

HANS REIMLINGER

Bisdiazo-alkane, II¹⁾**Über die Darstellung von Bispyrazolyl-alkan-Derivaten²⁾**

Aus dem Organisch-Chemischen Labor der European Research Associates Brüssel
(Eingegangen am 1. April 1960)

Durch α -ständige Carbonylgruppen aktivierte Alkine liefern mit Bisdiazo-alkanen in Lösung oder „in situ“ kernsubstituierte Bispyrazolyl-alkane. Bei der Reaktion naszierender Monodiazo-alkane mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (I) entsteht je nach den Reaktionsbedingungen der zu erwartende Pyrazol-dicarbon säure-dimethylester neben Bis-[dicarbomethoxy-pyrazolyl]-bernsteinsäure-dimethylester bzw. deren Alkylderivate. Das Bernsteinsäureester-Derivat bildet sich durch Reaktion von I mit Pyrazol-dicarbon säure-dimethylester nach Art einer MICHAEL-Addition. Die Anlagerung, die am Pyrazolstickstoff erfolgt, ist erwartungsgemäß reversibel. In einer analogen Reaktion bildet sich mit Propiolsäureester das am Pyrazolstickstoff substituierte Acrylsäureester-Derivat.

Bispyrazolyl-alkan-Derivate wurden erstmalig von O. DIELS und K. ALDER³⁾ durch Addition von Pyrazol¹⁾ an Acetylendicarbon säure-dimethylester dargestellt. Bei der Chlor-methylierung von 1-Phenyl-pyrazol erhielten I. L. FINAR und K. E. GODFREY⁴⁾ das Bis-[1-phenyl-pyrazolyl-(4)]-methan als Nebenprodukt. Dieselbe Substanz wurde von den obigen Autoren, ebenfalls in geringer Ausbeute, durch Kochen von 1-Phenyl-pyrazol mit Paraformaldehyd in verd. Phosphorsäure dargestellt. Aus 1-Phenyl-4-chlormethyl-pyrazol erhielten sie unter den Bedingungen einer WURTZ-Reaktion das homologe Bis-[1-phenyl-pyrazolyl-(4)]-äthan.

Die einfachste Synthese von Bispyrazolyl-alkanen besteht in der Anlagerung von 1 Mol. Bisdiazo-alkan an 2 Moll. Acetylen unter Druck¹⁾. Wie im folgenden gezeigt wird, läßt sich diese Synthese ganz allgemein bei carbonylsubstituierten Acetylenverbindungen anwenden.

A. REAKTIONEN DER BISDIAZO-ALKANE MIT CARBONYLSUBSTITUIERTEN ALKINEN

Die nucleophilen Additionen leicht zugänglichen, in α -Stellung durch eine Carbonylgruppe substituierten Alkine reagieren bereits in der Kälte sehr rasch mit Bisdiazo-alkanen in äther. Lösung unter Bildung von kernsubstituierten Bispyrazolyl-alkanen. Diese Reaktion läßt sich ebenfalls unter Abwandlung der MEERWEINschen Bedingungen zur Darstellung von naszierendem Diazomethan⁵⁾ durchführen.

Zur Darstellung der Bisdiazo-alkane „in situ“ setzten wir die *N,N'*-Dinitroso-*N,N'*-diacetyl-alkylendiamine ein, die mit Ausnahme des Octamethylenderivates

¹⁾ I. Mitteil.: H. REIMLINGER, Chem. Ber. 92, 970 [1959].

²⁾ Teilweise vorgetragen auf der Jahrestagung der GDCh, Stuttgart 1960.

³⁾ Liebigs Ann. Chem. 498, 1 [1932]. ⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1954, 2293.

⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 579309 (SCHERING-KAHLBAUM); C. 1933 II, 1758.

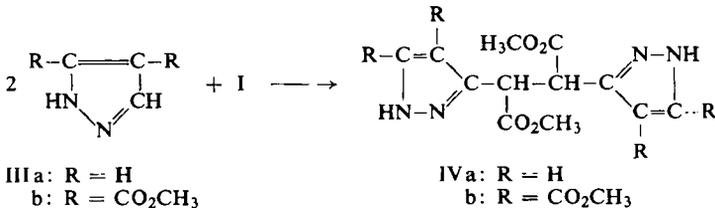
Bisdiazo-äthan scheint vom Acetylen-dicarbonssäureester abgefangen zu werden. Dieser Formulierung bedienen sich TH. LIESER und G. BECK¹⁰⁾ für die Bildung des 1.2-Äthylendioxy-benzols aus Brenzcatechin und Äthylen-dinitroso-diharnstoff in Gegenwart von Alkali. Diese Ergebnisse erlauben jedoch keine Rückschlüsse auf die „Lebensdauer“ des Bisdiazo-äthans, denn die genannten Verbindungen können in einer Mehrstufenreaktion entstehen; im letzteren Fall etwa mit 3-[*N*-Nitroso-*N*-acetyl-aminomethyl]-4.5-dicarbomethoxy-pyrazol als Zwischenprodukt.

Das Bipyrazolyl-Derivat wird nur erhalten, wenn für eine geringe Konzentration an I im Reaktionsgemisch gesorgt wird. Bei einem Überschuß an I entsteht das auf S. 1862 beschriebene Additionsprodukt.

