

215. Über die Umsetzung von 1-Phenylpyrazol mit Äthylmagnesiumbromid

8. Mitteilung über *Grignard*-Reaktionen [1]

von **Adrian Marxer** und **Max Siegrist** [2]

Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel
und Institut für Organische Chemie der Universität Bern

(7. VI. 74)

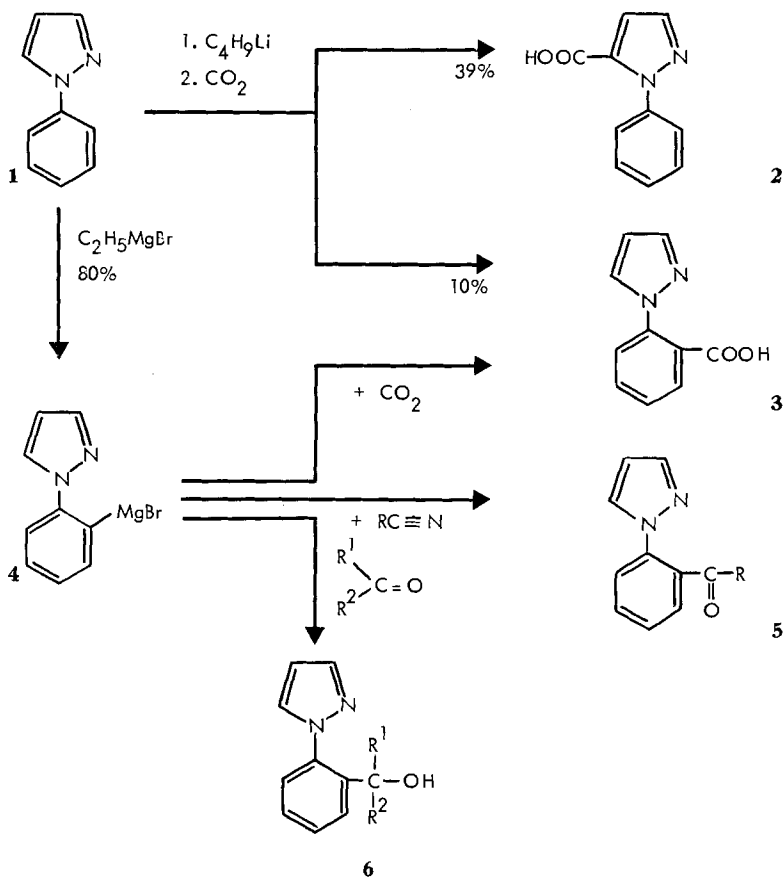
Summary. In contrast to butyllithium, ethylmagnesium-bromide reacts with 1-phenylpyrazole exclusively by deprotonation, at the *ortho* position of the phenyl-ring. With nitriles the intermediate 2-(1-pyrazolyl)-phenylmagnesiumbromide gave good to excellent yields of 1-(2-aroyl or 2-hetaroyl-phenyl)-pyrazoles (Table 1, compounds **5a–5i**); with ketones the corresponding methanol derivatives (Table 2, compounds **6a–6c**) were found, whilst CO₂ yielded the corresponding 1-(2-carboxyphenyl)-pyrazole (**3**). Surprisingly enough, 1-(*o*-bromo-phenyl)-pyrazole and magnesium did not yield a single product, but a mixture of 3 compounds, which on reaction with 4-benzoylpyridine gave the three alcohols **19**, **20** and **21**.

Bei der Umsetzung von 1-Phenylpyrazol (**1**) mit Butyllithium und nachfolgender Carboxylierung erhielten *Alley & Shirley* [3] 39% der Verbindung **2** und 10% der Verbindung **3** (vgl. *Schema 1*), die als Folgeprodukte einer Deprotonierung des Pyrazolringes in Stellung **5** bzw. des Phenylringes in Stellung **2** zu betrachten sind. Eine Nachprüfung dieser Angaben bestätigte die Befunde. Überraschenderweise gab jedoch die Umsetzung von 1-Phenylpyrazol mit Äthylmagnesiumbromid und anderen Organomagnesium-Verbindungen keine Reaktion am Pyrazolteil, dafür ausschliesslich eine Deprotonierung am Phenylring unter Bildung der magnesiumorganischen Verbindung **4**.

Das gebildete 2-(1-Pyrazolyl)-phenyl-magnesiumbromid (**4**) setzt sich wie ein normales *Grignard*-Reagens mit Nitrilen über teilweise isolierbare Imine zu den Ketonen **5** um, mit Ketonen zu den tert. Alkoholen **6**. Kohlendioxid liefert die bereits von *Alley & Shirley* [3] in 10% Ausbeute erhaltene 2-(1-Pyrazolyl)-benzoesäure (**3**). Das Bemerkenswerte an dieser Reaktion ist die einheitliche Bildung von **4**, die durch die in Ausbeuten bis zu 98% erhaltenen Umsetzungsprodukte vom Typ **5** und **6** (vgl. Tab. 1 und 2) sichtbar gemacht wird. Diese Reaktion findet nur in Tetrahydrofuran, nicht in Äther, statt.

Derartige *ortho*-Deprotonierungen an Benzolringen sind in der Literatur bekannt, so z.B. bei der Umsetzung von Benzyl-dimethylamin mit Butyllithium (*Hauser et al.* [4]). Wir stellten uns daher die Frage, ob auch andere, Phenyl-azafünfringe zu einer *ortho*-Deprotonierung am Benzolkern fähig sind. Die Ergebnisse sind die folgenden (vgl. *Schema 2*): Als einzige der untersuchten Verbindungen gab 3,5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol (**7**) mit Äthylmagnesiumbromid und anschliessender Behandlung mit 4-Cyanpyridin in geringen Mengen ein Reaktionsprodukt (3,5-Dimethyl-1-(2-isonicotinoyl-phenyl)-pyrazol (**8**)), dessen Entstehung einer solchen *ortho*-Deprotonierung entspricht. Die Ausbeute des chromatographisch abgetrennten

Schema 1



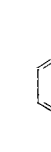

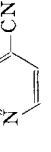

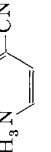
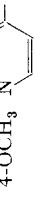
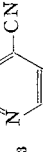
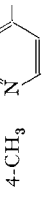
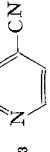
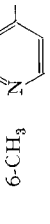
8 betrug weniger als 2%. Der Rest war unverändertes 3,5-Dimethyl-1-phenylpyrazol (7). Alle andern Phenyl-azafünfringe ergaben weder mit Butyllithium, noch mit Äthylmagnesiumbromid eine Deprotonierung im Phenylteil. So wurde das 1-Phenyl-pyrrrol (9) durch C_2H_5MgBr nicht deprotoniert, während Butyllithium 1-Phenyl-pyrrrol offenbar im Pyrrolteil in eine lithiumorganische Verbindung überführt; bei der Umsetzung mit 4-Cyanpyridin konnte aus dem entstehenden Harz in 15% Ausbeute chromatographisch 1-Phenyl-2-isonicotinoyl-pyrrrol (10) isoliert werden (vgl. auch die Arbeiten von Shirley *et al.* [5]).

