

Helmut Dorn und Albrecht Otto

Über die Reaktion von 3-Imino-pyrazolidin mit Carbonylverbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, Berlin-Adlershof

(Eingegangen am 5. Januar 1970)

3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (**1**) liefert mit Carbonylverbindungen RR'CO 3-Ionio-1-alkyliden(aralkyliden)-pyrazolidin-*N,N*-betain-hydrogensulfate (**2**), die sich in neutrale Salze (**4**, **5**) überführen lassen. Chemische Eigenschaften, NMR- und IR-Spektren weisen **2**, **4** und **5** als Salze „iminostabilsierter“ Azomethin-imine aus. Sie werden quantitativ zu 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidinen (**3**) hydriert, diese zu entsprechenden Pyrazolidonen-(**3**) (**7**) hydrolysiert. **3** liegt vorwiegend in der tautomeren Iminoform vor. Eine allgemeine, von rohem H₂SO₄-haltigem **1** und RR'CO ausgehende Synthese von **3** und **7** wird beschrieben.

The Reaction of 3-Iminopyrazolidine with Carbonyl Compounds

3-Iminopyrazolidine · H₂SO₄ (**1**) reacts with aldehydes or ketones RR'CO to give hydrogen-sulphates of 3-imonio-1-alkylidene(aralkylidene)pyrazolidine *N,N*-betaines (**2**) which may be converted to neutral salts (**4**, **5**). Chemical behaviour, n. m. r., and i. r. spectra show that **2**, **4**, and **5** are salts of „iminostabilized“ azomethinimines. Catalytic hydrogenation of **2**, **4**, and **5** yields ca. 100% of 1-substituted 3-iminopyrazolidines (**3**), which predominantly exist as the imino-tautomers. They are hydrolyzed to the corresponding 3-pyrazolidones (**7**). A general synthesis for **3** and **7** starting from RR'CO and crude **1**, which contains surplus H₂SO₄, is described.

Pyrazolidon-(**3**) liefert mit Carbonylverbindungen mesomeriestabilisierte Azomethin-imine **8**¹⁻³), in denen der elektronegativerer Sauerstoff einen Teil der Ladung am N-2 übernimmt.

Nichtcyclische „carbonylstabilisierte“ Azomethin-imine $\text{>}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--N(--CO}_2\text{R)--}\overset{\ominus}{\text{N}}\text{--CO}_2\text{R}$, die sich aus Diazoverbindungen und Azodicarbonsäureestern bilden und in Lösung mit 1.3.4-Oxidiazolinen im Gleichgewicht stehen⁴), sind weniger stabil als die cyclischen des Typs **8**. Stabile Vertreter von **8** bzw. des Vierling-Homologen von **8** mit R = R' = Aryl konnten kürzlich aus Benzophenon-[(β-chlor-propionyl)-hydrazon] bzw. -[chloracetyl-hydrazon] und Natriumhydrid synthetisiert werden⁵). Die carbonyl-substituierten Azomethin-imine **8** sind derart stabil, daß sie bei der Dehydrierung von 1-Alkyl- und 1-Aralkyl-pyrazolidonen-(**3**)

¹⁾ H. Dorn und A. Otto, Chem. Ber. **101**, 3287 (1968).

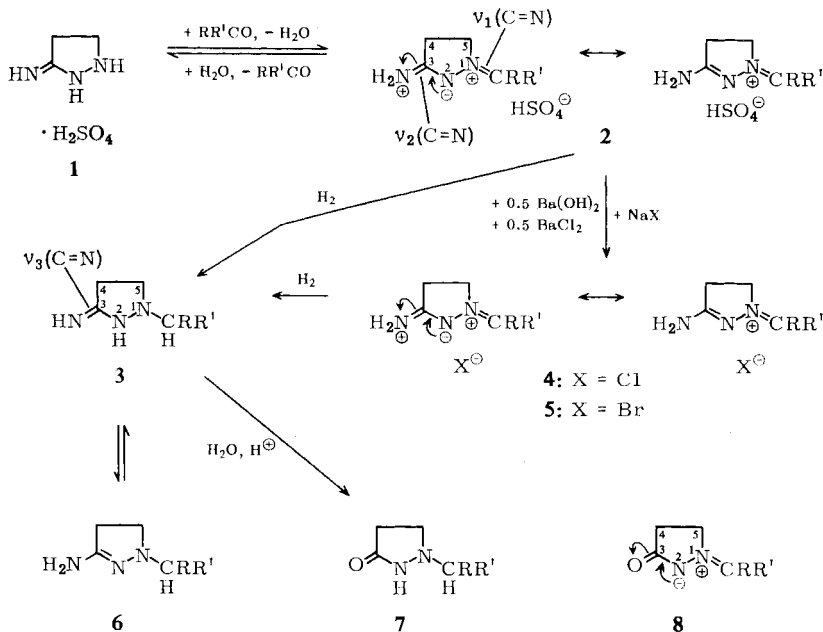
²⁾ H. Dorn und A. Otto, Z. Chem. **8**, 217, 273 (1968).

³⁾ H. Dorn und A. Zubeck, Z. Chem. **8**, 270 (1968).

⁴⁾ E. Fahr, K. Döppert und F. Scheckenbach, Liebigs Ann. Chem. **696**, 136 (1966); E. Fahr, K. Döppert, F. Scheckenbach und K. Königsdorfer, Tetrahedron [London] **24**, 1011 (1968).

⁵⁾ R. B. Greenwald und E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **90**, 5272, 5273 (1968).

(7) mit Quecksilberoxid in größerer Menge anfallen als die heteroaromatischen 1-substituierten 3-Hydroxy-pyrazole⁶⁾. Vielleicht ist diese überraschend große Stabilität auf die sterischen Verhältnisse im Pyrazolidon-(3)-System zurückzuführen, die eine maximale Überlappung der π -Orbitale der Carbonylgruppe mit dem „Allylanion-Orbital“ (vgl. l. c.⁷⁾) des Azomethin-imin-Systems zulassen.



