

1,3-Dipolare Cycloadditionen, 93¹⁾**Überraschungen bei der Umsetzung des 2,3-Dicyanfumarsäure-dimethylesters mit Diazomethan**

Rolf Huisgen*, Abhijit Mitra und Joaquin Rodriguez Moran

Institut für Organische Chemie der Universität München,
Karlsstraße 23, D-8000 München 2, FRG

Eingegangen am 11. September 1986

Die Reaktion mit überschüssigem Diazomethan lieferte 4-Cyano-1-methylpyrazol-5- und -3-carbonsäure-methylester (2 und 3) sowie die drei *N*-Methyl-1,2,3-triazolcarbonsäure-methylester 4–6. Eine mechanistische Studie brachte eine vielstufige Reaktionsfolge an den Tag. Die einleitende Bildung des Pyrazolins 8 vollzog sich normal. Unter Baseneinwirkung kam es zur Äquilibration von *trans*-2-Pyrazolin 8 mit *cis*-2-Pyrazolin 12, gefolgt von einer Spaltung in 4-Cyano-3-pyrazolcarbonsäureester (26) und Cyanameisensäureester (32); ein 4*H*-Pyrazol wird als Zwischenstufe vermutet. Die oben erwähnten Endprodukte entsprangen der Weiterreaktion von 26 und 32 mit Diazomethan.

1,3-Dipolar Cycloadditions, 93¹⁾. — The Astounding Reaction of Dimethyl 2,3-Dicyanofumarate with Diazomethane

The reaction with excess of diazomethane furnished methyl 4-cyano-1-methylpyrazole-5- and -3-carboxylate (2 and 3) as well as the three *N*-methyl-1,2,3-triazolcarboxylic esters 4–6. A mechanistic study revealed a poly-step sequence. The initial formation of the pyrazoline 8 proceeded normal. Base catalysis effected an equilibration of *trans*- and *cis*-2-pyrazoline, $8 \rightleftharpoons 12$, followed by a fragmentation into methyl 4-cyano-3-pyrazolcarboxylate (26) and methyl cyanofumarate (32); a 4*H*-pyrazole is supposed to be the key intermediate. The final products mentioned above emerged from further reaction of 26 and 32 with diazomethane.

Die Anlagerung des „Diazoessigethers“ an α,β -ungesättigte Carbonsäureester wurde vor nahezu 100 Jahren von Buchner²⁾ im Münchner Laboratorium entdeckt. Es handelt sich um die ersten Beispiele 1,3-dipolarer Cycloadditionen. Der bequeme Zugang zu Pyrazolinen und Pyrazolen sowie die Cyclopropan-Bildung aus Pyrazolinen sind dafür verantwortlich, daß in den Diazoalkan-Additionen an elektronen-arme CC-Mehrfachbindungen auch heute noch die präparativ meistbearbeitete³⁾ — und mechanistisch bestuntersuchte⁴⁾ — Klasse von [3 + 2]-Cycloadditionen vorliegt. Kann dieser Reaktionstyp noch Neues bieten?

A. Die Bruttoreaktion und der einleitende Schritt

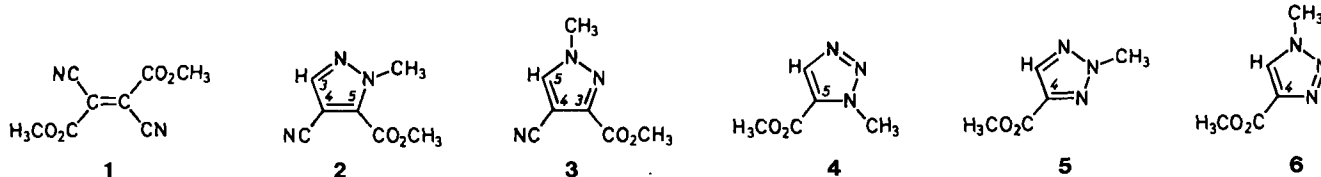
Nach der mehrtägigen Einwirkung überschüssigen Diazomethans auf 2,3-Dicyanfumarsäure-dimethylester⁵⁾ (1) in THF bei Raumtemperatur traten die Produkte 2–6 auf. Die quantitative ¹H-NMR-Analyse mit Standard zeigte die Pyrazol-Abkömmlinge 2 und 3 zu 68% bzw. 7% an, während die Positions-isomeren 1,2,3-Triazolcarbonsäureester 4–6 zu 71% (47% 4, 18% 5, 6% 6) vorlagen. Dabei beziehen sich die Ausbeuten auf je 100% von fünf bzw. drei C-Atomen des 2,3-Dicyanfumarsäureesters. Die nähere Untersuchung brachte ein vielstufiges Reaktionsgeschehen an den Tag⁶⁾.

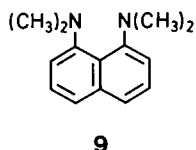
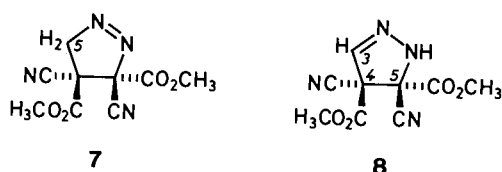
Als man 0.99 Äquivalente Diazomethan der auf 0°C gekühlten und gerührten Suspension des schwerlöslichen 1 zu-

setzte, gelangte man zu einer farblosen Lösung, aus der bei rascher Aufarbeitung bis zu 85% des 2-Pyrazolins 8 erhalten wurden. Die infrarote NH-Schwingung bei 3355 cm⁻¹ sowie das ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) mit vinylischem 3-H bei $\delta = 6.73$, dem austauschfähigen NH bei 6.65 und CH₃O-Singulets bei 4.00 und 4.03 lehrten, daß die Tautomerisierung des Primäraddukts bereits stattgefunden hat.

Die formale 1,3-H-Verschiebung beim Übergang des 1- in das stabilere 2-Pyrazolin kommt bekanntlich *intermolekular* durch Säure-Base-Katalyse zustande. Einmal gelang es, im Anschluß an die kurze Einwirkung des Diazomethans auf 1 in absol. Ether das 1-Pyrazolin 7 im ¹H-NMR-Spektrum nachzuweisen: 5-H₂ als AB-Spektrum bei $\delta = 5.20$ und 5.76 mit $J = 17.9$ Hz; kurz darauf hatte 7 den Signalen von 8 und 19 Platz gemacht. Der J -Wert fällt in den literaturbekannten Bereich (16.5–19.6 Hz) für das 3-H₂ von 1-Pyrazolinen⁷⁾. Die Tautomerisierung pflegt rasch zu sein, wenn elektronen-anziehende Substituenten die CH-Acidität erhöhen.

Als man überschüssiges Diazomethan auf das 2-Pyrazolin 8 in THF bei Raumtemperatur einwirken ließ, gelangte man zu den gleichen Produkten wie von 1 ausgehend: 92% der 1-Methyl-4-cyanopyrazolcarbonsäureester 2 und 3 im 85:15-Verhältnis sowie 79% der *N*-Methyl-1,2,3-triazolcarbonsäureester 4–6 (57:36:7). In den einleitenden Schritten verhält





sich das System (1 + Diazomethan) also normal. Mit Überraschungen warten erst die Folgereaktionen von 8 mit Diazomethan auf.

B. Stereoisomerisierung des *trans*-4,5-Dicyan-2-pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylesters

Die Lösung des 2-Pyrazolins 8 nahm auf Diazomethan-Zusatz hin eine *bleibende* Gelbfärbung an. Diese trat auch auf, als man die farblose 8-Lösung in CDCl_3 oder $[\text{D}_6]$ -Aceton mit einer Spur 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin („Protonschwamm“⁸, 9) versetzte. Damit einher gingen Veränderungen des ^1H -NMR-Spektrums, aus denen eine *trans,cis*-Isomerisierung von 8 sowie ein irreversibler Folgeschritt diagnostiziert wurden. Die gleichen Veränderungen, die sich unter Baseneinwirkung in ca. 30 min abspielten, kamen in DMSO spontan in wenigen Tagen zustande, auch hier mit Gelbfärbung verbunden. Die Umsetzung wurde durch wenig Essigsäure oder 1 inhibiert; eine nicht erkannte basische Verunreinigung im DMSO könnte für die Spontanreaktion verantwortlich sein.

Die 3-H-Signale der *trans*- und *cis*-2-Pyrazoline 8 und 12 eigneten sich zur Verfolgung der Gleichgewichts-Einstellung. Das Gleichgewicht lag in Aceton bei 38:62 und in DMSO, von beiden Seiten angenähert, bei 42:58; das *cis*-2-Pyrazolin überwog also. Schon bevor das Gleichgewicht erreicht war, setzte die weiter unten besprochene Aromatisierung ein.

Die Spektren des kristallin erhaltenen *cis*-2-Pyrazolins 12 sind denen des *trans*-Isomeren 8 ähnlich. Während der Aufnahme des ^{13}C -NMR-Spektrums von 8 in $[\text{D}_6]$ -DMSO be-

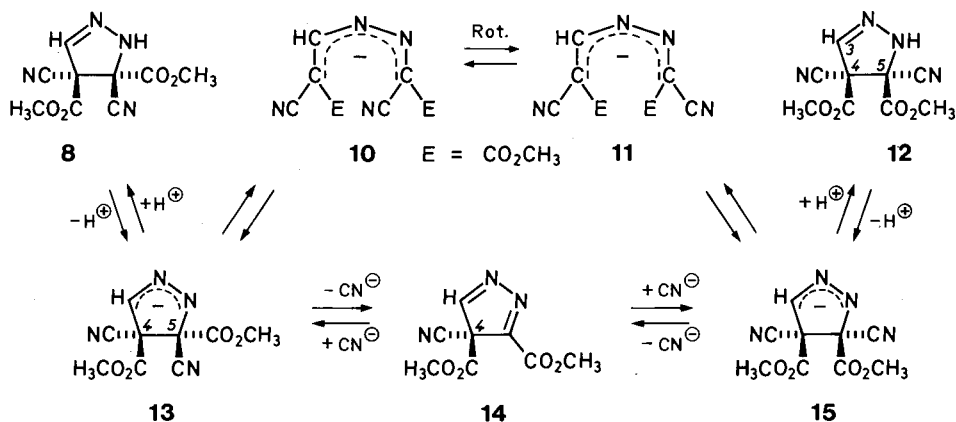
gann bereits die Isomerisierung; die leicht zuzuordnenden Signale von 8 wurden von 12-Signalen als Trabanten begleitet. Die *cis*-Form 12 schmilzt tiefer und ist viel leichter löslich als das *trans*-Isomere 8, Phänomene, die schon Adolf von Baeyer⁹ zur Unterscheidung stereoisomerer cyclischer Dicarbonsäureester benutzte. Die Zuordnung wird weiter unten gestützt.