3- bzw. 5-Phenyl-pyrazol (11) geben mit Äthylmagnesiumbromid lediglich eine Deprotonierung an der NH-Gruppe¹⁾, während das bei der Synthese aus 1-Benzoyl-2-dimethylamino-äthylen [6] mit Methylhydrazin anfallende Gemisch von 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol und seinem 1,5-Isomeren (12) mit Äthylmagnesiumbromid offenbar nicht reagierte; bei der Behandlung des Reaktionsgemisches mit 4-Benzoylpyridin konnte in der Tat unverändertes 12 zurückgewonnen werden¹⁾.

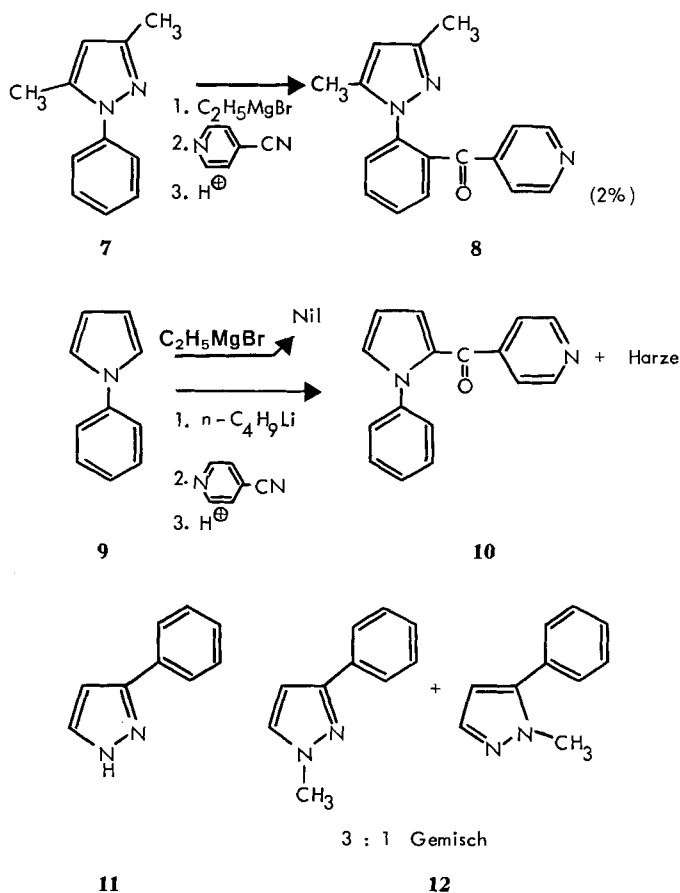
¹⁾ Darüber wird im exper. Teil nicht weiter berichtet.

Tabelle 1. Ketone

No 1	R ¹	Y	5		Bruttoformel	Analyse			NMR. (δ = ppm)			IR. cm ⁻¹ CO	Smp. [°C]	Bemerkungen	
			R ¹	R ²		% C	% H	% N	H (4) Pyra- zol	H (5) Pyra- zol	H (3) Pyra- zol				
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>Reaction scheme: Ketone 1 (with R¹ and R² substituents) reacts with C_2H_5MgBr to form Grignard reagent 4. Grignard reagent 4 then reacts with Y to form ketone 5.</p> </div> </div>															
5a	H	C ₆ H ₅ -CN	H	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O Ber. Gef.	77,40 77,29	4,87 4,77	11,28 11,37	6,3 (t) (d)	8,20 (d) ↓	7,32 (d) Doppel- res.	1680	91- 92	Ketimin-HCl Smp. 273-275° Ketimin-Base Smp. 106-108° Ausbeute 80%	
5b	H		H		C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Ber. Gef.	72,27 72,30	4,45 4,71	16,86 16,77	6,18 (t) (d)	7,68 (d) ↓	7,33 (d) Doppel- res.	1690	108- 109	7,33, J _{3,4} = 2 Hz 7,68, J _{5,4} = 3 Hz Ausbeute 72%	
5c	H		H		C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Ber. vgl. 5b Gef.	72,31	4,72	16,77	6,10 (t) ↓	7,18 (d) Doppel- res.	7,18 (d)	140- 143	Pyridin-H(6) 8,25 (d) Pyridin-H(3) 8,0 (d) Ausbeute 69%		
5d	H		H		C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O Ber. vgl. 5b Gef.	72,35	4,48	17,08				1670	94- 97	Hydrochlorid: Smp. 151-153° verliert beim Trocknen (HV.) HCl Ausbeute 33%	

5e			$C_{15}H_{10}ClN_3O$ Ber. Gef.	63,50 3,55 63,38 3,64	14,81 6,29 (t) 7,74 (d) 7,36 (d) 1700 122-123	Ketimin Smp. 199-200° IR. C=NH b. 1630 cm ⁻¹ Kcton: $J_{3,4} = 1,8$ Hz $J_{5,4} = 3,0$ Hz $m/e = 283$ 135 Cl Ber. $M = 283$ Ausbeute 57%
5f			$C_{15}H_{10}ClN_3O$ Ber. vgl. 5e Gef.	63,76 3,41 15,11 6,20 (t)	im Multipllett der Aromaten 140 (131) Ausbeute 53%	
5g			$C_{16}H_{13}N_3O_2$ Ber. Gef.	68,80 4,69 68,61 4,61 15,05 6,07 (t) 7,51 (d) 7,0-7,4	108-110 Hydrochlorid Smp. 161-163° NMR. OCH_3 bei 3,80 ppm. Ausbeute 55%	
5h			$C_{16}H_{13}N_3O$ Ber. Gef.	72,98 4,90 73,07 5,09 15,96 16,07	140-143 Ausbeute 46%	
5i			$C_{16}H_{13}N_3O$ Ber. vgl. 5h Gef.	73,08 5,25 15,93	148-151 $m/e = 263$ Ber. $M = 263$ Ausbeute 18% regeneriertes <i>o</i> -Tolylpyrazol 71% !	