	R	R'		R	R'
a	CH ₃	CH ₃	e	-[CH ₂] ₄ -	
b	CH ₃	C ₂ H ₅	f	H	C ₆ H ₅
c	CH ₃	n-C ₉ H ₁₉	g	CH ₃	C ₆ H ₅
d		-[CH ₂] ₅ -	h	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅

Analoge „iminostabilisierte“ Azomethin-imine sollten dann existenzfähig sein, wenn man die Elektronegativität des semicyclischen N-Atoms erhöht, was am leichtesten durch Salzbildung zu erreichen ist. Dieser einfache Kunstgriff machte nicht nur 3-Ionio-1-alkylden(aralkylden)-pyrazolidin-*N,N*-betain-Salze (**2**, **4**, **5**)⁸⁾ als neue Verbindungsklasse zugänglich, sondern er eröffnete zugleich neue allgemeine Synthesewege zu 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidinen (**3**) und Pyrazolidonen-(3) (**7**).

Wenn man Sydnone, deren 1,3-Dipol-Charakter von *R. Huisgen*⁹⁾ erkannt wurde, formal als „carbonylstabilisierte“ Azomethin-imine betrachtet, könnten die quasi-

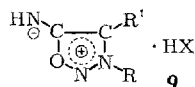
⁶⁾ *H. Dorn* und *A. Otto*, *Tetrahedron* [London] **24**, 6809 (1968).

⁷⁾ *R. Huisgen* und *H. Gotthardt*, *Chem. Ber.* **101**, 1067 (1968).

⁸⁾ *H. Dorn* und *A. Otto*, *Angew. Chem.* **80**, 911 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 888 (1968).

⁹⁾ *R. Huisgen*, *R. Grashey* und *H. Gotthardt*, *Chem. Ber.* **101**, 829 (1968); *R. Huisgen* und *H. Gotthardt*, ebenda **101**, 839, 1059 (1968).

aromatischen Sydnon-imine (**9**)¹⁰) als die einzigen bisher bekannten „iminostabilisierten“ Azomethin-imine aufgefaßt werden.



Wir erhitzten äquimolare Mengen von 3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (**1**) und Carbonylverbindungen, z. B. Aceton, Cyclohexanon bzw. Benzaldehyd, in Methanol und erhielten in Ausbeuten um 90% farblose saure Salze **2**, die sich mit 0.5 Mol Bariumhydroxid und 0.5 Mol Bariumchlorid pro Mol **2** quantitativ in neutrale Salze **4** überführen ließen. **4** oder **5** erhielt man auch aus konz. wäßrigen Lösungen der Hydrogensulfate **2** mit Natriumchlorid oder -bromid.

In Umkehrung der Bildungsreaktion zerfallen die Salze **2**, **4** und **5** in wäßrig-saurer Lösung in **1** und RR'CO, das bei Zusatz von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nahezu quantitativ nachzuweisen ist.

Die katalytische Hydrierung (Adams-Platin) der Salze **2**, **4** oder **5** liefert quantitativ entsprechende Salze 1-substituierter 3-Imino-pyrazolidine (**3**). Die einzige bisher bekannte^{1, 11}) Synthese für **3**, die Cyclisierung von 1-Alkyl(Aralkyl)-1-[β-cyan-äthyl]-hydrazinen, erfordert als Ausgangsprodukte Monoalkyl(aralkyl)-hydrazine.

Formal könnten die Hydrierungsprodukte der „iminostabilisierten“ Azomethin-imine 1-substituierte 3-Imino-pyrazolidine (**3**) oder 3-Amino-Δ²-pyrazoline (**6**) sein. Eine dritte mögliche tautomere Form mit der Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 scheidet auf Grund der NMR-Spektren aus, die ein AA'BB'-System für je zwei Protonen am C-4 und C-5 enthalten (s. Tab. 1). Die IR-Spektren (in Chloroform) zeigen eindeutig das Vorliegen von **3**. Im Bereich der N-H-Valenzschwingungen (ν₁(N-H) bzw. ν₂(N-H)) erscheint je eine Bande um 3500 bzw. 3400/cm (s. Tab. 1). Sie erfüllen die Beziehung $\nu'_2 = 345.53 + 0.876 \cdot \nu_1$ ^{12a)} nicht, die für -NH₂ mit einer Abweichung von 4.8/cm die symm. (ν'₂) und asymm. (ν₁) N-H-Valenzschwingung korreliert. Diese Beziehung ist bei Amino-pyrazolen gut erfüllt (s. Tab. 1). Im Bereich der N-H-Deformationsschwingung (δ(N-H)) findet man je eine schwache Bande um 1600 und eine starke um 1650/cm. Letztere bleibt nach wiederholter D₂O-Behandlung von z. B. **3d** unverändert, d. h. sie ist einer durch das benachbarte N-Atom intensivierten^{12b)} C=N-Valenzschwingung (ν₃(C=N)) zuzuordnen.

Siedende 20proz. Schwefelsäure hydrolysiert die 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidine (**3**) zu 85–90% der entsprechenden Pyrazolidone-(3) (**7**). Das über **2a** bzw. **4a** (**2d** bzw. **4d**) und **3a** (**3d**) gewonnene **7a** (**7d**) war identisch (Schmp., R_F-Wert, IR-Spektrum) mit **7a** (**7d**) aus *N*-Nitroso-β-isopropylamino(bzw.-cyclohexylamino)-propionsäure-äthylester^{1, 11)}; über **2f** bzw. **5f** und **3f** erhielten wir das gleiche **7f** wie aus *N*-[2-Cyan-äthyl]-*N*-benzyl-hydrazin¹⁾. Damit war die Stellung von CRR' in **3** sowie in den Salzen **2**, **4** und **5** festgelegt.

¹⁰⁾ P. Brookes und J. Walker, J. chem. Soc. [London] **1957**, 4409; H. U. Daeniker und J. Druoy, Helv. chim. Acta **40**, 918 (1957); **45**, 2426 (1962).

