

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 (**2a**), das wir aus **1a** 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, **2a** glatt in die neuen Alkinyipyrazolderivate **4a**, **4b** und **4c** überzuführen. Verlust der Benzoylschutzgruppe wird nur im Fall der Reaktion von **2a** 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 **2a** mit 2-Methyl-3-buten-2-ol (**3b**) Alkoholyse eintritt, ist wohl auf sterische Hinderung zurückzuführen.

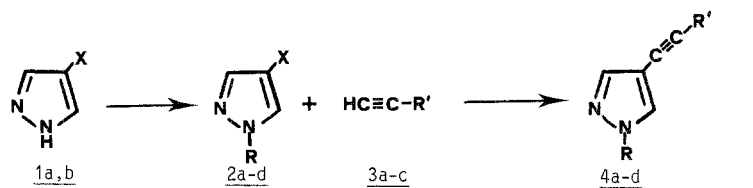
1-Tosyl-4-jodpyrazol (**2c**), dessen Darstellung aus **1a** in 92%iger Ausbeute gelingt, reagiert im Gegensatz zur Bromverbindung **2d** unter der Einwirkung von Bis-(triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorid/Kupfer(I)-jodid mit Phenylacetylen (**3a**) gleichfalls glatt zu einem 4-Phenylethinyipyrazolderivat (**4d**). Dieser Befund legte es nahe, die Einführung einer 3-Hydroxy-2-propin-1-ylgruppe in das Pyrazolsystem auch ausgehend von **2c** zu versuchen. Obwohl bei **2c** 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 **4a** und **4b** gelingt schon durch Erhitzen in absolutem Methanol. Der gebildete Benzoessäuremethylester ist von den in > 90% Ausbeute resultierenden NH-Pyrazolderivaten **5a** bzw. **5b** 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. **5b**) von erheblichem Vorteil erscheint. Durch Behandeln von **5b** mit Natriumhydroxid in Toluol (in Anlehnung an Lit. [8]) gelangten wir zu 4-Ethinyipyrazol (**7**) [3]. Vorteilhafter erwies sich jedoch alkalische Hydrolyse von **4c**: In einer Eintopfreaktion gelingt so die Synthese von **7** in 32% Ausbeute aus **2a**.

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

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

Formelschema

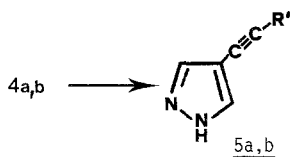


	X
1a	I
1b	Br

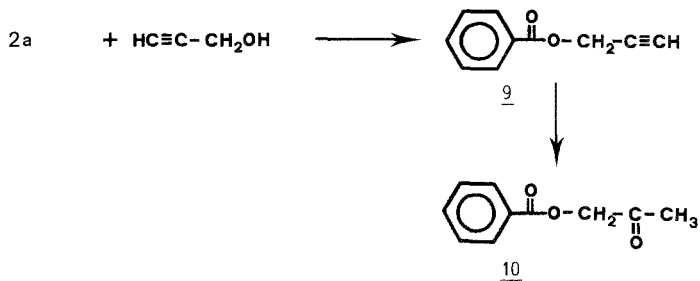
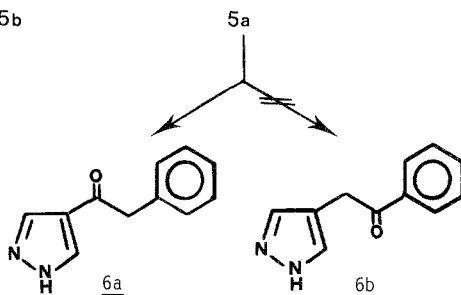
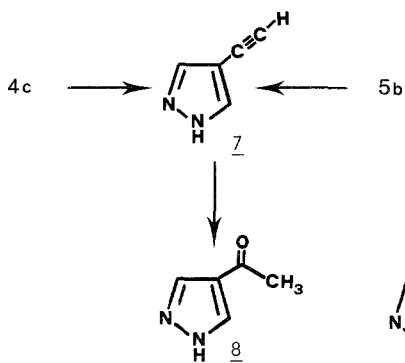
	X	R
2a	I	PhCO
2b	Br	PhCO
2c	I	p-Tosyl
2d	Br	p-Tosyl

