

GIUSEPPE BIANCHETTI, DONATO POCAR,
PIERO DALLA CROCE und ARISTIDE VIGEVANI¹⁾

Versuche im Enamingebiet, XIII²⁾

**Über die Tautomerie der Enamine aus Methyl-
isoalkyl-ketonen**

Aus dem Istituto di Chimica Industriale dell'Università di Milano

(Eingegangen am 18. November 1964)

Enamine, die sich von unsymmetrischen Ketonen ableiten, können in zwei tautomeren Formen vorliegen. Die Existenz und die Reaktionsfähigkeit dieser Formen werden bewiesen und durch Umsetzung mit 4-Nitro-phenylazid, Tosylazid, Phenylhydrazono-chloressigsäure-äthylester sowie 4-Chlor- bzw. 4-Nitro-benzonitriloxyd untersucht.

Die ausführliche Enamin-Literatur beschreibt das Verhalten solcher Enamine, die sich von unsymmetrischen Ketonen ableiten, nur sehr selten und oberflächlich. So berichteten G. STORK und H. K. LANDESMAN³⁾ über die Reaktion von Acrylnitril mit 2-[Methyl-cyclohexyl-amino]-hepten-(2), ohne das aus der Methylen-Form dieses Enamins eventuell stammende Isomere in Betracht zu ziehen. F. W. HEYL und M. E. HERR⁴⁾ erwähnten, daß das Enamin aus einem 3-Keto-steroid theoretisch in zwei verschiedenen Formen existieren kann, ohne das Problem jedoch näher zu studieren. Besser untersucht wurden in dieser Hinsicht die Enamine aus 2-substituierten Cyclohexanonem; in diesem Fall ist jedoch die Lage gegenüber den Dialkylketonen der Formel $R-CH_2-CO-CH_3$ weitgehend vereinfacht, da eine der zwei möglichen Formen keinen Wasserstoff am β -Kohlenstoff enthält.

Das Verhalten einiger Enamine aus Methylalkylketonen der obenerwähnten Art wurde im Laufe unserer vorhergehenden Arbeiten über die Reaktionsfähigkeit der Enamin-Funktion gelegentlich untersucht. Das aus Morpholin und Methylisobutylketon-diäthylacetal erhältliche 2-Morpholino-4-methyl-penten reagierte z. B. mit Phenylisocyanat ausschließlich in der tautomeren Form Ia und lieferte nach milder Hydrolyse in nahezu quantitativer Ausbeute 3-Keto-5-methyl-capronsäure-anilid⁵⁾. Auch mit Tosylazid scheint dieses Enamin wenigstens zum größten Teil in der Form Ia zu reagieren: unter Diazomethan-Entwicklung gelangte man zu *N,N*-[γ -Oxapentamethylen]-*N'*-tosyl-isovaleriansäureamidin, vermutlich als Abbauprodukt einer Amino-triazolin-Zwischenstufe⁶⁾:

1) Laboratori Ricerche Lepetit S. p. A., Milano.

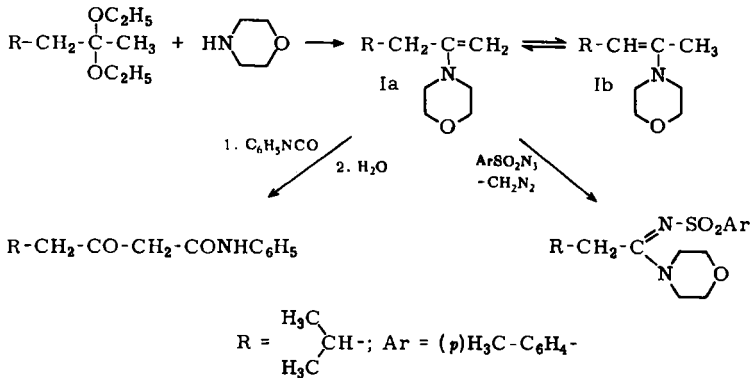
2) XII. Mitteil.: G. BIANCHETTI, P. DALLA CROCE und D. POCAR, Gazz. chim. ital. **94**, 606 [1964].

3) J. Amer. chem. Soc. **78**, 5128 [1956].

4) J. Amer. chem. Soc. **75**, 1918 [1953].

