

128. Rudolf Hüttel und Peter Jochum: Die Mannichsche Reaktion der Pyrazole*) **)

[Aus dem Chemischen Universitäts-Laboratorium München]

(Eingegangen am 17. März 1952)

Die Reaktion der Pyrazole mit Formaldehyd und sekundären Aminen und auch mit Formaldehyd allein führt in neutraler Lösung ausschließlich zu den am Stickstoff substituierten Derivaten. In stark saurem Mittel ist auch Substitution am Kohlenstoffatom 4 möglich, doch sind in direkter Reaktion hier nur die Oxymethyl-, nicht aber die Dialkylaminomethyl-Verbindungen zugänglich.

Den Mannich-Verbindungen stickstoffhaltiger Heterocyclen kommt als Ausgangsmaterialien für Aminosäuren und deren Derivate¹⁾ seit einigen Jahren steigendes Interesse zu. Die Mannich-Reaktion der Pyrazole wurde bisher nur in einem Falle – am 3.5-Dimethyl-pyrazol – von G. B. Bachman und L. V. Hese²⁾ untersucht. Diese Autoren erhielten eine Verbindung, bei der die NH-Gruppe in Reaktion getreten war. Die Pyrazole verhalten sich also anders als die Pyrrole³⁾, bei denen Substitution an den CH-Gruppen eintritt. Wenn diese größere Reaktionsfähigkeit der NH-Gruppe der Pyrazole angesichts ihrer im Vergleich zu den Pyrrolen größeren Acidität auch nicht überraschte, so schloß sie doch die Möglichkeit nicht aus, unter energischeren Bedingungen auch die Aminomethylierung an den Kohlenstoff-Atomen der Pyrazole durchführen zu können.

Gleichzeitig wurde auch die Reaktion der Pyrazole mit Formaldehyd allein untersucht, einmal um die leichter isolierbaren Oxymethyl-Verbindungen zu erhalten und die Substitutionsregelmäßigkeiten des Pyrazolringes zu untersuchen, zum anderen, weil die Hoffnung bestand, aus den Oxymethyl-Verbindungen die Dialkylaminomethyl-Derivate zu gewinnen und vielleicht so das Ziel in zwei Schritten zu erreichen, falls die direkte Mannichsche Substitution erfolgreich sein sollte.

Formalin reagiert mit am Stickstoff unsubstituierten Pyrazolen praktisch sofort und quantitativ schon bei gewöhnlicher Temperatur. In allen Fällen entstehen die N-Oxymethyl-Verbindungen, von denen wir die auf Seite 821 angegebenen Vertreter dargestellt haben.

Bei II, IV und VII ist die Konstitution nicht eindeutig festgelegt, da die beiden Stickstoffatome in diesen Fällen nicht gleichwertig in bezug auf die Substituenten der Ringkohlenstoffatome sind. Von den theoretisch möglichen beiden Isomeren konnte immer

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

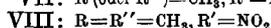
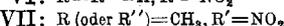
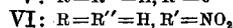
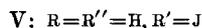
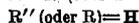
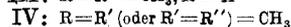
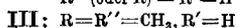
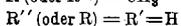
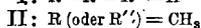
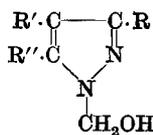
**) P. Jochum, Dissertat., München 1952.

1) Vergl. H. R. Snyder u. C. W. Smith, Journ. Amer. chem. Soc. **66**, 350 [1944]; N. F. Albertson, S. Archer u. C. M. Suter, Journ. Amer. chem. Soc. **66**, 500 [1944]; H. Hellmann, Ztschr. physiol. Chem. **284**, 163 [1949]; A. Butenandt, H. Hellmann u. E. Renz, Ztschr. physiol. Chem. **284**, 175 [1949].

2) Journ. Amer. chem. Soc. **68**, 2496 [1946].

3) H. Fischer u. C. Neitzescu, A. **443**, 116 [1925]; W. Herz, K. Dittmer u. S. J. Cristol, Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 1698 [1947]; vergl. a. Fußn. 2).

nur eine Verbindung in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen werden. Der Nachweis, um welches der beiden Isomeren es sich handelt, steht noch aus.



