

Terme außer AE in der gleichen Richtung oder bleiben unverändert. Wir führen zur Zeit MO-Berechnungen durch, um diese Vorhersage zu prüfen.

Eingegangen am 18. Oktober 1973 [Z 939]

[1] Die Werte für CO₂ und CS₂ wurden für die Korrelation nicht benutzt, da sie zwei Sauerstoff- bzw. Schwefelatome enthalten und CO₂ in der Gasphase gemessen wurde.

[2] R. Ettinger, P. Blume, A. Patterson u. P. C. Lauterbur, J. Chem. Phys. 33, 1597 (1960).

[3] P. V. Demarco, D. Dodrell u. E. Wenkert, Chem. Commun. 1969, 1418.

[4] G. C. Lety u. G. L. Nelson: Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance. Wiley Interscience, New York 1972.

[5] A. J. Jones, D. M. Grant, M. W. Winkley u. R. K. Robins, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4079 (1972).

[6] L. F. Johnson u. W. C. Jankowski: Carbon-13 NMR Spectra. Wiley Interscience, New York 1972.

[7] Eine direkte Beziehung zwischen ¹³C-chemischer Verschiebung und n,π*-Anregung ist nicht anzunehmen, da die Strukturvariation beide Faktoren unterschiedlich beeinflusst. Diese Parameter werden durch den Vergleich von C-X-Verbindungen jeweils gleicher Struktur konstant gehalten.

[8] M. J. Janssen in S. Patai: The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters. Interscience, London 1969, S. 705.

[9] J. A. Pople, Mol. Phys. 7, 301 (1963); M. Karplus u. J. A. Pople, J. Chem. Phys. 38, 2803 (1963).

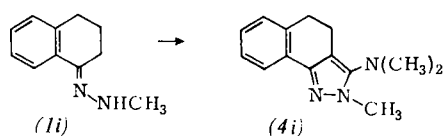
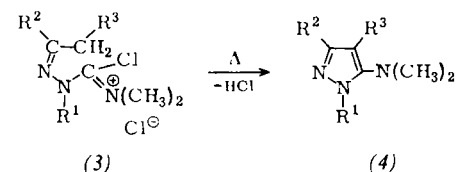
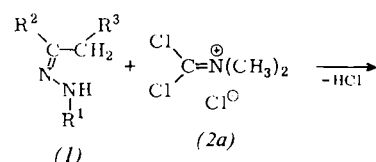
[10] D. S. Blackwell, C. C. Liao, R. O. Loutfy, P. de Mayo u. S. Paszy, Mol. Photochem. 4, 171 (1971).

[11] Anmerkung bei der Korrektur (7. Dezember 1973): Die Zuordnung aller ¹³C-Signale wird auch durch das gekoppelte ¹³C-Spektrum bestätigt.

Substituierte 5-Dialkylaminopyrazole aus Hydrazonen und Phosgen-Imoniumsalzen^[1]

Von Thérèse van Vyve und Heinz Günter Viehe^[*]

Phosgen-Imoniumsalze (Dichlormethylen-ammoniumsalze) (2) reagieren leicht mit Nucleophilen wie Aminen, Alkoholen^[2], Amiden^[3] und Verbindungen mit aktivierten CII-Bindungen^[4]. Wie wir fanden, setzen sich N-monosubstituierte Hydrazone (1) mit Phosgen-Imoniumsalzen wie Dichlormethylen-dimethylammoniumchlorid (2a) zu substituierten 5-Dialkylaminopyrazolen (4) um^[5].



[*] Dipl.-Chem. T. van Vyve und Prof. Dr. H. G. Viehe
Université de Louvain, Laboratoire de Chimie Organique
Place Louis Pasteur, 1 B-1348 Louvain-la-Neuve (Belgien)

Tabelle 1. Aus Hydrazonen (1) und Phosgen-Imoniumsalz (2a) dargestellte Pyrazole (4). Alle Pyrazole ergaben korrekte Massenspektren.

