

Alfred Kreuzberger [2] und Karl Kolter [3]

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Mainz, West Germany
Eingegangen am 18. Januar 1985

Die mit Hilfe von *s*-Triazin (**1**) durchgeführte Aminomethinylierung von 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (**2**) führt zu dem Aminomethinylierungsprodukt **4** und dem C-Rubazonsäuretypus **5**. In den zur Untermuerung der erhaltenen Strukturen aufgenommenen Massenspektren treten als charakteristische Fragmente von **4** das Pyrazolo[4,3-*d*]isoxazolylumion **6** (*m/e* 245), *p*-Benzochinonmonoiminylkation (*m/e* 106) und Mthylenaminophenylkation (*m/e* 104) auf.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 781 (1986).

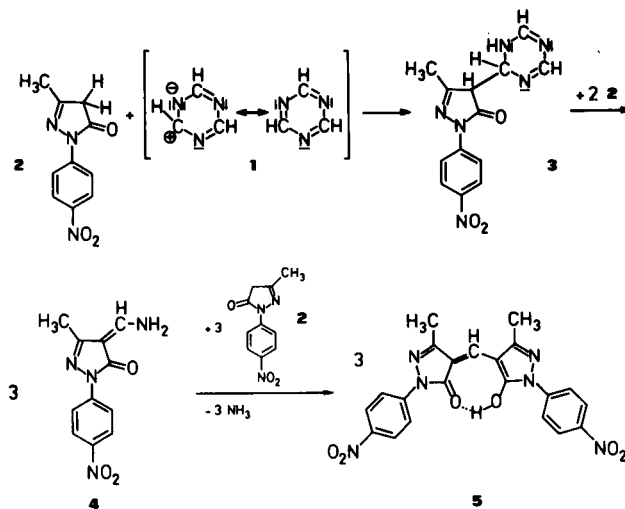
Bei der Entwicklung der 5-Amino-4-cyan-1-(nitrophenyl)pyrazole stellte sich heraus, daß diese Substanzklasse antibakteriell wirksame Vertreter aufweist, wie das *Staphylococcus pyogenes* hemmende 5-Amino-4-cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)pyrazol [4]. Mit dem Ziel der Verstärkung der antibakteriellen Wirkung sind daraufhin in Anlehnung an bekannte antibakterielle Arzneistoffe vom Typ der Diaminopyrimidine, wie Trimethoprim [5] oder Tetroxoprim [6], sechsgliedrige Heterocyclen in diese Untersuchungen einbezogen worden. In allen hieraus hervorgegangenen Wirkstoffgruppen, wie Entzündungshemmern [7], Virustatika [8] und Herbiziden [9], tritt auffallenderweise die Nitrogruppe auf, so daß unter Berücksichtigung von Strukturelementen der vorstehend aufgeführten Verbindungstypen weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet im System des 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-3-pyrazolin-5-ons (**2**) durchgeführt worden sind.

Zur Strukturabwandlung von **2** ist das mit Hilfe von *s*-Triazin (**1**) durchführbare Aminomethinylierungsverfahren, mit dessen Hilfe in jüngerer Zeit antibakterielle Wirkstoffe [1], Antineoplastika [10] and Antimykotika [11] entwickelt werden konnten, herangezogen worden. Es zeigte sich hierbei, daß **1** mit **2** bereits bei Raumtemperatur unter Bildung eines aus 4-Aminomethylen-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (**4**) und 4-[[5-Hydroxy-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4-pyrazolyl]metylen]-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (**5**) bestehenden Gemisches reagiert. Der Reaktionsmechanismus beinhaltet den elektrophilen Angriff von **1** auf die aktive Methylengruppe von **2**. Indem in einzelnen Nachfolgeschritten verschiedene Intermediärstufen **3** durchlaufen werden, wird unter simultaner Ringspaltung das aminomethinylierte Produkt **4** gebildet.