Schema 2

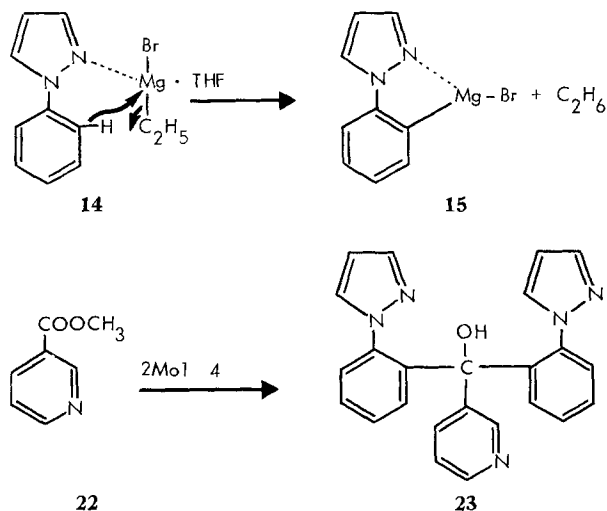


1-Phenyl-imidazol (**13**) wird von Äthylmagnesiumbromid in 2-Stellung des Imidazolteils deprotoniert, in völliger Übereinstimmung mit den Befunden von Shirley *et al.* [7] mit Butyllithium.

Nur das 1-Phenyl-pyrazol wird demnach in präparativen Ausbeuten im Phenylring deprotoniert, und zwar nur mit magnesiumorganischen, nicht mit lithiumorganischen Reagentien. 1-Phenyl-pyrazol genießt bei dieser Umsetzung offenbar eine Sonderstellung. Eine Erklärung für diesen Befund deutet das Formelbild **14** im Schema 3 an.

Aufgrund dieser Beobachtungen hätte man erwartet, dass die Grignard-Verbindung des 1-(*o*-Bromphenyl)-pyrazols (**16**) mit 4-Benzoylpyridin besonders glatt die Verbindung **19** ergeben hätte (vgl. Schema 4). Es treten aber gerade bei dieser Reaktion neben dem erwarteten Phenyl-[2-(1-pyrazolyl)-phenyl]-(4-pyridyl)-methanol **19** die zwei isomeren, aus einer Deprotonierung am Pyrazolring hervorgegangenen, Methanolderivate **20** und **21** auf. Das Methanolderivat **19** entsteht nur zu 32% und muss durch Säulenchromatographie von den Isomeren **20** und **21** getrennt werden.

Schema 3



Es ist identisch mit **6b** (s. Tab. 2). Zwischenprodukte für die isomeren Methanol-derivate **20** und **21** dürften wohl die Magnesiumverbindungen **17** und **18** sein; ihre Bildung aus **16** ist überraschend.

Wir vermuten, dass auf dem Weg von Bromid **16** zur Mg(II)-Verbindung Zwischenprodukte (X) durchlaufen werden, die neben dem erwarteten Reaktionsweg zu **15** eine Abzweigmöglichkeit zu den isomeren Mg-Verbindungen **17** und **18** haben, die dann **20** und **21** liefern. Es ist möglich, dass der hierzu erforderliche H-Transfer nicht vom Typ einer Protonenverschiebung, sondern von jenem einer H-Verschiebung ist (Zwischenprodukt mit Mg(I) ?).

Jedenfalls ist es bemerkenswert, dass die Verteilung der Produkte **19**, **20** und **21** vom Weg der Herstellung der Mg-Verbindung abhängt.

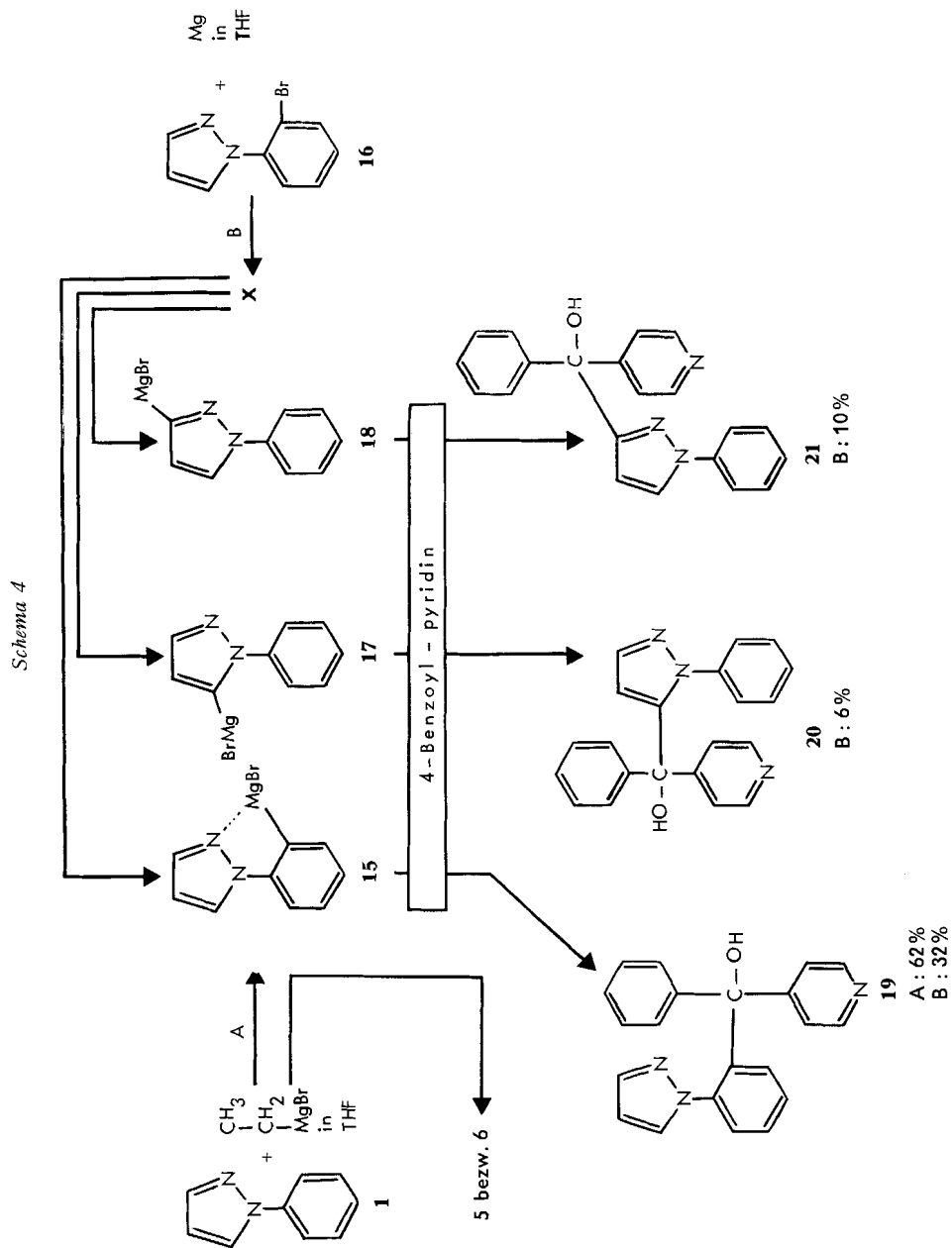
In den Tabellen 1 und 2 sind einige der vorgenommenen Umsetzungen mit **4** bzw. **15** zusammengestellt.