¹¹⁾ H. Dorn, A. Zubek und G. Hilgetag, Chem. Ber. **98**, 3377 (1965).

¹²⁾ L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., ^{12a)} S. 194, ^{12b)} S. 211, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966.

Tab. 1. Lage des AA'BB'-Systems in den Protonenresonanzspektren sowie N—H- und C=N-Frequenzen in den IR-Spektren (CHCl₃) 1-substituierter 3-Imino-pyrazolidine (**3a**, **3d**, **3f**)

	$\tau_{\text{H}_2\text{C}-5}$	$\tau_{\text{H}_2\text{C}-4}$	$\nu_1(\text{N}-\text{H})$	$\nu_2(\text{N}-\text{H})$	$\nu'_2\text{a)}$	$\delta(\text{N}-\text{H})$	$\nu_3(\text{C}=\text{N})$
3a	7.05—7.80 ^{b,c)}		3522 w	3419 w	3432	1607 w	1657 s
3a	6.82—7.58 ^{b,d)}						
3d	7.00 ^{e)}	7.42 ^{d)}	3521 w	3417 w	3430	1602 w	1652 s
3f	7.10 ^{e)}	7.47 ^{d)}	3521 w	3417 w	3430	1602 w	1652 s
3-Amino-1-methyl-pyrazol			3467 w	3381 w	3383	1619 s	
5-Amino-1-phenyl-pyrazol			3451 w	3368 w	3368	1620 s	

a) Nach ^{12a)} berechneter Wert für die symm. N—H-Valenzschwingung einer NH₂-Gruppe, wenn ν_1 die asymm. N—H-Valenzschwingung einer NH₂-Gruppe repräsentiert.

b) Die Signale für die beiden Ring-CH₂ erscheinen zusammen mit dem Signal für CH(CH₃)₂ als Multiplett.

c) In (CD₃)₂SO.

d) In CDCl₃.

e) $\tau_{\text{H}_2\text{C}-5}$ bzw. $\tau_{\text{H}_2\text{C}-4}$ sind die Lagen des intensivsten Signals des AA'- bzw. BB'-Teils.

f) In CDCl₃; in (CD₃)₂SO sind die entsprechenden Signale um ca. 0.1 ppm nach höherem Feld verschoben; $\tau(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$ 6.10, $\tau(\text{N}-\text{H})$ 5.82 (2H), $\tau(\text{C}_6\text{H}_5)$ 2.67 (in CDCl₃).

Mit der Hydrierung der „iminostabilisierten“ Azomethin-imin-Salze fanden wir das wohl einfachste Verfahren zur Synthese beliebiger 1-alkyl-, 1-cycloalkyl- oder 1-aralkyl-substituierter 3-Imino-pyrazolidine und Pyrazolidone-(3), wobei es nicht einmal erforderlich ist, die Salze **2** (bzw. **4** oder **5**) zu isolieren. Wenn man äquimolare Mengen von **1** und einer Carbonylverbindung RR'CO in Methanol bis zur Lösung erhitzt und dann bis zur Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff hydriert, entsteht nahezu quantitativ das entsprechende 1-substituierte 3-Imino-pyrazolidin **3**·H₂SO₄, das man direkt mit einem weiteren Mol 20proz. Schwefelsäure zum entsprechenden 1-substituierten Pyrazolidon-(3) (**7**) hydrolysieren kann.

Das erforderliche 3-Imino-pyrazolidin·H₂SO₄ (**1**) erhält man durch Cyclisieren des aus Acrylnitril und Hydrazin in Wasser leicht zugänglichen [2-Cyan-äthyl]-hydrazins. Die Cyclisierung in äthanolischer Schwefelsäure¹³⁾ liefert **1** in Ausbeuten um 95% (bezogen auf 100proz. **1**). Sie erfordert allerdings vorheriges Abziehen des Wassers aus der [2-Cyan-äthyl]-hydrazin-Lösung und schnelles Arbeiten, da nach wenigen Minuten große Mengen **1** auskristallisieren. Wir untersuchten deshalb auch die Cyclisierung in Wasser, die am besten mit 2 Mol H₂SO₄ pro Mol [2-Cyan-äthyl]-hydrazin verläuft. **1** wird dann durch Zusatz von Äthanol in Ausbeuten um 70% (bezogen auf 100proz. **1**) ausgefällt. Beide Cyclisierungsvarianten liefern farbloses, kristallines **1**, dessen Schmelzpunkt (142–144°) sich beim Umkristallisieren aus Methanol/Wasser (15:1) nicht ändert.

Das mit ca. 40% Verlust umkristallisierte **1** lieferte die Salze **2**, 1-substituierte 3-Imino-pyrazolidine (**3**) bzw. Pyrazolidone-(3) (**7**) in ausgezeichneten Ausbeuten. Setzten wir dagegen rohes **1** ein, so sanken die Ausbeuten an **2**, **3** und **7** erheblich ab, und die Hydrierzeiten stiegen auf das vier- bis fünffache an. Reihenversuche mit umkristallisiertem **1** und Aceton bzw. Benzaldehyd ergaben, daß a) Zusatz von Schwefelsäure die Hydriergeschwindigkeit verringert und dieser Effekt durch Temperaturerhöhung oder weiteren Katalysatorzusatz nicht verhindert wird, b) in Methanol die Hydrierung schneller verläuft als in Wasser, auch wenn **2** als Suspension vorliegt. Auf Grund der Beobachtung a) durchgeführte Sulfatbestimmungen (als BaSO₄)

¹³⁾ H. Dorn und A. Zubek, Z. Chem. **5**, 457 (1965); Org. Syntheses **48**, 8 (1968).

zeigten, daß rohes **1** über das nach der Formel zu erwartende Mol H_2SO_4 hinaus 10–15% Schwefelsäure enthält, die z. B. mit heißem Äthanol nicht auswaschbar ist.

