

Reaktion von Acetophenonmonomethyl- und -dimethylhydrazonen mit dem Vilsmeier-Reagenz; Bildung von Pyrazol-4-carbiminiumsalzen: ein Beitrag zum Mechanismus

R. Brehme*

Potsdam-Golm, Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Abt. Grenzflächen

E. Gründemann und M. Schneider

Berlin, Institut für Angewandte Chemie Adlershof

Eingegangen am 05. Juli 2000

Keywords: Cyclizations, Heterocycles, Hydrazones, Pyrazol-4-carbiminiumsalze, Vilsmeier-Reagent

Reactions of Acetophenonmonomethyl- and -dimethylhydrazones with the Vilsmeier-Reagent; Formation of Pyrazol-4-carbiminium Salts: A Contribution to the Mechanism

Abstract. Kira discovered the formation of (**4e**) *N,N*-Dimethyl-*N*-[1,3-diphenylpyrazol-4-ylmethyl]ammonium perchlorat by the reaction from acetophenonphenylhydrazone **1e** with the Vilsmeier-Reagent **2**. On the example of the Acetophenonmonomethylhydrazone **1a** we represent the mechanism of this reaction. **1a** reacts with the Vilsmeier-Reagent **2** firstly to **3a** (scheme 1). **3a** is formylated in the secondary step by **2** on the methyl group of the acetophenon part followed of a ring conclusion to the pyrazol **4a** containing a carbiminium group in position 4 as substituent. **3a** doesn't react to **6a** directly. Hydrolysis of **4a** gives **5a**.

We found moreover, that acetophenondimethylhydrazones **8** react with **2** to **4**, too (scheme 2, eq 2). But here the proton of the methylamino group in **1** is occupied by the methyl group in **8**. Therefore, the reaction starts in this case with an attack on the methyl group of the acetophenon part followed of the ringconclusion to the intermediate **6** accompanied of the elimination of the methyl group. In the last step the not isolated pyrazol **6** is formylated by **2** in 4-position to **4**. In a secondary reaction from **8** with **2** the compounds **9** are formed (scheme 2, eq. 3). **9** are intermediates in the reaction from **8** to **4** only in a small extent.

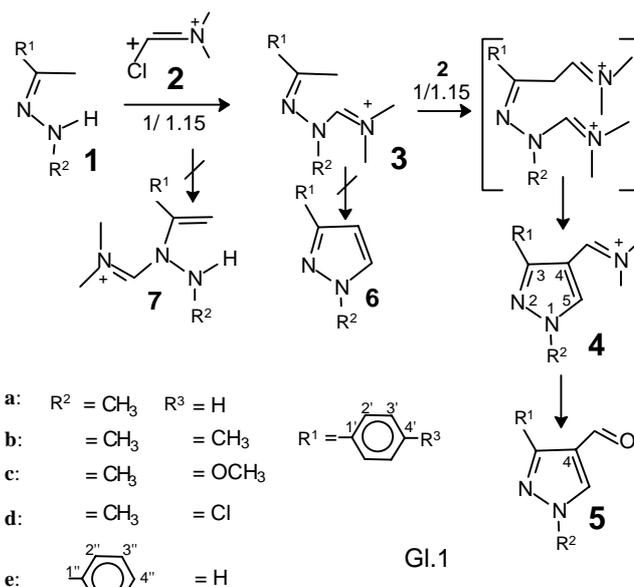
Kira fand, daß sich Acetophenonmonophenylhydrazone vom Typ **1e** unter Verbrauch von 2 Mol Vilsmeier-Reagens **2** bei 80 °C in hohen Ausbeuten zu den Pyrazol-4-carbiminiumsalzen **4e** umsetzen, die sich als Perchlorate isolieren und durch Hydrolyse in Pyrazol-4-carbaldehyde **5e** überführen lassen. Der Verlauf der Reaktion wurde zwar vermutet, war aber bisher nicht bewiesen [1, 2].

Wir haben jetzt festgestellt, dass auch die Acetophenondimethylhydrazone **8** beim Umsatz mit dem Vilsmeier-Reagenz im Molverhältnis 1/2 die entsprechenden Pyrazolderivate **4** bilden. Beide Reaktionen verlaufen nach unterschiedlichen Mechanismen, die im folgenden mitgeteilt werden.

Reaktion der Amino-*N*-monosubstituierten Acetophenonhydrazone **1** mit dem Vilsmeier-Reagenz **2**

Wie wir am Beispiel des Acetophenonmonomethylhydrazons **1a**, das unter den gleichen Bedingungen wie das von Kira untersuchte **1e** eine Ausbeute von 81% an **4a** ergibt, feststellten, erfolgt der elektrophile Primärangriff des Vilsmeier-Reagenzes **2** unter Substitution des Protons am Methylamino-*N* von **1a**; denn schon beim Umsatz mit nur 1 Mol Formylierungsreagenz

konnten wir das *N,N*-Dimethyl-*N*-methyl-*N*-[1-phenylethylidenamino]formamidiniumsalz (**3a**) nach kurzer



Scheme 1 Reaktionsverlauf beim Umsatz von Acetophenonmonomethylhydrazonen mit dem Vilsmeier-Reagenz unter Bildung von Pyrazol-4-carbiminiumsalzen

Reaktionszeit bei 0 °C in 75%iger Ausbeute isolieren (Schema 1).

3a schließt nun nicht direkt den Ring zum Pyrazol **6a**; denn nach dem Erhitzen im üblichen Dimethylformamid (DMF) ohne Zugabe von Vilsmeier-Reagenz ließ sich nur wieder das Ausgangsprodukt in 73%iger Ausbeute isolieren.

