

Zur Oxidation von Pyrazolinonen

Christian Bischoff, Matthias Ramm und Edith Schröder

Berlin, Zentrum für Selektive Organische Synthese der KAI e. V.

Harald Jancke

Berlin, Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung

Eingegangen am 12. Februar bzw. 11. Juni 1993

Herrn Prof. Dr. Ernst Schmitz zum 65. Geburtstag gewidmet.

Oxidation of Pyrazolinones

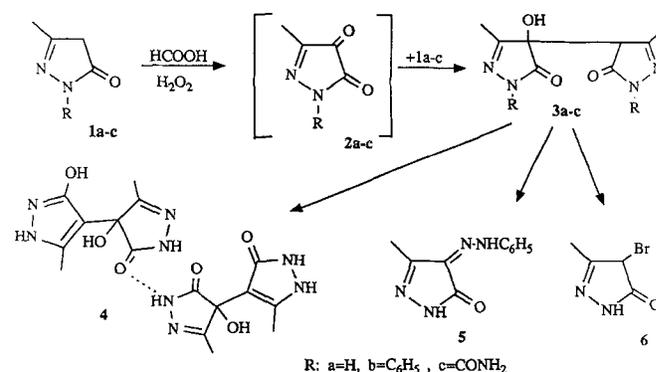
3-Methylpyrazolin-4,5-dion (**2 a**) wurde von El-Zhory u. Mitarb. [1] durch Umsetzung von 4,4-Dibrom-3-methyl-pyrazolin-5-on mit Bleiacetat dargestellt, wobei Austausch der beiden Bromatome stattfindet. Bei der Oxidation N-unsubstituierter Pyrazolinone entstehen meist durch hydrolytischen oder oxidativen Abbau undefinierte Zersetzungsprodukte [1, 2]. So findet sich in der Literatur kein Hinweis zur Herstellung von **2 a** durch Oxidation von 3-Methyl-pyrazolin-5-on (**1 a**), auch die Oxidation von **1 a** mit Selendioxid war erfolglos [1].

Bei der Oxidation von C4-monosubstituierten Pyrazolinonen mit Kaliumdichromat in Eisessig konnten R. Hüttel und Mitarb. [3] 4,4'-Bispyrazolinone darstellen, die bei geeigneter Substitution in Pyrazolinonylradikale homolysieren. M. Schulz et al. [4] erhielten bei Einwirkung von Di-tert.-butylperoxid auf 3-Phenylamino-4-ethoxycarbonyl-5-amino-pyrazol unter N,N-Verknüpfung das entspr. Bispyrazolinon.

Bei unseren Untersuchungen über die Reaktion von Wasserstoffperoxid mit Heterocyclen in Gegenwart von Säuren [5] ließen wir auf 3-Methyl-pyrazolin-5-on (**1 a**) ein Gemisch von Wasserstoffperoxid/Ameisensäure (Das Gemisch wirkt als Perameisensäure [6]) einwirken und erhielten reproduzierbar eine definierte Verbindung **3 a**, deren Massenspektrum als Molpeak 112 ergab. Umsetzung dieser Verbindung mit Phenylhydrazin ergab das Phenylhydrazon [5] des Methyl-pyrazolidions **2 a**. Da das von uns aus **1 a** mit Wasserstoffperoxid/Ameisensäure hergestellte Reaktionsprodukt farblos ist, konnte es sich nicht um die von El-Zhory dargestellte Verbindung **2 a** handeln, die ebenfalls die Molmasse 112 hat, aber im Gegensatz zu unserer Verbindung in roten Nadeln kristallisiert und einen anderen Schmelzpunkt hat.

