

2-Ethoximino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (4)

3,3 g (0,025 mol) 2-Amino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol werden in 30 ml Orthoameisensäureester unter p-TSOH Katalyse 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man den überschüssigen Ester und neutralisiert den Rückstand. **4** resultiert in 60proz. Ausb. (2,9 g) mit Schmp. 114–116°. IR (KBr): 3220, 2200, 1620, 1450, 1400, 1220 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,25 (t, CH₃); 1,90 (s, CH₃); 1,97 (s, CH₃); 4,05 (q, CH₂); 8,05 (s, H); 10,7 (s, NH).

1-(2,4-Dinitro)phenyl-2-ethoximino-3-cyano-4,5-dimethylpyrrol (5)

3 g (0,015 mol) **4** werden in 10 ml DMSO gelöst und mit 0,36 g Natriumhydrid versetzt. Wenn der Ansatz abreagiert hat, werden evtl. unter Kühlung 2,8 g (0,015 mol) Fluordinitrobenzol in Anteilen zugegeben und 30 min. bei RT gerührt. Durch Verdünnen mit Methanol/Wasser rotbraune Kristalle von **5**. Ausb. 2,4 g (43 %) mit Schmp. 133–145°. IR (KBr): 2210, 1630, 1590, 1500, 1430, 1340, 1260 cm⁻¹. ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 1,25 (t, CH₃); 1,95 (s, CH₃); 2,05 (s, CH₃); 3,95 (q, CH₂); 7,8 (d, H-Ar); 8,15 (s, H); 8,45 (q, H-Ar); 8,7 (d, H-Ar).

Literatur

- 1 D. Steinhilber, K. Schmidt, H.J. Roth und K. Eger, Publikation in Vorbereitung.
- 2 H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 179 (1975).
- 3 K. Gewald, Z. Chem. 1, 349 (1961).

[Ph 87]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 537–545 (1986)

Untersuchungen über die Alkoholyse von 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron und einigen Derivaten

Gerrit Fritsch^{a)}, Gerwalt Zinner^{a)*} und Ludger Ernst^{b)*}

a) Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität, Beethovenstraße 55, D-3300 Braunschweig

b) GBF – Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Mascheroder Weg 1, D-3300 Braunschweig-Stöckheim

Eingegangen am 17. Mai 1985

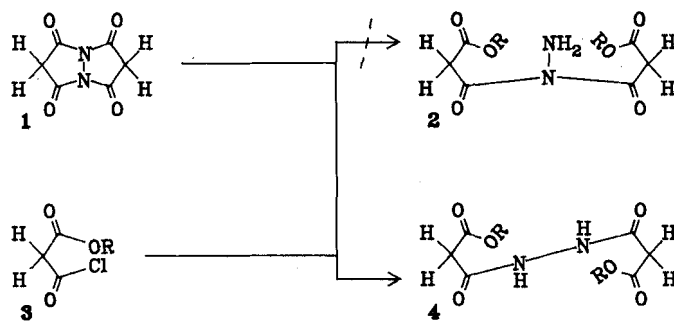
Das unsubstituierte 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (**1**) erleidet bei der Behandlung mit heißem Ethanol eine Aufspaltung beider Teilringe zu **4**, dessen Struktur durch ¹⁵H-NMR-Spektroskopie gesichert wurde. Gleichartiges Verhalten zeigen das 3,7-Diethyl- (**9** zu **10**) und das 3-Ethyl-Derivat (**11** zu **12**); letzteres reagiert dabei auch unter Abspaltung des unsubstituierten Teilrings zu 4-Ethyl-3,5-pyrazolidindion (**13**). Die 3,3-diethylsubstituierte Verbindung **14** liefert unter gleichen Reaktionsbedingungen durch Einfach-Ethanololyse und Erhalt des substituierten Teilrings 1-Ethoxycarbonylacetyl-3,5-pyrazolidindion (**8**).

The Alcoholysis of 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4,6,8-tetrone and some Derivatives

Both rings of 1,5-diazabicyclo[3.3.0]octane-2,4,6,8-tetrone (**1**) are split in hot ethanol yielding **4**, the structure of which was proven by ^{15}N -NMR spectroscopy. 3,7-Diethyl-(**1**) and 3-ethyl-(**1**) show the same behavior. However, the latter yields a mixture of the expected product **12** and 4-ethylpyrazolidine-3,5-dione (**13**). Under the same conditions, only the unsubstituted ring is split in 3,3-diethyl-(**1**) leading to 1-Ethoxycarbonylacetyl-4,4-diethyl-3,5-pyrazolidinedione (**8**).

