

BERND EISTERT und RICHARD WESSENDORF *)

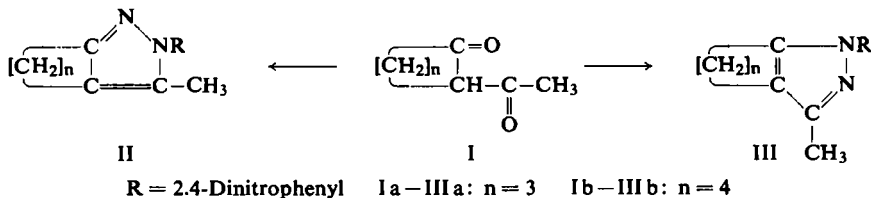
Eine Methode zur Identifizierung von aus unsymmetrischen β -Diketonen und Hydrazinderivaten erhältlichen Pyrazolderivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 14. März 1961)

Die beiden isomeren Pyrazolderivate II und III werden durch Umsetzen schwach saurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösungen mit dem *exo*-Enolester des 2-Acyl-cycloalkanons bzw. mit dem 2-Acyl-1-morpholino-cycloalkan und nachfolgendes Erwärmen mit Säure erhalten. Freies 2-Acetyl-cyclopentanon und -hexanon reagieren mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin primär an der *exo*-Carbonylgruppe unter Bildung des Pyrazolderivats III.

Bei der Umsetzung von Hydrazinderivaten H_2N-NHR mit unsymmetrischen enolisierbaren (nicht „*trans*-fixierten“) β -Diketonen können bekanntlich zwei isomere Pyrazolderivate entstehen; beispielsweise aus 2-Acetyl-cyclopentanon (Ia) und 2,4-Dinitrophenylhydrazin die beiden Pyrazolderivate IIa und IIIa:



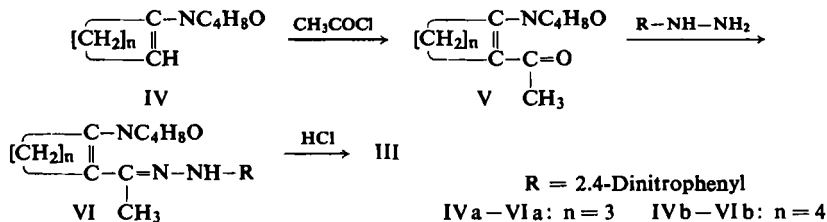
Bisher war es im allgemeinen nicht möglich, die Konstitution der jeweils erhaltenen Pyrazolderivate eindeutig zu ermitteln. Da uns aus theoretischen Gründen der Ort der bevorzugten Reaktion derartiger β -Diketone mit Carbonylreagentien interessiert, suchten wir nach einfachen Methoden zur *eindeutigen* Synthese der isomeren Pyrazolderivate vom Typus II und III. Dazu benötigt man Derivate von I, in denen eine der beiden Carbonylfunktionen hinreichend „blockiert“ ist, so daß zunächst nur die andere reagieren kann, worauf man dann unter Aufhebung der Blockierung den Ringschluß vornimmt.

Dies ist, wie wir fanden, bei Derivaten von I der Fall, die bei der eleganten Synthese von 2-Acyl-cycloalkanonen nach dem Enamin-Verfahren nach G. STORK¹⁾ und S. HÜNIG^{2,3)} als Zwischenprodukte auftreten bzw. leicht aus ihnen gewonnen werden können.

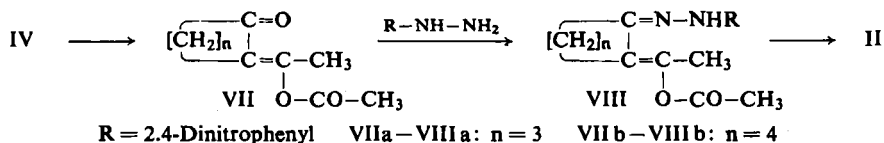
*) Aus der Diplomarbeit R. WESSENDORF, Univ. Saarbrücken 1961.

