

Enhydrazine, 28<sup>1)</sup>**Darstellung und Umwandlung zweier isomerer Pyrazoline**

Wolfgang Sucrow\*, Dhananjay Rau und Gerhard Bredthauer

Fachbereich Naturwissenschaften II der Gesamthochschule Paderborn,

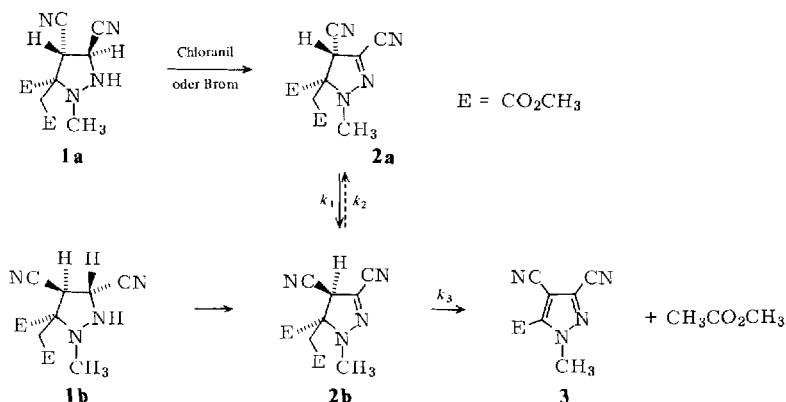
Warburger Straße 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 25. Oktober 1979

**Enehydrazines, 28<sup>1)</sup>****Preparation and Transformation of two Isomeric Pyrazolines**

The formerly prepared pyrazolidines **1a**, **b** are dehydrogenated to the title compounds **2a**, **b**. Compound **2a** epimerizes to **2b** which eliminates methyl acetate to give the pyrazole **3**.

Kürzlich berichteten wir über die 1,3-dipolare Cycloaddition von Fumaronitril an das zu 2-(1-Methylhydrazino)maleinsäure-methylester tautomere Azomethin-imin<sup>2)</sup>. Im Gegensatz zu entsprechenden Additionen von weniger aktiven Dipolarophilen verlief diese Reaktion sehr leicht und blieb trotz Gegenwart von Luft auf der Stufe der Pyrazolidine **1a** und **b** stehen, ohne daß spontane Dehydrierung eintrat. Setzte man die Reaktion länger fort, so bildete sich das Pyrazol **3**. Pyrazoline als Zwischenstufen konnten nicht nachgewiesen werden.



Wir haben **1a** nun mit Chloranil in Xylol oder mit Brom in Chloroform in befriedigenden Ausbeuten zum 2-Pyrazolin **2a** und **1b** zu **2b** dehydriert. Diese beiden stereoisomeren Pyrazoline zeigen wieder den charakteristischen Unterschied in der chemischen Verschiebung des 4-H-Signals<sup>3)</sup>: es liegt bei höherem Feld (4.9 ppm), wenn es wie in **2a** auf der gleichen Seite des Ringes steht wie die Methoxycarbonylmethyl-Gruppe, und bei tieferem Feld (5.1 ppm) in **2b**, wo es zur Estergruppe *cis*-ständig ist. Damit wird auch die konfigurative Zuordnung von **1a** und **1b**<sup>2)</sup> erhärtet.

In polaren Lösungsmitteln ist das Pyrazolin **2a** überraschend instabil. Während es aus heißem Tetrachlormethan unverändert kristallisiert werden kann, epimerisiert es in Ethanol oder DMF schon in der Kälte zu **2b**.

Wir haben die Epimerisierung von **2a** zu **2b** in  $[D_7]$ DMF im NMR-Spektrum bei 35 °C verfolgt. Sie geht mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten vor sich, wird aber von der Retro-Michael-Reaktion zum Pyrazol **3** und zu Essigsäure-methylester begleitet, die beide deutlich im Spektrum zu erkennen sind.