Das Ringsystem des 1,2-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetrone¹⁾ (unsubstituiert: **1**³⁾) zeigt je nach dem Substitutionsmuster unterschiedliche Beständigkeit gegenüber Alkoholen; dabei kann eine Aufspaltung des Bicyclus, vor allem bei unsymmetrischer Substitution, einen verschiedenartigen Verlauf nehmen. Die bisher in der Literatur beschriebenen, allerdings nicht durch systematische Untersuchungen erhaltenen Ergebnisse an *tetra*- und *tri*-substituierten Derivaten sind in der dieser Publikation zugrundeliegenden Dissertation von Fritsch²⁾ kritisch gesichtet worden. Im folgenden berichten wir über die Befunde gezielter Untersuchungen am *unsubstituierten* Stammkörper **1** und seinem 3-Ethyl-Derivat **11**, die beide erst kürzlich von uns dargestellt werden konnten^{2,3)}, sowie an den 3,7- (**9**) und 3,3- (**14**) *di-ethylierten* Vertretern dieses Ringsystems.

Der *unsubstituierte Stammkörper 1*³⁾ spaltet in der Wärme mit Alkoholen (untersucht wurden Ethanol und Methanol) zu einem einheitlichen Reaktionsprodukt auf, das je nach Art des Auskristallisierens aus dem gleichen Lösungsmittel in kleinen oder in großen Kristallen anfiel, die sich aber nur in den IR-Spektren von KBr-Preßlingen unterschieden. ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren zeigten in Übereinstimmung mit der Elementaranalyse auf Eintritt von 2 mol Alkohol, also die Aufspaltung beider *unsubstituierter* Teilringe, während sich der 3,3,7-*triethyl*- und der 3,3,7,7-*tetraethylsubstituierte* Bicyclus glatt aus Alkoholen umkristallisieren lassen^{1,2)}. Das Aufspaltungsprodukt des unsubstituierten Stammkörpers **1** mit Ethanol haben wir authentisch aus 2 mol Malonsäureethylesterchlorid (**3a**) und Hydrazin hergestellt, es war nun aber zu klären, welches der beiden möglichen Isomere **2** und **4** vorlag.

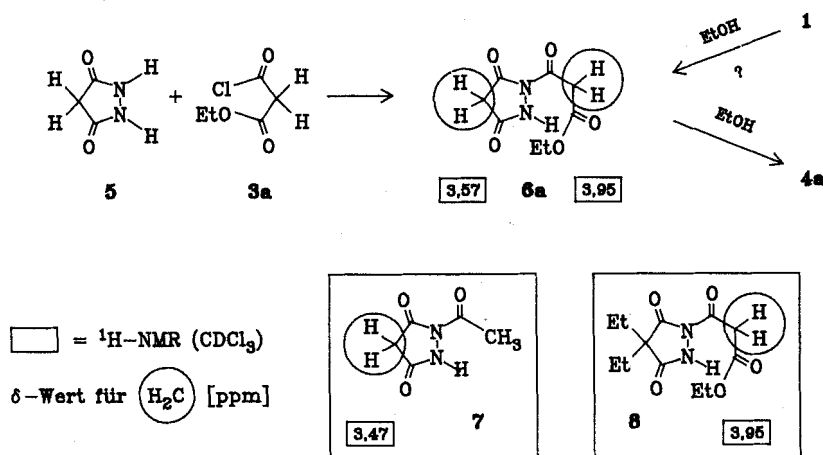


2, 3, 4: a: R = Ethyl, b: R = Methyl

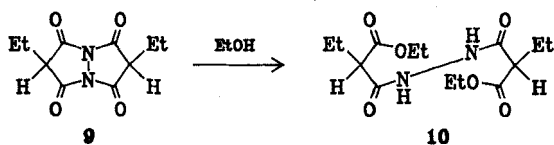
Gegen die Bildung von **2** sprach die wahrscheinlich energetisch weniger günstige Struktur eines an einem N-Atom zweifach-acylierten Hydrazins und die Feststellung, daß unsere Reaktionsprodukte (in Übereinstimmung mit 1,2-Hydrazindicarbonsäureestern)