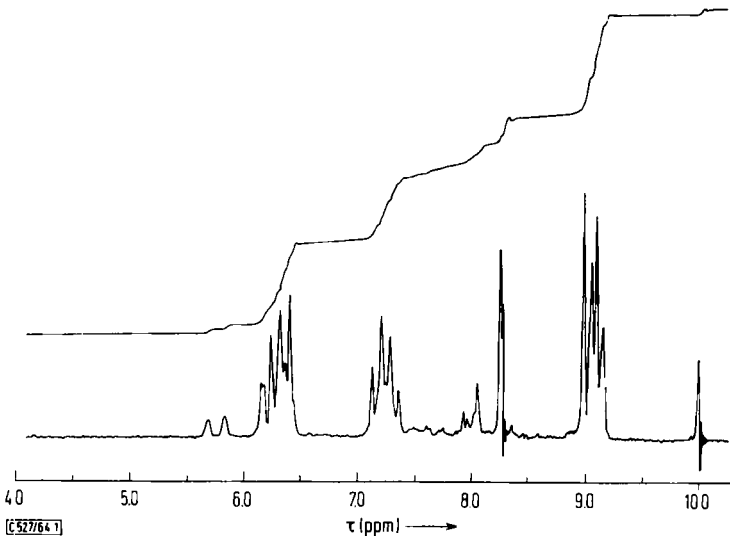
5) R. FUSCO, G. BIANCHETTI, D. POCAR und R. UGO, Gazz. chim. ital. **92**, 1040 [1962].

6) R. FUSCO, G. BIANCHETTI, D. POCAR und R. UGO, Chem. Ber. **96**, 802 [1963].



Während jedoch das Anilid in fast theoretischer Ausbeute isoliert wurde, faßte man Diazomethan und das Amidin nur zu etwas mehr als 50%. Es war demnach nicht auszuschließen, daß andere Reaktionsprodukte der Isolierung entgangen waren.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung des obengenannten Enamins (Ia bzw. Ib) hat gezeigt, daß es aus einer Mischung der Formen Ia und Ib besteht. Der Form Ib wird das Dublett bei 8.27 ppm ($=\text{C}-\text{CH}_3$; rel. Int. 3 Protonen) und das Dublett bei 5.77 ppm ($-\text{CH}=\text{C}$; rel. Int. 1 Proton), der Form Ia das Signal bei 6.18 ppm ($-\text{C}=\text{CH}_2$; rel. Int. etwa 2 Protonen) zugeschrieben⁷⁾.



NMR-Spektrum des 2-Morpholino-4-methyl-pentens (CDCl_3 -Lösung)

Wir untersuchten mit Hilfe chemischer Reaktionen das Problem der Tautomerie von Enaminen aus asymmetrischen Ketonen⁸⁾.

⁷⁾ Die Spektren der Substanz in CCl_4 -Lösung und ohne Lösungsmittel sind praktisch völlig gleich.

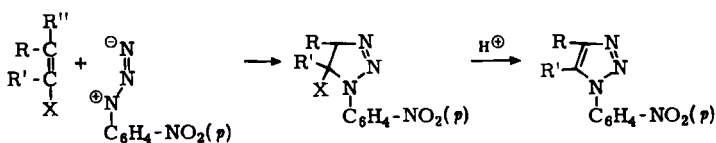
⁸⁾ Über eine ausführliche Untersuchung dieses Problems an Hand von Spektraldaten soll in einer folgenden Mitteilung berichtet werden.








A. UMSETZUNGEN MIT 4-NITRO-PHENYLAZID

Das Enamin aus Methylisobutylketon und Morpholin liefert mit 4-Nitro-phenylazid nach fraktionierter Kristallisation zwei isomere Morpholino-triazoline, IIIa und IIIb, die man leicht in die entsprechenden Triazole, IVa und IVb, überführen kann; die NMR-Spektren beweisen deren Konstitution. IVa wurde ferner mit Kaliumpermanganat zur bekannten 1-[4-Nitro-phenyl]- ν -triazol-carbonsäure-(5)⁵⁾ oxidiert. IIIa und IIIb werden in einer Gesamtausbeute von 80% im Mengenverhältnis 4:1 isoliert.

Das Enamin aus Methylisobutylketon und Methylanilin scheint dagegen nur in der Form Ic mit 4-Nitro-phenylazid zu reagieren: als einziges Reaktionsprodukt isolierten wir direkt das Triazol IVb, also das bei der erstbeschriebenen Umsetzung in kleinerer Menge gebildete Produkt. Die nur 15% IVb betragende Ausbeute erlaubt allerdings keinen zwingenden Schluß.

Das Enamin aus Methylisopropylketon und Morpholin reagiert dagegen mit 4-Nitro-phenylazid überwiegend in der Methylene-Form (Id) zu 55% des Dihydrotriazols



	Ia-e	II	IIIa, b, d	IVa, b, d
	R	R'	R''	X
Ia	H	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	H	
Ib	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	H	
Ic	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃	H	-N(CH ₃)C ₆ H ₅
Id	H	(CH ₃) ₂ CH-	H	
Ie	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
IIIa	H	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -		
IIIb	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃		
IIIc	H	(CH ₃) ₂ CH-		
IVa	H	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -		
IVb	(CH ₃) ₂ CH-	CH ₃		
IVc	H	(CH ₃) ₂ CH-		
IVd	H	(CH ₃) ₂ CH-		

III d, das durch Säuren in das Triazol IV d übergeführt wird. Die Bildung eines isomeren Morpholino-triazolins aus 2-Morpholino-3-methyl-buten-(2) (Ie) konnte nicht mit Sicherheit erkannt werden.

