

Enhydrazine, 34¹⁾

Die Addition von Methylhydrazin an Acetylendicarbonsäureester ist reversibel

Wolfgang Sucrow* und Gerhard Bredthauer

Fachbereich Naturwissenschaften II (Chemie) der Universität-GH Paderborn,
Warburger Str. 100, D-4790 Paderborn

Eingegangen am 17. August 1982

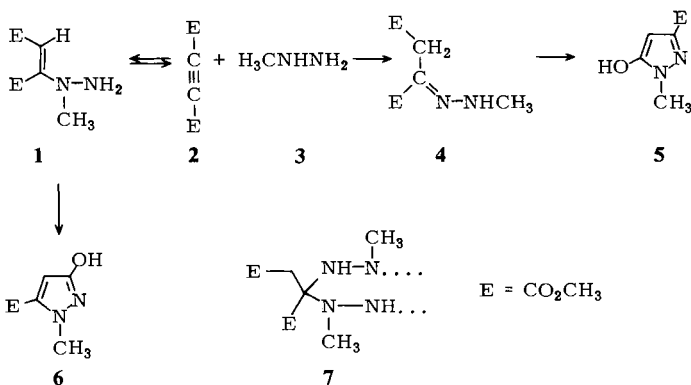
Die Cyclisierung des Enhydrazins **1** zum Pyrazolon **5** erfolgt über die Rückspaltung von **1** zu seinen Edukten **2** und **3** und deren nachfolgende Rekombination zu **4**. Zusatz von **2** oder **3** drängt die Dissoziation von **1** zurück, ferner konnten **2** und **3** getrennt aus **1** abgefangen werden.

Enehydrazines, 34¹⁾

The Addition of Methylhydrazine to Dimethyl Acetylenedicarboxylate is Reversible

The cyclisation of the enehydrazine **1** to the pyrazolone **5** proceeds by cleavage of **1** to its educts **2** and **3** followed by their recombination to **4**. Addition of **2** or **3** suppresses the dissociation of **1**, furthermore **2** and **3** could be separately captured from **1**.

Der aus Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**2**) und Methylhydrazin (**3**) gebildete kristalline 2-(1-Methylhydrazino)maleinsäure-dimethylester (**1**) cyclisiert leicht zu den isomeren Hydroxy-1-methylpyrazolcarbonsäure-methylestern **5**²⁾ und **6**^{2,3)}. Während die in Eisessig ausschließlich ablaufende Bildung von **6** als Lactam-Ringschluß des protonierten **1** verstanden werden kann, setzt die in unpolaren Lösungsmitteln bevorzugte Entstehung von **5** den Bruch der C-2–N-1-Bindung und die Neuknüpfung einer C-2–N-2-Bindung unter Vertauschung der beiden N-Atome voraus⁴⁾.



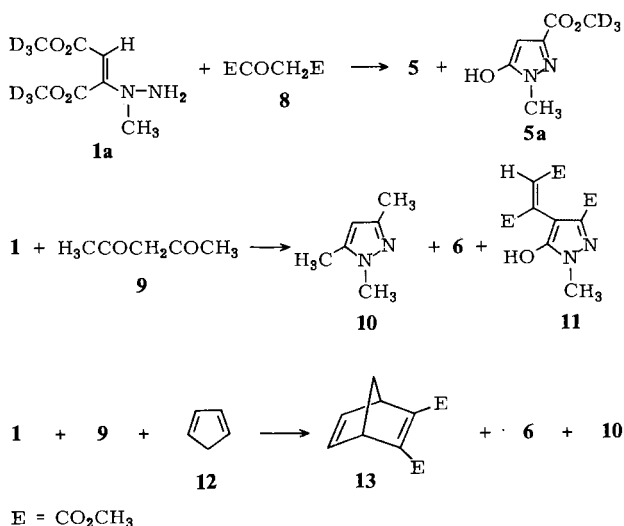
Durch Isotopenmarkierungsexperimente konnten wir zeigen, daß dieser Prozeß nicht intramolekular über einen Diaziridinring abläuft, da sich die Hydrazinreste statistisch in den Pyrazolonring **5** einordnen⁴⁾. Wir vermuteten deshalb, daß **4** über eine Hydrazinalzwischenstufe des Typs **7** gebildet würde, über die der Austausch der N-Atome möglich wäre^{4,5)}. Hierfür ließ sich aber kein experimenteller Anhalt finden.

