

Malonylierungsreaktionen an 4-monosubstituierten Pyrazolidin-3,5-dionen

Franz-Peter Dubau* und Gerwalt Zinner

Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
D-3300 Braunschweig, Beethovenstraße 55

Eingegangen am 16. Dezember 1974

Reaktionen 4-monosubstituierter Pyrazolidin-3,5-dione **1A**, **B** mit Malonylchloriden **2** führen zu 1*H*,5*H*-Pyrazolo[1,2-*a*]pyrazolen **3A**, **B**. In Gegenwart von Pyridin (Triäthylamin) fallen die genannten Verbindungen als Salze **4** an. Die Behandlung von **4Ah**, **i** mit wäßriger Salzsäure verläuft unter Spaltung der (C–N)-Bindung zu den Pyrazolidin-3,5-dionen **5Ah**, **i**. Die Alkoholyse von **3Bh**, **i** führt in analoger Weise zu **7Bh**, **i**. Während die Cyclisierung von **1A**, **B** mit **2g** ohne Basenzusatz zu den Chloraddukten **8A**, **B** führt, kann bei Anwesenheit äquimolarer Mengen Base **9Ag** isoliert werden. Die Synthesemöglichkeit von **9A**, **B** ist weitgehend abhängig von der Natur des Lösungsmittels, der angewandten Temperatur, der Reaktionsdauer und vom Substitutionsmuster der Malonylchloride **2**. Unter Baseneinfluß lagern sich die Oxazine **9A**, **B** irreversibel in die entsprechenden Salze **4A**, **B** um.

Reactions of 4-Monosubstituted Pyrazolidine-3,5-diones with Malonyl Chlorides

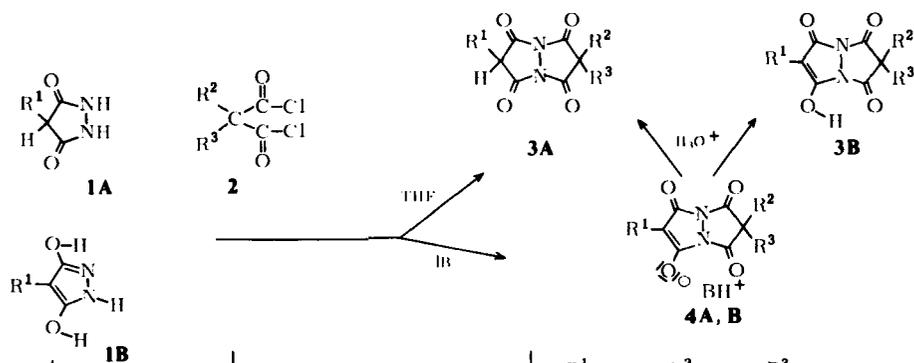
The reactions of 4-monosubstituted pyrazolidine-3,5-diones **1A**, **B** with malonyl chlorides **2** yield 1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazoles **3A**, **B** in presence of pyridine or triethylamine as salts **4A**, **B**. Treatment of **4Ah**, **i** with diluted hydrochloric acid leads under (C–N)-splitting to pyrazolidine-3,5-diones **5Ah**, **i**. The alcoholysis of **3Bh**, **i** yields by an analog manner **7Bh**, **i**. In the course of cyclisation from **1A**, **B** with **2g** in absence of a base the chloradduct **8A**, **B** is formed, in the presence of an equimolare amount of base **9Ag** is obtained. Synthesis of **9A**, **B** depends largely on the nature of the solvent, the used temperature, the substitution of malonyl chlorides, and the reaction time. Under basic conditions the oxazines **9A**, **B** rearrange irreversible to the corresponding salts **4A**, **B**.

Im Rahmen unserer Arbeiten auf dem Hydrazin-Gebiet wurde am Beispiel von **1A**¹⁾ und **1B**²⁾ die Reaktion 4-monosubstituierter Pyrazolidin-3,5-dione mit Malonylchloriden **2a–j** untersucht. Dabei war die Bildung der N,N-Bicyclen vom Typ **3A** (bzw. der „Enol-

¹⁾ Über das Dihydrizid durch Oxidation mit Jod gewonnen (Methode von Th. Curtius und O. E. Mott, J. Prakt. Chem. 94, 323 (1916)).

²⁾ 4-Phenyl-pyrazolidin-3,5-dion (H. Bräuniger und R. Moede, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 108, 615 (1969)) gibt mit FeCl₃ in Äthanol Violett-färbung und zeigt im IR-Spektrum nicht die bei nichtaromatischen Derivaten im Bereich von 1660 cm⁻¹ liegende (C=O)-Absorption; es wird von uns daher als 3,5-Dihydroxy-4-phenyl-pyrazol formuliert; dies entspricht der Formulierung des 1-oxalogen Derivats als 3,5-Dihydroxy-4-phenyl-isoxazol (G. Zvilichovsky und U. Fotadar, J. Org. Chem. 38, 1782 (1973)).

form **3B**) zu erwarten, von dem einige Vertreter bereits bekannt waren, deren Darstellung aber nicht von 4-monosubstituierten Pyrazolidin-3,5-dionen ausging³⁻⁸⁾.