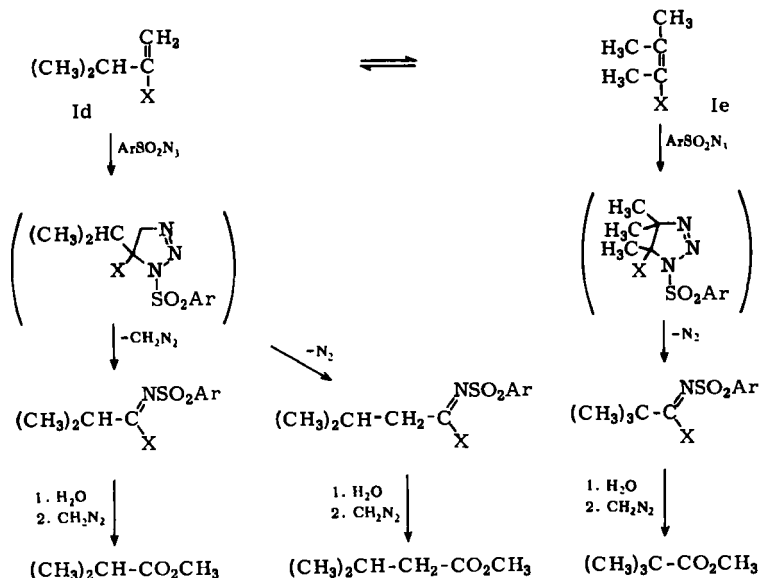
B. UMSATZUNGEN MIT TOSYLAZID

Im Gegensatz zu den früheren Beobachtungen⁶⁾, reagiert das Enamin aus Methylisobutylketon und Morpholin auch mit Tosylazid in den zwei tautomeren Formen Ia und Ib. Ganz analog verhalten sich das Enamin aus dem gleichen Keton und Methylanilin (was auch die ungenügende Zuverlässigkeit der aus diesem Enamin mit 4-Nitro-phenylazid erhaltenen Resultate bestätigt) sowie die Enamine aus Methylisopropylketon und Morpholin bzw. Methylanilin.

Die Umsetzungen verlaufen nicht nur unter Diazomethan- sondern auch unter N₂-Entwicklung; es werden schwer trennbare Gemische verschiedener Amidine erhalten. Deshalb wurden solche Gemische häufig direkt hydrolysiert, wobei Mischungen der entsprechenden, durch Wasserdampf-Destillation abtrennbaren Carbonsäuren erhalten werden. Die hieraus mit Diazomethan gewonnenen Methylester wurden gaschromatographisch analysiert. Ein Vergleich mit authentischen Verbindungen gestattete die Identifizierung folgender Ester:

1) Aus dem Methylisopropylketon-Enamin (Id bzw. Ie): Isobuttersäure-methylester, Isovaleriansäure-methylester, Trimethylessigsäure-methylester.

2) Aus dem Methylisobutylketon-Enamin: Isovaleriansäure-methylester, Isocapronsäure-methylester, 2,3-Dimethyl-buttersäure-methylester.



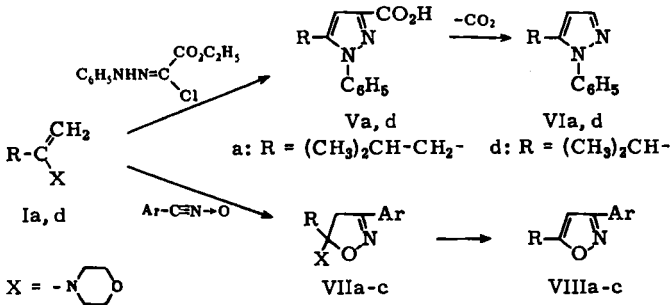
Somit zeigen die obenerwähnten Enamine das gleiche Verhalten, wie schon früher⁶⁾ festgestellt: die aus den Methylene-Formen stammenden Triazololn-Addukte (die als Zwischenverbindungen postuliert werden) zerfallen gemäß beiden dort⁶⁾ formulierten Mechanismen.

Das Reaktionsschema mit Tosylazid sei, der Einfachheit halber nur für das Enamin aus Methylisopropylketon und Morpholin formuliert; es ist jedoch analog für alle untersuchten Enamine gültig.

C. UMSETZUNGEN MIT PHENYLHYDRAZONO-CHLORESSIGSÄURE-ÄTHYLESTER
UND 4-CHLOR- BZW. 4-NITRO-BENZONITRILÖXYD

Bekanntlich reagieren Enamine mit Arylhydrazono-chloressigsäureestern und mit Nitriloxiden, wobei Pyrazol-⁹⁾ bzw. Isoxazol-Derivate^{10,11)} gebildet werden. Wir studierten das Verhalten der Enamine aus Morpholin und Methylisopropylketon (Id bzw. Ie) sowie Methylisobutylketon (Ia bzw. Ib) auch gegenüber solchen Partnern, und zwar den in der Überschrift genannten. Die Resultate stehen im Gegensatz zu den mit Aziden erhaltenen: trotz sorgfältiger Aufarbeitung wurden keine Produkte gefunden, die sich von den nichtmethylenischen Formen (Ib bzw. Ie) der Enamine ableiten.

