

4-Amino-1-arylpirazole durch *Thorpe*-Cyclisierung

Von

Karl Gewalt und Osmar Calderon

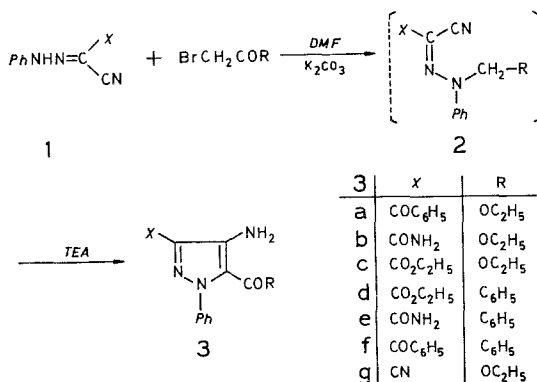
Sektion Chemie, Technische Universität Dresden,
Deutsche Demokratische Republik

(Eingegangen am 11. Oktober 1976)

4-Amino-1-arylpirazoles by Thorpe Cyclization

α -Arylhydrazonitriles **1** react with α -halogen carbonyl compounds in presence of K_2CO_3 to yield substituted 4-amino-1-aryl-pyrazoles **3**. Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines, pyrazolo[4,3-*d*]oxazinones and substituted 4-aminopyrazolecarboxylic acids can be obtained from **3**; the carboxyl group in the 5-position can be removed.

Wie wir bereits zeigen konnten, läßt sich die Alkylierung bestimmter sek. Enaminonitrile mit α -Halogencarbonylverbindungen, gekoppelt mit einer basenkatalysierten Cyclisierung, zur Darstellung von subst. Aminoazolen heranziehen¹. Inzwischen ist, unabhängig von uns, dieser Syntheseweg auch von *Gompper* und Mitarb. angegeben worden².



Das veranlaßt uns zur Publikation eigener Ergebnisse über eine ebenfalls i. c.² erwähnte Aminopyrazolsynthese, die wir bereits in einem Patent dargelegt haben³.

Tabelle 1. 4-Aminopyrazole (3)

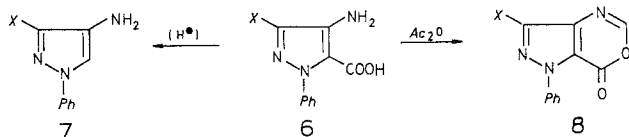
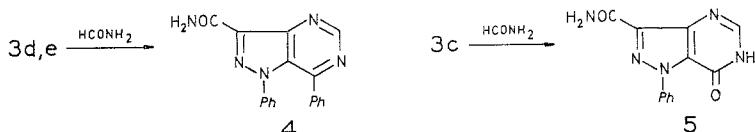
3	Schmp., °C	Ausb., %	Formel	Analysen, Ber./Gef. C H N	IR (KBr), cm ⁻¹ CO NH	UV (EtOH) λ _{max} [nm] (log ε)
a	140—142 (MeOH)	88	C ₁₉ H ₁₇ O ₃ N ₃	68,05 5,11 12,53 68,15 5,09 12,61	1725 3520 1650 3400	248 (4,29) 362 (3,89)
b	194—196 (PrOH)	60	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	56,93 5,15 20,43 57,15 5,20 20,50	1700 3470, 3460 1680 3370, 3190	235 sh (4,17) 330 (4,01)
c	91—92 (EtOH)	70	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄	59,39 5,65 13,86 58,92 5,66 13,80	1730 3515 1715 3410	240 sh (4,08) 329 (3,86)
d	170—172 (EtOH)	80	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃	68,05 5,11 12,53 67,88 5,09 12,31	1705 3510 1640 3395	235 (4,53) 369 (3,93)
e	189—190 (EtOH)	80	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂	66,65 4,61 18,29 66,57 4,71 18,02	1685 3590, 3455 1640 3360, 3200	230 sh (4,50) 373 (3,95)
f	134—136 (EtOH)	68	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	75,19 4,66 11,44 75,00 4,81 11,70	1650 3500 1620 3380	254 (4,52) 386 (3,98)
g	120—122 (PrOH)	86	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂	60,93 4,72 21,87 60,71 4,99 22,15	1705 3460 CN 2240 3365	229 sh (4,11) 322 (3,97)

Alkyliert man die Phenylhydrazono-cyanessigsäurederivate und -cyanketone **1** mit Bromessigester oder Phenacylbromid in Dimethylformamid (*DMF*) unter Zusatz von K_2CO_3 bei $90-140^\circ$, so erhält man in einer Eintopfreaktion die 4-Amino-1-phenylpyrazole **3**. Ein Zusatz von Triäthylamin während der Reaktion erhöht die Ausbeute (s. Tab. 1).

3 entsteht auch bei 5–8 min. Erhitzen der Kaliumsalze von **1** (erhältlich mit KOH in Äthanol) mit den Halogenverbindungen in *DMF*, aber mit z. T. geringeren Ausbeuten. Eine Isolierung der intermediären, N-alkylierten Nitrile gelang uns nicht, sie ist hier präparativ auch nicht notwendig.