Die aus 1-(*o*-Bromphenyl)-pyrazol sich ableitenden magnesiumorganischen Verbindungen haben wir mit 4 Ketonen umgesetzt: in 2 Fällen haben wir Verbindungen vom Typ **20** bzw. **21** isoliert²⁾. Da es sich um eine schlechte präparative Methode handelt, bringen wir im experimentellen Teil nur die Wiedergabe der oben erwähnten Fälle.

Der Nachweis der Struktur der Verbindungen **20** und **21** liess sich mit Hilfe der Kernresonanz führen: H(4) des 1-Phenyl-pyrazols erscheint bei relativ hohem Feld (5,9 bis 6,5 ppm), und zwar als Triplett bei unsubstituiertem Pyrazolring, als Dublett bei mono-substituiertem Pyrazolring, während das Signal beim 3,5-disubstituierten Pyrazol **7** ein Singulett bei 6,0 ppm ist. Damit hatten wir ein einfaches Unterscheidungsmerkmal für die Lage der Substituenten. Die Substitution in *ortho*-Stellung im Phenylring wird bewiesen:

- a) durch die ebenerwähnte Aufspaltung von H(4) des Pyrazolringes zu einem Triplett als Beweis für einen unsubstituierten Pyrazolring;
- b) in einzelnen Fällen, in denen alle 3 Pyrazolprotonen identifizierbar sind (z. B. 5b, Tab. 1), durch 4 Phenylprotonen im Integramm des NMR-Spektrums;

²⁾ In den zwei anderen Fällen beschränkten wir uns auf die Suche nach dem normalen Additionsprodukt.



- c) durch das bekannte 1-(2-Carboxy-phenyl)-pyrazol (**3**) bei der Umsetzung von **4** mit CO₂;
 d) durch eine neue Ringschlussreaktion, über die wir demnächst berichten werden.

M. Siegrist dankt der Ciba-Stiftung für Naturwissenschaftliche und medizinische Forschung für ein 6monatiges Stipendium und dem Schweizerischen Stipendienfonds für Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium von 2 Jahren.

Für Diskussionen der theoretischen Aspekte danken wir Prof. A. Eschenmoser.

Die NMR.-Spektren wurden teils an der Universität Bern, teils in der Ciba-Geigy AG aufgenommen. Wir danken Hrn. Dr. H. Fuhrer für Diskussionen. Für die Aufnahme der MS. danken wir Herrn Dr. J. P. Dubois, Physikalische Laboratorien der Ciba-Geigy. Herrn Dr. W. Padowetz, mikroanalytische Laboratorien der Ciba-Geigy verdanken wir die Elementaranalysen. Den Herren J. Lampert und P. Maag danken wir für ihre experimentelle Mitarbeit bei einigen Versuchen.

Experimenteller Teil³⁾

A. Ausgangsmaterialien:

- 1-Phenylpyrazol **1** nach Jones [8]. Sdp. 68–70°/0,03 Torr.
- 1-(3-Chlorphenyl)-pyrazol, analog A.1. aus 3-Chlorphenylhydrazin-HCl und 1,1,3,3-Tetraäthoxypropan in Äthanol. Sdp. 104–105°/0,8 Torr.
- 1-(4-Chlorphenyl)-pyrazol, analog A.2. aus 4-Chlorphenylhydrazin-HCl. Sdp. 143–145°/10 Torr.
- 1-(4-Methoxyphenyl)-pyrazol, analog A.2. aus 4-Methoxyphenylhydrazin-HCl. Sdp. 171–175°/22 Torr.
- 1-(4-Methylphenyl)-pyrazol, analog A.2. aus 4-Methylphenylhydrazin-HCl. Sdp. 138–139°/15 Torr.
- 1-(2-Methylphenyl)-pyrazol, analog A.2. aus 2-Methylphenylhydrazin-HCl. Sdp. 115–117°/11 Torr.
- 1-(2-Bromphenyl)-pyrazol (**16**), analog A.2. aus 2-Bromphenylhydrazin-HCl. Sdp. 83–84°/0,01 Torr (2. Versuch: 98–100°/0,02 Torr).
- 1-Phenylpyrrol **9** nach [9].
- 3,5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol **7**, Präparat der BASF.