B. REAKTIONEN VON DIAZO-ALKANEN IN STATU NASCENDI
MIT CARBONYLSUBSTITUIERTEN ALKINEN

Läßt man „nascierendes“ Diazomethan (S. 1857) auf Acetylen-dicarbonssäure-dimethylester (I) einwirken, so erhält man ein farbloses, stickstoffhaltiges Produkt, das je nach Erhitzungsgeschwindigkeit zwischen 190 und 200° unter Zersetzung schmilzt. Bei Abänderung der Bedingungen, indem man das *N*-Nitroso-*N*-methyl-acetamid in einer Suspension von Kaliumcarbonat und Natriumsulfat in Äther löst und eine methanol. Lösung von I eintropfen läßt, erhält man in 48-proz. Ausbeute den erwarteten Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4)-dimethylester (IIIb); daneben entsteht in etwa gleicher Menge das oben erwähnte Produkt. Aus den Analysendaten folgt die Bruttoformel $C_{20}H_{22}N_4O_{12}$.

Diese entspricht einem Produkt aus 2 Moll. IIIb und 1 Mol. I. Da sich I in äther. Lösung an Pyrazol bereits bei Raumtemperatur anlagert (IVa)^{1,3)}, lag es nahe, die Bildung eines entsprechenden Additionsproduktes bei der oben beschriebenen Reaktion anzunehmen. Beim Versuch, I in alkohol. Lösung in Gegenwart von Alkoholat an IIIb zu addieren, entstand dasselbe Produkt. Die molare UV-Extinktion entspricht 2 Pyrazolkernen. Man könnte daher annehmen, daß 2 Moll. des bei der Reaktion von Diazomethan in statu nascendi mit I intermediär auftretenden IIIb mit 1 Mol. I analog wie Pyrazol IIIa reagieren unter Bildung von α,α' -Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-bernsteinsäure-dimethylester (IVb):



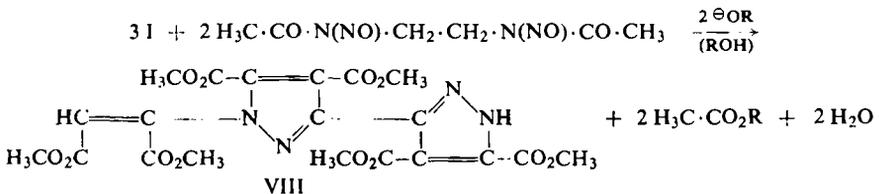
Gegen IVb sprechen jedoch mehrere experimentelle Ergebnisse:

1. Im Gegensatz zu IIIb und II, welche sich leicht am Pyrazolstickstoff acylieren lassen, gelang eine Umsetzung mit Chlorameisensäureester oder Acetanhydrid nicht.
2. In der Absicht, IVb zu verseifen und die Hexacarbonsäure zum Bipyrazolyl-äthan¹⁾ zu decarboxylieren, erhielten wir jeweils Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4) und Acetyldicarbonssäure als Verseifungsprodukte.
3. In äther. Lösung erfolgt keine Addition von I an IIIb; selbst nach wochenlangem Stehenlassen und Rückflußkochen werden die Ausgangsprodukte wiedergewonnen. Erst

Wie wir im Versuch zeigen konnten, ist die Addition von I an IIIb reversibel. Beide Komponenten konnten bei alkalischer Behandlung und raschem Aufarbeiten isoliert und charakterisiert werden.

Unser Produkt ist relativ thermolabil. Erhitzt man über 190° im Stickstoffstrom, so tritt Dunkelfärbung ein; mit heißem Wasser läßt sich IIIb in 70-proz. Ausbeute ausziehen. Desgleichen erhält man IIIb beim Kochen der Substanz in 1,2,4-Trichlorbenzol (Sdp. 213°). I konnte im Zersetzungsgemisch nicht nachgewiesen werden, da unter den Bedingungen Polymerisation eintritt.

Es ist uns bisher nicht gelungen, bei Anwendung von Diazomethan „in situ“ das als Zwischenprodukt auftretende Äthylendicarbonsäure-dimethylester-Derivat abzufangen. Bei der Reaktion von *N,N'*-Dinitroso-*N,N'*-diacetyl-äthylendiamin mit I in Gegenwart von Alkali in Methanol/Äther erhält man jedoch bei hoher Konzentration von I den Äthylendicarbonsäure-dimethylester VIII bzw. ein Isomeres:



Die Säure- und Alkali-Empfindlichkeit der Verbindung ermöglichte die Darstellung eines Anhydrids nicht. Die Absorptionsspektren lassen keinen eindeutigen Schluß auf *cis*- oder *trans*-Konfiguration zu.

Tab. 2 verzeichnet die aus verschiedenen *N*-Nitroso-*N*-alkyl-acetamiden mit I in Gegenwart von Alkali erhaltenen Reaktionsprodukte. Im Falle des *N*-Nitroso-*N*-n-butyl-acetamids und des *N*-Nitroso-*N*-acetyl- β -methoxy-äthylamins gelang es uns nicht, das Additionsprodukt mit I zu isolieren. Beim *N*-Nitroso-*N*-acetyl-octadecylamin reagiert die Diazoverbindung mit dem sauren Wasserstoff am Stickstoffatom des Pyrazolylderivates unter Bildung der *N*-Alkylverbindung.