		% Ausb.	Schmp.
1-Oxymethyl-pyrazol	I	75	88°
1-Oxymethyl-3 (oder 5)-methyl-pyrazol	II	99	79°
1-Oxymethyl-3.5-dimethyl-pyrazol	III	87	109°
1-Oxymethyl-3.4 (oder 4.5)-dimethyl-pyrazol	IV	92	110–111°
1-Oxymethyl-4-jod-pyrazol	V	74	90°
1-Oxymethyl-4-nitro-pyrazol	VI	77	99.5°
1-Oxymethyl-3 (oder 5)-methyl-4-nitro-pyrazol	VII	96	110–111°
1-Oxymethyl-3.5-dimethyl-4-nitro-pyrazol	VIII	93	133°

Daß es sich bei den beschriebenen Verbindungen um *N*-Oxymethyl-Verbindungen handelt, ergibt sich aus folgendem:

1.) Sie spalten (in Lösung) bereits bei 60° beginnend deutlich Formaldehyd ab (Geruch) und zerfallen bei trockenem Erhitzen auf etwa 200° vollständig in das zugrunde liegende Pyrazol und Paraformaldehyd.

2.) Pyrazol-*C*-carbinole müßten acetylierbar sein, und zwar sowohl an der OH- als auch an der NH-Gruppe. Unsere Verbindungen sind jedoch gegen Essigsäureanhydrid recht stabil. Längere Einwirkung bei 100° bewirkt lediglich langsame Abspaltung von Formaldehyd gemäß 1.)

3.) Am Stickstoff substituierte Pyrazole sind unter den genannten Bedingungen gegen Formaldehyd indifferent, wie wir am 1.3.5-Trimethyl-pyrazol nachgewiesen haben. In Übereinstimmung damit fand R. G. Jones⁴⁾, daß 1-Benzyl-pyrazol auch bei 120° mit Formaldehyd praktisch nicht reagiert.

4.) Vom Pyrazol selbst sind drei strukturisomere Oxymethyl-Derivate ableitbar: 1-, 3- und 4-Oxymethyl-pyrazol. R. G. Jones⁴⁾ beschreibt die Darstellung und die Eigenschaften der beiden letztgenannten. Da sich unsere aus Pyrazol erhaltene Verbindung von ihnen unterscheidet, kann ihr nur die Konstitution des 1-Oxymethyl-pyrazols zukommen.

Während unsere Untersuchung im Gange war, erschien eine Arbeit von J. Dvoretzky und G. H. Richter⁵⁾, die sich mit der Einwirkung von Formaldehyd auf 3.5-Dimethyl-pyrazol befaßt. Die genannten Autoren erhielten die Verbindung III neben anderen Oxymethyl-Derivaten, die später noch erwähnt werden.

Gegenüber den Ergebnissen am Pyrrol, wo sich die in α -Stellung oxymethylierten Verbindungen mindestens ebenso leicht bilden wie die *N*-Oxymethyl-Derivate⁶⁾, erscheint das Verhalten der Pyrazole überraschend, zumal z. B. auch am Imidazol bei 120–150° ausschließlich Reaktion an den Kohlenstoffatomen eintritt⁷⁾. Die Pyrazole verhalten sich hier weitgehend wie sekundäre Amine, die ja ebenfalls sehr leicht Oxymethyl-Verbindungen liefern⁸⁾.

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 71, 3994 [1949]. ⁵⁾ Journ. org. Chem. 15, 1285 [1950].

⁶⁾ Vergl. z. B. Amer. Pat. 2492414, Du Pont de Nemours Co. (A. F. Chadwick).

⁷⁾ R. Grindley u. F. L. Pyman, Journ. chem. Soc. London 1927, 3128.

