

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 737-742 (1984)

Zur Konstitution und Konformation von arylsubstituierten (Pyrazolinonyl)(hydroxypyrazolylium)methan-perchloraten

Eyup Akgün und Ulf Pindur*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, 8700 Würzburg

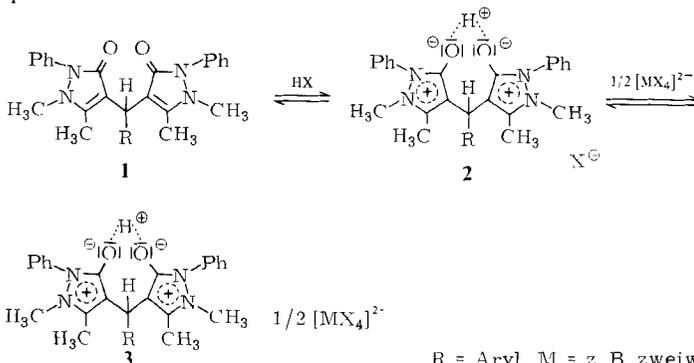
Eingegangen am 27. Mai 1983

Darstellung und Struktur einiger neuer Bispyrazolyl-arylmethane **1** und **2** werden beschrieben. Mögliche konformative Stabilisierungen von **2** werden, gestützt auf die spektroskopischen Daten, diskutiert.

The Structure and the Conformation of Aryl-Substituted (Pyrazolinonyl)(hydroxypyrazolylium)methane Perchlorates

Synthesis and structure of some new dipyrazolyl(aryl)methanes **1** and **2** are described. Possible conformational stabilizations of **2** are discussed on the basis of spectroscopic data.

Bispyrazolylmethane **1** (R = H, Alkyl, Aryl) werden in der analytischen Chemie zur kolorimetrischen Bestimmung von Schwermetallen eingesetzt, die in der Lage sind, kationenstabilisierende Komplexanionen zu bilden^{1,2)}. In Gegenwart einer Protonensäure erfolgt Protonierung von **1** zu den Bispyrazolyl-methan-Kationen **2**. Das zu bestimmende Schwermetall-Kation wird in ein geeignetes Komplexanion überführt, welches das Ionenassoziat **3** bildet. **3** läßt sich z. B. mit organischen Lösungsmitteln quantitativ extrahieren und durch eine charakteristische Färbung kolorimetrisch quantitativ erfassen.