	R ¹	R ²	R ³		R ¹	R ²	R ³	
1A	c-C ₆ H ₁₁	2a	H	C ₂ H ₅	3Aa	c-C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅
1B	C ₆ H ₅	b	H	n-C ₄ H ₉	Ab	c-C ₆ H ₁₁	H	n-C ₄ H ₉
		c	H	c-C ₆ H ₁₁	Ac	c-C ₆ H ₁₁	H	c-C ₆ H ₁₁
		d	CH ₃	CH ₃	Ad	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	CH ₃
		e	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Ae	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
		f	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Af	c-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
		g		-[CH ₂] ₂ -	Ag	c-C ₆ H ₁₁		-[CH ₂] ₂ -
		h		-[CH ₂] ₃ -	Ah	c-C ₆ H ₁₁		-[CH ₂] ₃ -
		i		-[CH ₂] ₄ -	Ai	c-C ₆ H ₁₁		-[CH ₂] ₄ -
		j	CH ₃	n-C ₃ H ₇	Bb	C ₆ H ₅	H	n-C ₄ H ₉
					Bd	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
					Be	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
					Bh	C ₆ H ₅		-[CH ₂] ₃ -
					Bi	C ₆ H ₅		-[CH ₂] ₄ -
4Ae	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	TÄA *)				
Af	c-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	TÄA				
Ab	c-C ₆ H ₁₁	-[CH ₂] ₃ -		TÄA				
Ai	c-C ₆ H ₁₁	-[CH ₂] ₄ -		TÄA				
Be	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Pyr.**)				

*) TÄA = Triäthylamin
 **) Pyr = Pyridin

Die IR-Spektren der neu erhaltenen Derivate der im Tautomerie-Verhältnis stehenden Typen **3A** und **3B** zeigten auffallende Unterschiede: Während **3Aa**–**i** eine breite Carbonylbande bei 1765–1795 und eine schwache Absorption bei ca. 1740 cm⁻¹ aufweisen, beobachtet man bei **3Bb**–**i** eine intensive Absorptionsbande bei 1700–1740 und eine kleine Vorbande bei 1760–1795 cm⁻¹; ein Lösungsspektrum (Tetrahydrofuran) von **3Bb**

³⁾ A. W. Dox, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 3674 (1932).

⁴⁾ M. Freund und K. Fleischer, Liebigs Ann. Chem. **379**, 27 (1911).

⁵⁾ H. Ruhkopf, Ber. Deut. Chem. Ges. **73**, 820 (1940).

⁶⁾ A. Le Berre und J. Godin, C. R. Acad. Sci. **260**, 5296 (1965).

⁷⁾ G. Zinner, R. Moll und B. Böhlke, Arch. Pharm. (Weinheim) **299**, 441 (1966); G. Zinner und D. Böse, Pharmazie **25**, 309 (1970).

⁸⁾ B. T. Gillis und R. Izydore, J. Org. Chem. **34**, 3181 (1969).

zeigte erwartungsgemäß die (OH)-Valenzschwingung bei 3550 cm^{-1} . Wurden die Umsetzungen in Pyridin oder Triäthylamin vorgenommen, so ließen sich immer Produkte mit einheitlichem Habitus im Carbonylbereich isolieren, die sich als die entsprechenden Salze vom Typ **4** erwiesen und normalerweise mit 6 N HCl in **3A** bzw. **3B** übergeführt werden konnten. Die spiro-substituierten Derivate **4Ah, i** jedoch spalteten unter Aufnahme von 1 mol Wasser zu **5Ah, i** auf. Diese Carbonsäuren konnten durch Trocknen über Phosphor(V)-oxid oder 5 stündiges Erhitzen auf 150°C zu **3Ah, i** cyclisiert werden, deren Behandlung mit Wasser wieder **5Ah, i** ergab, so daß sich beide Typen leicht reversibel ineinander umwandeln ließen. Unter diesen Voraussetzungen ist es verständlich, daß **5Ah** und **3Ah** bzw. **5Ai** und **3Ai** die gleichen Schmelzpunkte aufwiesen⁹⁾.

Die Umwandlung von **5Ah** in **3Ah** konnte im IR-Spektrum genau verfolgt werden, indem in einigen Zeitabständen Aufnahmen angefertigt wurden. **5Ah** zeigt zwei intensive Carbonylbanden bei 1725 und 1780 cm^{-1} , außerdem eine starke Absorption im Bereich von 1600 cm^{-1} . Beim kontinuierlichem Wasserentzug wurde die Valenzschwingung bei 1600 cm^{-1} immer schwächer und verschwand schließlich völlig. Dabei verlor die Bande im Bereich von 1725 an Intensität, während die Absorption der (C=O)-Valenzschwingung bei 1780 cm^{-1} zunehmend größer wurde. Nach vollständiger Dehydratisierung traten sämtliche Eigentümlichkeiten der N,N-Bicyclen **3A** auf. Zur Klärung, ob die Ringöffnung, wie formuliert, zu **5Ah, i** und nicht zu den Alternativstrukturen **5A'h, i** geführt hatte, wurde **5h** mit einem Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des dabei erhaltenen Trimethyl-Derivats **6** traten sehr deutlich 3 Dreiprotonen-Singulets bei $\delta = 3.67, 3.80$ und 3.97 ppm auf: das erste Signal dürfte vom Methylester stammen, während die beiden anderen Methoxygruppen anzeigen. Die Zuordnung der Ionenstrukturen m/e 140 und 210 des Massenspektrums von **6** gestattete die Annahme, daß die Spaltung der (C-N)-Bindung von **3Ah** unter Beibehaltung des 4-monosubstituierten Pyrazolidin-3,5-dion-Ringgerüsts erfolgte.