Tab. 2. Übersicht über die aus „nascierenden“ Diazoalkanen mit Acetylendicarbonsäureester gewonnenen Reaktionsprodukte

Ausgangsprodukt: <i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -acetyl-	Reaktionsprodukte	Ausbeute an analysenreinen Produkten
-methylamin	α,α' -Bis-[4.5(3.4)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester Pyrazol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester	s. Tab. 3
-äthylamin	α,α' -Bis-[5(3)-methyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester 5(3)-Methyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazol	40% 15%
-n-propylamin	α,α' -Bis-[5(3)-äthyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester 5(3)-Äthyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazol	26% 21%
-n-butylamin	5(3)-n-Propyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazol	50%
- β -methoxy-äthylamin	5(3)-Methoxymethyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazol	66%
-octadecylamin	1-[<i>N</i> -Octadecyl-dicarbomethoxy-pyrazolyl]-heptadecan	64%

Das Verhältnis der Reaktionsprodukte hängt von den Bedingungen ab, wie Tab. 3 für naszierendes Diazomethan und I zeigt.

Tab. 3. Übersicht über das Mengenverhältnis der bei der Reaktion von Diazomethan in statu nascendi mit Acetylendicarbonsäureester entstehenden Reaktionsprodukte

Methode	Vorgelegt K ₂ CO ₃ + Na ₂ SO ₄	Zugabe	Reaktionsprodukte (Ausb. in % d. Th.)
1	+ Methanol	Nitrosomethylacetamid + I + Äther	III b (22) VI bzw. VII (42)
2	+ Äther + Nitroso- methylacetamid + I	Methanol	VI bzw. VII (93)
3	+ Nitrosomethyl- acetamid + Äther	Methanol + I	III b (48) VI bzw. VII (20)
4	+ I + Äther	Methanol + Nitrosomethylacetamid	VI bzw. VII (74)
5	+ Äther	Nitrosomethylacetamid + I + Methanol	III b (42) VI bzw. VII (25)

Bei der Reaktion von Diazomethan in statu nascendi mit *Propiolsäure-methylester* in äquimol. Menge nach Methode 4 (Tab. 3) entstehen 75% Pyrazol-carbonsäure-(3(5))-methylester. Mit 2 Moll. Propiolsäureester auf 1 Mol. Nitrosomethylacetamid erhält man direkt den β -[5(3)-Carbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-acrylsäure-methylester. Dieser entsteht auch aus Pyrazol-carbonsäure-(3(5))-ester und Propiolsäureester in alkal. Methanol. Diese Substanz ist im organischen Solvens löslich, im Gegensatz zu dem aus 3 Moll. I und Diazomethan „in situ“ erhaltenen Produkt. Über ihre Strukturklärung wird in einer späteren Arbeit berichtet werden.

Diese Arbeit wurde im Rahmen eines Forschungsprogrammes ausgeführt, welches durch die UNION CARBIDE CORPORATION, New York, unterstützt wird. Herrn Dr. H. G. VIEHE danke ich für anregende Diskussionen. Den Direktoren unseres Institutes, Herrn Dr. R. H. GILLETTE und Herrn Dr. C. E. SUNDERLIN, sind wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ¹²⁾

(Mitbearbeitet von F. BILLIAU, I. LITVIN und A. v. OVERSTRAETEN)

Darstellung der Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-alkane (II)

Allgemeine Vorschrift: In einen Dreihalskolben wurden 200 ccm absol. Äther, 1 g wasserfreies Natriumsulfat und 47 mMol *Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester* (I) gegeben. Die Mischung wurde auf -5° abgekühlt und 1 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben. Nach weiterem Abkühlen auf -10° ließ man unter Rühren eine Lösung von 94 mMol des *N,N'-Dinitroso-N,N'-diacetyl-alkylendiamins* in 50 ccm absol. Methanol in die Mischung eintropfen. Während der Zugabe der Dinitrosoverbindung stieg die Temperatur bis auf -5° . Nach negativem LIEBERMANN-Test (ungefähr 5 Stdn.) entfernte man die Kühlung, filtrierte den Niederschlag ab und löste aus diesem mit wenig kaltem Wasser die anorganischen Salze. Der meist farblose Rückstand wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Das Filtrat wurde mit Eisessig neutralisiert und dann i. Vak. eingedampft, wobei ein dunkelbrauner stickstofffreier Sirup erhalten wurde.

¹²⁾ Die Elementaranalysen wurden von Fräulein GRAF und Herrn GOES in unserem Institut ausgeführt.

Beim Pentamethylenderivat befand sich das Reaktionsprodukt im Filtrat, welches beim Eindampfen einen braunen Sirup hinterließ, aus dem wir trotz verschiedener Versuche kein reines Produkt gewinnen konnten.

Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-methan wurde durch Lösen des nach der Reaktion isolierten Niederschlages in Wasser erhalten. Die gelb gefärbte, wäßr. Lösung wurde neutralisiert und mit Methyläthylketon extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein brauner Sirup, der beim Anteigen mit wenig Wasser z. T. fest wurde. Die feste, graue Substanz wurde aus wenig Wasser umkristallisiert. Schmp. 179—181°. Ausb. 22% d. Th.

$C_{15}H_{16}N_4O_8$ (380.3) Ber. C 47.37 H 4.21 Gef. C 47.30 H 4.18

1.2-Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-äthan: Schmp. 199°. Ausb. 50% d. Th.