	R'
3a	Ph
3b	C(CH ₃) ₂ OH
3c	Si(CH ₃) ₃

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



	R'
5a	Ph
5b	C(CH ₃) ₂ 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 ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **2a–2d** und **4a–4d** basiert auf dem Vergleich der chemischen Verschiebungen mit den literaturbekannten δ -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 ($\delta = 144.62\text{—}149.87\text{ ppm}$) und C-5 ($\delta = 130.11\text{—}135.55\text{ ppm}$) treffen. In den ^{13}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. hiezu [1]).

Hg(II)-katalysierte Hydratisierungsreaktionen [6] an 4-Alkynylpyrazolen 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-Ethynylpyrazol (**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 bequemerem 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-Alkynyl-1H-pyrazolen sicher.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. IR-Spektren: Jasco IRA-1. ^1H -NMR-Spektren: Bruker AC 80 (80 MHz); ^{13}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 Na₂SO₄ 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.

C₁₀H₇IN₂O (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⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8.47$ (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.

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 164.76$ (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^+ , 21), 105 (100).

1-Benzoyl-4-bromopyrazol (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).

C₁₀H₇BrN₂O (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⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 8.42$ (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.

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 164.92$ (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^+ , 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.

C₁₀H₉IN₂O₂S (348.16). Ber. C 34.50 H 2.61 N 8.05.
Gef. C 34.51 H 2.71 N 8.05.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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 (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.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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 (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): ν = 1710 (C=O) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 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.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 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-buten-2-ol (**4b**)

Eine Lösung von 2.98 g (10 mmol) **2a** und 1.26 g (15 mmol) 2-Methyl-3-buten-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}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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 (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).

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

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 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): ν = 2215 ($\text{C}\equiv\text{C}$) cm^{-1} .

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 13.00 (s, breit, mit D_2O austauschbar, N—H), 7.74 (s, 2 H, Pyrazol H-3,5), 5.31 (s, 1 H, mit D_2O austauschbar, OH), 1.42 (s, 6 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 101.25 (Pyrazol C-4), 96.05, 72.69 (Ethin C), 63.67 (C—OH), 31.73 (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 H_2SO_4 gegossen. Nach erschöpfender Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_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

Na_2SO_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. $101\text{--}103^\circ\text{C}$ ([3]: $101\text{--}103^\circ\text{C}$).

IR (KBr): $\nu = 2120$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) 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 Na_2SO_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°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 H_2SO_4 , extrahiert mehrmals mit Diethylether und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. erhält man 0.55 g (50%) farblose Kristalle, Schmp. $114\text{--}115^\circ\text{C}$ ([11]: $112\text{--}115^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.35$ (s, 1 H, N—H), 8.09 (s, 2 H, Pyrazol H-3,5), 2.46 (s, 3 H, 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. $86\text{--}87^\circ\text{C}/1\text{ mm}$ ([7]: $102\text{--}107^\circ\text{C}/9\text{ mm}$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8.06\text{--}7.90$ (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, 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 (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. $101\text{--}102^\circ\text{C}/2\text{ mm}$ ([5]: $143^\circ\text{C}/10\text{ mm}$).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8.03\text{--}7.91$ (m, 2 H, Phenyl H-2,6), 7.62—7.50 (m, 3 H, Phenyl H-3,4,5), 4.97 (s, 2 H, CH_2), 2.13 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 201.59$ ($\text{CH}_3\text{—C=O}$), 165.00 (Benzoyl C=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 (CH₂), 25.80 (CH₃) ppm; * austauschbar.

MS: *m/e* (%) = 178 (*M*⁺, 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, p 182, und dort zitierte Literatur
- [10] Heinisch G, Waglechner R (1984) J Heterocycl Chem 21: 1727
- [11] Birkofer L, Franz M (1972) Chem Ber 105: 1759; Zbiral E, Bauer E (1972) Tetrahedron 28: 4189