Nach Aussage des ¹³C-NMR-Spektrums in DMSO enthält die von uns hergestellte Verbindung statt vier Kohlenstoffsignalen acht Kohlenstoffsignale, darunter zwei unterschiedliche Methylgruppen. Überraschenderweise enthielt das Festkörper-¹³C-NMR-Spektrum dieser Verbindung statt der in Lösung gefundenen acht Kohlenstoffsignale mit zwei unterschied-

lichen Methylgruppen dreizehn Kohlenstoffsignale mit vier verschiedenen Methylgruppen. Bei der Umsetzung von **3 a** mit Brom entstand 4-Brom-3-methyl-pyrazolin-5-on (**6**). Da andererseits mit Phenylhydrazin das Phenylhydrazon **5** gebildet wurde, müssen in dieser Verbindung (**3 a**) ein Methylpyrazolinonring und ein Methylpyrazolidionring miteinander verknüpft sein. Dies würde das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen Methylgruppen in Lösung erklären, jedoch nicht das Vorhandensein von vier verschiedenen Methylgruppen im Festkörperspektrum und die niedrige Molmasse 112 der Verbindung **3 a**, die nur mit der Struktur **2 a** in Einklang gebracht werden kann. Eine von Verbindung **3 a** angefertigte Röntgenkristallstrukturanalyse [5] zeigte, daß im Kristall (Verbindung **4**) zwei durch C-C-Verknüpfung miteinander verbundene Pyrazolinone ein Bispyrazolinon bilden, wobei infolge unterschiedlicher Enolisierung der Bispyrazolinone in der kristallographischen asymmetrischen Einheit zwei Bispyrazolinone über eine Wasserstoffbrückenbindung ein Dimer mit vier verschiedenen Methylgruppen im ¹³C-NMR-Festkörperspektrum bilden. Alle möglichen weiteren Donatoren und Akzeptoren gehen



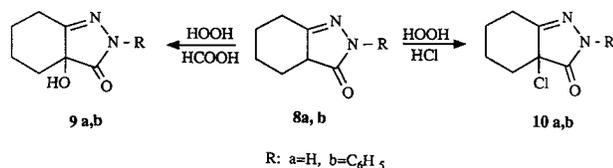
Formelschema 1

ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen ein. In Lösung werden die Wasserstoffbrücken der asymmetrischen Einheit gesprengt, so daß in Lösung zwei identische Bispyrazolinone (**3 a**) vorliegen, die dementsprechend auch nur zwei Methylsignale zeigen. Im Massenspektrum ließ sich der Molpeak von **3 a** auch bei chemischer Ionisation nicht nachweisen, da leichte Spaltung von **3 a** in das Pyrazolinon **1 a** und Pyrazolindion **2 a** erfolgt. Diese beiden im Massenspektrum aufgefundenen Spaltprodukte wurden auch bei der Umsetzung von **3 a** mit Brom bzw. Phenylhydrazin nachgewiesen.

Ganz analog verliefen auch die Umsetzungen der Pyrazolinone **1 b** und **1 c** mit Wasserstoffperoxid/Ameisensäure. Auch bei diesen Umsetzungen konnten wir im Massenspektrum nicht den für Verbindung **3 b** erwarteten Molpeak finden, sondern nur die beiden Bruchstücke der Retrokondensation, das entspr. Pyrazolinon und das Pyrazolindion.

Verbindung **3 c** reagiert mit Ameisensäure/Wasserstoffperoxid unter Bildung von Brenztraubensäuresemicarbazon (**7**).

Bei Umsetzung der Indazolinone **8 a** und **8 b** mit Wasserstoffperoxid/Ameisensäure wurden die Hydroxyindazolinone **9 a** und **9 b** und bei Umsetzung mit Wasserstoffperoxid/Salzsäure die Chlorindazolinone **10 a** und **10 b** erhalten:



Formelschema 2

Bei der Umsetzung von **8 a** und **8 b** mit Wasserstoffperoxid/Salzsäure wird „in situ“ Chlor erzeugt [8], das diese Verbindungen zu **10 a** und **10 b** chloriert.

