

Manfred Regitz und Hans Joachim Geelhaar

Reaktionen aktiver Methylenverbindungen mit Aziden, XIX¹⁾

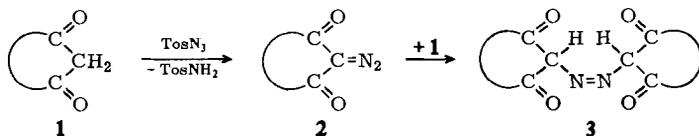
Synthese von 3.5-Diacyl-pyrazolonen-(4) durch Diazogruppen-Übertragung

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

(Eingegangen am 9. November 1967)

1.3.5-Triketone (**4**) reagieren mit *p*-Toluolsulfonsäure-azid in Äthanol/Kaliumäthylat zu 3.5-Diacyl-pyrazolonen-(4) (**6**). Diese Ringschluß-Reaktion läßt sich als Folge einer Diazogruppen-Übertragung (**4** → **5**) und einer intramolekularen Azokupplung (**5** → **6**) deuten. Im Falle des 5-Phenylsulfon-pentandions-(2.4) (**8**) kann die Diazoverbindung **9** isoliert und nachträglich cyclisiert werden. Aceton-dicarbonsäure-diäthylester gehorcht ebenfalls dem Ringschlußprinzip (**11** → **13**), allerdings unter Austausch einer Äthoxygruppe gegen den Tosylamid-Rest.

Die N₂-Gruppe in α -Diazo- β -dicarbonylverbindungen (**2**) besitzt ausgeprägt elektrophile Eigenschaften, die sich u. a. durch Azokupplung mit CH-aktiven Verbindungen zu erkennen geben²⁾. Dieses Verhalten gestattet auch die präparativ einstufige Verknüpfung zweier Moleküle des gleichen β -Diketons durch eine Azobrücke.



Bei der Umsetzung von **1** mit der halbmolaren Menge *p*-Toluolsulfonsäure-azid findet zunächst eine Diazogruppen-Übertragung³⁾ zu **2** statt, das dann mit unverändertem **1** zur Azoverbindung **3** kuppelt — eine Reaktionsfolge, die glatt abläuft, da sich die Bedingungen der Einzelschritte decken⁴⁾. Die Umwandlung von **1** in **3** ist verallgemeinerungsfähig⁵⁾ und wird unter Berücksichtigung der Struktur von **3** als Azogruppen-Übertragung bezeichnet⁵⁾. Wir ziehen nun das gleiche Reaktionsprinzip zu einer Heterocyclensynthese heran, bei der naturgemäß der zweite Reaktionsschritt (Azokupplung) intramolekular, d. h. unter Ringschluß verlaufen muß.

¹⁾ XVIII. Mittel.: M. Regitz und J. Rüter, Chem. Ber. **101**, 1263 (1968).

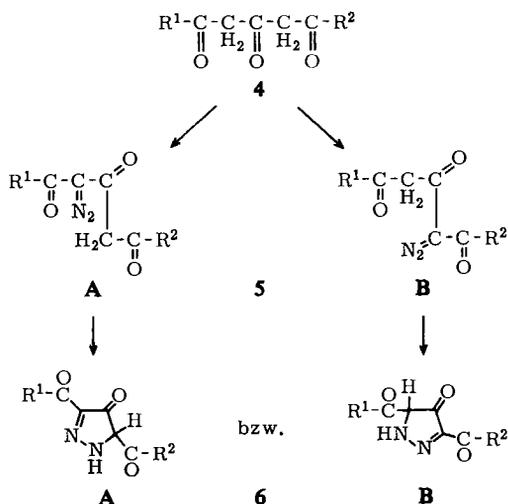
²⁾ M. Regitz, A. Liedhegener und D. Stadler, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

³⁾ Zusammenfassung: M. Regitz, Angew. Chem. **79**, 786 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 733 (1967).

⁴⁾ M. Regitz und D. Stadler, Liebigs Ann. Chem. **687**, 214 (1965).