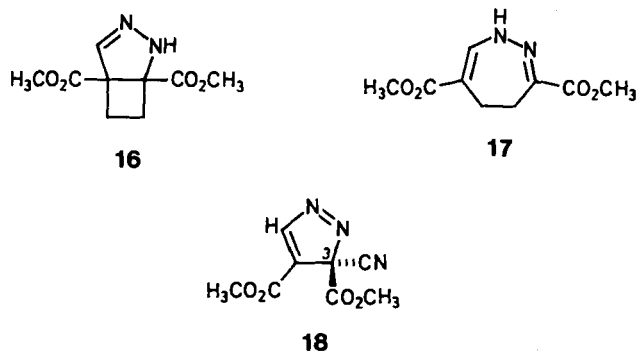
Die beiden Stereozentren von 8 und 12 sind *quartäre* C-Atome. Der Weg der basenkatalysierten *trans,cis*-Isomerisierung ist nicht augenfällig. Zwei Möglichkeiten seien – ohne klare Entscheidung – diskutiert.

An die Deprotonierung 8 \rightarrow 13 könnte sich eine elektrocyclische Ringöffnung vom Typ Cyclopentenyl-Anion \rightleftharpoons Pentadienyl-Anion anschließen. Diesem Typ kommt in der heterocyclischen Reihe besondere Bedeutung zu¹⁰; im disrotatorischen Übergang 13 \rightarrow 10 liegt ein Fall mit „zweifachem isoiionischen Austausch“ vor¹⁰. Eine N-Funktion und vier Substituenten an den terminalen C-Atomen tragen zur Ladungs-Stabilisierung der offenkettigen Anionen 10 und 11, durch Rotation miteinander verbunden, bei. Die 1,5-Elektrocyclisierung 11 \rightarrow 15 führt zurück in die Pyrazolin-Reihe und vermittelt die Gleichgewichts-Einstellung von 8 und 12. Die beobachtete gelbe Farbe könnte auf eine bescheidene Konzentration der offenkettigen Anionen oder der zugehörigen neutralen Enhydrazone zurückgehen. Eine Analogie liegt in der – allerdings säurekatalysierten – Ringöffnung des bicyclischen Pyrazolins 16 zu 17, wobei der Lösung der Ringspannung Bedeutung zukommt¹¹.

Ein zweiter Weg zur Äquilibration der Pyrazolin-Anionen 13 und 15 liegt in der Eliminierung und Addition des Cyanid-Ions mit dem 4H-Pyrazol 14 als Zwischenstufe. Auch das 3H-Pyrazol 18 käme in Frage; gemäß Berechnung der Bindungsenergie aus Inkrementen sollte 14 vor 18 um 46 kcal mol⁻¹ bevorzugt sein. Weiter unten wird gezeigt, daß die Bildung der Produkte 2 – 6 über das 4H-Pyrazol 14 erfolgt; dies ist kein zwingendes Argument für die Annahme, daß auch die *trans,cis*-Isomerisierung der 2-Pyrazoline über die gleiche Zwischenstufe ablaufen muß.

Wie oben angedeutet, vermag auch Diazomethan das *trans,cis*-Gleichgewicht 8 \rightleftharpoons 12 einzustellen und die Folgereaktionen zu katalysieren. Setzte man 1 mit 1.4 Äquivalenten Diazomethan bei 20°C um und beließ das gebildete 8 in der Lösung, dann traten schon nach 30 min die Signale





des *cis*-Pyrazolins 12 auf; nach 3 h war das 2:3-Gleichgewicht von 8 und 12 erreicht und das kleine NMR-Signal von 2 zeigte die Weiterreaktion an.

Soviel man über Methylierungen mit Diazomethan weiß, so wenig ist über seine Rolle in Säure-Base-Gleichgewichten bekannt¹²⁾. In einer lange zurückliegenden Beobachtung unseres Arbeitskreises¹³⁾ erhielt man bei der Umsetzung des Diazomethans in Toluol mit 2.0 Äquivalenten Benzoesäure, die 91% C₆H₅CO₂D (also 1.82 Äquivalente D) enthielten, Methyl-benzoat mit 114% D-Gehalt. Für eine irreversible Protonierung im ersten Schritt sollte der D-Gehalt angesichts des kinetischen H,D-Isotopeneffekts wesentlich unter 91% liegen. Es kommt also zu mehrfachem Protonenübergang zwischen Diazomethan und Benzoesäure, wobei die irreversible Methylübertragung vom Methylidiazonium-Ion auf das Benzoat-Anion die volle Einstellung des Säure-Base-Gleichgewichts vereitelt. McGarrity und Smyth¹⁴⁾ fanden bei der Hydrolyse des Diazomethans in THF/D₂O (60:40) bei pH = 6–8 zu rund je einem Drittel H₂DC–OD, HD₂C–OD und D₃C–OD, während bei pH = 3 nur das erstere auftrat. Kinetische Messungen legten pK_s = 10 für Diazomethan im genannten Medium nahe.

Die Acidität des 2-Pyrazolins erfährt durch vier elektronenziehende Substituenten in 8 eine Steigerung. Wenn im Anschluß an die Bildung des Anions 13 und des Methylidiazonium-Ions beim letzteren Proton- und Methyl-Übertragung konkurrieren, dann sollte mit der Methylierung von 13 oder 15 der Prozeß abgeschlossen sein. Warum wurden diese Methylierungsprodukte nicht aufgefunden? Vielleicht ist das N-1 in den Anionen 13 und 15 genügend sterisch abgeschirmt, um die Aufnahme des Protons vor derjenigen des Methyls zu bevorzugen. Es ist denkbar, daß andere Inhaltsstoffe der Lösung, z.B. das unten zu besprechende Pyrazol 26, vom Methylidiazonium-Ion methyliert

werden, wobei ein Säureäquivalent zur Protonierung von 13 und 15 frei würde.

Eine zweite Möglichkeit, die Diazomethan-Katalyse der *trans,cis*-Äquibrierung zu erklären, bietet die Beseitigung saurer Verunreinigungen oder Produkte (etwa Pyrazol 26), welche das Auftreten der Pyrazolin-Anionen 13 und 15 im Rahmen einer Autoprotolyse von 8 und 12 verhindern.

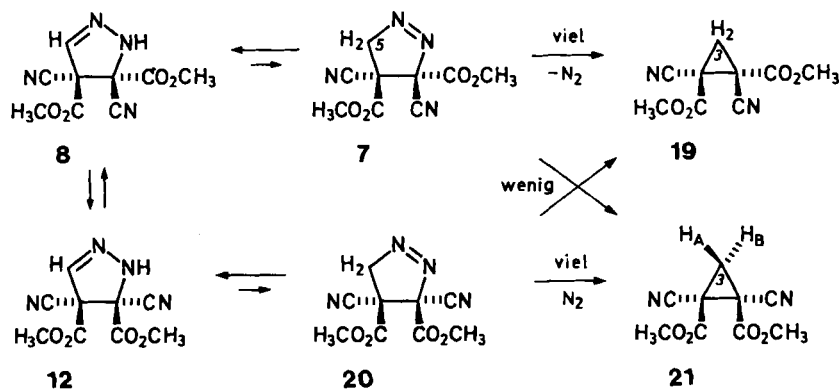
Die ähnlichen ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren von 8 und 12 legen zwar Stereoisomere nahe, aber worauf stützt sich die *trans,cis*-Zuordnung?

C. Stickstoff-Abspaltung auf der 1-Pyrazolin-Stufe

Die Umsetzung von 1 mit Diazomethan bei 0°C ergab das 2-Pyrazolin 8 (Kap. A). Die Mutterlauge enthielt 4% des *trans*-1,2-Dicyan-1,2-cyclopropandicarbonsäure-dimethylesters (19). Nahm man die Reaktion von 1 mit 0.95 Äquivalenten Diazomethan in Ether bei Raumtemperatur vor, zeigte die ¹H-NMR-Analyse 20% 19 und 1.6% des *cis*-Isomeren 21 an. Schon oben war von dem geglückten Nachweis des 1-Pyrazolins 7 die Rede. Seit Buchners Zeiten bedient man sich des 1-Pyrazolin-Zerfalls zur Synthese von Cyclopropanen. Wenn die unimolekulare N₂-Extrusion des 1-Pyrazolins mit dessen Säure-Base-katalysierter Tautomerisierung zum 2-Pyrazolin konkurriert, dann erwartet man von ersterer aus Gründen der Aktivierungsentropie den höheren Temperaturkoeffizienten. Mit steigender Temperatur sollte der Anteil der Cyclopropan-Bildung zunehmen.

Das *trans*-Cyclopropan 19 war kristallin und zeigte ¹H-NMR-Singulett bei δ = 2.56 für 3-H₂ und bei 3.92 für zwei OCH₃. Auch das ¹³C-NMR-Spektrum stützte die C₂-Symmetrie; die C-Atome der CN- (δ = 112.1), CO- (161.9) und OCH₃-Gruppen (55.1) sind paarweise identisch. C-1 und C-2 absorbieren als Singulett bei δ = 28.3.

