



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **211 343**

Int.Cl.³

3(51)

C 07 D231/10

C 07 D231/38

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2446 247

(22) 08.11.82

(44) 11.07.84

(71) ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT GREIFSWALD; DD;
(72) PFEIFFER, WOLF-DIETHARD, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;
BULKA, EHRENFRIED, PROF. DR. HABIL. DIPL.-CHEM.; DD;

(54) VERFAHREN ZUR SYNTHESE VON PYRAZOLEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Darstellung von biochemisch interessanten Pyrazolderivaten. Die Titelverbindungen sind als potentielle Herz-Kreislauf-Mittel von Interesse. Die nach diesem Verfahren erhältlichen 3-Alkylamino- sowie 3-Hydrazino-pyrazole können vielseitig als organische Zwischenprodukte eingesetzt werden. Die Pyrazole synthetisiert man erfindungsgemäß durch Umsetzung von 1,3,4-Thiadiazinen und 1,3,4-Selenadiazinen in Alkoholen in Gegenwart von Natrium- bzw. Kaliumhydroxid.

a) Titel der Erfindung

Verfahren zur Synthese von Pyrazolen

b) Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Pyrazole, die hinsichtlich der spasmolytischen Eigenschaften von Interesse sind. Einige der Titelverbindungen sind interessante organische Zwischenprodukte.

c) Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Pyrazole lassen sich aus 1,3-Dicarbonylverbindungen und Hydrazinen, aus α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Hydrazinen oder aus Diazoverbindungen und Acetylenen herstellen (vgl. R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, 45, J. Wiley and Sons, Inc. New York, London 1957 und dort zitierte Literatur).

3-Amino-pyrazole sind durch Erhitzen von Acyl-acetonitrilen und Hydrazinen zugänglich (C. Alberti, Gazz. Chim. Ital. 89 (1959) 1017). 3-Alkylamino- bzw. 3-Arylamino-5-phenyl-pyrazole erhält man aus β -Morpholino-thiozimtsäure-N-alkyl(aryl)-amiden und Hydrazinen (H. Beyer, H. Honeck und R. Reichelt, Liebigs Ann. Chem. 741 (1970) 45; S. Hünig und K. Hübner, Chem. Ber. 95 (1962) 937).

Eine von H. Beyer et al. beobachtete säurekatalysierte Ringverengung von 6H-1,3,4-Thiadiazinen zu Pyrazolen bedarf im allgemeinen erhöhter Reaktionstemperatur (vgl. H. Beyer, Z. Chem. 9 (1969) 361 und W.D. Pfeiffer, E. Dilk und E. Bulka, Wiss. Zeitschrift der Ernst-Moritz-Arndt-Universität XXVII (1978) 135 und dort zitierte Literatur). Durch Ein-

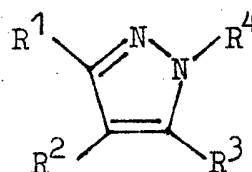
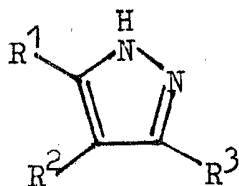
wirkung von Triphenylphosphin bzw. Triethylphosphit lassen sich aus 5-Phenyl-6H-1,3,4-thiadiazinen S-freie Pyrazole darstellen. Der Schwefel geht hierbei auf das thioophile Reagenz über und es entsteht Triphenylphosphinsulfid bzw. O,O,O-Triethyl-thiophosphat. Als Nebenreaktion wird Bildung von 4-Mercapto-pyrazolen beobachtet, die in einigen Fällen zu entsprechenden Dipyrazolyl-(4,4')-disulfiden oxidiert werden (W.D. Pfeiffer und Bulka, Synthesis 1977, 485). Eine unter anaeroben Bedingungen durchzuführende Entschwefelung von 6H-1,3,4-Thiadiazinen mit Butyllithium bzw. Lithiumdiisopropylamid wurde von R.R. Schmidt und H. Huth (Tetrahedron Letters [London] 1975, 33) beschrieben. 6H-1,3,4-Thiadiazine lassen sich auch in absolutem Ethanol unter Zusatz von Natriumethylatlösung in Pyrazole überführen (W.D. Pfeiffer, E. Dilk und E. Bulka, Synthesis 1977, 196).

d) Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, die Titelverbindungen in hoher Reinheit und guten Ausbeuten unter Verwendung allgemein verfügbarer Ausgangsverbindungen herzustellen.

e) Darlegung des Wesens und der Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Pyrazole der allgemeinen Formeln dargestellt,



wobei R^1 eine Arylgruppe, R^2 eine niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe bzw. einen Arylrest, R^3 eine Aryl-, Benzyl-, Amino-, Hydrazino-, Alkylamino-, Arylamino- oder Dialkylaminogruppe und R^4 einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeuten, indem man 1,3,4-Thia-

diazine oder 1,3,4-Selenadiazine in Alkoholen in Gegenwart von Natrium- oder Kaliumhydroxid erhitzt bzw. bei Raumtemperatur bis zu 70 Std. stehen läßt. Nach dem Waschen der Rohprodukte erhält man relativ reine Pyrazole in guten Ausbeuten.

f) Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

3-Amino-4,5-diphenyl-pyrazol

2,67 g (10 mmol) 2-Amino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml tert. Butanol unter Zugabe von 1,12 g (20 mmol) Kaliumhydroxid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Wasser fällt ein farbloses Produkt aus, das anschließend mehrmals mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2,04 g (87 %). Zur Reinigung wird zunächst aus Ethanol und anschließend aus Trichlorethylen umkristallisiert. Farblose Prismen, F. 146 °C.

Beispiel 2:

3-Methylamino-4,5-diphenyl-pyrazol

2,81 g (10 mmol) 2-Methylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die noch warme Reaktionslösung wird mit 10 ml Wasser verdünnt. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2,22 g (89 %). Farblose Blättchen (aus Ethanol), F. 176 °C.

Beispiel 3:

3-Isopropylamino-4,5-diphenyl-pyrazol

- a) 3,09 g (10 mmol) 2-Isopropylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml Isopropanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloses Produkt ab, das mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2,42 g (88 %). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 179 °C.

- b) 3,09 g (10 mmol) 2-Isopropylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin läßt man in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 70 Std. stehen. Man verdünnt die Reaktionslösung mit Wasser, saugt nach 1 Std. das ausgefallene Rohprodukt ab. Ausb. 2,48 g (90 %). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 179 °C.
- c) 3,56 g (10 mmol) 2-Isopropylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-selenadiazin werden in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 0,80 g (20 mmol) Natriumhydroxid 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert heiß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das ausgefallene Rohprodukt mit Wasser gewaschen. Ausb. 2,2 g (80 %). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 179 °C.

Beispiel 4:

3-tert. Butylamino-4,5-diphenyl-pyrazol

- a) 3,23 g (10 mmol) 2-tert. Butylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 30 ml tert. Butanol unter Zusatz von 1,12 g (20 mmol) Kaliumhydroxid 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen der Reaktionslösung ausfallende Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen. Ausb. 2,65 g (91 %). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 211 - 212 °C.
- b) Aus 3,13 g (10 mmol) 2-tert. Butylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin wie beim Beispiel 3 unter b) beschrieben. Ausb. 2,6 g (89 %). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 211 - 212 °C.
- c) 3,70 g (10 mmol) 2-tert. Butylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-selenadiazin werden in 30 ml tert. Butanol mit 1,12 g (20 mmol) Kaliumhydroxid 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert heiß. Beim Stehen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2,5 g (86 %), Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 211 - 212 °C.

Beispiel 5:

3-Allylamino-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 3,07 g (10 mmol) 2-Allylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 2. Ausb. 2,3 g (84 %). Farblose Blättchen (aus Ethanol), F. 142 °C.

Beispiel 6:

3-Anilino-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 3,43 g (10 mmol) 2-Anilino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 2, Ausb. 2,83 (91 %). Farblose Nadeln (aus Benzen), F. 182 °C.

Beispiel 7:

3-Dimethylamino-4,5-diphenyl-pyrazol

2,95 g (10 mmol) 2-Dimethylamino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man fügt 10 ml Wasser hinzu. Beim Abkühlen kristallisiert ein farbloses Produkt aus. Ausb. 2,0 g (76 %). Farblose Blättchen (aus Ethanol), 202 - 203 °C.