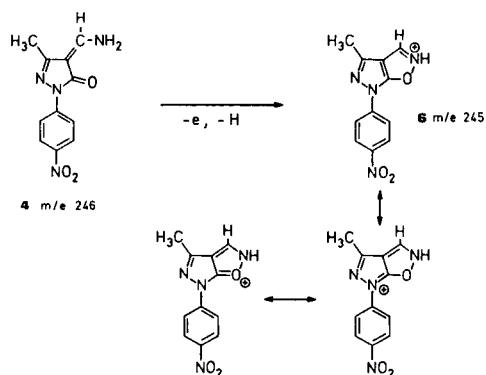
Teilweise reagiert **4** mit noch nicht umgesetzter Ausgangskomponente **2** unter Bildung des C-Rubazonsäuretypus **5**.

Das Mengenverhältnis der beiden Verbindungen **4** und **5** kann bei der Darstellung in gewissem Umfang beeinflußt werden. Wird die Umsetzung bei niedrigen Tempe-

raturen durchgeführt, so entsteht hauptsächlich die Aminomethylenverbindung (**4**), weil im Vergleich zur Siedehitze die Eliminierung von Ammoniak aus dem Reaktionsgemisch nicht beschleunigt wird. In der Siedehitze wird jedoch ein Endprodukt (NH₃) entfernt und damit das Gleichgewicht zu der C-Rubazonsäure (**5**) verschoben. Durch die Erhöhung des Anteils von *s*-Triazin (**1**) in der Reaktionsmischung steigt ebenfalls die Ausbeute an **4**, weil die CH₂-acide Ausgangsvebindung (**2**) schneller zur Aminomethylenverbindung (**4**) umgesetzt wird und so für eine Weiterreaktion zur C-Rubazonsäure kein CH₂-acides Pyrazolin-5-on (**2**) mehr zur Verfügung steht. Wenn die Reaktion bei höherer Temperatur durchgeführt wird, kann die Ausbeute an der 4-Aminomethylenverbindung (**4**) dadurch erhöht werden, daß das CH₂-acide 2-Pyrazolin-5-on (**2**) zu einer siedenden Lösung von *s*-Triazin (**1**) hinzugeotropft wird. Hierbei stehen immer nur geringe Mengen des CH₂-aciden 2-Pyrazolin-5-ons (**2**) für die Bildung der C-Rubazonsäure (**5**) zur Verfügung. Im umgekehrten Fall, durch Hinzutropfen einer Triazinlösung (**1**) zu einer siedenden Lösung des CH₂-aciden 2-Pyrazolin-5-ons (**2**), ist die Bildung der C-Rubazonsäure (**5**) favorisiert.



Die neu entwickelten Substanzen werden durch die spektroskopischen Daten gestützt. Da das 4-Aminomethylen-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (**4**) mehrere Stellen im Molekül aufweist, die durch Elektronenstoßionisation angreifbar sind, treten hier mehrere Zerfallswege auf. Im Massenspektrum von **4** zeigt das Signal des Moleküliions (m/e 246) zugleich den Basispeak an. Die Abspaltung eines Wasserstoffradikals aus dem Moleküliion läßt sich als Cyclisierungsschritt unter Bildung eines Pyrazolo-[4,3-*d*]isoxazolyliumions (m/e 245) (**6**) [12-15] formulieren, dessen Struktur aufgrund seiner Mesomeriefähigkeit zweckmäßigerweise durch Grenzformeln wiedergegeben wird (Abb. 1).



Dem Peak bei m/e 230 ($M^{\pm}16$) können zwei verschiedene Strukturen zugeordnet werden (Abb. 2), denn einerseits ist von aromatischen Nitroverbindungen bekannt, daß sie ein Sauerstoffatom abspalten [16], und zum anderen ist die Elimination von NH_2 für 4-Aminomethylen-2-pyrazolin-5-one charakteristisch. Für das Produkt der zuletzt genannten Reaktion kann trotz der vorhandenen Ringspannung eine bicyclische Struktur angenommen werden, da diese durch Mesomeriefähigkeit ähnlich **6** stabilisiert ist. Das intensivste Signal nach dem Basispeak des Moleküliions liefert die unter Isomerisierung zum Ester der salpetrigen Säure erfolgende Abspaltung von $NO\cdot$ [17] aus dem Moleküliion, die zu einem Kation (m/e 216) mit chinoider Struktur führt. Der sich anschließende, für Pyrazolin-5-one häufig beschriebene Austritt von CO [12,18-21] ergibt unter Ringverengung ein Dihydrodiazetderivat (m/e 188), das unter Eliminierung von Acetonitril zu m/e 147 weiter zerfällt. Aus diesem Ion kann durch Abspaltung von Azirin das Kation m/e 106 entstehen, dessen Nitreniumstruktur analog der Beckmann-Umlagerung in eine Carbeniumstruktur umgelagert werden kann. Prinzipiell könnte auch CO aus dem chinoiden System [22] unter Bildung eines Cyclopentadienylidenderivates ausgestoßen werden, doch erscheint dies aufgrund eines fehlenden zweiten Austritts von CO weniger wahrscheinlich.

