

## Beiträge zur Chemie von Pyrazolylalkinen

### 2. Mitteilung über Pyrazole [1]

Gottfried Heinisch\*, Wolfgang Holzer und Claudia Obala

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 20. Mai 1987. Angenommen 10. Juni 1987)

*On the Chemistry of Pyrazolylalkines; Pyrazoles II.*

Palladium-catalyzed reactions of 1-benzoyl-4-iodopyrazole (**2a**) with mono-substituted acetylenes **3a**, **3b** and **3c** in triethylamine solution provide convenient access to the cross-coupled products **4a**, **4b** and **4c**. The 4-ethinylpyrazoles **5a** and **7** obtained after methanolytic removal of the protecting groups are transformed conveniently into the ketones **6a** and **8** by means of Hg(II)-mediated hydration.

(*Keywords: 1-Benzoyl-4-ethinylpyrazoles; 4-Ethinylpyrazoles; Pd-assisted cross-coupling reactions; 4-Pyrazolylketones*)

#### Einleitung

Gegenüber früheren Verfahren zur Synthese von 4-alkinylsubstituierten Pyrazolen [2], die u. a. als Edukte für Verbindungen mit Alkohol-Dehydrogenase-inhibierender Wirkung [3] Interesse beanspruchen, besticht die von Tolf u. Mitarb. kürzlich vorgeschlagene Methode [3] schon angesichts der vergleichsweise bequem erzielbaren guten Ausbeuten. Hier berichten wir über eine Vereinfachung dieses Verfahrens, die es gestattet, die Pd-katalysierte Verknüpfung des C-4 eines Pyrazolsystems mit monosubstituierten Alkinen unter Vermeidung des Einsatzes der 2,4,6-Trimethylbenzoylschutzgruppe vorzunehmen. Darüber hinaus werden in Fortsetzung früherer Bemühungen um die Synthese von 4-Pyrazolylketonen [1] Versuche zur Hg(II)-katalysierten Hydratisierung von 4-alkinylsubstituierten 1H-Pyrazolen mitgeteilt.

#### Ergebnisse und Diskussion

Der Austausch von Jod im 4-Jodpyrazol (**1a**) gegen eine Alkinylgruppe erfordert gemäß [3] Schutz des Pyrazol-N1 durch einen Aroylrest, der unter dem Einfluß des als Lösungsmittel und Säurefänger angewand-

ten Diethylamins ausreichende Stabilität aufweist; Benzoyl- bzw. 2-Methylbenzoyl-Schutzgruppen eignen sich hier nicht, da unter den Reaktionsbedingungen Aminolyse eintritt.

Wir fanden, daß auch 1-Benzoyl-4-jodpyrazol (**2 a**), das wir aus **1 a** und Benzoylchlorid bequem mit 80% Ausbeute erhielten, als Edukt für derartige Pd-katalysierte „cross-coupling“-Reaktionen eingesetzt werden kann\*, wenn Triethylamin anstelle von Diethylamin als Reaktionsmedium gewählt wird. Unter diesen Bedingungen gelingt es, **2 a** glatt in die neuen Alkynylpyrazolderivate **4 a**, **4 b** und **4 c** überzuführen. Verlust der Benzoylschutzgruppe wird nur im Fall der Reaktion von **2 a** mit 2-Propin-1-ol beobachtet: Hier isoliert man in praktisch quantitativer Ausbeute eine Verbindung  $C_{10}H_8O_2$ , die anhand der spektroskopischen Daten und der Überführung in 2-Oxopropylbenzoat (**10**) [5] (mittels Hg(II)-Methoxytrifluorborat unter nachfolgender Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure [6]) als Propargylbenzoat (**9**) [7] identifiziert wurde. Daß nicht auch im Fall der Reaktion von **2 a** mit 2-Methyl-3-buten-2-ol (**3 b**) Alkoholyse eintritt, ist wohl auf sterische Hinderung zurückzuführen.

