

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

107. Jahrg. Nr. 7

S. 2127–2420

Zur Struktur der isomeren 1-Methyl-3,4- bzw. -4,5-pyrazol-dicarbaldehyde

Werner Winter und Eugen Müller *

Chemisches Institut der Universität Tübingen,
D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle 18

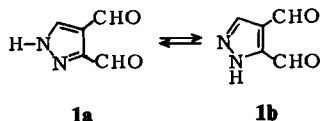
Eingegangen am 11. Februar 1974

Durch Methylierung von 3,4- bzw. 4,5-Pyrazoldicarbaldehyd werden die isomeren 1-Methyl-3,4- bzw. -4,5-pyrazoldicarbaldehyde **2a** bzw. **2b** erhalten. Deren Struktur wird bewiesen durch Oxidation zu den aus der Literatur bekannten *o*-Dicarbonsäuren **6a** bzw. **6b**. Die physikalischen Daten von **6a** und **6b** werden im Vergleich zu den Literatur-Daten diskutiert.

Concerning the Structure of the Isomeric 1-Methyl-3,4- and -4,5-pyrazoledicarbaldehydes

The methylation of 3,4- or 4,5-pyrazoledicarbaldehyde leads to the formation of the isomeric 1-methyl-3,4- and -4,5-pyrazoledicarbaldehydes **2a** or **2b**. The structure of these isomers is proved by oxidation to the known *o*-dicarboxylic acids **6a** or **6b**. The physical data of the dicarboxylic acids **6a** and **6b** are compared to the data in the literature.

Der von Weygand und Henkel¹⁾ beschriebene Pyrazol-*o*-dicarbaldehyd **1** liegt in den zwei tautomeren Formen **1a** und **1b** vor:



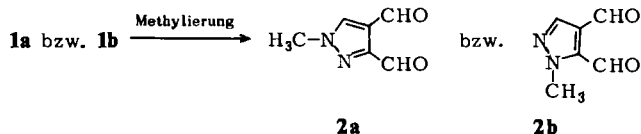
Heterocyclische *o*-Dialdehyde dieser Art dienen als Ausgangsmaterial für heterocyclische *o*-Diketodiin-Verbindungen²⁾. Wesentlicher Bestandteil der *o*-Diketodiin-Synthesen ist vielfach die Umsetzung von *o*-Dialdehyden mit Acetylen-Grignard-Verbindungen.

¹⁾ F. Weygand und K. Henkel, Ber. Deut. Chem. Ges. 76, 812 (1943).

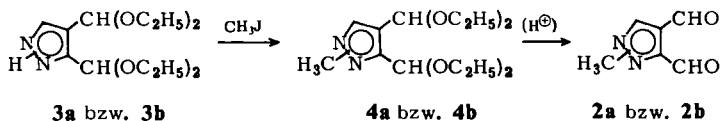
²⁾ W. Winter und E. Müller, Chem. Ber. 107, 715 (1974), s. dort weitere Literatur.

Der obige Dialdehyd **1** kann jedoch zu solchen Umsetzungen nicht herangezogen werden, da er in organischen Lösungsmitteln, die für Grignard-Reaktionen geeignet sind, unlöslich ist, offenbar infolge von Assoziation über Wasserstoff-Brückenbindungen³⁾. Versuche, die Grignard-Reaktion in heterogener Phase (Temperaturen bis 130°C) zu erzwingen, führen nicht zum gewünschten Ergebnis.

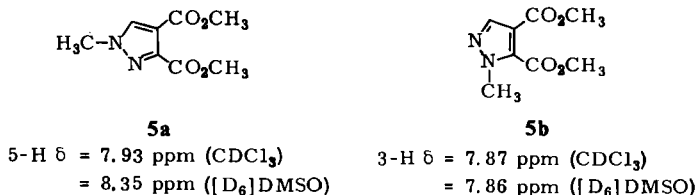
Eine verbesserte Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln sollte bei Substitution des H-Atoms am Pyrazol-Stickstoff durch Alkyl- oder Aryl-Reste erreicht werden, beispielsweise durch Methylierung von **1a** bzw. **1b** zum 1-Methyl-3,4-pyrazoldicarbaldehyd (**2a**) bzw. 1-Methyl-4,5-pyrazoldicarbaldehyd (**2b**):



Bastide und *Lematre*⁴⁾ berichteten 1971 über Versuche, **1a** bzw. **1b** mit Diazomethan zu methylieren. Nach Angaben der Autoren entstehen aber nicht die *N*-Methyl-Derivate; das Diazomethan reagiert bevorzugt mit den Carbonylgruppen. Die Isolierung eines *N*-Methyl-Derivats gelang den Autoren über die Methylierung der Bisacetale **3a** bzw. **3b** mit Methyljodid zu **4a** bzw. **4b**, deren Hydrolyse ein Gemisch von **2a** und **2b** liefert, aus dem die Autoren zu 40% ein Isomeres mit dem Schmp. 126°C isolierten.



