

REAKTIONEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN—XXXII¹

ZUR UMSETZUNG VON β -ACYLVINYLPHOSPHONIUMSALZEN MIT DIAZOVERBINDUNGEN

E. ZBIRAL und E. BAUER

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien

(Received in Germany 27 March 1972; Received in the UK for publication 17 April 1972)

Zusammenfassung— β -Acylvinylphosphoniumsalze **1** liefern mit Diazomethan 4-Acylpyrazole **3**, deren Entstehung durch eine Verknüpfung des nucleophilen C-Atoms der Diazoverbindung mit dem β -C-Atom zum Phosphor ($=\alpha$ -C-Atom zur CO-Gruppe) zu interpretieren ist. Die Addition von Diazoverbindungen an β -Chlorvinylketone² läuft bekanntlich in umgekehrter Weise unter Bildung von 3-Acylpyrazolen ab. In vereinzelten Fällen (Diazocarbonylverbindung) erfolgt die Anlagerung auch im umgekehrten Sinne unter Bildung von 3,5-Diacylpyrazolen.

Abstract— β -Acylvinylphosphonium salts (**1**) react with diazomethan to form 4-acylpyrazoles (**3**). The formation can be explained by a primary reaction of the nucleophilic C-atom of the diazo compound with the β -C-atom, to the phosphorus (i.e. the α -C-atom relative to the CO group). The well known reaction of diazo compounds with β -chlorvinylketones takes place in the reverse manner forming only 3-acylpyrazoles. Therefore, using β -acylvinylphosphonium salts, the cycloaddition can be directed to yield 4-acylpyrazoles. The addition of diazoketones to β -acylvinylphosphonium salts sometimes also affords 3,5-diacylpyrazoles (**4**).

DIE C=C Doppelbindung in Vinylphosphinoxiden und Vinylphosphoniumsalzen zeichnet sich bekanntlich durch eine Reaktivität aus, die vergleichbar ist mit derjenigen in konjugierten Carbonylverbindungen. Die besonders leicht ablaufenden Michael-artigen Anlagerungen,³ die Adduktbildung mit Dienen³ und 1,3-Dipolarophilen^{4,5} unterstreichen deutlich diese erhöhte Reaktionsbereitschaft. β -Acylvinylphosphoniumsalze **1** können als spezielle Strukturen angesehen werden, welche sowohl α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen als auch Vinylphosphoniumsalze darstellen. Als konjugierte Carbonylverbindungen sollten sie Nucleophile am α -C-Atom zum Phosphor (β -ständiges C-Atom zur CO-Gruppe), als Vinylphosphoniumsalze jedoch sollten sie dieselben am β -C-Atom zum Phosphor (α -ständiges C-Atom zur CO-Gruppe) aufnehmen.¹ Es ergibt sich also eine Konkurrenzsituation zwischen beiden Funktionen.

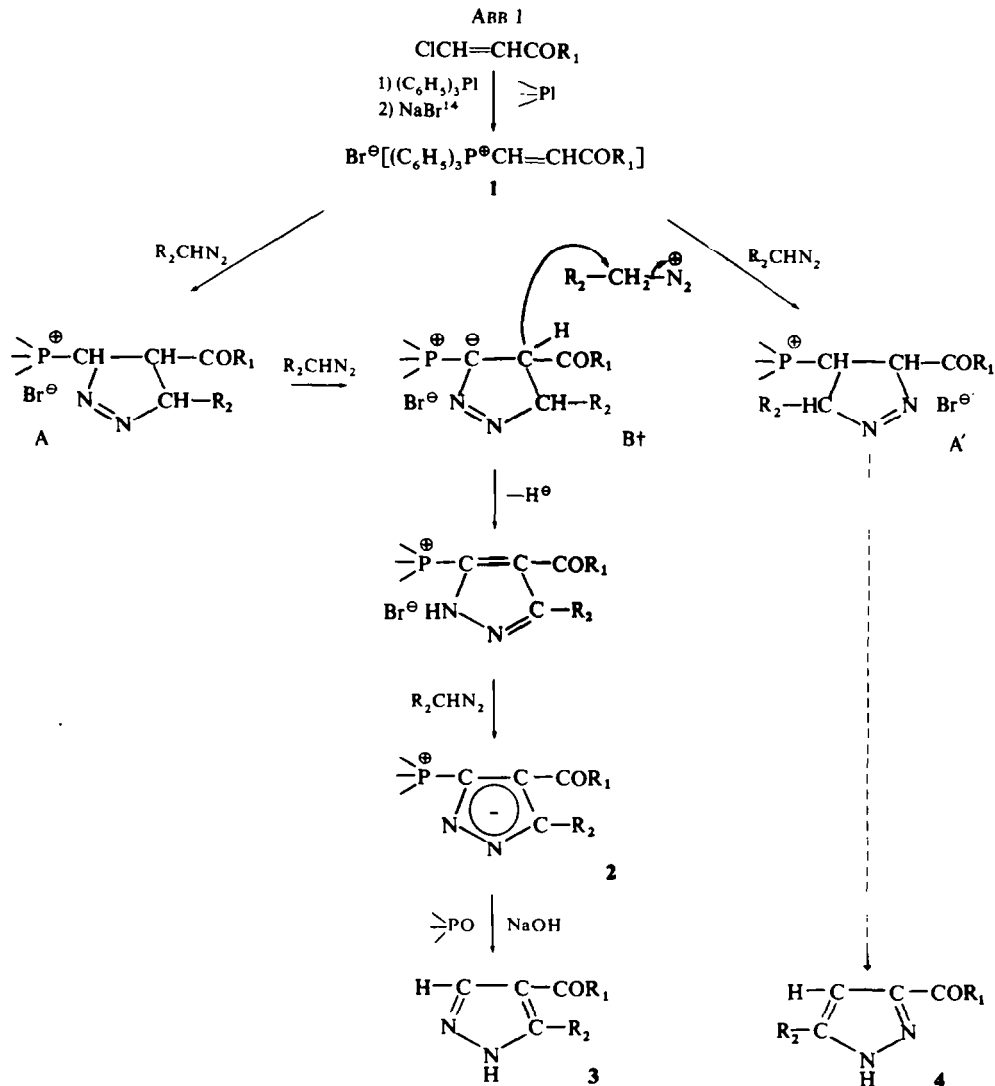
Sowohl für das Azidion⁶ als Nucleophil als auch für Thioamide bzw. Thioharnstoff,⁷ Amidine,⁸ Adenin,¹ Cytosin¹ bzw. Guaninderivate¹ und β -Enaminocarbonylverbindungen,⁸ konnte gezeigt werden, dass der Phosphor ausschliesslich den Anlagerungsort des Nucleophils bestimmt und die dirigierende Wirkung der Carbonylgruppe überspielt. Auf diese Weise ergaben sich interessante Möglichkeiten zum Aufbau von 1,2,3-Triazolen bzw. Thiazolen, Imidazolen, Imidazo-1,2-c-pyrimidinen, Imidazo-2,1-i-purinen, Imidazo-1,2-a-purinonen und Pyrrolen. In Weiterverfolgung der sich hier abzeichnenden synthetischen Möglichkeiten boten wir β -Acylvinyl-