Mechanismus und sterischer Ablauf des 1-Pyrazolin-Zerfalls bieten ein faszinierendes und keineswegs befriedigend gelöstes Problem¹⁵⁾. Reaktionswege mit Spaltung der beiden C–N-Bindungen gleichzeitig und nacheinander, mit und ohne Trimethylen-Stufe und unterschiedliche Konformationen der Trimethylen-Spezies wurden diskutiert¹⁶⁾. Ohne darauf näher einzugehen, sei angeführt, daß sich die Cyclopropan-Bildung aus 1-Pyrazolin-carbonestern zwar nicht stereospezifisch, aber bevorzugt unter Erhaltung der Konfiguration vollzieht^{17,18)}. Die überwiegende Bildung des *trans*-Cyclopropan-Abkömmlings 19 weist dem Primäraddukt 7 die



Tab. 1. Beobachtete und berechnete $\delta(^{13}\text{C})$ -Werte von Pyrazolen

		C-3		C-4		C-5
Pyrazol (CH_2Cl_2) ²²⁾	d	134.6	d	105.8	d	134.6
<i>N</i> -Methylpyrazol (CDCl_3) ²³⁾		138.7		105.1		129.3
26 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$), beob.	s	142.8	s	92.9	d	138.5
26 berechnet		140.2		91.5		138.1
28 berechnet		120.3		111.4		136.5
2 (CDCl_3), beob.	d	141.8	s	96.4	s	135.3
2 berechnet		142.2		90.8		134.9
29 berechnet		140.6		110.7		115.0
3 (CDCl_3), beob.	s	144.5	s	95.0	d	137.5
3 berechnet		144.3		90.8		132.8
30 berechnet		124.4		110.7		131.2

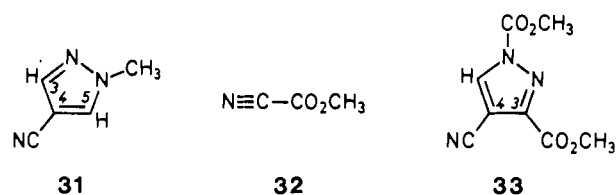
Grundkörpers Pyrazol haben daher identische δ -Werte. Bei 3- bzw. 5-Substitution sind die *NH*-Tautomeren strukturschieden und liegen nicht mehr im 1:1-Gleichgewicht vor. Der Vergleich der δ_{C} -Werte von **26** mit seinen *N*-Methyl-Abkömmlingen **2** und **3** legt ein starkes Überwiegen des Tautomeren **26A** über **26B** im Gleichgewicht bzw. ein höheres Gewicht im H-Brücken-Dimeren nahe. Die zusätzliche Mesomerie des Hydrazon-Carbonester-Systems in **3** mag dafür verantwortlich sein²⁵⁾.

Trotz des Vorzugs von **26A** findet man im Produkt der Methylierung mit Diazomethan mehr **2** als **3**, wobei eine unerwartete Abhängigkeit von den Stationärkonzentrationen auftrat. Langsames Eintropfen der Diazomethan-Lösung in die gerührte Suspension von **26** in THF bei Raumtemperatur erbrachte 2/3 = 58:42. Wurde die Umsetzung dagegen in 0.66 M Diazomethan ausgeführt, zeigte die ^1H -NMR-Analyse 2/3 = 74:26 an. Bei der Reaktion des 2-Pyrazolins **8** mit überschüssigem 0.5 M Diazomethan (Kap. B) fielen **2** und **3** gar im Verhältnis 85:15 an; das langsame Durchlaufen der Reaktionsfolge bedingt niedrige Stationärkonzentration der Pyrazol-Zwischenstufe. Das Verhältnis 2/3 bietet somit ein ungeeignetes Kriterium für die Prüfung, ob **2** und **3** bei der Reaktion von **1** mit Diazomethan *ausschließlich* über **26** entstehen.

Wie erklärt man die Abhängigkeit des 2/3-Verhältnisses von den Konzentrationen? Es ist denkbar, daß monomeres und dimeres Pyrazol **26** unterschiedlich rasch mit Diazomethan reagieren; die orientierten Methyl Diazonium-Ionenpaare sind verschieden.

Die Stellung von Cyan- und Estergruppen in den Pyrazolen **2**, **3** und **26** wurde auch chemisch durch Entfernung der Esterfunktion nachgewiesen. Alkalische Hydrolyse von **2** und Decarboxylierung bei 230°C. ergab 1-Methyl-4-pyrazolcarbonitril (**31**). Im ^1H -NMR-Spektrum von **31** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ traten zwei *Singulets* bei $\delta = 7.94$ und 8.41 für 3-H und 5-H auf, wobei das tiefe Feld die Nachbarschaft der *N*-Funktionen dartut. Dies gestattet nicht, zwischen **2** und **3** zu unterscheiden; die Isomeren **29** und **30** sollten aber 1-Methyl-5- bzw. 1-Methyl-3-pyrazolcarbonitril ergeben. Die letzteren lassen Dubletts für die Ringprotonen und niedrige δ -Werte für das 4-H erwarten.

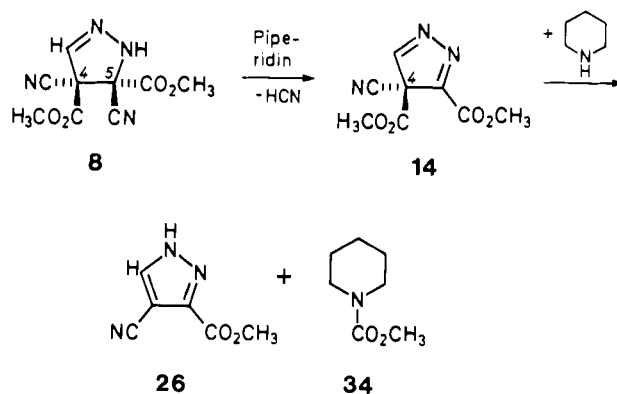
Der Übergang des Pyrazolins **8** in den Pyrazol-Abkömmling **26** entspricht formal einer Eliminierung von CN und



CO_2CH_3 , also einer Abgabe von Cyanameisensäure-methylester (**32**). Auch eine katalytische Menge Protonschwamm **9** vermochte die Umwandlung **8** → **26** zu leisten, die in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ nach 30 min vollständig war. Die ^1H -NMR-Analyse wies 78% Pyrazol **26**, 22% von dessen *N*-Carbonester **33** sowie 23% Blausäure nach. Nahm man das Spektrum nach 2 Tagen erneut auf, waren auch die Signale von **2** und **3** erkennbar. Das Auftreten der *N*-Methyl-Verbindungen **2** und **3** in Abwesenheit von Diazomethan überraschte. Was ist das Methylierungsmittel? Wie kommt der Übergang **8** → **26** unter der Einwirkung von Diazomethan oder **9** — langsam vollzieht er sich in DMSO auch spontan — zustande?

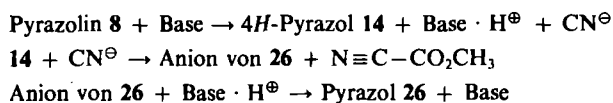
E. 4-Cyan-4*H*-pyrazol-3,4-dicarbon säure-dimethylester als Zwischenstufe

Das 2-Pyrazolin **8** reagierte exotherm mit zwei Äquivalenten Piperidin in DMSO unter quantitativer Bildung von Pyrazol **26** und Piperidin-*N*-carbonsäure-methylester (**34**); das ^1H -NMR-Spektrum legte Piperidinium-cyanid als weiteres Produkt nahe. Das sekundäre Amin löst also die HCN-Abspaltung aus **8** aus, gefolgt von der Übertragung einer Estergruppe auf das zweite Piperidin-Molekül. Das 4*H*-Pyrazol **14** ist die logische Zwischenstufe, wenngleich sie sich bislang dem spektroskopischen Nachweis entzog. Das Pyrazol **14** oder das 3*H*-Pyrazol **18** wurden als mögliche Zwischenstufen der *trans,cis*-Isomerisierung $8 \rightleftharpoons 12$ diskutiert (Kap. B). Die gesicherte Konstitution des Pyrazols **26** erlaubt hier nur **14** als intermediäre Spezies. Natrium-methanolat in Methanol überführte **8** analog in **26** und Dimethylcarbonat.

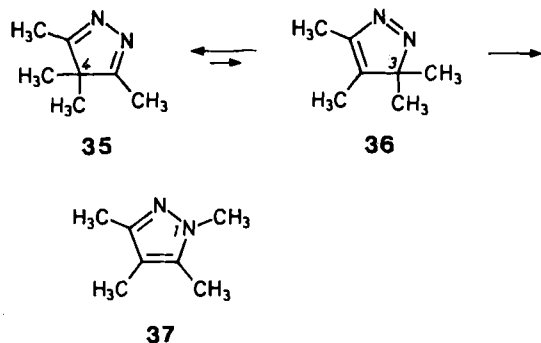


Protonschwamm **9** ist eine Base, aber kein Nucleophil⁸⁾. Warum bleibt die Umsetzung mit **8** nicht auf der Stufe des 4*H*-Pyrazols **14** stehen? Das ^{13}C -NMR-Spektrum der Reaktionslösung aus dem Pyrazolin **8** und einer Spur **9** in

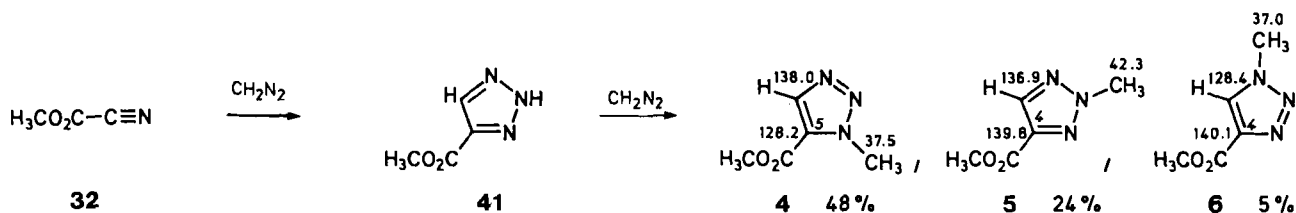
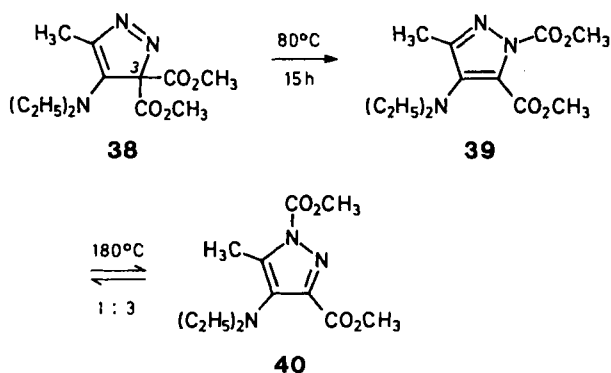
[D₆]DMSO erlaubte den Nachweis des Cyanameisensäuremethylesters (32) neben 26 und 33. Wir vermuten, daß das Cyanid-Anion die 4-Estergruppe aus 14 nach folgendem Schema übernimmt:



Auch das Pyrazolyl-Anion aus 26 kommt als Acceptor für die Estergruppe aus 14 in Frage; dieser Reaktion könnte der Pyrazol-1,3-dicarbonsäureester 33 entstammen. Ein weiterer Weg zu 33 wird im nächsten Kapitel aufgezeigt.



