

Hans Reimlinger, Alfred Noels*), Josef Jadot und André Van Overstraeten

Synthesen mit Silber- bzw. Natrium-pyrazolen, III**)

Reaktionen von Natrium-pyrazolen

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

(Eingegangen am 22. Dezember 1969)



Na-Salze von Pyrazol und seinen Derivaten lösen sich in Tetrahydrofuran. Diese Lösungen reagieren mit Bromcyan zu Tri-[pyrazolyl-(1)-s-triazin (**2**) bzw. zu 1-Cyan-pyrazolen (**4**). Letztere können schrittweise zu 1-Carbamoyl-pyrazolen (**5**, **7**) und weiter zu den Pyrazolen hydrolysiert werden. Die Na-Salze des 4-Chlor- bzw. 4-Brom-pyrazols vereinigen sich mit Bromcyan zu den Ketiminen **9a** bzw. **9b**. Mit Phenylisocyanat reagiert Na-Pyrazol zum 1-Phenylcarbamoyl-Derivat **11** und mit Propargylbromid zu den 1-Propargyl-Derivaten **12**.

Syntheses with Silver or Sodium Pyrazoles, III**)

Reactions of Sodium Pyrazoles

Na-salts of pyrazole and its derivatives are soluble in tetrahydrofuran. These solutions react with cyanogen bromide to give tri(1-pyrazolyl)-s-triazine (**2**) or 1-cyanopyrazoles (**4**). The latter can be hydrolysed in steps to 1-carbamoylpyrazoles (**5**, **7**) and then to the pyrazoles. The Na-salts of 4-chloro- and of 4-bromopyrazole react with cyanogen bromide to give the ketimines **9a** and **9b**, respectively. Na-pyrazoles react with phenyl isocyanate to form the 1-phenylcarbamoyl derivative **11** and with propargyl bromide to yield the 1-propargyl derivatives **12**.



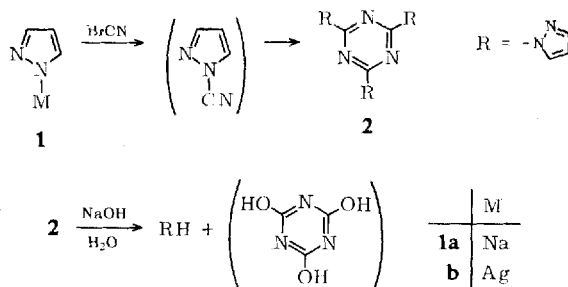
Lösungen von Pyrazol im inerten Solvens reagieren mit Natrium unter Wasserstoffentwicklung. Wir fanden, daß sich Natrium-pyrazol (**1a**) in Tetrahydrofuran (THF) als einzigem Solvens löst. Gibt man Brom oder Jod zu dieser Lösung, so reagiert das Halogen schneller mit **1a** als mit dem Solvens, wobei die entsprechenden 4-Halogen-pyrazole in sehr guten Ausbeuten entstehen. Lösungen der 4-Halogen-pyrazole in THF reagieren mit Natrium nur sehr langsam. THF-Lösungen von 3(5).4-Dihalogen-pyrazolen sind bei Raumtemperatur gegenüber Natrium inert. Die Lösungen von **1a** in THF dienen vor allem zur Reaktion mit Pseudohalogenen, Alkylhalogeniden oder anderen elektrophilen Agentien.