im Absorptionsbereich von 3200 bis 3400 cm^{-1} des *IR*-Spektrums nur 1 Bande aufweisen, während zum Beispiel das *IR*-Spektrum des dem Typ **2** analogen *N*-Aminophthalimids dort 2 ausgeprägte Banden zeigt. Da die *N*-ständigen Protonen in **2** wie auch in **4** jeweils chemisch äquivalent sind, ließ die ^1H -NMR-Spektroskopie keine Klärung erwarten. Auch mit Hilfe der ^{13}C -Resonanz war das Strukturproblem nicht zu lösen, jedoch gelang es, wie die späteren Ausführungen zeigen, mittels der ^{15}N -NMR-Spektroskopie eine eindeutige Zuordnung des mit Ethanol erhaltenen Produktes zur Struktur **4a** zu treffen.

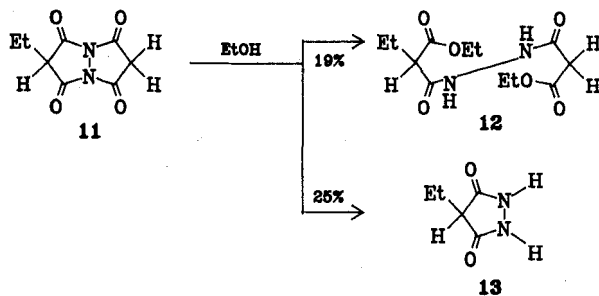
Die Produkte **4a** und **4b** einer zweifachen Alkoholyse entstanden in Ausbeuten von 50 bis 60 %. Es konnte aber keine weitere Substanz isoliert werden, beispielsweise das Produkt einer *mono*-Aufspaltung unter Erhalt eines Teilringes, dessen Bildung als Intermediat nicht auszuschließen ist. Um zu überprüfen, ob eine solche Verbindung **6** unter den auf **1** angewandten Reaktionsbedingungen auch zum Produkt **4** führt, haben wir zunächst die Synthese von **6a** aus *unsubstituiertem* 3,5-Pyrazolidindion (**5**)⁴⁾ und **3a** in Nitrobenzol mit 81 % Ausbeute durchgeführt. Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) unterscheiden sich die Singulets der beiden Methylengruppen um 0,4 ppm, ihre Zuordnung erfolgte mit Hilfe der Vergleichssubstanzen **7**⁴⁾ und **8** (nachstehend beschrieben), sie ist aus dem Formelschema ersichtlich. Beim Behandeln von **6a** in Ethanol trat erwartungsgemäß die Ringspaltung ein, und mit 73 % Ausbeute wurde **4a** isoliert. Damit ist aufgezeigt, daß der Verbindungstyp **6** durchaus als Primärprodukt bei der Alkoholyse des Bicyclus **1** auftreten könnte, dann aber alsbald einen zweiten Alkoholyse-schritt zum Verbindungstyp **4** erleiden und sich so unter den gegebenen Reaktionsbedingungen der Isolierung entziehen würde.



Das 3,7-Diethyl-Derivat **9**⁵⁾ zeigte bei der Ethanolyse ein gleichartiges Verhalten wie die unsubstituierte Verbindung **1**: auch hier wurden 2 mol Ethanol aufgenommen. Wir isolierten in 20 % Ausbeute ein Produkt, das in Analogie zu **4**, auch hinsichtlich der spektralen Daten, als **10** formuliert wird.



Das 3-Ethyl-Derivat **11**³⁾ ergab nach der Ethanolyse 2 Substanzen, und zwar neben **12** als Produkt einer Aufspaltung durch 2 mol Ethanol auch das unter Abspaltung des unsubstituierten Teiltrings gebildete 4-Ethyl-3,5-pyrazolidindion **13**. Es fiel bei diesem orientierenden Versuch in 25 % Ausbeute an, jedoch dürfte ein solches Verfahren zu einer allgemeinen Synthese der bisher nur in Einzelfällen und auf verschiedenartigen Wegen zugänglichen 4-monosubstituierten 3,5-Pyrazolidindione geeignet sein, nachdem es uns kürzlich möglich war, monosubstituierte Bicyclen verfügbar zu machen³⁾. Voraussetzung wäre allerdings, daß wie bei der vorliegenden Umsetzung eine gute Abtrennung vom Aufspaltungsprodukt (wie hier **12**) möglich ist oder aber dieses gar nicht gebildet wird.