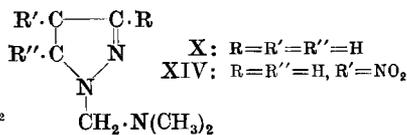
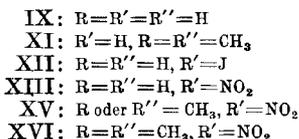
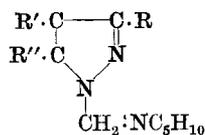
⁸⁾ K. Bodendorf u. G. Koralewski, Arch. Pharmaz. 271, 101 [1933].

Doch erscheint es bei dieser Betrachtungsweise erstaunlich, daß auch deutlich saure Pyrazole, wie z. B. das ein stabiles Natriumsalz bildende 4-Nitro-pyrazol, praktisch gleich schnell und in gleicher Ausbeute 1-Oxymethyl-Verbindungen bilden wie die deutlich basischen Vertreter, zu denen z. B. das 3,5-Dimethyl-pyrazol gehört.

Während aber z. B. *N*-Oxymethyl-dimethylamin oder *N*-Oxymethyl-piperidin äußerst unbeständige Öle darstellen, sind unsere Stoffe bei Zimmertemperatur in Lösung wie in festem Zustand völlig beständig. Auch Säuren und Alkalien sind im allgemeinen ohne Einfluß; lediglich die Derivate von Nitro-pyrazolen werden mit verdünnter Lauge glatt in Formaldehyd und das Natriumsalz des Nitropyrazols gespalten, eine Tatsache, die zweifellos mit der Beständigkeit der schwerlöslichen Alkalisalze dieser Substanzen zusammenhängt.

Die oben genannten *N*-Oxymethyl-dialkylamine reagieren leicht mit einer weiteren Molekel Dialkylamin unter Wasseraustritt, wobei z. B. *N,N,N',N'*-Tetramethyl-methylen-diamin⁹⁾ oder Dipiperidino-methan¹⁰⁾ entstehen. Eine analoge Reaktion tritt bei den *N*-Oxymethyl-pyrazolen nicht ein. Alle Versuche, durch Erwärmen von *N*-Oxymethyl-pyrazolen mit einer weiteren Molekel Pyrazol zu Bis-pyrazolyl-(1)-methanen zu gelangen, führten nicht zum Ziel. Dagegen reagieren sie sehr leicht mit Dimethylamin oder Piperidin unter Bildung von Mannich-Basen, wie sie im folgenden Abschnitt beschrieben sind.

Durch gleichzeitige Einwirkung von Piperidin bzw. Dimethylamin und Formaldehyd auf Pyrazole, sowie durch Reaktion dieser Basen mit *N*-Oxymethyl-pyrazolen haben wir dargestellt:



		% Ausb.	Schmp.
1-Piperidinomethyl-pyrazol	IX	85	Öl
1-Dimethylaminomethyl-pyrazol	X	64	Öl
1-Piperidinomethyl-3,5-dimethyl-pyrazol	XI	89	Öl
1-Piperidinomethyl-4-jod-pyrazol	XII	100	89°
1-Piperidinomethyl-4-nitro-pyrazol	XIII	89	80,5°
1-Dimethylaminomethyl-4-nitro-pyrazol	XIV	96	55,5–56°
1-Piperidinomethyl-3 (oder 5)-methyl-4-nitro-pyrazol	XV	97	82°
1-Piperidinomethyl-3,5-dimethyl-4-nitro-pyrazol ...	XVI	93	75,5°

Die erhaltenen Basen stellen, soweit sie Halogen oder Nitrogruppen am Pyrazolkern tragen, feste, niedrig schmelzende, farblose Stoffe dar; die übrigen sind bei Raumtemperatur Flüssigkeiten von schwachem, aber charakteristischem Geruch. Gegen Säuren sind sie sehr empfindlich; so bewirkt z. B. bereits überschüssige Pikrinsäure bei der Darstellung der Pikrate Hydrolyse zur sek. Base und dem *N*-Oxymethyl-pyrazol-Derivat. Die *N*-Dimethylaminomethyl-Derivate sind wesentlich empfindlicher als die Piperidinomethyl-Verbindungen. Wird z. B. zur Synthese Dimethylamin-hydrochlorid verwendet, so kann man stets nur das *N*-Oxymethyl-Derivat isolieren.

