

Die Nitrosubstitution im System der 5-Amino-4-cyanpyrazole

Alfred Kreuzberger und Klemens Burgwitz

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland

Eingegangen am Juni 1, 1979

Die Umsetzung von Ethoxymethylenmalononitril (**1**) mit Nitrophenylhydrazinen (**2a-d**) führt zu 5-Amino-4-cyan-1-(nitrophenyl)pyrazolen (**4a-d**), unter denen besonders **4d** durch antibakterielle Wirksamkeit auffällt.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 265 (1980).

Bei der Weiterentwicklung bicyclisch-heterocyclischer Ringsysteme (2,3) ist vor kurzem in der Strukturklasse der 4,6-Diaminopyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine beobachtet worden, daß sich unter ihren Präkursoren, den 5-Amino-4-cyanpyrazolen, Vertreter mit antibakterieller Wirksamkeit finden, wie das 5-Amino-1-(2,4,5-trichlorphenyl)-4-cyanpyrazol (**1**). Mit dem Ziel der Wirkungsverstärkung wurde nunmehr in Anlehnung an verschiedene 4-Nitrothiophene (**4**) und an das besonders bei gastrointestinalen Infektionen einsetzbare Furazolidon (**5**) die Nitrogruppe in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen. Da sich ferner in verschiedenen anderen antibakteriell wirksamen Nitroverbindungen ein zusätzliches Halogen als wirkungsfördernd erwiesen hat, wie in dem tuberkulostatisch wirksamen 2,2'-Dichlor-5,5'-dinitrobenzil (**6,7**), wurde für die weiteren Untersuchungen außer der Nitrogruppe eine geeignete Halogengruppierung in Betracht gezogen.

Als eine solche stellte sich in diesen Untersuchungen die Trifluormethylgruppe heraus. Realisierung hat diese Konzeption in der zu 5-Amino-4-cyan-1-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)pyrazol (**4a**) und 5-Amino-4-cyan-1-(2,6-dinitro-4-trifluormethylphenyl)pyrazol (**4b**) über die korrespondierenden Hydrazinomethylenmalononitrile (**8**) führenden Umsetzung der korrespondierenden Hydrazinderivate **2a** und **2b** mit Ethoxymethylenmalononitril (**1**) gefunden. Das entsprechende halogenfreie 5-Amino-4-cyan-1-(2-nitrophenyl)pyrazol (**4c**) und 5-Amino-4-cyan-

1-(2,4-dinitrophenyl)pyrazol (**4d**) konnten analog durch Reaktion von **2c** und **2d** mit **1** gewonnen werden.

Im chemotherapeutischen Test erwies sich **4d** nach der Methodik des Agarverdünnungstestes in einer minimalen Hemmkonzentration von 1 µg/ml als wirksam gegen *Staphylococcus pyogenes*.

Die Prüfung auf tumorhemmende Wirksamkeit erbrachte das Ergebnis, daß **4d** an der Maus bei lymphozytischer Leukämie die Lebensspanne im Vergleich zu Kontrolltieren um 8% zu verlängern vermag.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben. Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwandt: Für die IR-Spektren das Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 237 und 421, für die ¹H-NMR-Spektren die Geräte Varian A-60 A und T 60 (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian CH-7. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

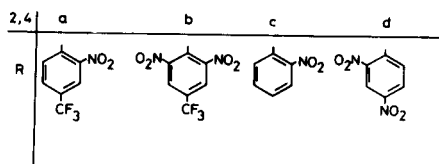
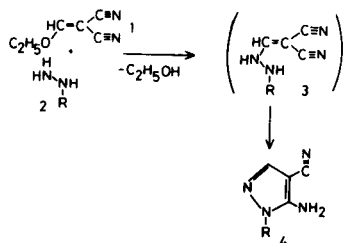
5-Amino-4-cyan-1-(2-nitro-4-trifluormethylphenyl)pyrazol (**4a**).

2-Nitro-4-trifluormethylphenylhydrazin (**2a**) (11,1 g., 50 mmol) wurden in 100 ml. Ethanol gelöst, mit 6,1 g. (50 mmol) Ethoxymethylenmalononitril (**1**) versetzt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt und durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeute 8,5 g. (57% d.Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 232° (aus Ethanol); IR (KBr): 3310, 3200 (NH₂); 2230 (C≡N); 1630, 1580, 1560 (NH-Deformation, C=C/N-Valenz); 1535, 1315 (NO₂); 1130 cm⁻¹ (CF₃); ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8,52 (s⁺, 1H, H-3 von C₆H₃); 8,35 (d⁺, 1H, H-6 von C₆H₃); 7,82 (s, 1H, H-3); 7,05⁺⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ angespalten; ⁺⁺ tauscht mit D₂O aus; MS (70 eV): m/e = 297 (100%, M⁺); 278 (9%, - F); 251 (5%, - NO₂); 224 (9%, - NO₂, - HCN); 197 (14%, - NO₂, - HCN, - HCN).

Anal. Ber. für C₁₁H₆F₃N₅O₂ (297,2): C, 44,46; H, 2,03; N, 23,56. Gef.: C, 44,52; H, 1,82; N, 22,83.

5-Amino-4-cyan-1-(2,6-dinitro-4-trifluormethylphenyl)pyrazol (**4b**).