(4)	R ¹	R ²	R ³	Ausb. [%]	NMR (CDCl ₃) (δ, TMS = 0)	IR (Film) [cm ⁻¹]
a	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	81	1.25 (3H, t), 2.2 (3H, s), 2.8 (2H, quad.), 3.1 (6H, s), 4.03 (3H, s), 14.0 (1H ^a) [a]	2980, 2940, 2880, 1650, 1570, 1530, 1450, 1430
b	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	87	1.00 (3H, m), 1.6 (3H, s), 2.3 (2H, m), 3.1 (6H, s), 6.9-7.3 (5H, 2m)	2980, 2940, 2880, 1640, 1620, 1600, 1560, 1460, 1430, 1410, 1330
c	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	70	1.1 (3H, t), 2.1 (3H, s), 2.45 (2H, m), 2.75 (6H, s), 3.6 (3H, s)	2960, 2940, 2870, 1640, 1565, 1540, 1490, 1450, 1410, 1380
d	CH ₃	C ₆ H ₅	H	24	2.6 (6H, s), 3.65 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.1-7.9 (5H, 2m)	2990, 2940, 2860, 2790, 1660, 1550, 1515, 1480, 1450
e	CH ₃	—(CH ₂) ₃ —		66	2.5 (6H, m), 2.7 (6H, s), 3.55 (3H, s)	2940, 2850, 2780, 1650, 1580, 1490, 1450, 1420, 1380
f	CH ₃	—(CH ₂) ₄ —		82	1.7 (4H, m), 2.5 (4H, m), 2.65 (6H, s), 3.5 (3H, s)	2920, 2840, 2780, 1660, 1610, 1580, 1565, 1510, 1440, 1420, 1380
g	CH ₃	—(CH ₂) ₅ —		84	1.7 (6H, m), 2.55 (4H, m), 2.75 (6H, s), 3.5 (3H, s)	2910, 2840, 2780, 1660, 1570, 1490, 1440, 1380
h	CH ₃	—(CH ₂) ₆ —		84	1.45 (8H, m), 2.55 (4H, m), 2.7 (6H, s), 3.55 (3H, s)	2980, 2920, 2850, 2780, 1570, 1480, 1440
i	[b]			76	2.75 (6H, s), 2.8 (4H, s), 3.65 (3H, s), 7.1 u. 7.7 (4H, 2m)	3050, 2930, 2840, 2780, 2680, 1610, 1580, 1560, 1490, 1450, 1380
j	[c]			37	1.7-1.9 (4H), 2.40-2.70 (11H), 3.05-3.42 (4H), 3.75 (3H)	2930, 1650, 1565, 1445, 1380, 1284, 1141, 1009

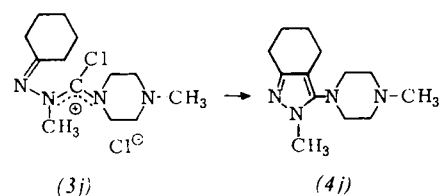
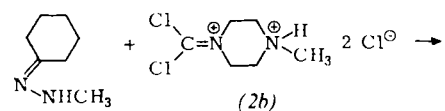
[a] Hydrochlorid.

[b] Siehe Formel; Fp = 44.9 °C.

[c] Dargestellt mit (2b); siehe Formel.

Zunächst reagiert (1) mit (2) an der sekundären Aminogruppe unter Bildung der neuartigen Semicarbazon-Derivate (3), welche anschließend spontan oder beim Erhitzen zu (4) cyclisieren. Tabelle 1 zeigt Beispiele.

Bei der Umsetzung von Cyclohexanon-methylhydrazon mit 1-Dichlormethylen-4-methylpiperazin-1,4-diylum-dichlorid (2b) bleibt die Reaktion auf der Stufe des Semicarbazon-Derivats (3j) stehen; beim längeren Erhitzen mit POCl₃ entsteht das Pyrazol-Derivat (4j). (3j) läßt sich in das Semicarbazon und Thiosemicarbazon überführen.



vats (3j) stehen; beim längeren Erhitzen mit POCl₃ entsteht das Pyrazol-Derivat (4j). (3j) läßt sich in das Semicarbazon und Thiosemicarbazon überführen.

