

bei Steigerung der Badtemperatur die Alder-Rickert-Spaltung ein. Die beiden Spaltprodukte lassen sich destillativ trennen. Als erstes erhält man *1-Methyl-1-phenyl-allen* (XVIIIc), Sdp.<sub>11</sub> 82°.

Die Analyse liefert zu geringe C-Werte, weil die Substanz äußerst empfindlich gegenüber Luftsauerstoff ist. Das IR-Spektrum läßt jedoch zweifelsfrei erkennen, daß das Allen vorliegt. Der Nachweis des Phthalesters der zweiten Fraktion, Sdp.<sub>11</sub> 145°, erfolgt, wie bereits beschrieben.

*Grignard-Reaktion mit dem Cyclopentadien-Addukt von 6-Methyl-6-phenyl-cyclohexadienon vom Schmp. 116° (XIId):* Wie oben beschrieben, setzt man 11 g Addukt XIId mit einer Grignard-Lösung aus 2.5 g Magnesium und 14.5 g Methyljodid um. Man erhält 9.5 g eines Gemisches, das bei 135°/0.02 Torr siedet. Auf Anreiben mit Petroläther scheidet sich ein Teil kristallin ab. Durch fraktionierte Kristallisation lassen sich 1.5 g Ausgangssubstanz und 3 g (26% d. Th.) des zu erwartenden *Carbinols* XIId isolieren: Schmp. 104.5° (aus Petroläther).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O (266.4) Ber. C 85.67 H 8.33 Gef. C 85.84, 85.86 H 8.47, 8.56

## GÜNTER LOSSE, ALFRED BARTH und ROLF SACHADAE

### Synthese von Bisheterocyclen der Pyrazolreihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Halle (Saale)

(Eingegangen am 26. August 1960)

Durch Einwirkung von  $\alpha$ -Halogenketonen auf Pyrazol-carbonsäure-(1)-thioamide (I) entstehen in Abhängigkeit von der Struktur der reagierenden Komponenten entweder die erwarteten 2-[Pyrazolyl-(1)]-thiazole oder Rhodanketone, die mit Säuren in 2-Hydroxy-thiazole übergehen. — Die Entschwefelung von I mit Quecksilbersalzen in Gegenwart von primären Aminen führt zu Pyrazol-carbonsäure-(1)-[N-alkyl-amidinen], im Beisein von Ammoniak zu den entsprechenden N-Cyan-amidinen oder zu 2.4-Bis-[pyrazolyl-(1)]-diformamidinen. Letztere liefern mit Acetanhydrid 6-Methyl-2.4-bis-[pyrazolyl-(1)]-1.3.5-triazine.

Durch Umsetzung von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit Thiosemicarbazid entstehen Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amide (I)<sup>1)</sup>. Ausgehend von diesen Verbindungen, haben wir eine Reihe von bisher noch nicht zugänglichen Bisheterocyclen synthetisiert, in denen das Pyrazolringsystem in 1-Stellung durch andere heterocyclische Reste substituiert ist.

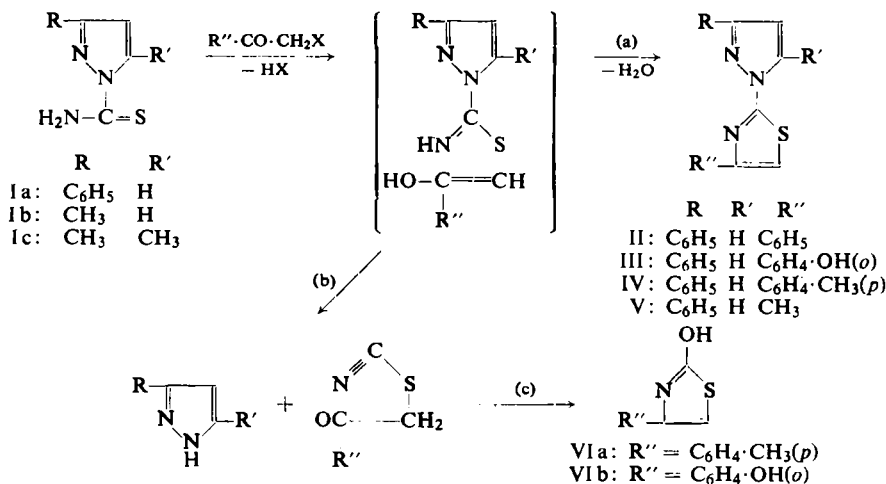
3-Phenyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (Ia) lieferte, nach der Hantzsch'schen Thiazolsynthese<sup>2)</sup> mit  $\alpha$ -Halogenketonen wie Bromaceton,  $\omega$ -Brom-acetophenon und seinen Derivaten in absolut alkoholischer Lösung umgesetzt, die erwarteten 2-[Pyrazolyl-(1)]-thiazole (II–V).