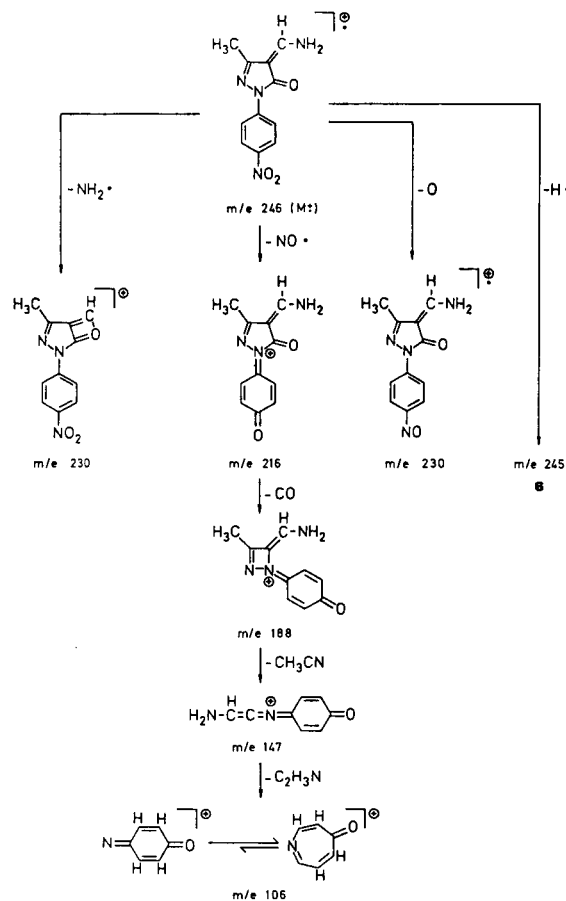


Abb. 2

Massenspektrometrischer Zerfall von 4-Aminomethylen-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (**4**) zu *p*-Benzoquinonmonoiminyll- bzw. 4-Oxoazepinyll-Kation (m/e 106).

Auch die Eliminierung von NO_2 (zu m/e 200), die neben den schon erwähnten Eliminierungen von O und NO charakteristisch für aromatische Nitroverbindungen ist [16, 17], findet sich im Spektrum von **4** (Abb. 3). Dieses Ion stellt einen der Zentralpunkte des massenspektrometrischen Zerfalls dar, da es die Startfunktion verschiedener Fragmentierungsreaktionen besitzt. Die Aminomethylen-gruppe läßt sich neben dem Austritt von NH_2 durch die Eliminierung von HCN nachweisen. Aus dem Ion m/e 200 führt diese Fragmentierung (Zerfallsweg C) zu dem Ion m/e 173, das, bis auf den Verlust der Nitrogruppe, mit der Ausgangsverbindung **2** identisch ist. Dieses Produkt folgt den für 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one beschriebenen Zerfallsreihen [12,13] über eine Retro-1,3-Cycloaddition von $CH_2=C=O$ (zu m/e 131) und anschließende Eliminierung von Acetonitril (zu m/e 90) oder über die Abspaltung von CO (zu m/e 145) und Acetonitril (zu dem Methyleneaminophenyl-Kation m/e 104).