Dagegen erfolgt der Ringschluß zum Pyrazolkörper in glatter Reaktion, wenn man **3a** mit einem weiteren Mol Vilsmeier-Reagenz bei 80 °C umsetzt: hierbei resultiert allerdings sofort das formylierte Pyrazol-4-carbiminiumsalz **4a**.

Das bedeutet, daß beim Umsatz des Acetophenonmonomethylhydrazons (**1a**) mit dem Vilsmeier-Reagenz im Molverhältnis 1/2 zuerst durch Reaktion mit nur einem Mol **2** das Formamidiniumsalz **3a** gebildet wird; dieses geht aber bei der weiteren Reaktion nicht in den Pyrazolkörper **6a** über. Nächster Schritt ist vielmehr der Angriff des zweiten Mols **2** an der Methylgruppe des Acetophenonteils bzw. am β -C-Atom des Enhydrazins in **3a** gemäß Schema 1. Erst durch die Einführung der Carbiminiumgruppe wird das β -C-Atom so aktiviert, daß es zur C–C-Knüpfung mit dem Carbiminium-C des Amidiniumteils und damit zur Ringbildung kommt.

Diese Reaktionsfolge konnte auch anhand zweier weiterer Beispiele, des 4-Chloracetophenonmonomethylhydrazons (**1d**) sowie insbesondere des Acetophenonphenylhydrazons (**1e**) bestätigt werden.

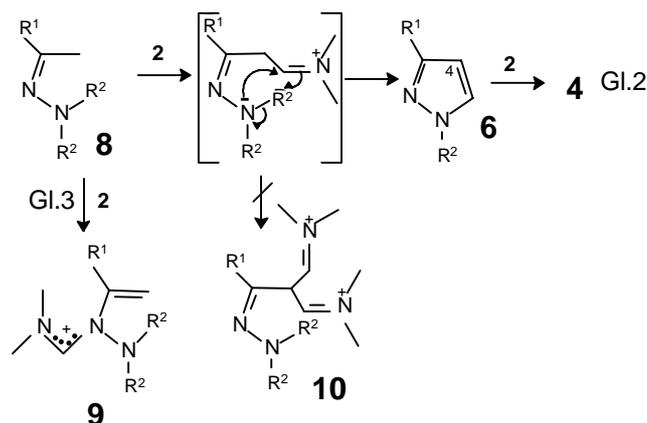
Ein von Kira postuliertes Vorprodukt der Struktur **7** [1] konnten wir allerdings nicht nachweisen.

Reaktion der Acetophenondimethylhydrazone **8** mit dem Vilsmeier-Reagenz

Wie oben bereits gesagt, kommt es überraschenderweise auch zur Bildung der Pyrazolcarbiminium-salze **4** und zwar unter den gleichen von Kira angegebenen Reaktionsbedingungen, wenn wir anstelle der Acetophenonmonomethylhydrazone **1** die Acetophenondimethylhydrazone **8** einsetzen: hier ist das Proton am Amino-*N* durch die Methylgruppe ersetzt, der elektrophile Angriff an dieser Stelle des Moleküls mithin nicht möglich.

Dementsprechend kann der Primärangriff hier im Gegensatz zum obigen Fall nur gemäß Schema 2 am β -C-Atom des Enhydrazins, d.h. an der Methylgruppe des Acetophenonteils erfolgen. Dabei dürfte zunächst nur ein Mol **2** reagieren, da der gleichzeitige Angriff zweier gleichsinnig geladener Ionen auf das gleiche Reaktionszentrum gemäß Formel **10** wenig wahrscheinlich ist. Die Reaktion verläuft dann zwangsläufig direkt zum Pyrazolkörper **6** und zwar unter gleichzeitiger Entalkylierung.

Damit kommt es hier im Gegensatz zum obigen Fall erst beim zweiten Schritt, d.h. nach der Bildung des **6** zum Angriff des zweiten Mols **2** auf dessen 4-Position unter Bildung von **4**.



Schema 2 Reaktionsverlauf beim Umsatz von Acetophenondimethylhydrazonen mit dem Vilsmeier-Reagenz unter Bildung von Pyrazol-4-carbiminiumsalzen

Obwohl wir den als Zwischenprodukt auftretenden Pyrazolkörper **6** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht isolieren konnten, wird diese Auffassung des Reaktionsverlaufs gestützt durch die sehr leicht erfolgende Reaktion des 1-Methyl-3-phenylpyrazols **6a** mit dem Vilsmeier-Reagenz **2**. Wir stellten uns zu diesem Zweck das dazu notwendige **6a** auf unabhängigem Weg aus dem Pyrazol-4-carbaldehyd **5a** durch Oxidation mit Permanganat über die 1-Methyl-3-phenylpyrazol-4-carbonsäure und deren anschließende Decarboxylierung her.

Dieses 1-Methyl-3-phenylpyrazol **6a** reagierte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen glatt mit dem Vilsmeier-Reagenz in einer Ausbeute von 92% zu **4a**. Damit reichert sich das **6a** im obigen Reaktionsgemisch nicht an, sondern reagiert unmittelbar nach seiner Bildung zu **4a** weiter.

Neben dieser zu **4** führenden Reaktion läuft bei den Acetophenondimethylhydrazonen allerdings noch eine zweite Reaktion parallel dazu ab. Das Vilsmeier-Reagenz greift am Amino-*N* des Enhydrazins von **8** unter Bildung des *N,N*-Dimethyl-*N*-dimethylamino-*N*-[1-phenylethenyl]formamidinium-salzes **9** an (Schema 2, Gl. 3).

Beide Verbindungen **4** und **9** entstehen im Gemisch; sie lassen sich als Perchlorate durch fraktionierte Fällung voneinander trennen. Wir haben insgesamt die vier Acetophenondimethylhydrazone **8a–d** mit **2** umgesetzt. Die isolierten Ausbeuten beider Verbindungsarten lagen bei den **4a–d** zwischen 26–32%, bei den **9a–d** zwischen 21 bis 53% (Tab.1).