Im Gegensatz dazu konnte das Hydrazon **4** zunächst im ¹H-NMR-Spektrum eindeutig nachgewiesen⁴⁾ und nun auch aus Oxalessigsäure-dimethylester und Methylhydrazin kristallin erhalten werden.

Die Isotopenmarkierungsexperimente konnten freilich auch in der Weise interpretiert werden, daß die Bildung von **1** reversibel ist und das Hydrazon **4** das Additionsprodukt von Methylhydrazin (**3**) an **2** über die freie NH₂-Gruppe darstellt. Diese Annahme konnte jetzt experimentell bewiesen werden.

Nimmt man die Cyclisierung von **1** durch Erhitzen bei Gegenwart von stöchiometrischen Mengen des Esters **2** oder einem Überschuß des Hydrazins **3** vor, so bildet sich statt des Pyrazolons **5** in guten Ausbeuten (91 bzw. 72%) ausschließlich das isomere Pyrazolon **6**. Das muß bedeuten, daß die zugesetzten Reagenzien das Gleichgewicht der Dissoziation von **1** in **2** und **3** zurückdrängen, so daß **1** auf die intramolekulare Cyclisierung zu **6** ausweicht.

Nun mußte uns daran liegen, ausgehend von dem leicht durch Kristallisation analyserein erhältlichen **1**, die durch Retro-Michael-Reaktion entstehenden Dissoziationsprodukte **2** und **3** direkt nachzuweisen. Im GC von **1** findet man Spuren von **2**, aber die Temperaturen in Einspritzblock und Säule sind sehr hoch. Besser geeignet für den chromatographischen Nachweis der Dissoziation ist die HPLC. Man erhitzt dazu eine Probe von **1** in Methanol und chromatographiert bei Raumtemperatur mit Methanol:Wasser = 37: 63 (siehe Experimenteller Teil). Hierbei konnte **2** eindeutig neben Zersetzungsprodukten von **1** und **2** nachgewiesen werden, Koinjektion von **2** bestätigte den Befund.



Zuverlässiger schienen uns jedoch Abfangreaktionen von **2** und **3**. Zum Abfangen von **3** beschrieben wir zwei Wege. Man setzte zuerst $[D_6]$ -**1** (Formel **1a**) in Gegenwart eines Äquivalents Oxalessigsäure-dimethylester (**8**) um. Das dabei erhaltene $[D_3]$ -**5** (Formel **5a**) enthielt 29% nichtdeutiertes **5**, welches durch Reaktion von **3** mit **8** entstanden sein muß.

Übersichtlicher ist die Abfangreaktion von **3** mit 2,4-Pentandion (**9**) in Chloroform von 60°C, die 29% 1,3,5-Trimethylpyrazol (**10**) und 72% **6** ergibt. Durch das Abfangen von **3** werden entsprechende Mengen **2** frei, die auch hier die Bildung von **5** ganz zurückdrängen. Bei 120°C erhält man sogar 55% **10**, daneben aber nur 37% **6** und etwas (8%) (5-Hydroxy-4-pyrazolyl)fumarsäureester **11**. Die Struktur von **11** und seine Synthese aus **2** und **5** werden in der nachstehenden Mitteilung behandelt⁶. Immerhin bedeutet das Auftreten eines Derivats von **5** wohl, daß unter den drastischeren Reaktionsbedingungen in gewissem Umfang eine Rekombination von **2** und **3** zu **4** stattfindet. Dieses cyclisiert dann zu **5**, das mit **2** das Nebenprodukt **11** bildet.