1-Tosyl-4-jodpyrazol (**2 c**), dessen Darstellung aus **1 a** in 92%iger Ausbeute gelingt, reagiert im Gegensatz zur Bromverbindung **2 d** unter der Einwirkung von Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid/Kupfer(I)-jodid mit Phenylacetylen (**3 a**) gleichfalls glatt zu einem 4-Phenylethynylpyrazolderivat (**4 d**). Dieser Befund legte es nahe, die Einführung einer 3-Hydroxy-2-propin-1-ylgruppe in das Pyrazolsystem auch ausgehend von **2 c** zu versuchen. Obwohl bei **2 c** eine alkoholytische Spaltung der N—S-Bindung unterbleibt, erscheint dieser Weg jedoch angesichts der nur niedrigen Umsetzungsrate für eine präparative Nutzung kaum geeignet.

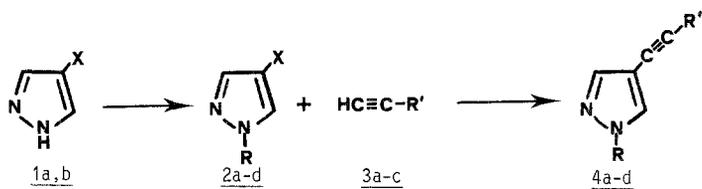
Die Entfernung der Benzoylgruppe aus den Verbindungen **4 a** und **4 b** gelingt schon durch Erhitzen in absolutem Methanol. Der gebildete Benzoessäuremethylester ist von den in > 90% Ausbeute resultierenden NH-Pyrazolderivaten **5 a** bzw. **5 b** in einfacher Weise durch Digerieren mit Petrolether entfernbar. Somit entfällt die Notwendigkeit einer Extraktion der Produkte aus wäßriger Phase — ein Umstand, der vor allem bei ausgeprägt polaren Verbindungen (wie z. B. **5 b**) von erheblichem Vorteil erscheint. Durch Behandeln von **5 b** mit Natriumhydroxid in Toluol (in Anlehnung an Lit. [8]) gelangten wir zu 4-Ethynylpyrazol (**7**) [3]. Vorteilhafter erwies sich jedoch alkalische Hydrolyse von **4 c**: In einer Eintopfreaktion gelingt so die Synthese von **7** in 32% Ausbeute aus **2 a**.

In den EI-Massenspektren der neuen 1-Benzoylpyrazolderivate **2 a**, **2 b**, **4 a**—**4 c** dominiert die Spaltung der Azolidbindung, wie das Auftreten der Basispeaks

---

\* 1-Benzoyl-4-brompyrazol (**2 b**), das sich glatt aus 4-Brompyrazol (**1 b**) [4] darstellen läßt, erwies sich für Umsetzungen dieser Art als zuwenig reaktiv.

Formelschema

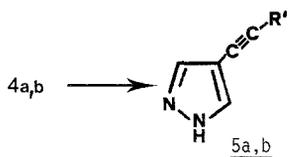


X
1a   I
1b   Br

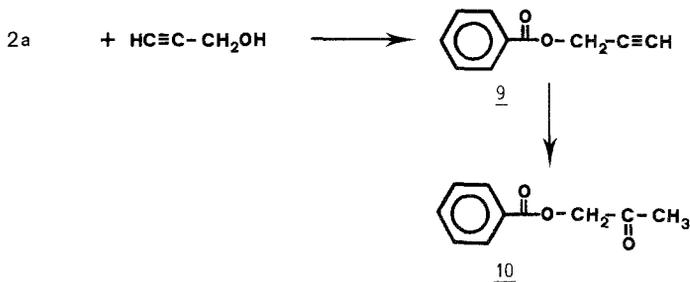
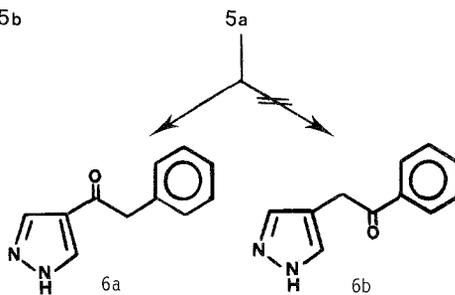
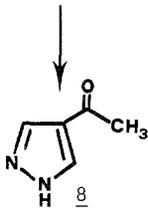
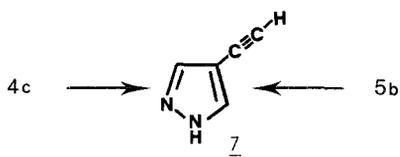
X	R
2a   I	PhCO
2b   Br	PhCO
2c   I	p-Tosyl
2d   Br	p-Tosyl

R'
3a   Ph
3b   C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
3c   Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>