⁵⁾ H. Balli und R. Gipp, Liebigs Ann. Chem. **699**, 133 (1966); dort weitere Literatur.

Geeignete strukturelle Voraussetzungen als Ausgangsverbindungen bringen die 1.3.5-Triketone **4a–i** mit, die bis auf **4g** und **i** von *Miles, Harris* und *Hauser*⁶⁾ mit Hilfe von Esterkondensationen in 1.2-Dimethoxy-äthan (Monoglyme) in Gegenwart von Natriumhydrid bereits synthetisiert worden waren. Die beiden letzteren wurden in Anlehnung an diese Arbeitsweise aus Benzoylacetone und Pyridin-carbonsäure-(2 bzw. 4)-methylester hergestellt.



4 - 6	R ¹	R ²	4 - 6	R ¹	R ²
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	f	C ₆ H ₅	CH ₃
b	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)	g	C ₆ H ₅	Pyridyl-(2)
c	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)	h	C ₆ H ₅	Pyridyl-(3)
d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)	i	C ₆ H ₅	Pyridyl-(4)
e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -Cl-(<i>p</i>)			

Die Umsetzung der 1.3.5-Triketone mit *p*-Toluolsulfonsäure-azid erfolgt entweder in Äthanol/Kaliumäthylat (Variante A, **4b, c, e–g** und **i**) oder in Äthanol/Triäthylamin (Variante B, **4a, d, h**) und liefert in guten Ausbeuten die Pyrazolone-(4) **6a–i** (s. Tab.). Für diese kommen, sieht man von tautomeren Enolformen ab, die Strukturen **A** und **B** in Frage, die sich nur durch die Stellung eines tautomeriefähigen Wasserstoffatoms unterscheiden und die für R¹ = R² identisch werden. Ihr Entstehen läßt sich plausibel so deuten, daß zunächst 2(bzw. 4)-Diazo-1.3.5-triketone (**5, A** bzw. **B**) entstehen⁷⁾, deren Carbanionen (in 4- bzw. 2-Stellung) zum Ringschluß durch *intramolekulare Azokupplung* befähigt sind.

Die Elementaranalysen stehen im Einklang mit Formel **6** und schließen eine mögliche intermolekulare Azokupplung aus; die IR-Spektren (KBr) widerlegen eine isomere Diazo-Struktur durch das Fehlen einer Diazobande. Alle Pyrazolone-(4) zeigen sehr

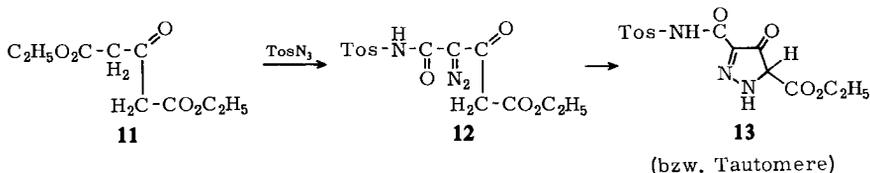
⁶⁾ *M. L. Miles, T. M. Harris* und *C. R. Hauser*, *J. org. Chemistry* **30**, 1007 (1965).

⁷⁾ *M. Regitz* und *A. Liedhegener*, *Chem. Ber.* **99**, 3128 (1966); dort Diskussion der Mechanismen.

Von den beiden möglichen Stellungsisomeren (3- bzw. 5-ständige Diazogruppe) bevorzugen wir das 3-Diazo-5-phenylsulfon-pentandion-(2.4) (**9**) aus folgenden Gründen: **8** gibt mit methanol. Eisen(III)-chlorid eine rote Farbreaktion (Enolisierung ist nur im β -Diketon-Teil möglich), die bei **9** ausbleibt. Die recht langwellige Carbonyl-absorption (KBr, eine Bande bei 1669/cm) ist nur denkbar, wenn die 2-ständige Carbonylgruppe durch eine nachbarständige N_2 -Gruppe in Richtung auf ein Diazonium-Enolat aufgeweitet wird. Und schließlich ist die Lage des oben erwähnten NMR-Signals der beiden Methylen-Protonen eher mit Formel **9** zu vereinbaren als mit einem Methylen, das von zwei CO-Gruppen flankiert wird¹⁰.