Bei Einwirkung aliphatischer oder aliphatisch-aromatischer Halogenketone auf 3-Methyl- bzw. 3.5-Dimethyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (Ib, c) bildeten

<sup>1)</sup> G. LOSSE, W. HESSLER und A. BARTH, Chem. Ber. **91**, 150 [1958].

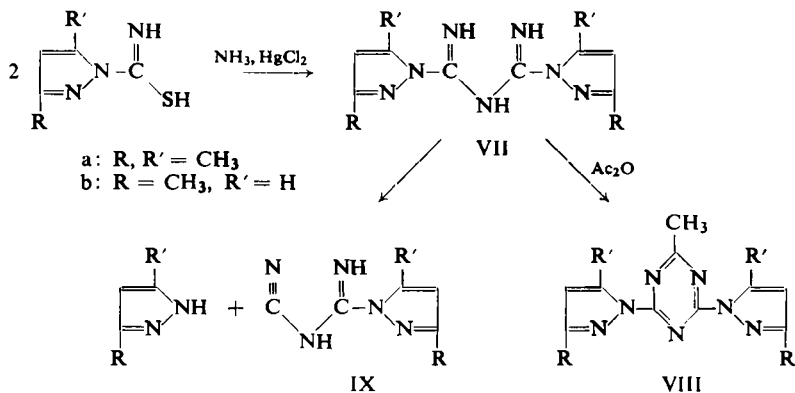
<sup>2)</sup> A. HANTZSCH, Liebigs Ann. Chem. **250**, 257 [1889].

sich dagegen unter Abspaltung der Thioamidgruppe vom Pyrazolring gewöhnlich  $\alpha$ -Rhodan-ketone, welche als Dinitrophenylhydrazone rein dargestellt und durch ihre Überführung in 2-Hydroxy-thiazole<sup>3)</sup> (VI) sowie durch Vergleich mit authentischen Verbindungen<sup>4)</sup> identifiziert wurden.



Die Ursache für die verschiedenen Reaktionsabläufe muß darin gesucht werden, daß im primär gebildeten Zwischenprodukt das Wasserstoffatom der Thioamidgruppe als Proton entweder mit der enolisierten Carbonylgruppe (Weg a) oder mit dem Pyrazol-Stickstoffatom 1 unter Lösung der N–C-Bindung (Weg b) reagieren kann. Diese durch Addition des Protons an ein ungebundenes Elektronenpaar des Ringstickstoffatoms 1 eingeleitete Spaltung der N–C-Bindung<sup>5)</sup> tritt bei den aromatisch substituierten Pyrazolderivaten zugunsten der Ringschlußreaktion a zurück.

In einer früheren Arbeit<sup>1)</sup> wurde die Darstellung von Pyrazol-carbonsäure-(1)-[N-alkyl-amidinen] durch Entschwefelung der Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amide mit



<sup>3)</sup> L. ARAPIDES, Liebigs Ann. Chem. **249**, 7 [1888]; A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1831 [1887].

<sup>4)</sup> A. HANTZSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1776 [1928].