R	R'
4a   PhCO	Ph
4b   PhCO	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH
4c   PhCO	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
4d   p-Tosyl	Ph



R'
5a   Ph
5b   C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> OH



bei  $m/e = 105$  zeigt, während bei den 1-Tosylverbindungen **2c**, **2d** und **4d** bevorzugt Fragmentierung der S-Phenyl-Bindung eintritt (Basispeak jeweils bei  $m/e = 91$ ). Die Zuordnung der Resonanzsignale für H-3 und H-5 in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **2a–2d** und **4a–4d** basiert auf dem Vergleich der chemischen Verschiebungen mit den literaturbekannten  $\delta$ -Werten [9] von 1-Acetyl- bzw. 1-Tosylpyrazol. Die geringfügige Verbreiterung der H-3-Signale (verglichen mit denen von H-5) bei Verbindungen des Typs **2** und **4** ist auf den Quadrupolrelaxationseffekt des N-2 zurückzuführen [9]. Die getroffene Zuordnung wird weiters durch die in Einklang zu [9] gemachte Beobachtung der höheren Sensitivität des Signals bei tieferem Feld gegenüber Wechsel des Lösungsmittels ( $\text{CDCl}_3 \rightarrow \text{DMSO}$ ) gestützt. Die C—H-Konnektivitäten am Pyrazolsystem wurden durch selektive heteronukleare Entkopplungsexperimente bestimmt; hieraus ließ sich eine zweifelsfreie Zuordnung der Signale der Pyrazolkohlenstoffatome C-3 ( $\delta = 144.62\text{—}149.87$  ppm) und C-5 ( $\delta = 130.11\text{—}135.55$  ppm) treffen. In den  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der N-1 unsubstituierten Pyrazol-derivate **5a**, **5b** und **7** sind hingegen keine oder nur extrem verbreiterte Signale für diese Kohlenstoffatome zu beobachten (vgl. hierzu [1]).

Hg(II)-katalysierte Hydratisierungsreaktionen [6] an 4-Alkinylnpyrazolen verlaufen glatt: Aus **5a** erhielten wir analysenreines 2-Phenyl-1-(4-pyrazolyl)-ethanon (**6**) in 72%iger Ausbeute. Bemerkenswert erscheint die Regiospezifität der Reaktion: Das isomere Keton **6b** [10] ist im Reaktionsgemisch dünnschichtchromatographisch auch nicht in Spuren nachweisbar. Die Struktur von **6a** folgt aus dem Vergleich mit einem auf eindeutigen Weg [1] gewonnenem Material\*. Daß man unter analogen Reaktionsbedingungen aus 4-Ethinylnpyrazol (**7**) das Keton **8** [11] in nur 50%iger Ausbeute erhält, ist in erster Linie auf Schwierigkeiten der quantitativen Extraktion aus wäßrigem Medium zurückzuführen, die im allgemeinen bei NH-Pyrazolen ohne ausgeprägt lipophile Substituenten auftreten.

Die von uns vorgeschlagene Variante der „cross-coupling“-Reaktion von 4-Jodpyrazolen mit terminalen Alkinen weist den Vorteil der bequemeren und beträchtlich kostengünstigeren Zugänglichkeit des Edukts **2a** (verglichen mit der entsprechenden 2,4,6-Trimethylbenzoylverbindung) auf. Die hier mögliche methanolytische Schutzgruppenabspaltung stellt darüber hinaus die problemlose Isolierung von 4-Alkinyln-1H-pyrazolen sicher.

### Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. IR-Spektren: Jasco IRA-1.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 80 (80 MHz);  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker AC 80 (20 MHz). Massenspektren (70 eV): Varian MAT CH-7.

\* Mit der Synthese von **6a** liegt ein weiterer, die spektroskopischen Befunde [10] ergänzender Beweis für die Position der Carbonylgruppe in 1-Phenyl-2-(4-pyrazolyl)-ethanon (**6b**), über dessen Bildung in einer neuartigen 1,2-Diazin  $\rightarrow$  1,2-Diazol-Ringkontraktionsreaktion jüngst berichtet worden war [10], vor.

Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (0.063—0.200 mm, Merck). Triethylamin wurde mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid 2 h zum Rückfluß erhitzt, destilliert, mit Kaliumhydroxid 2 h zum Rückfluß erhitzt und erneut destilliert.

