è stato seguito in cromatografia su strato sottile e all'infrarosso. Per riscaldamento della sostanza a 130° già dopo due ore è presente una discreta quantità di un nuovo prodotto (II) (Rf 0,5 contro 0,9 di [I] in acetato di etile-cicloesano) il cui spettro IR presenta un'intensa banda nella regione del carbonile e insieme la scomparsa della banda a 1530 cm^{-1}. La trasformazione procede nel tempo e dopo dieci ore la sostanza di partenza rappresenta solo una piccola percentuale della miscela. Accanto a (I) e a (II) la cromatografia rivela altre due macchie : la prima, che non si muove con nessuno dei due eluenti impiegati, è verosimilmente il prodotto intermedio della trasformazione di (I) in (II), mentre la seconda anch'essa assai vicina al punto di partenza, è costituita invece da un prodotto di degradazione termica di (II).

Per sintesi indipendente secondo lo schema riportato nella Fig. 1 si è provato che a (II) compete la struttura di *1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one*. L'acrilato di etile reagisce con l'1-benzil-3-ossi-IH-indazolo per dare con ottima resa l'*estere etilico dell'acido* β-[(*1-benzil-indazolin-3-on*)-*2-il*]-*propionico* (III) che viene poi ridotto al corrispondente alcol (IV) con idruro di litio e alluminio. Con cloruro di tionile si ottiene infine una sostanza identica a quella derivante dalla trasformazione di (I).

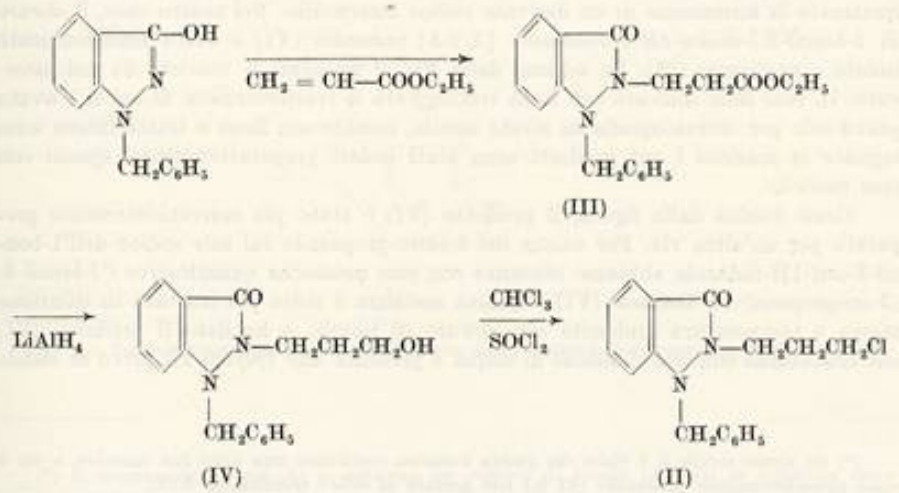
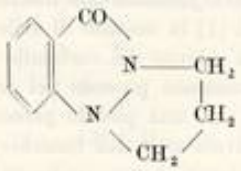


Fig. 1. - Schema della sintesi indipendente dell'1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one.

Se l'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo viene riscaldato a 180°, il prodotto isolato in maggior quantità non è più (II) bensì un solido a p.f. 190°, che sublima e la cui analisi corrisponde a una formula $C_{10}H_{10}N_2O \cdot HCl$. Da questo si ricava facilmente la base corrispondente. Essa presenta uno spettro UV tipico degli 1,2-dialchil-indazolin-3-oni e uno spettro IR in CCl_4 sprovvisto delle bande NH e C=N e con un'intensa banda carbonilica a 1675 cm^{-1}. Questi dati consentono di assegnare al prodotto la struttura (v) di *1,2-diidro-9-oxo-3H, 9H-pirazolo [1,2-a] indazolo* (*).



(V)

Anche lo spettro NMR in $CDCl_3$ è in accordo con questa formula.

La sostanza (V) è stata poi ottenuta quantitativamente nella distillazione dell'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo a pressione ridotta. Si rileva prima la formazione di cloruro di benzile, mentre successivamente distilla il pirazolo [1,2-a] indazolo che solidifica nel pallone di raccolta.

