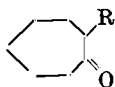


252. Christo Iwanoff*): Über die Synthese des 5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazols und des 5-Methyl-2.3-pentamethylen-furans aus 1-Cyan-cycloheptanon-(2)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Leipzig]
(Eingegangen am 13. August 1954)

Unter Verwendung von Methylanilino-magnesiumbromid als Kondensationsmittel wurde aus Korksäure-dinitril das 1-Cyan-cycloheptanon-(2) in 75-proz. Ausbeute gewonnen, das u. a. durch Hydrazinhydrat in 5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazol, durch Monobrom-aceton cyclisierend in 5-Methyl-2.3-pentamethylen-furan übergeführt wurde.

In neuerer Zeit wird der Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (I) zur Synthese von Proazulenen erfolgreich benutzt¹⁾. Das entsprechende 1-Cyan-cycloheptanon-(2) (II), das schon lange von K. Ziegler²⁾ durch Cyclisierung von Korksäuredinitril mittels Äthylanilin-lithiums dargestellt worden ist, hat bisher noch keine präparative Verwendung gefunden. Diese Tatsache findet ihre Erklärung in den Schwierigkeiten bei der Arbeit mit lithiumorganischen Verbindungen.



I: R = CO₂C₂H₅
II: R = CN

Da für die Darstellung von Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester als Ausgangsstoff Cycloheptanon und Oxalsäure-diäthylester notwendig sind, ist in präparativer Hinsicht das 1-Cyan-cycloheptanon-(2) zu bevorzugen. Das benötigte Korksäure-dinitril läßt sich sehr bequem aus dem heute leicht zugänglichen Hexandiol-(1.6) gewinnen.

Das Ziel vorliegender Arbeit war, unter Verwendung von 1-Cyan-cycloheptanon-(2) (II) die Synthese einiger interessanter, bisher unbekannter Substanzen zu verwirklichen. Zuerst wurde geprüft, ob bei der Darstellung von 1-Cyan-cycloheptanon-(2) das Lithium durch Magnesium ersetzt werden kann.

Nachdem Versuche ergaben, daß für die intramolekulare Kondensation des Korksäuredinitrils zum 1-Cyan-cycloheptanon-(2) anstatt Äthylanilin-lithium auch das Methylanilino-magnesiumbromid verwendet werden kann, wurde eine bequemere Darstellungsmethode von 1-Cyan-cycloheptanon-(2) als die von K. Ziegler ausgearbeitet.

Da die Cyclisierungsreaktion des Korksäuredinitrils nur bei hoher Verdünnung mit Erfolg durchgeführt werden kann, wurden Arbeitsbedingungen ausgewählt, unter denen eine für präparative Zwecke ausreichende Ausgangsmenge (etwa 21 g) an 1-Cyan-cycloheptanon-(2) mit guter Ausbeute (75% d. Th.) in möglichst kurzer Zeit (9–10 Stdn.) gewonnen wurde.

Das 1-Cyan-cycloheptanon-(2) wurde zunächst zur Darstellung von Cycloheptanon-(2)-[β-propionsäure]-(1) (IV) angewendet; eine Säure, die erstmalig von Pl. A. Plattner⁴⁾ aus Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester und

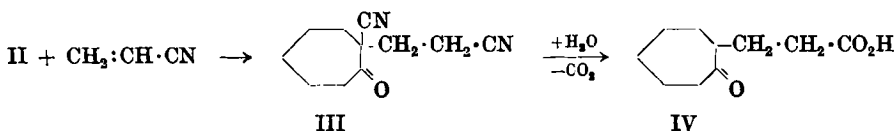
*) IX. Mittcil. der Reihe „Synthesen mit Dicarbonsäuren“ von W. Treibs und Mitarbeitern; VIII. Mittcil.: Chem. Ber. 87, 356 [1954].

¹⁾ H. Pommer, Angew. Chem. 62, 281 [1950]. ²⁾ Liebigs Ann. Chem. 504, 120 [1933].

³⁾ V. Prelog u. W. Hinden, Helv. chim. Acta 27, 1854 [1944].