1-Methyl-pyrazol reagiert mit Bromcyan in siedendem Tetrachlorkohlenstoff auch bei Zusatz von Kernhalogenierungs-Katalysatoren nicht. Nach 5stdg. Erhitzen von **1a** mit Bromcyan in THF wird ein Cyan-pyrazol isoliert, das nach dem Molgewicht

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

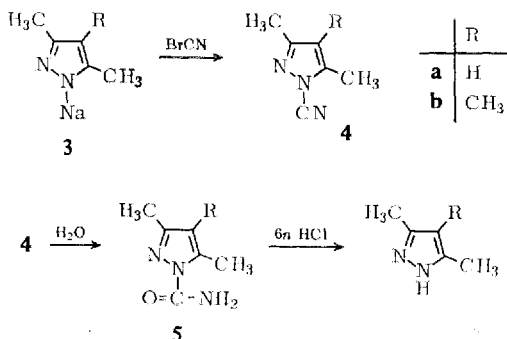
***) II. Mitteil.: H. Reimlinger, A. Noels und J. Jadot, Chem. Ber. 103, 1949 (1970), vorstehend.

und IR-Spektrum trimer vorliegt. Es weist keine $C\equiv N$ - und NH -Absorptionen auf. Beim Erhitzen mit verd. Lauge entstehen Pyrazol und wahrscheinlich Cyanursäure, die nicht näher charakterisiert wurde. Damit erteilen wir dem Produkt die Struktur eines 2,4,6-Tri-[pyrazolyl-(1)]-*s*-triazins (**2**).



Ein Mono-pyrazolyl-(1)-Derivat des *s*-Triazins ist kürzlich von *Bredereck et al.*¹⁾ aus 1-Guanyl-pyrazol-hydrochlorid und *s*-Triazin dargestellt worden. Die leichte Abspaltbarkeit des Pyrazols steht im Einklang mit dem Verhalten anderer, am Stickstoff $C=X$ -substituierter Azole gegenüber nucleophilen Agentien²⁾.

Die aus den Natriumsalzen **3a** und **3b** der Methyl-pyrazole mit Bromcyan in THF unter gleichen Bedingungen wie bei **2** entstehenden 1-Cyan-Derivate **4a** bzw. **4b** trimerisieren nicht. Sie werden unter milden Bedingungen (kurzes Aufkochen in Äthanol/Wasser) partiell zu den entsprechenden 1-Carbamoyl-pyrazolen **5a**^{3,4)} bzw. **5b**⁴⁾, bei längerem Kochen in $6n$ HCl zu den instabilen Pyrazol-carbonsäuren-(1) hydrolysiert, die sofort CO_2 abspalten.



Wie erwartet, liegen die Schmp. von **4a** und **4b** relativ niedrig (keine NH -Brücken; **4a** ist flüssig, **4b** Schmp. $81-82^\circ$). Keines der beiden läßt sich zum *s*-Triazin trimerisieren. Sie weisen eine starke IR-Nitril-Absorption bei 2230 bzw. 2170/cm auf. Die IR-Carbonylbanden der Carbamoyl-Derivate **5a** bzw. **5b** treten bei 1723 bzw. 1725/cm auf.

¹⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und M. Hajek, Chem. Ber. **98**, 3178 (1956).

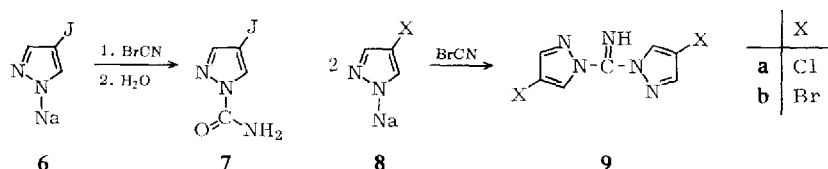
²⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. **89**, 1927, 2088 (1956); ebenda **90**, 1320, 1326 (1957); Liebigs Ann. Chem. **622**, 31 (1959).

³⁾ J. B. Wright, W. E. Dulin und J. A. Markillie, J. med. Chem. **7**, 103 (1964).

⁴⁾ T. Posner, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3982 (1901).