$C_{16}H_{18}N_4O_8$ (394.4) Ber. C 48.73 H 4.60 N 14.21 Gef. C 48.72 H 4.42 N 14.24

1.2-Bis-[4.5-dicarboxy-pyrazolyl-(3)]-äthan: 2 g des *Tetramethylesters* wurden in 200 ccm 2 n H_2SO_4 2 Tage unter Rückfluß gekocht, wobei eine klare Lösung erhalten wurde. Beim Abkühlen schieden sich farblose Kristalle ab, die zweimal aus heißem Wasser umkristallisiert und über P_2O_5 i. Vak. getrocknet wurden. Zers.-P. 260°. Die Säure ist hygroskopisch. Ausb. 1 g (58% d. Th.).

$C_{12}H_{10}N_4O_8$ (338.2) Ber. C 42.61 H 2.98 Gef. C 42.40 H 3.20

Zur Darstellung des *N,N'*-dimethylierten Esters wurde 1 g der obigen *Tetracarbonsäure* in kleinen Portionen zu einer Lösung von überschüss. *Diazomethan* in Äther gegeben, wobei diese sich unter Stickstoffentwicklung löste. Der Überschuß an Diazomethan wurde mit Essigsäure zerstört, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und der farblose Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 1 g (60% d. Th.).

$C_{18}H_{22}N_4O_8$ (422.4) Ber. C 51.18 H 5.25 N 13.27 Gef. C 51.16 H 5.06 N 13.24

1.4-Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-butan: Schmp. 180—181°. Ausb. 16% d. Th.

$C_{18}H_{22}N_4O_8$ (422.4) Ber. N 13.27 Gef. N 13.39

N,N'-*Diacetyl-octamethylendiamin*: Der Lösung von 50 g *Octamethylendiamin* in 200 ccm Benzol ließ man 40 ccm *Acetanhydrid* zutropfen. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Min. gerührt und der bereits beim Zutropfen des Acetanhydrids sich abscheidende farblose Niederschlag abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats wurde eine zweite Kristallfraktion gewonnen. Beide Fraktionen wurden aus viel Aceton umkristallisiert. Schmp. 130°. Ausb. 76% d. Th.

$C_{12}H_{24}N_2O_2$ (228.3) Ber. C 63.13 H 10.60 N 12.27 Gef. C 63.32 H 10.42 N 12.27

N,N'-*Dinitroso-N,N'*-*diacetyl-octamethylendiamin*: Die Nitrosierung erfolgte in Eisessig/*Acetanhydrid* mit nitrosen Gasen¹³⁾. Nach Dunkelgrün-Färbung wurde die Lösung auf Eis und Eiswasser gegossen, wobei die Dinitrosoverbindung als feinkrist., gelbe, schaumige Masse bereits in analysenreinem Zustand ausfiel. Schmp. 55—56°. Ausb. 96% d. Th.

$C_{12}H_{22}N_4O_4$ (286.3) Ber. C 50.34 H 7.75 N 19.57 Gef. C 50.16 H 7.51 N 19.45

1.6-Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-hexan: Der farblose Niederschlag wurde aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 107°. Ausb. 20% d. Th.

$C_{20}H_{26}N_4O_8$ (450.5) Ber. C 53.33 H 5.82 N 12.44 Gef. C 53.36 H 5.95 N 12.41

1.8-Bis-[4.5-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-octan war in dem Äther/Alkohol-Gemisch löslich. Nach Filtration der Salze wurde das Filtrat i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft.

¹³⁾ O. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 9, 463 [1876]; R. HUISGEN und J. REINERTSHOFER, Liebigs Ann. Chem. 574, 157 [1951].

Der sirupöse, hellgelbe Rückstand wurde mit wenig Äther behandelt, wobei der größte Teil fest wurde. Dieser wurde in wenig Pyridin gelöst, vom Unlöslichen abfiltriert und zum Filtrat so viel Wasser gegeben, bis eine leichte Trübung eintrat. Nach mehreren Stunden schieden sich farblose Nadeln ab, die abfiltriert und mit wenig Äther gewaschen wurden. Schmp. 98–99°. Ausb. 30% d. Th.

$C_{22}H_{30}N_4O_8$ (478.5) Ber. C 55.22 H 6.32 N 11.72 Gef. C 55.05 H 6.08 N 11.95

1.4-Bis-[5-carbomethoxy-pyrazolyl-(3)]-butan: In eine Lösung von 6 g *Propiolsäuremethylester* in 200 ccm Äther ließ man langsam bei 0° eine äther. Lösung von *Bisdiazo-hexan* eintropfen, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbte. Nach 1 Stde. wurde das während der Reaktion sich abscheidende, farblose Produkt filtriert und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 183–184°. Ausb. 70% d. Th.

$C_{14}H_{18}N_4O_4$ (306.3) Ber. C 54.89 H 5.92 N 18.29 Gef. C 55.12 H 6.18 N 18.03

1.4-Bis-[5-benzoyl-pyrazolyl-(3)]-butan: Die Darstellung erfolgte, wie oben beim *Propiolsäuremethylester* beschrieben. Aus 10 g *Benzoyl-acetylen* in 100 ccm Äther wurden 11.8 g Rohprodukt abfiltriert, welches aus Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 191°. Ausb. 80% d. Th.