Per quanto concerne il meccanismo della trasposizione, si deve assumere che esso sia simile a quello di alcuni esempi riportati in letteratura (4, 5, 6) per cui è ipotizzata la formazione di un derivato ciclico intermedio. Nel nostro caso, il *cloruro di 5-benzil-2,3-diidro-4H-1,3-ossazino [3, 2-b] indazolio* (VI) è stato effettivamente isolato e analizzato (**). Lo schema della Fig. 2 riassume le reazioni da noi osservate. In esso sono indicate con linea tratteggiata le trasformazioni di cui si è avuto prova solo per cromatografia su strato sottile, mentre con linea a tratto intero sono segnate le reazioni i cui prodotti sono stati isolati preparativamente, spesso con rese teoriche.

Come risulta dalla figura, il prodotto (VI) è stato più convenientemente preparato per un'altra via. Per azione del 3-cloro-propanolo sul sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo abbiamo ottenuto con rese pressoché quantitative l'*1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo* (VII). Questa sostanza è stata poi trattata in soluzione eterea a temperatura ambiente con cloruro di tionile, e ha dato il prodotto (VI) che cristallizza con due molecole di acqua e presenta uno spettro IR privo di bande

(*) Su strato sottile si è visto che questa sostanza costituisce una delle due macchie a cui è stato precedentemente accennato (Rf 0,1 con acetato di etile : trietilamina 9 : 1).

(**) Su strato sottile si è visto che questa sostanza costituisce la quarta ed ultima macchia a cui è stato precedentemente accennato.

carboniliche in accordo con la struttura assegnata. Per riscaldamento di (VI), come indicato nello schema, si ottiene con ottima resa l'*1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one* (II) (*).

Trasformazioni qualitativamente, anche se non quantitativamente, simili si sono osservate per riscaldamento di (I) anziché da solo, in vari solventi, a pH acidi, neutri e perfino debolmente alcalini.

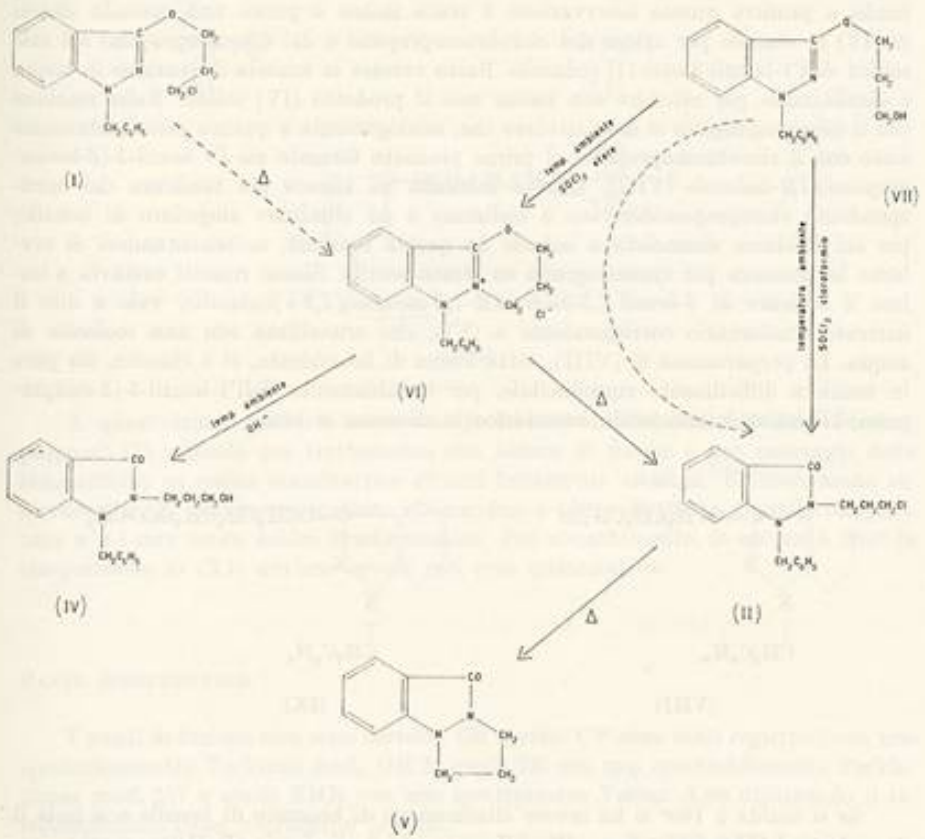
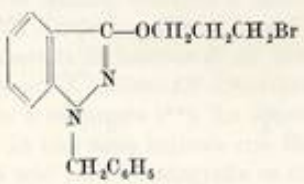


Fig. 2. - Schema riassuntivo delle trasposizioni dell'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo.