B. Deprotonierungen und Umsetzungen der entsprechenden magnesiumorganischen Verbindungen. – 1. *Deprotonierung von 1-Phenyl-pyrazol; 2-(1-Pyrazolyl)-phenylmagnesiumbromid 4.* 14,4 g (0,6 mol) Magnesium, mit Jod aktiviert und in 40 ml THF suspendiert, werden mit 65,4 g (0,6 mol) Äthylbromid in 100 ml THF tropfenweise versetzt und anfänglich erhitzt, bis die Reaktion in Gang kommt, dann ohne Erwärmung der Rest in ca. 15 Min. zugetropft (N₂-Atmosphäre). Man hält 1 Std. im Bad von 95°, kühlt auf 25° und tropft rasch 86,5 g 1-Phenyl-pyrazol (0,6 mol) in 250 ml THF zu. Die Temperatur steigt dabei auf 65°. Man hält 2 Std. unter Rückfluss im Bad von 95°. Das gebildete **4** wird in Lösung weiter verarbeitet.

2. *Umsetzung von 4 mit einem Keton* (Tab. 2). α, α -Diphenyl-2-(1-pyrazolyl)-benzylalkohol (**6a**). Aus 0,3 mol Magnesium nach B.1. hergestelltes **4** wird mit 45,5 g (0,25 mol) Benzophenon, in 100 ml THF gelöst, tropfenweise bei RT. versetzt und 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die kalte Lösung wird in 50 g Ammoniumchlorid in 500 ml Eiswasser gegossen. Man nimmt in Äther auf und erhält nach Waschen mit Wasser und Eindampfen 79 g (97%) eines Öles, das allmählich kristallisiert, wäscht die Kristalle mit Essigester und kristallisiert sie aus Äthanol um **6a**: Smp. 130°, DC. einheitlich, 71 g (87%). **6b** und **6c** werden analog der folgenden Methode dargestellt.

3. *Umsetzung von 4 mit einem Nitril* (Tab. 1). – 3a. 1-(2-Isonicotinoyl-phenyl)-pyrazol **5b**. Das nach B.1. aus 0,6 mol Mg erhaltene Pyrazolyl-phenylmagnesiumbromid **4** wird unter Kühlung bei 25–30° mit 52,0 g 4-Cyanpyridin (0,5 mol) in 150 ml THF durch rasches Zugeben umgesetzt und anschliessend 6Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlt, giesst auf 120 g Ammoniumchlorid in 1 l Wasser, nimmt das Öl in Äther auf, wäscht 2mal mit Wasser und zieht den Äther mit total 600 ml 2N Salzsäure aus. Nach Eindampfen der Ätherphase erhält man 31 g 1-Phenylpyrazol

³⁾ Smp. nicht korrigiert, Smp.-Apparat der Firma Büchi. THF bedeutet Tetrahydrofuran.

(unter Berücksichtigung des verwendeten Überschusses wurden daher höchstens 0,4 mol umgesetzt). Aus dem Salzsäureextrakt wird mit 10N Natronlauge (250 ml) die Base abgeschieden, mit Äther extrahiert und die Ätherphase mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zunächst in 125ml 60proz. Äthanol, dann in wenig Äther suspendiert und abfiltriert: 50 g **5b**, Smp. 108–110°. Die alkoholische und die ätherische Mutterlauge werden i.V. eingedampft und der Rückstand destilliert. Dabei gewinnt man weitere 22 g der Verbindung **5b** vom Sdp. 190°/0,001 Torr. Total 72 g **5b** oder 72% (bezogen auf umgesetztes 1-Phenylpyrazol), 57% (auf 4-Cyanpyridin). Ein Ketimin wird hier nicht isoliert – vgl. hierzu **3b**. Analyse und NMR.-Spektrum, vgl. Tab. 1. Aus der alkoholischen Mutterlauge kann ein Nebenprodukt isoliert werden (vgl. eine folgende Veröffentlichung). Die Verbindung **5b** bildet in Essigester mit alkoholischem HCl ein Hydrochlorid vom Smp. (151)–155°, das sich bei 12 Torr trocknen lässt im HV. jedoch Salzsäure verliert.

$C_{15}H_{10}ClN_3O$	Ber. C 63,05	H 4,23	N 14,71	Cl 12,41%
(285,7)	Gef. „ 63,69	„ 4,36	„ 14,61	„ 12,1%
				12,0%

Der hohe C- und der tiefe Cl-Gehalt könnte darauf zurückgeführt werden, dass auch bei 12 Torr schon etwas HCl weggeht. Ketoxim Smp. 189–191°.

3b. 1-(2-Benzoyl-phenyl)-pyrazol (**5a**). Isolierung eines Ketimins. Das nach B.3a. aus 51,6 g (0,5M) Benzonitril gewonnene Umsetzungsprodukt wird mit 120 g Ammoniumchlorid in 1 l Wasser hydrolysiert, die Lösung mit Äther extrahiert und die Ätherphase mit total 600 ml 2N Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Eindampfen: 40 g 1-Phenylpyrazol. Die Salzsäure-Phase wird, ohne die grosse Menge ausgeschiedener Kristalle (Smp. 273–275°) abzufiltrieren, mit 300 ml 10N Natronlauge versetzt, mit Äther extrahiert und die Ätherphase eingedampft. Der kristalline Rückstand (99 g **5a**, 80% bezogen auf Benzonitril, Smp. 106–107°) wird aus Essigester umkristallisiert, Smp. 106–108°.

$C_{16}H_{13}N_3$ (247,3)	Ber. C 77,71	H 5,30	N 16,99%	Gef. C 77,54	H 5,30	N 17,07%
---------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

In Essigester gelöst und mit 2N äthanolischer Salzsäure behandelt, entsteht ein kristallines Hydrochlorid, Smp. 273°, identisch mit den oben erwähnten Kristallen. Das Imin ist bei RT. gegen 2N Salzsäure relativ beständig; beim Erhitzen der salzsauren Lösung entsteht das Keton **5a**. Die klare Lösung des Imins in Wasser trübt sich nach wenigen Minuten unter Abscheidung von **5a**.

$C_{16}H_{14}ClN_3$ (283,8)	Ber. C 67,72	H 4,97	Cl 12,49%
(Imin-HCl)	Gef. „ 67,80	„ 4,98	„ 12,55%

Keton **5a** aus Imin. 58 g Imin-HCl werden in 200 ml 2N Salzsäure 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt; das sich abscheidende Öl wird beim Abkühlen kristallin. Ausbeute quantitativ. Smp., Analyse, NMR., vgl. Tab. 1.