Beim Erhitzen von feuchtem Silber-pyrazol (**1b**) mit der Dioxanlösung von Bromcyan erhält man nach 24 Stdn. nicht **2**, sondern 42% 1-Carbamoyl-pyrazol⁵⁾ als Produkt einer partiellen Hydrolyse. Die Reaktion von Bromcyan mit **1b** ist viel langsamer als mit **1a**, daher wird die zur Trimerisierung erforderliche Konzentration an 1-Cyan-pyrazol wegen der konkurrierenden Hydrolyse nicht erreicht.

Bromcyan reagiert mit 1 Mol Na-Salz **6** von 4-Jod-pyrazol in THF zum 4-Jod-1-cyan-pyrazol (infrarote Nitrilbande bei 2170/cm), das jedoch nicht ganz rein erhalten und durch kurzes Erwärmen in Wasser in das 1-Carbamoyl-Derivat **7** übergeführt wurde. Aus 2 Moläquiv. der Na-Salze **8a, b** von 4-Chlor- bzw. 4-Brom-pyrazol und 1 Moläquiv. Bromcyan entstehen die Ketimine **9a** bzw. **9b**. Letztere liefern beim Erwärmen mit 6*n* HCl die 4-Halogen-pyrazole zurück.



Bei den Reaktionen von **1a** mit NOCl bzw. NOSbCl₆ sowie mit Dirhodan resultierten keine definierten Produkte. Aus dem Reaktionsgemisch von Dirhodan und **1b** wurden mit siedendem Äthanol 20% des bekannten⁶⁾ 1-Thiocarbamoyl-pyrazols (**10**) extrahiert. **1a** reagiert mit Phenylisocyanat entsprechend dem Kaliumsalz des Pyrrols⁷⁾. Nach Hydrolyse erhält man 1-Phenylcarbamoyl-pyrazol (**11**) in 70proz. Ausbeute. Die Harnstoffgruppierung wird durch das IR-Spektrum belegt (s. Versuchsteil).



Die Alkylierung der am Stickstoff unsubstituierten Pyrazole erfolgt unter milden Bedingungen mit den üblichen Alkylierungsmitteln und ist bereits eingehend von Auwers und Mitarbb.⁸⁾ untersucht worden. Die Bildung der *N*-Propargyl-pyrazole **12a–c** aus Propargylbromid und **1a** bzw. **3a, b** erfolgt sehr wahrscheinlich als nucleophile Substitution und nicht durch Addition an die Dreifachbindung mit anschließender Brom-Anion-Eliminierung und Propargyl-Umlagerung, da das intermediäre Allen-derivat unter basischen Bedingungen stabil ist⁹⁾. **12a–c** zeigen die für eine endständige Äthynylgruppe charakteristischen IR-Absorptionen und im NMR-Spektrum die typischen Protonensignale der CH₂- und ≡CH-Gruppierung (s. Versuchsteil).

⁵⁾ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 716 (1895); A. Dornow und K. Peterlein, Chem. Ber. **82**, 257 (1949).

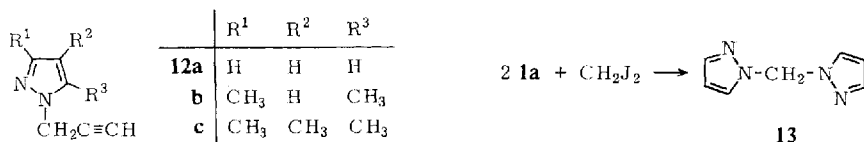
⁶⁾ Chas. Pfizer & Co., Inc. (Erf. P. N. Gordon) Amer. Pat. 3 169 091, C. A. **62**, 10303 (1963).

⁷⁾ E. P. Papadopoulos und H. S. Habiby, J. org. Chemistry **31**, 327(1966).

⁸⁾ Literatur bei R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, S. 92, John Wiley and Sons, Inc., New York 1957.

⁹⁾ A. Hubert und H. Reimlinger, J. chem. Soc. [London] **1968**, 606.