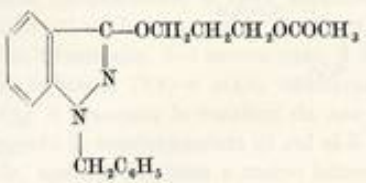
(*) È interessante il fatto che la reazione del cloruro di tionile su (VII) in soluzione cloroformica anziché eterea e sempre a temperatura ambiente procede oltre la formazione del composto ciclico (VI) e conduce direttamente a (II).

Per quanto concerne il meccanismo di apertura dell'anello ossazinico è da ritenere che esso consista in un attacco anionico del cloro sull'atomo di carbonio 6 di quel nucleo. Si ha così rottura del legame tra quell'atomo di carbonio e l'ossigeno, mentre si riforma una catena 3-cloropropilica legata all'azoto in posizione 2 del nucleo indazolico.

Un attacco anionico con meccanismo analogo avviene anche a freddo per azione della soda in soluzione acquosa. In queste condizioni il quaternario (VI) è trasformato quantitativamente in *1-benzil-2-(3-ossipropossi)-indazolin-3-one* (IV). Mettendo a profitto questa osservazione è stata messa a punto una comoda sintesi di (IV) in etanolo per azione del clorobromopropano o del dibromopropano sul sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo. Basta versare la miscela di reazione in acqua e alcalinizzare per ottenere con buone rese il prodotto (IV) solido. Nella reazione con il dibromopropano si deve ritenere che, analogamente a quanto precedentemente visto con il clorobromopropano, il primo prodotto formato sia l'*1-benzil-3-(3-bromopropossi)-1H-indazolo* (VIII). Questa sostanza ha ancora più tendenza del corrispondente cloropropossiderivato a ciclizzare e ad eliminare alogenuro di benzile, per cui abbiamo rinunciato a isolarlo da questa reazione, accontentandoci di svelarne la presenza per cromatografia su strato sottile. Siamo riusciti tuttavia a isolare il *bromuro di 5-benzil-2,3-diidro-4H-1,3-ossazino[3,2-b]indazolio*, vale a dire il derivato quaternario corrispondente a (VI), che cristallizza con una molecola di acqua. La preparazione di (VIII), sotto forma di bromidrato, ci è riuscita, sia pure in maniera difficilmente riproducibile, per riscaldamento dell'1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo con acido bromidrico in diossano a b.m.



(VIII)

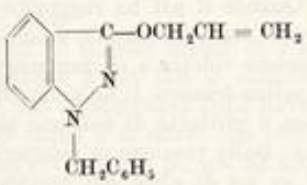


(IX)

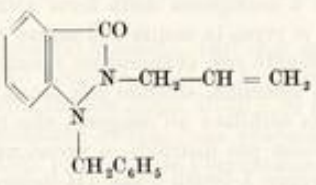
Se si scalda a 160° si ha invece eliminazione di bromuro di benzile e si isola il *bromidrato dell'1,2-diidro-9-oxo-3H, 9H-pirazolo[1,2-a]indazolo* (V HBr), mentre impiegando come solvente l'acido acetico si ottiene l'*1-benzil-3-(3-acetossipropossi)-1H-indazolo* (IX).

Oltre alle trasposizioni fin qui menzionate, abbiamo osservato anche una trasformazione dell'*1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo* (X) in *1-benzil-2-allil-indazolin-3-one* (XI) per azione del calore. Essa rientra nel quadro delle trasposizioni di CLAISEN in sistemi eterociclici azotati, di cui sono noti parecchi esempi (7), nessuno dei quali però nella serie indazolica. La sostanza (X) è stata preparata per azione del bromuro

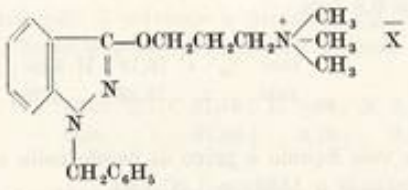
di allile sul sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo, ma anche per decomposizione termica dell'*idrossido di 3-(1-benzil-indazol-3-il-propossi)-trimetilammonio* (XII, X=OH).



(X)



(XI)



(XII)

A quest'ultimo prodotto si accede facilmente dall'1-benzil-3-(3-dimetilamino-propossi)-1H-indazolo per trattamento con ioduro di metile e per passaggio dello iodometilato su resina scambiatrice di ioni fortemente alcalina. È interessante osservare che (X) può essere scaldato almeno fino a 170° e distillato a quella temperatura a 0,4 mm senza subire trasformazioni. Per riscaldamento di un'ora a 200° la trasposizione in (XI) avviene invece con resa quantitativa.