phosphoniumsalzen **1** auch Diazoverbindungen an. Wie weiter unten ausgeführt werden wird, ist die Situation hier etwas komplizierter. In der Mehrzahl der untersuchten Beispiele reagiert der nucleophile Kohlenstoff der Diazoverbindung mit dem β -C-Atom unter Bildung der als Zwischenstufen zu betrachtenden Phosphonium-Pyrazolylylide **2**, aus denen durch Hydrolyse die entsprechenden Pyrazole **3** entstehen. Bei den Diazocarbonylverbindungen konnte jedoch auch eine umgekehrte Additionsrichtung in etwa gleicher Grössenordnung festgestellt werden. Dies lässt auf eine vergleichbare Einflussnahme von positivem P und CO-Gruppe auf den Ablauf der Cycloaddition schliessen. Die Richtung der Cycloaddition konnte bisweilen sehr gezielt durch Solvensvariation beeinflusst werden.

Bei der Reaktion von Acetylvinyl-triphenylphosphoniumbromid mit Diazoessigester isolierten wir beispielsweise im nichtabsoluten CH_2Cl_2 -Äther nur das Pyrazol **3e**, während im gleichen absoluten Solvenssystem ausschliesslich das auf eine Michael-Addition zurückführbare Produkt **4e** nachgewiesen werden konnte. Aus Benzoylvinyltriphenylphosphoniumbromid und Diazoessigester entstand im nichtabsoluten Medium **3d**, während im abs. Solvenssystem ein Gemisch von **3d** und **4d** entstand. Bei der Kombination von Benzoylvinyl-triphenylphosphoniumbromid mit Diazoacetophenon liess sich bei Solvensvariation auf den Reaktionsverlauf kein Einfluss nehmen. Sowohl unter absoluten als auch unter nichtabsoluten Reaktionsbedingungen erhielten wir die beiden Isomeren **3g** und **4g** im etwa gleichem Verhältnis. Ein Interpretationsversuch soll weiter unten vorgelegt werden. Ursprünglich erwarteten wir Pyrazolinylphosphoniumsalze des Typs A, wie sie jüngst auch Schweizer bei der Reaktion von Diazoverbindungen mit Triphenylphosphoniumbromid erhalten hat.⁵ Als definierte Produkte stellten wir jedoch nur die Bildung von Phosphonium-pyrazolylyliden **2** fest, die bei alkalischer Hydrolyse in Phosphinoxid und das entsprechende Pyrazol **3** zerfallen. Bisweilen wurden die genannten Ylide (**2a**, **2b**) isoliert. Für diesen eigenartigen Übergang der Pyrazolinylphosphoniumsalze A in die Phosphoniumylide **2** (formal eine Dehydrierung) lassen sich folgende Vorstellungen entwickeln.

Zunächst kommt es offensichtlich zu einer Abstraktion des einen aziden α -Wasserstoffs durch eine zweite Molekel Diazoverbindung, wobei unter N_2 -Entbindung ein Carboniumzentrum entstehen kann, welches nun gleich im Reaktionskäfig unter Hydridabstraktion den aromatischen Ring in B erzeugt. Intermolekulare Hydridtransferreaktionen bei einzelnen Carboniumionen sind schon länger bekannt.⁹ In gezielter Weise wurde bekanntlich von Dauben das Triphenylmethylcarboniumion als Reagens zur Aufnahme von Hydridwasserstoff in die organische Synthese eingeführt.¹⁰ Eine dritte Molekel Diazoverbindung abstrahiert aus C den einen aziden Wasserstoff unter Erzeugung von **2**. Bei Diazoessigester gelang uns auch der Nachweis des Reduktionsproduktes Essigester. Ebenso wurde bei Verwendung von Diazoacetophenon dessen Reduktionsprodukt, das Acetophenon aufgefunden.