1) G. STORK und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. **76**, 2029 [1954]; **78**, 5128 [1956].2) S. HÜNIG, E. BENZING und E. LÜCKE, Chem. Ber. **90**, 2853 [1957].3) S. HÜNIG und W. LENDLE, Chem. Ber. **93**, 912 [1960].

Zur Synthese von Pyrazolderivaten vom Typus III setzten wir 2-Acetyl-1-morpholino-cycloalkene-(1) (V), die wir analog den Angaben von S. HÜNIG und Mitarbb.^{2,3)} durch Kondensieren von 1-Morpholino-cycloalken-(1) (IV) mit 1 Mol. Acetylchlorid herstellten, in nahezu neutraler Lösung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin um. V erwies sich als genügend beständig, um zunächst nur sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon VI zu bilden, das dann, insbesondere beim Erwärmen mit Salzsäure, Ringschluß zu III erlitt:



Zur Synthese von II gingen wir von dem Essigsäureester der *exo*-Enolform von I aus, also von VII, das wir, wieder analog den Angaben von S. HÜNIG und Mitarbb.^{2,3)}, durch Umsetzen von IV mit überschüssigem Acetylchlorid erhielten. Auch diese *exo*-Enolester VII a und b erwiesen sich als recht beständig gegen verd. Säure (durch Alkali dagegen werden sie rasch zum Enolat-Anion von I hydrolysiert, worauf allmählich Ringöffnung erfolgt; s. Versuchsteil). Mit schwach saurer 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung bildete VII wieder zunächst sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon VIII, worauf beim Erwärmen mit Salzsäure Ringschluß zu II erfolgte:



Es zeigte sich, daß bei der Umsetzung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin mit freiem 2-Acetyl-cyclopentanon (Ia) und -hexanon (Ib) jeweils (mindestens vorzugsweise) primär die *exo*-Carbonylgruppe reagiert, denn es konnten dabei nur die Pyrazol-derivate III a bzw. III b isoliert werden.

Die Methode soll in verschiedener Richtung ausgebaut werden.

Wir beschreiben im folgenden auch die Synthese des freien 2-Acetyl-cyclopentanons (Ia) und -hexanons (Ib) nach dem „Enamin“-Verfahren, da wir darüber keine ausführlichen Angaben in der uns zugänglichen Literatur finden konnten.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, Bad Godesberg, und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, Düsseldorf, für die Unterstützung unserer Arbeit durch Sachbeihilfen, und den Werken der Chemischen Großindustrie für Chemikalienspenden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-Acetyl-cyclopentanon (Ia): Zur Lösung von 23 g (0.15 Mol) *1-Morpholino-cyclopenten-(1)*³⁾ und 16.2 g (0.16 Mol) frisch über Natrium destilliertem Triäthylamin in 190 ccm trockenem Chloroform ließ man bei 0° im Laufe von 90 Min. die Lösung von 12.1 g (0.155 Mol) reinem *Acetylchlorid* in 55 ccm Chloroform tropfen. Man rührte noch 1 Stde. weiter und ließ über Nacht bei Raumtemp. stehen, worauf man mit einem Gemisch aus 20 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Wasser 5 Stdn. unter lebhaftem Rühren unter Rückfluß kochte. Nach Erkalten wurde die Chloroformschicht abgetrennt und solange mit je 100 ccm Wasser gewaschen, bis das Waschwasser nahezu neutral war (pH 5–6). Die über Natriumsulfat getrocknete Chloroformschicht hinterließ beim Einengen ca. 12 g (63% d. Th.) *2-Acetyl-cyclopentanon*, Sdp.₁₂ 79–81° (Lit.⁴⁾; Sdp.₈ 75°).

2-Acetyl-cyclohexanon: Wie oben aus 25 g *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*²⁾. Ausb. 50.6 g (75% d. Th.), Sdp.₁₀ 103–106° (Lit.⁵⁾; Sdp.₁₈ 111°).