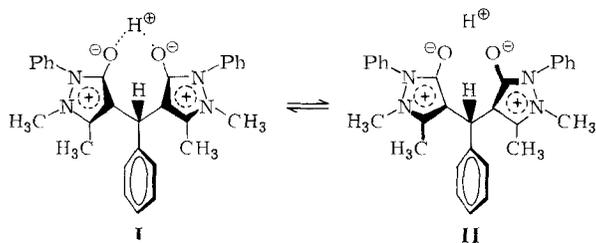


R = Aryl, M = z. B. zweiwertiges Metallkation

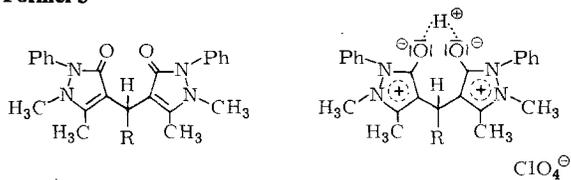
Es gelang uns erstmals, aus Phenazon mit Formaldehyd und aromatischen Aldehyden einige Bispyrazolyl-methan-Kationen der Struktur **2** als Perchlorate ($X = ClO_3^-$) rein zu isolieren und deren Konstitution zu klären. Spektroskopische Studien und eine Kristallstrukturanalyse sprechen überzeugend für die konformative Stabilisierung von **2** durch ein ungewöhnliches Achtring-Protonenchelat^{3,4}. In der vorliegenden Arbeit wird über weitere Reaktionen von Phenazon mit aromatischen Aldehyden berichtet, die zu **1** bzw. zu **2** führen und dabei die Grenzen der Methanbildung aufgezeigt. In diesem Zusammenhang wurde auch untersucht, inwieweit ein sterisch anspruchsvollerer Arylkern an der Methan-Brücke in **2** die Protonenchelatisierung aufhebt und dem Molekül eine Propellergrundzustands-Konformation aufzwingt⁵. In der Reaktion von para- und meta-substituierten aromatischen Aldehyden lassen sich in glatter Reaktion die Bispyrazolylmethan-Kationen **4** und **5** aus methanolischer Perchlorsäure isolieren. Eine Protonenchelatisierung ist durch die IR(KBr)-Spektren gesichert, da eine Carbonyl-Streckschwingung oberhalb von 1600 cm^{-1} fehlt und eine charakteristische OH-Valenzschwingung im Bereich von $3700\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ durchweg anzutreffen ist (Tab. 2). Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren zeigen für die beiden Pyrazol-Ringe identische Resonanzen und belegen somit die partielle Symmetrie von **2** (Tab. 3)^{3,4}. Auch orthosubstituierte aromatische Aldehyde mit einer Methoxy-, Methyl- und Nitro-Funktion sowie 1-Naphthaldehyd und 9-Anthracenaldehyd sind in der Reaktion mit Phenazon zur Ausbildung der Kationen vom Typ **2** befähigt, während in der Umsetzung mit dem Mesitylaldehyd aus sterischen Gründen die Methan-Bildung unterdrückt wird. Die orthophenylsubstituierten Kationen vom Typ **2** wurden, um Polymerisationen zu vermeiden, primär durch Kondensation in methanol. Salzsäure und anschließender Behandlung mit Perchlorsäure erhalten. Eine Reinisolierung der Kationen durch Protonierung von **6** mit Perchlorsäure ist in diesem Fall problematisch. Diese Befunde demonstrieren jedoch eindeutig, daß die Protonenchelatisierung in **2** durch orthosubstituierte Phenyl-Reste oder durch einen Naphthyl- oder Anthrenylkern in der Methan-Brücke nicht gestört wird. Modellbetrachtungen lehren, daß sich ein sperriger Arylrest mehr oder weniger senkrecht zur Protonen-Chelatstruktur einstellen kann (s. Formel **I**). In relativ polaren Lösungsmitteln ist anzunehmen, daß die Chelatkonformation **I** mit der Propellerkonformation **II** im Gleichgewicht steht, bei der das Proton intra- oder intermolekular wandert.

Bei den Kationen und den Basen von **7** werden bei ca. -60° von **8** bei RT in den ^1H -NMR-Spektren für die Pyrazolylkerne doppelte Resonanzen registriert. Für dieses Phänomen gibt es bei den Kationen zwei Erklärungen. Bleibt das Protonenchelat **I** in Lösung konformativ stabil, so erhalten die zueinander leicht verdrehten Pyrazolkerne durch die ankondensierten Arene in der Methan-Brücke eine unterschiedliche chemische Umgebung. Andererseits könnte durch einen inter- oder intramolekularen Protonentransfer das Molekül diastereomere Propeller-Konformationen **II** einnehmen⁵. Am Beispiel der korrespondierenden Basen vom Typ **1**, den Verbindungen **6b**, **7a** und **8a** haben wir versucht, die Stereoisomerisierungsbarriere durch ^1H -NMR-spektroskopische Koaleszenzmessung zu bestimmen. Aus den Ergebnissen in Tab. 1 kann entnommen werden, daß mit Zunahme der Raumbeanspruchung des Arylrestes die Barriere erhöht wird. **6b** konnte aus experimentellen Gründen nicht „eingefroren“ werden. Die Stereoisomerisierungsschwelle sollte unter 42 kJ/mol anzutreffen sein.

Formel 2



Formel 3



	R	R	R
6a		4a	5b
6b		4b	5c
		4c	
6c		4d	5d
7a		4e	5e
		4f	
8a		4g	5f
		4h	5g
		5a	5h
			7b
			8b

Tab. 1: Mittlere Isomerisierungsbarrieren von **6b**, **7a** und **8a**¹⁾

	ΔG^\ddagger (kJ/mol)	T°	beobachtetes Signal	Lösungsmittel
6b	< 42	< -70	—	CDCl ₃
7a	43.0	-59	C5-CH ₃	CDCl ₃
8a	91.3	+134	C5-CH ₃	DMSO-d ₆