PARTE SPERIMENTALE.

I punti di fusione non sono corretti. Gli spettri UV sono stati registrati con uno spettrofotometro Beckman mod. DK 2, quelli IR con uno spettrofotometro Perkin-Elmer mod. 237 e quelli NMR con uno spettrometro Varian A 60 utilizzando il tetrametilsilano come riferimento interno.

Le cromatografie su strato sottile sono state eseguite su gel di silice (GF_{254} « Merck »): generalmente l'eluente usato è stato una miscela 1 : 1 di cicloesano e acetato di etile, e le macchie sono state rivelate con una lampada UV « Short Wave ». In queste condizioni gli alogenopropilderivati dell'1-benzil-indazolone sostituiti all'ossigeno in posizione 3 mostrano tutti Rf 0,5, mentre quelli sostituiti all'azoto in posizione 2 mostrano Rf 0,9.

Le cromatografie su colonna sono state eseguite su allumina Merck preparata secondo BROCKMANN e di grado di attività II, III.

Alchilazione dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo con alogenuri alchilici.

Un equivalente di sale sodico dell'1- benzil-3-ossi-1H-indazolo e un equivalente di alogenuro alchilico in etanolo o metanolo anidri vengono scaldati sotto agitazione fino a scomparsa della forte alcalinità. Quando il pH ha raggiunto il valore di circa 8 si versa in acqua e si estrae con etere. Si secca su Na_2SO_4 anidro, si allontana il solvente con evaporatore rotante a pressione ridotta e si cromatografa l'olio residuo su allumina, eluendo con esano. Nella prima frazione si isola allo stato puro la sostanza alchilata all'ossigeno, che costituisce il prodotto di reazione più abbondante e viene poi distillato a pressione ridotta. Dalla reazione si recupera in ogni caso parecchio 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo (Rf su gel di silice con acetato d'etile : trietilamina 9 : 1 = 0,3).

L'1-benzil-3-etossi-1H-indazolo (ottenuto impiegando etanolo a ricadere e ioduro d'etile) bolle a 155° a 0,8 mm.

Analisi :

	trov. % :	C	76,10 ;	H	6,50 ;	N 10,92 ;
per $C_{16}H_{16}N_2O$	calc. :		76,16 ;		6,39 ;	11,10.

Lo spettro IR in velo liquido è privo di bande nella regione carbonilica e presenta la banda più intensa a 1530 cm^{-1} (C=N).

L'*1-benzil-3-propossi-1H-indazolo* (ottenuto impiegando etanolo a ricadere e bromuro di propile) bolle a 162° a 0,8 mm.

Analisi :

	trov. % :	N	10,54 ;
per $C_{17}H_{18}N_2O$	calc. :		10,52.

Lo spettro IR in velo liquido è privo di bande nella regione carbonilica e presenta la banda più intensa a 1530 cm^{-1} (C=N).

L'*1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo* (X) (ottenuto impiegando metanolo a temperatura ambiente e bromuro di allile) bolle a 170° a 0,4 mm.

Analisi :

	trov. % :	C	77,60 ;	H	6,21 ;	N 10,68 ;
per $C_{17}H_{16}N_2O$	calc. :		77,25 ;		6,10 ;	10,60.

Lo spettro IR in velo liquido è privo di bande nella regione carbonilica e presenta la banda più intensa a 1530 cm^{-1} (C=N).

1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo (I).

Parecchi tentativi di preparare questa sostanza secondo il metodo accennato nel lavoro menzionato (1) e più esaurientemente descritto nel brevetto spagnolo 325.161 sono falliti. In quelle condizioni (impiego come solvente dell'alcol butilico, tempi di reazioni superiori a 8 ore, distillazione dell'estratto etereo della miscela di reazione), il prodotto che si isola in maggior quantità è l'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo. Sono presenti in piccole quantità anche i prodotti di degradazione termica

dell'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo, mentre non si isolano né il prodotto a p.f. 144°, né quello a p.f. 70°, che, secondo l'Autore, dovrebbe essere l'1-benzil-3-(3-cloropropossi)1H-indazolo.