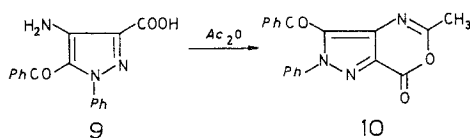
Die bekannten 4-Aminopyrazolsynthesen beruhen meist auf der Reduktion von 4-Nitro-, Nitroso- oder Arylazo-pyrazolen, z. T. auch auf der Aminolyse von Halogenpyrazolen; eine direkte Cyclisierung findet sich unter ihnen jedoch nicht⁴.

Die Struktur **3** geht eindeutig aus den Spektren und dem chemischen Verhalten — so auch aus der Diazotierbarkeit — hervor. Als o-Aminoester und -ketone können die Pyrazole **3** in bekannter Weise Folgereaktionen unterworfen werden, insbesondere der Darstellung von kondensierten Pyrazolen, die auf anderem Wege nur schwer zugänglich sind.



6-8	X
a	COC_6H_5
b	$CONH_2$
c*	$COOH$

* **8c** nicht erhältlich



Bei der Behandlung von **3 d** mit Formamid⁵ entsteht das subst. Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin **4**⁶. Die 3-Äthoxycarbonylgruppe nimmt am Ringschluß nicht teil, sie wird aber in die Amidgruppe umgewandelt.

Das läßt sich durch Verseifung zur 4 entsprechenden Carbonsäure nachweisen wie auch dadurch, daß 4 aus 3 e und Formamid entsteht. Analog ist auch die Reaktion von 3 c mit Formamid zum Pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidinon 5 zu formulieren, obgleich hier die isomere (2-phenylsubstituierte) Struktur nicht ausgeschlossen ist.

Die aus den Estern 3 a, b erhältlichen subst. 4-Aminopyrazol-5-carbonsäuren 6 a, b kondensieren sich mit Acetanhydrid zu den 1-Phenyl-pyrazolo[4,3-*d*]oxazinonen 8 a, b⁷. Die aus 3 c dargestellte Dicarbonsäure 6 c blieb von Acetanhydrid unangegriffen. Besonders glatt kondensiert sich die aus dem Ester 3 d erhältliche subst. 4-Aminopyrazol-3-carbonsäure 9 mit Acetanhydrid zum 2-Phenylpyrazolo-oxazinon 10.

Die Entfernung der 5-Carboxylgruppe bereitet keine Schwierigkeiten. Die o-Aminosäuren 6 a—c spalten in Gegenwart von H₃PO₄ oder HCl bei 100° CO₂ ab zu den 4-Aminopyrazolen 7 a—c mit freier 5-Stellung. Dagegen gelang eine Decarboxylierung der subst. 4-Aminopyrazol-3-carbonsäure 9 nicht.

Der Fa. VEB Chemiekombinat Bitterfeld danken wir für die finanzielle Unterstützung.

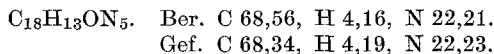
Experimenteller Teil

4-Amino-1-phenyl-pyrazole 3 (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

10 mMol Phenylhydrazononitril 1⁸ werden in 15—20 ml absol. DMF unter Zusatz von 20 mMol wasserfr. gepulv. K₂CO₃ mit 10 mMol Phenacylbromid 2 Stdn. bei 120° bzw. mit 15—20 mMol Bromessigsäureäthylester 2 Stdn. bei 130° gerührt. Anschließend wird bei 90° 1 ml Triäthylamin zugetropft und bei dieser Temp. noch 1 Stde. gerührt. Nach dem Erkalten rührt man in das 8fache Volumen Eiswasser ein, läßt 2—4 Stdn. stehen und saugt ab (Tab. 1).

1,7-Diphenyl-3-carbamoyl-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin (4)

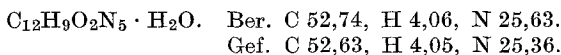
5 mMol 3 d oder 3 e erhitzt man in 10 ml Formamid unter Zusatz einiger Tropfen Acetanhydrid 2½ Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt. Ausb. 1,1 g (68%), Schmp. 259—261° (aus Propanol). UV (EtOH): 327 nm.



1-Phenyl-3-carbamoyl-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-on (5)

1,5 g 3 c werden, wie für 4 angegeben, umgesetzt. Das Rohprodukt erhitzt man noch 1 Stde. in 6 ml HCOOH und saugt nach dem Erkalten ab. Ausb. 0,9 g (70%), Schmp. 358—360°.

UV (EtOH): 302 nm.



4-Aminopyrazolcarbonsäuren 6 und 9 (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

5 mMol Aminopyrazolcarbonsäureester **3 a–d** kocht man in 15–20 ml 20proz. Äthanol. KOH 5–15 Min., so daß sich eine Probe in Wasser klar löst. Dann wird mit 25 ml Wasser verdünnt und schwach angesäuert. Gegebenenfalls engt man vorher im Vak. etwas ein.