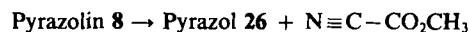
Da zwei C=N-Bindungen eine um 46 kcal mol⁻¹ höhere Bindungsenergie zukommt als einer C=C- plus N=N-Bindung, sind 4H-Pyrazole stabiler als 3H-Pyrazole. Das 3,4,4,5-Tetramethyl-4H-pyrazol (35), Schmp. 237°C, ist seit über 90 Jahren bekannt²⁶ und geht beim Erhitzen des Iodmethylats unter CH₃-Verlust in das 1H-Pyrazol 37 über²⁷. Die Labilität der 3H-Pyrazole äußert sich in der van Alphen-Hüttel-Umlagerung^{28,29}, d. i. die sigmatrope 1,5-Verschiebung eines Substituenten, wobei Alkyl-, Aryl- und Estergruppe zunehmende Wanderungsneigung entfalten³⁰. In konkurrierenden Wanderungen des 3-Substituenten werden 1H- und 4H-Pyrazole gebildet. Nach 11-stündigem Erhitzen des 3H-Pyrazols 36 auf 182°C fanden Leigh und Arnold³¹ das 4H-Pyrazol 35 und das 1H-Pyrazol 37 im 64:36-Verhältnis. Nach 50 h bei 182°C war dann nur noch das aromatische 37 nachweisbar; 35 ging also über eine kleine Gleichgewichts-Konzentration an 36 in 37 über.



Die schrittweise Umlagerung von 38 aus lehrt, daß für 38 → 39 ein thermodynamisches Gefälle existiert, nicht dagegen für 39 ⇌ 40; diese sigmatrope Verschiebung erfordert höhere Temperatur³².

Das 4H-Pyrazol 14 sollte bei Raumtemperatur stabil sein, d. h. nicht in die zweifache 1,5-sigmatrope Verschiebung der 4-Estergruppe unter Bildung von 33 eintreten. Wenn 14 im Reaktionsablauf von 8 aus nicht spektroskopisch nachweisbar ist, bedeutet dies, daß 14 seine 4-Estergruppe *rasch* auf nucleophile Agentien wie das Cyanid-Ion oder das Anion des Pyrazols 26 überträgt.

Diazomethan ist Base und Nucleophil. Diazoketone gehen aus seiner Umsetzung mit Carbonsäure-chloriden oder -anhydriden hervor. Als wir Diazomethan in die Lösung des 2-Pyrazolins 8 in [D₆]DMSO einleiteten, zeigte das ¹H-NMR-Spektrum die Isomerisierung 8 ⇌ 12 und anschließend die Bildung von 2–6 an, ohne daß die Signale des Diazoessigsäuremethylesters oder des Acetonitrils auftraten. Es kam also weder zur erwarteten Übernahme der 4-Estergruppe des 4H-Pyrazols 14 durch Diazomethan noch zu dessen Reaktion mit Blausäure, die sich an 8 → 14 + HCN anschließen könnte. Die Ursache liegt wohl darin, daß Diazomethan in der oben beschriebenen dreistufigen Folge als Base zu fungieren vermag und nachstehende Bruttoreaktion katalysiert.



Das Schicksal des Methyl diazonium-Ions ist dabei genauso wenig klar wie bei der Katalyse der *trans,cis*-Isomerisierung 8 ⇌ 12 (Kap. B). Es mag sein, daß das Methyl diazonium-Ion mit dem Anion des Pyrazols 26 zu 2 und 3 zusammentritt. Dabei würde die Reaktionskette der Cyanameisensäureester-Bildung abgebrochen. Da Diazomethan in stöchiometrischer Menge vorhanden ist, kann es als Base obige Bruttoreaktion erneut anstoßen.

F. Cyanameisensäuremethylester und Diazomethan

Wenn Cyanameisensäureester (32) im Reaktionssystem (1 + Diazomethan) auftritt, sollte er als aktiviertes Nitril der 1,3-dipolaren Cycloaddition unterliegen und 41 über ein 4H-1,2,3-Triazol liefern.

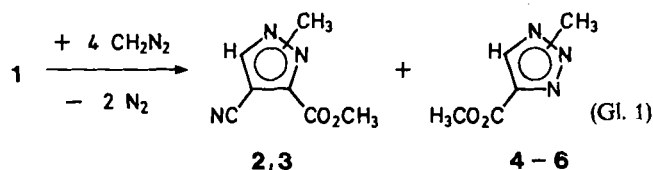
Bei der Umsetzung von 32 mit 2.5 Äquivalenten Diazomethan in THF bei Raumtemperatur wurde in 4 h 1.0 Äquivalent Stickstoff entwickelt. Die ¹H-NMR-Analyse zeigte 77% der drei N-Methyl-1,2,3-triazolcarbonsäuremethylester 4–6 im Verhältnis 62:31:7 an. Das Primärprodukt 41 häufte sich nicht bis zur NMR-Nachweisbarkeit an. Seine N-Methylierung mit der zweiten Diazomethan-Molekel ist rasche Folgereaktion. Das 1,2,3-Triazol besitzt pK_s = 9.3³³ und sollte vom Carbonester 41 in der NH-Acidität übertroffen werden.

Unter den beiden Grenzorbital-Wechselwirkungen ist die des HO(Diazomethan) mit LU(Cynameisenester) zweifellos die wichtigere. Von der Vereinigung der beiden Atome mit den höchsten Orbitalkoeffizienten geht die orientierende Kraft aus. Nitrile sind schwache Dipolarophile gegenüber Diazomethan; es bedarf der Aktivierung der Nitril-Funktion durch elektronen-anziehende Substituenten und 1,2,3-Triazole sind die Produkte³⁴.

Die Umsetzung von **32** mit Diazomethan wurde schon 1910 von Oliveri-Mandala³⁵ beschrieben, ohne das Auftreten isomerer Produkte zu erwähnen. Die alkalische Hydrolyse des öligen Produktes ergab eine kristalline Carbonsäure, die als „*N*-Methylisotriazolcarbonsäure“ erkannt wurde. Der italienische Autor ordnete dem Diazomethan-Produkt daher die Formel **5** zu. Bei der Reaktion mit einem Äquivalent Diazomethan wurde ein Teil des eingesetzten **32** zurückgewonnen, da die *N*-Methylierung rascher ist als die Cycloaddition³⁵. Dies gilt nicht mehr für das System (Dicyan + Diazomethan), wo das 1,2,3-Triazol-4-carbonitril faßbar war³⁶. Bei den Umsetzungen von Bromcyan³⁷ und Tosylcyanid³⁸ mit überschüssigem Diazomethan wurden drei isomere *N*-Methyltriazol-Derivate nachgewiesen.

Die 1,2,3-Triazole **4–6** wurden chromatographisch getrennt und kristallin erhalten. Die ¹³C-NMR-Spektren ermöglichten eine zweifelsfreie Zuordnung auf der Basis derjenigen des 1- und 2-Methyl-1,2,3-triazols (CDCl₃)²³. Das 2-Methyl absorbiert bei tieferem Feld (δ 41.0) als das 1-Methyl (36.2). Die Carbonester **4–6** zeigen NCH₃-Signale bei δ 37.5, 42.3 und 37.0. Daß der zweite Wert auf das 2-Methyl von **5** zurückgeht, wird durch die sehr ähnlichen δ (C-4) und δ (C-5) bestätigt. Im 1-Methyltriazol treten C-4 und C-5 bei δ 133.6 und 124.1 auf. Dem Carbonester mit Singulett bei δ 128.2 und Dublett bei 138.0 muß also Formel **4** zukommen; entsprechend eindeutig ist die Zuordnung von **6**.

Aus **1** und Diazomethan wurden **4–6** zu 71% und im Verhältnis 66:25:9 erhalten (Kap. A). Die Ähnlichkeit mit dem Produkt aus **32** und Diazomethan in Ausbeute und Isomerenverhältnis berechtigt zu dem Schluß, daß Cynameisensäure-methylester aus **1** bei der Diazomethan-Reaktion in stöchiometrischer Menge gebildet und durch Cycloaddition abgefangen wird. Damit ist die ganze Sequenz geklärt, die der Stöchiometrie in Gl. 1 gehorcht.

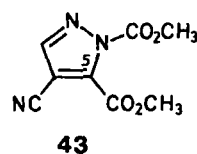
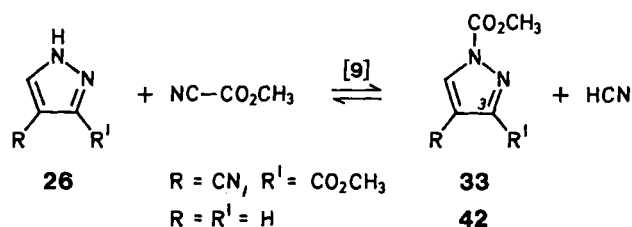


G. Die Rolle des Cynameisensäure-methylesters bei der Basen-katalysierten Reaktion ohne Diazomethan

Cynameisensäure-methylester (**32**) und der 1,3-Pyrazol-dicarbonsäureester **33** traten bei der durch wenig **9** katalysierten Überführung von **8** in **26** auf (Kap. E). Eine quantitative ¹H-NMR-Analyse von **32** gelang nicht, da das CH₃O-Signal mit dem anderer Estergruppen zusammenfällt.

Das Pyrazol **26** löste sich in überschüssigem Cynameisenester **32**, der eine Spur **9** enthält, bei Raumtemperatur;

nach Abpumpen der Blausäure im Wasserstrahlpumpenvakuum zeigte das ¹H-NMR-Spektrum 98% **33** an. Auf gleiche Weise wurde Pyrazol selbst in den *N*-Carbonsäuremethylester **42** übergeführt. Die acylierende Aktivität der Acylcyanide ist bekannt³⁹; wir fanden allerdings keinen Hinweis, daß **32** so rasch und glatt seine Estergruppe überträgt (Reaktion mit Ammoniak und Aminen⁴⁰).