Eine Lösung von 2,66 g. (10 mmol) 2,6-Dinitro-4-trifluormethylphenylhydrazin (**2b**) in 50 ml. Ethanol wurde mit 1,83 g. (15 mmol) Ethoxymethylenmalononitril (**1**) versetzt. Nach einer Erhitzungsdauer von 10 Minuten zum Rückfluß wurde die Reaktionslösung auf 25 ml. eingengt. Das während 24 stündigen



Stehens bei Raumtemperatur ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und durch Umkristallisation gereinigt. Ausbeute 1,5 g. (44% d.Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 239° (aus Ethylacetat/Benzol = 1:1); IR (KBr): 3420, 3300 (NH₂); 2220 (C≡N); 1635, 1585, 1565 (NH-Deformation, C=C/C=N-Valenz); 1550, 1530, 1345, 1315 (NO₂); 1150 cm⁻¹ (CF₃); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 9,03 (s, 2H, C₆H₂); 7,97 (s, 1H, H-3); 7,31⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ tauscht mit D₂O aus; MS (70 eV): m/e = 342 (100%, M⁺); 322 (8%, - F); 296 (13%, - NO₂, m*ber. 256,19, m*gef. 256,2); 250 (15%, - NO₂, - NO₂, m*ber. 211,15, m*gef. 211,1); 223 (11%, - NO₂, - NO₂, - HCN, m*ber. 198,92, m*gef. 198,9).

Anal. Ber. für C₁₁H₅F₃N₆O₄ (342,2): C, 36,61; H, 1,47; N, 24,56. Gef.: C, 36,78; H, 1,39; N, 24,81.

5-Amino-4-cyan-1-(2-nitrophenyl)pyrazol (**4c**).

Diese Verbindung wurde zur Messung der bisher nicht bekannten NMR-Daten und zur Untersuchung des bisher ebensowenig bekannten massenspektroskopischen Abbaus zwecks Gewinnung eines reineren Produktes in Abwandlung bekannter Methodik (9) dargestellt. So wurden in Analogie zu **4a** 7,7 g. (50 mmol) 2-Nitrophenylhydrazin (**2c**) mit 6,1 g. (50 mmol) Ethoxymethylenmalononitril (**1**) umgesetzt. Ausbeute 7,0 g. (61% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 178° (aus Ethanol); IR (KBr): 3350, 3190 (NH₂); 2220 (C≡N); 1640, 1600, 1560 (NH-Deformation, C=C/C=N-Valenz); 1515, 1335 cm⁻¹ (NO₂); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 8,13 (d⁺, 1H, H-3 von C₆H₄); 8,0 - 7,6 (m, 3H, H-4, H-5 und H-6 von C₆H₄); 7,77 (s, 1H, H-3); 6,87⁺⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ angespalten; ⁺⁺ tauscht mit D₂O aus; MS (70 eV): m/e = 229 (100%, M⁺); 195 (13%, - (OH)₂); 183 (10%, - NO₂); 156 (25%, - NO₂, - HCN).

Anal. Ber. für C₁₀H₇N₅O₂ (229,2): C, 52,41; H, 3,08; N, 30,55. Gef.: C, 52,24; H, 3,12; N, 30,73.

5-Amino-4-cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)pyrazol (**4d**).

Wie bei **4a** beschrieben, wurden 10,0 g. (50 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin (**2d**) mit 6,1 g. (50 mmol) Ethoxymethylenmalononitril (**1**) umgesetzt. Ausbeute 10,1 g. (74% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 224,5° (aus Ethanol); IR (KBr): 3465, 3375 (NH₂); 2220 (C≡N); 1625, 1600, 1560 (NH-Deformation,

C=C/C=N-Valenz); 1540, 1520, 1345 cm⁻¹ (NO₂); ¹H-NMR ([D₆]-DMSO): δ (ppm) = 8,93 (d, 1H, H-3 von C₆H₃); 8,69 (dd, 1H, H-5 von C₆H₃); 8,09 (d, 1H, H-6 von C₆H₃); 7,91 (s, 1H, H-3); 7,19⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ tauscht mit D₂O aus; MS (70 eV): m/e = 274 (100%, M⁺); 240 (14%, - (OH)₂); 210 (13%, - (OH)₂, - NO); 182 (7%, - (OH)₂, - NO, - CO).

Anal. Ber. für C₁₀H₆N₆O₄ (274,2): C, 43,81; H, 2,21; N, 30,65. Gef.: C, 43,72; H, 2,26; N, 30,65.

Danksagung.

Dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) III: A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *Eur. J. Med. Chem.* (im Druck).
- (2) A. Kreutzberger und B. Meyer, *Chem. Ber.*, **105**, 3974 (1972).
- (3) A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **312**, 610 (1979).
- (4) W. C. Ward und M. C. Dodd, *J. Bakteriol.*, **56**, 649 (1948).
- (5) K. Hayes, F. Ebetino und G. Gever, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2282 (1955).
- (6) H. Moureu, P. Chovin und R. Sabourin, *Bull. Soc. Chim. France*, 1090 (1964).
- (7) A. Mulder, *Rec. Trav. Chim.*, **74**, 1323 (1955).
- (8) P. Schmidt und J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 986 (1956).
- (9) E. Hayashi, T. Higashino, S. Suzuki, T. Kato, M. Kohno, H. Shinoda und D. Mizuno, *Yakugaku Zasshi*, **97**, 1328 (1977).

English Summary.

The interaction of ethoxymethylenmalononitrile (**1**) with nitrophenylhydrazines (**2a-d**) leads to 5-amino-4-cyano-1-(nitrophenyl)pyrazoles (**4a-d**) among which particularly **4d** exhibits marked antibacterial activity.