Das zuvor erwähnte Verhalten der Spiroverbindungen **3Ah, i**, schon durch geringe Feuchtigkeitsmengen zu hydrolysieren, war unter gleichen Reaktionsbedingungen bei **3Bh, i** nicht zu beobachten. Eine analoge (C-N)-Spaltung trat jedoch bei der Behandlung von **3Bh, i** mit siedendem Äthanol ein: sie führte, ausgewiesen durch die Fragmente m/e 169 und 175 des Massenspektrums der aus **3Bi** erhaltenen Substanz, zu **7Bh, i**. Die Synthese von **3Ag** – aus **1A** und **2g** – gelang nur in Gegenwart äquimolarer Mengen an Triäthylamin, wobei wir zusätzlich ein weiteres isomeres Produkt isolierten. Wurde die Umsetzung ohne Basenzusatz durchgeführt, dann erhielten wir Kristalle, deren Elementaranalyse die Bruttoformel $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ ergab. Da das gleiche Produkt auch aus der Umsetzung von Pyrazolidin-4-spiro-1'-cyclopropan-3,5-dion und **2c** erhalten wurde, sollte Struktur **8** vorliegen. Das Massenspektrum von **8A** unterstützt diese Aussage, da das Molekülion m/e 312/314 das Isotopenmuster einer Monochlorverbindung aufweist und ein Verlust von m/e 49/51 (CH_2Cl) aus dem Molekülion stattfindet.

Das IR-Spektrum von **8A** mit der Absorption bei 1600 cm^{-1} deutet auf die Enolform, da der Carbonylbereich gleiche Eigentümlichkeiten wie die N,N-Bicyclen vom Typ **3B**

⁹⁾ Eine gleichartige Beobachtung wurde an anderen Derivaten beim Alkalisieren beobachtet: B. L. Moldaver und M. P. Papirnik, *Khim. Geterosikl. Soedin.* **8**, 1097 (1971) [*C. A.* **76**, 59519 (1972)]; die Arbeit lag in der Übersetzung des Originals vor.

aufweist. Dabei wird der Cyclopropanring durch den freiwerdenden Chlorwasserstoff geöffnet¹⁰⁾.

Für die isomere Substanz wären nun grundsätzlich zwei Strukturen denkbar: Eine *N,O*-Acylierung würde zu den Derivaten der Pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazine **9**, die *C,O*-Acylierung zu den Pyrano[2,3-*c*]pyrazolen **10** führen.

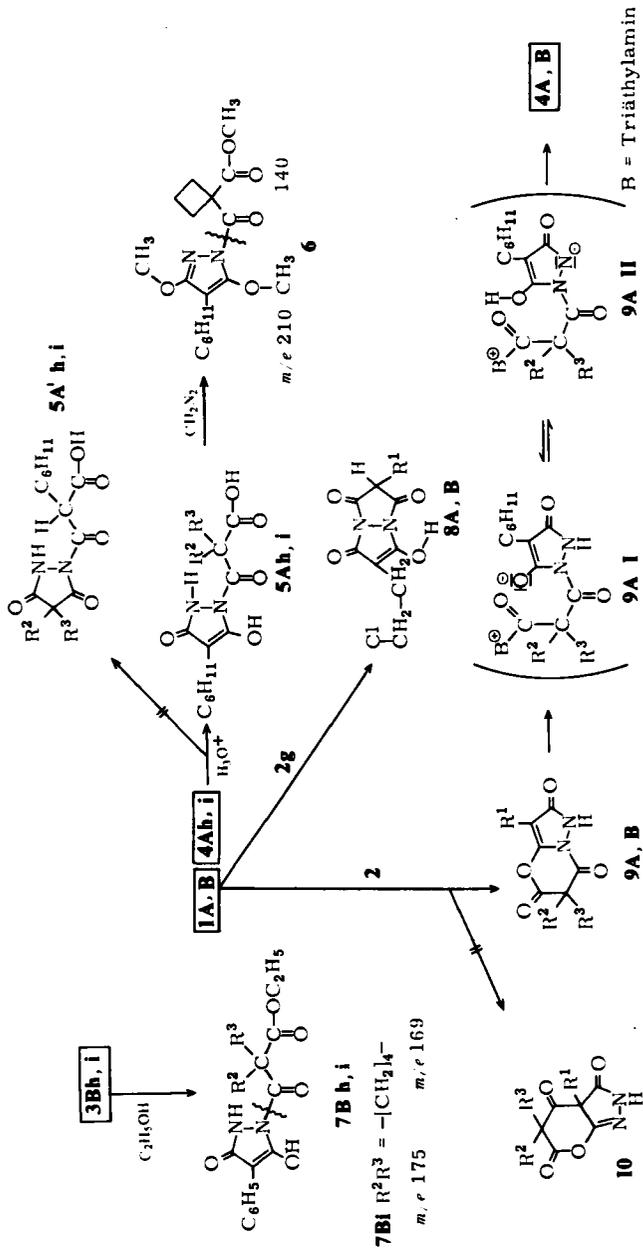
Durch Variation der Versuchsbedingungen gelang es, **9Ae** aus dem Reaktionsansatz der Komponenten **1A** und **2e** zu erhalten, wenn die Reaktionszeit auf zwei Stunden verkürzt wurde, die andernfalls acht Stunden betragen hatte. Versuche zeigten, daß nicht nur schonende Umsetzungsbedingungen für die erfolgreiche Synthese von **9** notwendig sind, sondern darüber hinaus auch nur äquimolare Mengen Triäthylamin oder Pyridin anwesend sein dürfen: wurde nämlich **9Ae** mit Triäthylamin in absolutem Tetrahydrofuran behandelt, so erhielten wir eine Substanz, die identisch mit dem Triäthylammoniumsalz **4Ae** war. Die anschließende Zugabe von Salzsäure führte zu **3Ae**¹¹⁾. Der gleiche Befund war bei **9Be** in Pyridin gut reproduzierbar, wobei wir **4Be** erhielten. Folgender Mechanismus könnte der Umlagerung zugrunde gelegt werden: Die Base bewirkt durch nucleophilen Angriff auf **9Ae** eine Öffnung des Lactonringes. Das so gebildete Betain **9AI** tautomerisiert zu **9AII**, um somit eine Acylwanderung zum negativen N²-Atom des Pyrazolidinringes einzuleiten. Mit diesen Schritten hätte sich schon **4Ae** gebildet. Die Freisetzung der Säure aus **4Ae** mit Salzsäure führt dann zu **3Ae**.