Von Alkali werden wie bei den entsprechenden *N*-Oxymethyl-pyrazolen nur diejenigen Basen leicht angegriffen, die sich vom 4-Nitro-pyrazol und seinen

⁹⁾ L. Henry, B. 28, Ref. 851 [1896].

¹⁰⁾ L. Henry, Bull. Soc. chim. France [3] 18, 158 [1895].

Homologen ableiten, und zwar unter Aufspaltung in die drei Komponenten Amin, Formaldehyd und Pyrazol-Derivat.

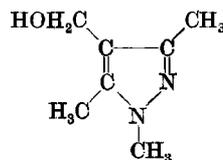
Gleichfalls entsprechend den bei den *N*-Oxymethyl-pyrazolen gemachten Erfahrungen wird aus einem unsymmetrisch substituierten Pyrazol-Derivat nur eines der beiden möglichen Isomeren erhalten.

Versuche, Pyrazole als Aminkomponente bei der Mannich-Reaktion zu verwenden, z. B. im Ansatz 3.5-Dimethyl-4-nitro-pyrazol + Formaldehyd + Acetylaceton hatten das nach den Erfahrungen an den *N*-Oxymethyl-pyrazolen zu erwartende negative Ergebnis.

Unsere Bemühungen, durch höhere Temperatur, Anwendung von Säure oder Alkali eine Reaktion der Pyrazole mit Formaldehyd auch an einer CH-Bindung zu erzwingen, hatten nur mit konz. Salzsäure Erfolg. Da dieser Befund schon von Dvoretzky und Richter⁵⁾ am 3.5-Dimethyl-4-oxymethyl-pyrazol mitgeteilt, andererseits von Jones⁴⁾ – wenn auch auf anderem Wege – das 3- und 4-Oxymethyl-pyrazol schon hergestellt worden ist, verzichten wir auf eine Darlegung unserer Ergebnisse.

Wir haben dann weiter versucht, durch Ausführung der Mannich-Reaktion in konz. Salzsäure die von der 4-Stellung der Pyrazole sich ableitenden Dialkylaminomethyl-Verbindungen zu erhalten. Doch bildeten sich dabei nur die *C*-Oxymethyl-Derivate; z. B. konnte aus dem Ansatz 1.3.5-Trimethyl-pyrazol + Paraformaldehyd + Piperidin in konz. Salzsäure nach 14 Tagen nur 4-Oxymethyl-1.3.5-trimethyl-pyrazol (XVII) isoliert werden.

Aus diesem nachträglich durch Umsatz mit Piperidin oder Piperidin-hydrochlorid die Mannich-Base zu erhalten, wie es in anderen Fällen möglich war, ist uns ebenfalls nicht gelungen. Es scheinen hier die gleichen Verhältnisse wie beim 4-Oxymethyl-antipyrin vorzuliegen, an dem schon Bodendorf und Koralewski⁶⁾ vergeblich die Kondensation zur Mannich-Base versucht haben. Diese dürfte nur über die Chlormethyl-Verbindung zugänglich sein.



XVII

Beschreibung der Versuche

1-Oxymethyl-pyrazol (I): Zu 0.68 g frisch umkristallisiertem Pyrazol (0.01 Mol) in 4 ccm Wasser werden 1.5 ccm Formalin (30-proz.) gegeben. Nach 2 Stdn. schüttelt man achtmal mit je 5 ccm Methylchlorid aus. Beim Verdampfen der getrockneten Methylchlorid-Lösung hinterbleiben 0.74 g große, farblose Kristalle, die durch Umkristallisieren aus viel Äther gereinigt werden.

I schmilzt bei 88°, ist geruchlos und kristallisiert aus Benzol in sechseckigen Blättchen. Es ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton und Chloroform, schwerer in Äther, Benzol und Kohlenstofftetrachlorid, sehr schwer in Petroläther.