6 a (aus **3 a**): Ausb. 75%, Schmp. 185–187° (aus Propanol).
IR (KBr): NH 3490, 3380, CO 1690, 1650 cm⁻¹.

C₁₇H₁₃N₃O₃. Ber. C 66,44, H 4,26, N 13,28.
Gef. C 65,77, H 4,37, N 13,20.

6 b (aus **3 b**): Ausb. 80%, Schmp. 186–188° (aus Äthanol).
C₁₁H₁₀N₄O₃*.

6 c (aus **3 c**): Ausb. 80%, Schmp. 197–199° (aus Äthanol).
IR (KBr): NH 3520, 3410, CO 1720 cm⁻¹.
C₁₁H₉N₃O₄*.

9 (aus **3 d**): Ausb. 85%, Schmp. 192–194° (aus Äthanol).
IR (KBr): NH 3500, 3380, CO 1705 cm⁻¹.

C₁₇H₁₃N₃O₃. Ber. C 66,44, H 4,26, N 13,68.
Gef. C 66,48, H 4,32, N 13,48.

(4-Amino-1-phenyl-3-pyrazolyl)-phenylketon (7 a)

1 g **6 a** wird in einem Gemisch von 12 ml n-Propanol und 1 ml konz. HCl 15 Min. erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 20 ml Wasser und macht schwach alkalisch. Ausb. 0,7 g (80%), Schmp. 129–131°.

IR (KBr): NH 3450, 3315, CO 1650 cm⁻¹.

C₁₆H₁₃N₃O. Ber. C 72,98, H 4,98, N 15,96.
Gef. C 73,26, H 5,02, N 15,82.

4-Amino-1-phenyl-3-pyrazol-carbonsäureamid (7 b)

1,2 g **6 b** wird in 10 ml konz. H₃PO₄ im sied. Wasserbad bis zur Lösung und Beendigung der CO₂-Entwicklung erwärmt (etwa 30 Min.). Nach Verdünnen mit Wasser neutralisiert man in der Kälte, saugt ab und wäscht mit Na₂CO₃-Lösung. Ausb. 0,7 g (70%), Schmp. 189–191° (aus Propanol).

C₁₀H₁₀N₄O*.

4-Amino-1-phenylpyrazol-3-carbonsäure (7 c)

1 g **6 c** wird in 8 ml H₃PO₄, wie vorstehend angegeben, decarboxyliert. Das verdünnte Reaktionsgemisch wird abgestumpft, wenn die Fällung ausbleibt. Ausb. 0,6 g (75%), Schmp. 223–225° (aus Wasser).

C₁₀H₉NO₂₃*.

Pyrazolo[4,3–d][1,3]oxazin-7-one (8, 10) (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

1 g **6** bzw. **9** erhitzt man in 6–8 ml Ac₂O 2 Stdn. unter Rückfluß, engt gegebenenfalls im Vak. ein und saugt ab. Das Rohprodukt wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen.

* Die Analyse (CH, N) bestätigt die angegebene Summenformel.

8 a: Ausb. 0,7 g, Schmp. 204—206° (Eisessig).

IR (KBr): CO 1780, 1670 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 68,87, H 3,96, N 12,68.
Gef. C 67,68, H 3,98, N 12,34.

8 b: Ausb. 0,6 g, Schmp. 195—197° (Propanol).

IR (KBr): CO 1795, 1720 cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3^*$.

10: Ausb. 0,9 g, Schmp. 272—274° (*DMF*).

IR (KBr): CO 1800, 1670 cm^{-1} .

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3^*$.

Literatur

- ¹ K. Gewalt und G. Heinhold, Mh. Chem. **107**, 1413 (1976).
- ² R. Gompper und H. U. Wagner, Angew. Chem. **88**, 389 (1976).
- ³ K. Gewalt, O. Calderon und H. J. Jänsch, DDR-Pat. 113 359 (1975); Chem. Abstr. **84**, 135647 (1976).
- ⁴ R. Fusco, Pyrazoles; The chemistry of heterocyclic compounds (*A. Weißberger*, Hrsg.), Vol. 22. New York: Interscience Publishers, 1967; *A. N. Kost* und *I. I. Grandberg*, Advances in heterocyclic chemistry (*A. R. Katritzky*, Hrsg.) **6**, 347. New York: Academic Press, 1966.
- ⁵ Vgl. z. B. P. Schmidt und J. Druey, Helv. chim. Acta **39**, 986 (1956).
- ⁶ Vgl. R. A. Long, J. F. Gerster und L. B. Townsend, J. Heterocycl. Chem. **1970**, 863.
- ⁷ Vgl. die Darstellung von Pyrazolo[3,4-*d*]oxazinonen: C. C. Cheng und R. K. Robins, J. org. Chem. **23**, 191 (1958).
- ⁸ E. Enders, in: Methoden der org. Chemie (*Houben-Weyl*), 4. Aufl., Bd. X/3, S. 490. Stuttgart: G. Thieme, 1966.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. K. Gewalt

Sektion Chemie

Technische Universität Dresden

Mommsenstraße 13

DDR-8027 Dresden

Deutsche Demokratische Republik