$C_{24}H_{22}N_4O_2$ (398.5) Ber. C 72.34 H 5.57 N 14.06 Gef. C 72.45 H 5.60 N 13.93

4.5.4'.5'-Tetracarbomethoxy-bipyrazolyl-(3.3'): 14.2 g *Acetylen-dicarbonsäureester I* und 2 g Natriumsulfat wurden zu 100 ccm Äther gegeben, die Mischung auf 0° abgekühlt und dann 2 g Kaliumcarbonat zugegeben. Bei dieser Temperatur ließ man während 1/4 Stde. 10 g *Dinitroso-diacetyl-äthylendiamin*, gelöst in 75 ccm Methanol, unter Rühren in das Gemisch eintropfen. Nach 2 Stdn. war der *LIEBERMANN-Test* negativ. Der Niederschlag wurde daraufhin abfiltriert, mit Wasser gewaschen und der Rückstand aus Benzol/Äthanol (2:1) umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 170°. Ausb. 500 mg.

$C_{14}H_{14}N_4O_8$ (366.3) Ber. C 45.91 H 3.85 N 15.30 Gef. C 46.02 H 3.86 N 15.13

a.α'-Bis-[3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester (VI bzw. VII)

a) *Aus I und N-Nitroso-N-methyl-acetamid*: Im folgenden werden die experimentellen Einzelheiten für die Darstellung nach der Methode 3 (s. Tab. 3, S. 1863) beschrieben. Da sich die übrigen Methoden analog nach den Angaben der Tab. 3 ohne besondere Schwierigkeiten durchführen lassen, wird auf ihre Beschreibung verzichtet.

In einen Dreihalskolben gab man 100 ccm absol. Äther, 2 g Kaliumcarbonat, 2 g Natriumsulfat und 11.3 g *Nitrosomethylacetamid*. Man kühlte die Mischung auf 10–15° ab und ließ eine Lösung von 14.2 g *I* in 50 ccm Methanol unter Rühren langsam eintropfen. Nachdem etwa die halbe Menge zugegeben war, bildete sich ein farbloser Niederschlag, der abfiltriert und mit Äthanol/Äther gewaschen wurde: 4.5 g. Den Niederschlag löste man teilweise in heißem Wasser, wobei 3.4 g farbloser Rückstand vom Zers.-P. 191° erhalten wurden.

Zur Äquiv.-Gewichts-Bestimmung wurden 0.529 g der Substanz 2 Stdn. in 25 ccm wäbr. $n/2$ KOH in einem Kölbchen mit aufgesetztem Natronkalkröhrchen unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit $n/2$ HCl zurücktitriert.

Ber. COOH-Äquiv.-Gew. 85.1 Gef. COOH-Äquiv.-Gew. 87.5

Das Mol.-Gewicht wurde nach einer modifizierten Methode von F. N. HILL und A. BROWN¹⁴⁾ in Pyridin bestimmt. Das Mol.-Gew. 480 stellt den Anfangswert der Messung dar. Bei längerem Kochen in Pyridin zersetzt sich die Substanz, und man erhält mit zunehmender Meßdauer kleinere Werte.

$C_{20}H_{22}N_4O_{12}$ (510.4) Ber. C 47.06 H 4.35 N 10.98 Gef. C 47.01 H 4.35 N 10.94

¹⁴⁾ Analytic. Chem. 22, 562 [1950].

Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Eindampfen eine hellgelbe, feste Substanz, die aus dem wäßr. Filtrat umkristallisiert wurde. Durch wiederholtes Umkristallisieren und Einengen der Mutterlaugen wurden 9 g *Pyrazol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester* (III b) vom Schmp. 141°¹⁵⁾ erhalten.

b) *Aus III b und I:*

α) *Im neutralen Solvens:* 2.9 g I und 3.7 g III b löste man in einem Gemisch von 70 ccm Äther und 35 ccm Methanol und kochte die Lösung 4 Tage auf dem Wasserbad. Das Lösungsmittel dampfte man ab und erhitzte den zähflüssigen Rückstand auf dem Wasserbad nochmals einen Tag. Zur Abtrennung von I wurde zum Reaktionsgemisch Äther gegeben, abfiltriert und der Rückstand mit siedendem Wasser ausgezogen. Der in Wasser unlösliche Teil wog 300 mg und war nach Spektrum und Zers.-P. identisch mit dem oben dargestellten Produkt.

β) *Durch Alkalikatalyse:* 4.6 g I und 4 g III b löste man in einem Gemisch von 50 ccm Methanol und 100 ccm Äther. Zu diesem Gemisch gab man einige Tropfen einer konz. Natriummethylatlösung in Methanol. Nach wenigen Minuten schied sich ein farbloser Niederschlag ab, der nach 2 Tagen abfiltriert wurde: 4.3 g. Die Substanz ist identisch mit VI bzw. VII.

Die Addition von I an III b ist reversibel, wie man aus folgendem Versuch ersieht:

In einer Lösung von einigen Körnchen Natrium in 50 ccm Methanol wurden 5 g VI bzw. VII suspendiert, wobei sich die Substanz löste und die Lösung sich gelb färbte. Nachdem alles gelöst war, wurde sofort mit Essigsäure neutralisiert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petroläther behandelt, abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Es hinterblieben einige Tropfen eines Öls, welches eine Bromlösung in Chloroform entfärbte und durch das IR-Spektrum als Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester nachgewiesen wurde. Die Hauptmenge von I reagierte jedoch mit dem Natriummethylat. I ist in alk. Methanol nicht beständig, es tritt sofort Gelbfärbung ein, wie bei unserem Versuch ebenfalls beobachtet wurde.

Der im Petroläther unlösliche Teil wurde aus Wasser umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit III b 141°. 1.5 g.