Die Unterscheidung der Pyrazole **3d-3h** und **4d-4h** erfolgt eindeutig anhand der NMR-Spektren. So zeigen alle Pyrazole **3d-3h** ein charakteristisches Singlett für das H-Atom am C-5 bei $\delta = 8.06-8.45$ ppm (CDCl_3), während in der Reihe der Isomeren **4d-4h** das entsprechende Signal bei $\delta = 7.32-7.40$ ppm aufscheint. Für die Pyrazole **3g** und **4g** konnte auch eine Entsprechung der Schmelzpunkte mit den in der Literatur angegebenen^{11,12} festgestellt werden. Weiters können wir



2a: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (65%)

2b: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (40%)

2c: $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (Spuren)

3a: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (55%)

3b: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (29%)

3c: $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{H}$ (20%)

3d: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (55%)

nicht abs. Solvens

3d: (4%) + **4d** (6%)

abs. Solvens

3e: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (20%)

nicht abs. Solvens

4e: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\text{R}_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (10%)

abs. Solvens

3f: $\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (10%) **4f:** (18%)

abs. Solvens

3g: $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{COC}_6\text{H}_5$ (14%) **4g:** (14%)

abs. und nicht abs. Solvens

3h: $\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$ $\text{R}_2 = \text{COC}_6\text{H}_5$ (10%) **4h:** (10%)

abs. Solvens

† Auf ein Formelschema für den Übergang von $\text{A}' \rightarrow \text{B}' \rightarrow \text{C}' \rightarrow \text{2}' \rightarrow \text{4}$ analog der Reaktionsfolge $\text{A} \rightarrow \text{B} \rightarrow \text{C} \rightarrow \text{2} \rightarrow \text{3}$ kann verzichtet werden.

anhand der symmetrisch bzw. unsymmetrisch angeordneten Ethoxycarbonylgruppen in **3f** und **4f**¹³ durch das NMR-Spektrum dieselbe Zuordnung treffen. Der Strukturbeweis für die Pyrazole **3a–3c** folgt ebenfalls eindeutig aus dem NMR-Spektrum mit einem typischen Singlettsignal für beide H-Atome an C-3 und C-5. Dieselben werden bei genügend rascher Verschiebung des Wasserstoffs zwischen den beiden N-Atomen als äquivalent registriert. Eine Unterscheidung zwischen symmetrie-erlaubter suprafazialer 1,5-sigmatroper H-Verschiebung und einer durch Autoprotolyse bedingten Tautomerisierung ist vermutlich schwer möglich.

Für die Pyrazole **4a–4c** mit zwei vicinalen Protonen (für $R_2 = H$) ist ein solches Signalmuster nicht zu erwarten. Die Nichtidentität der Verbindungen **3a–3c** mit den analogen isomeren Verbindungen des Typs **4** zeigt sich zudem anhand der durchgehend divergierenden Schmelzpunkte (vgl. exp. Teil). Bei der Verbindung **3d** wurde die Orthoständigkeit von Carbonyl- und Esterfunktion auch chemisch durch eine Ringschlussreaktion* mit Hydrazin zu 4-Phenyl-pyrazolo-3,4-d-pyridazin-2-on **5** nachgewiesen. Bemerkenswert erscheint bei der Bildung von **3d** der offensichtlich zum Tragen kommende elektronische Effekt von Seiten des Phosphors, welcher sich trotz der sterischen Kollision zwischen Benzoylgruppe und Estergruppe durchsetzt. Eine noch wesentlichere Veränderung des Reaktionsbildes bei Solvenswechsel wurde schon früher bei der Umsetzung von β -Acylvinylphosphoniumsalzen mit Diazoverbindungen in CH_3OH beobachtet.¹⁴ Hier scheint nämlich der Phosphor selbst das Ziel des Angriffes der Diazoverbindung zu sein. Man erhält nämlich unter Verlust der Acylvinylgruppierung ein Phosphoniumsalz, in welchem der Alkylteil der eingesetzten Diazoverbindung als Substituent aufscheint.

Für Reaktionen der β -Acylvinylphosphoniumsalze mit Diazoverbindungen im nicht abs. Solvenssystem stellen wir die Möglichkeit einer primären Anlagerung von H_2O an die Carbonylgruppe zur Diskussion, wobei nur noch der positive Phosphor die Additionsrichtung des Nucleophils bestimmen würde. Selbstverständlich wäre auch an eine Koordination des positiven Phosphors selbst mit H_2O zu denken und auf eine dadurch bedingte grundlegende Veränderung der Verhaltensweise gegenüber der Diazokomponente. Demnach könnte man schliessen, dass das beobachtete Resultat im abs. Medium tatsächlich die Konkurrenzsituation zwischen Carbonylgruppe und positivem Phosphor reflektiert.

Für die Entstehung der Produkte **3e**, **4e** ist daran zu denken, dass die Cycloaddition an einer eventuellen Hydratzwischenstufe $(C_6H_5)_3P^{\oplus}CH=CHC(OH)_2R X^{\ominus}$ einsetzt und deren Aktivierungsschwelle niedriger liegt, als diejenige für die Cycloaddition an die nichthydratisierte Form. Im Lichte dieser Überlegungen würde die Nichtbeeinflussbarkeit der Cycloadditionsrichtung bei der Umsetzung von Benzoylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit Diazocetophenon so zu deuten sein, dass in keinem Fall eine Bevorzugung einer bestimmten Aktivierungsbarriere vorliegt. Abschliessend sei noch darauf hingewiesen, dass wir sowohl bei der Umsetzung von β -Acetylvinyltriphenylphosphoniumbromid als auch von β -Ethoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit überschüssigem Diazomethan einen beachtlichen Anteil an entsprechenden NCH_3 -Pyrazolen nachweisen konnten.