$C_4H_6ON_2$ (98.1) Ber. C 48.97 H 6.16 N 28.56 Gef. C 48.75 H 5.98 N 27.59

Pikrat: Schmp. 142.5° (aus Aceton).

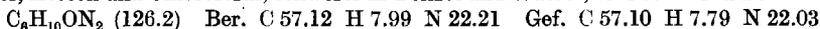
$C_4H_6ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (327.2) Ber. C 36.70 H 2.77 Gef. C 36.50 H 3.01

1-Oxymethyl-3 (oder 5)-methyl-pyrazol (II) wird in entsprechender Weise aus 3-Methyl-pyrazol dargestellt. Aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert, schmilzt es bei 79° (Prismen). Die Löslichkeit ist die gleiche wie bei der methylfreien Grundverbindung.

$C_5H_8ON_2$ (112.1) Ber. C 53.58 H 7.19 Gef. C 53.55 H 7.09

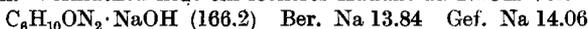
1-Oxymethyl-3.5-dimethyl-pyrazol (III): Zu einer Lösung von 0.96 g 3.5-Dimethyl-pyrazol (0.01 Mol) in 2.5 ccm Methanol gibt man 1.4 ccm Formalin. Nach

3 Stdn. werden 2.5 ccm Wasser zugefügt, worauf beim Reiben ein farbloser Niederschlag aus bereits reinem III vom Schmp. 109° entsteht; 0.69 g. Durch Ausäthern der Mutterlauge werden weitere 0.40 g reiner Substanz gewonnen. Leicht löslich in 2*n*HCl, Alkohol, Äther, Aceton und Chloroform, schwerer in Benzol und Wasser, sehr schwer in Petroläther.



Beim Erhitzen von 0.13 g III auf 200° im Reagensglas setzte sich im oberen Teil Paraformaldehyd ab. Der Rückstand (0.095 g) wurde nach Umkristallisieren aus Benzin durch den Misch-Schmelzpunkt als 3.5-Dimethyl-pyrazol identifiziert.

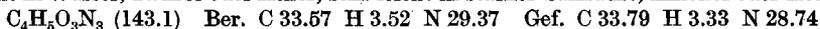
Verhalten gegen Alkali: 0.25 g III wurden in wenig Wasser gelöst und diese Lösung bei 25° etwa 2*n*(NaOH) gemacht. Beim Kühlen mit Eiswasser entstand ein Niederschlag; 0.12 g vom Schmp. 92.5°. Durch Hinzufügen der gleichen Menge Natronlauge wurden aus der Mutterlauge 0.15 g der gleichen Substanz vom Schmp. 91° gewonnen. Die Substanz ist in Wasser und Alkohol leicht, in den übrigen organ. Lösungsmitteln schwer löslich. Neutralisiert man die stark alkalische wäbr. Lösung der Substanz mit Essigsäure, so wird III zurückgehalten. Dieselbe Verbindung wird durch längeres Kochen mit Äther zurückgewonnen. Vermuthlich liegt ein lockeres Addukt an NaOH vor.



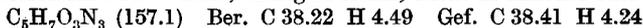
1-Oxymethyl-3.4(oder 4.5)-dimethyl-pyrazol (IV) wurde wie III dargestellt; aus Benzol/Petroläther Prismen vom Schmp. 110–111°.

4-Jod-1-oxymethyl-pyrazol (V): Darstellung analog III. Die Verbindung ist umkristallisierbar aus Kohlenstofftetrachlorid oder Benzol; Schmp. 90°. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform und 2*n*HCl, ziemlich schwer in Wasser, Benzol und Kohlenstofftetrachlorid, schwer in Petroläther.

4-Nitro-1-oxymethyl-pyrazol (VI): Darstellung wie bei I; Nadeln (aus Chloroform) vom Schmp. 99.5°. Schwer löslich in Petroläther, Benzol oder Chloroform, ziemlich leicht in Wasser, 2*n*HCl oder Äther, sehr leicht in starker Salzsäure, Alkohol oder Aceton.