Setzten wir den Hydriergemischen aus Carbonylverbindungen $\text{RR}'\text{CO}$ und rohem **1** 2 Mol NaOH pro Mol dieser überschüssigen Schwefelsäure zu, so entsprachen die Hydriergeschwindigkeiten und Ausbeuten den mit reinem **1** erzielten. Im Versuchsteil ist eine einfache Bestimmungsmethode für **1** angegeben, die darauf basiert, daß bis zum Umschlag von Bromkresolgrün nach Blau pro Mol **1** 1 Mol NaOH, pro Mol überschüssige H_2SO_4 dagegen 2 Mol NaOH verbraucht werden. Damit ließ sich die neue, allgemeine Synthesemethode für **3** und **7** weiter vereinfachen.

Neben den chemischen rechtfertigen auch die spektroskopischen Eigenschaften der 3-Imonio-1-alkylden(aralkylden)-pyrazolidin-*N,N*-betain-Salze (**2**, **4**, **5**) die von uns gewählte Formulierung. Die Protonenresonanzspektren der Salze **2**, **4** bzw. **5** (Tab. 2) enthalten ein A_2X_2 -Spektrum für die beiden CH_2 -Gruppen des Pyrazolidin-Ringes; der Teil um τ 5.2–5.5 kommt dem $\text{H}_2\text{C}-5$ und der bei höherem Feld um τ 6.8 dem $\text{H}_2\text{C}-4$ zu. Im Vergleich zu 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidinen (**3a**, **3d**, **3f**) (Tab. 1) ist $\text{H}_2\text{C}-5$ weniger abgeschirmt.

Tab. 2. Lage des A_2X_2 -Systems in den Protonenresonanzspektren (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) sowie C=N- und NH_2 -Frequenzen von 3-Imonio-1-alkylden(aralkylden)-pyrazolidin-*N,N*-betain-Salzen (**2**, **4**, **5**)

	$\tau\text{H}_2\text{C}-5^a)$	$\tau\text{H}_2\text{C}-4$	τNH_2	$\nu_1(\text{C}=\text{N})$	$\nu_2(\text{C}=\text{N})$	$\delta(\text{NH}_2)$
2a	5.58	6.88	2.05 ^{b)}	1689 ^{c)}	1600	1658
4a	5.55	6.87	1.70 ^{d)}	1684 ^{e)}	1592	1648
2d	5.55	6.92	2.07 ^{f)}	1686 ^{e)}	1602	1655
4d	5.52	6.88	1.72	1666 ^{e)}	1595	1638
2f	5.20	6.80	1.23 ^{g)}	1678 ^{e)}	1588	1640
5f	5.13	6.75	1.27 ^{h)}	1666 ^{e)}	1558	1624

a) Im Vergleich zu $\text{H}_2\text{C}-4$ sind die Signale infolge Quadrupolrelaxation von N verbreitert.

b) $\tau \text{H}_2\text{SO}_4$ 1.40; die beiden CH_3 erscheinen als d mit τ 7.65 und 7.62.

c) In KBr.

d) Zwei CH_3 d τ 7.63 und 7.62.

e) In Nujol.

f) $\tau \text{H}_2\text{SO}_4$ 1.75.

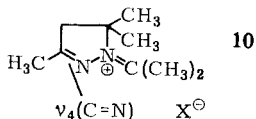
g) C_6H_5 q τ 2.28–2.40 (3H) und zusammen mit den Signalen für $\text{N}=\text{CH}-$ und H_2SO_4 als m τ 1.37–1.53 (4H).

h) Zusammen mit dem Signal für $\text{N}=\text{CH}-$; C_6H_5 in 2 q bei τ 2.28–2.40 (3H) sowie 1.55–1.72 (2H).

Die Salze **2**, **4** bzw. **5** zeigen zwischen 1560 und 1690/cm drei intensive IR-Banden (Tab. 2). Jeweils die mittlere davon ist der N–H-Deformationschwingung einer NH_2 -Gruppe ($\delta(\text{NH}_2)$) zuzuordnen, denn ihre Intensität vermindert sich nach Deuterierung beträchtlich. In **4a** und **4d** ließen sich durch dreimalige bzw. fünfmalige D_2O -Einwirkung bei 20–40° und Ausfällen mit Dioxan nur 77% des NH_2 in ND_2 überführen. Als Maß für den H/D-Austausch diente die Intensität des Signals für NH_2 im Protonenresonanzspektrum (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) der trockenen Salze. **5f**, das sich aus D_2O umkristallisieren läßt, erhielten wir mit 92.5% ND_2 .

Damit kommen jeweils die beiden übrigen IR-Banden C=N-Valenzschwingungen zu. Die Lage der höherfrequenten, $\nu_1(\text{C}=\text{N})$ (Tab. 2), entspricht etwa derjenigen der semicyclischen C=N-Valenzschwingung der „carbonylstabilisierten“ Azomethinimine **8**¹⁾. Die zweite, $\nu_2(\text{C}=\text{N})$ (Tab. 2), liegt bei auffällig niedriger Frequenz, verglichen etwa mit $\nu_3(\text{C}=\text{N})$ (Tab. 1) der 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidine (**3**)

oder mit $\nu_4(\text{C}=\text{N}) = 1633/\text{cm}$ der Salze **10** ($\text{X}^\ominus = 1/2 [\text{SnCl}_6]^{2\ominus}$)¹⁴⁾. Dies weist auf eine Verminderung der CN-Bindungsordnung in den Salzen **2**, **4** bzw. **5** hin, ähnlich wie die stark rotverschobene Carbonylfrequenz der Azomethin-imine **8**¹⁾ eine Ver-



minderung der CO-Bindungsordnung anzeigt. Wir betrachten deshalb die Salze **2**, **4** bzw. **5** als mesomeriestabilisierte Systeme, für die sich die beiden formulierten Grenzstrukturen angeben lassen.