Für die reaktionsfähigeren Malonylchloride **2a–c, d, g, h** mußten wir eine weitere Differenzierung der Versuchsbedingungen vornehmen. So trat bei Zugabe eines Unterschusses an Base (5–10% weniger als die berechnete Menge Triäthylamin) ebenfalls eine *N,O*-Acylierung ein, die andernfalls bei äquimolaren Mengen zu den *N,N*-Bicyclen **3A, B** geführt hatte. Die Reaktionsdauer mußte auf 10 Minuten beschränkt werden. Wurde aber völlig auf die Anwesenheit einer Base verzichtet, so war der Reaktionsablauf schlecht kontrollierbar. Trotzdem stellte sich aber im Falle von **2h** heraus, daß gerade diese Variante eine gute Reproduzierbarkeit mit **1B** lieferte. Nach sehr kurzer Einwirkungszeit der Reaktanten bildete sich ein breiiger Niederschlag. Die Reaktion wurde abgebrochen und der Ansatz halbiert. Die eine Hälfte identifizierten wir als **9Bh**, während der andere Teil weiter auf 70°C erhitzt wurde. Die so erhaltene Substanz war mit **3Bh** identisch. Dieser Befund verdeutlicht, daß Wärmeeinwirkung auf **9Bh** ebenfalls eine Isomerisierung zur Folge haben kann. Die unbeständigen Derivate von **9** veränderten sich schon beim Umkristallisieren. Somit zeigten alle thermolabilen Substanzen **9** gleiches Schmelzverhalten wie ihre Isomeren **3**. Andererseits isolierten wir auch eine größere Anzahl hitzebeständiger *N,O*-Bicyclen **9Ad–f, Be, f**.

Zur Interpretation der IR-Daten von **9A, B** kann gesagt werden, daß die 7-ständige (C=O)-Bande im Bereich von 1730 cm⁻¹ liegt, während die scharfe kurzwellige Absorption bei 1795–1800 cm⁻¹ von der Carbonylgruppe und diejenige bei 1650 cm⁻¹ von der (C=C)-Valenzschwingung der Teilstruktur eines cyclischen Enolesters herrührt.

¹⁰⁾ Die Formulierung eines solchen 1,3-Dipols entspricht der Aufspaltung des 2-Vinyl-1,1-cyclopropanedicarbonsäure-dimethylesters von S. Danishefsky und G. Rovnyak, J. C. S. Commun. 1972, 821.

¹¹⁾ Diese Verbindung wurde bereits durch Umsetzung von 4,4-Diäthylpyrazolidin-3,5-dion und Cyclohexylmalonsäuredichlorid erhalten: G. Zinner und D. Böse, unveröffentlicht (siehe: D. Böse, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig 1969).



	R ¹	R ²	R ³
7Bh	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₃ -	
Bi	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₄ -	
9Aa	c-C ₆ H ₁₁	H	C ₂ H ₅
Ab	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	n-C ₄ H ₉
Ad	c-C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₅	CH ₃
Ae	c-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
Af	c-C ₆ H ₁₁	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
Ag	c-C ₆ H ₁₁	-[CH ₂] ₂ -	
Ah	c-C ₆ H ₁₁	-[CH ₂] ₃ -	
Aj	c-C ₆ H ₁₁	CH ₃	n-C ₃ H ₇
9Bb	C ₆ H ₅	H	n-C ₄ H ₉
Bd	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
Be	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
Bf	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇
Bg	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₂ -	
Bh	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₃ -	

Tab. 1. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten 1*H*,5*H*-Pyrazolo[1,2-*a*]pyrazole 3Aa – Bi