Die aus Phenylhydrazono-chloressigsäure-äthylester erhaltenen Verbindungen wurden unmittelbar zu Pyrazolcarbonsäuren (Va, d) hydrolysiert, deren Struktur die NMR-Spektren beweisen. Dieselbe spektroskopische Methode erlaubte auch die Identifizierung der Decarboxylierungsprodukte, von denen VI d zur schon bekannten 1-Phenyl-pyrazol-carbonsäure-(5)¹²⁾ oxydiert wurde.



	R	Ar
VII, VIIIa	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₆ H ₄ -Cl(p)
VII, VIIIb	(CH ₃) ₂ CH-	C ₆ H ₄ -Cl(p)
VII, VIIIc	(CH ₃) ₂ CH-	C ₆ H ₄ -NO ₂ (p)

9) R. FUSCO, G. BIANCHETTI und D. POCAR, Gazz. chim. ital. **91**, 1233 [1961].

10) G. BIANCHETTI, D. POCAR und P. DALLA CROCE, Gazz. chim. ital. **93**, 1724 [1963].

11) G. BIANCHETTI, D. POCAR und P. DALLA CROCE, Gazz. chim. ital. **93**, 1726 [1963].

12) O. DIMROTH, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 1029 [1902].

Aus den Umsetzungen mit Nitriloxiden wurden 5-Morpholino-5-alkyl-3-aryl-4,5-dihydro-isoxazole VII erhalten, die sich mit Säuren in die entsprechenden 5-Alkyl-3-aryl-isoxazole VIII umwandeln lassen.

Bemerkenswert ist, daß die Pyrazol-Ausbeuten höher sind als dem Anteil der Methylen-Form im Ausgangs-Enamin-Gemisch entsprechen würde. Die Morpholino-isoxazoline werden dagegen nur in mäßigen Ausbeuten (30–40%) isoliert; trotzdem konnten wir keine Isomeren der im Schema aufgeführten Verbindungen erhalten.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Aus unsymmetrischen Ketonen gewonnene Enamine existieren in den beiden theoretisch möglichen Formen, die sich im Tautomerie-Gleichgewicht befinden. Charakteristische Reagentien auf die Enamin-Gruppierung liefern Reaktionsprodukte, in denen die beiden Enamin-Tautomeren in unterschiedlichem Verhältnis festgelegt sind.

1) Mit Phenylisocyanat und Phenylhydrazono-chloressigsäure-äthylester reagieren die genannten Enamine ausschließlich oder stark überwiegend in der Methylen-Form; das gleiche gilt wahrscheinlich auch im Falle der Umsetzung mit Nitriloxiden.

2) Mit 4-Nitro-phenylazid entstehen vornehmlich die der Methylen-Form der Enamine entsprechenden Triazol-Derivate, neben kleineren Mengen an Triazolen aus der tautomeren Form.

3) Die Umsetzung mit Tosylazid liefert alle theoretisch zu erwartenden Carbonsäuren, und zwar in einem Mengenverhältnis, das ungefähr dem der beiden Gleichgewichtsformen entspricht.

Ganz anders ist dagegen das Verhalten der Enamine aus Methyl-n-alkyl-ketonen, von deren Reaktionen in einer anderen Mitteilung berichtet werden soll.

Herrn Prof. Dr. RAFFAELLO FUSCO danken wir aufrichtig für wichtige und wertvolle Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit. Für interessante Diskussionen der Spektral-daten sind wir Herrn Dr. G. G. GALLO¹⁾ verpflichtet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹³⁾

5-Morpholino-5-isobutyl-1-[4-nitro-phenyl]-4,5-dihydro-v-triazol (IIIa) und 5-Morpholino-5-methyl-4-isopropyl-1-[4-nitro-phenyl]-4,5-dihydro-v-triazol (IIIb): 9.8 g des *Enamins Ia* bzw. *Ib* werden mit 9.8 g *4-Nitro-phenylazid (II)* in 100 ccm CHCl_3 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 15.5 g gelbe Kristalle, die durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol in 2 Fraktionen getrennt werden.