Herrn Dr. E. Gründemann danken wir herzlich für die Aufnahme der NMR-Spektren, Herrn Chem.-Ing. R. Liebig für seine tüchtige Mitarbeit.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren sind mit dem Spektrometer Varian A 60 A bei normaler Arbeitstemperatur aufgenommen (innerer Standard TMS), die IR-Spektren mit dem Gerät UR 10, Jena. Die Schmelzpunkte bestimmten wir auf dem Mikroheiztisch nach Boetius.

Bestimmung des Gehalts an 3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (**1**)

a) Rohes **1**, das nach I. c.¹³⁾ bzw. nach der untenstehenden Vorschrift anfiel, wurde einmal aus Methanol/Wasser (15 : 1) umkristallisiert und bei 80° getrocknet, Schmp. unverändert 142–144°. 183.2 mg (1.00 mMol) dieses Produktes verbrauchten bis zum Farbumschlag nach Blau 10.06 (10.12) ccm 0.1 n NaOH; Indikator: Bromkresolgrün (3'.5'.3''.5''-Tetrabrom-*m*-kresol-sulfonphthalein). Setzte man der wäbr. 1-Lösung H₂SO₄ zu, so wurden pro Mol überschüss. H₂SO₄ 2.00 Mol NaOH verbraucht.

b) Die siedende Lösung von 142.8 mg (101.6 mg) rohem **1** in 300 ccm Wasser und 5 ccm 2 n HCl wurde mit 0.1 m BaCl₂ versetzt, BaSO₄ 30 Min. bei 100° und 30 Min. bei 500° getrocknet: 200.2 mg (142.0 mg), entsprechend einem Gehalt von 89% (88%) **1** im Rohprodukt.

c) 100.0 mg des unter b) verwendeten rohen **1** verbrauchten bis zum Umschlag von Bromkresolgrün nach Blau 7.34 ccm 0.1 n NaOH, nach Tab. 3 einem Gehalt von 87% **1** und 13% H₂SO₄ im Rohprodukt entsprechend.

Tab. 3. Gehalt an 3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (**1**) in 100 mg rohem **1**

ccm 0.1 n NaOH mg 1	8.89 77	8.74 78	8.59 79	8.45 80	8.30 81	8.15 82	8.00 83	7.85 84	7.70 85	7.55 86
ccm 0.1 n NaOH mg 1	7.40 87	7.25 88	7.10 89	6.95 90	6.80 91	6.65 92	6.50 93	6.36 94	6.21 95	6.06 96

*Darstellung von 3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (**1**) in Wasser:* In 6 Mol 25proz. Hydrazinhydrat tropfte man unter Rühren und Kühlen mit fließendem Wasser 6 Mol Acrylnitril so ein, daß die Innentemp. 20–25° betrug, nach weiteren 1–2 Std. 12 Mol konz. Schwefelsäure so, daß 28° nicht überschritten wurden, ließ 15–20 Std. bei Raumtemp. stehen und fällte rohes **1** mit 4.5 l Äthanol unter kräftigem Rühren aus; farblose Kristalle vom Schmp. 142–144°, Ausb. 66–70%. Der nach c) bestimmte **1**-Gehalt betrug 90 ± 6%.

3-Imino-1-isopropyliden-pyrazolidin-*N,N*-betain-hydrogensulfat (**2a**) und -chlorid (**4a**): 36.64 g (0.20 Mol) einmal umkristallisiertes (s. o., a) **1**, 12.20 g (0.22 Mol) Aceton und 240

¹⁴⁾ J. Elguero und R. Jacquier, Bull. Soc. chim. France **1965**, 2961.

ccm Methanol wurden 65 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei nach 30–40 Min. alles gelöst war. Beim Abkühlen kristallisierten 36.46 g farbloses **2a** vom Schmp. 214–218° (nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol unverändert), aus der eingeengten Mutterlauge weitere 4.42 g **2a** vom Schmp. 208–216°, zusammen 91%.

$C_6H_{12}N_3]HSO_4$ (223.3) Ber. C 32.27 H 5.87 S 14.36 Gef. C 32.10 H 5.56 S 14.52

Die Lösung von 22.33 g (0.10 Mol) **2a** in 40 ccm Wasser wurde mit je 0.05 Mol $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ und $BaCl_2 \cdot 2H_2O$ in 90 ccm Wasser versetzt und nach 2 Stdn. vom $BaSO_4$ abfiltriert. Das neutrale Filtrat hinterließ nach Einengen i. Vak. 14.75 g (91.6%) **4a**, farblose Kristalle aus absol. Äthanol, Zers.-P. 219–222°.

$C_6H_{12}N_3]Cl$ (161.6) Ber. Cl 21.94 Gef. Cl 21.64

Deuterierung von 4a: Die Lösung von 1 g **4a** in 3 ccm D_2O wurde nach 1 stdg. Stehenlassen bei 20° unter Wasserausschluß i. Vak. zur Trockne eingeengt (20 Min., 40–45° Badtemp.) und dieser Prozeß zweimal wiederholt, jedoch aus der dritten, nicht völlig eingeengten D_2O -Lösung das deuterierte **4a** mit absol. Dioxan kristallin ausgefällt. Aus den integrierten NMR-Signalen (in $(CD_3)_2SO$, TMS) für H_2C-5 (2H) und NH_2 (0.46 H) folgt eine Deuterierungsaus. von 77% ND_2 . Eine vierte und fünfte Wiederholung mit je 4 ccm D_2O führte zu keiner Erhöhung des ND_2 -Gehaltes. Für das IR-Spektrum wurde das fünfmal mit D_2O behandelte **4a** verwendet.

3-Imino-1-isopropyl-pyrazolidin (3a): 3.41 g (21.1 mMol) **4a** wurden in 50 ccm absol. Methanol mit vorhydriertem Adams-PtO₂ (100 mg) bei 23° und Normaldruck bis zum Knickpunkt der Hydrierkurve hydriert (15 Min., 470 ccm H_2 -Aufnahme). Die vom Katalysator abgesaugte farblose Lösung hinterließ 3.37 g **3a**·HCl, Schmp. 183–185°, aus Propanol-(1) Schmp. 185–186°; Schmp. des daraus mit der äquivalenten Menge methanol. KOH freigesetzten **3a** 107–109° (Cyclohexan).

