

Darstellung und Struktur von Pyrazolyl-Kationen mit Polymethin- und Methan-Gerüst

Eyup Akgün^a, Thomas Kämpchen^b und Ulf Pindur^{a, *}

^a Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Universität Würzburg,
D-8700 Würzburg, Bundesrepublik Deutschland

^b Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Marburg,
D-3550 Marburg, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen 4. Juni 1982. Angenommen 27. Juli 1982)

Synthesis and Structure of Pyrazolyl Cations with Polymethine and Methane Framework

The 4-pyrazoline-3-one **1** reacts with 4-dimethylaminobenzaldehyde to yield the stable asymmetric cyanine dye **2b** which reacts with **1** to give the colorless (aryl) (dipyrazolyl) methane **3b**. Using aldehydes with less cationstabilizing groups the polymethines **2** are not isolated but only the methanes **3**. The structures of **2b** and **3** are discussed by ¹H, ¹³C and Hetero NMR spectra.

(*Keywords: Cyanine dyes; Dipyrazolylmethanes; Heterocycles; N-15-NMR; O-17-NMR; Phenazon*)

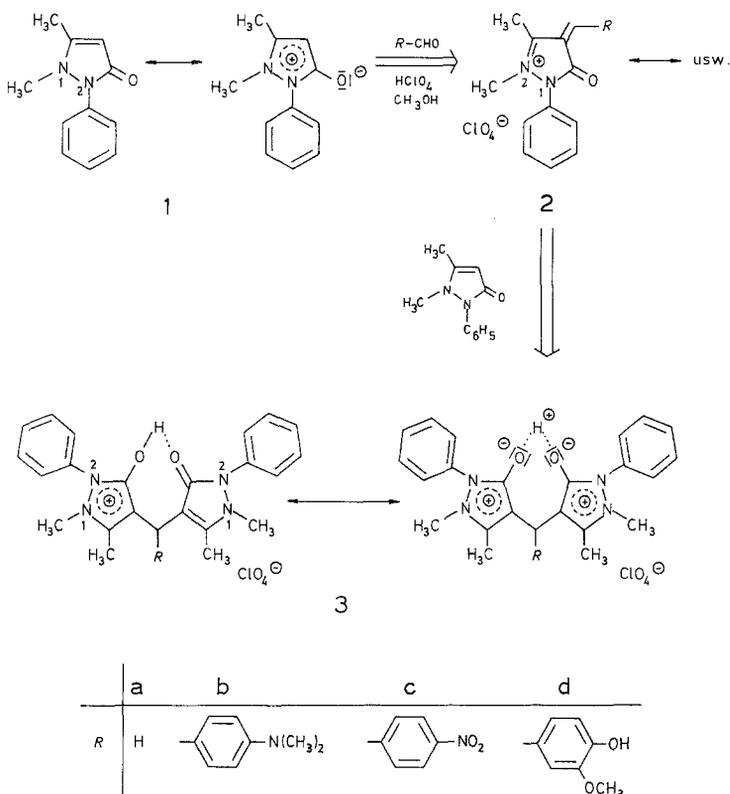
Einleitung

Synthese und Strukturaufklärung von Pyrazolyl-Kationen werden beschrieben. Diese Verbindungen sind Farbsalze bzw. Leukobasen einer pharmazeutisch-analytischen Nachweisreaktion des Arzneistoffs Phenazon.

Ergebnisse und Diskussion

4-Pyrazolin-3-on **1** (Phenazon) reagiert in Gegenwart von Protonensäuren mit Aldehyden über die farbigen Polymethin-Kationen **2** zu den 4,4'-Dipyrazolylmethan-Kationen **3**. Bei der Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd ließ sich das rote unsymmetrische Cyanin **2b** bei Raumtemperatur isolieren. **2b** stellt die dominante chromogene Verbindung der „Phenazon-4-Dimethylaminobenzaldehyd-Brønsted-säure-Farbreaktion“ dar¹.