Für die endgültige Klärung des Reaktionsmechanismus gemäß Gl. 2 war es notwendig, die Rolle dieser Formamidiniumsalze **9** als eventuelle Zwischenprodukte bei der Bildung der Pyrazolcarbiminiumsalze **4** zu untersuchen; denn, wie am Beispiel von **9a** gezeigt wurde, entsteht dieses aus dem Acetophenondimethylhy-

Tab. 1 Charakterisierung der Verbindungen **4a–d** ^{a)}, der **9a–d** ^{a)} und der **5a–d**

Verb.	Fp. °C Lösungsm.	Ausb. (%)	Summenformel (Mol.-Gew.)	MS	Ber./Gef.		
					C	H	N
4a	255–259	30 ^{b)}	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₄	214,1([M] ⁺ –ClO ₄)	49,77	5,14	13,39
	Acetonitril	81 ^{c)}	(313,7)		49,74	5,12	13,38
4b	232–234,5	32 ^{b)}	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	228([M] ⁺ –ClO ₄)	51,30	5,54	12,82
	Methanol	76 ^{c)}	(327,8)		51,12	5,33	12,52
4c	156–158	31 ^{b)}	C ₁₄ H ₁₈ ClN ₃ O ₅	244,1([M] ⁺ –ClO ₄)	48,91	5,28	12,22
	Methanol	73 ^{c)}	(343,8)		48,22	5,14	11,85
4d	189–190	26 ^{b)}	C ₁₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₄	248,3([M] ⁺ –ClO ₄ -1)	44,84	4,34	12,07
	Methanol	75 ^{c)}	(348,2)		44,98	4,11	11,93
9a	134–137	34 ^{b)}	C ₁₃ H ₂₀ ClN ₃ O ₄		49,14	6,34	13,22
	Essigester	55 ^{d)}	(317,8)		49,16	6,31	13,24
9b	135–139	53 ^{b)}	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	232,16 ([M] ⁺ –ClO ₄)	50,68	6,68	12,67
	Methanol		(331,8)		50,77	6,61	12,56
9c	127–131	23 ^{b)}	C ₁₄ H ₂₂ ClN ₃ O ₅	248,1([M] ⁺ –ClO ₄)	48,34	6,38	12,08
	Essigester		(347,8)		48,43	6,44	12,08
9d	119–121	21 ^{b)}	C ₁₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	252,3([M] ⁺ –ClO ₄ -1)	44,33	5,44	11,93
	Essigester		(352,2)		44,35	5,31	11,68
5a	48,5–51	88	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O		70,95	5,41	15,04
	Methanol (bei –20 °C)		(186,2)		71,35	5,43	15,14
5b	91–94,5	90	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	201,08	71,98	6,04	13,99
	<i>n</i> -Hexan		(200,2)		71,69	5,93	13,88
5c	81–83	90	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂	217,1	66,65	5,59	12,96
	Methanol		(216,2)		65,96	5,59	12,66
5d	92	94	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	221,2	59,87	4,11	12,70
	<i>n</i> -Hexan		(220,7)		60,07	4,00	12,62

^{a)} Die R_f -Werte (Essigester) liegen bei den **9** bei 0, bei den **4** zwischen 0,55 und 0,6; ^{b)} Ausbeuten, isoliert aus den jeweiligen Reaktionsgemischen des Umsatzes aus den Acetophenondimethylhydrazonen **8a–d** und dem Vilsmeier-Reagenz **2**; ^{c)} Ausbeuten aus den Acetophenonmonomethylhydrazonen **1a–d** und **2**; ^{d)} Ausbeute durch Herstellung bei Raumtemperatur, siehe Vorschrift

drazon **8a** und dem Vilsmeier-Reagenz bereits bei 0 °C (und zwar allein und ohne Anteile von **4a**). Damit könnten die **9** potentielle Zwischenstufen bei der Bildung der **4** sein.

Zur Klärung dieser Frage wurde zum einen **9a** mit dem Vilsmeier-Reagenz unter den üblichen Reaktionsbedingungen behandelt und untersucht, ob und inwieweit es dabei zur Bildung des Pyrazolkörpers **4a** kommt. Das Reaktionsprodukt wurde als Perchlorat gefällt und anhand charakteristischer Signale im Protonenresonanzspektrum auf seine Zusammensetzung an möglicherweise entstandenem **4a** und unverändertem **9a** bestimmt. Dabei zeigte sich, daß zwar nach 1 h noch kein **4a** nachweisbar war, nach 2 h im Mittel aber immerhin 1,5% und nach 3 h sogar 6%.

Zum anderen wurde nun auch die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches aus der Reaktion des Acetophenondimethylhydrazons **8a** mit dem Vilsmeier-Reagenz ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt; und hier ergab sich nach 2 h Reaktionszeit im ebenfalls als Perchlorat isoliertem Produktgemisch ein Anteil an **4a** von 33% und nach 3 h von 38 und 40%.

Damit entsteht aus **8a** wesentlich mehr an **4a** als aus **9a**: der Unterschied beträgt ca. 30%.

Der weitaus größte Teil des Umsatzes **8a** → **4a** erfolgt mithin nach dem Reaktionsschema gemäß Gl. 2 (vgl. dazu auch die präparativ ermittelten Ausbeuten in

Tab. 1). **9a** spielt als Zwischenprodukt allenfalls eine untergeordnete Rolle, wobei allerdings offen bleibt, auf welchem Wege daraus **4a** entsteht.