#### 1-Benzoyl-4-jodpyrazol (2a)

Einer Lösung von 1.94 g (10 mmol) **1a** und 1.11 g (11 mmol) Triethylamin in 10 ml absolutem Benzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur 1.55 g (11 mmol) Benzoylchlorid zugetropft. Man erhitzt 3 h zum Rückfluß, filtriert und wäscht den Niederschlag mit Toluol. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Kristallisation aus Petrolether unter Zusatz von Aktivkohle liefert 2.39 g (80%) farblose Nadeln, Schmp. 72—73 °C.

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>O (298.08). Ber. C 40.29 H 2.37 N 9.40.  
Gef. C 40.45 H 2.40 N 9.26.

IR (KBr):  $\nu = 1695$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.47$  (s, 1 H, Pyrazol H-5), 8.14—8.02 (m, 2 H, Benzoyl H-2,6), 7.74 (s, 1 H, Pyrazol H-3), 7.62—7.34 (m, 3 H, Benzoyl H-3,4,5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.76$  (C=O), 148.69 (Pyrazol C-3), 134.85 (Pyrazol C-5), 133.17 (Benzoyl C-4), 131.42 (Benzoyl C-2,6), 130.44 (Benzoyl C-1), 128.02 (Benzoyl C-3,5), 63.33 (Pyrazol C-4) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 298 (M<sup>+</sup>, 21), 105 (100).

#### 1-Benzoyl-4-brompyrazol (2b)

Herstellung wie bei **2a** beschrieben aus 1.47 g (10 mmol) **1b** [4], 1.11 g (11 mmol) Triethylamin und 1.55 g (11 mmol) Benzoylchlorid. Ausb. 1.76 g (70%), farblose Nadeln, Schmp. 66—67 °C (Petrolether).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O (251.08). Ber. C 47.84 H 2.81 N 11.16.  
Gef. C 47.82 H 2.85 N 11.09.

IR (KBr):  $\nu = 1715$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.42$  (s, 1 H, Pyrazol H-5), 8.14—8.02 (m, 2 H, Benzoyl H-2,6), 7.70 (s, 1 H, Pyrazol H-3), 7.62—7.30 (m, 3 H, Benzoyl H-3,4,5) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 164.92$  (C=O), 144.62 (Pyrazol C-3), 133.11 (Benzoyl C-4), 131.43 (Benzoyl C-2,6), 130.33 (Benzoyl C-1), 130.11 (Pyrazol C-5), 127.96 (Benzoyl C-3,5), 99.06 (Pyrazol C-4) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 250, 252 (M<sup>+</sup>, 8, 8), 105 (100).

#### 4-Jod-1-tosylpyrazol (2c)

Eine Lösung von 1.94 g (10 mmol) **1a** und 1.91 g (10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 10 ml absolutem Pyridin wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird auf 50 ml Wasser gegossen, das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 3.2 g (92%) farblose Nadeln, Schmp. 89—90 °C.

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (348.16). Ber. C 34.50 H 2.61 N 8.05.  
Gef. C 34.51 H 2.71 N 8.05.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.66$  (s, 1 H, Pyrazol H-5), 7.87 (A-Teil eines AB-Systems,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Tosyl H-2,6), 7.81 (s, 1 H, Pyrazol H-3), 7.46 (B-Teil eines AB-Systems,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Tosyl H-3,5), 2.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 149.87$  (Pyrazol C-3), 146.30 (Tosyl C-1), 135.55 (Pyrazol C-5), 132.80 (Tosyl C-4), 130.23 (Tosyl C-3,5), 127.67 (Tosyl C-2,6), 63.68 (Pyrazol C-4), 21.00 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 348 ( $M^+$ , 19), 91 (100).

#### 4-Brom-1-tosylpyrazol (**2d**)

Herstellung aus 1.47 g (10 mmol) **1b** und 1.91 g (10 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wie bei **2c** beschrieben. Ausb. 2.1 g (70%), farblose Kristalle, Schmp. 96–97°C (Ethanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$  (301.16). Ber. C 39.88 H 3.01 N 9.30.  
Gef. C 39.77 H 3.03 N 9.14.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.79$  (s, 1 H, Pyrazol H-5), 8.02 (s, 1 H, Pyrazol H-3), 7.89 (A-Teil eines AB-Systems,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Tosyl H-2,6), 7.49 (B-Teil eines AB-Systems,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Tosyl H-3,5), 2.40 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 146.47$  (Tosyl C-1), 145.79 (Pyrazol C-3), 132.70 (Tosyl C-4), 131.70 (Pyrazol C-5), 130.34 (Tosyl C-3,5), 127.76 (Tosyl C-2,6), 97.25 (Pyrazol C-4), 21.04 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 300, 302 ( $M^+$ , 4, 4), 91 (100).