Beschreibung der Versuche

Die Massenspektren wurden mit einem Gerät HP 5985 B (Hewlett Packard), die 13-C-NMR-Spektren mit einem Gerät Gemini 300 (Varian) in DMSO-d₆ gemessen.

4-Hydroxy-4-(3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol (**3 a**)

4,9 g (50 mmol) **1 a** werden mit einer Mischung von 6 ml 85-proz. Ameisensäure und 6 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Es wird mit Wasser gekühlt und gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. 3,5 g (66 %) Ausbeute. F.: 255–260 °C aus Wasser

C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃	Ber.	C 45,71	H 4,79	N 26,66
(210,2)	Gef.	C 45,74	H 4,77	N 26,86

13-C-NMR in DMSO (ppm bezogen auf TMS): 171,7; 160,7; 158,1; 139,5; 96,5; 74,4; 13,2; 11,4.

Das Festkörper-13-C-NMR-Spektrum wurde mit einem Spektrometer vom Typ MSL 400 (Bruker) aufgenommen. Das Spektrum wurde auf das Methylsignal von Durol (19,0 ppm) geeicht. Die chemischen Verschiebungen sind auf TMS=O bezogen: 179,7 (2C); 165,3 (2C); 161,4; 158,4; 145,5; 142,9; 97,6; 93,2; 76,4 (2C); 15,9; 13,9; 12,4; 9,7. MS: m/z 98; 112.

4-Hydroxy-4-(1-phenyl-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1-phenyl-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol (**3 b**)

Darst. analog **3 a** aus **1 b**. Ausbeute 38 %. F.: 210–212 °C aus Isopropanol/Wasser.

C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃	Ber.	C 66,28	H 5,01	N 15,46
(364,4)	Gef.	C 65,93	H 4,97	N 15,37

4-Hydroxy-4-(1-aminocarbonyl-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-1-aminocarbonyl-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol (**3 c**)

2 g (14 mmol) **1 c** werden mit 12 ml 85-proz. Ameisensäure und 2,5 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid 3 Stdn. kräftig gerührt. Die Temp. steigt bis 45 °C an. Es wird über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen und sodann mit dem zehnfachen Vol. Ether versetzt. Es wird einige Stdn. gekühlt und abgesaugt. Ausbeute 2,01 g (96 %). F.: 248–250 °C aus Wasser/Methanol.

C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₅ ·H ₂ O	Ber.	C 38,22	H 4,45	N 26,75
(296,7)	Gef.	C 38,29	H 4,05	N 27,10

13-C-NMR in DMSO (ppm bezogen auf TMS): 173,8; 159,1; 149,2; 148,7; 96,6; 76,7; 12,7; 11,9.

MS: m/z 155; 141.

3-Methyl-4-phenylhydrazono-pyrazolin-5-on (**5**)

1,05 g (5 mmol) **3 a** werden in Ethanol mit 0,5 ml Phenylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Ausbeute 0,5 g (55 %). F.: 197 °C aus Alkohol. Lit.-F.: 197 °C

C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O	Ber.	C 59,40	H 4,98	N 27,71
(202,2)	Gef.	C 59,82	H 4,96	N 27,42

M⁺ 202

3-Methyl-4-brom-pyrazolin-5-on (**6**)

Zu 1,05 g (5 mmol) **3 a** in 10 ml Eisessig werden 1,02 ml Brom in 5 ml Eisessig unter Rühren und Kühlen langsam zutropft. Es wird eine Std. nachgerührt und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird mit wenig Wasser angerieben. Ausbeute 0,4 g (45 %). F.: 195–196 °C aus Methanol.

C ₄ H ₅ BrN ₂ O	Ber.	C 27,13	H 2,84	N 15,83
(177,0)	Gef.	C 27,19	H 2,77	N 15,94

M⁺ 176

Brenztraubensäuresemicarbazon (**7**)

2,96 g (10 mmol) **3 c** werden mit 8 ml 85-proz. Ameisensäure und 8 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid vermischt. Die Temp. läßt man bis 32 °C ansteigen, kühlt mit Wasser und hält diese Temp. 4 Stdn. Die Reaktionsmischung wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt. Ausb.: 0,9 g (31 %). F.: 214–216 °C (Lit. F. 214 °C) aus Wasser/Methanol.