5-Dialkylaminopyrazole (4)

1 mol (1) wird in Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren in eine Lösung von 1 mol (2a) im gleichen Lösungsmittel eingetropft. Man rührt unter Rückfluß, bis alles (2a) sich gelöst hat. Die Zwischenstufe (3) cyclisiert beim längeren Erhitzen unter Rückfluß (3–10 h) in Chloroform oder beim trockenen Erhitzen (2 h auf ca. 100 °C). Die Lösung des Pyrazols (4) in Chloroform oder Methylenchlorid wird anschließend mit verdünnter Alkalilauge behandelt; nach der Trennung trocknet man die organische Phase mit Kaliumcarbonat. Die meisten Pyrazole (4) lassen sich durch Vakuumdestillation im Kugelrohr reinigen. – Abweichend davon wird (4j) über (3j) aus 2.52 g (20 mmol) Cyclohexanon-methylhydrazon und 5.08 g (20 mmol) (2b) durch 30 min Erhitzen in 30 ml trockenem Chloroform gewonnen. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhitzt man (3j) 8 h in 50 ml frisch destilliertem POCl_3 . Der Rückstand wird in wenig Wasser von 0 °C gelöst und mit überschüssigem festem Kaliumcarbonat versetzt. Extraktion mit Methylenchlorid und Destillation im Kugelrohr ergeben 1.72 g (4j).

Eingegangen am 19. Oktober 1973 [Z 944]

[1] Imonium-Chemie, 10. Mitteilung. – 9. Mitteilung: H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Gompper u. D. Luch, Angew. Chem. 85, 581 (1973); Angew. Chem. internat. Edit. 12, 567 (1973).

[2] H. G. Viehe u. Z. Janousek, Angew. Chem. 83, 614 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 573 (1971).

sentliche Aussagen machen kann, untersuchten wir synthetisches^[1] TRH mit der Puls-Fourier-Transform- ^{13}C -NMR-Spektroskopie^[2] [***].

Abbildung 1 zeigt das protonenbreitbandenkoppelte Spektrum von TRH. Die Signale können durch Spektrenvergleich mit einfachen Aminosäuren, TRH-Derivaten und Derivaten der TRH-Komponenten, die bei der Synthese des Hormons als Zwischenprodukte anfallen, nahezu alle zugeordnet werden^[1]. Eine weitere Zuordnungshilfe liefert das Protonen-„Off-Resonance“-Spektrum^[1].

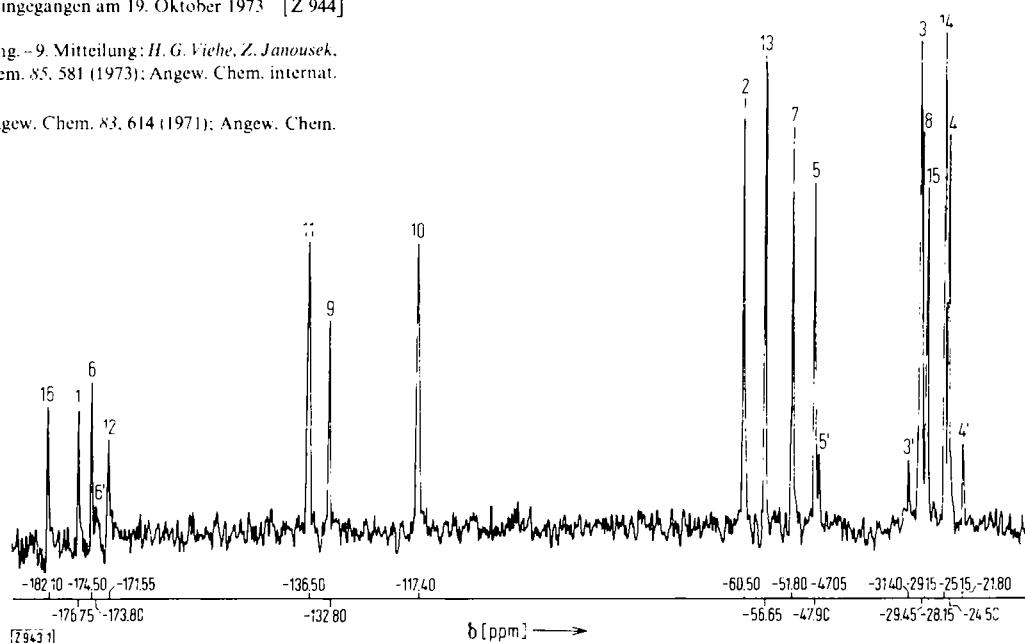
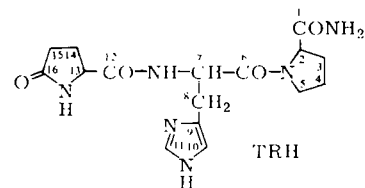