Abschließend sei noch auf die Verdopplung der Protonensignale als Folge der Rotationsbehinderung der Formamidiniumstruktur in den Verbindungen vom Typ **9** hingewiesen (Tab. 5).

R. B. dankt Herrn Prof. Dr. H. Möhwald für die Möglichkeit zur Durchführung der präparativen Arbeiten an dem von ihm geleiteten Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung und für finanzielle Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Spektren wurden mit Spektrometern des Typs UNITY PLUS der Firma VARIAN bei 300 und 500 MHz, die Massenspektren mit einem AUTOSPEC der Firma MICROMASS aufgenommen.

N,N-Dimethyl-*N*-[1-methyl-3-phenyl-pyrazol-4-ylmethyl]ammoniumperchlorate **4a–d** aus Acetophenonmonomethylhydrazonen **1a–d** und dem Vilsmeier Reagenz **2** im Molverhältnis 1:2:2

(1 Mol **2** = 300 g aus 1 Mol POCl₃ + 2 Mol DMF). Jeweils 0,005 Mol der Acetophenonmonomethylhydrazone **1a–d** [3]

wurden in 1 ml DMF gelöst und 3,3 g (0,011 Mol) **2** zugefügt. Nach 3,5 stündigem Erwärmen auf 75 °C goß man das abgekühlte Reaktionsgemisch auf 8 g Eis, dem eine Lösung von 1,4 g (0,01 Mol) Natriumperchlorat \times H₂O in 2 ml Wasser beigelegt war. Dabei fielen **4a–d** sofort als Perchlorate aus. Nach 5-minütigem Rühren konnte die Lösung abgesaugt, und der feste Rückstand mit jeweils 2 ml Wasser, Ethanol und Ether gewaschen werden. Tab. 1, 2 und 4. Die Ausgangshydrazone **1c** und **1d** wurden wegen Zersetzlichkeit nicht destilliert, sondern sofort als Rohprodukte eingesetzt.

N,N-Dimethyl-*N*-methyl-*N*-[1-phenyl-ethylidenamino]formamidiniumperchlorat (**3a**) und *N,N*-Dimethyl-*N*-methyl-*N*-[1-(4-chlorphenyl)ethylidenamino]formamidiniumperchlorat (**3d**)

Zur Lösung von jeweils 1,48 g (0,01 Mol) **1a** und 1,83 g (0,01 Mol) **1d** in 2 ml DMF fügte man unter Eiskühlung langsam 3,45 g (0,0115 Mol) **2** hinzu und goß nach 20 Minuten die gerührte Lösung auf 16 g Eis plus einer Lösung von 2,1 g (0,015 Mol) NaClO₄ \times H₂O in 4 ml Wasser. Die Perchlorate **3a** und **3d** fielen sofort aus, die Mischung wurde 5 Minuten gerührt, die Lösung abgesaugt und der feste Rückstand mit jeweils 4 ml Wasser, Ethanol und Ether gewaschen. R_f (Essigester) = 0.

3a: Ausb. 2,29 g (0,0075 Mol) = 75%, *Fp.* 149–151 °C/Essigester + wenig Acetonitril. – ¹H-NMR (CD₃CN, 25 °C): =CH- (7,65, 1H); C₆H₅ (2': 7,93, 3': 7,52, 4': 7,61, 5H); CH₃ (2,47, 3H), NCH₃ (3,38, 3H), N(CH₃)₂ (3,13, 3,21, 6H).

C₁₂H₁₈ClN₃O₄ Ber.: C 47,45 H 5,97 N 13,84 (303,7) Gef.: C 47,48 H 5,89 N 13,65.

3d: Ausb. 2,54 g (0,0075 Mol) = 75%, *Fp.* 146–148 °C/Essigester + wenig Acetonitril. – ¹H-NMR (CD₃CN, 25 °C): =CH- (7,64, 1H); C₆H₄-Cl (2': 7,90, 3', 7,55–7,51, 4H); CH₃ (2,45, 3H); NCH₃ (3,37, 3H); N(CH₃)₂ (3,20, 3,11, 6H).

C₁₂H₁₇Cl₂N₃O₄ Ber.: C 42,61 H 5,07 N 12,43 (338,2) Gef.: C 42,72 H 4,98 N 12,24.

N,N-Dimethyl-*N*-phenyl-*N*-[1-phenyl-ethylidenamino]formamidiniumperchlorat (**3e**)

Acetophenonphenylhydrazon **1e** 0,84 g (0,004 Mol) wurden in 1 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung und Rührung 0,8 g (0,00266 Mol) **2** in 0,5 ml DMF (Überschuß von **1e** wegen Bildung eines Gemisches aus **3e** und **4e** beim Einsatz äquimolarer Mengen) innerhalb von 5 Minuten zugefügt. Die Reaktionslösung blieb bei Raumtemperatur unter gelegentlichem Rühren 4 Stunden stehen. Nach ihrem Eintragen in eine eiskühlte Lösung von 0,77 g (0,0055 Mol) NaClO₄ \times H₂O in 5 ml Wasser zerfiel die zuerst knetbare Masse beim Durcharbeiten nach 5 Minuten zu einem grauen, gut abtrennbaren Festprodukt, das man zuerst nach Absaugen der Lösung mit 1,5 ml Wasser wusch und danach zur Entfernung des Überschusses an **1e** mit insgesamt je 4 ml Ethanol und Ether mehrmals durcharbeitete. Die leicht gräulich gefärbte Substanz war bereits DC-rein. R_f (Essigester) = 0. Ausb. (bezogen auf **2**) 0,9 g = 0,00246 Mol = 92,4%, *Fp.* 110–113,5/Essigester. – ¹H-NMR (CD₃CN, 25 °C): =CH- (8,01, 1H); C₆H₅ (2': 7,97, 3': 7,54*, 4': 7,63, 5H); NC₆H₅ (2'': 7,41, 3'': 7,20*, 4'': 7,45, 5H) (die beiden mit * gekennzeichneten Signale sind austauschbar); CH₃ (2,25, 3H); N(CH₃)₂ (3,37, 3,30, 6H). C₁₇H₂₀ClN₃O₄ Ber.: C 55,81 H 5,51 N 11,49 (365,8) Gef.: C 55,60 H 5,39 N 11,33.