δ (C-3) und δ (C-5) von **42** betragen 130.9 und 144.4. Mit Benzol-Inkrementen²⁴ errechnet man für C-3 und C-5 von **33** 150.0 (s) und 134.4 (d) sowie für die des isomeren **43** 147.9 (d) und 136.5 (s). Die für den farblosen Dicarbonsäureester gefundenen Werte von 145.7 (s) und 140.7 (d) sind somit **33** zuzuordnen.

Die Umsetzung von **26** mit **32** blieb unvollständig, als man die Blausäure im Reaktionsmedium beließ. Die Umkehrreaktion kam auch zum Zug, als wir die Lösung des Dicarbonsäureesters **33** in feuchtem [D₆]DMSO mit wenig Natriumcyanid versetzten; nach 24 h lagen 58% des Pyrazols **26** sowie 20% und 23% seiner Methylierungsprodukte **2** und **3** vor. Hier tritt die Doppelrolle des Cynameisenmethylesters (**32**) zutage: Die CO₂CH₃-Übertragung auf das Pyrazol **26** ist rasch und reversibel. Die langsame und irreversible Methylierung schließt sich an, wobei die Cynameisensäure wohl in HCN + CO₂ zerfällt.

Der Fehlbetrag am H₃CO₂C-Äquivalent bei obigem Versuch fand sich als Dimethylcarbonat, das in vielstufiger Folge nach Gl. 2 aus dem Wassergehalt des DMSO entstand. Setzte man der Lösung von **32** in [D₆]DMSO wenig Natriumcyanid und etwas D₂O zu, traten nach kurzer Zeit die OCH₃-Signale des Dimethylcarbonats (δ = 3.67) und des Methan[D]ols (3.18) auf und nach einigen Stunden war das Singulett von **32** (3.89) verschwunden.



(Gl. 2)

Die gleiche Doppelaktivität des Cynameisenesters ließ sich nachweisen, als wir das 2-Pyrazolin **8** in [D₆]DMSO mit einer Spur Protonschwamm **9** behandelten; nach 30 min lagen 78% **26** und 22% **33** neben **32** vor. Als man noch Natriumcyanid zusetzte, analysierte man nach 24 h 59% **26**, 18% **2** und 22% **3**; auch Dimethylcarbonat trat auf. Das

Verhältnis 2/3 der Methylierungsprodukte betrug 0.8 im Gegensatz zu mehr als 1 bei der Methylierung von **26** mit Diazomethan (Kap. D).

Auch Pyrazol-*N*-carbonsäureester selbst sind Alkylierungsmittel, allerdings erst bei erhöhter Temperatur. von Auwers et al.⁴¹⁾ beschrieben, daß 3(5)-Methylpyrazol-*N*-carbonsäure-ethylester bei 180°C unter CO₂-Freisetzung 1-Ethyl-3-methylpyrazol neben 3-Methylpyrazol lieferte. Nachdem wir den 4-Cyan-1,3-pyrazoldicarbonsäure-dimethylester (**33**) 15 min auf 145°C erhitzten, zeigte die ¹H-NMR-Analyse 27% **2** und 39% **3** neben 21% des Pyrazols **26** an. Wir vermuten eine intermolekulare Alkyl-Übertragung.

A. M. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Forschungstipendium, während der Dank von J. R. M. für ein Stipendium der Stiftung Maximilianeum in München gilt. Der Fonds der Chemischen Industrie förderte dankenswerterweise das Forschungsvorhaben. Herrn H. Schulz und Frau M. Schwarz sei für die Ausführung der Mikroanalysen sowie Herrn H. Huber für die Hilfe bei den spektroskopischen Messungen gedankt.

Experimenteller Teil

Physikalische Meßgeräte und Allgemeines siehe Lit.¹⁾

2,3-Dicyanfumarsäure-dimethylester und Diazomethan: a) Der gerührten Suspension von 500 mg (2.58 mmol) **1**⁵⁾ in 10 ml absol. THF setzte man 20 ml 0.67 M Diazomethan (13.3 mmol, im N₂-Strom eindestilliert) in THF bei Raumtemp. zu, worauf sich **1** rasch löste. Nach 2 d gab man nochmals 20 ml der gleichen Diazomethan-Lösung (zusammen 10 Moläquiv.) zu und rotierte nach weiteren 2 d überschüssiges Diazomethan und Solvens i. Vak. ab. Die ¹H-NMR-Analyse des gelben Rückstandes in [D₆]Aceton/CH₃OD (4:1) mit 1,1,2,2-Tetrachlorethan (δ = 5.90) als zugewogenem Standard erbrachte 68% **2** (3-H, δ = 7.98), 7% **3** (5-H, 8.41), 47% **4** (4-H, 8.16), 18% **5** (5-H, 8.06) und 6% **6** (5-H, 8.49). Die Identifikation erfolgte mittels der Spektren der weiter unten beschriebenen Reinprodukte.

b) Der im Eisbad gerührten Suspension von 4.00 g (20.6 mmol) **1** in 75 ml THF tropfte man 23 ml 0.885 M Diazomethan (20.4 mmol, 0.99 Äquiv.) in 5 min zu; nach Zusatz der Hälfte wurde klare, farblose Lösung erzielt. Diazomethan ist in THF weniger titerstabil als in Ether; die Lösung befand sich, auf -78°C gekühlt, in einem Doppelmantel-Tropftrichter. Nach Abrotieren des Solvens nahm man in Chloroform auf und bewahrte 15 h bei -20°C auf: 4.13 g (85%) nahezu reines, farbloses *trans*-2-Pyrazolin **8**, Schmp. 118–119°C; das ¹H-NMR-Spektrum ließ keine Verunreinigung erkennen.

c) In einem gleichartigen Versuch tropfte man der Suspension von 2.00 g (10.3 mmol) **1** in 50 ml THF bei 0°C 10.5 ml 1.01 M Diazomethan (10.6 mmol, 1.03 Äquiv.) zu. Erst mit den letzten Tropfen trat gelbe Farbe auf, die sich in 3 h bei Raumtemp. vertiefte (nicht Farbe des Diazomethans). Nach Eindampfen schieden sich beim Anreiben mit CDCl₃ 1.42 g (58%) *trans*-2-Pyrazolin **8** ab. Die CDCl₃-Mutterlauge wurde der ¹H-NMR-Analyse (Tetrachlorethan als Standard) unterworfen: 13% **8** (3-H, δ = 6.67, zusammen 71%), 6% *cis*-2-Pyrazolin **12** (3-H, 6.74), 4.4% *trans*-Cyclopropan **19** (3-H₂, 2.56) und Spur *cis*-Cyclopropan **21**. Als man nach Entfernen des CDCl₃ mit Ether antrieb und auf -20°C kühlte, blieben 84 mg (3.9%) farbloses *trans*-Cyclopropan **19** ungelöst. In der etherischen Mutterlauge lagen **8** und **12** vor, die an der Silicagel-Dickschicht (Ether/Pentan 3:2, *R_f* = 0.46 für **8**, 0.37 für **12**) getrennt wurden.

d) Als **1** mit 0.95 Äquiv. Diazomethan in Ether bei Raumtemp. umgesetzt wurde, beobachtete man Gasentwicklung. Das ¹H-NMR-Spektrum wies auf 20% *trans*-Cyclopropan **19** und ca. 1.6% *cis*-Cyclopropan **21** (AB, δ = 2.57, 2.36) neben 67% **8**.

e) 2.00 g (10.3 mmol) **1** in 100 ml absol. Ether wurden mit 60 ml etherischem 0.16 M (9.6 mmol) Diazomethan bei 0°C gerührt. Nach 5 min – **1** erst teilweise gelöst – wurde eine Probe der überstehenden Lösung vom Solvens befreit. Im rasch aufgenommenen ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) trat das 5-H₂ des vermuteten *trans*-1-Pyrazolins **7** bei δ = 5.20 und 5.76 (AB, *J* = 17.9 Hz) in etwa gleicher Stärke wie das 3-H von **8** auf; kurze Zeit später war **7** in **8** umgewandelt. Nach Zusatz weiterer 4.8 mmol Diazomethan (zusammen 1.4 Äquiv.) zu obiger Suspension löste sich **1**, und 30 min später zeigte eine Probe neben **8** das 3-H-Singulett (CDCl₃) von **12**; nach 3 h bei Raumtemp. war das *trans*,*cis*-Gleichgewicht **8** ⇌ **12** erreicht.

f) Man rührte die Suspension von 1.03 g (5.30 mmol) **1** in 50 ml THF bei 0°C und tropfte in 1 h 60 ml 0.10 M Diazomethan in THF zu; nach 3 h bei 0°C wurden nochmals 35 ml 0.16 M Diazomethan (zusammen 2.2 Äquiv.) zugetropft und 10 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach Abrotieren des Solvens blieben beim Digerieren mit Chloroform 250 mg (31%) des Pyrazols **26** ungelöst; Schmp. 225–228°C (Aceton). Nach Abdampfen des Chloroforms rieb man mit Ether an und erhielt 50 mg (6%) 4-Cyan-1-methyl-3-pyrazol-carbonsäure-methylester (**3**), Schmp. 164°C. Den Mutterlauge-Rückstand chromatographierte man an Silicagel (CH₂Cl₂) und isolierte 325 mg (37%) des isomeren 5-Carbonsäure-methylesters **2**, Schmp. 84–86°C.

trans-4,5-Dicyan-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (*trans*-4,5-Dicyan-2-pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, **8**). — a) *Eigenschaften*: Schmp. 120–121°C (Pentan/Ether). — IR (KBr): 3355 cm⁻¹ m, 3120 schw (N–H); keine C≡N; 1755 sst, breit (C=O), 1610 m (C=N); 1250, 1265 sst (C–O); 1435 st, scharf, 1400 m, breit. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.00, 4.03 (2 s, 2 OCH₃), 6.65 (s, verbreitert, mit D₂O austauschbar, NH), 6.73 (s, 3-H); in [D₆]DMSO 3.83 (2 OCH₃), 7.00 (s, 3-H), 8.75 (s, NH) sowie in [D₆]Aceton 3.93 (2 OCH₃), 7.00 und 8.15. — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 55.2, 55.3 (2 q, 2 OCH₃), 64.3 (d, C-4), 71.3 (s, C-5); 112.4, 114.0 (2 s, 2 CN), 133.7 (d, C-3); 161.7, 163.3 (2 s, 2 CO). Die kleine, weittragende Kopplung des C-4 mit 3-H verschwindet bei selektiver Einstrahlung; das C-3-Signal zeigt bei Verstärkung eine kleine Kopplung mit NH, die nach D₂O-Zusatz zusammenbricht. Die Signale von **12** traten als Trabanten auf. — MS (70 eV, 70°C): *m/z* (%) = 236 (M⁺, 12), 177 (M – CO₂CH₃, 7), 176 (M – HCO₂CH₃, 8), 151 (M – CO₂CH₃ – CN, 7), 133 (C₃H₃N₂O₂⁺, M – 2 HCN – CO₂CH₃, 99), 120 (68), 84 (55), 64 (20), 59 (CH₃OC≡O⁺, 100), 49 (38), 42 (26).