Die ¹H-NMR-Signale der (CH)- und der (CH₂)-Gruppe in **12** stimmen gut überein mit den betreffenden in den symmetrischen Aufspaltungsprodukten **10** und **4** (Tab. 1). Nach der mittels ¹⁵NMR-Spektroskopie eindeutigen Strukturzuordnung von **4** haben wir wegen der Übereinstimmung von Anzahl und Lage der (N-H)- und (C=O)-Schwingungen in den IR-Spektren auch die Aufspaltungsprodukte **10** und **12** entsprechend formuliert (Tab. 2).

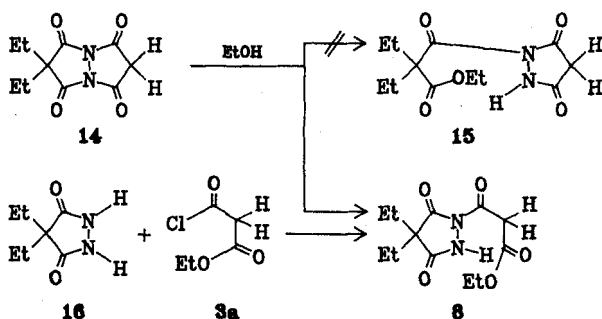
Tab. 1: ¹H-NMR (CDCl₃); δ [ppm]

	CH	CH ₂
4	—	3,30
10	3,32	—
12	3,33	3,46

Tab. 2: IR (KBr); ν [cm⁻¹]

	NH	C=O	
4	3210	1740	1620
10	3210	1750	1610
12	3220	1750	1610

Das 3,3-Diethyl-Derivat **14** ergab bei der Ethanololyse nur ein einziges Reaktionsprodukt, und zwar das einer *Einfach*-Ethanololyse, von dem in Analogie zur Ethanolbeständigkeit der tetrasubstituierten Derivate zu erwarten war, daß der zweifach-substituierte Teilring erhalten blieb und also nicht **15**, sondern **8** vorlag, was wir aber aus den Resonanzen des ^1H -NMR-Spektrums nicht mit Sicherheit zu erkennen können glaubten. So versuchten wir mit Erfolg eine authentische Synthese von **8** aus 4,4-Diethyl-3,5-pyrazolidindion (**16**) und **3a** in Nitrobenzol bei 60°; die durch Spaltung erhaltene Substanz war identisch damit.



Konstitutionsbeweis von **4a** mittels ^{15}N -NMR-Spektroskopie

Im ^1H -breitbandentkoppelten ^{15}N -NMR-Spektrum von **4a** in $[\text{D}_6]$ DMSO wurde bei Raumtemperatur nur eine Resonanz beobachtet ($\delta = 131.3$ ppm), die bei Aufnahme des Spektrums ohne Entkopplung stark verbreitert war. Der Protonenaustausch ist also unter diesen Bedingungen zu schnell, als daß ^{15}N , ^1H -Kopplungen über eine Bindung beobachtet werden könnten. Bei ca. +5°, der niedrigsten Temperatur, die erreicht werden konnte, ohne daß die Substanz ausfiel oder die Lösung erstarrte, erwies sich die ^{15}N -Resonanz im nichtentkoppelten Spektrum als verbreitertes Dublett mit einem Abstand der Peakmaxima von 76 Hz (Abb. 1). Bei dieser Temperatur ist der Protonenaustausch bereits so stark verlangsamt, daß die Kopplungskonstante $^1J_{^{15}\text{N},^1\text{H}}$ im Spektrum sichtbar wird. Der Wert von 76 Hz muß dabei als untere Grenze angesehen werden, da die Absorption noch durch Austauschverbreiterung beeinflusst war. Die Dublett-Aufspaltung beweist das Vorliegen von NH-Einheiten und spricht gegen eine NH_2 -Gruppe. Der Wert $^1J_{\text{NH}} \geq 76$ Hz zeigt ebenfalls einen amidartigen Stickstoff an (Erwartungswert für $-\text{CONH}-$: ca. 90 Hz, für $-\text{NH}_2$: ca. 65 Hz^{8a)}).