Per preparare l'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo autentico conviene operare come segue:

Grammi 25 di sale sodico di 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo, cm^3 10,6 di 1-cloro-3-bromopropano e cm^3 150 di etanolo assoluto vengono scaldati a ricadere sotto agitazione fino a scomparsa della forte alcalinità iniziale (circa 40-50'). Si raffredda, si versa in acqua e si estrae con etere. La soluzione eterea viene evaporata in un evaporatore rotante con pompa ad acqua a b.m., prolungando l'operazione in modo da eliminare completamente il clorobromopropano. Il residuo pesa g 25. Grammi 10 di questo residuo vengono cromatografati su una colonna di g 200 di ossido di alluminio eluendo con una miscela di cm^3 450 di tetracloruro di carbonio ed esano nel rapporto 4 : 1. Allontanando il solvente a pressione ridotta, si ottengono g 7 di un olio costituito da *1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo* (I), puro.

Analisi:

	trov. % :	C	67,76 ;	H	5,96 ;	N	9, 08 ;	Cl 12,00 ;
per $C_{17}H_{17}ClN_2O$	calc. :		67,88 ;		5,70 ;		9,32 ;	11,79.

Spettro IR (velo liquido) 3060, 3030, 2960, 1620, 1580, 1530 v.s., 1495 s., 1470, 1445 s., 1430, 1370 s., 1350 s., 1300, 1255, 1190, 1140, 1100, 1050, 1000, 770, 740 s., 700 s., 650 cm^{-1}.

Rf (su gel di silice con acetato d'etile : trietilamina 9 : 1) = 0,8.

Il cloridrato, preparato con etere cloridrico, mostra p.f. 110-2°.

Analisi:

	trov. % :	Cl ione	10,53 ;		
per $C_{17}H_{17}ClN_2O.HCl$	calc. :		10,51.		

Estere etilico dell'acido β[(1-benzil-indazolin-3-on)-2-il]-propionico (III).

Si scalda per 24 ore sotto agitazione in un bagno mantenuto a 110° una miscela di g 22 di 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo, g 20 di acrilato d'etile, g 0,02 di idrochinone e g 0,1 di sodio. Si aggiunge poi un piccolo quantitativo di etanolo, si diluisce con acqua, si alcalinizza con NaOH diluita e si estrae con etere. La soluzione eterea viene lavata con soda diluita, poi con acqua fino a neutralità. Si secca, si evapora il sovente e si cristallizza il residuo solido da benzolo-esano. Resa g 12. La sostanza mostra p.f. 87°.

Analisi:

	trov. % :	C	70,40 ;	H	6,44 ;	N	8,55 ;	
per $C_{19}H_{20}N_2O_3$	calc. :		70,35 ;		6,22 ;		8,64.	

Spettro IR (KBr) 3030, 2960, 2800, 1720 v.s., 1670 v.s., 1620, 1490, 1460, 1380, 1350 s., 1320 s., 1250, 1200 s., 1180 s., 1125, 1050, 1010, 950, 880, 855, 820, 795, 770 s., 755, 700 v.s., 690cm^{-1}.

1-benzil-2-(3-ossipropil)-indazolin-3-one (IV).

a) Una soluzione di g 1,5 di estere etilico dell'acido β-[(1-benzil-indazolin-3-on)-2-il]-propionico in cm³ 10 di etere anidro si aggiunge a goccia a goccia a una sospensione di mg 300 di $LiAlH_4$ in cm³ 10 di etere. Si lascia mezz'ora sotto agitazione a temperatura ambiente, si decompone l'eccesso di idruro con qualche goccia di acqua e poi con NaOH diluita, si filtra la soluzione eterea e si allontana il solvente. Il residuo, cristallizzato da acetato di etile, mostra p.f. 134°. Resa g 1.

b) cm³ 120 di 1,3-dibromopropano, g 50 di sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo e cm³ 375 di etanolo assoluto si bollono per tre ore a ricadere. Si raffredda, si versa in 2 litri di acqua e si filtra la soluzione acquosa. Per alcalinizzazione di questa soluzione si separa un abbondante precipitato che viene filtrato e cristallizzato da acetato di etile. Resa g 23. p.f. 134°.

Invece di impiegare il dibromopropano si può impiegare anche la stessa quantità di 1-cloro-3-bromopropano. L'elaborazione è identica ma la resa inferiore.

Analisi:

	trov. % :	C 72,45 ;	H 6,58 ;	N 9,99 ;
per $C_{17}H_{18}N_2O_2$	calc. :	72,32 ;	6,43 ;	9,92.

Spettro IR (KBr) 3290 s., 3050, 2940, 2880, 1640 v.s., 1615, 1480, 1450, 1440, 1400, 1360, 1330, 1270, 1310, 1150, 1060 s., 1030, 1020, 750, 700 s., 680, 640 cm^{-1}.

