

Hans Reimlinger, Alfred Noels *) und *Josef Jadot*

Synthesen mit Silber- bzw. Natrium-pyrazolen, II¹⁾

Reaktionen der Silbersalze von Methyl-pyrazolen mit Halogenen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Lüttich und den Laboratorien von Union Carbide European Research Associates, Brüssel 18, Belgien

(Eingegangen am 22. Dezember 1969)



Die Silbersalze **1** und **3** von 3(5)-Methyl- und 3,5-Dimethyl-pyrazol reagieren mit Halogenen zu den entsprechenden Monohalogenderivaten (**2**, **4**). Das Silbersalz **6** von 4-Methyl-pyrazol reagiert nur mit Jod zum 3-Halogenderivat (**7**), mit Brom beobachtet man Kondensation zweier Methylpyrazole (**5**). Bei den Silbersalzen **9** der 4-Halogen-3,5-dimethyl-pyrazole substituiert Jod das Silber (**10**), und Chlor oder Brom vermögen Jod in 4-Stellung zu substituieren (**8**, **4**). Das Bromderivat kondensiert mit Brom zu einem Dipyrazolylmethan **11a**, das Silbersalz von 3,4,5-Trimethyl-pyrazol zum Tricyclus **13**.

Syntheses with Silver or Sodium Pyrazoles, II¹⁾

Reactions of the Silver Salts of Methylpyrazoles with Halogens

The silver salts **1** and **3** of 3(5)-methyl- and 3,5-dimethylpyrazole react with halogens to give the corresponding monohalo derivatives (**2**, **4**). The silver salt **6** of 4-methyl-pyrazole reacts only with iodine to form the 3-haloderivative (**7**). Reaction of **6** with bromine results in a condensation of two methylpyrazoles (**5**). In the case of the silver salts **9** of 4-halo-3,5-dimethyl-pyrazoles iodine substitutes the silver (**10**). Chlorine or bromine replaces the iodine in the silver salt of 4-iodo-3,5-dimethylpyrazole. The bromine derivative condenses with bromine to yield a dipyrazolylmethane **11a**, whereas the silver salt of 3,4,5-trimethylpyrazole reacts with bromine to form a tricyclic compound **13**.



Die voranstehende Mitteilung¹⁾ gibt einen Einblick in die Anwendung der Silbersalze des Pyrazols, der 3- oder 4-Halogen-pyrazole und eines 3(5),4-Dihalogen-pyrazols zur Darstellung verschiedener Halogen- und Polyhalogen-pyrazole. Diese Methode läßt sich auch bei Methyl-pyrazolen anwenden. Sie bilden mit Silbernitrat in 50proz. wäßrigem Äthanol die entsprechenden Silbersalze.

Erwartungsgemäß entstehen aus dem Silbersalz **1** von 3(5)-Methyl-pyrazol bei Einwirkung von Chlor, Brom oder Jod in Tetrachlorkohlenstoff die 4-Chlor- (**2a**)²⁾ (35%), 4-Brom- (**2b**)²⁾ (70%) bzw. 4-Jod-Derivate (**2c**)³⁾ (80%). Aus dem Silbersalz

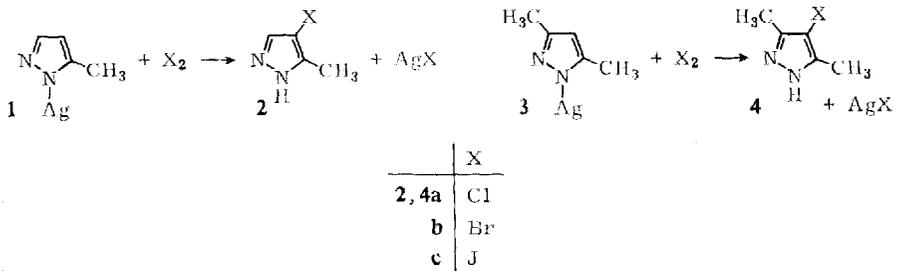
*) Auszug aus der Dissertat. *A. Noels*, Univ. Lüttich, Januar 1968.

