

Eine Eintopfsynthese von 3-Amino-1*H*-pyrazol-4-carbonitril

Kurze Mitteilung

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz,
Österreich

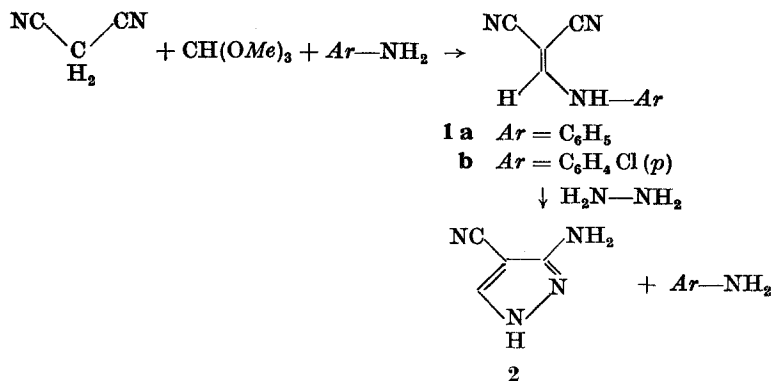
(Eingegangen 6. März 1981. Angenommen 18. März 1981)

One Pot Synthesis of 3-Amino-1H-pyrazole-4-carbonitrile (Short Communication)

Condensation of malodinitrile with trimethoxymethan and aniline affords 3-anilino-2-cyanoacrylonitrile, which on treatment with hydrazine gives the title compound. Aniline can be recovered almost quantitatively.

(Keywords: Enaminonitrile; Amine exchange; Cyclisation)

3-Amino-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (**2**) ist ein in größeren Mengen hergestelltes Zwischenprodukt der Synthese von Medikamenten aus der Reihe der Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine¹. Bislang bekannte Darstellungsweisen^{2–4} gehen vom Malodinitril aus, welches mit Trialkoxymethanen (Orthoameisensäureestern) zu einem Alkoxymethylen-malodinitril kondensiert wird. Dessen Umsetzung mit Hydrazinhydrat gibt mit 41%iger Ausbeute³ das Cyanamino-pyrazol **2**.



Es wurde nun gefunden, daß sich das durch Dreikomponenten-kondensation zwischen Malodinitril, Trimethoxymethan und Anilin mit 86 bis 90%iger Ausbeute zugängliche Anilinomethylen-malodinitril **1 a** mit Hydrazin mit 52% Ausbeute in das Pyrazol **2** überführen läßt. Das bei der Reaktion freigesetzte Anilin kann aus dem Reaktionsrückstand durch Wasserdampfdestillation praktisch quantitativ rückgewonnen werden.

2 kann auch aus **1 b** durch Umsetzung mit Hydrazin gewonnen werden. Die Ausbeute ist zwar besser (56%), die Rückgewinnung von *p*-Chloranilin gestaltet sich aber schwieriger. Die zweistufige Reaktionsführung erweist sich als nicht unbedingt notwendig. Durch Zugabe von einem Moläquivalent Hydrazinhydrat zur fertigen Reaktionslösung von **1 a** geht dieses ebenfalls in das Cyanaminopyrazol über, welches mit 48%iger Ausbeute isoliert werden kann.

Experimenteller Teil

3-Anilino-2-cyan-propensäurenitril (Anilinomethylen-malodinitril) 1 a

66 g (1 mol) Malodinitril werden in 80 ml warmem Methanol gelöst und mit einem Gemisch aus 93 g (1 mol) Anilin und 106 g (1 mol) Trimethoxymethan versetzt. Nach wenigen Minuten bei 50° fällt ein dichter weißer Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird. Das erhaltene Produkt (145–153 g, 86–90%) ist für weitere Umsetzungen rein genug. Aus Aceton oder Eisessig bildet es farblose Kristalle, welche sich beim Erhitzen ab 235° zersetzen. Lit. Schmp. 242° (Zers.)⁵.

$C_{10}H_7N_3$ (169,2). Ber. C 70,99, H 4,17, N 24,84.

Gef. C 70,91, H 4,25, N 24,80.

IR (KBr): 3 310, 3 230, 3 050, 2 225, 2 215, 1 651, 1 606 und 1 596 cm^{-1} .

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 6,9–7,4 (m, 5H), 8,31 (s, 1H), 11,80 (br. s, 1H).

p-Chloranilinomethylen-malodinitril 1 b

erhält man wie für **1 a** angegeben aus je 0,1 mol Malodinitril, Trimethoxymethan und *p*-Chloranilin in 95%iger Ausbeute (19,3 g). Schmp. 265°C (aus Dimethylformamid).

$C_{10}H_6ClN_3$ (203,6). Ber. C 58,98, H 2,97, N 20,64, Cl 17,41.

Gef. C 59,12, H 2,88, N 20,50, Cl 17,29.

3-Amino-1H-pyrazol-4-carbonitril 2

a) Aus **1 a**:

16,9 g (0,1 mol) **1 a** werden in 75 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 5,0 g (0,1 mol) Hydrazinhydrat rührt man 24 h bei 40°, wodurch eine klare dunkle Lösung entsteht. Man zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und läßt bei –10° kristallisieren. Nach dem Abtrennen des Produktes wird das Filtrat einer Wasserdampfdestillation unterworfen, um das Anilin rückzugewinnen. Der Rückstand liefert weiteres Cyanaminopyrazol. Gesamtrohausbeute 5,6 g (52%), Schmp. 166–169°.

b) Direkt aus Malodinitril:

Zu der bei der Synthese von **1 a** beschriebenen Reaktionslösung (0,1 molarer Ansatz) gibt man, anstelle den Niederschlag abzusaugen, 5,0 g (0,1 mol) Hydrazinhydrat und arbeitet wie unter a) beschrieben weiter. Das Cyanaminopyrazol wird in 48%iger Ausbeute (5,2 g, nicht optimiert) erhalten. Aus Wasser oder Ethanol bildet es farblose, oft bräunlich verfärbte Kristalle vom Schmp. 172—173°. Lit. Schmp. 166—169°³; 172—173°⁴.

C₄H₄N₄ (108,1). Ber. C 44,45, H 3,73, N 51,83.
Gef. C 44,52, H 3,80, N 51,62.

IR (KBr): 3 480, 3 405, 3 300, 3 190, 2 990, 2 260, 1 656 und 1 580 cm⁻¹.

¹H-NMR (*d*₆-DMSO): 6,04 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 11,9 (br. s, 1H).

Literatur

- ¹ Das bekannteste davon ist das Gichtheilmittel Allopurinol: *Windholz, M.* (Hrsg.), *The Merck Index*, Nr. 271. Rahway, N.J.: Merck. 1976.
- ² *Schmidt, P., Eichenberger, K., Wilhelm, M.*, *Angew. Chem.* **73**, 15 (1961); und die darin zitierte Literatur.
- ³ *Towne, E. B., Moore, W. H., Dickey, J. B.*, (*Eastman Kodak Co.*), US-Pat. 3.336.285 (15. 8. 1967); *Chem. Abstr.* **68**, 14072 r (1968).
- ⁴ *Tagaki, K., Nagahara, K., Ueda, T.*, *Chem. Pharm. Bull.* **18**, 2353 (1970).
- ⁵ *Fischer, H.* (Hoechst AG.), *Deutsch. Pat.* 834.104 (17. 3. 1952); *Chem. Abstr.* **50**, 402 (1956).