#### 1-Benzoyl-4-phenylethynylpyrazol (**4a**)

Eine Lösung von 2.98 g (10 mmol) **2a** und 1.09 g (10.7 mmol) **3a** in 50 ml Triethylamin wird mit 71 mg (0.1 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 10 mg (0.05 mmol) Kupfer(I)-jodid versetzt und unter Argon 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird mit Methanol digeriert. Durch Filtration erhält man 2.45 g (90%) chromatographisch einheitliches Produkt. Zur Analyse wird aus 1-Butanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle, Schmp. 146–149°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (272.31). Ber. C 79.40 H 4.44 N 10.29.  
Gef. C 79.20 H 4.55 N 10.23.

IR (KBr):  $\nu = 1710$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.53$  (s, 1 H, Pyrazol H-5), 8.18–8.05 (m, 2 H, Benzoyl H-2,6), 7.87 (s, 1 H, Pyrazol H-3), 7.60–7.25 (m, 8 H, Benzoyl H-3,4,5 und Phenyl H-2,3,4,5,6) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.43$  (C=O), 145.94 (Pyrazol C-3), 133.14 (Benzoyl C-4), 132.31 (Pyrazol C-5), 131.43 (Benzoyl C-2,6), 128.54, 128.30, 128.06 (Phenyl C-4, Phenyl C-2,6, Benzoyl C-3,5, Phenyl C-3,5), 122.58 (Phenyl C-1), 107.45 (Pyrazol C-4), 92.78, 78.86 (Ethin C) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 272 ( $M^+$ , 20), 105 (100).

#### 4-(1-Benzoyl-4-pyrazolyl)-2-methyl-3-butin-2-ol (**4b**)

Eine Lösung von 2.98 g (10 mmol) **2a** und 1.26 g (15 mmol) 2-Methyl-3-butin-2-ol in 50 ml Triethylamin wird mit 117 mg (1.17 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 16 mg (0.08 mmol) Kupfer(I)-jodid versetzt und unter Argon 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Fließmittel: Diethylether). Man erhält 2.31 g (91%) DC-einheitliches Produkt.

Zur Analyse wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 106—108 °C.

$C_{15}H_{14}N_2O_2$  (254.29). Ber. C 70.85 H 5.55 N 11.02.  
Gef. C 70.62 H 5.69 N 10.81.

IR (KBr):  $\nu = 3440$  (O—H),  $1700$  (C=O)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8.69$  (s, 1 H, Pyrazol H-5),  $8.03$  (s, 1 H, Pyrazol H-3),  $8.06$ — $7.94$  (m, 2 H, Benzoyl H-2,6),  $7.66$ — $7.53$  (m, 3 H, Benzoyl H-3,4,5),  $5.47$  (s, 1 H, mit  $D_2O$  austauschbar, OH),  $1.46$  (s, 6 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 165.12$  (C=O),  $145.96$  (Pyrazol C-3),  $133.13$  (Benzoyl C-4),  $132.49$  (Pyrazol C-5),  $131.12$  (Benzoyl C-2,6),  $130.73$  (Benzoyl C-1),  $128.04$  (Benzoyl C-3,5),  $106.70$  (Pyrazol C-4),  $99.36$ ,  $70.44$  (Ethin C),  $63.68$  (C—OH),  $31.39$  ( $CH_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 254 ( $M^+$ , 12), 105 (100).

#### *1-Benzoyl-4-trimethylsilylethynylpyrazol (4c)*

Eine Lösung von 2.98 g (10 mmol) **2a** und 1.96 g (20 mmol) **3c** in 30 ml Triethylamin wird mit 117 mg (0.17 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 16 mg (0.08 mmol) Kupfer(I)-jodid versetzt und bei Raumtemperatur 24 h unter Argon in einem dicht verschlossenen Kolben gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch aufgetrennt (Fließmittel: Dichlormethan). Man erhält 1.88 g (70%) eines braunen Öls. Durch Destillation im Kugelrohr (ca. 140 °C/0.03 mbar) erhält man ein analysenreines, farbloses Öl.