2 Moläquiv. **1a** reagieren in THF mit 1 Moläquiv. Metylenjodid unter Bildung des noch unbekanntes Di-[pyrazolyl-(1)]-methans (**13**) in 40proz. Ausbeute. Sein NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) sichert die Struktur.



Beschreibung der Versuche

(Mitarbeitet von *M. A. Peiren* und *P. N. Neyrand*)

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.

Natrium-pyrazole (1a, 3a, 3b, 6, 8a, 8b): Zu 0.1 Mol scharf getrocknetem Pyrazol bzw. seinen Methyl- oder Halogen-Derivaten in 150–200 ccm Tetrahydrofuran (THF) (getrocknet und destilliert über LiAlH₄) gab man unter langsamem Rühren und sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß 2.5 g (leichter Überschuß) *Natrium*. Nach Aufhören der Gasentwicklung überführte man die Lösung durch Stickstoffdruck in Vorratsbüretten. Der Gehalt der Lösungen wurde durch Titration mit *n* HCl bestimmt. Die Ausbb. sind praktisch quantitativ.

4-Brom-pyrazol: Zu 4.6 g **1a** in 100 ccm THF gab man langsam aus einer Mikrobürette unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 3.8 g *Brom*. Danach fügte man 5 ccm Methanol zu, dampfte i. Vak. ein, digerierte mit Wasser und kristallisierte aus Hexan um. Ausb. quantitativ, Schmp. 96–97° (Lit.¹⁰: 96–97°).

4-Jod-pyrazol: Man gab in kleinen Portionen festes *Jod* zur Lösung von **1a** in THF. Sonst wurde wie oben verfahren. Ausb. quantitativ, Schmp. 108° (Lit.¹⁰: 108.5°).

2.4.6-Tri-[pyrazolyl-(1)]-s-triazin (2): Zu 13.7 g **1a** in 250 ccm THF tropfte man die Lösung von 16.0 g *Bromcyan* in 80 ccm THF. Danach wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach 12 Stdn. bei Raumtemp. das Solvens i. Vak. abgezogen. Den Rückstand extrahierte man mit Äther, dampfte den Äther ab und rieb den öligen Rückstand mit Benzol/Heptan bis zur Kristallisation an. Aus Wasser 3.0 g (22%) mit Schmp. 236–240° (teilweise Subl.).

IR (KBr): Keine NH- und C≡N-Absorption.

C₁₂H₉N₉ (279.3) Ber. C 51.61 H 3.25 N 45.14 Gef. C 51.10 H 3.20 N 45.55
Mol.-Gew. 272 (kryoskop. in Benzol)

Spaltung von 2 zu Pyrazol: 0.28 g **2** wurden in verd. *Natronlauge* 4 Stdn. erhitzt. Danach neutralisierte man und extrahierte 0.60 g *Pyrazol* (88%) mit Äther. Identifizierung durch IR-Vergleich.

3.5-Dimethyl-1-cyan-pyrazol (4a): Zu 17.7 g **3a** in 250 ccm THF tropfte man 16.0 g *Bromcyan* in THF, erhitze danach 2 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte und dampfte das Filtrat ein. Das zurückbleibende Öl wurde i. Vak. destilliert: 10.9 g (60%); Sdp._{0.5} 100–108°.

IR (Film): 2230/cm (C≡N).

C₆H₇N₃ (121.1) Ber. C 59.48 H 5.82 N 34.69 Gef. C 59.34 H 6.01 N 34.40

¹⁰ *E. Buchner* und *M. Fritsch*, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 256 (1893).

3.4.5-Trimethyl-1-cyan-pyrazol (4b): Wie **4a**. Man erhitzte jedoch 5 Stdn. unter Rückfluß. Das ölige Rohprodukt erstarrte nach einiger Zeit und wurde aus Äthanol/Wasser und zuletzt aus Heptan umkristallisiert. Ausb. 52%; Schmp. 81–82°.

IR (KBr): 2170/cm (C≡N).