1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one (II).

A una soluzione di g 3,5 di 1-benzil-2-(3-ossipropil)-indazolin-3-one in cm³ 10 di cloroformio si aggiungono sotto agitazione e raffreddamento con miscela frigorifera cm³ 2 di tionile cloruro. Dopo 24 ore si riscalda brevemente a b.m., si allontana la parte volatile a pressione ridotta, e si alcalinizza il residuo. Si estrae con etere, si secca e si allontana il solvente. L'olio residuo viene cromatografato su allumina eluendo con una miscela 9 : 1 di cicloesano - acetato d'etile.

Analisi:

	trov. % :	C 67,93 ;	H 5,81 ;	N 11,87 ;
per $C_{17}H_{17}ClN_2O$	calc. :	67,88 ;	5,70 ;	11,79.

Spettro IR (velo liquido) 3060, 3030, 2920, 2850, 1670 v.s., 1620, 1500, 1480, 1460, 1450, 1320, 1260, 1150, 1020, 820, 750 s., 700, 680 cm^{-1}.

1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo (VII).

Grammi 5 di sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo e cm³ 50 di 3-cloropropanolo si fanno bollire a ricadere tre ore sotto agitazione. Si raffredda e si versa la soluzione in cm³ 200 di NaOH N. Si estrae con etere l'olio separatosi, si secca e si elimina il solvente. Distillando il residuo a pressione ridotta si recupera prima un po' di 3-cloropropanolo e si ottengono quindi a 204° e 0,8 mm g 12 di sostanza che

solidifica nel pallone di raccolta. Dopo cristallizzazione da esano-acetato d'etile l'1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo mostra p.f. 67-68°.

Analisi:

	trov. % :	C	72,32 ;	H	6,56 ;	N	10,23 ;
per $C_{17}H_{18}N_2O_2$	calc. :		72,32 ;		6,43 ;		9,92.

Lo spettro IR in nujol è privo di bande carboniliche e mostra le bande più intense a 3360 (OH) e a 1530 (C=N) cm^{-1}. Il cloridrato mostra p.f. 134°.

Analisi:

	trov. % :	Cl ione	10,98 ;	
per $C_{17}H_{19}ClN_2O_2$	calc. :		11,12.	

Rf (su gel di silice con acetato d'etile : trietilamina 9 : 1) = 0,4.

Cloruro di 5-benzil-2,3-diidro-(4H)-1,3-ossazino[3,2-b]indazolio (VI).

A una soluzione di g 5 di 1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo in cm^3 150 di etere anidro si aggiungono a goccia a goccia a temperatura ambiente e sotto agitazione cm^3 3 di $SOCl_2$ in circa 10'. Si agita ancora per un'ora, si decanta l'etere e si riprende il residuo gommoso con acetato d'etile e qualche goccia di alcol assoluto.

Si ottiene così un solido cristallino che viene filtrato, sciolto in poca acqua e trattato per un'ora sotto agitazione con g 10 di resina scambiatrice di ioni « mediamente alcalina » Merck. Si filtra e si evapora la soluzione acquosa a 50° in evaporatore rotante. Il residuo solido cristallino viene seccato per 24 ore in essiccatore sotto vuoto. La sostanza mostra p.f. 100-2°.

Analisi:

	trov. % :	C	60,61 ;	H	6,63 ;	N	7,97 ;	Cl	10,66 ;
per $C_{17}H_{17}ClN_2O.2\,H_2O$	calc. :		60,62 ;		6,29 ;		8,32 ;		10,53.

Spettro IR (in KBr): 3480 s., 3400, 3040, 2970, 1625, 1600 s., 1580, 1520, 1450 s., 1425, 1350, 1320, 1290, 1280, 1260, 1220, 1200, 1180, 1160, 1060, 940, 800, 770, 755 s., 705 s., 650 cm^{-1}.

1,2-diidro-9-oxo-3H, 9H-pirazolo [1,2-a]indazolo (V).

a) Grammi 25 di sale sodico di 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo, cm^3 60 di 1-bromo-3-cloropropano e cm^3 175 di etanolo assoluto si bollono a ricadere sotto agitazione per circa 40-50'. Si versa la miscela in un litro di acqua e si estrae con etere. Si allontana l'etere e si distilla il residuo. Passa prima del clorobromopropano e poi quando la temperatura del bagno giunge intorno a 150° si formano vapori lacrimogeni da attribuire alla eliminazione di cloruro di benzile. Innalzando ancora la temperatura a 185° e 0,4 mm passano g 17 di un olio che solidifica. Cristallizzata da esano-acetato d'etile e seccata a lungo sotto lampada IR questa sostanza mostra p.f. 86-7°.

