

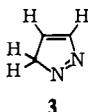
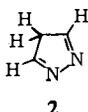
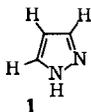
Gertfried Gubelt und John Warkentin

## Notiz zur Chemie der Isopyrazole

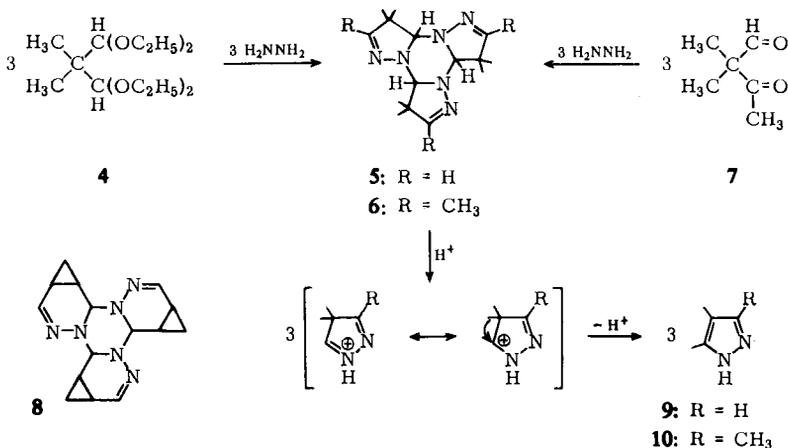
Aus dem Chemistry Department der McMaster University, Hamilton, Canada

(Eingegangen am 16. Dezember 1968)

Pyrazol kann in drei verschiedenen tautomeren Strukturen formuliert werden (1–3). 2 scheint nur in Form der 3.4.4.5-tetrasubstituierten und 3 nur in Form der 3.3.4.5-tetra- bzw. 3.3.5-trisubstituierten Verbindungen existenzfähig zu sein, da bisher nur solche beschrieben sind<sup>1–4)</sup>.



Wir beabsichtigten, die Isopyrazole (2) als Komponenten in Diels-Alder-Reaktionen einzusetzen<sup>5)</sup>, und beschäftigten uns daher mit der Synthese einiger Derivate. Eine größere Zahl tetrasubstituierter Isopyrazole ist bekannt<sup>6)</sup>, nicht dagegen die 4.4-di- bzw. 3.4.4-trisubstituierten Verbindungen. Die Synthese erfolgte analog der Darstellung des Tetramethylisopyrazols durch Reaktion der entsprechenden Dicarbonylverbindungen bzw. ihrer Acetale mit Hydrazin. Die erhaltenen Produkte waren nicht die gewünschten Monomeren, sondern Trimere, die nach den Spektren und dem Molekulargewicht als 5 und 6 formuliert werden.



<sup>1)</sup> J. v. Alphen, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **62**, 485 (1943).

<sup>2)</sup> R. Fusco in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Bd. 22, Teil 1: Pyrazoles; John Wiley & Sons, Ltd., New York 1967.

<sup>3)</sup> R. Hüttel, J. Riedl, H. Martin und K. Franke, *Chem. Ber.* **93**, 1425, 1433 (1960).

<sup>4)</sup> G. L. Closs und H. Heyn, *Tetrahedron [London]* **22**, 463 (1966).

<sup>5)</sup> Während der Durchführung dieser Arbeit erschien eine Mitteilung von A. B. Evinin und D. R. Arnold, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 5330 (1968), über Diels-Alder-Reaktionen von tetrasubstituierten Isopyrazolen mit 4-Phenyl-1.2.4-triazolin-dion-(3.5). Vergeblich versuchten wir bisher die Reaktion mit C,C-Dienophilen.

<sup>6)</sup> J. J. Grandberg, A. P. Krasnoshcheck, A. N. Kost und G. K. Faizova, *J. gen. Chem. USSR* **33**, 2521 (1963).