$C_6H_{14}N_3]Cl$ (163.6) Ber. C 44.02 H 8.62 Cl 21.70 Gef. C 44.45 H 8.32 Cl 21.89

Analog wurden 13.40 g **2a** in 80 ccm Methanol mit 200 mg PtO₂ zu 13.31 g **3a**·H₂SO₄ hydriert und daraus mit 2 Mol methanol. NaOH pro Mol **3a**·H₂SO₄ nahezu quantitativ **3a** freigesetzt, aus Cyclohexan farblose Blättchen vom Schmp. 107–109°.

3-Imino-1-cyclohexylen-pyrazolidin-N,N-betain-hydrogensulfat (2d) und -chlorid (4d): 0.20 Mol einmal umkristallisiertes **1** (s. o., a)), 0.20 Mol Cyclohexanon und 80 ccm Methanol wurden unter Rückfluß gekocht, bis alles gelöst war (75 Min.). Nach Einengen auf $\frac{1}{3}$ kristallisierten bei –10° 46.83 g (89%) farbloses **2d** vom Schmp. 161–166°, aus Äthanol Schmp. 167–170°.

$C_9H_{16}N_3]HSO_4$ (263.3) Ber. C 41.05 H 6.51 S 12.18 Gef. C 41.09 H 6.84 S 12.28

Analog **2a** lieferten 0.10 Mol **2d** 19.31 g (96%) **4d**, aus Propanol-(1)/Dioxan (2:3) farblose Kristalle vom Schmp. 215–218°.

$C_9H_{16}N_3]Cl$ (201.7) Ber. Cl 17.57 Gef. Cl 17.13

Deuterierung von 4d: Dreimalige D_2O -Behandlung analog **4a** ergab eine Deuterierungsaus. von 77.5% ND_2 , die sich durch zwei weitere D_2O -Behandlungen analog **4a** nicht steigerte. Für das IR-Spektrum wurde ein fünfmal mit D_2O umgesetztes **4d** verwendet.

3-Imino-1-cyclohexyl-pyrazolidin (3d) und 1-Cyclohexyl-pyrazolidon-(3) (7d)

a) **4d** wurde analog **4a** quantitativ zu **3d**·HCl hydriert, aus Propanol-(1) farblose Kristalle vom Zers.-P. 236–238°; Schmp. des daraus mit methanol. KOH freigesetzten und aus Cyclohexan umkristallisierten **3d** 104–105°.

$C_9H_{18}N_3]Cl$ (203.7) Ber. Cl 17.40 Gef. Cl 17.52

b) 21.06 g (80 mMol) **2d** nahmen in 80 ccm absol. Methanol bei 22° und Normaldruck in Gegenwart von 150 mg vorhydriertem Adams-PtO₂ in 2 Stdn. 1910 ccm *Wasserstoff* auf (in 35 Min. 1700 ccm). Die vom Katalysator abgesaugte, mit Aktivkohle entfärbte Lösung hinterließ nach Einengen i. Vak. 20.95 g **3d**·H₂SO₄, aus Propanol-(1) Schmp. 146–148°. Aus 21.20 g (80 mMol) **3d**·H₂SO₄ wurde mit 250 ccm methanol. NaOH (160 mMol) **3d** freigesetzt; nach Umkristallisieren des Rückstandes der methanol. Lösung aus Benzol Schmp. 104–105°, keine Schmp.-Depression mit authentischem¹¹⁾ **3d**.

c) Die Lösung von 10.60 g (40.0 mMol) **3d**·H₂SO₄ in 32 ccm Wasser und 4.08 g (40.0 mMol) 96.1 proz. Schwefelsäure wurde 4½ Stdn. unter Rückfluß gekocht, unter Kühlung mit 160 mMol NaOH versetzt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der über Na₂SO₄ getrocknete Chloroformextrakt des Rückstandes hinterließ nach Einengen i. Vak. 5.64 g (84%) farbloses **7d** vom Schmp. 85–88°, aus Cyclohexan Schmp. 88–90°. Das IR-Spektrum (in CHCl₃) und der R_F-Wert 0.48 (Kieselgel G nach Stahl, Laufmittel Äthanol, Entwicklung mit Jod) entsprach demjenigen von authentischem^{1, 11)} **7d**.

3-Ionio-1-benzyliden-pyrazolidin-N-N-betain-hydrogensulfat (2f) und -bromid (5f): 0.30 Mol einmal umkristallisiertes **1**, 0.30 Mol *Benzaldehyd* und 120 ccm absol. Methanol wurden bis zur völligen Lösung unter Rückfluß gekocht (45 Min.). Beim Abkühlen kristallisierten 66.7 g (82%) **2f**, blaßgelbe Stäbchen, Schmp. 204–206° (nach zweimaligem Umkrist. aus Methanol unverändert), aus der eingengten Mutterlauge weitere 6.7 g vom Schmp. 199 bis 203°, zusammen 90%.

C₁₀H₁₂N₃]HSO₄ (271.3) Ber. C 44.27 H 4.83 S 11.82 Gef. C 44.49 H 4.82 S 11.86

Zu 10.85 g (40 mMol) **2f** in 10 ccm Wasser gab man 4.12 g (40 mMol) *Natriumbromid* in 5 ccm Wasser, wobei sich die Lösung erwärmte und **5f** auskristallisierte; nach Waschen mit wenig Eiswasser und Äthanol 9.25 g (91%), Schmp. 168–172°, farblose Nadeln aus Propanol-(1), Schmp. 170–172°.