4. Umsetzung von **4** mit 4-Acetylpyridin. Quantitative Versuche. α -Methyl- α -[2-(1-pyrazolyl)-phenyl]-(4-pyridyl)-methanol (**6c**). Das 2-(1-Pyrazolyl)-phenylmagnesiumbromid **4** wird nach B.1. aus 0,1 mol **1** hergestellt. Das Ende des Kühlers wird beim Beginn der Phenyl-pyrazol-Zugabe mit einer üblichen Gas-Messvorrichtung verbunden. Die Apparatur ist mit N_2 gefüllt. Die Gasvolumina werden auf Normaldruck umgerechnet. Beim nachherigen Abkühlen auf 20° wird ein Messgefäss mit N_2 angeschlossen und der dabei zurückgezogene Stickstoff vom Äthanvolumen subtrahiert. Resultat: In der ersten Stunde werden ca. 50%, nach 2 $\frac{1}{2}$ Std. 74,4% Äthan entwickelt. Lässt man nun noch ein 2. Äquiv. 1-Phenylpyrazol zulaufen und erhitzt erneut, so werden weitere 6,7% Äthan freigesetzt (Dauer 2 Std.). Total Äthan: 81%. Das Äthan brennt mit blauer Flamme. Umsetzung mit 4-Acetylpyridin (0,05 mol): Nach der Reaktion sind noch 31% an **4** und 19% unverbrauchtes Äthylmagnesiumbromid vorhanden; letzteres könnte als Konkurrent zu **4** auftreten. Das ist nicht der Fall: bei der analog zu 3a. vorgenommenen Aufarbeitung wurde die dünnschichtchromatographisch einheitliche Base **6c** in 98% (bezogen auf 4-Acetylpyridin) erhalten. Es lässt sich kein α -Methyl- α -äthyl-(4-pyridyl)-methanol nachweisen. (Fließmittel Toluol/Essigester 1:1; Rf = 0,2) Smp. 111–117°. Die Base **6c** wird aus Hexan umkristallisiert. Smp. 118–119°: vgl. Tab. 2. Die Durchführung der Reaktion in Äther statt THF ergab für die Metallierung nur eine Ausbeute von 3,5%. Eine Wiederholung bestätigte das Resultat.

C. Umsetzung von 1-(2-Bromphenyl)-pyrazol (**16**) mit Magnesium. – Isolierung von α -Phenyl- α -[2-(1-Pyrazolyl)-phenyl]-(4-pyridyl)-methanol **19** und der Nebenprodukte **20** und **21**. 2,4 g

(0,1 mol) Mg werden mit Jod aktiviert, mit 20 ml abs. THF übergossen und mit 22,3 g (0,1 mol) 1-(2-Bromphenyl)-pyrazol in 50 ml THF umgesetzt. Die Reaktion läuft nach dem Zugeben weniger Tropfen des Pyrazolderivates beim Erhitzen an. Man hält 1 Std. unter Rückfluss und setzt das Gemisch, das nun neben **15** auch die im Pyrazolteil deprotonierten Produkte **17** und **18** enthält, mit 18,3 g (0,1 mol) 4-Benzoylpyridin in 50 ml THF tropfenweise um. Man hält 3 Std. unter Rückfluss, giesst auf 25 g NH₄Cl in 100 ml H₂O, extrahiert 3mal mit Äther, wäscht mit Wasser, extrahiert den Äther mit total 200 ml 2N Salzsäure und einmal mit H₂O, gewinnt aus dem Äther den Neutralteil, macht den HCl-Extrakt mit 10N Natronlauge alkalisch, extrahiert mit Äther und gewinnt aus der Ätherphase den Basenteil. Der Neutralteil (6,5 g) enthält 1-Phenylpyrazol (Nachweis durch DC.). Der Basenteil, ein Öl, 27,8 g (85%), das sich durch Destillation nicht auftrennen lässt, besteht nach DC. (Fliessmittel Toluol/Essigester 2:1) aus Benzoylpyridin und 3 Substanzen mit nur wenig verschiedenen Rf-Werten. 4,5 g des Basenteils werden säulenchromatographisch aufgetrennt (140 g Kieselgel, Merck 0,05–2 mm, eluiert mit Toluol/Essigester 2:1, 171 Fraktionen zu 16 ml): Die Fraktionen wurden im DC. (Toluol/Essigester 2:1) und teilweise im NMR. geprüft, ähnliche Fraktionen wurden vereinigt.

Fr. 17–41	800 mg 4-Benzoylpyridin
Fr. 42–57	950 mg 4-Benzoylpyridin + 19 , 1:1 (nach Integramm NMR.)
Fr. 58–68	700 mg 19 + Spuren von 4-Benzoylpyridin
Fr. 69–76	300 mg reines 19
Fr. 77–84	200 mg 19 + Spuren von 20
Fr. 85–95	150 mg 19 + 20 3:1
Fr. 96–103	60 mg 19 (Spuren) + 20
Fr. 104–142	200 mg reines 20
Fr. 143–166	150 mg 20 + 21 1:2,5
Fr. 167–171	50 mg 20 (Spuren) + 21
Fr. 172 (Restluat mit Essigester)	450 mg reines 21 .

Zur Identifizierung werden die DC.-reinen Fraktionen verwendet. *Verbindung 19*: umkristallisiert aus Äther/Petroläther, Smp. 130–131°, Misch-Smp., Analyse, NMR. und Rf bestätigen die Identität mit **6b**. Rf (Toluol/Essigester 2:1) = 0,16; ca. 1670 mg (37% der Rohbase, 32% totale Ausbeute).

α-Phenyl-α-[1-phenyl-pyrazolyl(5)]-(4-pyridyl)-methanol (20). Rf (Toluol/Essigester 2:1) = 0,11; ca. 340 mg (7% der Rohbase), ölig. Als Rohöl analysiert (enthält eine geringe Menge, nicht entfernbaren Essigesters, sichtbar im NMR.).

C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O	Ber. C 77,04	H 5,23	N 12,84%	Mol.-Gew. 327,5
	Gef. „ 75,64	„ 4,98	„ 12,10%	m/e 327

NMR. (CDCl₃): *Pyrazol-H(4)* deutliches Dublett bei 6,42 (1H), kein Triplett wie bei den Verb. **5a–6d**. Der Pyrazolring ist also in 3- oder 5-Stellung substituiert. Ein heterocyclisches H (H(3) oder H(5)) ist nicht erkennbar (im Multiplett der arom. H). Zwei Pyridin-αH bei 8,45 (m).