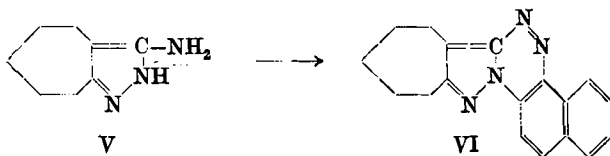
⁴⁾ Helv. chim. Acta 29, 730 [1946].

β -Brom-propionsäure-äthylester dargestellt wurde. Neuerdings haben W. Treibs und M. Mühlstaedt⁵⁾ dieselbe Säure durch Kondensation von 1-[Dimethylamino-methyl]-cycloheptanon-(2) mit Natriummalonester gewonnen. Zur Synthese der Säure wurde unter der katalytischen Wirkung von methanol. Kaliumhydroxyd 1-Cyan-cycloheptanon-(2) in Benzol-Lösung an



Acrylsäurenitril angelagert. In einer Ausbeute von ungefähr 65 % d. Th. wurde das 1-Cyan-1- $[\beta$ -cyanäthyl]-cycloheptanon-(2) (III) erhalten und durch Verseifen mit konz. Salzsäure mit gutem Ergebnis in die erwünschte Cycloheptanon-(2)- $[\beta$ -propionsäure]-(1) (IV) übergeführt.

Weiter wurde versucht, aus dem 1-Cyan-cycloheptanon-(2) bicyclische Verbindungen herzustellen, an deren siebengliedrigen Kohlenstoffring ein Pyrazol- bzw. Furanring ankondensiert ist. Unter der Einwirkung von Hydrazinhydrat gab das 1-Cyan-cycloheptanon-(2) in fast quantitativer Ausbeute das erwartete 5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazol (V bzw. die tautomere Formel). Die primäre Aminogruppe des Pyrazolringes dieser Verbindung wurde



durch ihre Diazotierungsfähigkeit nachgewiesen. Beim Kuppeln der Diazoniumverbindung mit β -Naphthol schieden sich augenblicklich die roten Kristalle des [3.4-Pentamethylen-pyrazol]-<5 azo 1>-naphthols-(2) ab.

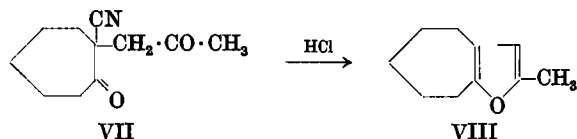
Wie das Indazol-<3 azo 1>-naphthol-(2)⁶⁾ zeigte auch dieser Farbstoff eine sehr große Neigung, ein Molekül Wasser zu verlieren. Beim Umkristallisieren aus Äthanol und besonders nach längerem Kochen der alkoholischen Lösung sank sein Schmelzpunkt. Schließlich wurde eine gelbe, bei 177–178° schmelzende Verbindung erhalten, deren Stickstoffgehalt, wie zu erwarten, der Formel VI, d.h. dem 2.3-Pentamethylen-1.4.5-triaza-[naphtho-1'.2':6.7-indolizin], entspricht.

Die Synthese eines Pentamethylen-furans gelang nach dem bekanntesten Verfahren für die Darstellung von Furanerivaten – durch intramolekulare Wasserabspaltung der Enolform entsprechender 1.4-Dicarbonylverbindungen. Durch Kondensation von Monobromaceton mit der Natriumverbindung von 1-Cyan-cycloheptanon-(2) wurde mit mäßiger Ausbeute das

⁵⁾ Chem. Ber. 87, 411 [1954].

⁶⁾ E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 1799 [1899].

1-Acetyl-1-cyan-cycloheptanon-(2) (VII) dargestellt. Nach einigen mißglückten Versuchen zeigte sich, daß die decarboxylierende Verseifung besser mit 20-proz. Salzsäure verläuft. Aus dem Reaktionsgemisch wurde nach 4stdg. Kochen eine farblose, pfefferminzartig riechende Flüssigkeit gewonnen, die



über Natrium unter gewöhnlichem Druck bei 208–210° destillierte und die nach Molekularrefraktion und Elementaranalyse das erwartete 5-Methyl-2,3-pentamethylen-furan (VIII) ist (Ausb. 32% d. Th.).