C₁₀H₁₂N₃]Br (254.2) Ber. Br 31.45 Gef. Br 31.06

Deuterierung von 5f: 1 g **5f** wurde in 4 ccm D₂O von 35° gelöst, nach 1 Stde. unter Wasserausschluß i. Vak. zur Trockne eingengt und dieser Prozeß wiederholt. Der Rückstand wurde in 2 ccm D₂O warm gelöst, das beim Erkalten auskristallisierte Produkt (300 mg) auf Ton i. Vak. über P₄O₁₀ getrocknet. Es enthielt laut integrierten NMR-Signalen (in (CD₃)₂SO, TMS) für H₂C-5 (2H) und NH₂ (0.15 H) 92.5% ND₂. Weitere Behandlung mit 4 ccm D₂O und Umkristallisation aus 1 ccm D₂O steigerte den ND₂-Gehalt nicht. Für das IR-Spektrum diente das fünfmal mit D₂O umgesetzte **5f**.

3-Imino-1-benzyl-pyrazolidin (3f) und 1-Benzyl-pyrazolidon-(3) (7f)

a) **5f** wurde analog **4a** quantitativ zu **3f**·HBr hydriert, aus Propanol-(1) farblose Kristalle, Zers.-P. 213–216°; Schmp. des daraus mit methanol. KOH freigesetzten und aus Cyclohexan/Benzol (3 : 1) umkristallisierten **3f** 78–79°.

C₁₀H₁₄N₃]Br (256.2) Ber. C 46.87 H 5.51 Gef. C 46.60 H 5.20

b) 54.26 g (0.200 Mol) **2f** nahmen in 250 ccm Methanol bei 22° und Normaldruck in Gegenwart von 400 mg vorhydriertem Adams-PtO₂ in 2½ Stdn. 4500 ccm *Wasserstoff* auf (in 100 Min. 4400 ccm). Die vom Katalysator abgesaugte, i. Vak. eingengte Lösung hinterließ 54.50 g farbloses, kristallines **3f**·H₂SO₄, Schmp. 115–118°, nach Umkristallisieren aus Propanol-(1) unverändert. Aus 9.56 g (35.0 mMol) **3f**·H₂SO₄ wurde mit 95 ccm methanol. NaOH (70.0 mMol) **3f** freigesetzt; nach Umkristallisieren des Rückstandes der methanol. Lösung aus Benzol/Cyclohexan (3 : 1) farblose Nadeln, Schmp. 78–79°.

c) Die Lösung von 27.52 g (0.10 Mol) **3f**·H₂SO₄ in 80 ccm Wasser und 10.21 g (0.10 Mol) 96.1 proz. Schwefelsäure wurde 4½ Stdn. unter Rückfluß gekocht, unter Köhlen bis zum pH 7–8 mit 30proz. Natronlauge (ca. 0.30 Mol) versetzt und das ölig abgeschiedene **7f** viermal

Tab. 4. 1-Substituierte Pyrazolidone-(3) (7a–h) durch Umsetzung von rohem 3-Imino-pyrazolidin · H₂SO₄ (1) mit Carbonylverbindungen RR'CO, Hydrierung und nachfolgende Hydrolyse

-pyrazolidon-(3)	$\nu(\text{CO})^{\text{a)}$ [cm ⁻¹]	Mol NaOH/ Mol H ₂ SO ₄ ^{b)}	Hydrierzeit t/H ₂ (Stdm.)	Ausb. ^{c)} %	Schmp. Sdp./Torr	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analys. C H N (Cl)
1-Isopropyl- (7a)	1700	2,00	9,4 (5) 11,0 (15)	84,7 (79,6)	80–81 ^{d)}	C ₉ H ₁₂ N ₂ O (128,2)	
1-(1-Methyl- propyl)- (7b)	1700	2,00	8,7 (41/2)	84,6 (67,1)	94–96 ^{e)} /0,02 n_D^{20} 1,4929	C ₇ H ₁₄ N ₂ O (142,2)	
7b-Oxalat					166–168 ^{e)}	C ₇ H ₁₅ N ₂ O(C ₂ H ₄ O) ₂ (232,2)	Ber. 46,55 Gef. 46,86
1-(1-Methyl- decyl)- (7c)	1700	2,00	9,9 (91/2) 10,7 (20)	77,4 (75,2)	158 ^{e)} /0,05 ^{e)} n_D^{20} 1,4789	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O (240,4)	Ber. 60,73 Gef. 61,36
7c-HCl					115–117 ^{e)}	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O(Cl) (276,9)	Ber. 58,16 Gef. 57,95
7c-Oxalat					156–158 ^{e)}	C ₁₄ H ₂₈ N ₂ O(C ₂ H ₄ O) ₂ (330,4)	Ber. 60,73 Gef. 61,36
1-Cyclohexyl- (7d)	1700	1,25	9,4 (4) 10,5 (61/4)	86,8 (70,2)	90–91 ^{f)}	C ₉ H ₁₆ N ₂ O (168,2)	Ber. 69,46 Gef. 69,14
1-Cyclopentyl- (7e)	1700	1,00	9,2 (10) 11,0 (22)	77,6 (52,8)	107–108 ^{g)}	C ₈ H ₁₄ N ₂ O (154,2)	Ber. 62,27 Gef. 62,31
1-Benzyl- (7f)	1706	1,25	10,6 (5) 11,0 (8)	78,2 (73,4)	86–87 ^{f)}	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O (176,2)	
1-(α -Methyl- benzyl)- (7g)	1702	2,00	10,2 (51/2) 11,1 (151/2)	80,5 (60,9)	74–75 ^{f)}	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O (190,3)	Ber. 69,46 Gef. 69,14
1-(1-Methyl- phenäthyl)- (7h)	1700	2,00	9,7 (9) 10,2 (17)	89,0 (67,5)	94–95 ^{h)}	C ₉ H ₁₆ N ₂ O (204,3)	Ber. 70,54 Gef. 70,59

a) In CHCl₃.b) Überschlüssige, in rohem 1 enthaltene H₂SO₄.

c) In () Ausb. an umkristallisiertem bzw. destilliertem 7a–h.