1-Morpholino-2-acetyl-cyclopenten-(1) (Va): Das wie oben aus 23 g *1-Morpholino-cyclopenten-(1)*, 18.1 g Triäthylamin und 13 g *Acetylchlorid* in Chloroform erhaltene Reaktionsgemisch wurde nach Stehenlassen über Nacht nicht mit Wasser und Säure behandelt, sondern durch vorsichtiges Einengen i. Vak. vom Chloroform befreit. Zum Rückstand gab man 500 ccm trockenen Äther, saugte das unlösliche Triäthylammoniumchlorid ab, wusch es 2 mal mit Äther nach, verdampfte den Äther und fraktionierte das hinterbleibende Öl. Das gewünschte Produkt (9.5 g) ging bei Sdp.₁₄ 163° über und erstarrte beim Anreiben. Schmp. 59–60° (aus Äther).

C₁₁H₁₇NO₂ (195.3) Ber. C 67.65 H 8.75 N 7.17 Gef. C 67.49 H 8.91 N 7.35

1-Morpholino-2-acetyl-cyclohexen-(1) (Vb): Wie vorher aus 25 g *IVb*. Ausb. 12 g, Sdp.₁₀ 163°, λ_{max} 355 mμ, ε 1390 (Methanol).

C₁₂H₁₉NO₂ (209.3) Ber. N 6.69 Gef. N 6.60

2-Acetyl-cyclopentanon-exo-enol-essigsäureester (VIIa): 15.3 g (0.1 Mol) frisch destilliertes *1-Morpholino-cyclopenten-(1)* wurden mit 10.1 g (0.1 Mol) reinem trockenem Triäthylamin in 125 ccm trockenem Chloroform gelöst. Man ließ unter kräftigem Rühren innerhalb 90 Min. bei 0° die Lösung von 15.7 g (0.2 Mol) *Acetylchlorid* in 60 ccm Chloroform zutropfen, rührte 1 Stde. weiter und fügte dann unter kräftigem Rühren 150 ccm kaltes Wasser hinzu, wobei man durch gelegentliche Zugabe von Natriumhydrogencarbonatlösung den pH-Wert auf 5–6 hielt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt, getrocknet, vom Chloroform befreit, der ölige Rückstand in 50 ccm Äther gelöst und zur Entfernung mitentstandenen *2-Acetyl-cyclopentanons* 10 Min. mit 5-proz. Kupfer(II)-acetat-Lösung geschüttelt. Nach Abfiltrieren der graugrünen Flocken des Kupferchelats wurde die Ätherlösung erneut getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand destilliert. Sdp.₁₂ 118–119°. Ausb. 7.8 g (47% d. Th.). Der schwach gelbe Enolester gab mit methanol. FeCl₃-Lösung erst nach längerem Stehenlassen die Farbreaktion des freien Enols. λ_{max} 246 mμ, ε 10370 (in neutralem oder schwach saurem Methanol; in schwach basischem Methanol wurde er rasch zum Enolat des *2-Acetyl-cyclopentanons* verseift; λ_{max} 305 mμ, ε 20520, allmählich absinkend).

C₉H₁₂O₃ (168.3) Ber. C 64.26 H 7.19 Gef. C 64.56 H 7.32

⁴⁾ L. BLAISE, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 148, 1401 [1909]; R. M. MANYIK und Mitarbb., J. Amer. chem. Soc. 75, 5030 [1953].

⁵⁾ G. LESER, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 141, 1032 [1905]; W. SWAMER und CH. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 72, 1352 [1950]; H. MEERWEIN und D. VOSSEN, J. prakt. Chem. [2] 141, 149 [1934].

2-Acetyl-cyclohexanon-exo-enol-essigsäureester (VIIb): Wie vorstehend aus 11 g (0.066 Mol) *1-Morpholino-cyclohexen-(1)*, 7.3 g (0.072 Mol) Triäthylamin und 12.8 g (0.14 Mol) *Acetylchlorid* in Chloroform, jedoch bei 35° umgesetzt, über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und dann 5 Stdn. mit 100 ccm Wasser etc. hydrolysiert. Ausb. 8.5 g, Sdp.₁₀ 127 bis 128°. Hellgelbes Öl von ähnlichen Eigenschaften wie das vorstehende Produkt. λ_{\max} 238 m μ , ϵ 8900 (in neutralem oder schwach saurem Methanol; in basischem Methanol erfolgte rasche Verseifung zum Enolat des 2-Acetyl-cyclohexanons, λ_{\max} 308 m μ , ϵ 19500, allmählich abfallend⁶⁾).