1. Frakt.: 12.4 g *IIIa* in gelben Kristallen vom Schmp. 105°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ (333.4) Ber. C 57.64 H 6.95 N 21.01 Gef. C 57.92 H 7.02 N 20.76

2. Frakt.: 3.1 g *IIIb* in gelben Kristallen vom Schmp. 176°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ (333.4) Ber. C 57.64 H 6.95 N 21.01 Gef. C 57.92 H 6.82 N 20.92

5-Isobutyl-1-[4-nitro-phenyl]-v-triazol (IVa): 2.0 g des *Adduktes IIIa* werden in wenigen ccm 50-proz. *Essigsäure* heiß gelöst. Aus der gekühlten und etwas verdünnten Lösung scheidet sich das *Triazol IVa* ab, das nach Umlösen aus Äthanol bei 100–101° schmilzt. Ausb. 90%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (246.3) Ber. C 58.52 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.33 H 5.60 N 22.92

¹³⁾ Alle Spektren dieser Arbeit wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard in den jeweils angeführten Lösungsmitteln aufgenommen.

Das Triazol kann mit $KMnO_4$ zu 1-[4-Nitro-phenyl]-v-triazol-carbonsäure-(5)⁵ oxydiert werden. Darüber hinaus zeigt das NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) folgende charakteristische Signale: Dublett [(9.08 τ , 6 H), Methylgruppen], Multipllett [(8.11 τ , 1 H), $-CH\langle$], Dublett [(7.34 τ , 2 H), $-CH_2-$], Singulett [(2.35 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Triazolringes].

5-Methyl-4-isopropyl-1-[4-nitro-phenyl]-v-triazol (IVb)

a) Aus *IIIb*: 2.0 g des Adduktes *IIIb* werden mit wenigen ccm 50-proz. Essigsäure heiß versetzt, wobei das Produkt in Lösung geht. Durch Kühlung und Verdünnen wird das Triazol *IVb* vom Schmp. 152° (aus Äthanol) erhalten. Ausb. 92%.

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (246.3) Ber. C 58.52 H 5.73 N 22.75 Gef. C 58.34 H 5.59 N 22.87

NMR-Spektrum (in $CDCl_3$): Dublett [(8.60 τ , 6 H); isopropylische Methylgruppen], Singulett [(7.61 τ , 3 H), $H_3C-C=$], Multipllett [(6.92 τ , 1 H), $-CH\langle$].

b) Aus *Ic*: 10.0 g des Enamins *Ic* werden auf dem Wasserbad 1 Stde. mit 8.7 g 4-Nitro-phenylazid (II) in 150 ccm Chloroform erhitzt. Nach Verdunsten des Lösungsmittels i. Vak. erhält man ein öliges Produkt, das durch Behandeln mit wärmerem Äthanol zur Kristallisation gebracht wird. Farblose Kristalle vom Schmp. 152°. Ausb. 15%.

5-Morpholino-5-isopropyl-1-[4-nitro-phenyl]-4.5-dihydro-v-triazol (IIIId): 6.0 g des Enamins *Id* werden mit einer Lösung aus 6.3 g 4-Nitro-phenylazid und 75 ccm Chloroform versetzt und unter Rückfluß 1 Stde. erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen, der verbleibende Kristallbrei liefert nach dreimaligem Umlösen aus Äthanol *IIIId* in blaßgelben Kristallen, die bei 159° schmelzen. Ausb. 55%.

$C_{15}H_{21}N_5O_3$ (319.4) Ber. C 56.41 H 6.63 N 21.93 Gef. C 56.19 H 6.78 N 21.99

Die Struktur dieses Adduktes wird durch das NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) mit folgenden charakteristischen Signalen bewiesen: Dublett [(9.02 τ , 6 H), Methylgruppen], Tripllett [(7.55 τ , 4 H), $-CH_2NCH_2-$], Multipllett [(7.27 τ , 1 H), $-CH\langle$], Tripllett [(6.33 τ , 4 H), $-CH_2OCH_2-$], Quadruplett [(5.65 τ , 2 H), $-CH_2-$]. Aus der Mutterlauge von *IIIId* erhält man durch Entfernen des Lösungsmittels ein Produkt, das nach mehrfachem Umlösen aus verschiedenen Lösungsmitteln bei 133–134° konstant schmilzt, nach dem NMR-Spektrum jedoch ein Gemisch bleibt.

5-Isopropyl-1-[4-nitro-phenyl]-v-triazol (IVd): 2.0 g des Adduktes *IIIId* werden in Wasser suspendiert und mit etwas Essigsäure versetzt. Durch Erhitzen wird das Produkt vollkommen gelöst. Nach dem Erkalten entsteht beim Verdünnen mit Wasser ein farbloser Niederschlag von *IVd*. Schmp. 120° (aus Äthanol). Ausb. 70%.

$C_{11}H_{12}N_4O_2$ (232.2) Ber. C 56.89 H 5.21 N 24.13 Gef. C 56.75 H 5.17 N 24.20

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): Dublett [(8.72 τ , 6 H), isopropylische Methylgruppen], Multipllett [(6.82 τ , 1 H), $-CH\langle$], Singulett [(2.35 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Triazolringes].