d) Farblose Prismen aus Benzol/Cyclohexan (1 : 5), IR-Spektrum identisch mit dem von 7a aus N-Nitroso- β -isopropylamino-propionsäure-äthylester¹⁾.e) Schmp. 30–33^{e)}.

f) Aus Benzol/Cyclohexan (1 : 2).

g) Die Lösung des rohen 7e in Methylencchlorid wurde zur Entfärbung über eine Säule mit Aluminiumoxid-neutral gegeben, der Rückstand des Eluats aus Benzol/Cyclohexan (1 : 2) umkristallisiert.

h) Aus Benzol/Cyclohexan (1 : 3).

mit insgesamt 100 ccm Chloroform extrahiert. Der über Na_2SO_4 getrocknete Chloroformextrakt hinterließ nach Einengen i. Vak. 15.20 g (86%) farbloses kristallines **7f** vom Schmp. $84-86^\circ$, nach Umkristallisieren aus Benzol/Cyclohexan (1:2) 14.50 g, Schmp. $85-86^\circ$; keine Schmp.-Depression mit authentischem¹⁾ **7f**, IR-Spektren (in CHCl_3) und R_F -Werte 0.52 (Kieselgel G nach Stahl, Laufmittel Äthanol, Entwicklung mit Jod) identisch.

Spaltung der Salze 2a, 2d, 2f, 4a, 4d und 5f

a) Ca. 1 mMol **2d**, **2f**, **4a**, **4d** bzw. **5f** wurden zu 100 ccm einer Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2.50 g in 50 ccm konz. H_2SO_4 gelöst und mit Wasser auf 1000 ccm aufgefüllt) gegeben, wobei die entsprechenden 2,4-Dinitrophenylhydrazone ausfielen. Die Mischung wurde 5 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit Wasser auf 400 ccm verdünnt, nach einigen Stdn. das 2,4-Dinitrophenylhydrazon abgefrittet, mit 2n H_2SO_4 und Wasser gewaschen und bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Die Schmelzpunkte entsprachen denen der 2,4-Dinitrophenylhydrazone des Acetons (Gef. 156.9 mg (66%) aus 161.6 mg **4a**), des Cyclohexanons (Gef. 269.4 mg (97%) aus 263.3 mg **2d**; Gef. 251.9 mg (90%) aus 202.4 mg **4d**) bzw. des Benzaldehyds (Gef. 268.2 mg (94%) aus 271.3 mg **2f**; Gef. 285.3 mg (99%) aus 254.1 mg **5f**).

b) 223.3 mg (1.00 mMol) **2a** und 100 ccm der obigen 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung ließ man verschlossen 3 Tage bei Raumtemp. stehen. Es wurden 200.6 mg (84%) Aceton-[2,4-dinitrophenylhydrazon] abgefrittet.

Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von rohem 3-Imino-pyrazolidin· H_2SO_4 (I) mit Carbonylverbindungen $\text{RR}'\text{CO}$ und Hydrierung zu 1-substituierten 3-Imino-pyrazolidinen (3a–h)· H_2SO_4 sowie nachfolgende Hydrolyse zu 1-substituierten Pyrazolidonen-(3) (7a–h) 0.50 Mol (bezogen auf 100proz. **1**) rohes, nach l. c.¹³⁾ oder in Wasser (s. o.) hergestelltes **1** mit einem I-Gehalt von 82–96% (bestimmt durch Titration, s. o.), 0.50 Mol $\text{RR}'\text{CO}$ und 400 ccm Methanol läßt man in einem 2-l-Kolben unter Rückfluß sieden, bis alles gelöst ist (15–30 Min.). Dem auf Raumtemp. abgekühlten Reaktionsgemisch setzt man unter Umschütteln 2.00 Mol NaOH (als 32proz. Natronlauge) pro Mol überschüss., im rohen **1** enthaltener H_2SO_4 zu, danach Platin, das durch Vorhydrieren von 400–500 mg Adams-PtO₂ in wenig absol. Methanol frisch dargestellt wurde. Oft kristallisiert aus dem Reaktionsgemisch ein Teil des Azomethin-imin-Salzes **2** aus, geht aber dann im Laufe der Hydrierung zu **3**· H_2SO_4 in Lösung. Der Zusatz von Natronlauge kann ohne wesentliche Verringerung der Ausb. bis auf 1 Mol NaOH pro Mol überschüssiger H_2SO_4 verringert werden. Das Reaktionsgemisch wird bei $20-25^\circ$ und Normaldruck bis zu einer Wasserstoff-Aufnahme von ca. 11l hydriert. Bis zur Aufnahme von 9–10l verlaufen die Hydrierkurven steil. Die vom Katalysator und etwas Natriumsulfat abgesaugte Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, in 400 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 0.50 Mol 96proz. Schwefelsäure $4\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der abgekühlten, hellgelben Lösung setzt man bis zum pH 7–8 unter Köhlen 40proz. Natronlauge (1.5–2.0 Mol NaOH) zu, wobei sich **7c** und **7e–h** ölig abscheiden. In diesen Fällen wird die wäbr. Phase mit insgesamt 150–200 ccm Chloroform (**7c**, **7g**, **7f**) bzw. Methylenchlorid (**7e**, **7h**) ausgeschüttelt, das Öl im Extrakt aufgenommen und über Na_2SO_4 getrocknet. **7a**, **7b** bzw. **7d** werden aus der neutralisierten Reaktionslösung mit Chloroform bzw. Methylenchlorid ausgeschüttelt; im Falle von **7a** und **7d** wird vorher ein Teil des Wassers und Ammoniaks im Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisieren **7a** und **7e–h** durch (Rohausb. s. Tab. 4), im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G nach Stahl, Laufmittel Äthanol, Entwicklung mit Jod) sind nur Spuren von Nebenprodukten erkennbar. Lösungen, insbesondere der rohen 1-substituierten Pyrazolidone-(3), sind empfindlich gegenüber Luftsauerstoff.

Bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 40 at (10% H_2 -Überschuß) werden für die Hydrierung nur 10–15 Min. benötigt.

[4/70]