Die Verbindung gibt grüne Fichtenspanreaktion, die nach Abwaschen mit Wasser in Blauviolett übergeht.

Zum Nachweis des Furanringes wurde auch das Verhalten der Substanz gegen Maleinsäure-anhydrid untersucht. Unter schwacher Erwärmung trat Reaktion ein, jedoch konnte das entsprechende Addukt bisher nicht isoliert werden.

Ich danke dem Staatssekretariat für Hochschulwesen, insbesondere der Abteilung Hochschulbeziehungen zum Ausland, für die aufmerksame Betreuung, die die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Ich möchte auch an dieser Stelle Hrn. Prof. Dr. W. Treibs für die erfahrene Hilfe und Hrn. Dr. R. Mayer für das freundliche Entgegenkommen meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Hrn. R. Martin danke ich für die Ausführung der Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche

1-Cyan-cycloheptanon-(2) (II): In 450 ccm einer Lösg. von 0.3 Mol Methyl-anilinomagnesiumbromid, $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{MgBr}^7$, in einem Gemisch gleicher Teile von absol. Äther und Benzol wurden unter Kochen und ziemlich starkem Rühren durch den Rückflußkühler (am günstigsten ist einer nach Dimroth) 27.2 g (0.2 Mol) Korksäure-dinitril, mit 500 ccm desselben Äther-Benzolgemischs verdünnt, während 8 Stdn. tropfenweise zugegeben. Hierbei muß die Lösung immer stark siedend, um einen reichlichen Rückfluß zu sichern, der möglichst direkt in das Reaktionsgemisch tropfen soll, ohne die Wände des Kolbens zu berühren. Die unter diesen Arbeitsbedingungen entstandene Magnesiumverbindung des 2-Imino-1-cyan-cycloheptans blieb größtenteils in Lösung, setzte sich aber nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches als schwach bräunlicher harziger Niederschlag ab.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ccm 15-proz. eisgekühlter Salzsäure behandelt. Die ätherisch-benzol. Schicht wurde mit 100 ccm Salzsäure (1:1) 5 Min. lang durchgeschüttelt. Die beiden wäßr. Schichten wurden zweimal mit insgesamt 100 ccm Äther extrahiert. Die Weiterverarbeitung der vereinigten ätherisch-benzolischen Lösungen lieferte 20.7 g (75.5% d. Th.) 1-Cyan-cycloheptanon-(2). Sdp.₁₀ 135–136°; d_4^{20} 1.0508; n_D^{20} 1.4805; Mol.-Refr._D (Ketoform) ber. 36.77, gef. 37.07.

Das Semicarbazon schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 160–161°.

1-Cyan-1-[β-cyanäthyl]-cycloheptanon-(2) (III): 27.4 g (0.2 Mol) 1-Cyan-cycloheptanon-(2) wurden, in 80 ccm Benzol gelöst, auf dem Wasserbade bis 60° erhitzt. Unter Umrühren wurden tropfenweise 10.6 g (0.2 Mol) Acrylsäurenitril hinzugegeben. Als etwa 2 ccm Nitril hinzugesetzt waren, wurden 0.5 ccm 30-proz. methanol.

⁷⁾ V. Grignard u. J. Colonge, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 194, 929 [1933].

Kaliumhydroxydlösung hinzugefügt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wurde weiter zwischen 60–70° gehalten und die Hälfte des Acrylsäurenitrils eintropfen gelassen. Dann wurden nochmals 0.5 ccm derselben Kaliumhydroxydlösung und der Rest des Nitrils zugegeben, zum Schluß das klare Reaktionsgemisch 1 Stde. auf dem Wasserbad bei 60–70° erhitzt und in 100 ccm Wasser ausgegossen. Die alkalische Emulsion wurde mit 10-proz. Salzsäure neutralisiert. Nachdem die Benzolschicht abgetrennt war, wurde die wäBr. Phase mit 50 ccm Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolanszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Benzol abdestilliert. Der zähe Rückstand kristallisierte bald. Das entstandene 1-Cyan-1-[β -cyanäthyl]-cycloheptanon-(2) (III) wurde aus wenig Methanol umkristallisiert. Schmp. 51–52.5°. Ausb. 24.6 g (64.7% d.Th.). Ein Versuch mit der doppelten Menge Acrylsäurenitril ergab keine verbesserte Ausbeute. Durch zweimaliges Umkristallisieren stieg der Schmp. auf 52–53°.