Der aus der Dissoziation von **1** freiwerdende Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**2**) sollte durch eine *Diels-Alder*-Synthese mit Cyclopentadien (**12**) abgefangen werden⁷. Während erste Versuche mit **1** und **12** fehlschlagen, bilden sich 22% des erwarteten 2,5-Norbornadien-2,3-dicarbonsäure-dimethylesters (**13**), wenn man **9** und **12** gleichzeitig in Dichlormethan bei Raumtemperatur auf **1** einwirken läßt. Daneben entstehen 65% **6** und 20% **10**. Offenbar verläuft die *Diels-Alder*-Reaktion langsamer als die Rekombination von **2** und **3** zu **4**. Da das Abfangen von **3** mit **9** aber, wie oben gezeigt, der Rekombinationsreaktion den Rang abläuft, kann in Anwesenheit von **9** auch der freigesetzte Ester **2** nach *Diels-Alder* mit **12** abgefangen werden.

Wir danken Herrn Prof. Dr. R. Huisgen, München, für anregende Diskussionen, Herrn Dr. W. Maasfeld, Paderborn, für die Durchführung der HPLC-Trennungen, der Konrad-Adenauer-Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums und dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Schering AG (Berlin) für die Unterstützung durch Sachmittel.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 177; KBr. – UV: Varian Techtron 635 M; Methanol „Uvasol“. – ¹H-NMR: Varian EM 390 oder Bruker WP 80, CDCl₃, TMS als innerer Standard. – MS: Varian MAT 311 A; 70 eV, 220°C. – Schmelzpunkte: Büchi SMP 20. – DC: Merck, Alufolie, Kieselgel 60F₂₅₄, Laufmittel Dichlormethan/Essigester/Methanol (7:2:1). – Säulenchromatographie: Merck Fertigsäulen, Kieselgel 60. – GC: Hewlett Packard 5720A, Glaskapillarsäule 20 m, SE-52. – HPLC: Hewlett Packard 1084 A, Säule 155 × 4 mm, Säulenmaterial LiChrosorb RP 18, 5 µm, UV-Festwellenlängendetektor (λ = 254 nm).

Oxalessigsäure-dimethylester-methylhydrazon (**4**): Zur Lösung von 0.32 g (2.0 mmol) Oxalessigsäure-dimethylester in 5 ml CH₂Cl₂ tropfte man bei –10°C 0.20 g (4.4 mmol) Methylhydrazin in 5 ml CH₂Cl₂, rührte 10 min bei –10°C, dampfte bei 0°C i. Vak. ein und chromatographierte den Rückstand mit CH₂Cl₂/20% Essigester an einer Dickschichtplatte (Macherey & Nagel, 2 mm Kieselgel). Die Zone mit R_F = 0.71 (System siehe oben) wurde bei 0°C mit CH₂Cl₂/20% Essigester eluiert, beim Eindampfen i. Vak. erhielt man 40 mg (11%) **4**, Schmp. 62°C. – Wegen der Zersetzlichkeit konnte das Produkt nicht umkristallisiert werden, Spektren wie in Lit.⁴).

Cyclisieren von 1 in Gegenwart von 2: Man erhitzte 0.20 g (1.06 mmol) **1** mit 0.15 g (1.06 mmol) **2** 5 min im Ölbad von 110 °C, chromatographierte mit CH₂Cl₂/20% Essigester an 40 g Kieselgel 60 und eluierte 0.15 g (91%) **6**, $R_F = 0.63$, aus Methanol Schmp. 196 °C, Spektren wie in Lit.^{2,3}.

Cyclisieren von 1 in Gegenwart von 3: Man erhitzte 0.30 g (1.6 mmol) **1** mit 0.20 g (4.4 mmol) **3** 5 min im Ölbad von 110 °C, chromatographierte mit CH₂Cl₂/20% Essigester und eluierte 0.18 g (72%) **6**, $R_F = 0.63$, aus Methanol Schmp. 196 °C, Spektren wie in Lit.^{2,3}.