Die Zeitabhängigkeit des Verschwindens von **2a**, des Auf- und Abbaus von **2b** sowie des Entstehens von **3** läßt sich mit einem Digitalrechner<sup>4)</sup> näherungsweise als einfache Folgereaktion 1. Ordnung mit den Geschwindigkeitskonstanten  $k_1 = 0.019$  und  $k_3 = 0.016 \text{ min}^{-1}$  simulieren. Die Kurven können am besten unter Annahme einer langsamen Rückreaktion von **2b** zu **2a** mit  $k_2$  ca.  $0.001 \text{ min}^{-1}$  angepaßt werden. Setzt man **2b** unter denselben Bedingungen ein, so läßt sich der Wert von  $k_3$  für die Umwandlung in das Pyrazol **3** auch unabhängig bestätigen.

Aus dem geringen Wert von  $k_2$  ergibt sich in Verbindung mit den beiden anderen  $k$ -Werten, daß die Eliminierung von **2a** zu **3** auf direktem Wege allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen kann.

Die kinetischen Daten hängen von der Qualität des  $[D_7]$ DMF ab. In unserem Falle enthielt dieses ca. 0.5% Wasser. Zusatz von Ameisensäure unterbricht alle besprochenen Reaktionen.

Vor einiger Zeit haben *Le Fevre* und *Hamelin*<sup>5)</sup> die unter wesentlich drastischeren Bedingungen ablaufende Eliminierung von Methan aus einem Pyrazolin beschrieben.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeit sowie der *Schering AG Berlin* für großzügige Sachbeihilfen.

## Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 177, KBr. – UV: Varian Techtron 635 M, Methanol „Uvasol“. – NMR: Varian EM 390, TMS als innerer Standard. – MS: Varian MAT 311 A, 70 e. V. – Schmelzpunkte: Büchi SMP-20.

(4*S*,5*S*/4*R*,5*R*)-3,4-Dicyan-5-(methoxycarbonylmethyl)-1-methyl-2-pyrazolin-5-carbonsäuremethylester (**2a**)

a) Man erwärmte 103 mg (0.40 mmol) **1a** in 10 ml *m*-Xylol und 100 mg (0.40 mmol) Chloranil 30 min auf 75 °C, dampfte i. Vak. ein, nahm mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, klärte mit Aktivkohle, dampfte wieder ein, kristallisierte aus  $\text{CCl}_4$  und erhielt 52 mg (51%) **2a**, Schmp. 107 °C. – IR: 2220, 1745, 1732  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR:  $\text{NCH}_3$  s  $\delta = 3.12$ ;  $\text{OCH}_3$  s 3.77, s 3.93; 4-H s 4.90; 5- $\text{CH}_2$  d 2.90, d 3.23 ( $J = 16.5 \text{ Hz}$ ). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 311, 213 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 2400, 24400$ ). – MS:  $m/e = 264$  ( $\text{M}^+$ , 20%); 233 (5); 205 (87); 190 (37); 74 (100); 59 (90).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$  (264.2) Ber. C 50.00 H 4.58 N 21.20 Gef. C 50.00 H 4.58 N 20.81

b) Man versetzte die Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **1a** in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei –30 °C mit 2.4 ml einer Bromlösung von 0.5 g Brom in 50 ml  $\text{CHCl}_3$  (entspricht 24 mg oder 0.15 mmol Brom) und rührte 5 min. Die entfärbte Lösung wurde dreimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung von –10 °C gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhielt 36 mg (91%) **2a** als kristallisierendes Öl, Spektren wie unter a).

(4*R*,5*S*/4*S*,5*R*)-3,4-Dicyan-5-(methoxycarbonylmethyl)-1-methyl-2-pyrazolin-5-carbonsäuremethylester (**2b**)

a) Man behandelte 101 mg (0.38 mmol) **1b** wie bei **2a a**) und erhielt aus  $\text{CCl}_4$  53 mg (53%) **2b**, Schmp. 98 °C. – IR: 2220, 1750, 1730  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR:  $\text{NCH}_3$  s  $\delta = 3.12$ ;  $\text{OCH}_3$  s 3.77, s 3.85; 4-H s 5.07; 5- $\text{CH}_2$  d 3.05, d 3.50 ( $J = 17.4 \text{ Hz}$ ). – UV:  $\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7400$ ). – MS:  $m/e = 264$  ( $\text{M}^+$ , 21%); 233 (6); 205 (85); 190 (40); 74 (100); 59 (90).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$  (264.2) Ber. C 50.00 H 4.58 N 21.20 Gef. C 49.64 H 4.59 N 20.69

b) Man behandelte 40 mg (0.15 mmol) **1b** wie bei **2a b**) und erhielt aus  $\text{CCl}_4$  30 mg (76%) **2b**, Schmp. 98 – 100 °C, Spektren wie unter a).