Schema 1

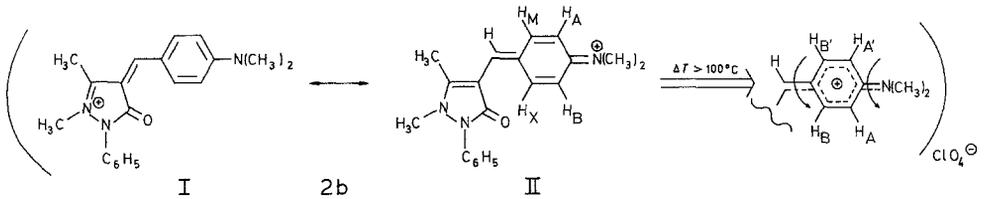


Beim Polymethin-Kation **2 b** sollte auf Grund der Basizitätsdifferenzen der Cyanin-Stickstoffatome eine Verschiebung des Mesomerie-schwerpunktes zugunsten der mesomeren Struktur **II** vorliegen. Die Zunahme der Farbtiefe von Cyaninen korreliert mit der Abnahme der Basizitätsdifferenz der Stickstoff-(bzw. Heterocyclen-)Endgruppen³. Nach der sogenannten Mittelwertsregel unsymmetrischer Cyanine⁴ stimmt der daraus abgeleitete längstwellige Absorptionswert ($\lambda_{\max} = 513 \text{ nm}$) gut mit dem experimentellen Wert ($\lambda_{\max} = 514 \text{ nm}$) überein, d. h. die pK_b -Differenz der Cyaninendgruppen sollte relativ klein sein.

Eine Verlagerung des Mesomerie-schwerpunktes, d. h. die Beteiligung einer chinoiden Resonanzstruktur am Grundzustand, kann NMR-spektroskopisch beobachtet werden. So bilden im $400\text{-MHz}^{-1}\text{H-NMR}$ -

Spektrum die vier chinoiden Protonen auf Grund der im Rahmen der NMR-Zeitskala langsamen Rotation um die Methen-Bindung bei -15°C ein ABMX-Spinsystem, wobei Proton X (bei Annahme der sterisch günstigen *s-trans*-Konformation) infolge des Carbonyl-Anisotropieeffektes deutlich bei tieferem Feld zur Resonanz kommt (s. exp. Teil für die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der ABMX-Protonen).

Schema 2



Die Kopplungskonstante $J_{AM} = J_{BX} = 8,3 \text{ Hz}$ entspricht der AB-Kopplungskonstanten im protonierten 4-Chlorbenzaldehyd mit analogem *p*-chinoidem π -Gerüst bei -47°C , dessen aromatische Protonen ein ABCD-Spinsystem liefern⁵. Im 100-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **2b** ist der AB-Teil des ABMX-Systems infolge der kleineren Meßfrequenz auch bis -25°C noch nicht aufgelöst; die Protonen M und X werden als relativ breite Resonanzen registriert. Bei Temperaturerhöhung wandelt sich durch Überwindung der Rotationsbarriere das ABMX-System in ein AA'BB'-Spinsystem um (ab ca. 80°C in Nitromethan- d_3), wobei AB zu AA' und XM zu BB' wird. Im ^{15}N -NMR-Spektrum ist der Chinoniminium-Stickstoff im Bereich der Resonanzlage des Anilinium-Stickstoffs ($\delta = 49$) anzutreffen. Vergleicht man mit den ^{15}N -NMR-Daten von **1** (s. exp. Teil), so wird erkannt, daß N-2 partiellen Doppelbindungscharakter durch Integration in das Polymethingerüst aufweist, da seine Resonanz um $\Delta\delta = 21,3$ — bezogen auf N-1 in **1** — paramagnetisch verschoben ist⁷.

Die Kationen **3** zeigen im Festkörper-IR-Spektrum durchweg eine Wasserstoffbrücken-Valenzschwingung im Bereich von ca. $3600\text{--}2700 \text{ cm}^{-1}$. Eine typische Carbonyl-Streckschwingung ist nicht anzutreffen, folglich ist durch Wasserstoff-Assoziation der Doppelbindungscharakter der Carbonyl-Funktion erniedrigt. Bei Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke sollte eine leichte Verdrehung der beiden Pyrazolylkerne um die Methanbindungsebenen erfolgen.

Im Zeitmittel der NMR-Skala der ^1H -, ^{13}C -, ^{15}N - und ^{17}O -NMR-Spektren spiegeln diese Moleküle eine Symmetrieebene wider. Dieses Phänomen wird auch bei tieferen Temperaturen in den 400-MHz- ^1H - und 100-MHz- ^{13}C -NMR-Spektren beobachtet. **3** erscheint infolge eines im Rahmen der NMR-Zeitskala schnellen intra- und intermolekularen Protonen-Transferprozesses, der mit einem Ionisierungsvorgang verbunden sein könnte, de facto symmetrisch. NMR-Verdünnungsexperimente in wasserfreiem DMSO- d_6 bestätigen auch intermolekulare Prozesse. Andererseits könnte die Symmetrie durch den dominanten Beitrag einer 6π -aromatischen, dipolaren Resonanzstruktur am Grundzustand erklärt werden.