9 kuppelt nun bei kurzem Erhitzen in Äthanol/Kaliumäthylat nachträglich intramolekular mit der β -ständigen CH_2 -Gruppe zum Pyrazolon **10**.

Schließlich haben wir noch Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (**11**) nach den für **6** erfolgreichen Varianten mit *p*-Toluolsulfonsäure-azid umgesetzt, aber nur Öle statt des bereits bekannten 3.5-Diäthoxycarbonyl-pyrazolons-(4) erhalten.



Ein Ringschluß fand offensichtlich erst beim Erhitzen des Reaktionsgemisches statt; er lieferte dann aber 3-[*p*-Toluolsulfonylcarbamoyl]-5-äthoxycarbonyl-pyrazolon-(4) (**13**). Hier liegt die Vermutung nahe, daß die Verdrängung des Äthoxyrestes durch die Tosylamid-Gruppe bereits bei der Diazogruppen-Übertragung (**11** → **12**) stattfand¹¹.

Herrn Prof. Dr. B. Eistert danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Unser Dank gilt weiter der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung sowie der *Stiftung Volkswagenwerk* für die Bereitstellung eines Stipendiums (H. J. G.). Herrn Dipl.-Chem. G. Humme danken wir für die Ausführung der Elementaranalysen, Herrn J. Müller für die Aufnahme der Spektren.

¹⁰) Das Signal der Methylen-Protonen des reinen Pentandions-(2.4) liegt bei höherem Feld, und zwar bei $\delta = 3.89$ ppm: H. Suhr, *Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, S. 302, Springer Verlag, Berlin, 1965.

¹¹) Analoge Beobachtungen macht man bei der Diazogruppen-Übertragung auf Malonsäure- und β -Keto-carbonsäure-ester in Äthanol/Natriumäthylat: M. Regitz, Liebigs Ann. Chem. **676**, 101 (1964), und l. c. 7).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Gerät Beckman IR-4, die UV-Spektren mit dem Spektrophotometer Beckman DK-1 aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden nach der Ultramikroschnellmethode von *Walisch*¹²⁾ durchgeführt.

Ausgangsverbindungen

Die Synthese der Triketone **4a**–**f** und **h** ist in l. c.⁶⁾ beschrieben. **4g** und **i** wurden analog **4h** aus *Benzoylacetone* und *Pyridin-carbonsäure-(2 bzw. 4)-methylester* hergestellt.

1.3.5-Trioxo-5-phenyl-1-[pyridyl-(2)]-pentan (4g): Ausb. 78%; aus Acetonitril gelbe Nadeln vom Schmp. 88°. Braungüne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid in Methanol.

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267.3) Ber. C 71.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 71.9 H 4.89 N 5.3

1.3.5-Trioxo-5-phenyl-1-[pyridyl-(4)]-pentan (4i): Ausb. 90%; aus Petroläther (60–95°) gelbe Blättchen vom Schmp. 123°. Braune Farbreaktion mit methanol. Eisen(III)-chlorid.

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267.3) Ber. C 71.93 H 4.90 N 5.24 Gef. C 71.5 H 4.81 N 5.2

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung von 3.5-Diacyl-pyrazolonen-(4) (6) durch Diazogruppen-Übertragung

In Äthanol/Kaliumäthylat (Variante A): 5 mMol des *1.3.5-Triketons* werden in 25 ccm Äthanol suspendiert und mit der Lösung von 0.4 g (10 mg-Atom) *Kalium* in 10 ccm Äthanol versetzt. Dabei entstehen teils Lösungen, teils kristallisieren aber auch die Kaliumsalze der Triketone aus. Man versetzt nun unter Rühren mit 1.0 g (5 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-azid*¹³⁾ und isoliert die *Pyrazolone-(4)* durch Ansäuern (Reaktionstemperatur, -zeit und Aufarbeitungsbedingungen s. Tab.). Feinkristallin anfallende Verbindungen werden entweder zentrifugiert oder vor dem Absaugen leicht erwärmt. Auf der Nutsche wird mit Wasser, dann mit eiskaltem Äthanol gewaschen und schließlich bei 50°/60 Torr getrocknet. Nach Umkristallisieren bilden alle *Pyrazolone-(4)* farblose bis hellbeige Kristallpulver. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen s. Tab.