Das NMR.-Spektrum von **21** entspricht der vorgeschlagenen Formel; da **20** von **21** verschieden ist, muss **21** das andere Isomere von **20** sein (vgl. Bemerkungen zu **21**).

α-Phenyl-α-[1-phenyl-pyrazolyl(3)]-(4-pyridyl)-methanol (21). Rf (Toluol/Essigester 2:1) = 0,04; 550 mg (12% der Rohbase, 10% Ausbeute). Smp. 193–195° (aus Aceton).

C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O	Ber. C 77,04	H 5,23	N 12,85%	Mol.-Gew. 327,5
	Gef. „ 76,64	„ 5,34	„ 12,67%	m/e 327

NMR. (CDCl₃): *Pyrazol-H(4)*, deutliches Dublett bei 5,86 (1H). Der Pyrazolring ist daher in 3- oder 5-Stellung substituiert, und zwar verschieden von **20**. H(5) ist erkennbar bei rel. tiefem Feld, 7,51 (d). Als H(5) darf es deshalb bezeichnet werden, weil bei allen untersuchten Verbindungen der Tab. 1 u. 2 H(5) bei tieferem Feld erscheint als H(3) (und zwar überall tiefer als 7,5), während H(3) bei höherem Feld liegt als 7,5 (Ausnahme die Carbonsäure **6d**); aber auch bei dieser Verbindung liegt das Signal von H(5) bei tieferem Feld als desjenige von H(3). Damit dürfte C(5) in **21** unsubstituiert und C(3) substituiert sein. **20** muss infolge Verschiedenheit des Spektrums das andere, d. h. das 5-Isomere sein. Das nicht erkennbare heterocyclische H in **20**

ist daher H(3). Das H(3) liegt im Multiplett der aromatischen H (7,0–7,5), ist also bei höherem Feld als H(5) in **21** (vgl. hierzu auch *Batterham* [11]).

D. Deprotonierung von 1-Phenyl-pyrrol (9). – 1. *Deprotonierungsversuche mittels Äthylmagnesiumbromid nach B1. und B2.* 1-Phenyl-pyrrol (**9**) wurde nach B1. der Deprotonierung mit Äthylmagnesiumbromid unterworfen und nach B2. mit Benzophenon umgesetzt. Es konnte kein Umsetzungsprodukt nachgewiesen werden. 1-Phenyl-pyrrol und Benzophenon liessen sich quantitativ zurückgewinnen.

2. *Deprotonierungsversuche mittels Äthylmagnesiumbromid nach B3.* Ein Versuch, eine Umsetzung nach B1. mit Hilfe von 4-Cyanpyridin nach B3. nachzuweisen, schlug fehl. Auch hier wurden nur 1-Phenyl-pyrrol und 4-Cyanpyridin zurückgewonnen.

3. *Deprotonierung von 9 mittels n-Butyllithium und Umsetzung mit 4-Cyanpyridin.* – 1-Phenyl-2-isonicotinoyl-pyrrol (**10**). 14,3 g (0,1 mol) 1-Phenylpyrrol [9] in 100 ml abs. Äther werden mit 80 ml (0,113 mol) 1,42N n-Butyllithium-Lösung tropfenweise bei RT. versetzt und über Nacht gerührt. Dann werden 10,4 g (0,1 mol) 4-Cyanpyridin in 150 ml abs. Äther zugegeben. Nach 3 weiteren Std. Rühren versetzt man mit 150 ml 2N Salzsäure und 200 ml Äther, zieht mit weiteren 50 ml 2N Salzsäure aus und gewinnt beim Verdampfen des Äthers (RV.). 5,3 g 1-Phenylpyrrol. Die salzsauren Extrakte werden 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt (Hydrolyse von Imin) und dann mit 10N Natronlauge versetzt und ausgeäthert. An der Wandung des Scheidetrichters scheidet sich ein Harz aus, das mit Äthanol herausgelöst wird (14 g). Aus der Ätherphase wird ein gleiches Harz gewonnen (2,7 g). 3 g des Harzes werden (wie unter C) mit Toluol/Essigester 1:1 chromatographiert: 29 Fraktionen. Die Fraktionen 11–22 enthalten eine einheitliche, kristalline Substanz, 688 mg, die aus verd. Äthanol umkristallisiert wird: **10**, Smp. 115–116°.

$C_{16}H_{12}N_2O$ (248,3) Ber. C 77,40 H 4,87 N 11,28% Gef. C 77,23 H 4,82 N 11,43%

IR: CO bei 1640 cm^{-1} (CH_2Cl_2). – NMR. (δ in ppm, $CDCl_3$) von 1-Phenylpyrrol (**9**): Infolge Symmetrie bilden H(2) und H(5) zusammen 1 Triplet bei 7,02, H(3) und H(4) zusammen ein Triplet bei 6,32. NMR. von **10**: Die Symmetrie der Pyrrolprotonen ist gestört. Der Substituent befindet sich daher im Pyrrolring: Neben den 2 Pyridin- α H bei 8,73 (*m*) und den 2 Pyridin- β H bei 7,67 (*m*) sind 5 Phenyl-H bei 7,4 (scheinbares *s*); deutlich unterscheidbar von diesen Signalen sind die 3 Pyrrol-H: H(5) bei 7,18 (*q*), $J_{5,3} = 1,6\text{ Hz}$ und $J_{5,4} = 2,7\text{ Hz}$; H(3) (Einfluss von CO) bei 6,92 (*q*), $J_{3,4} = 4,1\text{ Hz}$ und $J_{3,5} = 1,6\text{ Hz}$; H(4) bei 6,36 (*q*), $J_{4,3} = 4,1\text{ Hz}$, $J_{4,5} = 2,7\text{ Hz}$. (betr. Kopplungskonstanten, vgl. [10]). Die Lage der Isonicotinoylgruppe am C(2) des Pyrrolrestes wird durch diese 3 Protonen bewiesen. Wäre sie in C(3), so würde H(2) möglicherweise in den Phenylprotonen oder bei tieferem Feld bis 7,8 (Verschiebung durch CO) sein. Ferner wäre H(4) bei tieferem Feld als 6,36 (ebenfalls durch den Einfluss von CO, *ca.* 6,9 wie beim oben erwähnten H(3)); einzig H(5) wäre an der gleichen Stelle (7,18) zu erwarten.