Versuche zum thermischen Abbau von VI bzw. VII: 3 g der Substanz wurden in einem Paraffinbad langsam unter Stickstoff auf 190° erhitzt und während 1 Min. dieser Temperatur ausgesetzt. Nach dem Abkühlen wurde das braune Pyrolyseprodukt mit siedendem Wasser extrahiert und filtriert. Nach dem Abkühlen kristallisierten aus dem wäßrigen Filtrat 0.2 g *Pyrazol-dicarbonsäure-dimethylester* III b. Schmp. 141°. Aus der Mutterlauge konnten nochmals 0.2 g III b erhalten werden. Der in Wasser unlösliche Rückstand wurde mit Essigsäure behandelt, abfiltriert und mit Wasser gewaschen, wobei 2.1 g Ausgangssubstanz erhalten wurden.

Verseifung von VI bzw. VII: 10 g der Substanz wurden 2 Tage in 200 ccm 2 n HNO₃ unter Rückfluß gekocht. Dann wurde von geringen Mengen der noch nicht verseiften Ausgangssubstanz heiß abfiltriert, wobei während des Abkühlens die *Pyrazol-dicarbonsäure-(3.4)* in farblosen Nadeln auskristallisierte. Zers.-P. 263–264°. Nach eintägigem Trocknen über Phosphorpentoxyd i. Vak.-Exsikkator verlor die Substanz 77% Wasser. Man erhielt dabei die Säure mit 1 Mol. Kristallwasser.

C₅H₄N₂O₄·H₂O (174.1) Ber. C 34.49 H 3.47 N 16.09 Gef. C 34.96 H 3.33 N 16.27

Diese Säure verlor ihr Kristallwasser beim Trocknen bei 80° über Phosphorpentoxyd i. Vak.

C₅H₄N₂O₄ (156.1) Ber. C 38.47 H 2.58 N 17.95 Gef. C 38.06 H 2.62 N 17.50

¹⁵⁾ O. DIELS und W. E. THIELE, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1178 [1938].

Das saure, wäßrige Filtrat wurde kontinuierlich 3 Tage mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers erhielt man 1.8 g *Acetylen-dicarbonssäure*, welche mit der berechneten Menge Diazomethan in den *Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4)-dimethylester* übergeführt wurde.

N-Methyl-pyrazol-dicarbonssäure-dimethylester: Aus *Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4)* mit überschüss. *Diazomethan*, ebenso aus *Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4)-dimethylester* mit *Diazomethan*. Sdp.₁₁ 124—125°.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.43 H 5.02 N 14.10

N-Carbomethoxy-pyrazol-dicarbonssäure-dimethylester: 1 g *Pyrazol-dicarbonssäure-(3.4)-dimethylester* wurde in 25 ccm *Chlorameisensäure-methylester* gelöst und 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend dampfte man den überschüss. *Chlorameisensäureester* auf dem Wasserbad i. Vak. ab, wobei 1 g eines hellgelben Öles hinterblieb, welches beim Abkühlen auf Raumtemperatur erstarrte. Das Rohprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 73°. Ausb. 77% d. Th.

$C_9H_{10}N_2O_6$ (242.2) Ber. C 44.63 H 4.16 N 11.57 Gef. C 45.03 H 4.14 N 11.47

α,α'-Di-[pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester (V)

a) Aus *Pyrazol (IIIa)* und I: Zur Lösung von 3.4 g *Pyrazol* und 3.55 g I in 50 ccm Äther gab man einige Tropfen einer konz. *Natriummethylatlösung* in *Methanol*, wobei sich die Lösung sofort bräunlich färbte und eine Trübung auftrat. Am anderen Morgen hatten sich größere Kristalle im Reaktionsgefäß abgesetzt, und die Lösung war klar. Die Kristalle wurden abfiltriert und aus heißem Wasser unter Zugabe von *Tierkohle* umkristallisiert. Schmp. 139°³⁾. Ausb. 0.5 g.

$C_{12}H_{14}N_4O_4$ (278.3) Ber. C 51.79 H 5.08 N 20.14 O 23.00

Gef. C 51.73 H 5.05 N 20.09 O 23.17

b) Aus *Pyrazol-kalium* und *α,α'-Dichlor-bernsteinsäure-dimethylester*: In eine Suspension von *Pyrazol-kalium* in absol. *Benzol*, dargestellt aus 5 g *Pyrazol*¹¹⁾, ließ man eine Lösung von 5 g *α,α'-Dichlor-bernsteinsäure-dimethylester* in 50 ccm *Benzol* langsam eintropfen, wobei eine geringe Temperaturerhöhung beobachtet wurde. Anschließend wurde auf dem Wasserbad 90 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit Wasser ausgeschüttelt. Die benzolische Phase wurde getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus wenig *Aceton* umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem obigen Produkt 139°. Ausb. 22.4% d. Th.

1-[1.2-Dicarbomethoxy-vinyl]-4.5.4'.5'-tetracarbomethoxy-bipyrazolyl-(3.3') (VIII) bzw. *1-[1.2-Dicarbomethoxy-vinyl]-3.4.3'.4'-tetracarbomethoxy-bipyrazolyl-(5.5')*: 10 g *Acetylen-dicarbonssäure-dimethylester* und 1 g *Natriumsulfat* gab man zu 200 ccm absol. Äther. Nach dem Abkühlen auf -2° setzte man 1 g *Kaliumcarbonat* zu und ließ während 2 1/2 Stdn. unter Rühren eine Lösung von 6.9 g *N.N'-Dinitroso-N.N'-diacetyl-äthylendiamin* in 130 ccm absol. *Methanol* langsam eintropfen, wobei das Reaktionsgemisch auf -10° abgekühlt wurde. Während des Eintropfens beobachtete man die Bildung eines Niederschlages, der filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Farblose Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 220°. Ausb. 25% d. Th.