In Äthanol/Triäthylamin (Variante B): Die Suspension von 5 mMol des *1.3.5-Triketons* in 25 ccm Äthanol wird mit 3 g (30 mMol) *Triäthylamin*, dann mit 1.0 g (5 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-azid*¹³⁾ versetzt, wobei man die in der Tab. angegebene Reaktionstemperatur bzw. -zeit einhält. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit eiskaltem Äthanol gewaschen und bei 50°/60 Torr getrocknet. Geeignete Lösungsmittel, Ausbeuten, Schmelzpunkte und Elementaranalysen s. Tab.

Bei beiden Varianten erhält man beim Verdünnen der ursprünglichen wäbr. alkohol. Filtrate der *Pyrazolone-(4)* farbloses *p-Toluolsulfonamid* vom Schmp. 137°.

3-Diazo-5-phenylsulfon-pentandion-(2.4) (9): 1.2 g *5-Phenylsulfon-pentandion-(2.4) (8)*¹⁴⁾ in 25 ccm Äthanol werden mit 0.5 ccm *Triäthylamin* und 1.0 g *p-Toluolsulfonsäure-azid*¹³⁾ 1 Stde. im Eisbad gerührt. Dabei kristallisieren 0.9 g (68%) *Diazoverbindung* aus. Aus Methanol blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 108–111° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2O_4S$ (266.3) Ber. C 49.61 H 3.78 N 10.51 Gef. C 49.3 H 3.78 N 10.4

¹²⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

¹³⁾ *T. Curtius* und *G. Krämer*, J. prakt. Chem. [2] **125**, 303 (1930); s. auch *W. v. E. Doering* und *C. H. De Puy*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5955 (1953).

¹⁴⁾ *D. F. Tavares*, *W. J. O'Sullivan* und *C. R. Hauser*, J. org. Chemistry **27**, 1251 (1962).