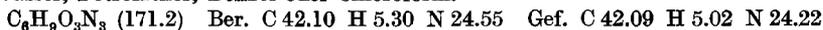


4-Nitro-3 (oder 5)-methyl-1-oxymethyl-pyrazol (VII): Darstellung wie bei III. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Schmp. 110–111° (Prismen). Schwer löslich in Benzol, Chloroform oder Wasser, mäßig in Äther, leicht in Alkohol oder Aceton.



Verhalten gegen Alkali: Beim Verrühren von VII mit wenig 2*n*NaOH erhält man ein schwer lösliches Natriumsalz, das bei 322° verpufft. Schwer löslich in Alkohol oder Aceton. Durch Verreiben mit 2*n*HCl wird 4-Nitro-3-methyl-pyrazol erhalten.

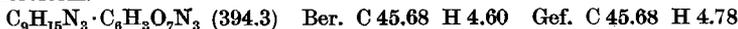
4-Nitro-1-oxymethyl-3.5-dimethyl-pyrazol (VIII): Darstellung analog III; Schmp. 133°. Man kristallisiert, wenn nötig, aus Wasser oder viel Benzol um; Nadeln. Leicht löslich in verd. Salzsäure, Alkohol, Aceton und Essigester, mäßig in Äther, schwer in Wasser, Petroläther, Benzol oder Chloroform.



Beim Erhitzen von 0.32 g VIII mit 3 ccm Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbad trat der Geruch nach Formaldehyd auf. Nach 1/2 Stde. wurde das Anhydrid durch Erwärmen mit Wasser zersetzt. Nach vorsichtigem Neutralisieren mit Natriumcarbonat und Abkühlen wurden 0.25 g VIII zurückgehalten. Beim trockenen Erhitzen von 0.17 g VIII auf 210° wurden 0.13 g 4-Nitro-3.5-dimethyl-pyrazol erhalten. Halbstündiges Erhitzen auf 160–170° hatte zur völligen Abspaltung der Oxymethyl-Gruppe noch nicht genügt.

1-Piperidinomethyl-pyrazol (IX): 0.34 g Pyrazol (0.005 Mol) vom Schmp. 69° werden in 2 ccm Wasser gelöst und 0.54 ccm Piperidin sowie 0.55 ccm Formalin (30-proz.) hinzugefügt. Die Reaktion verläuft unter schwacher Selbsterwärmung. Nach 4 Stdn. wird sechsmal ausgeäthert. Als Rückstand der getrockneten Äther-Lösung hinterbleiben 0.70 g farbloses Öl von schwachem, an Pyridinbasen erinnerndem Geruch.

Pikrat (in Aceton dargestellt und mit Äther gefällt); Schmp. 128.5° nach dem Umkristallisieren aus Chloroform. Leicht löslich in Alkohol oder Aceton, schwer in Äther oder Chloroform.



Bei Anwendung eines Überschusses von Pikrinsäure wurde nur das Pikrat von I erhalten.

1-Piperidinomethyl-3.5-dimethyl-pyrazol (XI): 1.) Aus 3.5-Dimethyl-pyrazol, Piperidin und Formalin in Methanol und Abdampfen des Lösungsmittels nach 2 Stunden.

2.) Aus III und Piperidin in Methanol. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen entfernt man das Lösungsmittel i. Vak., wobei XI als Öl zurückbleibt.

Pikrat (in Aceton hergestellt, aus Chloroform umkristallisiert): Prismen vom Schmp. 135.5°. Leicht löslich in Alkohol, schwer in Wasser.

$C_{11}H_{19}N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (422.4) Ber. C 48.33 H 5.25 N 19.00 Gef. C 48.21 H 5.13 N 19.00

XI ist säureempfindlich. Beim Versuch, sein Dioxalat herzustellen, wurde beim Umkristallisieren des primär erhaltenen unreinen Produkts nur Piperidinoxalat erhalten.