¹⁾ I. Mitteil.: *H. Reimlinger, A. Noels, J. Jadot* und *A. Van Overstraeten*, Chem. Ber. **103**, 1942 (1970), vorstehend.

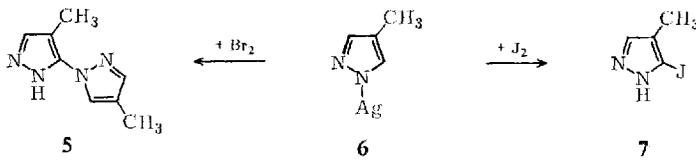
²⁾ *K. v. Auwers* und *K. Bähr*, J. prakt. Chem. **116**, 85 (1927).

³⁾ *R. Hüffel, H. Wagner* und *P. Jochum*, Liebigs Ann. Chem. **593**, 179 (1953).

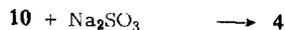
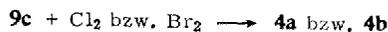
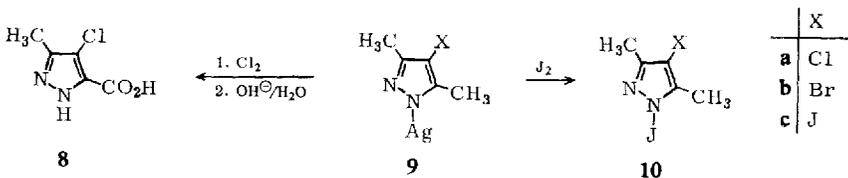
3 von 3,5-Dimethyl-pyrazol werden entsprechend 4-Chlor- (**4a**)⁴⁾ (60%), 4-Brom- (**4b**) (80%) bzw. 4-Jod-3,5-dimethyl-pyrazol (**4c**) (90%) bereitet.



Das Silbersalz **6** von 4-Methyl-pyrazol reagiert nur mit Jod zum entsprechenden Halogen-Derivat **7**. Mit Chlor entstehen polymere, nicht kristallisierbare Reaktionsprodukte und mit Brom ein komplexes Gemisch, aus dem ein Dimeres **5** isoliert wurde (10%), welches mit dem von *Hüttel*³⁾ bei der direkten Bromierung von 4-Methyl-pyrazol erhaltenen Produkt identisch ist.



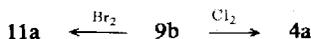
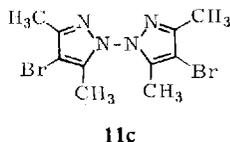
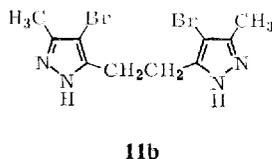
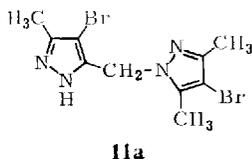
Interessant ist die Reaktion der Silbersalze von 3,4,5-trisubstituierten Pyrazolen mit Halogenen. Die Silbersalze **9** der 4-Halogen-3,5-dimethyl-pyrazole **4a**–**c** reagieren mit Jod zu den entsprechenden *N*-Jod-Verbindungen (**10**)⁵⁾, die mit Natriumsulfitlösung die Ausgangsprodukte zurückliefern und nicht näher charakterisiert wurden. Bei der Reaktion von **9c** mit Chlor oder Brom wird Jod substituiert. Mit überschüssigem Chlor entsteht ein Gemisch perchlorierter Verbindungen, aus dem nach alkalischer Hydrolyse etwa 1% 4-Chlor-5(3)-methyl-3(5)-carboxy-pyrazol (**8**) isoliert wurde.



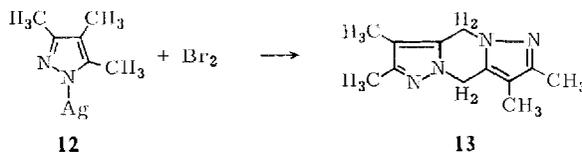
⁴⁾ G. T. Morgan und I. Ackerman, J. chem. Soc. [London] **123**, 1316 (1923).