C ₄ H ₇ N ₃ O ₃	Ber.	C 33,10	H 4,86	N 28,96
(145,1)	Gef.	C 32,92	H 4,95	N 28,66

9-Hydroxy-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroindazol (**9 a**)

Zu 0,5 g (3,6 mmol) **8 a** in 3 ml 80-proz. Ameisensäure gibt man bei Raumtemp. 3 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid. Aus der klaren Lösung fällt **9 a** aus. Ausbeute 0,2 g (36 %). F.: 216–218 °C aus Wasser.

C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂	Ber.	C 54,53	H 6,53	N 18,18
(154,2)	Gef.	C 54,52	H 6,64	N 18,19

9-Hydroxy-3-oxo-2-phenyl-2,3,4,5,6-hexahydroindazol (9 b)

Darst. analog **9 a** aus **8 b**, wobei das Reaktionsgemisch zum Auskristallisieren auf ein Uhrglas gegeben wird. 90% Ausbeute. F.: 132–133 °C aus Isopropanol.

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ Ber. C 67,80 H 6,13 N 12,17
(230,0) Gef. C 67,76 H 6,18 N 12,23 M^+ 230

9-Chlor-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroindazol (10 a)

Zu 2 g (1,5 mmol) **8 a** gibt man bei Raumtemp. unter Rühren 6 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid und 6 ml konz. Salzsäure. Es wird mit Eis gekühlt und über Nacht im Kühlschrank stehen gelassen. Ausbeute: 2 g (74%). F.: 110 °C aus Wasser.

$C_7H_9ClN_2O$ Ber. C 48,42 H 5,80 N 16,13
(172,6) Gef. C 48,52 H 5,95 N 15,91

9-Chlor-2-phenyl-3-oxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroindazol (10 b)

Darst. analog **10 a** aus **8 b**. Ausbeute 90%. F.: 64 °C aus Isopropanol.

$C_{13}H_{13}ClN_2O$ Ber. C 62,78 H 5,27 N 11,26
(248,7) Gef. C 62,47 H 5,39 N 11,80 M^+ 248

Literatur

- [1] M. El-Zhory, M. Younes, S. Metwally, *Synthesis* **1984**, 972; S. Metwally, Abstracts 4th Ibn Sina Intern. Symp. on Heterocyclic Chemistry S. 38, Cairo 19.–22. Dec. 1992
- [2] S. Veibel, S. Linholt, *Acta Chem. Scand.* **8** (1954) 1007, 1383
- [3] R. Hüttel, M. Rosner, D. Wagner, *Chem. Ber.* **106** (1973) 2767
- [4] M. Schulz, L. Mögel, W. Riediger, N. X. Dung, R. Rade-glia, *J. Prakt. Chem.* **324** (1982) 309
- [5] Ch. Bischoff, E. Schröder, *J. Prakt. Chem.* **34** (1992) 711
- [6] R. H. Dodd, M. Le Hyaric, *Synthesis* **1993**, 295 (Die Autoren benutzen $H_2O_2/HCOOH$ zur Herstellung von Carbonsäuren aus Aldehyden).
- [7] M. Ramm, Ch. Bischoff, *Z. Krist. in Vorbereitung.*
- [8] Firmenschrift A 1.1.6 der Peroxidchemie Höllriegel-skreuth: „Halogenierungsreaktionen mit H_2O_2 “ (zahlr. Lit.-Zitate)

Korrespondenzanschrift:

Dr. Ch. Bischoff
Zentrum für Selektive Organische Synthese der KAI e. V.
Rudower Chaussee 5
D-12489 Berlin