C₉H₈N₄O₄ (236.2) Ber. C 45.76 H 3.41 N 23.72
Gef. C 45.81 H 3.33 N 23.54

b) *Katalyse mit Protonschwamm 9 in [D₆]Aceton*: Die farblose Lösung von 0.339 mmol **8** in 0.5 ml [D₆]Aceton zeigte auch nach Tagen keine ¹H-NMR-Veränderung. Auf Zusatz von etwa 0.1 mg **9** hin traten in der tiefgelben Lösung schon nach 5 min die Signale von **12** auf und nach 30 min war das Gleichgewicht **8**/12 = 38:62 nahezu eingestellt. Nach 14 h war das 5-H-Signal von **26** bei δ = 8.99 sichtbar und nach 20 h begann die Kristallabscheidung des schwerlöslichen **26**. Die gelbe Farbe verschwand nach Zusatz eines Tropfens Essigsäure.

c) *Spontanreaktion in [D₆]DMSO*: In 2.5 ml, die 0.049 mmol Hexamethylbenzol als NMR-Standard enthielten, löste man 290 mg (1.23 mmol) **8**. Eine 0.5-ml-Probe zeigte nach 30 min anhand der NH-Integrale 1.24 mmol (immer auf ganzen **8**-Einsatz berechnet)

(8 + 12) im 56:44-Verhältnis und nach 24 h im 48:52-Verhältnis. Nach 20 d bei Raumtemp. ergab die quantitative ^1H -NMR-Analyse 58% (8 + 12) im 40:60-Verhältnis. Daneben fand man 17% Pyrazol 26 (5-H, $\delta = 8.57$) und 17% 1,3-Pyrazoldicarbonester 33 (5-H, 9.29), zusammen 92% des eingesetzten 8. Bei $\delta = 6.21$ trat das s von HCN auf, 16% entsprechend und mit D_2O verschwindend; Einleiten von Blausäure in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ führte zum gleichen s bei $\delta = 6.21$. Die häufig beobachtete Äquivalenz von 33 und HCN legt die Bildung aus 26 und Cyanameisenester 32 im Gleichgewicht nahe.

d) *Katalyse mit 9 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$* : Ein 0.5-ml-Aliquot obiger Lösung, mit einem Kristall 9 versetzt, enthielt nach 30 min laut ^1H -NMR-Spektrum 78% 26, 22% 33 und 23% HCN. Im CH_3O -Gebiet verteilten sich die 2.46 mmol-Äquiv. CO_2CH_3 auf $\delta = 4.07$ (1 Ester-methyl von 33) und ein breites Singulett bei 3.90, zu dem 26 ($\delta = 3.84$), 32 (3.89) und 33 (3.93) beitrugen. All diese Stoffe wurden auch im ^{13}C -NMR-Spektrum identifiziert; die Signale des Cyanameisensäure-methylesters (32) seien angeführt: $\delta = 55.4$ (q, OCH_3), 110.2 (s, CN), 144.8 (s, CO). Nach 2 d wies die ^1H -NMR-Analyse auf 81% (26 + 3), 15% 33 und 6% 2; es hatte also die Methylierung von 26 eingesetzt. Bei $\delta = 3.67$ wurde das OCH_3 -Singulett von Dimethylcarbonat sichtbar, dessen auf 2 Äquiv. 32 bezogene Ausb. 26% betrug; es entstammt der Einwirkung der H_2O -Verunreinigung im $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ auf 32.

e) *9 und Natriumcyanid in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$* : Der vorstehende Versuch wurde unter Zusatz einiger Kristalle Natriumcyanid wiederholt. Nach 24 h zeigte das ^1H -NMR-Spektrum 59% 26, 18% 2 (3-H, $\delta = 8.08$) und 22% 3 (5-H, 8.56); Dimethylcarbonat war vorhanden, nicht aber der Dicarbonester 33. In Gegenwart des Natriumcyanids lief die Methylierung beschleunigt ab.

f) *Piperidin in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$* : 1.00 mmol 8 in 1 ml $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ versetzte man mit 180 mg (2.11 mmol) Piperidin: sofort Tiefgelbfärbung und exotherme Reaktion. Die ^1H -NMR-Analyse mit *p*-Xylol ($\delta = 6.96$) als Standard erbrachte quantitative Ausb. an 1-Piperidincarbonsäure-methylester (34; OCH_3 , $\delta = 3.55$) und Pyrazol 26; das Spektrum wurde mit dem einer künstlichen Mischung von 34, aus Chlorameisensäure-methylester und Piperidin bereitet, und 26 verglichen. Ein zweiter Satz von Piperidin- α - H_2 wurde dem Piperidinium-cyanid zugeschrieben. Letzteres sowie 26 und überschüssiges Piperidin bilden infolge Austausch ein gemeinsames NH-Signal bei $\delta = 8.17$.

g) *8 und überschüssiges Diazomethan in THF*: 498 mg (2.11 mmol) 8 in 5 ml THF versetzte man bei Raumtemp. mit 15 ml 0.67 M Diazomethan in THF; nach ca. 30 min begann N_2 -Entwicklung. Nach 24 h gab man erneut 10 ml der Diazomethan-Lösung (zusammen 7.9 Äquiv.) zu und befreite nach weiteren 2 h von Solvens und überschüssigem Diazomethan. Eine 4:1-Mischung aus $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ und Methan $[\text{D}]\text{ol}$ trennte die ^1H -NMR-Signale (Tetrachlorethan als Standard) optimal: 78% 2, 14% 3, 46% 4, 28% 5, 5% 6. Arbeitete man in konzentrierterer Lösung, dann kristallisierte 26 nach 3 h aus, das später wieder in Lösung ging.

h) *Diazomethan in DMSO* : Im N_2 -Strom leitete man Diazomethan in die Lösung von 0.41 mmol 8 in 0.5 ml $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ bei Raumtemp. ein. Schon nach 2 min registrierte das ^1H -NMR-Spektrum die Äquilibrierung $8 \rightleftharpoons 12$. Man leitete noch 30 min Diazomethan ein und beobachtete nach 5 h die oben beschriebenen Folgeprodukte, ohne daß die Signale von Methyl-diazoacetat oder Acetonitril auftraten.

cis-4,5-Dicyan-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4,5-dicarbonsäure-dimethylester (cis-4,5-Dicyan-2-pyrazolin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester, 12). — a) *Eigenschaften*: Farblos, Schmp. 84–86°C (Benzol/Hexan). — IR (KBr): 3350 cm^{-1} m, 3290 schw (N–H, frei und

assoz.), kein $\text{C}\equiv\text{N}$, 1775 sst mit Schulter bei 1755 ($\text{C}=\text{O}$), 1610 schw, breit ($\text{C}=\text{N}$); 1442 st; 1290, 1248 sst ($\text{C}-\text{O}$); 1016, 805 m. — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 3.90$ (s, 2 OCH_3), 6.76 (s, 3-H), 6.65 (s, verbreitert, NH); in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ 3.76, 7.13, 9.05 sowie in $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ 4.08, 7.06 und 8.34. — ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 55.3$, 55.4 (2 q, 2 OCH_3), 63.3 (d, kleine Kopplung mit 3-H, C-4), 71.5 (s, C-5); 112.5, 114.3 (2 s, 2 CN), 134.0 (d, C-3); 161.4, 162.4 (2 s, 2 CO). — MS (70 eV, 70°C): m/z (%) = 236 (M^+ , 9), 205 ($\text{M} - \text{OCH}_3$, 4), 177 ($\text{M} - \text{CO}_2\text{CH}_3$, 7), 176 ($\text{M} - \text{HCO}_2\text{CH}_3$, 8), 151 ($\text{M} - \text{CN} - \text{CO}_2\text{CH}_3$, 7), 133 ($\text{M} - 2 \text{HCN} - \text{CO}_2\text{CH}_3$, 98), 120 (37), 64 (41), 59 ($\text{CH}_3\text{OC}\equiv\text{O}^+$, 100), 53 (22), 42 (58).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$ (236.2) Ber. C 45.76 H 3.41 N 23.72
Gef. C 45.79 H 3.57 N 23.54

b) *Stereoisomerisierung*: Setzte man der Lösung von 12 in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ etwas 9 zu, dann war nach einigen min mit 8/12 = 44:56 das Gleichgewicht eingestellt.