3,5-Diacetyl-pyrazolone-(4) (6) durch Diazogruppen-Übertragung

-pyrazolon-(4)	Reaktions- bedingungen	% Ausb. (Variante)	Schmp. (Umkristallisiert aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse C H N	UV (CH ₂ Cl ₂) ^{a)} λ _{max} [mμ] (ε · 10 ⁻³)
3,5-Dibenzoyl- (6a)	40 Min. bei -5°	88 (B)	263° (n-Butanol/wenig Dimethylformamid)	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃ (292.3)	Ber. 69.85 4.11 9.58 Gef. 69.7 4.12 9.6	267 (27.6) 315 (10.8)
3,5-Bis-[4-methoxy- benzoyl]- (6b)	Nach 60 Min. bei -5° auf 35 g Eis/1 ccm konz. Salzsäure gießen	74 (A)	239° (Dioxan/Wasser)	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₅ (352.4)	Ber. 64.75 4.54 7.88 Gef. 64.8 4.58 7.8	254 (13.3) 318 (30.3)
3,5-Bis-[4-chlor- benzoyl]- (6c)	Nach 150 Min. bei -5° auf 35 g Eis/1 ccm konz. Salzsäure gießen	80 (A)	293° (Dioxan)	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ (361.2)	Ber. 56.53 2.80 7.68 Gef. 56.5 2.80 8.0	276 (30.6) 314 (13.4) Schulter
3(5)-Benzoyl-5(3)- [4-methoxy- benzoyl]- (6d)	90 Min. bei 0°	79 (B)	236° (Dioxan)	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ (322.3)	Ber. 67.08 4.35 8.61 Gef. 66.9 4.29 8.9	236 (16.3) 258 (19.5) 312 (22.1)
3(5)-Benzoyl-5(3)- [4-chlor- benzoyl]- (6e)	Nach 60 Min. bei 30° auf 20 g Eis/5 ccm konz. Salzsäure gießen	80 (A)	260° (Dimethyl- formamid/Äthanol)	C ₁₇ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ (326.7)	Ber. 62.50 3.39 8.57 Gef. 62.8 3.45 8.2	272 (29.4) 312 (12.6) Schulter
3(5)-Acetyl-5(3)- benzoyl- (6f)	Nach 90 Min. bei -5° 35 ccm Wasser zusetzen und mit 6n HCl ansäuern	61 (A)	265° (Dioxan)	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃ (230.2)	Ber. 62.62 4.38 12.17 Gef. 62.4 4.33 12.1	242 (21.6) 262 (20.9) 296 (9.4) Schulter
3(5)-Benzoyl-5(3)- [pyridyl- carboxyl-(2)]- (6g)	Nach 120 Min. bei -5° auf 60 g Eis/3 ccm konz. Salzsäure gießen	77 (A)	228° (Äthanol/Dimethyl- formamid)	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ (293.3)	Ber. 65.51 3.78 14.32 Gef. 64.7 3.76 13.9	267 (20.6) 338 (7.0)
3(5)-Benzoyl-5(3)- [pyridyl- carboxyl-(3)]- (6h)	120 Min. bei 0°	63 (B)	271° (Dioxan/Wasser)	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ (293.3)	Ber. 65.51 3.78 14.32 Gef. 65.5 3.76 14.4	265 (26.7) 310 (10.1) Schulter
3(5)-Benzoyl-5(3)- [pyridyl- carboxyl-(4)]- (6i)	Nach 60 Min. bei -5° 35 ccm Wasser zusetzen und mit 6n HCl ansäuern	91 (A)	267° (Dioxan/Wasser)	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃ (293.3)	Ber. 65.51 3.78 14.32 Gef. 65.0 3.69 14.3	265 (29.9) 311 (9.4) Schulter

a) Zur UV-Messung müssen alle Proben zuvor fein pulverisiert werden, um das Lösen, das zuweilen mehrere Stdn. beansprucht, zu beschleunigen.

3(5)-Phenylsulfon-5(3)-acetyl-pyrazolon-(4) (**10**): 0.75 g Diazoverbindung **9** werden in einer Lösung von 0.15 g Kalium in 5 ccm Äthanol 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen saugt man ab und verreibt das Kaliumsalz von **10** gut mit 2 ccm 6*n* HCl. Man setzt noch 10 ccm Äthanol/Wasser (1 : 3) zu und saugt nach einiger Zeit ab. Ausb. 0.5 g (67%) Rohprodukt vom Schmp. 205°. Aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 212–213°.

C₁₁H₁₀N₂O₄S (266.3) Ber. C 49.61 H 3.78 N 10.51 Gef. C 49.0 H 3.55 N 10.9

3(5)-[*p*-Toluolsulfonylcarbonyl]-5(3)-äthoxycarbonyl-pyrazolon-(4) (**13**): 1.0 g Acetondicarbonsäure-diäthylester (**11**)¹⁵⁾ in einer Lösung von 0.4 g Kalium in 35 ccm Äthanol wird bei 10° mit 1.0 g Tosylazid¹³⁾ versetzt und 30 Min. gerührt. Man kocht die jetzt braune Lösung kurz auf und saugt den hierbei ausfallenden Niederschlag nach Abkühlen ab. Nach Suspendieren in Eiswasser wird mit 6*n* HCl angesäuert und zur Kristallisation angerieben. Ausb. 1.4 g (80%); aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 231–233°.

C₁₄H₁₅N₃O₆S (353.4) Ber. C 47.60 H 4.28 N 11.89 Gef. C 47.6 H 4.24 N 11.5

¹⁵⁾ R. Adams und H. M. Chiles, Org. Syntheses, Coll. Vol. **1**, 237 (1948).

[492/67]