E. Deprotonierung von 3,5-Dimethylpyrazol (7). – 3,5-Dimethyl-1-(2-isonicotinoyl-phenyl)-pyrazol (**8**). Aus 2,4 g (0,1 mol) Mg und 12,0 g (0,11 mol) Äthylbromid wird wie in B1. Äthylmagnesiumbromid hergestellt und dieses tropfenweise mit 17,2 g (0,1 mol) 3,5-Dimethyl-1-phenylpyrazol (**7**) in 50 ml THF versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Zutropfen von 10,4 g (0,1 mol) 4-Cyanpyridin in 50 ml THF wird weitere 2 Std. erhitzt. Man hydrolysiert mit 25 g NH_4Cl in 100 ml H_2O , extrahiert mit Äther, wäscht die Ätherphase mit Wasser, zieht sie mit total 200 ml 2N Salzsäure aus, wäscht erneut mit Wasser und dampft ein: 5,1 g unverändertes 3,5-Dimethyl-1-phenylpyrazol (**7**), das (im Gegensatz zu 1-Phenylpyrazol) eine beträchtliche HCl-Löslichkeit zeigt. Man erhitzt den HCl-Extrakt 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad, stellt mit 10N Natronlauge alkalisch, extrahiert mit Äther, wäscht die Ätherphase mit Wasser und gewinnt beim Eindampfen i.V. 17,5 g Basen. Nach DC. besteht der Rückstand hauptsächlich aus **7**, wenig 4-Cyanpyridin und wenig des gesuchten **8**. Eine Rohreinigung wird durch Destillation bis 130° (Badtemperatur) bei 0,01 Torr vorgenommen. Das Destillat besteht aus 12,4 g Dimethylphenylpyrazol (nach DC.), der Rückstand ist ein Harz, 2,3 g, das säulenchromatographisch aufgetrennt wurde (60 g Kieselgel, Eluierung Toluol/Essigester 1:1, Methode wie in C). 45 Fraktionen. Fraktionen 1–18: zunehmende Mengen von **8** (Total 1,5 g). Fraktionen 19–39: reines **8**, 450 mg. Fraktionen 40–45: verunreinigtes **8**, *ca.* 110 mg (Totalausbeute: 2–5%). Die Fraktionen mit reinem **8** werden aus verdünntem Äthanol umkristallisiert. Smp. 106–107°.

$C_{17}H_{15}N_3O$ (277,3) Ber. C 73,63 H 5,45 N 15,15% Gef. C 72,67 H 5,53 N 14,96%

Weitere Kristallisationen ergeben keine Verbesserung des C-Gehaltes. Der Beweis für **8** ergibt sich aus dem NMR.-Spektrum.

Tabelle. NMR.-Spektren der Verbindungen **7** und **8**

	3,5-Dimethyl-1-phenyl-pyrazol (7)	3,5-Dimethyl-1-(2-isonicotinoyl-phenyl)-pyrazol (8)
	Chem. Verschiebungen δ (ppm)	
Phenyl-H	7,18–7,60 (scheinbares s), 5 H	7,19–7,91 (stark aufgespaltenes m), 4 H + 2 Pyridin- β H
Pyridin- α H	keine	8,57 (q), 2 H
CH ₃ -Gruppen	2,20 (s) und 2,27 (s), 2 \times 3 H	1,94 (s) und 2,21 (s), 2 \times 3 H
H(4) (Pyrazol)	5,98 (s), 1 H	5,60 (s), 1 H

IR.: C=O Signal bei 1700 cm⁻¹.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 7. Mitt.: A. Marxer, Helv. 55, 430 (1972).
- [2] Aus der Dissertation M. Siegrist, Bern 1971. Gegenwärtige Adresse: Entwicklungsabteilung der Division FC, Ciba-Geigy, Basel.
- [3] P. W. Alley & D. A. Shirley, J. Amer. chem. Soc. 80, 6271 (1958).
- [4] F. N. Jones, R. L. Vaulx & C. R. Hauser, J. org. Chemistry 28, 3461 (1963).
- [5] D. A. Shirley, B. H. Gross & P. A. Roussel, J. org. Chemistry 20, 225 (1955).
- [6] K. v. Auwers & W. Schmidt, Ber. deutsch. Chem. Ges. 58, 537 (1925).
- [7] D. A. Shirley & P. W. Alley, J. Amer. chem. Soc. 79, 4922 (1957).
- [8] R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc. 71, 3997 (1949).
- [9] N. Elming & N. Clauson-Kaas, Acta chem. scand. 6, 867 (1952).
- [10] H. Suhr, Anwendung der NMR.-Spektroskopie in der organischen Chemie (Organische Chemie in Einzeldarstellungen), Band 8, Springer Verlag, Berlin 1965.
- [11] T. J. Batterham, NMR.-Spectra of Simple Heterocycles, S. 178, John Wiley & Sons, Inc., New York-London-Sidney-Toronto 1973.

216. Darstellung und Bildungsmechanismus von π -Cyclopentadienyl-nickel-(tert.-phosphit)-dialkylphosphonat-Komplexen – eine metallorganische Variante der Michaelis-Arbuzov-Reaktion^{1) 2)}

von John Clemens, Heinrich Neukomm und Helmut Werner

Anorganisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(10. VI. 74)

Summary. Synthetic routes for complexes of the type π -C₅H₅Ni[P(OR)₃]X have been developed. Nickelocene reacts with tertiary phosphites P(OR)₃ in the presence of CX₄ to give the complexes for which R = Me, Ph; X = Cl, and R = Ph; X = Br. π -C₅H₅Ni(CO)I reacts with P(OR)₃ to give the complexes for which R = Me, Et, Ph. [π -C₅H₅Ni(P(OMe)₃]₂]Cl is also formed in the preparation of π -C₅H₅Ni[P(OMe)₃]Cl from nickelocene; the corresponding [π -C₅H₅Ni-

¹⁾ 14. Mitt. der Reihe «Untersuchungen zur Reaktivität von Metall- π -Komplexen»; 13. Mitt. siehe [1].

²⁾ Verwendete Abkürzungen: Me = CH₃, Et = C₂H₅, Ph = C₆H₅.