Beispiel 8:

3-Piperidino-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 3,35 g (10 mmol) 2-Piperidino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 7. Ausb. 2,6 g (80 %). Farblose Nadeln (aus Ethanol), F. 207 °C.

Beispiel 9:

3-Morpholino-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 3,37 g (10 mmol) 2-Morpholino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 7. Ausb. 2,6 g (85 %). Farblose Nadeln (aus Ethanol), F. 222 °C.

Beispiel 10:

3-Isopropylamino-4-methyl-5-phenyl-pyrazol

Hydrochlorid

2,47 g (10 mmol) 2-Isopropylamino-5-phenyl-6-methyl-6H-

1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Man engt im Vakuum ein. Das beim Abkühlen sich abscheidende Rohprodukt wird mit Wasser ausgekocht. Aus der wäßrigen Lösung scheidet sich beim längeren Stehen ein farbloser Niederschlag ab. Nach dem Umkristallisieren aus n-Hexan wird in absolutem Ether gelöst und mit trockenem HCl-Gas das Hydrochlorid ausgefällt. Ausb. 2 g (80 %). Farblose Blättchen, F. 239 °C.

Beispiel 11:

1-Methyl-3,4-diphenyl-5-methylamino-pyrazol

Hydrobromid

2,95 g (10 mmol) 2-Methylamino-3-methyl-5,6-diphenyl-2,3-dihydro-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es scheidet sich ein öliges Produkt ab, das mit Wasser gewaschen und durch Lösen in warmem Ethanol, unter Zusatz von Bromwasserstoffsäure in das Hydrobromid überführt wird. Ausb. 3,0 g (87 %). Farblose Prismen (aus Ethanol), F. 220 - 221 °C. Es wird im Vakuum über P_4O_{10} bei 100 °C getrocknet.

Beispiel 12:

1-Methyl-3,4-diphenyl-5-isopropylamino-pyrazol

Hydrobromid

3,23 g (10 mmol) 2-Isopropylamino-3-methyl-5,6-diphenyl-2,3-dihydro-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 30 ml Ethanol mit 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 11. Ausb. 3,2 g (86 %). Farblose Prismen (aus Ethanol), F. 189 - 190 °C. Es wird im Vakuum über P_4O_{10} bei 100 °C getrocknet.

Freie Base

Aus der ethanolischen Lösung des Hydrobromids wird durch Ammoniakzugabe ein öliges Produkt ausgefällt, das nach längerem Stehen fest wird. Farblose Stäbchen (aus verd. Ethanol), F. 88 °C.

Beispiel 13:

3,4,5-Triphenyl-pyrazol

3,28 g (10 mmol) 2,5,6-Triphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin werden in 40 ml n-Propanol mit 0,8 g (20 mmol) Natriumhydroxid 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 2,8 g (94 %). Farblose Nadeln (aus Ethanol), F. 269 - 270 °C.

Beispiel 14:

3-Benzyl-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 3,42 g (10 mmol) 2-Benzyl-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 13. Ausb. 2,8 g (90 %). Farblose Nadeln (aus Ethanol), F. 172 °C.

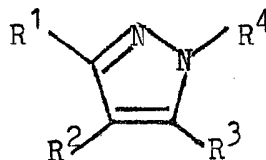
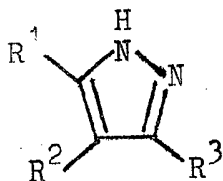
Beispiel 15:

3-Hydrazino-4,5-diphenyl-pyrazol

Aus 2,82 g (10 mmol) 2-Hydrazino-5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin analog Beispiel 2. Ausb. 2,1 g (84 %). Farblose Blättchen (aus Ethanol), F. 181 °C.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Synthese von Pyrazolen der allgemeinen Formeln,



gekennzeichnet dadurch, daß man 1,3,4-Thiadiazine oder 1,3,4-Selenadiazine in Alkoholen im Temperaturbereich von 0 °C bis 160 °C in Gegenwart von Natrium- bzw. Kaliumhydroxid umsetzt, wobei in der allgemeinen Formel R¹ eine Arylgruppe, R² einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bzw. eine Arylgruppe, R³ eine Aryl-, Benzyl-, Amino-, Hydrazino-, Alkylamino-, Arylamino- oder Dialkylaminogruppe und R⁴ einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bedeuten.