⁵⁾ R. Hüttel, O. Schäfer und G. Welzel, Liebigs Ann. Chem. **598**, 186 (1956).

Nach der Reaktion von **9b** mit Brom isoliert man neben wenig **4b** ein Produkt $C_{10}H_{12}Br_2N_4$ in 20proz. Ausbeute, für welches die Strukturen **11a–c** in Betracht zu ziehen sind. Die typische IR-NH-Absorption der Pyrazolderivate schließt Struktur **11c** aus. Das NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) spricht für **11a**. Chlor substituiert Brom in **9b**.



Bei der Reaktion des Silbersalzes **12** von 3.4.5-Trimethyl-pyrazol mit Brom erfolgt u. a. doppelte Kondensation an der Methylgruppe in 5-Stellung, wobei in 6proz. Ausbeute der Tricyclus **13** entsteht, dessen Struktur aus dem NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) hervorgeht.



12 vereinigt sich mit Jod zur, nicht näher charakterisierten, *N*-Jod-Verbindung, die mit Natriumsulfidlösung 3.4.5-Trimethyl-pyrazol zurückliefert.

Herrn Dipl.-Ing. *R. G. Merényi* danken wir für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. — Die Elementaranalysen wurden an der Universität Lüttich durchgeführt. — NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 (TMS als innerer Standard) aufgezeichnet. — Die Registrierung der IR-Spektren geschah als Film bzw. KBr-Preßling mit einem Perkin-Elmer PE 21.

Silbersalze der Methyl-pyrazole (1, 3, 6, 9 und 12) wurden analog l. c.¹⁾ dargestellt. Ausbb. 90–100%.

Halogen-methyl-pyrazole

Allgemeine Arbeitsweise: Zur Suspension des *Silbersalzes 1, 3 oder 6* in CCl₄ tropfte man in einigen Stdn. unter heftigem Rühren langsam die äquiv. Menge *Halogen* in CCl₄. Anschließend wurde einige Stdn. gerührt, filtriert und der Rückstand mit CCl₄ gewaschen. Man dampfte

i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit viel heißem Wasser. Die wäßrige Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus Äthanol/Wasser oder Heptan/Benzol umkristallisiert. Die Verbindungen wurden durch Misch-Schmp.^{2,3,4)} oder IR-Vergleich identifiziert.

Ausbeuten:

2a	35%	4a	60%	7	40%
b	70%	b	80%		
c	80%	c	90%		

4-Methyl-1-[4-methyl-pyrazolyl-(3(5))]-pyrazol (5): Aus 30 g **6** mit *Brom*, wie oben beschrieben. Der Rückstand wurde mit heißer, wäßriger Natriumthiosulfatlösung extrahiert und diese Lösung mehrmals mit Äther ausgezogen. Den Ätherrückstand kristallisierte man aus Heptan um. Ausb. 10%; Schmp. 99° (Lit.³⁾: 99°). Bei der Destillation des in Natriumthiosulfatlösung unlöslichen Öls erhiebt man 4.0 g **4-Methyl-pyrazol**.

4-Chlor-5(3)-methyl-3(5)-carboxy-pyrazol (8): In die Suspension von 11.3 g **9a** in 80 ccm CCl₄ leitete man überschüssiges *Chlor* unter heftigem Rühren. Anschließend rührte man 10 Stdn. und filtrierte nach 25 Stdn. ab. Den Rückstand extrahierte man mit *n* HCl, machte mit NaOH leicht alkalisch und zog zweimal mit Äther aus. Der Ätherrückstand wurde aus Äthanol/Wasser umkristallisiert: 0.4 g **4a**. Das obige Filtrat dampfte man ein, extrahierte zuerst mit wäbr. Natriumthiosulfatlösung (0.1 g **4a**), dann mit warmem Methanol. Beim Abkühlen fiel ein Gemisch polymerer, chlorierter Pyrazole an, das nicht aufgetrennt wurde. Die Methanol-lösung dampfte man ein, extrahierte im Soxhlet mit *n* HCl, machte schwach alkalisch, erhitzte 5 Stdn. und filtrierte heiß. Aus dem Filtrat kristallisierte **8**, das aus Wasser mit 5% Äthanol umkristallisiert wurde. Ausb. 0.1 g (~1%); Schmp. 180°. — IR: νNH+OH 3200 (breit); νCO 1760/cm.