Umsetzung von 2-Morpholino-3-methyl-buten (*Id* bzw. *Ie*) mit Tosylazid: 12.6 g des Enamins *Id* bzw. *Ie* werden mit 16.0 g Tosylazid in 200 ccm Chloroform versetzt. Die entweichenden Gase werden durch eine ätherische Lösung von Benzoessäure geleitet und dann in einem Azotometer gemessen. Die entbundene N_2 -Menge beträgt etwas weniger als 100% d. Th., während man in der Benzoessäurelösung erhebliche Mengen (~40% d. Th.) an Benzoessäuremethylester erkennen kann. Nach Entfernen des Chloroforms i. Vak. erhält man aus der Reaktionslösung einen öligen Rückstand, der in heißem Äthanol gelöst wird. Unter Kühlung scheidet die Lösung farblose Kristalle vom Schmp. 174° ab. Ausb. 42% *N,N*-[γ -Oxa-penta-methylen]-*N'*-tosyl-trimethyl-essigsäure-amidin.

$C_{16}H_{24}N_2O_3S$ (324.4) Ber. C 59.24 H 7.46 N 8.64 Gef. C 59.40 H 7.42 N 8.67

Zur Identifizierung werden 4 g des *Amidins* mit 30-proz. *Schwefelsäure* 4 Stdn. lang gekocht. Das Produkt geht langsam in Lösung, anschließend wird die erhaltene Lösung mit Wasserdampf destilliert. Nach Alkalisieren wird das Destillat erneut mit Wasserdampf destilliert. Die mit Äther extrahierte *Säure* wird mit *Diazomethan* verestert; das resultierende flüssige Produkt vom Sdp.⁷⁶⁰ 100–102° wird gaschromatographisch durch Vergleich mit einer authent. Probe als *Trimethyllessigsäure-methylester* erkannt.

Der Rückstand aus der Kristallisation des *Amidins* wird 4 Stdn. mit 30-proz. *Schwefelsäure* kochend hydrolysiert. Das Säuregemisch wird, wie oben, abgetrennt und gereinigt, danach wird mit *Diazomethan* verestert. Das Ester-Gemisch wird nach Destillation gaschromatographisch¹⁴⁾ untersucht. Durch Vergleich mit authent. Produkten werden erkannt: *Isobuttersäure-methylester*, *Isovaleriansäure-methylester* und *Trimethyllessigsäure-methylester* im Verhältnis $\approx 10 : 1 : 4$.

Umsetzung von 2-Methylanilino-3-methyl-buten mit Tosylazid: 10.5 g des *Enamins* werden mit 11.8 g *Tosylazid* in 200 ccm wasserfreiem Chloroform versetzt. Die Umsetzung verläuft sehr langsam und ist erst nach 24 Stdn. bei Rückflußtemperatur beendet. Anschließend wird verfahren wie bei der Umsetzung des *Enamins Id* bzw. *Ie*. Das veresterte Säuregemisch wird gaschromatographisch¹⁴⁾ als Mischung von *Isobuttersäure-methylester*, *Isovaleriansäure-methylester* und *Trimethyllessigsäure-methylester* erkannt. Hier beträgt das Verhältnis $\approx 5 : 1 : 10$.

Umsetzung von 2-Methylanilino-4-methyl-penten (1c) mit Tosylazid: 8.0 g des *Enamins 1c* in 75 ccm wasserfreiem Chloroform werden mit 8.7 g *Tosylazid* in 75 ccm Chloroform versetzt. Die entweichenden Gase werden durch eine Benzoesäurelösung geleitet, wobei sich das *Diazomethan* als Benzoesäure-methylester zu erkennen gibt. Das N₂ wird in einem Azotometer gemessen. Die Ausbeute ist praktisch quantitativ. Die Umsetzung ist nach 1 Stde. bei Rückflußtemperatur beendet. Die CHCl₃-Lösung wird i. Vak. zur Trockne gebracht, der Rückstand mit 60 ccm 35-proz. *Schwefelsäure* 4–5 Stdn. gekocht und die Reaktionslösung mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird alkalisiert und durch nochmalige Wasserdampfdestillation von den nichtsauren Anteilen befreit. Die Lösung wird mit HCl sauer gestellt, mit NaCl ausgesalzen und mit Äther extrahiert. Das Säuregemisch versetzt man mit *Diazomethan* und analysiert gaschromatographisch¹⁴⁾: *2.3-Dimethyl-buttersäure-methylester*, *Isovaleriansäure-methylester* und *Isocaprinsäure-methylester* (Verhältnis $\approx 10 : 5 : 1$) werden durch Vergleich mit authent. Produkten identifiziert.

Die *Umsetzung von 2-Morpholino-4-methyl-penten (1a bzw. 1b) mit Tosylazid* wird wie beim *Enamin 1c* vorgenommen. 8.4 g des *Enamins 1a* bzw. *1b* werden mit 9.8 g *Tosylazid* in 150 ccm wasserfreiem Chloroform versetzt. Man erhält¹⁴⁾ *2.3-Dimethyl-buttersäure-methylester*, *Isovaleriansäure-methylester* und *Isocaprinsäure-methylester* im Verhältnis 10 : 4 : 1.5.