	Systematischer Name	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N
3Aa	6-Äthyl-2-cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	90	258 – 260 °C (aus THF + Ligroin)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	Ber. 60.42 Gef. 60.52	6.52 6.35	10.06 10.25
Ab	6-Butyl-2-cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	88	266 – 268 °C (aus Äthanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 Gef. 62.74	7.24 7.12	9.14 9.05
Ac	2,6-Dicyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	81	288 °C (aus DMF + Wasser)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ (332.4)	Ber. 65.04 Gef. 64.94	7.28 7.22	8.43 8.37
Ad	2-Cyclohexyl-6,6-dimethyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	79	207 °C (aus Äthanol)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	Ber. 60.42 Gef. 60.60	6.52 6.48	10.06 10.01
Ae	6,6-Diäthyl-2-cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	65	188 – 189 °C ^{a)} (aus Äthanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 Gef. 62.90	7.24 7.48	9.14 9.43
Af	2-Cyclohexyl-6,6-dipropyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	75	165 °C (aus THF + Ligroin)	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ (334.4)	Ber. 64.64 Gef. 65.04	7.84 8.04	8.38 8.21
Ag	2-Cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclopropan-1,3,5,7-(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	28	ab 212 °C (Zers.) (aus Methanol)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ (276.3)	Ber. 60.86 Gef. 61.36	5.83 5.89	10.14 9.95
Ah	2-Cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclobutan-1,3,5,7-(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	90	218 – 220 °C (aus Methanol)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ (290.3)	Ber. 62.06 Gef. 62.36	6.25 6.24	9.65 9.75
Ai	2-Cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclopentan-1,3,5,7-(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron	92	190 – 191 °C (aus Methanol)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ (304.5)	Ber. 63.14 Gef. 63.23	6.62 6.50	9.20 9.16

Tab. 1 (Fortsetzung)

	Systematischer Name	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
Bb	6-Butyl-2-phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron, Enolform	79	247°C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ (300,3)	Ber. 63,99 5,37 9,33 Gef. 63,68 5,23 9,51
Bd	6,6-Dimethyl-2-phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron, Enolform IR (THF): 3500 (OH), 1770, 1700 (CO), 1620 cm ⁻¹ (C=C)	77	237°C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ (272,3)	Ber. 61,76 4,44 10,30 Gef. 61,89 4,67 10,34
Be	6,6-Diäthyl-2-phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron, Enolform	80	180°C (aus Essigester)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ (300,3)	Ber. 63,99 5,37 9,32 Gef. 63,66 5,45 9,68
Bh	2-Phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclobutan-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron, Enolform	88	244 – 245°C (aus Essigester)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₄ (284,3)	Ber. 63,38 4,26 9,85 Gef. 63,16 4,42 10,10
Bi	2-Phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclopentan-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetron, Enolform	84	255°C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ (298,3)	Ber. 64,43 4,73 9,39 Gef. 64,56 4,74 9,36

a) Lit.¹⁰⁾: 187 – 189°C.

Tab. 2. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Salze der 1*H*,5*H*-Pyrazolo[1,2-*a*]pyrazole 4Ae – Be

	Systematischer Name	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
4Ae	Triäthylammoniumsalz des 6,6-Diäthyl-2-cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetrons	93	168 – 170 °C (aus THF + Ligroin)	C ₂₂ H ₃₇ N ₃ O ₄ (407,6)	Ber. 64,84 9,15 10,31 Gef. 64,59 9,15 9,83
Af	Triäthylammoniumsalz des 2-Cyclohexyl-6,6-dipropyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetrons	85	122 – 123 °C (aus THF + Ligroin)	C ₃₄ H ₄₁ N ₃ O ₄ (435,6)	Ber. 66,17 9,49 9,65 Gef. 66,13 9,36 9,87
Ah	Triäthylammoniumsalz des 2-Cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclobutan-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetrons	64	182 °C (aus THF + Ligroin)	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₄ (391,5)	Ber. 64,42 8,49 10,73 Gef. 64,39 8,69 10,70
Aj	Triäthylammoniumsalz des 2-Cyclohexyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-6-spiro-1'-cyclopentan-1,3,5,7(2 <i>H</i> ,6 <i>H</i>)-tetrons	79	189 – 190 °C (aus THF + Ligroin)	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₄ (405,6)	Ber. 65,16 8,70 10,36 Gef. 64,96 8,95 10,35
Be	Pyridiniumsalz des 6,6-Diäthyl-2-phenyl-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>a</i>]pyrazol-1,3,5,7-tetrons	84	186 – 190 °C (aus THF + Ligroin)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ (379,4)	Ber. 66,48 5,58 11,07 Gef. 66,65 5,68 10,93

Tab. 3. Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der dargestellten Tetrahydro-5*H*-pyrazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-2,5,7-trione 9Aa – Bh

	Systematischer Name	% Ausb.	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
9Aa	6-Äthyl-3-cyclohexyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	43	260 °C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	Ber. 60.42 6.52 10.06 Gef. 60.22 6.30 9.80
Ab	6-Butyl-3-cyclohexyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	46	262 – 264 °C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 7.24 9.14 Gef. 62.68 7.12 9.17
Ad	3-Cyclohexyl-6,6-dimethyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	64	231 – 233 °C (aus Äthanol)	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ (278.3)	Ber. 60.42 6.52 10.06 Gef. 60.27 6.57 9.83
Ae	3-Cyclohexyl-6,6-diäthyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	55	198 – 200 °C (aus Äthanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 7.24 9.14 Gef. 62.62 7.34 9.00
Af	3-Cyclohexyl-6,6-dipropyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	57	196 – 197 °C (aus Essigester)	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ (334.4)	Ber. 64.64 7.84 8.38 Gef. 64.99 7.41 8.64
Ag	3-Cyclohexyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-spiro-1'-cyclopropan-2,5,7-trion	51	226 °C (aus Äthanol)	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ (276.3)	Ber. 60.86 5.83 10.14 Gef. 60.41 5.75 9.65
Ah	3-Cyclohexyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-6-spiro-1'-cyclobutan-2,5,7-trion	72	220 – 222 °C (Zers.) (aus Essigester)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ (290.3)	Ber. 62.06 6.25 9.65 Gef. 62.41 6.39 9.55
Ai	3-Cyclohexyl-6-methyl-6-propyl-1,2,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[5,1- <i>b</i>][1,3]oxazin-2,5,7-trion	64	210 – 211 °C (aus Methanol)	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)	Ber. 62.73 7.24 9.14 Gef. 62.54 7.05 9.13