$C_{15}H_{16}N_2OSi$  (268.39). Ber. C 67.13 H 6.01 N 10.44.  
Gef. C 67.17 H 6.01 N 10.58.

IR (NaCl):  $\nu = 2160$  (C $\equiv$ C),  $1695$  (C=O)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8.76$  (s, 1 H, Pyrazol H-5),  $8.07$  (s, 1 H, Pyrazol H-3),  $8.07$ — $7.94$  (m, 2 H, Benzoyl H-2,6),  $7.70$ — $7.40$  (m, 3 H, Benzoyl H-3,4,5),  $0.22$  (s, 9 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 165.03$  (C=O),  $145.98$  (Pyrazol C-3),  $133.53$  (Pyrazol C-5),  $133.17$  (Benzoyl C-4),  $131.12$  (Benzoyl C-2,6),  $130.57$  (Benzoyl C-1),  $128.01$  (Benzoyl C-3,5),  $106.45$  (Pyrazol C-4),  $98.03$ ,  $94.96$  (Ethin C),  $-0.40$  ( $CH_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 268 ( $M^+$ , 48), 105 (100).

#### *4-Phenylethynyl-1-tosylpyrazol (4d)*

Eine Lösung von 3.48 g (10 mmol) **2c** und 1.09 g (10.7 mmol) **3a** in 60 ml Triethylamin wird mit 141 mg (0.2 mmol) Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 20 mg (0.1 mmol) Kupfer(I)-jodid versetzt und bei Raumtemperatur 24 h unter Argon gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird mit Methanol digeriert. Man erhält 3.06 g (95%) eines chromatographisch einheitlichen Produktes. Zur Analyse wird aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 119—121 °C.

$C_{18}H_{14}N_2O_2S$  (322.38). Ber. C 67.06 H 4.38 N 8.69.  
Gef. C 66.77 H 4.53 N 8.56.

IR (KBr):  $\nu = 2240$  (C $\equiv$ C)  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8.85$  (s, 1 H, Pyrazol H-5),  $8.10$  (s, 1 H, Pyrazol H-3),  $7.90$  (A-Teil eines AB-Systems,  $J = 8.5$  Hz, 2 H, Tosyl H-2,6),  $7.53$ — $7.40$  (m, 7 H, Tosyl H-3,5, Phenyl H),  $2.40$  (s, 3 H,  $CH_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 146.86$  (Pyrazol C-3), 146.49 (Tosyl C-1), 134.32 (Pyrazol C-5), 132.80 (Tosyl C-4), 131.15 (Phenyl C-2,6), 130.33 (Tosyl C-3,5), 128.87 (Phenyl C-4), 128.65 (Phenyl C-3,5), 127.81 (Tosyl C-2,6), 121.74 (Phenyl C-1), 106.13 (Pyrazol C-4), 91.68, 78.79 (Ethin C), 21.06 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 322 ( $M^+$ , 41), 91 (100).

#### 4-Phenylethynylpyrazol (**5a**)

Eine Lösung von 2.72 g (10 mmol) **4a** in 300 ml absolutem Methanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h zum Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird mit Petrolether digeriert. Man erhält 1.63 g (97%) eines chromatographisch einheitlichen Produktes. Umkristallisieren aus Diisopropylether/Petrolether liefert farblose Kristalle vom Schmp. 134.5—135 °C ([3]: 134—134.5 °C).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 13.1$  (s, breit, 1 H, N—H), 7.9 (s, 2 H, Pyrazol H), 7.4 (m, 5 H, Phenyl H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 130.89$  (Phenyl C-2,6), 128.58 (Phenyl C-3,5), 128.07 (Phenyl C-4), 123.04 (Phenyl C-1), 101.11 (Pyrazol C-4), 89.49, 82.06 (Ethin C) ppm.

#### 2-Methyl-4-(4-pyrazolyl)-3-butin-2-ol (**5b**)

Eine Lösung von 2.54 g (10 mmol) **4b** in 200 ml absolutem Methanol wird unter Feuchtigkeitsausschluß 2 h zum Rückfluß erhitzt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. verbleibende Rückstand wird mit Petrolether digeriert. Man erhält 1.36 g (90%) farbloses Produkt. Zur Analyse wird aus Ethanol/Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 135—138 °C.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$  (150.18). Ber. C 63.98 H 6.71 N 18.65.