¹⁾ ermittelt durch Anwendung der Eyring-Gleichung

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Yeol JNMC 60 HL; ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WL 400; Bruker WH 90 (δ-Skala); DNMR-Spektren: Bruker HFX 90; IR-Spektren: Beckman IR 4240; CHN-Mikroanalysen: Carlo Erba Strumentazione, Mod. 1106; Schmp.: Linströmgerät (unkorr.).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der arylsubstituierten [1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-3H-pyrazol-3-onyl-(4)]-[1,5-dimethyl-2-phenyl-3-hydroxy-pyrazolium-(4)]-methanperchlorate **4a-4h**, **5a-5h** und **8b**

3.8 g (0,02 mol) Phenazon werden mit 0.01 mol Aldehyd in 100 ml Methanol und 50 ml 70proz. Perchlorsäure 12 Std. bei 60° unter Rühren erhitzt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und die kristallisierenden Produkte mit Wasser neutral gewaschen. Bei der Darstellung von **8b** wird das Rohprodukt zunächst in Dichlormethan gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und anschließend mit n-Hexan gefällt. Die Protonenchelate werden aus Methanol umkristallisiert.

Tab. 2: Experimentelle und analytische Daten von **4-8**

Nr.	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. ^o	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	Summenformel (Molmasse)	Analyse: Ber. Gef.		
					C	H	N
4a	83	176-178	3660-3300 (OH), 3060, 2930, 1590, 1490, 1075 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄ O ₆ (565.0)	61.6	5.13	9.9
					61.6	5.35	9.8
4b	87	145	3610-3530 (OH), 3060, 2940, 1595, 1505, 1085 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₇ (594.9)	60.5	5.21	9.4
					60.2	5.57	9.3
4c	65	210-211	3680-3260 (OH), 1600, 1585, 1080 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₁ H ₃₅ Cl ₂ N ₅ O ₁₀ (708.6)	52.6	4.98	9.8
					52.3	4.98	9.7
4d	62	192-193	3060, 2940, 1595, 1500, 1075 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ ClFN ₄ O ₆ (583.0)	59.7	4.84	9.6
					60.4	4.83	9.8
4e	57	250-251	3700-3300 (OH), 3080-3060, 1600, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₆ (599.4)	58.1	4.70	9.3
					57.5	4.63	9.4
4f	60	200	3700-3300(OH), 3100, 3090, 1590, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ BrClN ₄ O ₆ (643.9)	54.1	4.38	8.7
					53.5	4.32	8.3

Tab. 2 Fortsetzung

Nr.	Ausb. (% d.Th.)	Schmp. ^o	IR (KBr) ν (cm ⁻¹)	Summenformel (Molmasse)	Analyse: Ber. Gef.		
					C	H	N
4g	47	227–228	3400–3600 (OH), 3030, 1590, 1500, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₆ (578.8)	62.3 62.2	5.35 5.70	9.7 9.3
4h	66	197–198	3700–3100 (OH), 3065, 1595, 1510, 1085 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₅ O ₈ (610.0)	57.1 57.3	4.63 4.82	11.5 11.3
5a	55	108	3700–3300 (OH), 3060, 1595, 1580, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₇ (594.9)	60.5 60.9	5.21 5.44	9.4 9.6
5b	26	145–147	3700–3100 (OH), 3070, 1610, 1585, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ ClF ₄ N ₄ O ₆ (583.0)	59.7 59.9	4.84 4.87	9.6 9.6
5c	61	212–213	3700–3300 (OH), 3060, 1640, 1540, 1130	C ₂₉ H ₂₈ BrClN ₄ O ₆ (643.9)	54.1 53.9	4.38 4.83	8.7 8.3
5d	82	220–221	3700–3300 (OH), 3060, 2940, 1600, 1100 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₆ (599.4)	58.1 58.0	4.70 4.64	9.3 9.5
5e	46	152	3700–3300 (OH), 3060, 2940, 1600, 1490, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₆ (578.8)	62.2 61.9	5.35 5.31	9.1 9.1
5f	57	207–208	3700–3100 (OH), 3060, 2940, 1600, 1525, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₅ O ₈ (610.0)	57.1 56.7	4.63 4.51	11.5 11.5
5g	33	156–157	3660–2750 (OH), 2920, 1590, 1575, 1080 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₄ O ₈ (611.0)	59.0 58.3	5.12 5.25	9.1 9.0
5h	45	172–175	3600–3300 (OH), 2930, 1580, 1490, 1080 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₂ H ₃₅ ClN ₄ O ₉ (655.1)	58.6 58.4	5.38 5.76	8.5 8.1
6a	80	218–219	3060, 3005, 2940, 1660(C=O), 1605, 1590, 1490, 1240	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃ (494.3)	72.9 73.2	6.06 6.16	11.3 10.9
6b	29	250–251	3060, 3040, 2920, 1655 (C=O) 1490, 1290	C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₂ (478.3)	75.3 75.5	6.27 6.18	11.7 11.7
6c	67	215–216	3050, 2890, 1655 (C=O) 1580, 1520, 1480	C ₂₉ H ₂₇ N ₅ O ₄ (509.3)	68.3 67.7	5.30 5.20	13.7 13.6
7a	39	258–259	3040, 2900, 1650 (C=O) 1590, 1485, 1120	C ₃₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ · H ₂ O (532.6)	74.4 74.5	6.05 6.55	10.5 10.5
8b	23	246–247	3700–3300 (OH), 3060, 1590, 1560, 1090 (ClO ₄ ⁻)	C ₃₇ H ₃₃ ClN ₄ O ₆ (664.8)	66.8 66.9	4.96 4.91	8.4 8.1