$C_{11}H_{14}ON_2$ (190.1) Ber. C 69.43 H 7.42 N 14.72 Gef. C 69.65 H 7.23 N 14.71

Das Semicarbazon des Dinitrils III schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus wasserhaltigem Äthanol bei 214–215°.

$C_{12}H_{17}ON_5$ (247.1) Ber. C 58.22 H 6.94 N 28.32 Gef. C 57.94 H 6.84 N 27.88

Cycloheptanon-(2)-[β -propionsäure]-(1): (IV) 9.5 g (0.05 Mol) 1-Cyan-1-[β -cyanäthyl]-cycloheptanon-(2) (III) wurden mit 75 ccm konz. Salzsäure 8 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch färbte sich allmählich rot. Nach dem Erkalten wurde in 100 ccm Wasser gegossen und zweimal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die äther. Lösung wurde mit Sodalösung ausgeschüttelt und nach dem Ansäuern der alkalischen wäBr. Lösung mit 10-proz. Salzsäure die organische Säure in Äther aufgenommen. Die Aufarbeitung lieferte 6.85 g (74.5% d.Th.) rohe Cycloheptanon-(2)- β -propionsäure-(1), die bei 190–191° und 2 Torr quantitativ als wasserhelles Öl destillierte. d_4^{20} 1.1076; n_D^{20} 1.4849; Mol.-Refr._D ber. 47.76, gef. 47.63.

Semicarbazon (aus wäBr. Methanol) Schmp. 192–193°. Der Misch-Schmelzpunkt mit einem nach W. Treibs und M. Mühlstaedt⁵) dargestellten Präparat (Schmp. 192 bis 193°) zeigte keine Erniedrigung.

5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazol (V): 6.9 g (0.05 Mol) 1-Cyan-cycloheptanon-(2) wurden mit 4 ccm 76.5-proz. Hydrazinhydratlösung allmählich gemischt. Die Reaktion begann sofort unter starker Wärmeentwicklung. Zum Schluß wurde das Reaktionsgemisch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprod. durch Reiben zur Kristallisation gebracht, die Kristalle wurden stark abgesaugt und aus Benzol-Äther umkristallisiert. Schmp. 98–100°. Ausb. 6.7 g (88% d.Th.). Zur Analyse wurde ein Teil der Substanz noch zweimal umkristallisiert (Schmp. 100–101°).

$C_8H_{13}N_3$ (151.1) Ber. C 63.54 H 8.67 N 27.80 Gef. C 63.63 H 8.58 N 27.46

Das 5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazol ist gegen Säuren beständig. Es löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Benzol, schwer in Äther. Seine wäBr. Lösung reagiert alkalisch.

[3.4-Pentamethylen-pyrazol]-<5 azo 1>-naphthol-(2): Zu einer eisgekühlten Lösung von 1.5 g (0.01 Mol) 5-Amino-3.4-pentamethylen-pyrazol in 40 ccm 10-proz. Salzsäure wurden 0.7 g Natriumnitrit, in 2 ccm Wasser gelöst, hinzugegeben. Die Lösg. des entsprechenden Diazoniumchlorids wurde unter Umschütteln ziemlich rasch in eine alkalische Lösung von 1.5 g (etwas mehr als 0.01 Mol) β -Naphthol bei Zimmertemperatur gegossen. Die sofort abgeschiedenen roten Kristalle des Farbstoffs wurden nach 4 Stdn. abfiltriert, mit Wasser gut gewaschen und erst auf Ton, dann im Vak.-Exsiccator getrocknet. Ausb. 2.7 g (88% d.Th.); Schmp. 212–214°. Der Farbstoff läßt sich aus Xylol umkristallisieren. Schmp. 214–215°.