$C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 65.31 H 7.74

1-[2.4-Dinitrophenyl]-3-methyl-4.5-trimethylen-pyrazol (IIIa)

a) 1 g *2-Acetyl-cyclopentanon* wurde in 2 ccm Methanol gelöst und mit einem kleinen Überschuß einer frisch bereiteten *2.4-Dinitrophenylhydrazin*-Lösung⁷⁾ versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad schied sich ein zähflüssiges rotes Öl ab, das beim Erkalten erstarrte. Aus Methanol gelbe, gut ausgebildete Kristalle, Schmp. 166°. λ_{\max} 330 m μ , ϵ 10800 (in Methanol).

$C_{13}H_{12}N_4O_4$ (288.3) Ber. C 54.17 H 4.20 N 19.45⁸⁾ Gef. C 54.09 H 4.29 N 19.44

b) 1 g *Va* wurde in der ausreichenden Menge Methanol in der Kälte gelöst. Man fügte einen kleinen Überschuß einer nur schwach sauren Lösung von *2.4-Dinitrophenylhydrazin* hinzu, worauf alsbald braunrote Kristalle ausfielen, deren Menge durch gelindes Erwärmen zunahm. Sie wurden abgesaugt (Roh-Schmp. 150–155°) und zur Erzielung bzw. Vervollständigung des Ringschlusses mit 30 ccm Äthanol und 5 ccm konz. Salzsäure 30 Min. zum Sieden erhitzt. Man filtrierte heiß, versetzte das Filtrat mit 80 ccm Wasser und neutralisierte vorsichtig mit verd. Natronlauge (pH 6). Der gelbe Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt: 166°. Die IR-Spektren waren identisch.

1-[2.4-Dinitrophenyl]-3.4-trimethylen-5-methyl-pyrazol (IIa): 1 g *VIIa* wurde in einen kleinen Überschuß einer frisch bereiteten Lösung von *2.4-Dinitrophenylhydrazin* eingetragen. Dabei fielen nach kurzer Zeit rote Kristalle des *2.4-Dinitrophenylhydrazons* des Enolesters aus; Schmp. 210° (aus Eisessig).

$C_{15}H_{16}N_4O_6$ (348.3) Ber. N 16.09 Gef. N 15.82

Zum Ringschluß wurden die roten Kristalle 30 Min. mit 30 ccm Äthanol und 10 ccm halbkonz. Salzsäure auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, wobei sie sich lösten. Die braune Lösung wurde mit Wasser verdünnt und mit verd. Natronlauge neutralisiert, wobei das Pyrazolderivat ausfiel. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 148° (aus Methanol).

$C_{13}H_{12}N_4O_4$ (288.3) Ber. C 54.17 H 4.20 N 19.45⁸⁾ Gef. C 54.21 H 4.31 N 19.26

1-[2.4-Dinitrophenyl]-3-methyl-4.5-tetramethylen-pyrazol (IIIb)

a) Aus *2-Acetyl-cyclohexanon* (Ib) wie oben. Gelbe Kristalle, Schmp. 183° (aus Methanol).

b) Aus *1-Morpholino-2-acetyl-cyclohexen-(1)* wie oben. Das zunächst anfallende Gemisch aus dem *2.4-Dinitrophenylhydrazon* des Ausgangsstoffes und III b (Roh-Schmp. ca. 158°) wurde 30 Min. mit Äthanol und halbkonz. Salzsäure gekocht, mit Wasser verdünnt und mit Natronlauge neutralisiert. Schmp. 183° (aus Methanol). Der Misch-Schmp. mit dem nach a) erhaltenen Produkt zeigte keine Depression; die IR-Spektren waren identisch.

$C_{14}H_{14}N_4O_4$ (302.3) Ber. C 55.62 H 4.67 N 18.53⁸⁾ Gef. C 55.63 H 4.95 N 18.50

⁶⁾ Vgl. B. EISTERT und W. REISS, Chem. Ber. **87**, 123 [1954].