* vgl. eine ähnliche Reaktion in *lit.cit.*¹⁵

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Destillationen wurden im Kugelrohr durchgeführt. Angegebene Temperaturwerte verstehen sich als Luftbadtemperaturen. Für die chromatographische Reinigung der Produkte wurden Stufensäulen¹⁶ mit Kieselgel (Merck 0.05–0.2 mm), welches mit conc. NH₃ angeteigt und 24 Stdn. Luftgetrocknet wurde (100 g Gel/1 g Rückstand, Laufmittel CH₂Cl₂ ges. mit wässer. conc. NH₃:CH₃OH = 68:2) verwendet. Es wurden Fraktionen zu je 10 ml gesammelt. Der Fortgang der Chromatographie wurde mittels DC-Chromatographie (Kieselgel HF₂₅₄ nach Stahl, Merck: Laufmittel wie oben angeg.) überprüft (Fluoreszenzlösung im UV).

Darstellung der Pyrazole

Allgemeine Vorschrift für den Umsatz von β-Acylvinyltriphenylphosphoniumsalzen mit Diazocarbonylverbindungen:

Zu einer Lösung von 0.01 Mol β-Acylvinyltriphenylphosphoniumbromid in 40 ml abs. CH₂Cl₂ und 10 ml abs. Äther wird bei RT. 0.03 Mol Diazocarbonylverbindung in 10 ml abs. CH₂Cl₂ zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1–3 Tage auf Rückfluss gehalten, das LM. i. Vak. verjagt, der Rückstand wird zur Entfernung flüchtiger Komponenten am siedenden Wasserbad i. Hochvak. behandelt. Danach wird in 40 ml CH₃OH und 10 ml H₂O gelöst, mit 20 ml verd. NaOH (10%) bei RT. zersetzt, dreimal mit Benzol ausgeschüttelt, die basische wässrige Phase mit verd. H₂SO₄ (10%) neutralisiert, mit CHCl₃ ausgezogen oder mit CH₂Cl₂ 48 Stdn. extrahiert. Das Extraktionsgut wird über Na₂SO₄ getr., LM. i. Vak. verjagt, der Rückstand bei 0.01 Torr destilliert. Schliesslich wird das Destillat mittels Chromatographie gereinigt.

Präparation der Pyrazolcarbonsäureester. Zur Gewinnung einheitlicher Produkte werden die nach der alkalischen Behandlung erhaltenen Lösungen der rohen Pyrazolcarbonsäuren wie folgt weiterbehandelt: Die alkalisch wässrige Phase wird mit verd. H₂SO₄ (10%) neutralisiert, H₂O i. Vak. entfernt, der Rückstand dreimal mit abs. C₂H₅OH digeriert, anschliessend jedesmal das LM. i. Vak. verjagt und mit C₂H₅OH abs. HCl verestert. Das LM. des Reaktionsgemisches wird i. Vak. vertrieben, der Rückstand mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit CHCl₃ ausgeschüttelt, über Na₂SO₄ getr. und CHCl₃ 1. Vak. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Dest. bei 0.01 Torr und Chromatographie.

3-Triphenyl-4-(benzoylpyrazolyl)-phosphonium-ylid 2a. 0.005 Mol **1a**¹⁴ liess man in 50 ml abs. CH₂Cl₂ und 0.013 Mol CH₂N₂ gelöst in 10 ml Äther (getr. 48 Stdn. über KOH) 15 Stdn. bei RT. stehen. Bereits nach einer Stunde war weitgehende Entfärbung der ursprünglich intensiv gelb gefärbten Lösung des Phosphoniumsalzes eingetreten. Nach Abdampfen i. Vak., Aufnehmen des Rückstandes in etwa 80 ml H₂O und 30 ml CH₃OH und Zusatz von 4 ml NaOH (10%), fiel ein orange gefärbter Niederschlag aus. Dieser wurde in 200 ml C₆H₆ aufgenommen (nach 1 Std. war die Farbe verschwunden) und über Na₂SO₄ getrocknet. Abdampfen i. Vak. ergab einen festen Rückstand 1.4 g **2a** (65%). Schmp. 274–77° (CH₂Cl₂/Essigester).

C₂₈H₂₁PN₂P: *m/e* = 432, 432; NMR: δ = 7.1–8.0 (m, 4 Phenylgruppen) (δ = 8.24 (Pyrazolring-H, long range Aufspaltung durch P, *J* = 1.5 Hz); IR: (CH₂Cl₂) CO 1625 c.m⁻¹.

4-Benzoyl-pyrazol 3a. 1g **2a** wurde mit 50 ml CH₃OH und 5 g KOH 7 Stdn. auf Rückfluss gehalten: der zunächst unlösliche Niederschlag verschwand zur Gänze. Nach Abdampfen i. Vak. wurde mit H₂O aufgenommen, Phosphinoxid abfiltriert, die wässrig alkoholische Phase noch zweimal mit C₆H₆ ausgeschüttelt und anschliessend mit verd. HCl (10%) **3a** ausgefällt, 0.35g 85%)

Schmp. 156° (Essigester/CH₂Cl₂). C₁₀H₈N₂O Ber: C, 69.76; H, 4.65; N, 16.20. Gef: C, 69.51; H, 4.53; N, 16.18).

Schmp. des 3-Benzoylpyrazols: 98°. ²

3-Triphenyl-4-(acetylpyrazolyl)-phosphonium -ylid 2b. 0.01 Mol **1b** (in 100 ml abs. CH₂Cl₂) plus 0.03 Mol CH₂N₂ (gelöst in 20 ml Äther, 48 Stdn. über KOH getr.); schon während der Zugabe trat deutliche Erwärmung, Orangefärbung und etwas Gasentwicklung auf. Nach 16 Stdn. (fast farblose Lösung) wurde i. Vak. abgedampft, in 10 ml CH₃OH und 50 ml H₂O aufgenommen, 3–5 ml NaOH (10%) zugefügt, mit C₆H₆ durchgeschüttelt und der lösl. Teil abgenutscht. 1.5 g **2b**. C₂₃H₁₉PNO₂, 40%, Schmp. 245–47° (CH₂Cl₂/Essigester).