$C_{20}H_{20}N_4O_{12}$ (508.4) Ber. C 47.24 H 3.93 N 11.02 Gef. C 47.03 H 3.89 N 10.96

α,α'-Bis-[5(3)-methyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester und *5(3)-Methyl-pyrazol-dicarbonssäure-(3.4(4.5))-dimethylester*: 13 g *N-Nitroso-N-äthylacetamid* und 14.2 g *Acetylendicarbonssäure-dimethylester* wurden in 50 ccm Äther gelöst und 2 g *Natriumsulfat* und 3 g *Kaliumcarbonat* zugegeben. In diese Mischung ließ man bei 15—20° 25 ccm *Methanol* eintropfen. Nach 2 Stdn. war der *LIEBERMANN-Test* negativ. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Äther und Wasser gewaschen.

Der in Äther und Wasser unlösliche Rückstand (7 g) lieferte ohne Kristallisation bereits die richtigen Analysenwerte für *a,a'*-Bis-[5(3)-methyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester. Zers.-P. 143—144°. Aus der eingedampften äther. Lösung konnten durch Zugabe von Petroläther weitere 0.7 g erhalten werden. Ausb. 43% d. Th.

$C_{22}H_{26}N_4O_{12}$ (538.5) Ber. C 49.07 H 4.87 N 10.42 Gef. C 49.02 H 4.73 N 10.33

Das wäßrige Filtrat wurde mit Essigsäure neutralisiert, bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand kontinuierlich mit Benzol extrahiert. Der ölige Rückstand wurde nach Abdampfen des Benzols mit Petroläther angerieben, bis er fest wurde. Das Rohprodukt kristallisierte man aus Benzol/Petroläther (2:3) um. Farblose Kristalle vom Schmp. 106°. Ausb. 15% d. Th. Die Substanz ist identisch mit dem aus einer Diazoäthanlösung und Acetylendicarbonsäure-dimethylester erhaltenen Produkt.

$C_8H_{10}N_2O_4$ (198.2) Ber. C 48.49 H 5.09 N 14.13 Gef. C 48.57 H 4.91 N 14.11

a,a'-Bis-[5(3)-äthyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-bernsteinsäure-dimethylester und 5(3)-Äthyl-pyrazol-dicarbonsäure-(3.4(4.5))-dimethylester: 10 g *N*-Nitroso-*N*-*n*-propyl-acetamid wurden in 50 ccm Äther gelöst und 2 g Natriumsulfat und 3 g Kaliumcarbonat zugegeben. Bei 10—15° ließ man eine Lösung von 9.7 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester in 50 ccm Methanol während 2 Stdn. in das Gemisch unter Rühren eintropfen. Am anderen Morgen war der LIEBERMANN-Test negativ. Man filtrierte das Natriumsulfat und Kaliumcarbonat ab, neutralisierte das Filtrat mit Essigsäure und dampfte das Lösungsmittel i. Vak. ab. Den zähflüssigen, braunen Rückstand löste man in Dioxan, gab Wasser zu, bis keine Ölabscheidung mehr erfolgte, und trennte das Öl ab. Das durch Reiben fest gewordene Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert: Prismen vom Zers.-P. 123.5°. Ausb. 3.3 g (25.8% d. Th.).

$C_{24}H_{30}N_4O_{12}$ (566.5) Ber. C 50.88 H 5.33 N 9.89 Gef. C 50.84 H 5.23 N 9.93

Die Wasser/Dioxan-Lösung wurde eingedampft und der zähflüssige Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp._{0.05} 150—152°. Farbloses, zähflüssiges Öl. Ausb. 3 g (20.8% d. Th.).

$C_9H_{12}N_2O_4$ (212.2) Ber. C 50.94 H 5.70 N 13.20 Gef. C 50.94 H 5.90 N 12.99

N-Nitroso-*N*-acetyl-octadecylamin: In eine Suspension von 30 g *N*-Acetyl-octadecylamin in 200 ccm Eisessig/Acetanhydrid wurde 7 Stdn. ein Strom von nitrosen Gasen eingeleitet, wobei sich nur ein Teil der Substanz löste. Nach dem Aufgießen des Reaktionsgemisches auf Eis/Wasser filtrierte man die gelbe Nitrosoverbindung ab. Nach dem Neutralwaschen und Trocknen wurde die Substanz aus Aceton umkristallisiert. Zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 43—44°. Ausb. 94.5% d. Th.

$C_{20}H_{40}N_2O_2$ (340.6) Ber. N 8.23 Gef. N 8.30

1-[*N*-Octadecyl-dicarbomethoxy-pyrazolyl]-heptadecan: In eine Lösung von 7.1 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 19 g *N*-Nitroso-*N*-acetyl-octadecylamin in 50 ccm Äther, in welcher 1 g Natriumsulfat und 1.5 g Kaliumcarbonat suspendiert waren, ließ man 25 ccm Methanol während 2 Stdn. unter Rühren eintropfen. Erst während des Eintropfens von Methanol löste sich die Nitrosoverbindung vollständig. Nach 2½ Stdn. setzte die Bildung eines Niederschlages ein. Nachdem nach 3 Stdn. der LIEBERMANN-Test negativ war, wurde der schwer filtrierbare Niederschlag abgetrennt, in Methanol gelöst und durch Abkühlen auf -40° zur Kristallisation gebracht. Beim Abdampfen des Methanols i. Vak. wurde eine zweite Fraktion mit dem gleichen Schmp. 47° erhalten. Ausb. 64% d. Th.