trans- und cis-1,2-Dicyan-1,2-cyclopropandicarbonsäure-dimethylester (19 und 21). — a) *Eigenschaften von 19*: Schmp. 124–127°C (Benzol/Petrolether). — IR (KBr): 2964 cm^{-1} m, 3130 schw (Ring- CH_2), 2850 schw ($\text{C}-\text{H}$ der OCH_3), 2255 m ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1780, 1745 sst ($\text{C}=\text{O}$); 1437 st; 1273 sst, 1161 st ($\text{C}-\text{O}$). — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.56$ (s, 3- H_2), 3.92 (s, 2 OCH_3). — ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 25.6$ (t, C-3), 28.3 (s, C-1 und C-2), 55.1 (q, 2 OCH_3), 112.1 (s, 2 CN), 161.9 (s, 2 CO).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46
Gef. C 51.64 H 3.67 N 13.61

b) *Thermolyse der 2-Pyrazoline 8 und 12*: Nach 4stdg. Erhitzen von 195 mg 8 ohne Solvens auf 140°C zeigte das ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , Tetramethylcyclobutandion als Standard) noch 22% unverändertes 8 (3-H, $\delta = 6.73$) neben 36.7 mg (27%) 19 und 5.9 mg (9%) 21 (d, 2.36 für 3- H_A von 21 wurde verglichen mit Summe von d, 2.57 für 3- H_B von 21 und s, 2.57 für 3- H_2 von 19). Ein AB-Spektrum bei $\delta = 4.81$ und 5.05 mit $J = \pm 9.7$ Hz sei versuchsweise dem 2- H_2 von 31% des 3,4-Dicyan-2,3-dihydro-5-methoxyfuran-3-carbonsäure-methylesters zugeordnet. Für das 2- H_2 von Tetrahydrofuranen werden J -Werte von –6.7 bis –9.9 Hz angegeben⁷⁾. Die genannte Verbindung könnte aus einer das Estercarbonyl einbeziehenden Cyclisierung der Trimethylen-Spezies hervorgehen. — Ein 38:62-Gemisch von 8 und 12 lieferte beim entsprechenden Versuch zu 35% die Cyclopropane 19 und 21 im 60:40-Verhältnis. — Als man reines 12 auf 140°C erhitze, fielen 19/21 = 55:45 an.

c) *Isolierung und Eigenschaften von 21*: Das Gemisch der Cyclopropane wurde an Silicagel aus Ether/Cyclohexan (3:1) dickschichtchromatographiert; $R_f = 0.48$ für 21 und 0.35 für 19. Die Reinigung von 21 wird durch die größere Löslichkeit, verglichen mit 19, erschwert. Wiederholtes Umkristallisieren aus Ether/Hexan ergab ein farbloses, analysenreines Präparat von 21, das laut ^1H -NMR-Spektrum noch 8% 19 enthielt; Schmp. 70–80°C. — ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2.36$ und 2.57 (AB, $J = \pm 6.3$ Hz, 3- H_2), 3.84 (s, 2 OCH_3); J_{gem} bei Cyclopropanen –0.5 bis –9.1⁷⁾.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46
Gef. C 52.15 H 3.98 N 13.26

4-Cyan-3(5)-pyrazolcarbonsäure-methylester (26). — a) *Eigenschaften*: Schmp. 225–228°C (Aceton), farblos, schwerlöslich in den meisten Solventien. — IR (KBr): 3320 cm^{-1} , 3130 sst, breit (N–H), 2245 st ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1706 sst ($\text{C}=\text{O}$); 1454, 1486 st, breit (Ringschwingungen); 1379 st; 1290, 1110 st ($\text{C}-\text{O}$), 860 st (aromat. CH-Wagging). — ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3.84$ (s, OCH_3), 8.61 (s, 5-H), NH nicht sichtbar. — ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 52.2$ (q, OCH_3), 92.9 (s, C-4), 112.8 (s, CN), 138.5 (d, C-5), 142.8 (s, C-3), 160.0 (s,

C=O). — MS (70 eV, 80°C): m/z (%) = 151 (M^+ , 54), 121 ($M - OCH_2$, 31), 120 ($M - OCH_3$, 27, 100), 93 ($M - CO_2CH_2$, 42), 64 (30).

$C_6H_5N_3O_2$ (151.1) Ber. C 47.68 H 3.34 N 27.81
Gef. C 48.02 H 3.42 N 27.79

b) *Reaktion mit Diazomethan*: Der gerührten Suspension von 157 mg (1.04 mmol) **26** in 5 ml THF tropfte man 0.66 M Diazomethan in THF in 1 h bei Raumtemp. zu, bis die gelbe Farbe bestehen blieb; schon vorher wurde klare Lösung erzielt. Nach Abrotieren und Aufnehmen in $CDCl_3$ wurde nach Zuwaage von Tetrachlorethan 1H -NMR analysiert: 57% **2** (3-H, $\delta = 7.74$), 41% **3** (5-H, 7.85). — 140 mg (0.93 mmol) **26** wurden in 10 ml 0.66 M Diazomethan in THF eingetragen; die N_2 -Entbindung setzte sogleich ein. Die NMR-Analyse zeigte 74% **2** und 27% **3** an.

4-Cyan-1-methyl-5-pyrazolcarbonsäure-methylester (**2**) und -3-pyrazolcarbonsäure-methylester (**3**). — a) *Eigenschaften von 2*: Farblose Kristalle aus Hexan/Ether, Schmp. 84–86°C. — IR (KBr): 3123 cm^{-1} m, 2955 schw, scharf (C–H), 2241 st ($C\equiv N$), 1735 st ($C=O$); 1436, 1490, 1540, 1452 m (Ringschwingungen); 1275, 1125 st (C–O); 887, 816 m (aromat. CH-Wagging). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.96$ (s, OCH_3), 4.16 (s, NCH_3), 7.71 (s, 3-H); in $[D_6]Aceton$ $\delta = 3.94$, 4.17, 7.89 und in $[D_6]DMSO$ 3.86, 4.07, 8.19. — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 40.4$ (q, NCH_3), 52.9 (q, OCH_3), 96.4 (s, C-4), 112.3 (s, CN), 135.3 (s, C-5), 141.8 (d, C-3), 157.9 (s, C=O). Das zweidimensionale Spektrum (Programm HCCORR, Bruker) zeigte eine Long-range-Kopplung des NCH_3 mit C-5. — MS (70 eV, 30°C): m/z (%) = 165 (M^+ , 63), 164 ($M - H$, 46), 134 ($M - OCH_3$, 100), 107 ($M - CO_2CH_2$, 13), 106 ($M - CO_2CH_3$, 21).

$C_7H_7N_3O_2$ (165.2) Ber. C 50.91 H 4.27 N 25.45
Gef. C 50.65 H 4.33 N 25.58

b) *Eigenschaften von 3*: Aus Chloroform/Cyclohexan: Schmp. 164°C. — IR (KBr): 3140 cm^{-1} st, 2960 schw (C–H), 2238 st ($C\equiv N$), 1718 st ($C=O$); 1483, 1537 st (Ringschwingungen); 1263, 1275, 1114 st (C–O); 855, 830, 787 m (CH-Wagging). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.98$, 4.03 (2 s, OCH_3 und NCH_3), 7.85 (s, 5-H); in $[D_6]DMSO$ $\delta = 3.82$, 3.93, 8.58. — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 40.4$ (q, NCH_3), 52.7 (q, OCH_3), 95.0 (s, C-4), 111.9 (s, CN), 137.5 (d, C-5), 144.5 (s, C-3), 160.1 (s, C=O). — MS (70 eV, 60°C): m/z (%) = 165 (M^+ , 33), 135 ($M - OCH_3$, 100), 107 ($M - CO_2CH_2$, 13), 106 ($M - CO_2CH_3$, 1).

Gef. C 50.80 H 4.20 N 25.23

c) *Überführung von 2 in 1-Methyl-4-pyrazolcarbonitril (31)*: 1.02 mmol **2** und 1.9 mmol Natriumhydroxid wurden in 2 ml Methanol 3 h rückflußgekocht, wobei sich ein farbloser Niederschlag abschied. Es wurde mit Salzsäure neutralisiert, i. Vak. eingengt und 3 h bei 130°C/14 Torr getrocknet. Destillation aus dem Mikrokölbchen bei 230°C/11 Torr erbrachte 74% **31**, Schmp. 60°C (Cyclohexan), farblos. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.93$ (s, NCH_3), 7.71 (s, 3-H + 5-H). In $[D_6]DMSO$ treten 2 s bei $\delta = 7.94$ und 8.41 für 3-H und 5-H auf; in C_6D_6 2 s bei 6.19 und 7.15.

$C_5H_5N_3$ (107.1) Ber. C 56.06 H 4.71 N 39.23
Gef. C 56.24 H 4.61 N 39.27

4-Cyan-1,3-pyrazolidicarbonsäure-dimethylester (**33**). — a) *Aus Pyrazol 26 und Cyanameisensäure-methylester*: Der gerührten Suspension von 360 mg (2.38 mmol) **26** in 5 ml Cyanameisensäure-methylester⁴⁰⁾ (**32**) setzte man einen kleinen Kristall **9** zu und evakuierte zur Blausäure-Entfernung; in 20 min wurde tiefgelbe Lösung erzielt. Nach Abdestillieren des überschüssigen **32** bei 40°C/15 Torr ergab die 1H -NMR-Analyse in $CDCl_3$ mit Tetrachlorethan als zugewogenem Standard 98% **33** (5-H, $\delta = 8.57$). Aus Methylenchlorid/Petrolether kamen 462 mg (93%) farblose Kristalle mit

Schmp. 106–106.5°C. — IR (KBr): 3152 cm^{-1} m, 2960 schw (C–H), 2250 m ($C\equiv N$); 1796, 1743 st ($C=O$); 1449 st (Ring-schwingung); 1266, 1303, 1225, 1114 st (C–O); 995 st, scharf; 827, 766 m (aromat. CH-Wagging). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.99$, 4.13, (2 s, 2 OCH_3), 8.57 (s, 5-H), in $[D_6]Aceton$ 3.94, 4.13, 9.00 und in $[D_6]DMSO$ 3.93, 4.07, 9.29. — ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 52.8$, 56.2 (2 q, 2 OCH_3), 96.1 (s, C-4), 111.3 (s, CN), 140.7 (d, C-5), 145.7 (s, C-3), 147.5 (s, 1-CO), 159.3 (s, 3-CO).