C₇H₉N₃ (135.2) Ber. C 62.20 H 6.71 N 31.09 Gef. C 62.40 H 6.62 N 31.33

3.5-Dimethyl-1-carbamoyl-pyrazol (5a): 2.4 g **4a** in 200 ccm Wasser/Äthanol (1:1) erwärmte man einige Min. zum Sieden. Danach dampfte man ein, nahm in Äthylenchlorid auf, dampfte wieder ein und kristallisierte den Rückstand aus Heptan um: 1.9 g (68%) mit Schmp. 113–114° (Lit.⁴): 111.4–112.4°.

IR (KBr): 3450 (NH₂), 1723/cm (CO).

3.4.5-Trimethyl-1-carbamoyl-pyrazol (5b): Wie **5a**. Ausb. 74%; Schmp. 146–149° (Lit.⁴): 148–149°.

IR (KBr): 3450 (NH₂), 1725/cm (CO).

1-Carbamoyl-pyrazol: Die Suspension von 26.3 g feuchtem Silber-pyrazol (**1b**) in der Lösung von 16.0 g Bromcyan in Dioxan erhitzte man 24 Stdn. unter Rückfluß. Danach wurde filtriert, der unlösliche Rückstand zu siedendem Methanol gegeben und noch heiß filtriert. Das Filtrat dampfte man ein und kristallisierte aus Petroläther (80–100°) um. 7.10 g (42%); Schmp. 136–138° (Lit.⁵): 136.5°.

IR (KBr): 3450 (NH₂), 1720/cm (CO).

4-Jod-1-carbamoyl-pyrazol (7): Wie **4a** aus dem Na-Salz **6** und Bromcyan. Das feste Rohprodukt konnte trotz mehrerer Kristallisationen nicht ganz rein erhalten werden. Sein IR-Spektrum weist eine Nitrilbande bei 2170/cm auf. 1.0 g des Rohproduktes wurden in 50 ccm Wasser ca. 5 Min. erwärmt, dann wurde i. Vak. eingedampft und aus Cyclohexan umkristallisiert. 38% Ausb.; Schmp. 95–96°.

IR (KBr): 1725/cm.

C₄H₄JN₃O (237.0) Ber. C 20.27 H 1.70 Gef. C 20.82 H 1.75

Imino-bis-[4-chlor-pyrazolyl-(1)]-methan (9a): Aus **8a** wie bei **4a**. Nach Abziehen des Solvens i. Vak. wurde der Rückstand mit Benzol extrahiert, dieses i. Vak. abdestilliert, der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und bei 0.5 Torr sublimiert. 57% Ausb.; Schmp. 140°.

C₇H₅Cl₂N₅ (230.1) Ber. C 36.54 H 2.19 Cl 30.83 N 30.44
Gef. C 36.46 H 2.08 Cl 30.97 N 30.75

Imino-bis-[4-brom-pyrazolyl-(1)]-methan (9b): Wie vorstehend aus **8b**. Nach Abziehen des Solvens wurde der Rückstand aus Cyclohexan/CCL₄ umkristallisiert. 10% Ausb.; Schmp. 170–171°.

C₇H₅Br₂N₅ (319.0) Ber. C 26.36 H 1.58 Gef. C 26.69 H 1.92

Spaltung von 9a und 9b: 1.0 g der Ketimine wurden in 50 ccm 6*N* HCl 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt, die Lösung danach mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, zur Trockene eingedampft und der Rückstand kontinuierlich mit Äther extrahiert. Ausb. 80% 4-Chlor-pyrazol bzw. ~100% 4-Brom-pyrazol, jeweils durch IR-Vergleich identifiziert.