4-Jod-1-piperidinomethyl-pyrazol (XII): Zu einer Lösung von 0.585 g 4-Jod-pyrazol (0.003 Mol) in 1.5 ccm Methanol gibt man 0.255 g Piperidin und 0.35 ccm Formalin. Unter Selbsterwärmung trennt sich das Reaktionsgemisch in 2 Schichten, deren untere schnell erstarrt. Um die Reaktion sicher zu Ende zu führen, wärmt man nach Zugabe von 1 ccm Methanol vorsichtig kurz an, läßt dann in Eiswasser erkalten und saugt den entstandenen krist. Niederschlag ab; 0.69 g. Dampft man das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein, so werden weitere 0.19 g gewonnen. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Petroläther oder wenig Methanol.

XII kristallisiert in Prismen und schmilzt bei 89°. Leicht löslich in 2*n*HCl, Äther, Aceton, Benzol, Chloroform oder Kohlenstofftetrachlorid, mäßig in Alkohol oder Methanol, schwer in Petroläther; in Wasser fast unlöslich. Von verd. Alkali wird XII auch in der Hitze nur langsam angegriffen.

4-Nitro-1-piperidinomethyl-pyrazol (XIII): Darstellung wie bei XII; durch Umkristallisieren aus 50-proz. Alkohol erhält man quadratische Blättchen vom Schmp. 80.5°. Leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton, Chloroform, Kohlenstofftetrachlorid und Benzol, mäßig in Methanol, schwer in Wasser oder Benzin.

$C_9H_{14}O_2N_4$ (210.2) Ber. C 51.42 H 6.71 Gef. C 51.52 H 6.46

Beim Versuch der Darstellung des Oxalats wurde beim Umkristallisieren nur Piperidin-oxalat erhalten.

1-Piperidinomethyl-3 (oder 5)-methyl-4-nitro-pyrazol (XV): Darstellung wie bei XII. Aus Alkohol + Wasser lange Nadeln vom Schmp. 82°; Löslichkeitsverhältnisse wie bei XIII.

Die Einwirkung von 2*n*NaOH bei Zimmertemperatur liefert das Natriumsalz von 3-Methyl-4-nitro-pyrazol.

1-Piperidinomethyl-3.5-dimethyl-4-nitro-pyrazol (XVI): Zu einer Lösung von 0.40 g 1-Oxymethyl-3.5-dimethyl-4-nitro-pyrazol (VIII) in wenig Methanol gibt man 0.20 g Piperidin. Nach gelindem Erwärmen scheiden sich 0.18 g der reinen Base aus; Schmp. 75.5°. Eindampfen der Mutterlauge gibt 0.34 g, die aus 50-proz. Alkohol gereinigt werden. Lange Nadeln; Löslichkeit wie bei XIII.

$C_{11}H_{18}O_2N_4$ (238.3) Ber. C 55.44 H 7.61 Gef. C 55.36 H 7.38

1-Dimethylaminomethyl-pyrazol (X): 0.46 g Pyrazol und 0.65 g Dimethylamin-hydrochlorid werden in Wasser gelöst und 0.9 ccm Formalin sowie 3.4 ccm 2*n*NaOH zugegeben. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. wird viermal ausgeäthert. Die trockene Äther-Lösung hinterläßt beim Abdampfen 0.53 g X als Öl.

Das Pikrat wurde in Chloroform + Aceton mit einem Unterschluß an Pikrinsäure dargestellt; Schmp. 147–149°. Versuche, umzukristallisieren, lieferten nur Dimethylammoniumpikrat vom Schmp. 158.5°.

1-Dimethylaminomethyl-4-nitro-pyrazol (XIV): 0.34 g 4-Nitro-pyrazol (0.003 Mol) in 2 ccm Methanol werden mit 0.3 g Dimethylammoniumchlorid in 1 ccm Wasser vereinigt und dann mit 0.4 ccm Formalin und 3.5 ccm *n*NaOH versetzt. Nach $\frac{1}{2}$ stdg. Stehenlassen fallen bei Kühlen und Reiben 0.28 g der in langen Nadeln kristallisierenden Verbindung XIV aus. Durch Ausschütteln der Mutterlauge mit Methylchlorid werden weitere 0.21 g gewonnen.