Die ^{13}C -, ^{15}N - und ^{17}O -NMR-Verschiebungen der charakteristischen Kerne von **3** korrelieren gut mit den Verschiebungen des isolierten *O*-protonierten Eduktes von **1**⁸ (Tab. 1). Dies beweist (zusätzlich zu den

Tabelle 1. ^{13}C -, ^{15}N - und ^{17}O -NMR-Verschiebungen charakteristischer Kerne von **1** (*O*-protoniert) und **3** als Tetrafluoroborate in DMSO- d_6 ; δ -Skala, ^{15}N -Standard: flüssiges NH_3 ($\delta = 0$), ^{17}O -Standard: H_2O ($\delta = 0$)

		1 (<i>O</i> -protoniert)	3
^{13}C	C-3	160,2	ca. 160 (3 a — 3 d)
^{15}N	N-2	184,9	185,0 (3 b)
	N-1	158,0	158,3
^{17}O	3-O	120*	125* (3 a)

* Sehr breites Resonanzsignal.

IR-Befunden), daß der reine Carbonyl-Charakter bei **3** infolge von *O*-Protonierung (intra- wie intermolekular) aufgehoben ist und daß somit ein symmetrisches Dipyrazolyl-Monokation (bei **3 b** ein Dikation) widergespiegelt wird.

Protonierungskonstanten und Strukturpostulate für mono- und diprotonierte Dipyrazolylmethane vom Typ **3** wurden kürzlich in ⁹ aufgestellt. Dort wird auch eine 3-*O*-Protonierung vorgeschlagen. Spektroskopische Untersuchungen sind in diesem Zusammenhang nicht aufgeführt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): *Linström*-Gerät. IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 257. NMR-Spektren; ^1H : Jeol FX 100, Bruker WL 400, ^{13}C : Varian XL 100, ^{15}N und ^{17}O : Jeol FX 100. Elementaranalysen: CHN-Autoanalyser der Fa. Hewlett-Packard.

2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenyl-1H-pyrazol-3-on (1)

¹⁵N-NMR (*DMSO-d*₆, externer Standard flüssiges NH₃: δ = 0, geeicht auf NH₄NO₃: δ = 23,7): δ = 137,1 (s; N-1), 184,7 (s; N-2).

4-(4-Dimethylaminobenzyliden)-4,5-dihydro-2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazoliumperchlorat (2b)

Darstellung nach Lit.¹. ¹H-NMR (400 MHz, Nitromethan-*d*₃, -15 °C): δ = 2,68 (s, 3 H, 3-CH₃), 3,39 [s; 6 H, N (CH₃)₂], 3,65 (s; 3 H, 2-CH₃), 7,00 (t, *J* = 8,3 Hz; 2 H, H_A, H_B von 4-Dimethylaminophenyl), 7,50 [q, *J* = 7,6 (o), *J* = 2,0 Hz (*m*); 2 H, 1-Phenyl-2-H, -6-H], 7,66 (m; 3 H, 1-Phenyl-3-H, -4-H, -5-H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz; 1 H, H_M von 4-Dimethylaminophenyl), 7,90 [s; 1 H, = CH-(Zentrum)], 9,80 (d, *J* = 8,3 Hz; 1 H, H_X von 4-Dimethylaminophenyl). ¹⁵N-NMR (*DMSO-d*₆, externer Standard flüssiges NH₃: δ = 0, geeicht auf NH₄NO₃: δ = 23,7): δ = 49,3 [s; = N(CH₃)₂⁺], 158,4 (N-2), 185,0 (N-1).

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazoliumperchlorat 3a-d

Allgemeine Vorschrift: 3,8 g (0,02 mol) **1** werden mit 0,01 mol Aldehyd in 200 ml Methanol und 50 ml 70% Perchlorsäure 24 h auf 60 °C unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Dann wird auf viel Eis gegeben, und die langsam auskristallisierenden Kristalle werden mit viel Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Man kristallisiert aus Ethanol/Methanol (9 : 1) um.

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazoliumperchlorat (3a)

Farblose Kristalle mit Schmp. 224—225 °C; Ausb. 1,5 g (31%). IR (KBr): 3 300—2 700 (OH), 3 049 (Aromaten-CH), 2 940 (CH), 1 590 und 1 575 (C=C), 1 080 cm⁻¹ (ClO₄⁻). ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 2,46 (s; 6 H, 5-, 5'-CH₃), 3,32 (s; 6 H, 1-, 1'-CH₃), 3,50 (s; 2 H, —CH₂—), 7,25—7,70 (br, s; 5 H, Phenyl-H), 9,40 (s; 1 H, OH). ¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 10,3 (s; 5-, 5'-CH₃), 14,5 (s; —CH₂—), 33,9 (s; 1-, 1'-CH₃), 103,2 (s; C-4, -4'), 127,1 (s, Phenyl-C-2, -C-6), 129,7 (s, Phenyl-C-3, -C-4, -C-5), 131,8 (s, Phenyl-C-1), 148,0 (s; C-5, -5'), 160,9 (s; C-3, -3'). ¹⁷O-NMR (Nitromethan-*d*₃, externer Standard H₂O: δ = 0): δ = 125 (br, s; 3-, 3'-OH), 280,0, 286,2, 292,3, 298,4 (q; ClO₄⁻).