Obwohl die chemische Verschiebung der ^{15}N -Kerne im Fragment R-CO-NH-NH-CO-R infolge spärlichen Vergleichsmaterials nicht genau abgeschätzt werden kann, spricht doch der gefundene Wert für einen Stickstoff vom Amid-Typ (vgl. $\text{CH}_3\text{-CO-NHCH}_3$, $\delta = \text{ca. } 110$ ppm^{8b)}). Im Falle einer Gruppierung des Typs $(\text{RCO})_2\text{N}^\alpha\text{-N}^\beta\text{H}_2$ hätte man für N^α eine chemische Verschiebung von $\delta > 170$ (vgl. Succinimid, $\delta =$

176.9 ppm^{8c)}) erwartet, wobei möglicherweise ein ungünstiger Kern-Overhauser-Effekt die Beobachtung dieses Signals verhindert hätte, und für N^β eine Verschiebung zwischen $\delta = 55$ und etwa 80 ppm (vgl. Hydrazin, $\delta = 53.4$ ppm⁹⁾). N^β hätte aber im ¹H-gekoppelten Spektrum als Triplett mit $^1J_{\text{NH}} < 70$ Hz erscheinen müssen. Durch das ¹H-gekoppelte ¹⁵N-NMR-Spektrum bei erniedrigter Temperatur ließ sich das Konstitutionsproblem also eindeutig zugunsten der Struktur **4a** entscheiden.

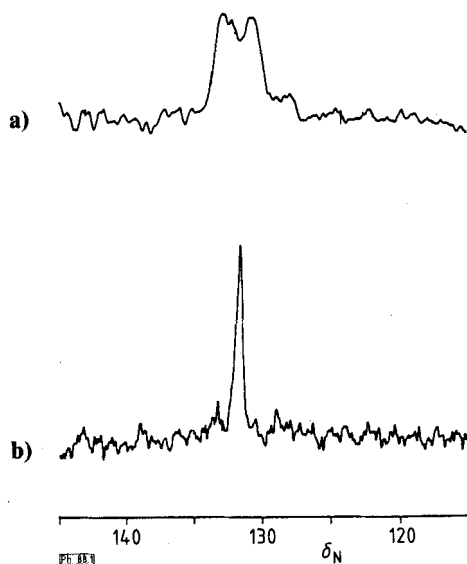


Abb. 1: ¹⁵N-NMR-Spektrum von **4a** bei ca. +5°

- a) ohne Protonenentkopplung, aber mit NOE („gated decoupling“)
 b) mit Breitbandentkopplung der Protonen

Ergänzung

Eine Alkaliunbeständigkeit von **14** zeigte sich bei der in unserer Arbeitsgruppe schon 1966 durchgeführten Addition an Divinylsulfon, die bei Basenkatalyse in wäßrigem Milieu zu **16** und dem daraus entstandenen bicyclischen Additionsprodukt führte¹⁰⁾. Aufspaltungen des bicyclischen Systems sind auch unter Bedingungen der *katalytischen* Hydrierung mit *Raney-Nickel* beobachtet worden, darunter *substituierte 3,5-Pyrazolidindione*, *Malonsäurediamide* und durch Aufspaltung nur der (N-N)-Brücke *substituierte 1,5-Diazocan-2,4,6,8-tetrone*⁷⁾. Mit *Metallhydriden* erfolgte Reduktion der (CO-N)- zu (CH₂-N)-Gruppen, und mit *Diboran* lief die Reaktion unter Spaltung der (N-N)-Brücke weiter zu Derivaten des *1,5-Diazocans*¹¹⁾.

Experimenteller Teil

¹⁵N-NMR-Spektren: Bruker WM 400-Spektrometer bei 40.55 MHz (930 mg Substanz/2 ml d₆-DMSO, 10 mm Röhrchen). Stand.: ext. Nitromethan in konzentrischem 5 mm Röhrchen (δ = 380.23 ppm^{8d}). Aufnahmeparameter: spektrale Breite 20833 Hz (ca. 514 ppm), 32K Datenpunkte, 30–50° Impulswinkel, 2.5–3.0 s Wartezeit, 400–800 Durchgänge. Spektren mit Protonenkopplung wurden zur Aufrechterhaltung des Kern-Overhauser-Effekts mit der „gated decoupling“-Technik aufgenommen, d. h. der Entkoppler ist während der Wartezeit an- und während der Aufnahme des Interferogramms ausgeschaltet. Für das protonengekoppelte Spektrum bei Raumtemp. wurden 8000 Durchgänge akkumuliert.