1-Thiocarbamoyl-pyrazol (10): Zur Suspension von 17.5 g **1b** in 300 ccm CS₂ fügte man 11.6 g Dirhodan in 100 ccm CS₂. Nach 90 Min. filtrierte man ab, dampfte ein und vereinigte den Rückstand mit dem in CS₂ unlöslichen Teil. Danach extrahierte man mit siedendem Äthanol, dampfte ein und zog das zurückbleibende, rote Öl mit Äther aus. Das aus der

Ätherlösung erhaltene, farblose Produkt wurde aus Petroläther (80–100°) umkristallisiert. 2.50 g (20%); Schmp. 134–136° (Lit.⁶): keine Schmp.-Angabe).

IR (KBr): 3450 (NH₂), 1355/cm (C=S).

C₄H₅N₂S (113.2) Ber. C 37.78 H 3.96 N 33.05 Gef. C 37.89 H 3.85 N 33.10

1-Phenylcarbamoyl-pyrazol (11): Zur Suspension von 13.7 g **1a** in 250 ccm THF gab man langsam 17.8 g *Phenylisocyanat*, wobei gelinde Erwärmung eintrat. Danach wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach 15 Stdn. bei Raumtemp. abfiltriert. Den Rückstand wusch man zur Entfernung von Pyrazol zweimal mit Äther und fügte 250 ccm Wasser zu. Die entstandene Suspension wurde 2 Stdn. gerührt, filtriert, der Rückstand getrocknet und aus Heptan umkristallisiert. 19.6 g (70%); Schmp. 73°.

IR (KBr): 3300 (NH), 1712 (CO), 1530 (NH) und 1300/cm.

C₁₀H₉N₃O (187.2) Ber. C 64.16 H 4.85 N 22.45 Gef. C 64.40 H 5.00 N 22.43

1-Propargyl-pyrazol (12a): Zu 27.3 g **1a** in 300 ccm THF fügte man tropfenweise unter starkem Rühren 35.7 g *Propargylbromid*. Danach wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und das NaBr abfiltriert. Das Filtrat dampfte man ein und destillierte den Rückstand i. Vak: 24.0 g (76%); Sdp.₂ 47–48°.

NMR (DMSO-d₆): τ 2.50 (m; 3-H und 5-H von Pyrazol), 3.80 (t; 4-H von Pyrazol), 5.16 (d; CH₂) und 7.40 (t; -CH) (*J* = 2.7 Hz) im Verhältnis 2 : 1 : 2 : 1.

C₆H₆N₂ (106.1) Ber. C 67.90 H 5.70 N 26.40 Gef. C 67.14 H 5.71 N 26.63

3,5-Dimethyl-1-propargyl-pyrazol (12b): Wie **12a** aus **3a** und *Propargylbromid*. Ausb. 35%; Sdp. 100–102°.

IR (Film): 3250/cm (=CH).

C₈H₁₀N₂ (134.2) Ber. C 71.61 H 7.51 N 20.88 Gef. C 71.75 H 7.44 N 21.30

3,4,5-Trimethyl-1-propargyl-pyrazol (12c): Wie **12a** aus **3b** und *Propargylbromid*. Ausb. 35%; Sdp.₁₂ 115–120°.

IR (Film): 3250/cm (≡CII).

C₉H₁₂N₂ (148.2) Ber. C 72.94 H 8.16 N 18.90 Gef. C 72.70 H 8.15 N 18.43

Di-[pyrazolyl-(1)]-methan (13): Wie **12a** aus 2 Moläquiv. **1a** und 1 Moläquiv. *Dijodmethan*. 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ausb. 40%; Schmp. 104–106° (Octan).

NMR (DMSO-d₆): τ 2.50 (d; 3-H von Pyrazol), 3.72 (t; 4-H von Pyrazol), 2.07 (d; 5-H von Pyrazol) (*J*_{5,4} = 2.2; *J*_{4,3} = 1.8 Hz), 3.60 (s; >N-CH₂-N<) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1.

C₇H₈N₄ (148.2) Ber. C 56.74 H 5.44 N 37.82 Gef. C 56.71 H 5.34 N 38.03

[471/69]