$C_{42}H_{78}N_2O_4$ (675.1) Ber. C 74.72 H 11.65 N 4.15 Gef. C 74.15 H 11.48 N 4.20

5(3)-*n*-Propyl-pyrazol-dicarbonsäure-(3.4(4.5))-dimethylester: In eine Suspension von 3 g Bariumhydroxyd in 50 ccm Äther und 50 ccm Methanol ließ man eine Lösung von 15.5 g Acetylendicarbonsäure-dimethylester und 18 g *N*-Nitroso-*N*-*n*-butyl-acetamid während 2 Stdn.

entropfen. Das Reaktionsgefäß befand sich in einem Eisbad, und die Eintropfgeschwindigkeit wurde so eingestellt, daß die Temperatur maximal 25° erreichte. Nach Zugabe der Gesamtmenge war der LIEBERMANN-Test sofort negativ. Anschließend wurde vom Bariumhydroxyd abfiltriert, das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert und i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft, wobei 21 g eines rotbraunen, zähflüssigen Rückstandes erhalten wurden. Bei Zugabe von Äther schied sich Bariumacetat ab, welches abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Die äther. Filtrate wurden eingedampft, wobei 17 g eines zähflüssigen Öls zurückblieben. Dieses wurde i. Vak. destilliert. Man erhielt 3 Fraktionen. Die bei 148–152°/0.01 Torr siedende Hauptfraktion wurde über eine Kolonne nochmals destilliert. Sdp._{0.005} 140°. Farbloses, zähflüssiges Öl. Ausb. 12 g (50% d. Th.).

$C_{10}H_{14}N_2O_4$ (226.2) Ber. C 53.09 H 6.23 N 12.38 Gef. C 53.02 H 6.12 N 12.22, 12.50

5(3)-Methoxymethyl-3.4(4.5)-dicarbomethoxy-pyrazol: Die Darstellung erfolgte analog, wie beim n-Propylderivat beschrieben. Aus 14.2 g *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* und 15 g *N-Nitroso-N-[β-methoxy-äthyl]-acetamid*¹⁾ wurden 21.5 g Rohprodukt als zähflüssiges, rotbraunes Öl erhalten, welches i. Hochvak. destilliert wurde. Sdp._{0.0001} 154–156°. Schwach gelbes, zähflüssiges Öl. Ausb. 15 g (66% d. Th.).

$C_9H_{12}N_2O_5$ (228.2) Ber. C 47.37 H 5.30 N 12.28 Gef. C 47.98 H 5.44 N 12.03

Pyrazol-carbonsäure-(3(5))-methylester: Die Substanz wurde nach Methode 4 (s. Tab. 3) dargestellt. Dazu wurden 8.4 g *Propiolsäure-methylester* in 100 ccm Äther und 12 g *N-Nitroso-N-methyl-acetamid* in 50 ccm Methanol bei Gegenwart von 2 g Natriumsulfat und 2 g Kaliumcarbonat eingesetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisierte z. T. aus und wurde abfiltriert. Der Rest wurde durch Eindampfen des Filtrats erhalten. Aus Methanol Schmp. 142°¹⁶⁾, Ausb. 9.5 g (75% d. Th.).

β-[5(3)-Carbomethoxy-pyrazolyl-(1)]-acrylsäure-methylester

a) *Aus N-Nitroso-N-methyl-acetamid und Propiolsäure-methylester*: Mit 9.5 g Nitrosomethylacetamid in 50 ccm Methanol und 13.3 g Propiolsäure-methylester in 50 ccm Äther in Gegenwart von 2 g Kaliumcarbonat und 2 g Natriumsulfat wurde die Reaktion, wie oben beschrieben, durchgeführt. Während der Reaktion stieg die Temperatur auf 30° an. Das auskristallisierte Produkt wurde abfiltriert, das Filtrat mit Essigsäure neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther behandelt und der in Äther unlösliche Teil mit dem während der Reaktion auskristallisierten Produkt vereinigt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 110–110.5°.

$C_9H_{10}N_2O_4$ (210.2) Ber. C 51.43 H 4.80 N 13.33 Gef. C 51.62 H 4.80 N 13.28

b) *Aus Pyrazol-carbonsäure-(3(5))-methylester und Propiolsäure-methylester*: Zur Lösung von 1.7 g Propiolsäure-methylester und 2.5 g Pyrazol-carbonsäure-methylester in 30 ccm Methanol gab man 3 Tropfen einer konz. Lösung von Natriummethylat in Methanol. Man erhitzte dann 1 Stde. auf dem Wasserbad. Nach 7 Tagen kristallisierten aus der Lösung 300 mg Additionsprodukt. Schmp. 110° (aus Wasser). Misch-Schmp. mit dem nach a) dargestellten Produkt 110°.

¹⁶⁾ K. v. AUWERS und TH. BREYHAN, J. prakt. Chem. **143**, 259 [1935].