Der Zerfallsweg B ist gekennzeichnet durch die aufeinanderfolgenden Eliminierungsprozesse von CO (zu *m/e* 172) und HCN (zu *m/e* 145), wodurch die Einmündung in den Zerfallsweg C erfolgt. Durch die Abspaltung von Acetonitril aus *m/e* 172, die zu dem Kation *m/e* 131 führt, ist daneben auch eine direkte Beziehung zu dem Zerfallsweg A gegeben. Dieser beginnt aus *m/e* 200 mit der Ausstoßung von Acetonitril, die einen vergleichsweise intensiven Peak bei *m/e* 159 ergibt, und setzt sich sowohl durch Abspaltung von CO zu *m/e* 131 als auch von HCN zu *m/e* 132 fort. Das zuletzt genannte Bruchstück kann $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ unter Bildung von *m/e* 90 oder CO unter Übergang zu dem Methylenaminophenyl-Kation (*m/e* 104) verlieren.

Alle drei Zerfallswege führen somit zu dem Kation *m/e* 104, wobei lediglich die Reihenfolge der Abspaltungen von CH_3CN , CO und HCN den jeweiligen Zerfallsweg determiniert. Aufgrund dieser parallel verlaufenden Zerfallswege scheinen die einzelnen Fragmentierungsschritte nur geringe energetische Unterschiede aufzuweisen. Auch das Produkt *m/e* 90 kann sowohl durch eine Abzweigung des

Zerfallsweges A mit der Reihenfolge *m/e* 200 - CH_3CN , -HCN, - $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ als auch des Zerfallsweges C mit der Reihenfolge *m/e* 200 - HCN, - $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$, - CH_3CN gebildet werden.

Interessanterweise tritt auch ein Ion der Masse 136 auf, das mit diesen Zerfallsreihen nicht zu erklären ist, dem aber die Struktur $\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\cdot}$ zugeordnet werden kann [21]. Daraus folgt, daß als Erklärung für die Entstehung des Molekülon oder Bruchstücke mit intakter Nitrogruppe (*m/e* 230, *m/e* 245) herangezogen werden müssen. Der weitere Zerfall läßt sich mit dem Ion *m/e* 109 (*m/e* 136 - HCN = $\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_5\text{H}_3^{\cdot}$) und den schon erwähnten Ionen *m/e* 106 (*m/e* 136 - NO) und *m/e* 90 (*m/e* 136 - NO_2) erklären.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwandt: für die IR-Spektren das Beckmann Spektralphotometer Modell IR-4220, für die ^1H -NMR-Spektren das Varian-Gerät EM 360 A (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian CH-7A. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben.

4-Aminomethylen-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (4).

Zu einer Lösung von 0,81 g (10 mmol) *s*-Triazin (1) in 90 ml absolutem Ethanol wird unter Rühren eine Suspension von 3,29 g (15 mmol) 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (2) in 100 ml absolutem Ethanol portionsweise während 8 Stunden hinzugefügt. Nach 24stündigem Rühren wird der entstandene bräunlichrote Niederschlag abfiltriert; er liefert nach wiederholtem Umkristallisieren aus Dimethylformamid bis zur chromatographischen Reinheit feine, gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 317°, Ausbeute 0,6 g (16% der Theorie); IR (Kaliumbromid): 3400, 3310, 3260 (NH_2), 3120 (=CH, Phenyl), 1680 (C=O), 1595, 1575, 1555 (C=C, C=N, Phenyl, NH_2 -Deformation), 1500, 1315 (NO_2), 1450, 1395 cm^{-1} (CH_3 -Deformation); ^1H -NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) = 2,20 (s, 3H, 3- CH_3), 8,11 (breites s, 4H, =CH, nach D_2O -Zugabe scharfes s bei 8,00), 8,37 (s, 4H, Phenyl), 8,8-9,6 (breites s, 2H, NH_2 , austauschbar mit D_2O); MS: (70 eV) *m/e* = 246 (100%, M^+), 245 (10%, M^+H), 230 (34%, M^+NH_2 , M^+O), 216 (71%, M^+NO), 200 (26%, M^+NO_2), 199 (9%, M^+H , - NO_2), 188 (2%, 216-CO), 184 (13%, M^+NO_2 , - NH_2), 173 (3%, 200-HCN), 172 (6%, 200-CO), 159 (17%, 200- CH_3CN), 147 (19%, 188- CH_3CN), 145 (30%, 173-CO, 172-HCN), 136 (6%, $\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\cdot}$), 132 (7%, 159-HCN), 131 (30%, 159-CO, 173- $\text{CH}_2=\text{CO}$, 172- CH_2CN), 109 (7%, 136-HCN = $\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_5\text{H}_3^{\cdot}$), 106 (14%, 136-NO, 147- $\text{C}_2\text{H}_3\text{N} = \text{OC}_6\text{H}_4\text{N}^{\cdot}$), 104 (12%, 200- CH_3CN , -CO, -HCN = $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}=\text{CH}_2^{\cdot}$), 90 (28%, 131- CH_3CN , 132- $\text{CH}_2=\text{CO}$, 136- $\text{NO}_2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\cdot}$).