*Umwandlung von 2a in 3*

a) Man erwärmte die Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **2a** in 1 ml DMF 24 h auf 60 °C, dampfte i. Vak. ein, filtrierte mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/20% Essigester über 4 g Kieselgel, kristallisierte aus Ether und erhielt 29 mg (73%) **3**, Schmp. 107 °C, Spektren wie in Lit.<sup>2)</sup>

b) 9.45 mg **2a** wurden in 1 ml [D<sub>7</sub>]DMF, das vorher mit Chloroform als innerem Standard versetzt und in einem NMR-Röhrchen optimiert wurde, gelöst und die NMR-Spektren bei 35 °C im Abstand von 1 min aufgezeichnet. Man verfolgte die 4-H-Signale von **2a** und **2b** und das 2-Methylsignal des Essigsäure-methylesters (Tab. 1). Die Konzentrationen des Pyrazols **3** entsprachen stets genau denen von Essigsäure-methylester, letztere ließen sich jedoch zuverlässiger ablesen.

Tab. 1. Konzentrationen von **2a**, **2b** und Essigsäure-methylester in Abhängigkeit von der Zeit bei 35 °C

Zeit [min]	0	10	20	30	40	50	60
<b>2a</b> [mol/l · 10 <sup>-2</sup> ]	3.58	2.76	2.14	1.81	1.43	1.16	1.06
<b>2b</b>	0	0.69	1.18	1.32	1.48	1.52	1.48
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	0.13	0.26	0.44	0.67	0.90	1.04
Zeit [min]	70	80	90	100	110	120	130
<b>2a</b> [mol/l · 10 <sup>-2</sup> ]	0.96	0.88	0.76	0.67	0.60	0.54	0.47
<b>2b</b>	1.27	1.12	1.01	0.90	0.81	0.72	0.67
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	1.35	1.58	1.81	2.01	2.17	2.33	2.43

Tab. 2. Konzentration von **2b** und Essigsäure-methylester in Abhängigkeit von der Zeit bei 35 °C

Zeit [min]	0	5	10	15	20	25	30
<b>2b</b> [mol/l · 10 <sup>-2</sup> ]	9.78	8.49	7.72	7.41	7.41	7.21	6.95
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0	1.29	2.06	2.37	2.37	2.57	2.83
Zeit [min]	35	40	45	50	55	60	105
<b>2b</b> [mol/l · 10 <sup>-2</sup> ]	6.69	6.44	6.44	6.31	6.31	6.18	5.15
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3.09	3.34	3.34	3.47	3.47	3.60	4.63

*Umwandlung von 2b in 3*

a) Man behandelte 40 mg (0.15 mmol) **2b** wie vorher **2a** unter a) und erhielt aus Ether 30 mg (76%) **3**, Schmp. 103 °C, Spektren wie in Lit.<sup>2)</sup>

b) 25.81 mg **2b** wurden wie unter **2a** b) im NMR-Röhrchen umgesetzt, Ablesungen alle 5 min (Tab. 2). Durch logarithmisches Auftragen der Konzentration von **2b** gegen die Zeit ermittelte man  $k_3 = 0.016 \text{ min}^{-1}$ .

**Literatur**

27. Mittel.: F. Lübke, W. Sucrow und D. Rau, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1696.
- W. Sucrow, D. Rau, A. Fehlauer und J. Pickardt, Chem. Ber. **112**, 1719 (1979).
- R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **100**, 1802 (1967).
- Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Langemann und Herrn Dr. W. Oertmann, Paderborn, für die Simulierung der Kinetik auf dem Digitalrechner HP 21 MX.
- G. Le Fevre und J. Hamelin, Tetrahedron Lett. **1978**, 4503.