Nachweis von 2 bei Zersetzung von 1

a) Von einer Lösung aus 0.3 g **1** in 3 ml Methanol injizierte man 0.3 µl in den Einspritzblock (250 °C) des Gaschromatographen, chromatographierte bei 80–180 °C (12 °C/min) und beobachtete bei der Retentionszeit 3.0 min den sehr kleinen Peak von **2**.

b) Eine Lösung von 0.5 g **2** in 3 ml Methanol wurde 30 min zum Sieden erhitzt. Man injizierte 10 µl der Lösung mit Methanol:Wasser = 37:63 (v/v) bei Raumtemp. und einem Flow von 1.0 ml/min in den Flüssigchromatographen und beobachtete Peaks mit Retentionszeiten von 5.77, 6.95 und 7.63 min. Da der letzte Peak der größte war, sammelte man diese Fraktion aus 15 Durchläufen, schüttelte dreimal mit je 10 ml Petroleumbenzin aus, dampfte i. Vak. auf 0.5 ml ein und kontrollierte den Extrakt im GC (Injektionsvolumen 0.8 µl, Säulentemp. 100 °C). Die Retentionszeit des erhaltenen Peaks (1.23 min) stimmte mit der von **2** überein.

Nun wurde die Lösung von 0.3 g **1** in 3 ml Methanol in der gleichen Weise behandelt. Das HPLC-Chromatogramm war komplex, doch konnten die Peaks mit Retentionszeiten von 5.57, 6.78 und 7.78 min beobachtet werden. Man sammelte den letzten Peak aus 25 Durchläufen, schüttelte wie oben mit Petroleumbenzin aus und überprüfte den Extrakt im GC wie oben (Peak bei 1.23 min) und im GC/MS (Injektionsvolumen 0.3 µl, Säulentemperatur 100 °C, Quelle Ci/Ei, 70 eV, 180 °C): $m/e = 142$ (4%, M⁺), 111 (100%, M – OCH₃), Verunreinigungen bei $m/e = 135, 120, 105$.

Koinjektion von 20 µl einer erwärmten Lösung von **2** in Methanol (wie oben) bei der HPLC verstärkte die drei beobachteten Peaks.

Cyclisierung von 1a in Gegenwart von Oxalessigsäure-dimethylester (8): Man erhitzte 0.20 g (1.03 mmol) 2-(1-Methylhydrazino)maleinsäure-[D₆]dimethylester (**1a**)⁴ (Deuterierungsgrad 99.1%) und 0.06 g (0.38 mmol) **8** 5 min im Ölbad von 120 °C, schüttelte mit wenig Dichlormethan, saugte ab und kristallisierte aus Methanol, Ausb. 0.13 g (65%) **5a**, Schmp. 195 °C, $R_F = 0.37$. – MS: $m/e = 159$ (85%, [D₃]-M⁺), 156 (36%, M⁺), 125 (60%, M – OCH₃), 124 (100%, M – CH₃OH). Aus den Intensitäten der Signale bei $m/e = 159$ und 156 ergibt sich unter Berücksichtigung des Deuterierungsgrades ein Anteil an nichtdeuteriertem **5** von 29%.

Cyclisierung von 1 bei Gegenwart von 2,4-Pentandion (9)

a) Man erwärmte die Lösung von 1.0 g (5.3 mmol) **1** und 1.0 g (10 mmol) **9** in 10 ml CHCl₃ 1 h auf 60 °C, dampfte i. Vak. ein, nahm mit Ether auf, saugte vom kristallinen Niederschlag (0.60 g, 72% **6**, Schmp. 195 °C, $R_F = 0.63$) ab und destillierte den Rückstand des Filtrats bei 150 °C (Bad)/15 Torr im Kugelrohr, Ausb. 0.17 g (29%) 1,3,5-Trimethylpyrazol (**10**). – IR (Film): 3040, 1500, 1380 cm⁻¹. – UV: λ_{\max} (lg ϵ) = 220 (3.70), 208 nm (Sch., 3.62). – ¹H-NMR: $\delta = 2.13$, 2.17 (s, s; 6H, 3,5-CH₃), 3.58 (s; 3H, NCH₃), 5.73 (s; 1H, 4-H). – MS: $m/e = 110$ (100%, M⁺), 109 (83%, M – 1), 95 (33%, M – CH₃), 67 (11%, M – CH₃N₂).

b) Man erhitzte 1.0 g (5.3 mmol) **1** und 1.0 g (10 mmol) **9** 5 min auf 120 °C, kühlte ab, verrieb mit Ether, filtrierte und destillierte den Rückstand des Filtrats bei 150 °C (Bad)/15 Torr im Kugelrohr, Ausb. 0.32 g (55%) **10**, spektroskopische Daten wie unter a).