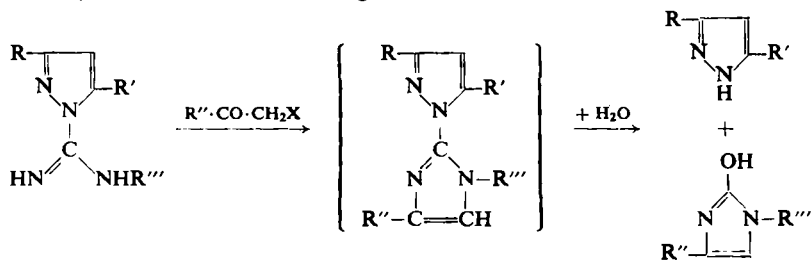
<sup>5)</sup> H. A. STAAB, Chem. Ber. **89**, 1927, 2088 [1956].

Sublimat in Gegenwart primärer Amine beschrieben. Entschwefelt man jedoch in Anwesenheit von Ammoniak, so entstehen statt einfacher Amidine die gut kristallisierenden, beständigen 2,4-Bis-[pyrazolyl-(1)]-diformamidine (VII). Deren Umsetzung mit Acetanhydrid nach A. PINNER<sup>6)</sup> führte zu substituierten 6-Methyl-2,4-bis-[pyrazolyl-(1)]-1,3,5-triazinen (VIII).

Wurde bei der Entschwefelung der Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amide in konzentrierter Lösung in Gegenwart eines großen Ammoniaküberschusses gearbeitet, so entstanden unter Abspaltung eines Pyrazolringes aus dem primär gebildeten VII die Pyrazol-carbonsäure-(1)-[N-cyan-amidine]. Chemisches Verhalten und die IR-Spektren bewiesen, daß N-Cyan-amidine und nicht die isomeren Pyrazolyl-triazole vorlagen.

Diese Abspaltung des Pyrazolringes verläuft völlig entsprechend wie die Bildung der Rhodanketone nach Reaktion b. In beiden Fällen wandert ein Proton vom Iminostickstoff zum benachbarten Pyrazol-Stickstoffatom 1, wodurch das am Pyrazolkern 1-ständige Kohlenstoffatom kationoid abgelöst wird.

Versuche, durch Umsetzung von Pyrazol-carbonsäure-(1)-[N-alkyl-amidinen]<sup>1)</sup> mit  $\alpha$ -Halogenketonen substituierte 2-[Pyrazolyl-(1)]-imidazole zu gewinnen, hatten nicht den gewünschten Erfolg. Vielmehr wurden statt dessen stets 2-Hydroxy-imidazole erhalten, Verbindungen, die offenbar durch Hydrolyse des intermediär gebildeten Bisheterocyclus an der N-C-Bindung entstehen:



Bei dieser Reaktion wechselt das stark kationoid aktive Kohlenstoffatom 2 des Imidazolringes<sup>5)</sup> den Pyrazolrest als Anion gegen das basischere Hydroxylion aus. Es liegt somit der gleiche Mechanismus vor wie bei den Austauschreaktionen des Pyrazolkernes am Carbeniumkohlenstoff der Acylgruppe<sup>7)</sup>.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert

### 1. 2-[Pyrazolyl-(1)]-thiazole

4-Phenyl-2-[3-phenyl-pyrazolyl-(1)]-thiazol (II): 2.0 g (0.01 Mol) 3-Phenyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (Ia)<sup>1)</sup> und 2.0 g (0.01 Mol)  $\omega$ -Brom-acetophenon werden mit 15 ccm Äthanol einige Minuten gekocht. Die Kristallisation von II setzt schon während des Erhitzens ein. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol Ausb. 92% d. Th., Schmp. 148°.

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S (303.4) Ber. C 71.26 H 4.32 N 13.85 Gef. C 71.14 H 4.33 N 13.65

Mol.-Gew. 298 (nach BECKMANN in Benzol)

<sup>6)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 1624 [1892].

<sup>7)</sup> W. RIED und B. SCHLEIMER, Liebigs Ann. Chem. **626**, 98 [1959].

4-[2-Hydroxy-phenyl]-2-[3-phenyl-pyrazolyl-(1)]-thiazol (III) wird entsprechend aus *Ia* und  $\omega$ -Chlor-*o*-hydroxy-acetophenon gewonnen. Ausb. 40% d. Th. Schmp. 202–203°.