Nach *Elguero* und *Jaquier*⁵⁾ zeigen Isomere des Typs **a** oder **b** im ¹H-NMR-Spektrum charakteristische Unterschiede. Für die Diester **5a** und **5b** findet man beispielsweise eine unterschiedliche Lösungsmittelabhängigkeit des aromatischen Protonensignals:



Der von *Bastide* und *Lematre* gefundene *N*-Methylpyrazol-*o*-dicarbaldehyd vom Schmp. 126°C liefert folgende ¹H-NMR-Signale für das aromatische Proton: $\delta = 8.01$ ppm (CDCl₃), $\delta = 8.67$ ppm ([D₆]DMSO); aus diesem Grunde schlagen die Autoren die Struktur **2a** vor.

³⁾ T. L. Jacobs, *Heterocyclic Compounds* (herausg. von R. C. Elderfield), Bd. 5, S. 91, John Wiley and Sons Inc., New York 1957.

⁴⁾ J. Bastide und J. Lematre, *Bull. Soc. Chim. France* **1971**, 1336.

⁵⁾ J. Elguero und R. Jaquier, *J. Chem. Phys.* **9**, 1242 (1966).

Es ist jedoch möglich, die *o*-Dialdehyde **2a** und **2b** durch Methylierung mit Dimethylsulfat in wäßrigem NaOH aus **1a** bzw. **1b** zu erhalten. Dabei fällt ein kristalliner Dialdehyd vom Schmp. 126–127°C aus; die säulenchromatographische Aufarbeitung des Filtrats (s. experimenteller Teil) ergibt sowohl einen Dialdehyd vom Schmp. 63–64°C als auch den obigen Dialdehyd vom Schmp. 126–127°C.

Beide Dialdehyde sind laut Massenspektrometrie und Elementaranalyse Isomere und haben die der Struktur **2a** und **2b** entsprechende Summenformel C₆H₆N₂O₂.

In Tab. 1 werden die übrigen physikalischen Daten dieser Dialdehyde mit den Literatur-Daten von **2a** verglichen.

Tab. 1. Spektroskopische Daten der isomeren *N*-Methylpyrazol-*o*-dicarbaldehyde **2a** bzw. **2b**

<i>N</i> -Methylpyrazol- <i>o</i> -dicarbaldehyd	Schmp. 63–64°C	Schmp. 126–127°C	Schmp. 126°C nach Bastide u. Lematre ⁶⁾
Ausb. (%)	22.5	54	40
¹ H-NMR (δ in ppm)			
aromat. H CDCl ₃	8.02	8.02	8.01
[D ₆]DMSO	8.10	8.54	8.67
CH ₃ CDCl ₃	4.24	4.07	4.08
[D ₆]DMSO	4.18	4.08	—
CHO CDCl ₃	10.16	10.09	10.10 ⁶⁾
[D ₆]DMSO	10.18	10.07	—
CDCl ₃	10.46	10.35	10.35 ⁶⁾
[D ₆]DMSO	10.28	10.18	—
IR (cm ⁻¹)			
ν _{C=O}	1670	1670	1685
	1680 (KBr)	1695 (KBr)	1695 (CHCl ₃)

Aus Tab. 1 können folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

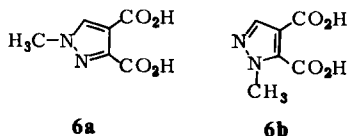
1. Die Dialdehyde der Spalte 3 und 4 stimmen in ihren Daten gut überein.

2. Da die Lösungsmittelabhängigkeit des ¹H-NMR-Signals für das aromatische Proton beim Dialdehyd mit Schmp. 63–64°C wesentlich geringer ist als bei den offensichtlich identischen Dialdehyden der Spalte 3 und 4, muß dem Dialdehyd mit dem Schmp. 63–64°C die Struktur **2b** und dem Dialdehyd mit dem Schmp. 126 bis 127°C die Struktur **2a** zukommen.

Diese Strukturzuordnung gilt allerdings nur dann, wenn die Lösungsmittelabhängigkeit des aromatischen Protonensignals von den Aldehydgruppen in gleicher Weise beeinflusst wird wie von den Estergruppen.

Ein endgültiger Strukturbeweis für **2a** und **2b** ist dadurch möglich, daß in der Literatur die isomeren *N*-Methylpyrazol-*o*-dicarbonsäuren **6a** und **6b** beschrieben sind:

⁶⁾ Die Autoren ordnen das Signal bei δ = 10.10 ppm der Aldehydgruppe an C-3, das Signal bei δ = 10.35 ppm der Aldehydgruppe an C-4 zu; Gründe für diese Zuordnung werden nicht angegeben.