Analisi:

	trov. % :	C	68,86 ;	H	5,95 ;		
per $C_{10}H_{10}N_2O$	calc. :		68,95 ;		5,79.		

b) L'1-benzil-3-(3-cloropropossi)-1H-indazolo viene tenuto per una notte alla temperatura di 180° in una provetta. Sulle pareti di questa sublima un solido incolore che, cristallizzato da acetato di etile-etanolo anidro mostra p.f. 185-90°. Questa sostanza costituisce il cloridrato dell'1,2-diidro-9-oxo-3H, 9H-pirazolo [*1,2*-a]indazolo, ed è identica al cloridrato preparato sul prodotto ottenuto col metodo *a*).

Analisi :

	trov. % :	C	56,88 ;	H	5,57 ;	N	13,30 ;	Cl 16,76 ;
per $C_{10}H_{10}N_2O.HCl$	calc. :		57,01 ;		5,26 ;		13,30 ;	16,83.

c) l'1-benzil-2-(3-cloropropil)-indazolin-3-one viene sottoposto a distillazione. Dopo eliminazione di cloruro di benzile passa una sostanza a 180° a 0,4 mm che solidifica nel pallone di raccolta. La resa è quantitativa.

Spettro IR (in CCl_4) : 2980, 2900, 1675 v.s., 1620, 1480, 1460, 1370, 1320, 1270, 1150, 1120 cm^{-1}.

Spettro UV λ_{max} 319, 239 mμ (flesso).

Spettro NMR in $CDCl_3$: un multipletto complesso tra 7,84 e 6,92 δ (4H aromatici) ; un tripletto centrato a 3,84 δ (J = 7 c/s 2H N—CH_2) ; un tripletto centrato a 3,47 δ (J = 7 c/s 2H N—CH_2) e un quintupletto centrato a 2,58 δ (J = 7 c/s 2 H CH_2—CH_2—CH_2).

Rf (su gel di silice con acetato d'etile - trietilamina 9 : 1) = 0,1.

Bromuro di 5-benzil-2,3-diidro-4H-1,3-ossazino[3,2-b]indazolio.

cm^3 120 di bromopropano, g 50 di sale sodico dell'1-benzil-3-ossi-1H-indazolo e cm^3 375 di alcol assoluto si fanno bollire a ricadere per tre ore. Si raffredda, si versa in litri 2 di acqua, si estrae la soluzione acquosa con etere e la si evapora a secchezza con evaporatore rotante a 45°. Si riprende il residuo con acetonitrile, si filtra dal bromuro sodico e si allontana il solvente. Si ripete una seconda volta questo trattamento, si cristallizza il solido residuo prima da acqua, poi da alcol assoluto. La sostanza mostra p.f. 135°.

Analisi :

	trov. % :	C	56,05 ;	H	5,18 ;	N	7,73 ;	Br ione 22,32 ;
per $C_{17}H_{17}BrN_2O.H_2O$	calc. :		56,21 ;		5,20 ;		7,71 ;	22,00.

Spettro IR (in KBr) : 3480 s., 3400, 3040, 2970, 1625, 1600 s., 1580, 1520, 1450 s., 1425, 1350, 1320, 1290, 1280, 1260, 1220, 1200, 1180, 1160, 1060, 1040, 1010, 1000, 935, 800, 770, 755 s., 705 s., 650 cm^{-1}.

1-benzil-3-(3-bromopropossi)-1H-indazolo (VIII).

Grammi 3 di 1-benzil-3-(3-ossipropossi)-1H-indazolo si sciolgono in cm^3 10 di diossano e si satura la soluzione con HBr gassoso (durante la saturazione si ha prima formazione di un precipitato che poi si ridiscioglie). Si riscalda la soluzione in tubo

chiuso per due ore a b.m. Si raffredda, si filtra il solido che si è separato e lo si cristallizza da acetonitrile. La sostanza mostra p.f. 135° ed è il bromidrato dell'1-benzil-3-(3-bromopropossi)-1H-indazolo.

Analisi :

	trov. % :	Br ione 18,84 ;	Br totale 37,01 ;
per $C_{17}H_{17}BrN_2O.HBr$	calc. :	18,75 ;	37,50.