Aus Methanol + Wasser (1 : 3) umkristallisiert (Nadeln), schmilzt XIV bei 56°. Leicht löslich in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Wasser und Petroläther.

$C_6H_{10}O_2N_4$ (170.2) Ber. C 42.34 H 5.92 Gef. C 41.98 H 5.75

$2nNaOH$ spaltet XIV sofort zu Piperidin, Formaldehyd und 4-Nitro-pyrazolnatrium.

4-Oxymethyl-1.3.5-trimethyl-pyrazol (XVII): 1.1 g 1.3.5-Trimethyl-pyrazol (0.01 Mol) werden mit 0.36 g Paraformaldehyd (0.012 Mol) in 10 cm konz. Salzsäure 2 Wochen stehengelassen. Dann dampft man i. Vak. ein, nimmt den zähflüssigen Rückstand in verd. Natronlauge auf und extrahiert erschöpfend mit Methylenchlorid. Der ölige Rückstand des abgedampften Methylenchlorids (0.95 g) kristallisiert im Kühlschrank. Die Kristalle werden von anhaftendem Öl befreit und aus Benzol umkristallisiert; Schmp. 83°. Nadeln, die in Wasser, Alkohol und Aceton leicht, in Benzol mäßig, in Petroläther schwer löslich sind.

$C_7H_{12}ON_2$ (140.2) Ber. C 59.97 H 8.63 N 19.99 Gef. C 59.66 H 8.39 N 19.46

129. Rolf Huisgen und Walter Rapp: Mittlere Ringe, I. Mittel.: 1.2-Benzo-cycloocten-(1)-on-(3)*

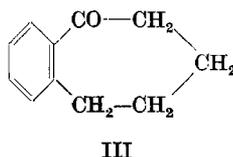
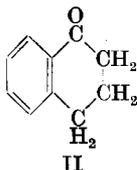
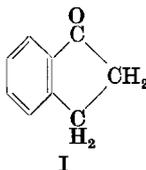
[Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen]

(Eingegangen am 17. März 1952)

Die innermolekulare Ketonsynthese nach Friedel-Crafts wurde bislang nur zur Angliederung 5-, 6- und 7-gliedriger Ringe benutzt. Die Anwendung des Verdünnungsprinzips ermöglicht die Darstellung von Benzocyclenonen mit wesentlich größerem Ring. Das in fast 70-proz. Ausbeute erhaltene Benzo-cyclooctenon zeigt in seinen physikalischen und chemischen Eigenschaften eine sterische Hinderung der Mesomerie zwischen Benzolkern und Carbonylgruppe.

Zu den am längsten bekannten Fällen der Friedel-Craftsschen Keton-synthese gehört die innermolekulare Acylierung phenylierter Propion- und Buttersäuren zu α -Indanon (I) und α -Tetralon (II) sowie deren Derivaten.

Diese Acylierung, die als präparative Methode beim Aufbau polycyclischer Hydroaromaten hohe Bedeutung erlangt hat, zeichnet sich durch einen besonders leichten und glatten Ablauf aus. Die Verwendbarkeit von Benzol als Lösungsmittel unterstreicht den großen Vorzug, den die intramolekulare Acylierung vor dem intermolekularen Reaktionsablauf genießt. Häufig kann man auf das scharf wirkende Aluminiumchlorid verzichten



und sich mit Vorteil milderer Kondensationsmittel bedienen, etwa das Säurechlorid i. Ggw. von Zinntetrachlorid oder Zinkchlorid umsetzen. Auch die glatte Cyclisierung der freien Säuren mit Schwefelsäure, Phosphorpentoxyd oder Fluorwasserstoff findet in der Reihe der intermolekularen Keton-synthesen kaum Analogien. An Hand mehrerer hundert Beispiele gab W. S. Johnson¹⁾ eine treffliche Übersicht über die intramolekulare Acylierung.

*) Herrn Geheimrat Professor Dr. H. Wieland zum 75. Geburtstag.

¹⁾ Org. Reactions II, 114 [1944].