Nach *Bauer* und Mitarbb.⁷⁾ schmilzt **6a** bei 239–241°C, **6b** bei 182–184°C; dagegen finden *Hüttel* und *Schön*⁸⁾ für **6b** einen Schmp. von 233–235°C.

Wir stellten nun **6a** und **6b** durch Oxidation von **2a** und **2b** mit Silberoxid dar. Die physikalischen Daten dieser so erhaltenen Dicarbonsäuren werden in der nachfolgenden Tab. 2 mit den Literaturdaten verglichen.

Tab. 2. Physikalische Daten der isomeren *N*-Methylpyrazolo-*o*-dicarbonsäuren **6a** bzw. **6b**

	6a	6a nach <i>Bauer</i> ⁷⁾	6b	6b nach <i>Bauer</i> ⁷⁾	6b nach <i>Hüttel</i> ⁸⁾
Schmp. (°C)	233	239–241	176–177	182–184	233–235
¹ H-NMR (δ in ppm)					
aromat. H					
[D ₆]DMSO	8.44	8.45	7.93	7.95	
D ₂ O, 60°C	8.23	8.22	7.97	7.97	
CH ₃					
[D ₆]DMSO	4.00	4.01	4.08	4.08	
D ₂ O, 60°C	4.00	4.00	4.12	4.12	
UV					
λ _{max} (nm)	237 ⁹⁾	237	250 ⁹⁾	250	250
log ε (1,4-Dioxan)	3.85	3.98	4.02	3.92	3.92
IR					
ν _{C=O} (cm ⁻¹) (KBr)	1700 1750		1705 1740		

Wie man sieht, stimmen die NMR-Daten der Dicarbonsäuren **6a** und **6b** gut mit den Literatur-Werten überein.

Schmelzpunkte und log ε-Werte weisen allerdings zum Teil deutliche Differenzen auf. Dies veranlaßte uns, **6a** und **6b** nach dem Verfahren von *Bauer* und Mitarbb.⁷⁾ darzustellen¹⁰⁾. Die so erhaltenen Dicarbonsäuren waren jedoch nach Misch-Schmelzpunkt, IR-, UV- und NMR-Spektren mit den unseren identisch.

⁷⁾ *L. Bauer, D. Dhawan* und *C. S. Mahajanshetti*, *J. Org. Chem.* **31**, 2491 (1966). Die Autoren stellen **6a** und **6b** dar durch Methylierung mit Methyljodid von 3,4- (bzw. 4,5-) Pyrazol-dicarbonsäureester, Trennung der *N*-Methyl-Isomeren durch fraktionierte Destillation und anschließende Verseifung. Die Struktur der beiden Dicarbonsäuren wird bewiesen durch Umsetzung zu Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidindionen [vgl. dazu *V. Papesch* und *R. M. Dodson*, *J. Org. Chem.* **30**, 199 (1965)].

⁸⁾ *R. Hüttel* und *M. E. Schön*, *Liebigs Ann. Chem.* **625**, 55 (1959); der Strukturbeweis von **6b** ergibt sich aus der Darstellung: Oxidation von 1,5-Dimethyl-4-pyrazolcarbonsäure mit KMnO_4 zu **6b**.

⁹⁾ Bei 60°C/10⁻¹ Torr 12 h getrocknet.

¹⁰⁾ Die dünnschichtchromatographische Prüfung der Isomeren-Trennung nach *Bauer* und Mitarbb. (durch einmalige fraktionierte Destillation) zeigt, daß auf diese Weise keine vollständige Trennung erzielt wird. Reine Produkte sind nur durch wiederholte fraktionierte Destillation zu erhalten.

Damit ist die Struktur **2a** und **2b** bewiesen und die Lösungsmittelabhängigkeit des $^1\text{H-NMR}$ -Signals des 5-*H*-Pyrazol-Protons auch im Fall des *o*-Dicarbaldehyds vom Schmp. 126–127°C bestätigt worden.

Die erhebliche Schmelzpunktsdifferenz der Dicarbonsäure **6b** zu den Angaben von *Hüttel* und *Schön*⁸⁾ kann dadurch erklärt werden, daß diese Autoren das Mono-Na-Salz von **6b** erhalten hatten. Wir beobachteten, daß beim Ansäuern der alkalischen Dicarbonsäurelösung auf pH 5–6 zuerst das Mono-Na-Salz ausfällt, dessen Schmelzpunkt in der von *Hüttel* und *Schön* angegebenen Größenordnung liegt (im IR-Spektrum dieses Mono-Na-Salzes fehlt die Carbonyl-Schwingung bei 1740 cm^{-1}). Durch stöchiometrische Säure-Zugabe (pH 1–2) fällt die Dicarbonsäure aus.