Tab. 3 (Fortsetzung)

	Systematischer Name	$\frac{100}{\text{Ausb.}}$	Schmp.	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N
Bb	6-Butyl-3-phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2,5,7-trion	50	229 – 231 °C (Zers.) (aus Essigester)	$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300,3)	Ber. 63,99 5,37 9,33 Gef. 64,08 5,44 9,27
Bd	6,6-Dimethyl-3-phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2,5,7-trion	40	237 °C (Zers.) (aus Essigester)	$C_{14}H_{12}N_2O_4$ (272,3)	Ber. 61,76 4,44 10,30 Gef. 61,42 4,44 10,14
Be	6,6-Diäthyl-3-phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2,5,7-trion	60	189 °C (aus Essigester)	$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300,3)	Ber. 63,99 5,37 9,33 Gef. 63,95 5,46 9,15
Bf	3-Phenyl-6,6-dipropyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-2,5,7-trion	67	190 °C (aus Essigester)	$C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328,4)	Ber. 65,84 6,14 8,53 Gef. 65,72 6,07 8,50
Bg	3-Phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-spiro-1'-cyclopropan-2,5,7-trion	68	256 °C (Zers.) (aus Essigester)	$C_{14}H_{10}N_2O_4$ (270,2)	Ber. 62,22 3,73 10,37 Gef. 62,21 3,82 10,31
Bh	3-Phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-6-spiro-1'-cyclobutan-2,5,7-trion	63	238 – 240 °C (Zers.) (aus Essigester)	$C_{13}H_{12}N_2O_4$ (284,3)	Ber. 63,38 4,26 9,85 Gef. 62,96 4,22 9,52

Herrn Dr. Lutz Grotjahn, Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung, danken wir für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometer, Modell 700. Kernresonanzspektrum: T-60 der Fa. Varian, innerer Standard TMS. Die Massenspektren wurden bei der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung an den Geräten CH 4 der Fa. Varian MAT (Direkteinlaß, 70 eV, 3 KV) und MS 902 der Fa. AEI (Direkteinlaß, 70 eV, 8 KV) gemessen. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Herstellung des 4-Phenyl-pyrazolidin-3,5-dions (**1B**) erfolgte nach Literaturvorschrift²⁾. Das bislang noch unbekannt **1A** ist in Vorschrift 1 beschrieben.

1) 4-Cyclohexylpyrazolidin-3,5-dion (**1A**): 24.2 g Cyclohexylmalonsäure-diäthylester werden mit 10 g Hydrazinhydrat (100proz.) unter Zusatz von 5 ml Äthanol 6 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, portionsweise mit wasserfreiem Äthanol gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man kristallisiert aus Wasser um, löst in 150 ml Wasser, erhitzt zum Sieden und gibt nun in kleinen Portionen (nicht mehr als 0.1 g) so lange kristallisiertes Jod zu, bis keine Entfärbung mehr stattfindet. Nach dem Abkühlen fallen Kristalle aus, die mehrmals aus Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 255°C (Zers.) (aus Wasser).

$C_9H_{14}N_2O_4$ (182.2) Ber. C 59.32 H 7.74 N 15.37 Gef. C 59.28 H 7.87 N 15.46

2) Allgemeine Darstellung der Derivate vom Typ der 1H,5H-Pyrazolo[1,2-a]pyrazole **3Aa**–**d**, **h**, **i**, **Bb**, **d**, **h**, **i** (Tab. 1)

10 mmol **1A**, **B** werden in 50 ml absol. Tetrahydrofuran (THF) suspendiert. Unter Rühren läßt man eine Lösung von 10 mmol Malonyl-dichlorid des Typs **2a**–**d**, **h**, **i** in 20 ml absol. THF zutropfen (Eiskühlung). Es wird noch 1 h bei Raumtemp. nachgerührt und anschließend 8 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten entfernt man das überschüss. Lösungsmittel i. Vak., versetzt den verbleibenden Rückstand mit 10 ml Essigester und stellt ihn zur Kristallisation in den Kühlschrank. Im Falle der Umsetzung von **1A** und **2e** gewinnt man **3Ae**, wenn die Reaktionsdauer 20 h beträgt. Im Falle der Umsetzung von **1A** mit **2h** gewinnt man **3Ah**, wenn die Reaktionsdauer 30 h beträgt.

3) Allgemeine Synthese der Salze **4Ae**–**Be** (Tab.2)

20 mmol **1A**, **B** werden mit 50 ml absol. Triäthylamin versetzt. Unter kräftigem Rühren und Eiskühlung läßt man eine Lösung von 10 mmol Malonyl-dichlorid des Typs **2e**, **f**, **h**, **i** in 50 ml absol. THF zutropfen. Man erhitzt 2 h zum Sieden, trennt vom abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid, dampft das Filtrat i. Vak. ein und bringt den öligen Rückstand mit Ligroin zur Kristallisation.

Im Falle der Umsetzung von **1B** mit **2e** gewinnt man **4Be**, wenn man 50 ml Pyridin nimmt, das überschüss. Lösungsmittel bis auf 30 ml einengt und den verbleibenden Rückstand in 50 ml Eiswasser gießt. Den ausgefallenen Kristallbrei läßt man 24 h stehen, saugt ab und kristallisiert aus THF + Ligroin um.