$C_{18}H_{13}N_3OS$  (319.4) Ber. C 67.69 H 4.89 N 13.16 Gef. C 67.26 H 4.44 N 13.08

4-[*p*-Tolyl]-2-[3-phenyl-pyrazolyl-(1)]-thiazol (IV): Aus *Ia* und  $\omega$ -Chlor-*p*-methyl-acetophenon. Ausb. 25% d. Th., Schmp. 167–168°.

$C_{19}H_{15}N_3S$  (317.4) Ber. C 71.90 H 4.78 N 13.24 Gef. C 71.93 H 4.73 N 13.22

4-Methyl-2-[3-phenyl-pyrazolyl-(1)]-thiazol (V) wird entsprechend aus *Ia* und Bromacetone erhalten und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 32% d. Th., Schmp. 85°.

$C_{13}H_{11}N_3S$  (241.2) Ber. C 64.74 H 4.59 N 17.41 Gef. C 64.38 H 4.52 N 17.44

### 2. $\alpha$ -Rhodan-ketone und 2-Hydroxy-thiazole

$\omega$ -Rhodan-*p*-methyl-acetophenon entsteht aus 3-Methyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (1b)<sup>1)</sup> und  $\omega$ -Chlor-*p*-methyl-acetophenon unter den Bedingungen der Thiazolsynthese<sup>1)</sup>. Aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 90% d. Th., Schmp. 106°.

$C_{10}H_9NOS$  (191.3) Ber. C 62.80 H 4.68 N 7.34 Gef. C 62.59 H 4.77 N 7.23

2-Hydroxy-4-[*p*-tolyl]-thiazol (VIa) entsteht durch Erhitzen von  $\omega$ -Rhodan-*p*-methyl-acetophenon mit konz. Salzsäure<sup>3)</sup>. Aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 90% d. Th., Schmp. 222 bis 223°.

$C_{10}H_9NOS$  (191.3) Ber. C 62.80 H 4.68 N 7.34 Gef. C 63.07 H 4.99 N 7.34

$\omega$ -Rhodan-*o*-hydroxy-acetophenon wird entsprechend aus 3,5-Dimethyl-pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid (Ic)<sup>1)</sup> und  $\omega$ -Chlor-*o*-hydroxy-acetophenon dargestellt. Ausb. 52% d. Th., Schmp. 122°.

$C_9H_7NO_2S$  (193.2) Ber. C 55.94 H 3.65 N 7.25 Gef. C 56.10 H 3.67 N 7.37

### 3. Pyrazol-carbonsäure-(1)-[*N*-alkyl-amidine]<sup>1)</sup>

0.05 Mol  $HgCl_2$  in 500 ccm absol. Äther werden mit 0.15 Mol des primären Amins in 100 ccm absol. Äther versetzt und dann 0.1 Mol Pyrazol-thiocarbonsäure-(1)-amid unter Rühren hinzugefügt. Es wird noch 8 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, einige Tage stehengelassen und nach Filtration der Äther abdestilliert. Ausb. 70% d. Th.

#### 3.5-Dimethyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-[*N*-isopropyl-amidin]

$C_9H_{16}N_4$  (180.4) Ber. C 60.00 H 8.89 N 31.18 Gef. C 60.14 H 8.95 N 31.48

#### 3-Methyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-[*N*-butyl-amidin]: Sdp.<sub>3</sub> 130–132°.

$C_9H_{16}N_4$  (180.4) Ber. C 59.94 H 8.94 N 31.12 Gef. C 60.04 H 8.91 N 31.56

#### 3-Phenyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-[*N*-cyclohexyl-amidin]: Sdp.<sub>3</sub> 164–167°.

$C_{16}H_{20}N_4$  (268.5) Ber. C 71.63 H 7.51 N 20.91 Gef. C 71.44 H 7.44 N 20.78

3.5-Dimethyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-[*N*-cyan-amidin] (IXa) bildet sich neben 3.5-Dimethyl-pyrazol (Schmp. 107°) beim Arbeiten in konz., absol. ätherischer Lösung und durch Einleiten eines starken Ammoniakstromes unter sonst gleichen Bedingungen. Ausb. 61% d. Th. Schmp. 176°.