NMR: δ = 2.33 (s, 3H), δ = 7.3–7.9 (m, 15H), δ = 8.66 (s, Pyrazolring-H, long range Aufspaltung durch P = 1Hz). Massenspektrum: *m/e* = 370, 369.

4-Acetylpyrazol 3b. Die Darstellung erfolgt analog zu **3a** durch alkalische Hydrolyse von **2b**. 90% **3a**, Schmp. 112–14°. C₅H₆N₂O: *m/e* = 110.

Schmp. des 3-Acetylpyrazols: 100–101°. ⁶

Die Umsetzung von **1b** mit überschüssigem CH_2N_2 (0.04 Mol **1b** plus 0.024 Mol CH_2N_2 in 50 ml abs. CH_2Cl_2 und 40 ml abs. Äther) lieferte nach 24 Stdn. Stehen bei RT. und anschließender Entfernung des LM. i. Vak. ein gelbes Öl. Dieses wurde in $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (40 + 10 ml) aufgenommen, mit 20 ml 0.1 n NaOH durchgeschüttelt und dreimal mit Benzol ausgezogen. Die bas. wässrige Phase wurde mit wässr. H_2SO_4 (10%) angesäuert, mit CH_2Cl_2 24 Stdn. extrahiert, über Na_2SO_4 getr., das LM. i. Vak. entfernt und der Rückstand bei $140^\circ/0.005$ Torr destilliert.

Als ersten Anteil isolierten wir rohes N-Methyl-4-acetyl-pyrazol (Öl), das chromatographisch gereinigt wurde. (DC, $R_f = 0.7$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3 : \text{CH}_3\text{OH} = 70:1$), 14%.

NMR: $\delta = 2.4$ (s, 3H), $\delta = 3.96$ (s, N- CH_3), $\delta = 7.89$ (s, 2H). $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$: Ber: C, 58.06; H, 6.45; N, 22.58. Gef. C, 57.91; H, 6.37; N, 22.61%.)

Als zweite Komponente erhielten wir 0.02 g **3b** (5%) von Schmp. $112-16^\circ$ (CH_2Cl_2 /Essigester). NMR: $\delta = 2.5$ (s, 3H), $\delta = 8.16$ (s, Pyrazolring-H), $\delta = 11.9$ (NH). IR: (CH_2Cl_2): NH 3430 cm^{-1} , CO 1675 cm^{-1} .

4-Propionylpyrazol **3c**. 0.01 Mol **1c**¹⁴ in 100 ml abs. CH_2Cl_2 wurden mit 0.025 Mol CH_2N_2 in 30 ml Äther (2 Tage über KOH getrocknet) versetzt und 48 Stdn. stehen gelassen. Nach Verjagen des LM. i. Vak. und Aufnehmen mit H_2O filtrierte man geringfügige unlösliche Anteile eines kristallisierenden Öles (C_6H_5)₃PO + **2c** ab, das in C_6H_6 aufgenommen wurde. Durch Ausschütteln mit verdünnter HCl und neuerliches Versetzen der wässrigen Phase mit Alkali konnten noch 0.2 g **2c** abgetrennt werden. Schmp. aus CH_2Cl_2 -Essigester: $207-10^\circ$. Massenspektrum: $m/e = 384$.

Nach Ansäuern der oben verbliebenen alkalischen Lösung mit verd. H_2SO_4 (10%), Extrahieren mit CH_2Cl_2 (20 Stdn.), Trocknen über Na_2SO_4 erfolgt Sublimation des Abdampfrückstandes im Kugelrohr (0.001 Torr, $120-140^\circ$), 0.25 g **3c** (20%) Schmp. $107-8^\circ$ (Essigester/PÄ). NMR: $\delta = 1.2$ (t, 3H), $\delta = 2.8$ (qua, 2H). H am C-3 und H am C-5, $\delta = 8.13$ (s, entartet), $\delta = 13.2$ (NH). Schmp. des 3-Propionylpyrazols: $122-6^\circ$. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ Ber: C, 58.06; H, 6.45; N, 22.45. Gef. C, 58.32; H, 6.45; N, 22.80).

3-Carbäthoxy-4-benzoylpyrazol **3d**. 0.005 Mol **1a**¹⁴ in 50 ml CH_2Cl_2 wurden mit 0.018 Mol (N_2) $\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ in 10 ml Äther vereinigt und 72 Stdn. bei Raumtemperatur belassen. Abdampfen des LM. i. Vak. Aufnehmen in 50 ml $\text{CH}_3\text{OH}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1) und Zusatz von 10 ml NaOH (10%) (Rotfärbung). Nach 2 Stdn. Rückflusskochen wurden i. Vak. eingedampft und mit H_2O aufgenommen: das abgeschiedene Phosphinoxid wurde abgetrennt. (1.3 g, d.i. 85%.) Danach wurde mit verd. H_2SO_4 (10%) angesäuert, mit CHCl_3 ausgeschüttelt und nur 10 Min. über Na_2SO_4 getrocknet. Bei längerer Trocknung scheidet sich nämlich die Pyrazolcarbonsäure ab. Nach Abdampfen des LM. lagen 0.85 g Rohsäure vor, die mit abs. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{HCl}$ verestert wurde. Nach Verjagen des Alkohols i. Vak. wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Der Abdampfrückstand wurde bei $160-70^\circ$ 0.001 Torr destilliert. 0.7 g **3d** (55%) kristallisierten beim Befeuchten mit Essigester vollkommen. Schmp. 175° (Essigester/ CH_2Cl_2). IR-Spektrum: Estercarbonyl (1725 cm^{-1} ; CO bei 1690 cm^{-1} (CH_2Cl_2)). NMR: $\delta = 0.98$ (t, 3H), $\delta = 4.07$ (qua, 2H), $\delta = 7.36-8.0$ (m, 5H) $\delta = 8.2$ (s, Pyrazol-H), $\delta = 15.2$ (s, NH). $m/e = 244$.