Anal. Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$ (246,2): C, 53,66; H, 4,09; N, 22,75. Gef. C, 53,41; H, 4,11; N, 22,99.

4-[[5-Hydroxy-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolyl]methyl]-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (5).

a) Durch Einengen der Mutterlauge von 4 wird ein Niederschlag erhalten, der nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid reine Substanz 5 liefert, Feine, gelbe Nadelchen vom Schmelzpunkt 365°; Ausbeute 0,2 g (6% der Theorie). Die Substanz stimmt mit einer nach anderem Verfahren [23] synthetisierten Substanz überein.

b) Eine gesteigerte Ausbeute ergibt sich nach folgender Vorschrift: Zu einer heißen Suspension von 3,29 g (15 mmol) 3-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (2) in 150 ml absolutem Ethanol werden 0,20 g (2,5 mmol) *s*-Triazin (1) gegeben. Kurz nach der Zugabe von *s*-Triazin färbt sich das Reaktionsgemisch tief orange, und wenig später flockt ein oran-

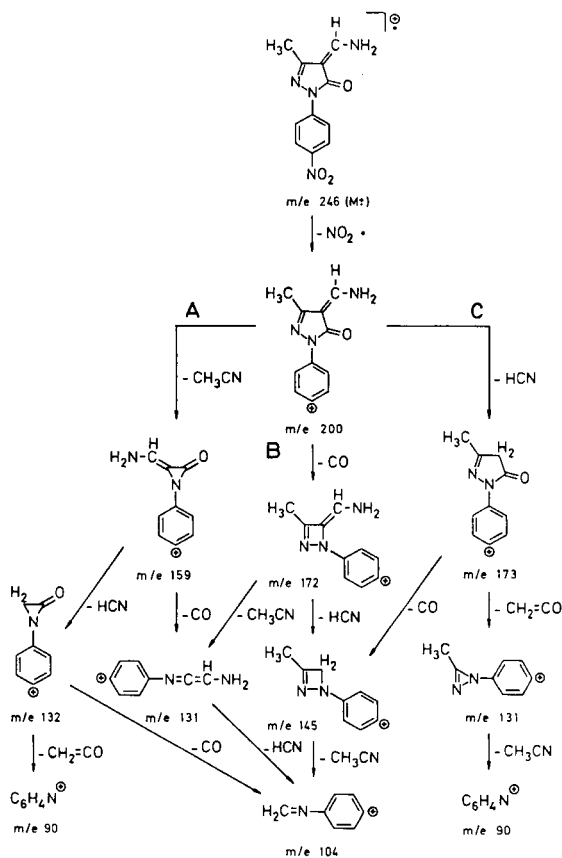


Abb. 3

Massenspektrometrischer Zerfall von 4-Aminomethylen-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-on (4) zu dem Methylenaminophenyl-Kation (*m/e* 104).