$C_7H_9N_5$  (163.2) Ber. C 51.52 H 5.56 N 42.92 Gef. C 51.51 H 5.46 N 42.86

### 4. 2,4-Bis-[pyrazolyl-(1)]-diformamidine (VII) und 2,4-Bis-[pyrazolyl-(1)]-triazine (VIII)

2,4-Bis-[3.5-dimethyl-pyrazolyl-(1)]-diformamidin (VIIa): 54.5 g (0.2 Mol) getrocknetes  $HgCl_2$  werden zu 2 l absol. Äther gegeben und unter Rühren und Einleiten von trockenem Ammoniak 31.0 g (0.2 Mol) Ic portionsweise hinzugefügt. Unter weiterem Rühren wird noch

4 Stdn. bei Raumtemperatur Ammoniak eingeleitet. Nach Filtration und Abdestillieren des Äthers hinterbleiben Kristalle des Imides, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 65% d. Th., Schmp. 132°.

$C_{12}H_{17}N_7$  (259.3) Ber. C 55.58 H 6.61 N 37.81 Gef. C 55.29 H 6.76 N 38.00

Mol.-Gew. 271 (nach BECKMANN in Dioxan)

Beim Kochen mit starkem Alkali zerfällt das Imid hydrolytisch in 3.5-Dimethyl-pyrazol (Schmp. 107°),  $CO_2$  und  $NH_3$ .

6-Methyl-2.4-bis-[3.5-dimethyl-pyrazolyl-(1)]-1.3.5-triazin (VIIIa)<sup>6)</sup>: 5.2 g (0.02 Mol) VIIa werden mit der 4–5fachen Menge Acetanhydrid kurz zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen mit absol. Äthanol versetzt. Den sich dabei bildenden Ester sowie den Alkoholüberschuß läßt man verdunsten. Es hinterbleiben farblose Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 90% d. Th., Schmp. 151°.

$C_{14}H_{17}N_7$  (283.4) Ber. C 59.36 H 6.13 N 34.61 Gef. C 59.10 H 6.13 N 34.61

Mol.-Gew. 297 (nach BECKMANN in Benzol)

2.4-Bis-[3-methyl-pyrazolyl-(1)]-diformamidin (VIIb) wurde wie VIIa erhalten. Ausb. 21% d. Th., Schmp. 133.5°.

$C_{10}H_{13}N_7$  (231.3) Ber. C 51.93 H 5.65 N 42.40 Gef. C 52.08 H 5.80 N 42.50

6-Methyl-2.4-Bis-[3-methyl-pyrazolyl-(1)]-1.3.5-triazin (VIIIb): Ausb. 77% d. Th., Schmp. 145°.

$C_{12}H_{13}N_7$  (255.3) Ber. C 56.45 H 5.13 N 38.41 Gef. 56.26 H 5.13 N 38.85

2-Hydroxy-1-isopropyl-4-phenyl-imidazol: 3.6 g (0.02 Mol) 3.5-Dimethyl-pyrazol-carbonsäure-(1)-[N-isopropyl-amidin] und 2.0 g (0.01 Mol)  $\omega$ -Brom-acetophenon werden mit wenig Äthanol kurz zum Sieden erhitzt. Nach 8 Stdn. wird das Äthanol vorsichtig abdestilliert und der Rückstand mit wenig Benzol versetzt. Das auskristallisierende Amidinhydrobromid wird abfiltriert. Im Filtrat, das noch 3.5-Dimethyl-pyrazol enthält, wird das Imidazol mit Pikrinsäure ausgefällt, abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und aus Tetrahydrofuran umkristallisiert. Das Sulfat erhält man, wenn man das Pikrat mit schwefelsäurehaltigem Äther behandelt.

Pikrat: Ausb. 51% d. Th., Schmp. 243–244°.

$C_{12}H_{14}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$  (431.5) Ber. C 50.11 H 4.03 N 16.23 Gef. C 50.48 H 4.14 N 16.36

Sulfat: Schmp. 172–173°.

$C_{12}H_{14}N_2O \cdot H_2SO_4$  (300.3) Ber. C 47.99 H 5.37 N 9.33 Gef. C 47.76 H 5.52 N 8.96