⁷⁾ O. L. BRADY, J. chem. Soc. [London] **1931**, 757.

⁸⁾ Diese Analysen wurden durch Herrn Dr. W. WALISCH nach der von ihm in unserem Institut entwickelten „Ultramikromethode zur gleichzeitigen Bestimmung von C, H und N“ ausgeführt. Publikation der Methode s. Chem. Ber. **94**, 2314 [1961].

1-[2,4-Dinitrophenyl]-3,4-tetramethylen-5-methyl-pyrazol (I**ib**): Aus VII**b** wie oben. Auch hier fiel mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zunächst ein hauptsächlich aus dem 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Ausgangsstoffes bestehender roter Niederschlag aus (Schmp. ca. 105 bis 109°). Der Ringschluß wurde wie oben durch Kochen mit Äthanol und halbkonz. Salzsäure bewirkt. Nach Verdünnen mit Wasser und Neutralisieren mit verd. Natronlauge wurde abgeseugt und getrocknet. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 121° (aus Methanol).

C₁₄H₁₄N₄O₄ (302.3) Ber. C 55.62 H 4.67 N 18.53⁹⁾ Gef. C 55.62 H 4.61 N 18.22

HEINRICH GOLD und OTTO BAYER

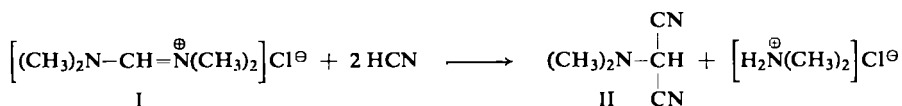
Die Darstellung basisch substituierter Malonsäure-dinitrile

Aus dem Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen
(Eingegangen am 21. März 1961)

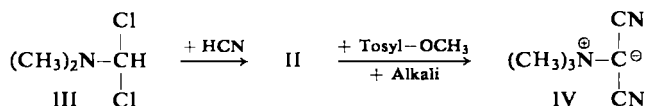
Die Umsetzung tetrasubstituierter Formamidiniumsalze mit wasserfreier Blausäure führt zu *N,N*-disubstituierten Aminomalonsäure-dinitrilen.

Vor einiger Zeit hat der eine von uns¹⁾ am Beispiel des *N,N,N',N'*-Tetramethylformamidiniumchlorids gezeigt, daß die tetrasubstituierten Formamidiniumsalze ähnlich wie die Amidchloride²⁾ geeignete Ausgangsprodukte zur Darstellung weiterer Orthoderivate der Ameisensäure sind. So führt die Einwirkung von äthylalkoholischem Alkoholat auf Tetramethylformamidiniumchlorid in guter Ausbeute zu dem von H. MEERWEIN³⁾ erstmals beschriebenen Dimethylformamid-acetal.

Wie wir feststellen konnten, erleidet das Tetramethylformamidiniumchlorid (I) eine dieser Alkohololyse entsprechende Cyanhydrogenolyse mit wasserfreier Blausäure schon bei Temperaturen unterhalb 20°. Als Spaltprodukte entstehen dabei in nahezu quantitativer Ausbeute Dimethylamin-hydrochlorid und Dimethylamino-malonsäure-dinitril (II), dessen Darstellung⁴⁾ bisher vergeblich versucht wurde.



Wie wir aus einer Kurznotiz erfahren haben, hat Z. ARNOLD⁵⁾ durch Umsetzung von Dimethylformamidchlorid (III) mit Blausäure offenbar ebenfalls Dimethylamino-malonsäure-dinitril (II) erhalten und dieses mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester und Alkali in das



1) H. GOLD, *Angew. Chem.* **72**, 956 [1960].

2) H. EILINGSFELD, M. SEEFELDER und H. WEIDINGER, *Angew. Chem.* **72**, 836 [1960].

3) H. MEERWEIN, *Angew. Chem.* **71**, 530 [1959].

4) Vgl. W. RUSKE und E. RUSKE, *Chem. Ber.* **91**, 2496 [1958].

5) *Chem. and Ind.* **1960**, 1478; *Angew. Chem.* **73**, 176 [1961].