Die Umsetzung von **3d** in abs. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ mit einigen Tropfen NH_2NH_2 (95%) führt nach kurzem Erwärmen zur Abscheidung von 4-Phenylpyrazolo 3,4-d-pyridazin-7-on **5** (100%). Kein Schmp. zu beobachten! Sublimation oberhalb 360° . Massenspektrum: $m/e = 212$. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ Ber: C, 62.26; H, 3.77; N, 26.41. Gef. C, 62.07; H, 3.90; N, 26.60%.)

Weiters wurden 10 mg **3d** nach der allgemeinen Vorschrift verseift und mit abs. $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$ in das 3-Methoxycarbonyl-4-benzoylpyrazol¹⁵ übergeführt, das mit dem in der Lit. angegebenen Schmp. von 134° übereinstimmt.

Umsetzung von **1a** und Diazoessigester in abs. CH_2Cl_2 /Äther. 0.01 Mol **1a** und 0.03 Mol Diazoessigester wurden in abs. CH_2Cl_2 /Äther nach der allgemeinen Vorschrift vereinigt, aufgearbeitet, verseift und verestert. Der Rückstand (1.9 g) wurde bei 100° , 0.005 Torr destilliert und das Destillat chromatographisch gereinigt. Wir isolierten 4% an **3d** (DC, $R_f = 0.7$) und 6% an **4d*** (DC, $R_f = 0.6$, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3 : \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} = 68:6$).

3-Carboxy-4-acetylpyrazol. 0.01 Mol **1b**¹⁴ und 0.03 Mol $\text{CH}(\text{N}_2)\text{COOC}_2\text{H}_5$ (50 CH_2Cl_2 und 10 ml Äther) wurden 16 Stdn. lang auf Rückfluss gehalten. Nach Verjagen des LM. wurde überschüssiger Diazoessigester und andere flüchtige Teile bei 0.005 Torr i. Hochvak. am kochenden Wasserbad durch Vorschalten einer Kältefalle entfernt. Anschließend wurde mit methanolischer NaOH (10%) 30 Min. am siedenden Wasserbad belassen. Nach Verjagen des LM. wurde mit Wasser aufgenommen, Phosphinoxid

* Siehe Umsetzung von β -Methoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit Diazoacetophenon in abs. CH_2Cl_2 /Äther.

abfiltriert und die alkalische Lösung mit verd. HCl (10%) angesäuert. Der Niederschlag wurde bei 0·005 Torr und 180° sublimiert. 0·41 g (20%). Schmp. 262–65°. $C_6H_6N_2O_3$: $m/e = 154$.

3-Ethoxycarbonyl-4-acetylpyrazol 3e. Ein Teil von 3-Carboxy-4-acetylpyrazol wurde in abs. C_2H_5OH/HCl nach der allgem. Vorschrift verestert. **3e** wurde in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Schmp. 92–94°(Cyclohexan). Das NMR-Spektrum entspricht den Erwartungen: $\delta = 8\cdot08$ (s Pyrazol-H).

Umsetzung von β -Methoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit Diazoessigester in abs. $CH_2Cl_2/\text{Äther}$. 0·01 Mol β -Methoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid und 0·03 Mol Diazoessigester wurden in 50 ml abs. CH_2Cl_2 und 10 ml abs. Äther vereinigt und nach der allgemeinen Vorschrift behandelt, verseift, verestert und aufgearbeitet. Auf eine Destillation vor der chromatographischen Trennung wurde verzichtet. Nach der Chromatographie isolierten wir 0·4 g **4f**, (DC, $R_f = 0\cdot9$) 18%. Schmp. 45–47° und 0·15 g **3f**¹³ (DC, $R_f = 0\cdot25$) 10%. Dest. bei 150° 0·005 Torr Schmp. 68–70° (Schmp. d. Lit. 69–70°).

4f: NMR: 2 identische Ethylgruppen, $\delta = 1\cdot38$ (t, 6H) ($J = 7$ Hz), $\delta = 4\cdot43$ (qua, 4H) ($J = 7$ Hz). Pyrazolringproton, $\delta = 7\cdot34$ (s, 1H) NH, $\delta = 14\cdot2$ (s, 1H). $C_9H_{12}N_2O_4$: Ber: C, 50·94; H, 5·66; N, 13·20. Gef: C, 51·54; H, 5·42; N, 13·30%.

3f: NMR: Das NMR-Spektrum ist charakteristisch für einen mit 2 Ethoxycarbonylgruppen unsymmetrisch (vicinal) substituierten Ring: 2 Ethylgruppen, $\delta = 1\cdot37$ (t, 3H), $\delta = 1\cdot45$ (t, 3H); die beiden in einandergerückten Quartetts zwischen $\delta = 4\cdot18$ und $4\cdot57$ zeigen sich als Quintett. Ein Pyrazolringproton ($\delta = 8\cdot26$, s), NH, $\delta = 11\cdot5$.