Gef. C 63.90 H 6.76 N 18.44.

IR (KBr):  $\nu = 2215$  ( $\text{C}\equiv\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 13.00$  (s, breit, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, N—H), 7.74 (s, 2 H, Pyrazol H-3,5), 5.31 (s, 1 H, mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar, OH), 1.42 (s, 6 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 101.25$  (Pyrazol C-4), 96.05, 72.69 (Ethin C), 63.67 (C—OH), 31.73 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 150 ( $M^+$ , 23), 135 (100).

#### 2-Phenyl-1-(4-pyrazolyl)-ethanon (**6a**)

Eine Mischung aus 140 mg rotem Quecksilber(II)-oxid, 0.05 ml Bortrifluorid-Diethylether-Komplex und 3 mg Trichloressigsäure in 5 ml Methanol wird 2 min auf 40 °C erwärmt, mit einer Lösung von 1.68 g (10 mmol) **5a** in 50 ml Methanol versetzt und 4 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gegossen. Nach erschöpfender Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Man erhält 1.34 g (72%) farblose Kristalle, Schmp. 151—153 °C ([1]: 153—154 °C).

#### 4-Ethynylpyrazol (**7**)

Aus **4c**: Eine Lösung von 2.68 g (10 mmol) **4c** in 40 ml Methanol wird mit 15 ml 2N NaOH versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Neutralisieren mit konz. HCl wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht. Durch Sublimation ( $100^\circ\text{C}/5\text{ mm}$ ) erhält man 430 mg (46%) farblose Kristalle, Schmp.  $101\text{--}103^\circ\text{C}$  ( $[\eta]$ :  $101\text{--}103^\circ\text{C}$ ).

IR (KBr):  $\nu = 2120$  ( $\text{C}\equiv\text{C}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 13.01$  (s, 1 H, N—H), 7.83 (s, 2 H, Pyrazol H-3,5), 3.85 (s, 1 H, Ethin H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 100.43$  (Pyrazol C-4), 80.55 ( $\equiv\text{C-H}$ ), 76.06 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ) ppm.

MS:  $m/e$  (%) = 92 ( $M^+$ , 100).

Aus **5b**: Eine Lösung von 1.5 g (10 mmol) **5b** und 1 g (25 mmol) NaOH in 50 ml absolutem Ethanol wird im Vak. eingedampft, der Rückstand wird in 50 ml abs. Toluol suspendiert. Man erhitzt das Gemisch 3 h zum Rückfluß, versetzt mit Wasser, säuert mit konz. HCl an und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird im Vak. zur Trockene gebracht. Sublimation ( $100^\circ\text{C}/5\text{ mm}$ ) liefert 300 mg (34%) **7**.

#### 1-(4-Pyrazolyl)-ethanon (**8**)

Ein Gemisch aus 140 mg rotem Quecksilber(II)-oxid, 0.05 ml Bortrifluorid-Diethylether-Komplex und 3 mg Trichloressigsäure in 5 ml Methanol wird 2 min auf  $40^\circ\text{C}$  erwärmt, mit einer Lösung von 0.92 g (10 mmol) **7** in 50 ml Methanol versetzt und 12 h zum Rückfluß erhitzt. Man gießt auf 2 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , extrahiert mehrmals mit Diethylether und trocknet die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. erhält man 0.55 g (50%) farblose Kristalle, Schmp.  $114\text{--}115^\circ\text{C}$  ( $[\eta]$ :  $112\text{--}115^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.35$  (s, 1 H, N—H), 8.09 (s, 2 H, Pyrazol H-3,5), 2.46 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

#### Reaktion von **2a** mit 2-Propin-1-ol

Wie bei der Synthese von **4b** beschrieben, werden 2.98 g (10 mmol) **2a** mit 841 mg (15 mmol) 2-Propin-1-ol umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Fließmittel: Dichlormethan) erhält man 1.52 g (95%) **9** als farbloses Öl, Kp.  $86\text{--}87^\circ\text{C}/1\text{ mm}$  ( $[\eta]$ :  $102\text{--}107^\circ\text{C}/9\text{ mm}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.06\text{--}7.90$  (m, 2 H, Phenyl H-2,6), 7.80—7.38 (m, 3 H, Phenyl H-3,4,5), 4.96 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.56 (t,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1 H, Ethin H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 164.88$  ( $\text{C}=\text{O}$ ), 133.46 (Phenyl C-4), 129.12 (Phenyl C-2,6)\*, 128.90 (Phenyl C-1), 128.67 (Phenyl C-3,5)\*, 78.23 ( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 77.64 ( $\equiv\text{C-H}$ ), 52.32 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; \* austauschbar.