Bereits Maier und Sayrac<sup>7)</sup> ordneten den bei der Reaktion von Cyclopropanaldehyd mit Hydrazin erhaltenen drei isomeren Trimeren auf Grund von IR-, UV- und NMR-Spektren das Strukturgerüst **8** zu. In beiden Fällen verhalten sich die Monomeren offensichtlich wie das  $\Delta^1$ -Piperidin, das in Gegenwart von Säurespuren sehr leicht in isomere Trimere übergeht<sup>8)</sup>. Wir nehmen für die Bildung der Tris-isopyrazole einen ähnlichen Mechanismus an.

Aus dem Kernresonanzspektrum kann geschlossen werden, daß die Tris-isopyrazole die *trans*-Konfiguration besitzen, da von den drei tertiären Protonen zwei fast übereinstimmende Signale und eines ein weit niedriger liegendes Signal aufweisen, die ihre Lage durch Temperaturänderung ( $-60^\circ$  bis  $150^\circ$ ) nicht verschieben. Das NMR-Spektrum des Trimeren des Trimethylisopyrazols unterscheidet sich von dem des Dimethylisopyrazols durch Fehlen der Vinylprotonensignale und durch zusätzliche Methylprotonensignale. Daraus ergibt sich, daß nur die Aldimgruppe ( $-\text{N}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{H}$ ) und nicht die Ketimgruppe ( $-\text{N}=\overset{\text{R}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}$ ) zur Ringbildung neigt, da sonst mindestens ein Vinylproton im Molekül vorhanden sein müßte.

Erhitzt man äquimolare Mengen beider Tris-isopyrazole (**5**, **6**) in Gegenwart oder Abwesenheit von Säuren, so sollte man die Bildung neuer Tris-isopyrazole (bestehend aus 1 Mol. Trimethylisopyrazol und 2 Moll. Dimethylisopyrazol und umgekehrt) annehmen, falls die Tris-isopyrazole in die Monomeren zerfallen und leicht wieder trimerisieren. Im Massenspektrum konnten auch tatsächlich die neuen Trimeren gefunden werden. Außerdem zeigte das Massenspektrum die beiden Ausgangstrimeren, die drei möglichen Dimeren und die beiden Monomeren.

Erhitzt man die Tris-isopyrazole (**5**, **6**) längere Zeit im Bombenrohr in Gegenwart von HCl, so unterliegen sie, wie die tetraalkylierten Isopyrazole<sup>6)</sup>, einer Isomerisierung unter Bildung der Pyrazole (**9**, **10**).

Versuche, die Monomeren durch Bildung von Metallkomplexen bzw. Diels-Alder-Addukten abzufangen, scheiterten bisher.

Für die finanzielle Unterstützung danken wir dem *National Research Council of Canada*.

## Beschreibung der Versuche

*Dimethylmalondialdehyd-tetraäthylacetal* (**4**): Äthylisobutenyläther, hergestellt durch Destillation von Isobutyraldehyd-diäthylacetal über Phosphorsäure<sup>9)</sup>, reagierte mit *Triäthylorthoformiat* in Gegenwart von  $\text{BF}_3$ -Ätherat unter Bildung von **4**. Sdp.<sub>5</sub>  $66^\circ$ ;  $n_D^{20}$  1.4185 (Lit.<sup>10)</sup>: Sdp.<sub>2</sub>  $52^\circ$ ;  $n_D^{20}$  1.4192).

*Reaktion von 4 mit Hydrazinsulfat*: Zu einer Lösung von 13 g (0.1 Mol) *Hydrazinsulfat* in 30 ccm Wasser und 5 ccm 1*n* HCl wurden bei  $40-50^\circ$  portionsweise 24.8 g (0.1 Mol) **4** gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei  $50^\circ$  erhitzt, i. Vak. auf 5–10 ccm eingeeengt, ein Überschuß 30proz. Natronlauge hinzugefügt und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Entfernen des Äthers erhielt man farblose Kristalle von **5**, die durch Sublimation gereinigt werden konnten. Ausb. 7 g (72%); Schmp.  $125-127^\circ$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6$  (288.4) Ber. C 62.47 H 8.39 N 29.14

Gef. C 61.91 H 8.87 N 28.72 Mol.-Gew. 278 (osmometr. in Aceton)

<sup>7)</sup> G. Maier und T. Sayrac, *Angew. Chem.* **78**, 981 (1966); *Angew. Chem. internat. Edit.* **5**, 959 (1966).