$C_{18}H_{18}ON_4$ (306.1) Ber. N 18.29 Gef. N 17.81

2.3-Pentamethylen-1.4.5-triaza-[naphtho-1'.2':6.7-indolizin] (VI): 1.5 g (0.005 Mol) 3.4-Pentamethylen-pyrazol-<5 azo 1>-naphthol-(2) wurden in Äthanol gelöst. Die rote Lösung war nach 4stdg. Kochen allmählich orange geworden. Nach dem Abkühlen schieden sich orangegefärbte Blättchen ab, die bei 171–173° schmolzen. Nach

zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol waren die Kristalle gelb. Ihr Schmelzpunkt stieg auf 176–177°. Ausb. 0.80 g (etwa 51% d.Th.). Unter der Einwirkung von konz. Salz- oder Schwefelsäure färbt sich die Substanz rot.

$C_{18}H_{18}N_4$ (288.1) Ber. N 19.44 Gef. N 19.80

1-Acetyl-1-cyan-cycloheptanon-(2) (VII): 3.5 g (0.15 Gr.-Atom) Natrium wurden in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und der überschüss. Alkohol i. Vak. abdestilliert. Zur Suspension des trockenen Natriumäthylats in 150 ccm absol. Äther wurde die Lösung von 21 g (0.15 Mol) 1-Cyan-cycloheptanon-(2), mit 150 ccm absol. Äther verdünnt, unter kräftigem Umschütteln zugefügt. Die abgeschiedene Natriumverbindung des 1-Cyan-cycloheptanons-(2) wurde mit 15 ccm Monobromaceton, gelöst in 50 ccm absol. Äther, bei Zimmertemperatur unter Umschütteln versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf dem Wasserbade etwa 5 Stdn. lang gekocht, wonach es noch alkalisch reagierte, und dann in 250 ccm Wasser gegossen. Die wäßr. Schicht wurde einmal mit 50 ccm Äther extrahiert und die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers kristallisierte der Rückstand. Die stark abgesaugten Kristalle zeigten einen Schmp. von 77–80°. Ausb. 15.2 g (51% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus wenig 75-proz. Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 80–81°. Ausb. 12.5 g. Zur Analyse wurde die Substanz nochmals umkristallisiert.

$C_{11}H_{16}O_2N$ (193.1) Ber. C 68.35 H 7.83 N 7.25 Gef. C 68.29 H 7.55 N 7.40

5-Methyl-2.3-pentamethylen-furan (VIII): 19.3 g (0.1 Mol) 1-Acetyl-1-cyan-cycloheptanon-(2) wurden mit 250 ccm 20-proz. Salzsäure unter Rückfluß 4 Stdn. gekocht. Zuerst schmolz die Substanz, dann wurde das Reaktionsgemisch trübe und bald nachher begann Kohlendioxydentwicklung. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt in 200 ccm Äther aufgenommen, die äther. Lösung zweimal mit je 50 ccm Wasser durchgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers gebliebene Rückstand ging bei 83–85°/12 Torr als bewegliche, farblose, pfefferminzartig riechende Flüssigkeit über. Ausb. 4.8 g (32% d.Th.). Zur Analyse wurde die Substanz, ohne daß Zersetzung eintrat, über Natrium unter gewöhnlichem Druck destilliert; Sdp. 208–210°. d_4^{20} 0.9843; n_D^{20} 1.4968; Mol.-Refr._D ber. 44.69, gef. 44.61.

$C_{10}H_{14}O$ (150.1) Ber. C 79.94 H 9.40 Gef. C 79.98 H 9.28

Beim Aufbewahren wird die Substanz allmählich gelbbraunlich. Sie ist mit Wasserdampf flüchtig und färbt sich mit Chloranil blau. Fichtenspanreaktion nach T. Reichstein⁸⁾: grüne Färbung, die nach dem Abwaschen mit Wasser in Blauviolett übergeht.

Beim Mischen der Lösung von 5-Methyl-2.3-pentamethylen-furan in absol. Äther mit Maleinsäure-anhydrid trat Erwärmung ein – die Temperatur stieg von 21° auf 31–32°. Das Addukt konnte bisher nicht isoliert werden.

⁸⁾ Helv. chim. Acta 15, 1110 [1932].