gefarbener Niederschlag aus. Man erhitzt noch 1 Stunde unter Rückfluß, saugt den entstandenen Niederschlag nach Abkühlen auf Raumtemperatur ab und kristallisiert wiederholt aus Dimethylformamid bis zur chromatographischen Reinheit um. Ausbeute 0,8 g (24% der Theorie); IR (Kaliumbromid): 3120, 3060 (=CH, Phenyl), 2980 (CH₃), 1630 (C=O), 1610, 1590, 1555, 1525 (C=C, C=N, Phenyl), 1500, 1325 (NO₂), 1450, 1375 cm⁻¹ (CH₃-Deformation); MS: (70 eV) m/e = 448 (100%, M⁺), 447 (6%, M⁺H), 431 (23%, M⁺OH), 418 (6%, M⁺NO), 385 (3%, 431-NO₂), 312 (8%, M⁺O₂N-C₆H₄N), 230 (14%, M⁺C₁₀H₈N₃O₃ (Hydroxypyrazolylrest)), 200 (8%, 230-NO), 184 (9%, 230-NO₂), 159 (7%, 200-CH₃CN), 136 (12%, O₂N-C₆H₄N⁺).

Anal. Ber. für C₂₁H₁₆N₆O₆ (448,4): C, 56,25; H, 3,60; N, 18,74. Gef. C, 56,42; H, 3,57; N, 18,97.

Dank.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg-Deutschland, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR UND FUSSNOTEN

- [1] 8. Mitteilung: A. Kreutzberger, E. Kreutzberger, H.-J. Sattler, H. Amal und A. Gürsoy, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 753 (1982).
- [2] Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Instuts für Pharmazeutische Chemie der Universität Hamburg, Juni 1984.
- [3] Aus der Dissertation K. Kolter, Universität Mainz, 1985.
- [4] A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 265 (1980).
- [5] Burroughs Wellcome and Co. (USA) Inc. (Erf. G. H. Hitchings und B. Roth), US Patent 2909522 (20. Okt. 1959); *Chem. Abstr.*, **56**, 2459i (1962).
- [6] K. Hoexer, *Curr. Chemother. Infect. Dis., Proc. Int. Congr. Chemother.* 11th 1979, **1**, 420 (1980).
- [7] A. Kreutzberger und J. Stratmann, *Arzneim.-Forsch.*, **30**, 1250 (1980).
- [8] A. Kreutzberger und B. Richter, *J. Fluorine Chem.*, **20**, 227

(1982).

- [9] A. Kreutzberger und B. Richter, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **315**, 2 (1982).
- [10] A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **316**, 6 (1983).
- [11] A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **317**, 417 (1984).
- [12] H. Wilde, R. Herzsuh, P. Lepom und G. Mann, *J. Prakt. Chem.*, **323**, 14 (1981).
- [13] E. Larsen und I. H. Qureshi, *Org. Mass Spectrom.*, **7**, 89 (1973).
- [14] R. G. Fenwick und H. G. Garg, *Org. Mass Spectrom.*, **7**, 683 (1973).
- [15] F. A. Amer, L. P. Strand und G. W. Francis, *Org. Mass Spectrom.*, **12**, 557 (1977).
- [16] G. Spittler, "Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen", S. 271, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [17] D. H. Williams und I. Fleming, "Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung", 4. Aufl., S. 185, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
- [18] A. Maquestiau, Y. van Haverbeke und A. Bruyere, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **82**, 757 (1973).
- [19] A. Maquestiau, Y. van Haverbeke und A. Bruyere, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **82**, 747 (1973).
- [20] J. M. Desmarchelier und R. B. Johns, *Org. Mass Spectrom.*, **2**, 697 (1969).
- [21] D. P. Maier, G. P. Happ und Th. Regan, *Org. Mass Spectrom.*, **2**, 1289 (1969).
- [22] G. Spittler, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 166, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [23] W. Hänsel, *Ann. Chem.*, 1680 (1976).

English Summary.

The aminomethinylation of 3-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2-pyrazolin-5-one (**2**) by means of *s*-triazine (**1**) leads to the aminomethinylation product **4** and the C-rubazotic acid type **5**. The mass spectra supporting the structures obtained exhibit the pyrazolo[4,3-*d*]isoxazolylium ion **6** (m/e 245), *p*-benzoquinonemonoiminylium cation (m/e 106), and methyleneaminophenyl cation (m/e 104) as characteristic fragments of **4**.