Abb. 1. Puls-Fourier-Transform (PFT)- ^{13}C -NMR-Spektrum (protonenbreitbandenkoppelt, bezogen auf TMS=0) von TRH. 200 mg in 1.5 ml D_2O . Akkumulation von 16384 Pulsinterferogrammen. 3', 4', 5', 6' siehe Text.

[3] Z. Janousek u. H. G. Viehe, Angew. Chem. 83, 615 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 574 (1971).

[4] H. G. Viehe, Z. Janousek u. M. A. Defrenne, Angew. Chem. 83, 616 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. 10, 575 (1971).

[5] Nicht-aminierter 4-Pyrazol-carbaldehyd entstehen aus (1) und $\text{DMF} \cdot \text{OPCl}_3$; M. A. Kira, H. O. Abdel-Rahman u. K. Z. Gadalla, Tetrahedron Lett. 1969, 109.

cis-trans-Isomerie des Thyreotropin-freisetzenden Hormons (TRH) in wässriger Lösung^[**]

Von Wolfgang Voelter, Oskar Oster und Karl Zech^[*]

Voraussetzung zur Aufklärung der Wirkungsweise von Peptidhormonen ist die Kenntnis der genauen Struktur. Da die Kernresonanz über die Struktur gelöster Peptidmoleküle we-

Auffallend ist, daß in Abbildung 1 bei den intensiven Signalen der C-Atome 3, 4, 5 und 6 im Abstand von 1–2 ppm noch weitere erscheinen, die nur 10–20% der Intensität der übrigen Signale aufweisen.

Zur Klärung dieses Phänomens haben wir Prolin-Derivate und prolinhaltige Dipeptide synthetisiert und ihre ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen.

So verursachen sämtliche Kohlenstoffatome des Prolinringes von Boc-Pro- NH_2 zwei Signale (Abb. 2). Das Spektrum kann nur durch das Vorliegen eines cis-trans-Isomeren-Paares gedeutet werden. Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie eignet sich somit hervorragend zum Nachweis cis- und trans-isomerer Prolinverbindungen, die bisher besonders durch Protonenresonanz unterschieden wurden^[3].

[*] Prof. Dr. W. Voelter, Dr. O. Oster und Dr. K. Zech
Chemisches Institut der Universität
74 Tübingen, Auf der Morgenstelle

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

[***] Alle hier untersuchten Verbindungen haben Drehwerte, Schmelzpunkte und Analysendaten der Literatur; zur Darstellung der Substanzen vgl. [1, 5]. Die PFT- ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-HFX-90-Multikern-NMR-Spektrometer gemessen (22.628 MHz für ^{13}C ; 90 MHz für ^1H ; 13 MHz für ^2H ; Impulsbreite 4.5 µs; Impulsintervall 0.41 s).