Der Niederschlag wurde an 80 g Kieselgel 60 chromatographiert. Man eluierte mit CH₂Cl₂/20% Essigester 0.31 g (37%) **6**, Schmp. 195 °C, $R_F = 0.63$, und mit CH₂Cl₂/10% Methanol 0.12 g (8%) **11**, Schmp. 185–187 °C (Zers.), $R_F = 0.16$, spektroskopische Daten wie bei Lit.⁶.

Cyclisierung von 1 bei Gegenwart von Cyclopentadien (12): Man rührte die Lösung von 1.0 g (5.3 mmol) **1**, 1 ml **12** (Sdp. 46 °C) und 1 ml **9** in 10 ml Dichlormethan 20 h bei Raumtemp., dampfte i. Vak. ein, chromatographierte mit CH₂Cl₂/20% Essigester an 90 g Kieselgel 60 und eluierte 0.24 g (22%) **13**, 0.12 g (20%) **10** und 0.54 g (65%) **6**, Schmp. 195 °C, *R_F* = 0.63.

Die Eigenschaften des 2,5-Norbornadien-2,3-dicarbonensäure-dimethylesters (**13**) sind mit denen eines nach Lit.⁷⁾ hergestellten Vergleichspräparats identisch: Sdp. 134–135 °C/10 Torr. – IR (Film): 1725, 1630 cm⁻¹. – UV: λ_{max} (lg ε) = 240 nm (3.41). – ¹H-NMR: δ = 2.08, 2.27 (2 „dt“; 2H, CH₂), 3.76 (s; 6H, OCH₃), 3.93 („quint“; 2H, 1,4-H), 6.91 („t“; 2H, 5, 6-H); das Spektrum konnte mit dem Panic-Programm der Fa. Bruker als AA'MM'XY-System mit den Kopplungskonstanten *J*_{1,5} = *J*_{4,6} = 1.825 Hz, *J*_{1,6} = *J*_{4,5} = 1.833 Hz, *J*_{1,7} = *J*_{4,7} oder *J*_{1,8} = *J*_{4,8} = 1.572 bzw. 1.863 Hz und *J*_{7,8} = 6.787 Hz simuliert werden. – MS: *m/e* = 208 (18%, M⁺), 193 (9%, M – CH₃), 177 (24%, M – OCH₃), 176 (27%, M – CH₃OH), 161 (10%), 149 (100%, M – CO₂CH₃), 121 (5%).

- 1) 33. Mittel.: W. Sucrow, W. Turnscek und U. Wolf, *Tetrahedron Lett.* **23**, 5025 (1982).
- 2) A. Fehlauer, K.-P. Grosz, M. Slopianka, W. Sucrow, W. J. S. Lockley und W. Lwowski, *Chem. Ber.* **109**, 253 (1976).
- 3) W. Sucrow, C. Mentzel und M. Slopianka, *Chem. Ber.* **107**, 1318 (1974).
- 4) W. Sucrow, F. Lübbe und A. Fehlauer, *Chem. Ber.* **112**, 1712 (1979).
- 5) W. Sucrow, D. Rau, A. Fehlauer und J. Pickardt, *Chem. Ber.* **112**, 1719 (1979).
- 6) W. Sucrow, K. Auffenberg-Weddige, K.-P. Grosz, G. Bredthauer und J. Pickardt, *Chem. Ber.* **116**, 1525 (1983), nachstehend; siehe auch T. Ueda, H. Mase, N. Oda und I. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 3522 (1981).
- 7) O. Diels und K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **490**, 236 (1931).

[256/82]