5-Isobutyl-1-phenyl-pyrazol-carbonsäure-(3) (Va): 6.3 g des *Enamins 1a* bzw. *1b* werden 6 Stdn. bei 50° mit 8.4 g *Phenylhydrazono-chloressigsäure-äthylester* und 3.8 g *Triäthylamin* in 150 ccm wasserfreiem Chloroform erhitzt. Beim Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein öliger Rückstand, der mit 5-proz. Salzsäure gewaschen, mit Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen wird. Nach Entfernen des Äthers bleibt ein öliges, rotbraun gefärbtes Produkt, das mit alkoholischer Natronlauge 1 Stde. bei Kochtemperatur hydrolysiert wird. Der Alkohol wird abgezogen, die hinterbleibende Lösung durch Ätherextraktion gereinigt und sauer gestellt. Das ausgeschiedene Produkt wird durch

¹⁴⁾ Die gaschromatographische Trennung erfolgte mit einem Carlo Erba-Gerät (Modell B); Säule 2 m Didecylphthalat auf Celite, Temperatur 100°, Trägergas H₂, 0.5 atü, Verdampfer-Temperatur 180°.

Lösen in verd. Ammoniaklösung und Aktivkohle-Behandlung gereinigt. Nach Umlösen aus Benzol/Ligroin schmilzt das *Pyrazol Va* bei 128°. Ausb. 83%.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244.3) Ber. C 68.83 H 6.60 N 11.47 Gef. C 68.53 H 6.52 N 11.80

Die Konstitution *Va* wird durch das NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) bewiesen: Dublett [(9.12 τ , 6 H), Methylgruppen], Multipl. [(8.15 τ , 1 H), $-CH<$ der Isopropylgruppe], Dublett [(7.46 τ , 2 H), $-CH_2-$], Singulett [(3.15 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Pyrazolringes], Singulett [(-1.42 τ , 1 H), $-CO_2H$].

S-Isobutyl-1-phenyl-pyrazol (VIa): 1.5 g der *Carbonsäure Va* werden im Ölbad langsam auf 220–250° erhitzt. Ist die CO_2 -Entwicklung beendet, wird der flüssige Rückstand mit Äther aufgenommen und mit Natronlauge gewaschen. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{0.1} 115–120°. Ausb. 98%.

$C_{13}H_{16}N_2$ (200.3) Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99 Gef. C 78.08 H 8.05 N 14.30

Die Konstitution des Produktes wird durch das NMR-Spektrum (in CCl_4) bestätigt: Dublett [(9.17 τ , 6 H), Methyl], Multipl. [(8.22 τ , 1 H), isopropylisches $-CH<$], Dublett [(7.49 τ , 2 H), $-CH_2-$], Dublett [(3.92 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Pyrazolringes], Dublett [(2.57 τ , 1 H), H in 3-Stellung des Pyrazolringes].

S-Isopropyl-1-phenyl-pyrazol-carbonsäure-(3) (Vd): Man erhitzt 7.7 g *Id* mit 11.2 g *Phenylhydrazono-chloressigsäure-äthylester* und 5.0 g *Triäthylamin* in 100 ccm wasserfreiem Chloroform 6 Stdn. auf dem Wasserbad. Anschließend wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wie im Falle der Säure *Va* behandelt. Das Produkt (*Vd*) wird in farblosen Kristallen vom Schmp. 139° (aus Benzol/Ligroin) erhalten. Ausb. 79%.

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230.3) Ber. C 67.81 H 6.13 N 12.17 Gef. C 68.01 H 6.06 N 12.06

Das NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) zeigt folgende charakteristische Signale: Dublett [(8.82 τ , 6 H), isopropylische Methylgruppen], Multipl. [(6.98 τ , 1 H), isopropylisches $-CH<$], Singulett [(3.19 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Pyrazolringes], Singulett [(-0.39 τ , 1 H), $-CO_2H$].

S-Isopropyl-1-phenyl-pyrazol (VId): 0.90 g *Vd* werden im Ölbad auf 250° erhitzt und bei dieser Temperatur bis zum Aufhören der CO_2 -Entwicklung gehalten. Der braune, flüssige Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit vom Sdp.₁₅ 145–150°. Ausb. 96%.

$C_{12}H_{14}N_2$ (186.2) Ber. C 77.38 H 7.58 N 15.04 Gef. C 77.47 H 7.56 N 15.35

Pikrat: Schmp. 121° (aus Äthanol).

$C_{12}H_{15}N_2 \cdot C_6H_2N_3O_7$ (415.4) Ber. C 52.05 H 4.13 N 16.86 Gef. C 51.83 H 4.15 N 16.85

Von $KMnO_4$ wird *VId* zu *1-Phenyl-pyrazol-carbonsäure-(5)*¹²⁾ oxydiert.