<sup>8)</sup> C. Schöpf, H. Arm und H. Krimm, *Chem. Ber.* **84**, 690 (1951).

<sup>9)</sup> K. C. Brannock, *J. org. Chemistry* **25**, 258 (1960).

<sup>10)</sup> *Badische Anilin- & Soda-Fabrik* (Erf. H. Spaenig und W. Schoenleben), *Dtsch. Bundes-Pat.* 1193028, C. A. **63**, 6921c (1965).

UV:  $\lambda_{\max} = 235 \text{ m}\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr): C=N-Bande bei  $1610/\text{cm}$ .

NMR ( $\tau$ ,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, Varian A-60): 8.9 (3H), 8.85 (9H), 8.78 (3H), 8.62 (3H), 5.82 (2H), 4.97 (1H), 3.54 (1H), 3.42 (1H) und 3.26 (1H) (alle Signale erscheinen als Singulett).

*Darstellung von 6:* Das durch Reaktion von Di-*n*-butylamin mit Isobutyraldehyd in Gegenwart von wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  hergestellte *N,N*-Di-*n*-butyl-isobutenylamin<sup>10)</sup> wurde mit Acetylchlorid zu 3-Oxo-2,2-dimethyl-butyraldehyd (7) umgesetzt.

18.4 g (0.1 Mol) 7 wurden mit 15 ccm 85proz. Hydrazinhydrat in Methylenchlorid zur Reaktion gebracht. Nach der Aufarbeitung wurden 6 g (54%) farblose Kristalle erhalten, die durch Sublimation gereinigt werden konnten. Schmp.  $132-133^\circ$ .

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_6$  (330.5) Ber. C 65.42 H 9.15 N 25.43

Gef. C 65.27 H 9.10 N 25.29 Mol.-Gew. 319 (Rast)

UV:  $\lambda_{\max} = 248 \text{ m}\mu$  (in  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

IR (KBr): C=N-Bande bei  $1610/\text{cm}$ .

NMR ( $\tau$ ,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, Varian A-60): 8.92 (3H), 8.90 (9H), 8.80 (3H), 8.69 (3H), 8.20 (3H), 8.13 (6H), 5.90 (1H), 5.85 (1H) und 5.08 (1H) (alle Signale erscheinen als Singulett).

#### Isomerisierungsreaktion

a) Ein Gemisch von 1.00 g (3.47 mMol) 5 und 5 ccm konz. Salzsäure wurde in einem Einschlußrohr 5 Stdn. lang auf  $180^\circ$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde neutralisiert, mit Chloroform extrahiert und ergab 900 mg (90%) 3,4-Dimethyl-pyrazol (9). Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkt und NMR-Spektrum. Schmp.  $57-58^\circ$  (Lit.<sup>11)</sup>:  $58^\circ$ .

b) Auf gleiche Weise wurde 6 behandelt. Aus 1.00 g (3 mMol) wurden 950 mg (95%) 3,4,5-Trimethyl-pyrazol (10) erhalten. Identifizierung erfolgte durch Schmelzpunkt und NMR-Spektrum. Schmp.  $137-138^\circ$  (Lit.<sup>6)</sup>:  $137-138^\circ$ .

#### Umlagerungsversuche der Tris-isopyrazole

a) Ein äquimolares Gemisch der beiden Tris-isopyrazole wurde 5 Stdn. auf  $170^\circ$  erhitzt und von dem Reaktionsgemisch ein Massenspektrum aufgenommen.

b) Ein äquimolares Gemisch beider Tris-isopyrazole wurde in Gegenwart von Spuren *p*-Toluolsulfonsäure 1 Min. auf  $130^\circ$  erhitzt, anschließend sublimiert und von dem Sublimat ein Massenspektrum aufgenommen.

In beiden Versuchen wurden laut Massenspektrum neue Tris-isopyrazole gebildet.

<sup>11)</sup> K. v. Auwers und W. Kohlhaas, Liebigs Ann. Chem. **437**, 43, 48, 52 (1924).