Tab. 3: Charakteristische NMR-Daten von 4-8⁺⁾

Nr.	¹ H-NMR (δ-Skala)			C-3	¹³ C-NMR (δ-Skala)		Methin-C
	N1-CH ₃	C5-CH ₃	Methin-C-H		C-4	C-5	
4a	3.42	3.12	5.37	161.1	106.6	148.7	29.67
4b	3.45	2.57	5.32	160.4	106.1	147.9	—
4c	3.37	2.45	5.00	160.6	105.9	148.2	32.87
4d	3.17	2.57	5.40	159.6	104.6	148.3	31.50
4e	3.43	2.50	5.02	160.6	105.8	148.2	33.18
4f	3.42	2.55	—	161.1	106.8	148.6	33.74
4g	3.42	2.55	5.30	160.5	106.3	148.3	33.46
4h	3.50	2.62	5.36	159.7	104.4	148.5	32.50
5a	3.35	2.47	5.95	160.0	106.3	148.6	33.90
5b	3.37	2.47	4.98	160.7	105.8	148.4	33.54
5c	3.40	2.50	5.00	160.4	105.2	148.0	33.11
5d	3.40	2.50	5.00	160.3	105.2	148.0	33.12
5e	3.35	2.46	4.95	160.6	106.2	148.2	33.75
5f	3.45	2.58	5.18	160.2	105.0	148.1	33.13
5g	3.45	2.58	5.26	159.6	105.5	148.4	32.20
5h	3.20	2.55	5.22	161.1	105.2	148.7	34.05
6a	2.95	2.10	5.38	165.5	108.9	156.6	29.30
6b	3.00	2.10	5.20	166.0	108.8	154.7	32.92
6c	3.42	2.52	5.78	165.0	107.2	154.0	31.02
7a	2.92	2.00	5.80	165.6	109.0	154.6	32.26
8a	1.57, 1.67	2.98, 3.06	5.32	—	—	—	—
8b	2.02, 2.12	3.17, 3.25	5.23	160.2	104.4	150.8	intensitäts- schwach

^{+) CDCl₃ als Lösungsmittel}

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 6a-6c und 7a

3.8 g (0.02 mol) Phenazon werden mit 0.01 mol Aldehyd in 100 ml Methanol und 50 ml 35proz. Salzsäure 12 Std. bei 60° unter Rühren erhitzt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und die entstehende Fällung mit Wasser neutral gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Durch Behandlung mit methanol. Perchlorsäure werden die Kationen erhalten, die im Falle von 6a-6c nicht zu reinigen waren.

Literatur

- 1 B. I. Petrov, V. P. Zhivopistisev, A. I. Busev und P. Nenning. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 95, 109 (1977); C. A. 89, 84267r (1978).
- 2 V. K. Akimov, A. I. Busev, K. V. Kodia und P. Nenning, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 90, 375 (1976); C. A. 86, 150003t (1977).
- 3 E. Akgün, T. Kämpchen und U. Pindur; Monatsh. Chem. 114, 219 (1983).
- 4 E. Akgün, U. Pindur und C. Burschka, Z. Naturforsch. 38b, 373 (1983).
- 5 K. Mislow, D. Gust, P. Finocchiaro und R. J. Boettcher, Top. Curr. Chem. 47, 2 (1974).