Für die präparativen Umsetzungen wurden wasserfreie Lösungsmittel verwendet.

Malonsäureethylester-[2-(ethoxycarbonyl)acetyl]hydrazid (4a)

a) 0.84 g (5 mmol) 1,5-Diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (**1**) wurden unter Rühren 7 h in 40 ml Ethanol zum Rückfluß erhitzt, der Reaktionsansatz heiß filtriert und bei Raumtemp. zum Auskristallisieren stehen gelassen. Aus Ethanol kleine filzige (schnell) oder große (langsam) farblose Nadeln. Schmp. 136°, Ausb. 56 % (0.73 g). C₁₀H₁₆N₂O₆ (260.3) Ber. C 46.1 H 6.21 N 10.8 Gef. C 46.1 H 6.20 N 10.8. – IR (KBr): 3210 (NH), 3070, 3000 (CH), 1740, 1620 (C=O), 1500 cm⁻¹. – ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 1.20 (t; J = 7 Hz, 2 CH₂-CH₃), 3.30 (s; 2 CH₂), 4.10 (q; J = 7 Hz, 2 CH₂-CH₃), 10.26 (s; 2 NH). – ¹³C-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 13.97 (s; CH₂-CH₃), 40.41 (s; CH₂), 60.62 (s; CH₂-CH₃), 163.48 (s; CO-N), 167.24 (s; CO-O). ¹⁵N-NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 131.3 (s; bei etwa 24°), 131.7 (s; bei etwa 5°).

b) Eine bei Raumtemp. bereitete Lösung von 2.1 g (20 mmol) Na₂CO₃ und 0.5 g (10 mmol) Hydrazinhydrat wurde in Eis-Wasser abgekühlt und unter Weiterkühlung tropfenweise zügig mit 3.0 g (20 mmol) Malonsäureethylesterchlorid (**3a**) in 20 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 h Weiterrühren bei Raumtemp. trennte man das Festprodukt ab, wusch mit wenig Wasser, dann Methylenchlorid, trocknete i. Vak. und kristallisierte aus Ethanol um. Ausb. 79 % (2.1 g), Schmp. und spektrale Eigenschaften übereinstimmend mit der nach a) gewonnenen Substanz.

c) 1.07 g (5 mmol) 1-Ethoxycarbonylacetyl-3,5-pyrazolidindion (**6a**) [s. u.] wurden in 40 ml Ethanol 3 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, anschließend ließ man bei Raumtemp. auskristallisieren, beim Abkühlen des Filtrats auf –40° ließ sich weiteres Produkt isolieren. Ausb. 73 % (0.95 g), Schmp. und spektrale Eigenschaften übereinstimmend mit der nach a) gewonnenen Substanz.

Malonsäuremethylester-[2-(methoxycarbonyl)acetyl]hydrazid (4b)

0.84 g (5 mmol) **1** wurden unter Rühren 14 h in 20 ml Methanol zum Rückfluß erhitzt; Aufarbeitung wie für **4a**. Aus Methanol. Schmp. 146°, Ausb. 52 % (0.6 g). C₈H₁₂N₂O₆ (232.2) Ber. C 41.4 H 5.22 N 12.1 Gef. C 41.4 H 5.23 N 12.2. – IR (KBr): 3210 (NH), 3070, 2960 (CH) 1750, 1615 (C=O), 1505 cm⁻¹. – ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ (ppm) = 3.33 (s; 2 CH₂), 3.64 (s; 2 CH₃), 10.28 (s; 2 NH).

1-Ethoxycarbonylacetyl-3,5-pyrazolidindion (6a)

2.0 g (20 mmol) 3,5-Pyrazolidindion (**5**) und 3.0 g (20 mmol) **3a** wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 4 h in 20 ml Nitrobenzol bei 100° gerührt, der Ansatz heiß filtriert und das Filtrat bei Raumtemp. auskristallisieren gelassen. Waschen mit Petrolether, Umkristallisieren aus Benzol. Schmp. 128°, Ausb. 51 % (2.2 g). C₈H₁₀N₂O₅ (214.2) Ber. C 44.9 H 4.72 N 13.1 Gef. C 44.4 H 4.63 N 13.0. – IR (KBr): 3150 (NH), 3005, 2975, 2930 (CH), 1775, 1710 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30 (t; J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 3.52 (s; CH₂ [Ring-C-4]), 3.95 (s; CH₂), 4.23 (q; J = 7 Hz, CH₂-CH₃).