Bei der Schmelzpunktsbestimmung von **6a** und **6b** wird beobachtet, daß beide Dicarbonsäuren Kristallwasser enthalten. Eine Gewichtsbestimmung bei der Trocknung ergibt einen Wert von 1 mol Kristallwasser. Dies sollte berücksichtigt werden bei der Angabe der log ϵ -Werte im UV-Spektrum (siehe Tab. 2).

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, der *Stiftung Volkswagenwerk*, dem *Fonds der Chemischen Industrie*, dem *Wirtschaftsministerium Baden-Württemberg* sowie der *Direktion der BASF AG*, Ludwigshafen/Rhein, für die Unterstützung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zur Bestimmung diente ein Büchi-Schmelzpunktapparat (oder ein elektrisch beheizter Metallblock) mit amtlich geeichtem Thermometer. — Die Bestimmung der Molekül-Massen erfolgte massenspektrometrisch mit dem Gerät AEI MS-9. — Die UV-Spektren wurden mit einem Zeiss-Spektralphotometer PMQ 2, die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 aufgenommen. — Zur Ermittlung der IR-Spektren diente das Spektralphotometer Perkin Elmer, Modell 221. — Die Elementaranalysen wurden bei der Firma I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

1-Methyl-3,4-pyrazoldicarbaldehyd (2a): 3.72 g (30 mmol) 3,4- (bzw. 4,5-)Pyrazoldicarbaldehyd¹⁾ werden unter Rühren solange mit 10proz. Natronlauge versetzt, bis alles gelöst ist. Dann wird unter Rühren bei Raumtemp. 4.5 g (33 mmol) Dimethylsulfat langsam zugetropft. Danach rührt man noch 1 h bei Raumtemp., kühlt 1 h in Eiswasser, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit wenig Eiswasser. Aus Wasser 1.82 g (44%) farblose Nadeln vom Schmp. 126–127°C. — MS: $m/e = 138$ (M^+).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.10 H 4.18 N 20.43

1-Methyl-4,5-pyrazoldicarbaldehyd (2b): Das obige Filtrat wird mit Chloroform erschöpfend extrahiert (am besten im Kutscher-Stuedel-Apparat); nach dem Abdampfen des Chloroforms wird der feste Rückstand in einigen ml Essigester/Benzol (3:1) aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (Merck 0.05–0.2 mm, 80 × 3 cm) mit Essigester/Benzol (3:1) (Eluiergeschwindigkeit ca. 1 ml/min) chromatographiert. Im abgedunkelten Raum ist die Wanderung der Zonen mit einer UV-Lampe (350 nm) gut zu erkennen. Eine vollständige Trennung der Isomeren **2a** und **2b** ist zu erreichen, wenn das Eluat in 5-ml-Portionen aufgefangen wird. Als 1. Fraktion erhält man 930 mg **2b** (22.5%). Farblose Blättchen vom Schmp. 63–64°C (Petroläther 60–70°C). — MS: $m/e = 138$ (M^+).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.45 H 4.66 N 20.48

Die 2. Fraktion liefert noch 420 mg **2a**. Die Gesamtausbeute an **2a** beträgt 2.24 g (54%). In einer Al_2O_3 -Säule (Akt. III) werden die Dialdehyde in umgekehrter Reihenfolge eluiert.

1-Methyl-3,4-pyrazoldicarbonsäure (6a): 1.42 g Silbernitrat werden in 10 ml dest. Wasser gelöst und unter Rühren mit 700 mg NaOH versetzt. Man rührt, bis sich ein einheitlicher brauner Niederschlag von Silberoxid gebildet hat. Dann gibt man portionsweise 276 mg (2 mmol) **2a** zu, rührt danach noch 30 min bei Raumtemp., saugt ab und säuert das Filtrat mit 2 ml konz. Salzsäure an. Eventuell ausgefallene Dicarbonsäure wird durch Erwärmen wieder in Lösung gebracht. Beim Abkühlen scheiden sich 281 mg (83%) **6a** aus, aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 233°C (bei 60°C/10⁻¹ Torr getrocknet). Lit.⁷⁾: 239–241°C.

1-Methyl-4,5-pyrazoldicarbonsäure (6b): Mit **2b** erhält man nach obiger Vorschrift 287 mg (84.5%) **6b**. Aus Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 176–177°C (bei 60°C/10⁻¹ Torr getrocknet). Lit.^{7,8)}: 182–184°C bzw. 233–235°C.

[48/74]