N,N-Dimethyl-*N*-[1-methyl-3-phenyl-pyrazol-4-ylmethyl]ammonium-perchlorat (**4a**), *N,N*-Dimethyl-*N*-[1-methyl-3-(4-chlorphenyl)-pyrazol-4-ylmethyl]ammonium-perchlorat (**4d**) und *N,N*-Dimethyl-*N*-[1,3-diphenyl-pyrazol-4-ylmethyl]ammonium-perchlorat (**4e**) durch Umsatz von **3a,d,e** mit **2** im Molverhältnis 1:1,15

Jeweils 0,001 Mol **3a,d,e** wurden in 0,2 ml DMF gelöst und 0,345 g (0,00115 Mol) **2** zugegeben. Nach 3,5 stündigem Erwärmen auf 75 °C und Eingießen des erkalteten Reaktionsgemischs auf 1,6 g Eis, dem eine Lösung von 0,21 g (0,0015 Mol) Natriumperchlorat \times H₂O in 0,4 ml Wasser beigelegt war, fielen die Perchlorate sofort aus. Sie wurden nach Absaugen der Lösung mit jeweils 0,4 ml Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und stimmten im DC und Schmelzpunkt mit den Produkten **4a,d,e** überein. Ausb. **4a**: 76,5%; **4d**: 78%; **4e**: 78%.

Versuch zur Überführung der **3a,d,e** in die Pyrazole **6a,d,e**

Jeweils 0,0005 Mol der **3a,d,e** wurden in 0,5 ml DMF gelöst, zur Gewährleistung vergleichbarer Bedingungen mit 0,00005 Mol (= 10 Mol%) Vilsmaier-Reagenz versetzt und die Mischung 3,5 Stunden auf 70 bis 75 °C erwärmt. Nach Abkühlung und Eintragen der jeweiligen Reaktionsmischung unter Eiskühlung in eine Lösung von 0,16 g (0,001 Mol) NaClO₄ \times H₂O in 1,5 ml Wasser schieden sich die Perchlorate ab. Nach Absaugen der Flüssiganteile und Waschen der Rückstände mit 1 ml Eiswasser und danach mit jeweils 0,5 ml Ethanol und Ether erwiesen sich die Festkörper nach DC und Schmelzpunkt als die Ausgangssubstanzen **3a** (*Fp.* roh 149–151 °C), **3d** (*Fp.* roh 135–149 °C), **3e** (*Fp.* roh 107–111 °C) mit einer Ausbeute von 73, 73 und 78%. Die sauren Filtrate von **3a,d,e** wurden zur Abscheidung der evtl. gebildeten Pyrazole **6a,d,e** leicht alkalisch gestellt: es kam zu keiner oder nur zu unwesentlicher Trübung.

1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure

4,0 g (0,0215 Mol) 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbaldehyd (**5a**) wurden in 12 ml Toluol gelöst und 3,4 g (0,0215 Mol) Kaliumpermanganat (entspricht dem 1,5-fachen der stöchiometrisch notwendigen Menge) in 70 ml Wasser und 30 ml 1n Natronlauge sowie 5 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als PTC hinzugefügt. Die auf 80 °C unter Rühren erwärmte Reaktionsmischung war nach 40 Minuten entfärbt. Man saugte das Mangandioxid ab, etherte die Lösung einmal aus und säuerte den wässrigen Anteil mit 2 ml Eisessig an. Dabei fiel die 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure zunächst voluminös aus, setzte sich aber nach 10 Minuten gut filtrierbar ab. Anschließend wurde mit 10 ml Wasser gewaschen. Ausb. 3,56 g = 0,0176 Mol = 82%. *Fp.* 215–218 °C/Methanol. Eine Analyse der Substanz war nicht notwendig, ihre Identität ergab sich aus der Überführung zum Pyrazol **6a**.

1-Methyl-3-phenylpyrazol (**6a**)

1,52 g (0,0075 Mol) 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbonsäure wurden unter Stickstoff ohne Lösungsmittel auf 240 bis 260 °C erhitzt, bis nach 1 Stunde die Gasentwicklung weitgehend beendet war. Die beim Abkühlen erstarrte Masse nahm man in 10 ml Ether auf, wusch die Lösung zuerst mit 0,1

normaler Natronlauge, dann mit Wasser, trocknete sie mit Calciumchlorid und sublimierte die Substanz anschließend bei 12 mm Hg (155 °C Badetemp.). Ausb. 1,1 g = 0,00695 Mol = 92,7%, *Fp.* 53–55,4 °C/*n*-Hexan. – ¹H-NMR (CD₃CN, 25 °C): -CH= Pos. 4 (6,59, 1H); =CH- Pos. 5 (7,51, 1H); C₆H₅- (2': 7,80, 3': 7,40, 4': 7,29, 5H); CH₃ (3,89, 3H).