4) Darstellung der 1H,5H-Pyrazolo[1,2-a]pyrazole **3Af**, **Be** aus **4Af**, **Be** mit Salzsäure (Tab. 1)

10 mmol **4Af**, **Be** versetzt man mit 20 ml Wasser und 20 ml THF, säuert mit 6 N HCl an (pH 1) und läßt über Nacht stehen. Die abgeschiedenen Säuren **3Af**, **Be** werden abgesaugt, 24 h bei 120°C getrocknet und **3Af** aus THF + Ligroin, **3Be** aus Essigester umkristallisiert.

5) Umsetzung von **4Ah**, **i** mit Salzsäure

10 mmol **4Ah**, **i** werden nach Vorschrift 4) umgesetzt. Man läßt 2 h stehen, entfernt das überschüssige Wasser i. Vak. und kristallisiert den verbleibenden Rückstand aus Methanol um.

1-(4-Cyclohexyl-3,5-dioxo-1-pyrazolidinylcarbonyl)-1-cyclobutancarbonsäure, Enolform (**5Ah**): Ausb. 2.80 g (91%). Schmp. 218–220°C (aus Methanol). IR (KBr): 1780, 1725 (CO), 1600 cm⁻¹ (C=C).

C₁₅H₂₀N₂O₅ (308.3) Ber. C 58.43 H 6.54 N 9.06 Gef. C 58.66 H 6.45 N 9.03

1-(4-Cyclohexyl-3,5-dioxo-1-pyrazolidinylcarbonyl)-1-cyclopentancarbonsäure, Enolform (**5Ai**): Ausb. 2.90 g (90%). Schmp. 190–191°C (aus Methanol). IR (KBr): 1780, 1723 (CO), 1600 cm⁻¹ (C=C).

C₁₆H₂₂N₂O₅ (322.4) Ber. C 59.61 H 6.88 N 8.69 Gef. C 59.63 H 6.84 N 8.80

6) 1-(4-Cyclohexyl-3,5-dimethoxy-1-pyrazolylcarbonyl)-1-cyclobutancarbonsäure-methylester (**6**): 0.62 g (2.0 mmol) **5Ah** werden, in 30 ml Methanol suspendiert, unter Eiskühlung tropfenweise mit überschüss. ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Reaktion ist beendet, wenn keine Gasentwicklung mehr stattfindet und der Kolbeninhalt eine gelbe Farbe angenommen hat. Nach 3 h entfernt man das überschüss. Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den verbleibenden Rückstand aus Chloroform + Petroläther um. Ausb. 0.49 g (70%). Schmp. 88°C (aus Chloroform + Petroläther).

IR (KBr): 1725 (CO), 1620 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ = 1.90 (m, CH₂), 3.67 (s, OCH₃), 3.80 (s, OCH₃), 3.97 (s, OCH₃). – MS (70 eV): m/e = 350 (85%, M⁺), 319 (43), 307 (25), 291 (6), 209 (20), 210 (64), 140 (10), 141 (80), 114 (100), 81 (81), 59 (89), 55 (68).

C₁₈H₂₆N₂O₅ (350.4) Ber. C 61.70 H 7.48 N 7.99 Gef. C 62.04 H 7.41 N 7.80

7a) 1-(3,5-Dioxo-4-phenyl-1-pyrazolidinylcarbonyl)-1-cyclobutancarbonsäure-äthylester, Enolform (**7Bh**): 0.57 g (2.0 mmol) **3Bh** werden mit 30 ml Äthanol 15 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das überschüss. Äthanol entfernt man i. Vak. und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.46 g (69%). Schmp. 184°C (aus Äthanol).

IR (KBr): 2800–3000 (OH), 1720 und 1690 (CO), 1640 cm⁻¹ (C=C). – IR (THF): 3450 (OH), 1740 und 1700 (CO), 1640 cm⁻¹ (C=C).

C₁₇H₁₈N₂O₅ (330.4) Ber. C 61.81 H 5.49 N 8.49 Gef. C 61.50 H 5.48 N 8.23

7b) 1-(3,5-Dioxo-4-phenyl-1-pyrazolidinylcarbonyl)-1-cyclopentancarbonsäure-äthylester, Enolform (**7Bi**): 0.53 g (2.0 mmol) **3Bi** werden 15 h mit 30 ml Äthanol zum Rückfluß erhitzt. Ausb. 0.49 g (71%). Schmp. 183°C (aus Äthanol).

IR (KBr): 2800–3300 (OH), 1710 und 1685 (CO), 1645 cm⁻¹ (C=C). – MS (70 eV): m/e = 344 (93%, M⁺), 329 (5.5), 299 (87), 271 (7), 270 (11), 176 (93), 175 (8), 170 (10), 169 (97), 141 (100).

C₁₈H₂₀N₂O₅ (344.4) Ber. C 62.79 H 5.85 N 8.13 Gef. C 62.60 H 5.81 N 7.88

8a) 2-(2-Chloräthyl)-6-cyclohexyl-1H,5H-pyrazolo[1,2-a]pyrazol-1,3,5,7(2H,6H)-tetron, Enolform (**8A**): Der Suspension von 1.82 g (10 mmol) **1A** in 50 ml THF läßt man unter Rühren und Eiswasserkühlung eine Lösung von 1.67 g (10 mmol) 1,1-Cyclopropan-dicarbonsäuredichlorid (**2g**) in 20 ml absol. THF zutropfen. Der Ansatz wird noch 15 h auf 40°C und 2 h auf 80°C erwärmt. Nach dem Erkalten entfernt man das überschüss. Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den verbleibenden Rückstand aus Äthanol um. Ausb. 1.70 g (54%). Schmp. ab 205°C (Zers.) (aus Äthanol).