Lo spettro IR (KBr) non presenta bande nella regione del carbonile, mentre la banda più intensa è a 1530 cm^{-1} (C=N).

Se il riscaldamento è fatto a 160° si isola invece il bromidrato di 1,2-diidro-9-oxo-3H, 9H-pirazolo [1,2-a]indazolo (V HBr) p.f. 215-7°.

Analisi :

	trov. % :	Br ione 30,96 ;
per $C_{10}H_{10}N_2O.HBr$	calc. :	31,32.

1-benzil-3-(3-acetossipropossi)-1H-indazolo (IX).

Una soluzione di g 4 di 1-benzil-3-(3-ossipropossi)1H-indazolo in cm^3 20 di acido acetico glaciale si satura con HBr gassoso. Dopo riposo di una notte si allontana il solvente a b.m. e a pressione ridotta e si versa in acqua il residuo. Si estrae con etere e si lava la soluzione con NaOH diluita e con acqua. Allontanando il solvente si ottiene un olio che distilla a 199° a 0,15 mm.

Resa g 3. Analisi :

	trov. % :	C 70,40 ;	H 6,48 ;	N 8,57 ;
per $C_{19}H_{20}N_2O_2$	calc. :	70,35 ;	6,22 ;	8,64.

Lo spettro IR presenta una banda assai intensa a 1740 cm^{-1} (CO estere), nessuna banda di CO amidico e la consueta banda assai intensa a 1530 cm^{-1} (C=N).

Ioduro di 3-(1-benzil-indazol-3-il-propossi)-trimetilammonio (XII, X=I).

A una soluzione di g 40 di 1-benzil-3-(3-dimetilaminopropossi)-1H-indazolo in cm^3 200 di etere si aggiungono g 25 di ioduro di metile. Dopo alcuni minuti di riscaldamento a 30-40° si forma un precipitato incolore che si filtra e si cristallizza da alcol-acetato di etile. p.f. 134-41°. Resa pressoché quantitativa.

Analisi :

	trov. % :	I 27,12 ;
per $C_{20}H_{26}INO_2$	calc. :	27,30.

Degradazione di Hofmann del composto ammonico quaternario (XII).

Grammi 40 di XII, (X=I) si sciolgono in miscela idroalcolica e si passano per due volte su g 180 di resina scambiatrice di ioni « fortemente alcalina » Merck. Dalla soluzione dell'idrossido quaternario si allontanano l'acqua e l'alcol con l'evaporatore rotante e si distilla poi il residuo. Si ottiene un olio che bolle a 170° a 0,4 mm.

Resa g 20. Dalla cromatografia su strato sottile e dallo spettro IR il campione risulta costituito di 1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo leggermente impuro per il corrispondente isomero all'azoto. Si cromatografa su g 300 di allumina eluendo con 1 litro di esano.

Si ottengono g 15 di prodotto puro che distilla senza trasformazione a 170° a 0,4 mm ed è identico al prodotto preparato da 1-benzil-3-ossi-1H-indazolo e bromuro di allile.

Trasposizione di Claisen dell'1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo.

L'1-benzil-3-allilossi-1H-indazolo viene riscaldato per un'ora a 200°. Per raffreddamento cristallizza una sostanza costituita da *1-benzil-2-allil-indazolin-3-one* (XI). Questa sostanza può essere cristallizzata da esano-benzolo. p.f. 96-8°.

Analisi:

	trov. % :	C 77,50 ;	H 6,36 ;	N 10,57 ;	
per $C_{17}H_{16}N_2O$	calc. :	77,25 ;	6,10 ;	10,60.	

Lo spettro IR presenta una banda assai intensa a 1670 cm^{-1} e nessuna banda tra 1500 e 1580 cm^{-1} (assenza di C=N).

Roma - Laboratorio Ricerche Aziende Chimiche Riunite F. Angelini, S.p.A. - 13 settembre 1968.

BIBLIOGRAFIA

(1) P. Axerio, Farm. Nueva, **31**, 236 (1966).
(2) G. Palazzo, G. Corsi, Ann. Chimica, **55**, 583 (1965).
(3) J. Schmutz, F. Hunziger e W. Michaelis, Helv. Chim. Acta, **47**, 1986 (1964).
(4) W. Wislicemus e H. Koerber, Ber., **35**, 164 (1902).
(5) R. J. Grant e M. W. Partridge, J. Chem. Soc., **1960**, 3546.
(6) R. Jaunin, Chim. Thérap., **2**, 317 (1967).
(7) B. S. Thyagarajan, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, **8**, 143 (1967).