N,N-Dimethyl-*N*-[1-methyl-3-phenyl-pyrazol-4-ylmethyl] ammonium perchlorat (**4a**) aus 1-Methyl-3-phenyl-pyrazol (**6a**) und **2**

0,346 g (0,00219 Mol) **6a** wurden in 1 ml DMF gelöst und 0,99 g (0,0033 Mol) **2** zugefügt. Man erwärmte das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf 70–75 °C und trug es danach in ein Gemisch aus 0,46 g (0,0033 Mol) Natriumperchlorat × H₂O in 1 ml Wasser und 5 g Eis ein. Die abgeschiedene Substanz wurde auf der Fritte gesammelt und mit 1 ml Wasser gewaschen. Das Produkt war gemäß DC, *Fp.* (248–254 °C) und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit **4a**. Ausb. 0,63 g = 0,002 Mol = 92%. **6a** wurde derart auch bereits bei 4-tägigem Stehen mit **2** bei Raumtemperatur in 72%iger Ausbeute in **4a** überführt.

N,N-Dimethyl-*N*-[1-methyl-3-subst.-pyrazol-4-ylmethyl] ammonium-perchlorate (**4a–d**) und *N,N*-Dimethyl-*N*-dimethylamino-*N*-[1-phenyl-ethenyl]formamidiniumperchlorate **9a–d** im Gemisch aus **8a–d** und **2**

Jeweils 0,02 Mol der Acetophenondimethylhydrazone **8a,b,c,d** [4] wurden in 4 ml wasserfreiem DMF gelöst oder aufgeschlänmt und innerhalb von zwei bis drei Minuten 13,2 g (0,044 Mol) **2** tropfenweise zugefügt (gelinde Wärmetönung). Danach hielt man die jeweilige Reaktionslösung für 4 h zwischen 60 und 80 °C und arbeitete die derart vorliegenden Reaktionsgemische aus **4** und **9** wie folgt auf.

Isolierung der Verbindungen **4a–d**

Nach Abkühlung wurde das jeweilige Reaktionsgemisch auf je 10 g Eis gegossen und die klare Lösung in eine Lösung aus 6,0 g (0,043 Mol) Natriumperchlorat × H₂O in 3 ml Wasser unter Eiskühlung eingebracht. Nach spätestens 1 Minute fielen die Verbindungen **4** als kräftige Niederschläge aus, die man nach 5 Minuten scharf absaugte und danach zur Entfernung von NaClO₄ mit 5 ml Wasser in zwei Portionen und zur schnelleren Trocknung mit jeweils 1 ml Ethanol und Ether wusch. Zur Abtrennung anhaftender **9**-Anteile wurden die Produkte jeweils zweimal mit je 15 bis 20 ml Essigester ausgekocht und die Lösungen von den schwer löslichen **4** abgesaugt. Eventuell noch anhaftendes NaClO₄ ließ sich durch Auflösen von **4** in wenig warmem Acetonitril, Absaugen vom nicht löslichen NaClO₄ und anschließendem Einengen der Lösung zur Trockne entfernen (Daten siehe Tab. 1,2,4).

Isolierung der Verbindungen **9a–d**

Die jeweiligen wässrigen Filtrate wurden nach der Abtrennung der **4** unter Eiskühlung solange portionsweise mit Wasser verdünnt, solange noch eine Trübung beim Eintropfen auftrat (im allgemeinen 15 bis 40 ml). Im Laufe der nächsten 3 bis 4 Stunden verfestigten sich die zunächst häufig schmierig angefallenen Massen zu braunen Produkten, die sich gut absaugen ließen. Nach dem Waschen mit 5 ml Wasser und

anschließender Trocknung wurde das jeweilige Produkt zur Aufhellung zunächst mit wenig Essigester bei Raumtemperatur 0,5 h gerührt, die Lösung abgesaugt und der Rückstand anschließend in mehreren Portionen solange heiß mit Essigester ausgezogen, bis das gesamte, dabei verflüssigte Produkt gelöst war; im allgemeinen waren dafür insgesamt etwa 100 ml Lösungsmittel nötig. Die vereinigten Lösungen engte man auf ein Volumen von 10 bis 15 ml ein und trennte die kristallisierten Produkte durch Absaugen der Lösung ab. Analytische Werte in Tab. 1 und 5. Weitere Anteile beider Substanzen **4** und **9** ließen sich durch Sc-Trennung der vereinigten Mutterlaugen und Extrakte an Kieselgel (100 bis 200 μ) mit Essigester als Laufmittel gewinnen. Die Einheitlichkeit beider Produkte **4** und **9** läßt sich im DC an Kieselgel 60 (Merck) mit Essigester als Laufmittel leicht feststellen: die Verbindungen **9** bleiben am Startpunkt, die R_f-Werte der **4** liegen zwischen 0,55 und 0,6.

1-Methyl-3-phenyl-pyrazol-4-carbaldehyde **5a–d**

0,005 Mol der **4a–d** wurden in 15 ml gesättigter wässriger Natriumbikarbonatlösung aufgeschlänmt, mit 100 ml Ether überschiedet und 3 h bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Danach trennte man die Etherlösung ab, etherte die Bikarbonatlösung noch einmal aus, wusch die vereinigten Etherlösungen mit wenig Wasser, trocknete danach mit Magnesiumsulfat, filtrierte und entfernte den Ether (Daten siehe Tab. 1,3 und 6).

N,N-Dimethyl-*N*-dimethylamino-*N*-[1-phenyl-ethenyl]formamidinium-perchlorat (**9a**) ohne Anteile von **4a** aus **8a** und **2** bei Raumtemperatur

2,92 g (0,018 Mol) Acetophenondimethylhydrazon **8a** wurden in 3 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung 7,6 g (0,0254 Mol) **2** innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Die Reaktionslösung blieb 4,5 Stunden bei Raumtemperatur stehen und wurde anschließend auf 20 g Eis gegossen, dem eine Lösung von 3,8 g (0,027 Mol) Natriumperchlorat × H₂O in 3 ml Wasser beigefügt war. Das zuerst milchig und honigartig anfallende Produkt verfestigte sich innerhalb der nächsten 30 Minuten und blieb auf dem Hirschtrichter körnig zurück. Es war in dieser Form bereits DC-rein, enthielt kein **4a** und ergab eine Ausbeute von 3,17 g (0,00996 Mol), 55,33%.

¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Zusammensetzung des Rohsubstanzgemisches aus **9a** und **4a** nach der Reaktion von **8a** mit **2**

0,21 g (0,0013 Mol) Acetophenondimethylhydrazon (**8a**) wurden in 0,5 ml DMF gelöst, unter Kühlung 0,9 g (0,003 Mol) Vilsmeier-Reagenz zugetropft, das Gemisch auf 80 °C erwärmt und dabei 2 bzw. 3 h belassen. Nach dem Abkühlen goß man die Reaktionslösung auf 10 g Eis plus 0,56 g (0,004 Mol) Natriumperchlorat × H₂O. Das Gemisch der Perchlorate schied sich sofort ab, wurde nach 10–20 Minuten abgesaugt, mit 1 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Für die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Zusammensetzung in CD₃CN eigneten sich für die Verbindung **4a** besonders die Signale bei 8,52, 4,06 sowie 3,65 (Tab. 4) und für die Verbindung **9a** die vier Signale der Methylengruppe von 6,11 bis 5,40, die drei Signale der CH₃-Gruppen der *N,N*-Dime-

Tab. 2 ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen der Perchlorate **4a–d** in $\text{CD}_3\text{CN}^{\text{a}}$ (ppm)

Verb.	C-a	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	NCH_3	OCH_3	CH_3
4a	162,0	158,7	109,8	137,8	130,9	130,4	130,1	130,8	51,1,44,0	40,6		
4b	162,0	158,7	109,7	137,8	128,0	130,7 ^{b)}	130,3 ^{b)}	141,1	51,0,43,9	40,6		21,3
4c	162,0	158,5	109,7	137,7	123,2	131,8	115,5	162,0	51,0,43,9	40,6	56,1	
4d	161,9	157,4	109,9	137,9	129,7	131,9 ^{b)}	130,2 ^{b)}	136,5	51,1,44,0	40,7		

^{a)} In DMSO trat schon während der Messung weitgehende Hydrolyse zu **5a–d** ein. ^{b)} Zuordnung nicht sicher, Werte können vertauscht werden.

Tab. 3 ^{13}C -NMR-chemische Verschiebungen der Verbindungen **5a–d** in DMSO_{D_6} (ppm)

Verb.	$\text{CH}=\text{O}$	C-3	C-4	C-5	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	NCH_3	OCH_3	CH_3
5a	184,4	151,7	120,3	137,8	131,7	128,4 ^{a)}	128,5 ^{a)}	128,7	39,1		
5b	184,3	151,7	120,2	137,6	128,9	129,0	128,3	138,1	39,0		20,8
5c	184,3	151,4	120,1	137,9	124,1	129,7	113,8	159,7	39,0	55,2	
5d	184,3	150,1	120,5	138,8	130,7	130,1 ^{a)}	128,5 ^{a)}	133,5	39,1		

^{a)} Zuordnung nicht sicher, Werte können vertauscht werden.

Tab. 4 ^1H -NMR-chemische Verschiebungen der Verbindungen **4a–d** in CD_3CN (ppm)

Verb.	$\text{HC}=\text{N}$	Pos. 5	Aromatenprotonen	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	NCH_3	H_3CO	CH_3
4a	8,25 ^{a)}	8,52 ^{a)}	7,55–7,60	3,65, 3,57	4,06		
4b	8,24 ^{a)}	8,50 ^{a)}	m 7,37, o 7,47	3,64, 3,56	4,04		2,43
4c	8,23 ^{a)}	8,50 ^{a)}	m 7,09, o 7,51	3,65, 3,56	4,04	3,86	
4d	8,23 ^{a)}	8,52 ^{a)}	7,57	3,65, 3,57	4,05		

^{a)} Zuordnung von $\text{HC}=\text{N}$ und Pos. 5 nicht sicher, Werte können vertauscht werden.

Tab. 5 ^1H -NMR-chemische Verschiebungen der Verbindungen **9a** und **c** in CD_2Cl_2 , **9b** und **d** (ppm)

Verb.	$=\text{CH}^{\text{a)}$	Aromatenprotonen	$=\text{CH}_2^{\text{a)}$	$\text{N}(\text{CH}_3)_2^{\text{a)}$	$\text{NCH}_3^{\text{a)}$	OCH_3
9a (–25 °C)	8,35, 7,68	7,59–7,45	6,14, 5,83, 5,69, 5,52	3,61, 3,48, 3,47, 3,05	2,63, 2,50	
Intensität	1H	5H	2H	6H	6H	
9a ^{b)} (+25 °C)	8,23, 7,67	7,57–7,58, 7,46–7,48	6,11, 5,85, 5,54, 5,40	3,53, 3,32 ^{c)} , 2,96	2,59, 2,47	
9c (+25 °C)	8,30, 7,63	7,47–7,44, 6,97, 6,95	5,97, 5,68, 5,52, 5,38	3,60, 3,46 ^{c)} , 3,07	2,63, 2,53	3,83
Intensität	1H	4H	2H	6H	6H	
9b ^{d)}						
9d ^{d)}						

^{a)} Verdopplung der Signale als Folge der Rotationsbehinderung der Formamidin-Gruppierung; ^{b)} In CD_3CN ;

^{c)} Die hohe Intensität zeigt, daß hier zwei Signale enthalten sind, die bei der Meßtemperatur von 25 °C noch nicht aufspalten, vgl. dazu **9a**; ^{d)} Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **9b** und **9d** zeigten bei 25 °C in DMSO_{D_6} alle den Verbindungen **9a** und **c** entsprechenden Signale. Sie sind aber stark verbreitert, so dass ihre genaue Lage nicht angegeben werden kann. Tieftemperspektren wurden hier nicht aufgenommen.