1-Ethoxycarbonylacetyl-4,4-diethyl-3,5-pyrazolidindion (8)

a) 3.12 g (20 mmol) 4,4-Diethyl-3,5-pyrazolidindion (**16**) und 3.0 g (20 mmol) **3a** wurden unter Feuchtigkeitsausschluß 1 d in 10 ml Nitrobenzol bei 60° gerührt. Nach dem Erkalten trennte man 0.6 g nichtumgesetztes **16** ab, befreite das Filtrat i. Vak. bei 80° vom Nitrobenzol, löste das zurückbleibende braune Öl in 5 ml Ether und ließ nach Zusatz von 5 ml Ligroin bei -40° auskristallisieren; Reinigung durch erneute Behandlung mit Ether/Ligroin. Schmp. 72°, Ausb. 66 % (3.6 g). $C_{12}H_{18}N_2O_5$ (270.3) Ber. C 53.3 H 6.73 N 10.4 Gef. C 53.1 H 6.70 N 10.3. – IR (KBr): 3240 (NH), 2990, 2960, 2890 (CH), 1730 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.95 (t; J = 7 Hz, 2 C-CH₂-CH₃), 1.30 (t; J = 7 Hz, O-CH₂-CH₃), 1.86 (q; J = 7 Hz, 2 C-CH₂-CH₃), 3.97 (s; CH₂), 4.23 (q; J = 7 Hz, O-CH₂-CH₃), 8.00–9.00 (breit; NH).

b) 4.5 g (20 mmol) 3,3-Diethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (**14**) und 1.0 g Aktivkohle wurden unter Rühren 1 h in 20 ml Ethanol zum Rückfluß erhitzt. Das Filtrat engte man i. Vak. bei 40° etwa zur Hälfte ein, ergänzte mit Ligroin auf 20 ml und ließ bei Raumtemp. auskristallisieren. Waschen mit Ligroin, nach dem Trocknen Umkristallisieren aus Ethanol/Ligroin. Schmp. 73.5°, Ausb. 81 % (4.4 g), in den spektralen Eigenschaften übereinstimmend mit der nach a) erhaltenen Substanz.

Ethylmalonsäureethylester-[2-(ethoxycarbonyl)acetyl]hydrazid (10)

1.12 g (5 mmol) 3,7-Diethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (**9**) wurden in 10 ml Ethanol 4,5 h unter mäßigem Rückfluß gerührt. I. Vak. engte man zur Hälfte ein, ergänzte mit Ligroin auf 10 ml, ließ bei Raumtemp. auskristallisieren, wusch mit Ligroin und trocknete. Schmp. 154°, Ausb. 19 % (0.3 g). $C_{14}H_{24}N_2O_6$ (316.4) Ber. C 53.1 H 7.66 N 8.9 Gef. C 52.9 H 7.67 N 8.9. – IR (KBr): 3210 (NH), 3060, 2990, 2950 (CH), 1750, 1610 (C=O), 1485 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.00 (t; J = 7 Hz, 2 CH-CH₂-CH₃), 1.30 (t; J = 7 Hz, 2 O-CH₂-CH₃), 2.03 (quint; J = 7 Hz, 2 CH-CH₂-CH₃), 3.32 (t; J = 7 Hz, 2 CH-CH₂-CH₃), 4.22 (q; J = 7 Hz, 2 O-CH₂-CH₃), 9.48 (s; 2 NH).

Ethanolyse von 3-Ethyl-1,5-diazabicyclo[3.3.0]octan-2,4,6,8-tetron (11)

4.0 g (20 mmol) **11** wurden in 20 ml Ethanol 2 h unter mäßigem Rückfluß gerührt; nach dem Erkalten filtrierte man, spülte mit Ethanol nach und engte i. Vak. ein, wobei ein Produktgemisch langsam auskristallisiert, das mit 20 ml Chloroform zum Rückfluß erhitzt wurde. Das beim Erkalten anfallende Festprodukt wurde mit 20 ml Chloroform gewaschen und aus wenig Ethanol/Petrolether (1+1) umkristallisiert: 4-Ethyl-3,5-pyrazolidindion (**13**), Schmp. 181–181° [Lit.¹²⁾ 179–181°], Ausb. 25 % (0.65 g). $C_5H_8N_2O_2$ (128.2) Ber. C 46.9 H 6.31 N 21.9 Gef. C 46.5 H 6.32 N 22.0. – IR (KBr): 1680 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR (CD_3OH): δ (ppm) = 1.00 (t; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃), 1.95 (quint; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃), 3.08 (t; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃).