MS:  $m/e$  (%) = 160 ( $M^+$ , 7), 105 (100).

#### 2-Oxopropylbenzoat (**10**)

Wie bei der Herstellung von **6a** beschrieben, werden 1.56 g (10 mmol) **9** in 50 ml Methanol mit 140 mg Quecksilber(II)-oxid, 0.05 ml Bortrifluorid-Diethylether-Komplex und 3 mg Trichloressigsäure in 5 ml Methanol umgesetzt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Fließmittel: Dichlormethan) erhält man 1.19 g (67%) **10** als farbloses Öl, Kp.  $101\text{--}102^\circ\text{C}/2\text{ mm}$  ( $[\eta]$ :  $143^\circ\text{C}/10\text{ mm}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 8.03\text{--}7.91$  (m, 2 H, Phenyl H-2,6), 7.62—7.50 (m, 3 H, Phenyl H-3,4,5), 4.97 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.13 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 201.59$  ( $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$ ), 165.00 (Benzoyl  $\text{C}=\text{O}$ ),

133.45 (Phenyl C-4), 129.20 (Phenyl C-2,6)\*, 129.01 (Phenyl C-1), 128.69 (Phenyl C-3,5)\*, 68.70 (CH<sub>2</sub>), 25.80 (CH<sub>3</sub>) ppm; \* austauschbar.

MS: *m/e* (%) = 178 (*M*<sup>+</sup>, 5), 105 (100).

### Literatur

- [1] 1. Mitt.: *Heinisch G, Holzer W, Huber T* (1987) *Arch Pharm* (Weinheim) 320: 1267
- [2] *Vasilevskii SF, Shvartsberg MS, Kotlyarevskii IL* (1971) *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim*: 1764, *Chem Abstr* (1971) 75: 151724p; *Vasilevskii SF, Slabuka PA, Izyumov EG, Shvartsberg MS, Kotlyarevskii IL* (1972) *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim*: 2524, *Chem Abstr* (1973) 78: 71993x; *Shvartsberg MS, Vasilevskii SF, Kotlyarevskii IL* (1972) *Khim Atsetilena Tr Ves Konf 3rd 1968*: 134, *Chem Abstr* (1973) 79: 42402u; *Finar IF, Okoh EJ* (1973) *J Chem Soc Perkin Trans I*: 2008; *Shvartsberg MS, Vasilevskii SF, Anisimova TV, Gerasimov VA* (1981) *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim*: 1342, *Chem Abstr* (1981) 95: 150523y
- [3] *Tolf BR, Dahlbom R, Theorell H, Akesson A* (1982) *Acta Chem Scand B* 36: 101
- [4] *Buchner E, Fritsch M* (1892) *Liebigs Ann Chem* 273: 262
- [5] *Tschesche R, Schäfer H* (1955) *Chem Ber* 88: 87
- [6] *Jäger V, Viehe HG* (1977) *Houben Weyl* 5/2a: 727; *Meerwein J* (1965) *Houben Weyl* 6/3: 234; *Stetter H* (1973) *Houben Weyl* 7/2a: 819
- [7] *Reppe W* (1955) *Liebigs Ann Chem* 596: 73
- [8] *Ames DE, Bull D, Takundwa C* (1981) *Synthesis*: 364
- [9] *Elguero J* (1984) in: *Katritzky AR, Rees CW* (ed) *Comprehensive heterocyclic chemistry*, vol 5. Pergamon Press, Oxford, p182, und dort zitierte Literatur
- [10] *Heinisch G, Waglechner R* (1984) *J Heterocycl Chem* 21: 1727
- [11] *Birkhofer L, Franz M* (1972) *Chem Ber* 105: 1759; *Zbiral E, Bauer E* (1972) *Tetrahedron* 28: 4189