Im NMR-Spektrum (in CCl_4) von *VId* treten folgende charakteristische Signale auf: Dublett [(8.90 τ , 6 H), isopropylische Methylgruppen], Multipl. [(6.97 τ , 1 H), isopropylisches $-CH<$], Dublett [(3.91 τ , 1 H), H in 4-Stellung des Pyrazolringes], Dublett [(2.59 τ , 1 H), H in 3-Stellung des Pyrazolringes].

S-Morpholino-S-isopropyl-3-[4-nitro-phenyl]-4.5-dihydro-iso-xazol (VIIc): 7.7 g des *Enamins Id* bzw. *Ie* in 75 ccm wasserfreiem Chloroform werden mit 5.0 g *Triäthylamin* und 10.0 g *4-Nitro-benzhydroxamsäure-chlorid* versetzt. Die Reaktionslösung wird auf dem Wasserbad 1 Stde. erhitzt, das Lösungsmittel sodann i. Vak. verdampft. Der Rückstand wird mit wenig Äther zur Kristallisation gebracht, abgesaugt und aus Äthanol umgelöst. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 164°. Ausb. 40%.

$C_{16}H_{21}N_3O_4$ (319.3) Ber. C 60.17 H 6.63 N 13.16 Gef. C 60.33 H 6.78 N 13.39

5-Isopropyl-3-[4-nitro-phenyl]-isoxazol (VIIIc): Das Addukt VIIIc wird, in Wasser suspendiert, mit 10-proz. Salzsäure behandelt. Aus der klar gewordenen Lösung scheidet sich das Produkt nach einiger Zeit ab. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 128° (aus Äthanol). Ausb. 95%.

$C_{12}H_{12}N_2O_3$ (232.2) Ber. C 62.06 H 5.21 N 12.06 Gef. C 62.24 H 5.34 N 12.10

5-Morpholino-5-isopropyl-3-[4-chlor-phenyl]-4.5-dihydro-isoxazol (VIIb): Eine Lösung von 4-Chlor-benzonitriloxyd aus 10.0 g 4-Chlor-benzhydroxamsäure-chlorid in Chloroform wird mit 8.0 g des Enamins Id bzw. Ie vermischt. Es wird 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt und das Lösungsmittel i. Vak. verdampft. Das erhaltene Öl erstarrt nach einigen Stdn. kristallin. Farblose Kristalle vom Schmp. 102° (aus Ligroin). Ausb. 35%.

$C_{16}H_{21}ClN_2O_2$ (308.8) Ber. C 62.20 H 6.86 N 9.07 Gef. C 62.52 H 7.05 N 9.16

5-Isopropyl-3-[4-chlor-phenyl]-isoxazol (VIIIb): Das Addukt VIIIb wird kurzzeitig mit 10-proz. Salzsäure bis zur völligen Abscheidung des Reaktionsproduktes erhitzt. Das anfänglich ölige Produkt erstarrt bald kristallin. Farblose Kristalle vom Schmp. 50° (aus Äthanol). Ausb. 90%.

$C_{12}H_{12}ClNO$ (221.7) Ber. C 64.95 H 5.45 N 6.31 Gef. C 64.79 H 5.57 N 6.25

5-Morpholino-5-isobutyl-3-[4-chlor-phenyl]-4.5-dihydro-isoxazol (VIIa): Eine aus 10.0 g 4-Chlor-benzhydroxamsäure-chlorid bereitete 4-Chlor-benzonitriloxyd-Lösung in $CHCl_3$ wird mit 8.7 g des Enamins Ia bzw. Ib versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende zähe Öl wird mit 20–30 ccm kochendem Ligroin aufgenommen. Durch Kühlung wird ein Kristallbrei abgeschieden, der durch nochmaliges Umlösen gereinigt wird. Farblose Kristalle vom Schmp. 115°. Ausb. 47%.

$C_{17}H_{23}ClN_2O_2$ (322.8) Ber. C 63.35 H 7.18 N 8.68 Gef. C 63.45 H 7.08 N 8.52

5-Isobutyl-3-[4-chlor-phenyl]-isoxazol (VIIIa): Das Addukt VIIIa wird kurzzeitig mit 10-proz. Salzsäure behandelt. Das dabei erhaltene ölige Produkt wird in Benzol aufgenommen. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird eine kristalline Substanz vom Schmp. 45° gewonnen. Ausb. 88%.

$C_{13}H_{14}ClNO$ (235.7) Ber. C 66.30 H 5.99 N 5.94 Gef. C 66.41 H 6.24 N 6.19

Im NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) werden folgende charakteristische Signale beobachtet: Dublett [(8.99 τ , 6 H), Methyl], Multiplett [(8.4–7.5 τ , 1 H), $-CH<$], Dublett [(7.31 τ , 2 H), $-CH_2-$], Singulett [(3.71 τ , 1 H), H des Isoxazolringes].

[527/64]