Das bei der Isolierung von **13** erhaltene Chloroform-Gesamtfiltrat engte man i. Vak. ein, löste den Rückstand durch kurzes Rückflußerhitzen in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff, filtrierte noch heiß und ließ bei Kühlung auskristallisieren. Nach Waschen mit Petrolether 30 % (1.7 g) Rohprodukt, das mehrfach aus Toluol oder Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert 14 % (0.8 g) Reinausbeute an Ethylmalonsäureethylester-[2-(ethoxycarbonyl)acetyl]hydrazid (**12**) ergibt. Schmp. 114°. $C_{12}H_{20}N_2O_6$ (288.3) Ber. C 50.0 H 7.00 N 9.7 O 33.3 Gef. C 49.9 H 6.96 N 9.9 O 33.4. – IR (KBr): 3220 (NH), 3070, 3000 (CH), 1750, 1610 (C=O), 1500 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0.98 (t; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃), 1.30 (t; J = 7 Hz, 2 O-CH₂-CH₃), 2.02 (quint; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃), 3.33 (t; J = 7 Hz, CH-CH₂-CH₃), 3.46 (s; CH₂), 4.33 (q; J = 7 Hz, 2 O-CH₂-CH₃), 9.56–10.10 (breit; 2 NH).

Literatur

- 1 Dieses Ringsystem wurde unerwartet in Form seiner *Tetraethyl-* und *Tetrapropyl-*Derivate aufgefunden von M. Freund und K. Fleischer, *Liebigs Ann. Chem.* 379, 271 (1911); spätere Arbeiten anderer Autoren sind in ²⁾ aufgeführt.
- 2 Dissertation G. Fritsch, T. U. Braunschweig 1984.
- 3 siehe auch G. Fritsch, G. Zinner, D. Mootz, M. Scherf und H. Wunderlich, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 646 (1986).
- 4 G. Fritsch, G. Zinner, M. Beimel, D. Mootz und H. Wunderlich, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 70 (1986).
- 5 Schmp. 261°, hergestellt nach ⁶⁾ (dortselbst Schmp. 246–247°), Schmp. 249–250°⁷⁾.
- 6 A. W. Dox, *J. Am. Chem. Soc.* 54, 3674 (1932).
- 7 B. L. Moldaver und M. P. Papirnik, *Khim. Geterosikl. Soedin* 8, 1097 (1971); *Chem. Heterocycl. Compd. USSR* 8, 1028 (1971).
- 8 G. C. Levy und R. L. Lichter, *Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, a) S. 112, b) S. 59, c) S. 71, d) S. 33, Wiley, New York 1979.
- 9 M. Witanowski und G. A. Webb (Hrsg.), *Nitrogen NMR*, S. 187, Plenum Press, London 1973.
- 10 G. Zinner, R. Moll und B. Böhlke, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 299, 441, (1966).
- 11 D. S. Kemp, J. C. Chabala und S. A. Marson, *Tetrahedron Lett.* 1978, 543.
- 12 Dissertation D. Böse, T. U. Braunschweig 1969.

[Ph 88]

Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 545–549 (1986)

Studies on Azopyrazole Derivatives, VI¹⁾**Synthesis and Characterization of New 4-(1-Phenyl-3,5-dimethylpyrazolylazo)-N²-(substituted benzylidene) benzohydrazides**

Nedime Ergenç, Sevim Rollas and Yalçın Topaloğlu*

University of Istanbul, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Chemistry Department, Turkey⁺⁾
Eingegangen am 17. Mai 1985

The synthesis of the title compounds 1–5 from 1-phenyl-3,5-dimethyl-4-[4-(hydrazinocarbonyl)-phenylazo]pyrazole²⁾ and various aldehydes is reported.

^{+) Present address: Westfälische Wilhelms-Universität, Institut für Pharmazeutische Chemie, Hittorfstr. 58–62, D-4400 Münster}