C₅H₅ClN₂O₂ (160.6) Ber. C 37.40 H 3.14 Cl 22.08 N 17.45

Gef. C 37.49 H 3.10 Cl 22.40 N 17.63

4a aus 9c: Zur Suspension von 8.0 g **9c** in 200 ccm CCl₄ fügte man eine Lösung von 2.3 g *Chlor* im gleichen Solvens. Nach 2 Tagen filtrierte man ab, extrahierte mit Wasser, dampfte ein und löste in 20proz. NaOH-Lösung. Das beim Ansäuern erhaltene Rohprodukt wurde aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 60% **4a**, identifiziert durch IR-Vergleich.

4baus9c: Wievorstehend mit *Brom*-Lösung. Ausb. 52% **4b**, identifiziert durch IR-Vergleich.

4-Brom-1-jod-3.5-dimethyl-pyrazol (10b): Aus **9b** und einer *Jod*-Lösung. Schmp. 222–223° (Zers.) (Lit.⁵⁾: 222–223°, Zers.). Mit Natriumsulfatlösung entstand wieder **9b** in etwa quantitat. Ausb.

Analog wurden aus **9a** über **10a** und aus **9c** über **10c** die Ausgangsprodukte wieder zurückgewonnen. Die *N*-Jod-Verbindungen wurden nicht isoliert.

[4-Brom-5(3)-methyl-pyrazolyl-(3(5))]-[4-brom-3.5-dimethyl-pyrazolyl-(1)]-methan (11a): Analog **5** aus **9b** in 100 ccm CHCl₃ und einer *Brom*-Lösung. Man extrahierte mit 100 ccm heißer, verd., wäßriger Natriumthiosulfatlösung und filtrierte heiß. Dann wurde mit heißem Äthanol/Wasser extrahiert. Beide Lösungen lieferten beim Abkühlen dasselbe Produkt, das zuerst aus Wasser, dann zweimal aus Heptan umkristallisiert wurde. Ausb. 20%; Schmp. 170–172°. IR: νNH 3200/cm (breit).

NMR (DMSO): τ 7.95 (s; CH₃), 7.84 (s; CH₃), 7.72 (s; CH₃) und 4.85 (s; CH₂) im Verhältnis 3 : 3 : 3 : 2.

C₁₀H₁₂Br₂N₄ (348.1) Ber. C 34.51 H 3.48 N 16.10 Gef. C 35.02 H 3.49 N 15.61

Mol.-Gew. 337 (kryoskop. in Benzol)

4a aus 9b: Analog **4a** aus **9c**. Ausb. 60%, identifiziert durch IR-Vergleich.

2.3.7.8-Tetramethyl-4H.9H-dipyrazolo[1.5-a:1'.5'-d]pyrazin (**13**): Analog **5** aus **12** und einer Brom-Lösung in CHCl_3 . Man extrahierte mit heißer 5proz. wäßriger Natriumthiosulfatlösung. Beim Erkalten kristallisierte **13** aus, aus Wasser/Äthanol Ausb. 6%; Schmp. 325°.

IR: Keine NH-Absorption.

NMR (DMSO): τ 7.92 (s; CH_3), 7.87 (s; CH_3), 4.76 (d; CH von Methylen) und 4.12 (d; CH von Methylen) im Verhältnis 3 : 3 : 1 : 1.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4$ (216.3) Ber. C 66.64 H 7.46 N 25.91 Gef. C 66.46 H 7.35 N 25.40
Mol.-Gew. 226 (kryoskop. in Benzol)

Die wäßrige Natriumthiosulfatlösung wurde neutralisiert und ein braunes Öl abgetrennt. Beim Erhitzen sublimierten 37% 3.4.5-Trimethyl-pyrazol, identifiziert durch IR-Vergleich.

[470/69]