Umsetzung von β -Benzoylvinyltriphenylphosphoniumbromid 1g mit Diazoacetophenon in abs. $CH_2Cl_2/\text{Äther}$. 0·005 Mol **1g** wurden mit 0·015 Mol Diazoacetophenon nach der allgemeinen Vorschrift vereinigt und bearbeitet. Nach Alkalibehandlung (20 ml 10%-iger NaOH) wurden allerdings die durch 3maliges Ausschütteln mit C_6H_6 erhaltenen org. Phasen in Hinblick auf die Isolierung von Diazoacetophen gesondert aufgearbeitet (siehe weiter unten).

Sonst wurde nach der allgemeinen Vorschrift verfahren. Auf eine Destillation i. Hochvak. vor der chromatographischen Trennung wurde verzichtet. Wir isolierten 0·2 g **3g** (DC, $R_f = 0\cdot3$) (14%). Schmp. 174–75° aus CH_2Cl_2 , Schmp. der Lit. 169°;¹¹ und 0·2 g **4g** (DC, $R_f = 0\cdot6$, subl. 160°/0·005 Torr) Schmp. 149–50°, (Schmp. d. Lit. 150·2–52°).¹²

3g: NMR (DMSO): $\delta = 7\cdot53$ und $7\cdot9$ (m, 1OH), $\delta = 8\cdot45$ (s, Pyrazolring-H), $\delta = 14\cdot2$ (NH). m/e : 276, IR: (CH_2Cl_2): Carbonylbande, 1660–70 cm^{-1} .

4g: NMR (DMSO): $\delta = 7\cdot58$ – $7\cdot75$ und $\delta = 8\cdot18$ – $8\cdot20$ (m, 10H), $\delta = 7\cdot4$ (s, Pyrazolring-H), $\delta = 14\cdot7$ (NH). m/e : 276.

Nachweis des entstandenen Acetophenons. Die nach Ausschütteln der alkalischen Lösung erhaltene Benzollösung wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 i. Vak. vom LM. befreit, in Äther aufgenommen, mit verd. HCl geschüttelt, neutral gewaschen und abermals getrocknet. Dann wurde Äther i. Vak. entfernt, der Rückstand in abs. Bz. aufgenommen und das aus ursprünglich nicht umges. Diazoacetophenon entstandene ω -Cl-Acetophenon durch Quatärnieren mit $(C_6H_5)_3P$ entfernt. (Gebildetes Phosphoniumsalz wurde abfiltriert). Überschüssiges $(C_6H_5)_3P$ durch Erhitzen der benzolischen Lösung mit CH_3J entfernt. Das Filtrat wurde vom LM. i. Vak. befreit, über eine Säule (Bz.: Aceton = 9:1) filtriert und im Kugelrohr bei 90°/14 Torr destilliert. Wir isolierten 33% reines Acetophenon.

Umsetzung von β -Methoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit Diazoacetophenon in abs. $CH_2Cl_2/\text{Äther}$. 0·008 Mol wurden mit 0·024 Mol Diazoacetophenon nach der allgemeinen Vorschrift vereinigt und bearbeitet. Das resultierende Gemisch von 3-Benzoyl-4-methoxycarbonylpyrazol und 3-Benzoyl-5-methoxycarbonyl-pyrazol wurde nach alkalischer Verseifung in die entsprechenden Ethylester übergeführt. Die Rohsubstanzen wurden erst nach chromatographischer Trennung bei 0·005 Torr destilliert. Wir isolierten 0·25 g kristallines **3h** (13%) (DC, $R_f = 0\cdot4$) das bei 120°/0·005 Torr destilliert wurde. Schmp. 113–114·5° (CH_2Cl_2 /Essigester/PA) (10%) und 0·5 g **4h** (13%) (DC, $R_f = 0\cdot55$), das ebenfalls bei 120°/0·005 Torr destilliert wurde. Schmp. 112–13° (CH_2Cl_2 /Essigester/PÄ) (10%).

3h: NMR: $\delta = 0\cdot99$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), $\delta = 4\cdot05$ (qua, 2H, $J = 7$ Hz), $\delta = 7\cdot5$ und $7\cdot8$ (m, 5H), $\delta = 8\cdot02$ (s, Pyrazolring-H), $\delta = 13\cdot3$ (NH). $m/e = 244$. IR: (CH_2Cl_2): Esterbande, 1720 cm^{-1} , Benzoylbande, 1670 cm^{-1} . ($C_{12}H_{12}N_2O_5$: Ber: C, 63·93; H, 4·81; N, 11·47. Gef: C, 63·84; H, 4·29; N, 11·79%.)

4h: NMR: $\delta = 1\cdot38$ (t, 3H, $J = 7$ Hz), $\delta = 4\cdot47$ (qua, 2H, $J = 7$ Hz), $\delta = 7\cdot56$ und $8\cdot8$ (m, 5H), $\delta = 7\cdot33$ (s, Pyrazolring-H), $\delta = 11\cdot7$ (NH). $m/e = 244$. IR: (CH_2Cl_2): Estercarbonyl: 1725 cm^{-1} , C_6H_5CO . 1660 cm^{-1} . ($C_{13}H_{12}N_2O_5$: Ber: C, 63·93; H, 4·81; N, 11·47. Gef: C, 63·71; H, 4·80; N, 11·87%.)