Tab. 6 ^1H -NMR-chemische Verschiebungen der **5a–d** in DMSO_{D_6} (ppm)

Verb.	$\text{HC}=\text{O}$	Pos.5	Aromatenprotonen	NCH_3	H_3CO	CH_3
5a	9,86	8,50	<i>m,p</i> 7,41–7,48, <i>o</i> 7,81	3,95		
5b	9,84	8,48	<i>o</i> 7,26 ^{a)} , <i>m</i> 7,70 ^{a)}	3,94		2,35
5c	9,83	8,47	<i>m</i> 7,01, <i>o</i> 7,80	3,93	3,80	
5d	9,85	8,54	<i>m</i> 7,51 ^{a)} , <i>o</i> 7,88 ^{a)}	3,95		

^{a)} Werte für *o*- und *m*-Position sind austauschbar.

thylcarbiminiumgruppe von 3,53 bis 2,96 sowie die beiden Sig-nale bei 2,59 und 2,47 ppm (Tab. 5). Daraus ergaben sich nach 2 h Reaktionszeit bei einer Gesamtausbeute von 78% ein Anteil an **4a** von 33% und nach 3 h bei einer Gesamtausbeute von 83 und 85% ein Anteil von 38 und 40% (als Mittelwert wurde ein Mol-Gew. von 315 zugrunde gelegt). Artfremde Signale waren maximal 10% vorhanden.

¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Zusammensetzung des Rohsubstanzgemisches aus 9a und 4a nach der Reaktion von 9a mit 2

0,11 g (0,00035 Mol) **9a** wurde in 1,5 ml DMF gelöst, 0,24 g (0,0008 Mol) Vilsmeier-Reagenz unter Kühlung zugegeben, das Gemisch auf 80 °C erwärmt, dabei die jeweilige Zeit belassen und nach Abkühlung auf 2,7 g Eis und 0,14 g (0,001 Mol) Natriumperchlorat × H₂O gegossen. Die Perchlorate schieden sich sofort ab, wurden abgesaugt, mit 0,3 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung (siehe vorstehenden Versuch) ergab für **4a** nach 2 h Reaktionszeit eine Ausbeute von 1,23 bzw. 1,66 und nach 3 h im Mittel 6%. Die Gesamtausbeute lag hier zwischen 82 und 87%, der Anteil an artfremden Signalen zwischen 2 und 3%.

Röntgeneinkristallstrukturdaten

9a: Monokline Raumgruppe P 2₁/c (Nr. 14), Gitterkonstanten a = 11,956(2)Å, b = 11,552(2)Å, c = 12,209(2)Å, β = 107,90(3)°, V = 1604,63Å³, Z = 4, R(F) = 0,067, R_w(F)² = 0,2165. Parameter für die Datensammlung: farblose Nadeln 0,1 × 0,1 × 0,5 mm; Wellenlänge: Mo K_α-Strahlung (λ = 0,71073 Å); μ: 2,60 cm⁻¹; Diffraktometer: Enraf-Nonius Turbo CAD 4; Scan mode: ω/2θ; T_{Messung}: 293° K; 2θ_{max}: 60°; N_(hkl): 1490; Kriterium für I_o: I > 2σ(I_o); N_{Parameter}: 271; Programme: SHELXS-86 [5]; SHELXL-93 [6].

5a: Triklone Raumgruppe P₁ (Nr. 2); Gitterkonstanten a = 9,665(2) Å; b = 10,074(2) Å; c = 11,365 (2) Å; α = 86,43(3)°; β = 69,98(3)°; γ = 71,81(3)°; V = 986,50 Å³; Z = 4; R(F) = 0,0361; R_w(F)² = 0,1097.

Parameter für die Datensammlung: farblose Würfel 0,25 × 0,25 × 0,30 mm; Wellenlänge: Mo K_α-Strahlung (λ = 0,71073 Å); μ: 0,80 cm⁻¹; Diffraktometer: Enraf-Nonius Turbo CAD 4; Scan mode: ω/2θ; T_{Messung}: 293° K; 2θ_{max}: 60°; N_(hkl): 1820; Kriterium für I_o: I_o > 2σ(I_o); N_{Parameter}: 334; Programme: SHELXS-86 [5]; SHELXL- 93 [6].

Literatur

- [1] M. A. Kira, Z. M. Nofal, K. Z. Gadalla, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4215
- [2] R. A. Pawar, A. P. Borse, *J. Indian Chem. Soc.* **1989**, 66, 203
- [3] S. Seltzer, F. T. Dunne, *J. Am.Chem. Soc.* **1965**, 87, 2629; G. Adembri, P. Sarti-Fantoni, E. Belgodere, *Tetrahedron* **1966**, 3156; Maria J. V. de Oliviera Baptista, A. G. M. Barrett, D. H. B. Barton, M. Girijavallabhan, R. C. Jennings, J. Kelly, W. J. Papadimitriou, J. V. Turner und N. A. Usher, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1491
- [4] G. R. Newkome, D. L. Fishel, *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 677
- [5] G. M. Sheldrick, *Annealing in SHEL X-90, Direct Methods for Large Structures, Acta Crystallogr. A46* **1990**, 467
- [6] G. M. Sheldrick, a programm for refining crystal structures, University of Göttingen, Germany 1993

Korrespondenzanschrift:

Dr. sc. nat. Rainer Brehme

Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung

Abt. Grenzflächen

D-14424 Potsdam

Fax: Internat. code(0)331-567-9202

e-Mail: KRESSLER@mpikg-golm.mpg.de