IR (KBr): 1780 und 1740 (CO), 1600 cm⁻¹ (C=C). – MS (70 eV): m/e 312/314 (6%, 2%, M⁺), 263 (9).

8b) 1.26 g (10 mmol) Pyrazolidin-4-spiro-1'-cyclopropan-3,5-dion und 2.23 g (10 mmol) **2c** werden analog 8a) zu **8A** umgesetzt. Ausb. 2.10 g (67%). Schmp. ab 205°C (Zers.) (aus Äthanol). – IR (KBr): 1780 und 1740 (CO), 1600 cm⁻¹ (C=C).

C₁₄H₁₇ClN₂O₄ (312.8) Ber. C 53.77 H 5.48 Cl 11.37 N 8.96

Gef. nach 8a): C 53.93 H 5.46 Cl 11.35 N 9.06

Gef. nach 8b): C 53.64 H 5.56 Cl 11.31 N 8.87

8c) 2-(2-Chloräthyl)-6-phenyl-1*H*,5*H*-pyrazolo[1,2-*a*]pyrazol-1,3,5,7-(2*H*,6*H*)-tetron, *Enolform* (**8B**): 10 mmol **1B** und 10 mmol **2g** werden analog 8a) umgesetzt. Ausb. 2.30 g (75%). Schmp. 280°C (Zers.) (aus Äthanol).

IR (KBr): 1795 und 1743 (CO), 1605 cm⁻¹ (C=C). — MS (70 eV): *m/e* = 306/308 (22%, 11%, M⁺), 257 (28). — NMR ([D₆]Aceton): δ = 4.00 ppm (t, *J* = 7 Hz, ClCH₂); ≈ 2.60 (m, CH₂).

C₁₄H₁₁ClN₂O₄ (306.7) Ber. C 54.85 H 3.62 Cl 11.56 N 9.13

Gef. C 54.86 H 3.76 Cl 11.35 N 8.92

9) *Allgemeine Darstellung von 9Ae, f, j (Tab. 3)*

10 mmol **1A** werden in 30 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren und Eiskühlung läßt man 10 mmol **2e, f, j** zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. (Der Ansatz muß abgebrochen werden, auch wenn die Reaktion noch nicht beendet ist.) Man entfernt das überschüss. Lösungsmittel i. Vak. und bringt den verbleibenden Rückstand mit wenig Essigester zur Kristallisation.

10) *Allgemeine Darstellung von 9Ag, Bb, e, f, g (Tab. 3)*

Der Suspension von 10 mmol **1A, B** in 100 ml absol. THF läßt man unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 18 mmol Triäthylamin in 20 ml absol. THF zutropfen, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Anschließend wird innerhalb von 5 min eine Lösung von 10 mmol **2b, e, f, g** in 50 ml absol. THF zugetropft. Man rührt 20 min bei Raumtemp. nach, trennt vom abgeschiedenen Triäthylammoniumchlorid und entfernt das überschüss. Lösungsmittel am Rotavapor bei einer Temp. von 0–5°C. Der verbleibende Rest wird mit 10 ml Essigester zur Kristallisation gebracht.

11) *Allgemeine Darstellung von 9Ab, h, Bd, h (Tab. 3)*

Die Suspension von 10 mmol **1A, B** in 10 ml absol. THF kühlt man auf –15°C ab und läßt auf einmal 10 mmol **2b, d, h** zutropfen. Man schwenkt mehrmals um, läßt 5–10 min stehen und gibt tropfenweise Petroläther (30–75°C) zu, bis ein farbloser Niederschlag entsteht, der sofort abgesaugt und mit 20 ml Petroläther gewaschen wird. Umkristallisiert wird aus Essigester bei 40–50°C.

Im Falle der Umsetzung von **1B + 2h** bleibt der Ansatz 15 min stehen, wobei der gebildete Kristallbrei halbiert und eine Hälfte nach 11) zu **9Bh** aufgearbeitet wird. Die andere Hälfte wird 8 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach 2) zu **3Bh** aufgearbeitet.

12) *Darstellung von 9Ad (Tab. 3)*: 1.82 g (10 mmol) **1A** werden, in 30 ml absol. THF suspendiert, unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 1.70 g (10 mmol) **2d** in 10 ml absol. THF versetzt. Anschließend rührt man 2 h bei Raumtemp. weiter, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht, der abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wird.

13) *Umlagerung von 9Ae in 3Ae und 9Be in 3Be*: 10 mmol **9Ae, Be** werden in 50 ml absol. THF gelöst, bei **9Ae** mit 10 ml Triäthylamin und bei **9Be** mit 10 ml Pyridin versetzt. Man erhitzt 3 h unter Rückfluß zum Sieden, entfernt nach dem Erkalten das überschüss. THF und Triäthylamin (Pyridin) i. Vak. Nach 3) wird zu **4Ae** und **4Be** (Tab. 2) aufgearbeitet. Die weitere Umwandlung in **3Ae** und **3Be** erfolgt analog 4).