Umsetzung von 1b mit Diazoessigester in abs. $CH_2Cl_2/\text{Äther}$ (Darstellung von 4e). 0·01 Mol **1b** wurden mit 0·03 Mol Diazoessigester in üblicher Weise umgesetzt, der Rohester verseift und mit C_2H_5OH/HCl verestert. Auf Destillationen konnte verzichtet werden. Wir isolierten nach chromatographischer Reini-

gung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 67:3$, DC, $R_f = 0.4$) 10% **4e**. Schmp. 114–16° ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Essigester}/\text{PÄ}$). **4e**: NMR (CDCl_3): $\delta = 1.4(\text{t}, 3\text{H})$, $\delta = 4.45(\text{qua}, 2\text{H})$, $\delta = 2.6(\text{s}, 3\text{H})$, $\delta = 7.32(\text{s}, \text{Pyrazolring-H})$, $\delta = 12.2(\text{NH})$. IR: (CH_2Cl_2) NH, 3400 cm^{-1} , Estercarbonyl 1725 cm^{-1} , CH_3CO 1695 cm^{-1} . $\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: Ber: C, 52.74; H, 5.49; N, 15.38. Gef: C, 52.37; H, 5.66; N, 15.11%.

Umsetzung von β -Methoxycarbonylvinyltriphenylphosphoniumbromid mit CH_2N_2 in abs. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Äther}$ (Darstellung von N-Methyl-4-ethoxycarbonylpyrazol). 0.002 Mol plus 0.06 Mol CH_2N_2 (34 ml Äther und 100 ml abs. CH_2Cl_2), wurden 3 Tage bei RT. belassen, das LM. i. Vak. entfernt, der Rückstand in 80 ml $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O} = 1:1$ gelöst und mit 30 ml verd. NaOH (10%) versetzt. Das ausgeschiedene Produkt wurde dreimal mit Benzol ausgeschüttelt und die basische Lösung nach der allgemeinen Vorschrift verseift und verestert. Bei der Destillation (0.005 Torr) isolierten wir 0.1 g rohes N-Methyl-4-ethoxycarbonylpyrazol. Dieses wurde an Kieselgel (Merck, 0.05–0.3 mm, 100 g/g Rückstand) mit Benzol: PÄ: Aceton = 5:4:1, chromatographiert. Wir isolierten 0.05 g Reinprodukt (DC, $R_f = 0.35$), 15%.

N-Methyl-4-ethoxycarbonylpyrazol: NMR (CDCl_3): $\delta = 1.3(\text{t}, 3\text{H})$, $\delta = 4.3(\text{qua}, 2\text{H})$, $\delta = 3.92(\text{s}, 3\text{H})$, $\delta = 7.8(\text{s}, 2 \text{ Pyrazolring-H})$. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: Ber: C, 54.54; H, 6.51; N, 18.18. Bef: C, 54.97; H, 6.53; N, 18.48%.

Der CIBA-GEIGY AG, Basel, sei für die Unterstützung unserer Arbeiten aufrichtig gedankt.

Der Fonds zu Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich, A-1010 Wien, Liebiggasse 5, förderte diese Arbeit in grosszügiger Weise mit dem Projekt Nr. 666/1968.

LITERATUR

- ¹ XXXI. Mitt. E. Zbiral und E. Hugl, *Tetrahedron Letters* **5**, 439–44 (1972)
- ² A. E. Pohland und W. R. Benson, *Chem. Rev.* **66**, 169 (1966); vgl. auch A. N. Nesmeyanov und N. K. Kochetkov, *Izo. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **686** (1951); *Chem. Absts* **46**, 7566 (1952)
- ³ P. T. Keough und M. Grayson, *J. Org. Chem.* **29**, 631 (1964); M. J. Kabachnik, T. Ya. Medved, Ya. M. Polikarpov und K. S. Yudena, *Izo. Akad. Nauk SSSR Otd. Khim. Nauk* **9**, 1584 (1962)
- ⁴ J. G. Kolokol'tseva, V. N. Chistokletov, B. J. Ionin und A. A. Petrov, *Ž. Obšč. Chim.* **38**, 1248; *Chem. Absts.* **69**, 96834g (1968); A. N. Pudovik, R. D. Careev und O. E. Raevskaja, *Ž. Obšč. Chim.* **40**, 102, 6, 1189–95 (1970); *ibid.* A. N. Pudovik und R. D. Gareev, 1025–30
- ⁵ E. E. Schweizer, Choong S. Kim und Rodger A. Jones, *Chem. Commun.* **39** (1970)
E. E. Schweizer und Choong S. Kim, *J. Org. Chem.* **36**, 4033–4044 (1971)
- ⁶ M. Rasberger und E. Zbiral, *Mh. Chem.* **100**, 64 (1969)
- ⁷ E. Zbiral, *Tetrahedron Letters* Nr. 58, 5107 (1970)
- ⁸ E. Zbiral und E. Hugl, *Phosphorus im Druck* (1972)
- ⁹ D. Bethell und V. Gold, *Carbonium Ions*, p. 218–21 Academic Press, London und New York (1967)
- ¹⁰ H. J. Dauben, L. R. Honnen und K. M. Harmon, *J. Org. Chem.* **25**, 1442 (1960)
- ¹¹ L. I. Smith und K. L. Howard, *J. Chem. Soc.* **65**, 164 (1943)
- ¹² K. K. Kochetkov, I. Ambrush und T. I. Ambrush, *Ž. Obšč. Chim.* **29**, 2964–9 (1959)
- ¹³ R. G. Jones und C. W. Whitehead, *J. Org. Chem.* **20**, 1342 (1955)
- ¹⁴ E. Zbiral und E. Werner, *Ann. Chem.* **707**, 130 (1967)
- ¹⁵ J. Bastide und J. Lematre, *Bull. Soc. Chim. Fr* **4**, 1336 (1971)
- ¹⁶ G. A. Fischer, J. J. Kabara, *Anal. Biochem.* **9**, 303 (1964)