$C_8H_7N_3O_4$ (209.2) Ber. C 45.94 H 3.37 N 20.09
Gef. C 46.03 H 3.52 N 20.11

Als die gleiche Reaktion im verschlossenen Kolben, also ohne Abpumpen der Blausäure, vorgenommen wurde, war das Pyrazol **26** nach 8stdg. Rühren noch nicht vollständig gelöst.

b) *Natriumcyanid-Katalyse in DMSO*: In 2.5 ml $[D_6]DMSO$, gesättigt mit Hexamethylbenzol als NMR-Standard, löste man 0.77 mmol **33** und einige NaCN-Kristalle. Nach 24 h wies die 1H -NMR-Analyse auf 58% **26**, 20% **2** und 23% **3** (Ring-H-Singulets); das Integral des Dimethylcarbonat-Signals bei $\delta = 3.67$ entsprach in der Größe demjenigen für das Estermethyl von **26** bei 3.86.

c) *Thermolyse*: 0.231 mmol **33** wurden 15 min auf 145°C erhitzt. Nach Aufnehmen in $[D_6]DMSO$ wurde mit *p*-Xylol als Standard NMR analysiert, wobei ein Zusatz von etwas Natriumcyanid die 5-H-Signale von **3** und **26** trennte: 27% **2**, 39% **3**, 21% **26**.

Pyrazol und Cyanameisensäure-methylester: 590 mg (8.67 mmol) Pyrazol wurden mit 3 ml **32** und einem Kriställchen **9** 2 h im Wasserstrahlvak. bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernung des **32**-Überschusses zeigte die 1H -NMR-Analyse 99% 1-Pyrazolcarbonsäure-methylester (**42**) an. Bei 90–92°C (Badtemp.)/14 Torr gingen 1.038 g (95%) **42** über, Schmp. 33–35°C (35°C^{42b}). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.02$ (s, OCH_3), 6.42 (m, 4-H), 7.77 (d, $J = 3.8$ Hz, 3- oder 5-H), 8.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 5- oder 3-H). — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 54.9$ (q, OCH_3), 109.2 (d, C-4), 130.9 (d, C-5), 144.4 (d, C-3), 149.9 (s, CO).

$C_5H_5N_2O_2$ (126.1) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.22
Gef. C 47.32 H 4.82 N 21.95

Cyanameisensäure-methylester und Diazomethan: 935 mg (11.0 mmol) **32** fügte man zu 35 ml 0.790 M (27.7 mmol) Diazomethan in THF bei 20°C; in 4 h traten 275 ml N_2 (100%) aus. Nach Abrotieren des Solvens 1H -NMR analysierte man in $[D_6]Aceton$ mit Tetrachlorethan als Standard: 8.47 mmol (77%) **4–6** (5-H, 4-H bzw. 5-H) im Verhältnis 62:31:7. Das Rohprodukt wurde an der Silicagel-Säule chromatographiert; mit Ether/Petrolether wurden 211 mg (14%) 2-Methyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-methylester (**5**) eluiert. Nach nochmaliger Dickschicht-Chromatographie erhielt man aus Petrolether farblose Kristalle, Schmp. 63–64°C. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.91$ (s, OCH_3), 4.23 (s, NCH_3), 7.95 (s, 5-H); in $[D_6]Aceton$ 3.84, 4.20 und 7.96. — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 42.3$ (q, NCH_3), 52.2 (q, OCH_3), 136.9 (d, C-5), 139.8 (s, C-4), 160.9 (s, CO).

$C_5H_7N_3O_2$ (141.1) Ber. C 42.55 H 5.00 N 29.78
Gef. C 42.80 H 4.97 N 29.52

Chromatographie ergab als zweite Fraktion 536 mg (35%) (**4** + **5**) und als dritte 268 mg (17%) 1-Methyl-1,2,3-triazol-5-carbonsäure-methylester (**4**), der nach erneuter Reinigung an der Dickschicht aus Petrolether kristallisierte, Schmp. 55.5–56.5°C. — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.90$ (s, NCH_3), 4.30 (s, OCH_3), 8.06 (s, 4-H); in $[D_6]Aceton$ 3.88, 4.25 und 8.01. — ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 37.5$ (q, NCH_3), 52.5 (q, OCH_3), 128.2 (s, C-4), 138.0 (d, C-5), 159.0 (s, CO).

Gef. C 42.50 H 4.91 N 29.60

Eine dritte Fraktion, mit Chloroform/Aceton (9:1) eluiert, enthielt 70 mg (5%) 1-Methyl-1,2,3-triazol-4-carbonsäure-methylester (6), der aus Petrolether mit Schmp. 157–158°C kam. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.92 (s, NCH₃), 4.13 (s, OCH₃), 8.01 (s, 5-H); in [D₆]Aceton 3.81, 4.15 und 8.35. — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 37.0 (q, NCH₃), 52.1 (q, OCH₃), 128.4 (d, C-5), 140.1 (s, C-4), 161.1 (s, CO).

Gef. C 42.60 H 4.95 N 29.48

CAS-Registry-Nummern

1: 35234-87-8 / 2: 70910-18-8 / 3: 105020-37-9 / 4: 105020-38-0 / 5: 105020-39-1 / 6: 57362-82-0 / 7: 105020-44-8 / 8: 105020-40-4 / 12: 105020-41-5 / 19: 105020-42-6 / 21: 105020-43-7 / 26: 105020-45-9 / 31: 66121-71-9 / 32: 17640-15-2 / 33: 105020-46-0 / 42: 51105-90-9 / CH₂N₂: 334-88-3

- ⁹² Mitteilung: R. Huisgen, U. Eichenauer, E. Langhals, A. Mitra, J. R. Moran, *Chem. Ber.* **120** (1987) 153, voranstehend.
- ² E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21** (1888) 2637; **23** (1890) 701; E. Buchner, M. Fritsch, A. Papendieck, H. Witter, *Liebigs Ann. Chem.* **273** (1893) 214.
- ³ M. Regitz, H. Heydt, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (A. Padwa, Hrsg.), S. 394–558, Wiley-Interscience, New York 1984.
- ⁴ R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (A. Padwa, Hrsg.), S. 2–176, Wiley-Interscience, New York 1984.
- ⁵ C. J. Ireland, J. S. Pizey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 4; C. J. Ireland, K. Jones, J. S. Pizey, S. Johnson, *Synthet. Commun.* **6** (1976) 185.
- ⁶ Vorläuf. Mitteilung: R. Huisgen, A. Mitra, J. R. Moran, *Heterocycles* **24** (1986) 2429.
- ⁷ R. C. Cookson, T. A. Crabb, J. J. Frankel, J. Hudec, *Tetrahedron, Supplement 7* (1966) 355, dort Table E.
- ⁸ R. W. Alder, D. S. Bowman, W. R. S. Steele, D. R. Winterman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 723.
- ⁹ A. Baeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **245** (1888) 103; **258** (1890) 145; **269** (1892) 145.
- ¹⁰ Übersicht: R. Huisgen, *Angew. Chem.* **92** (1980) 979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 947.
- ¹¹ H. Prinzbach, H.-D. Martin, *Chimia* **23** (1969) 37.
- ¹² J. F. McGarrity, *The chemistry of diazonium and diazo groups* (S. Patai, Hrsg.), Teil 1, S. 179, John Wiley and Sons, New York 1978.
- ¹³ H. Stangl, *Dissertation*, Univ. München 1959.

- ¹⁴ J. F. McGarrity, T. Smyth, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7303.
- ¹⁵ Übersicht: K. Mackenzie, *The chemistry of hydrazo, azo and azoxy groups* (S. Patai, Hrsg.), Teil 1, S. 354, J. Wiley and Sons, New York 1975.
- ¹⁶ Siehe z. B. R. J. Crawford, A. Mishra, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 3963; R. J. Crawford, M. Ohno, *Canad. J. Chem.* **52** (1974) 3134; T. C. Clarke, L. A. Wendling, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 2740.
- ¹⁷ T. V. Van Auken, K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 3736, und dort zitierte Literatur.
- ¹⁸ P. Eberhard, *Dissertation*, Univ. München 1971.
- ¹⁹ K. G. Naik, *J. Chem. Soc.* **119** (1921) 1231.
- ²⁰ D. G. I. Felton, *J. Chem. Soc.* **1955**, 515.
- ²¹ K. Kudo, *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **35** (1962) 1490, 1730.
- ²² J. Elguero, C. Marzin, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* **39**, 357 (1974).
- ²³ M. Begtrup, R. M. Claramunt, J. Elguero, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 99.
- ²⁴ E. Pretsch, T. Clerk, J. Seibel, W. Simon, *Tabellen zur Strukturauklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, S. C 120, Springer-Verlag, Berlin 1976.
- ²⁵ Elektronen-anziehende Substituenten sollen die Pyrazol-3-Stellung bevorzugen: A. R. Katritzky, J. M. Lagowski in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (A. R. Katritzky und C. W. Rees, Hrsg.), Band 5, S. 35, Pergamon Press, Oxford 1984.
- ²⁶ L. Knorr, B. Oettinger, *Liebigs Ann. Chem.* **279** (1894) 247.
- ²⁷ K. von Auwers, F. Bergmann, *Liebigs Ann. Chem.* **472** (1929) 287.
- ²⁸ J. van Alphen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **62**, 485 (1943) 491.
- ²⁹ R. Hüttel, K. Franke, H. Martin, J. Riedl, *Chem. Ber.* **93** (1960) 1433.
- ³⁰ P. Schiess, H. Stalder, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 417.
- ³¹ W. J. Leigh, D. R. Arnold, *Canad. J. Chem.* **57** (1979) 1186.
- ³² R. Huisgen, H.-U. Reissig, H. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 3647.
- ³³ K. Schofield, M. R. Grimmett, B. R. T. Keene, *The Azoles*, S. 281, Cambridge University Press, London 1976.
- ³⁴ Übersicht: Zitat 3, S. 533.
- ³⁵ E. Oliveri-Mandala, *Gazz. Chim. Ital.* **40**, I (1910) 120.
- ³⁶ A. Peratoner, E. Azzarello, *Gazz. Chim. Ital.* **38**, I (1908) 76.
- ³⁷ C. Pederson, *Acta Chem. Scand.* **13** (1959) 888.
- ³⁸ A. M. van Leusen, T. C. Jagt, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 971.
- ³⁹ J. Thiesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.* **68** (1956) 425.
- ⁴⁰ A. Weddige, *J. Prakt. Chem.* **118** (1874) 193.
- ⁴¹ K. von Auwers, W. Daniel, *J. Prakt. Chem.* **218** (1925) 235; K. von Auwers, H. Stuhlmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **59** (1926) 1043; K. von Auwers, E. Cauer, *ibid.* **61** (1928) 2402.
- ⁴² W. Hüchel, H. Bretschneider, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70** (1937) 2024.

[217/86]