C₂₃H₂₅ClN₄O₆ (488,9). Ber. C 56,50 H 5,15 N 11,46.
Gef. C 56,61 H 5,14 N 11,46.

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-dimethylaminophenyl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazoliumperchlorat (3b)

Farblose Kristalle mit Schmp. 210—211 °C; Ausb. 2,0 g (29%). IR (KBr): 3 680—3 260 (OH), 3 050, 3 020 (Aromaten-CH), 2 940 (CH), 2 700—2 250 [NH(CH₃)₂⁺], 1 600, 1 590, 1 585 (C=C), 1 080 cm⁻¹ (ClO₄⁻). ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 2,57 (s; 6 H, 5-, 5'-CH₃), 3,17 [s; 6 H, N(CH₃)₂], 3,46 (s; 6 H, 1-, 1'-CH₃), 5,40 (s; 1 H, —CH—), 7,30—7,70 (2 m; 14 H, Phenyl-H), 12,10 (br, s; 1 H, OH). ¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 10,3 (s; 5-, 5'-CH₃), 31,5 (s; —CH—), 33,9 (s; 1-, 1'-CH₃), 45,3 [s; NH(CH₃)₂⁺], 104,6 (s; C-4, -4'), 148,3 (s; C-5, -5'), 159,6 (s; C-3,

-3'); Phenyl-C: 119,9, 127,9, 128,8, 129,8, 130,3, 131,3, 140,3, 142,4. ^{15}N -MR ($\text{DMSO}-d_6$, externer Standard flüssiges NH_3 : $\delta = 0$, geeicht auf NH_4NO_3 : $\delta = 23,7$): $\delta = 49,0$ [s; $\text{NH}(\text{CH}_3)_2^+$], 158,3 (s; N-1), 185,0 (s; N-2).

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-
(4-nitrophenyl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-
phenylpyrazoliumperchlorat (**3e**)

Farblose Kristalle mit Schmp. 197—198 °C; Ausb. 1,5 g (25%). IR (KBr): 3 540 (OH), 3 200—2 700 (OH), 3 120, 3 080 (Aromaten-CH), 2 980 (CH), 1 590, 1 580 (C=C), 1 510 (NO_2 , asym.), 1 338 (NO_2 , sym.), 1 080 cm^{-1} (ClO_4^-). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,62$ (s; 6 H, 5-, 5'- CH_3), 3,50 (s; 6 H, 1-, 1'- CH_3), 5,36 (s; 1 H, —CH—), 7,3—7,7 (m; 12 H, 2-, 2'-Phenyl-H-, Nitrophenyl-2-H, -6-H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz; 2 H, Nitrophenyl-3-H, -5-H), 9,40 (br, s; 1 H, OH). ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,3$ (s; 5-, 5'- CH_3), 32,5 (s; —CH—), 33,9 (s; 1-, 1'- CH_3), 104,4 (s; C-4, -4'), 148,5 (s; C-5, -5'), 159,7 (s; C-3, -3'); 2-, 2'-Phenyl-C: 127,8 (s; C-2, -6), 128,8 (s; C-4), 129,7 (s; C-3, -5), 131,4 (s; C-1); Nitrophenyl-C: 123,4 (s; C-3, -5), 130,2 (s; C-2, -6), 146,3 (s; C-1), 148,2 (s; C-4).

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_8$ (610,0). Ber. C 57,10 H 4,63 N 11,48.

Gef. C 57,30 H 4,82 N 11,28.

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-(4-hydroxy-3-
methoxyphenyl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-
phenylpyrazoliumperchlorat (**3d**)

Farblose Kristalle mit Schmp. 156—157 °C; Ausb. 2,0 g (33%). IR (KBr): 3 660—2 750 (OH), 3 042 (Aromaten-CH), 2 920 (CH), 1 590, 1 575 (C=C), 1 080 cm^{-1} (ClO_4^-). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,58$ (s; 6 H, 5-, 5'- CH_3), 3,45 (s; 6 H, 1-, 1'- CH_3), 3,75 (s; 3 H, OCH_3), 5,26 (s; —CH—), 6,75 (br, s; 1 H, 4''-OH), 6,78 (m; 3 H, ABC von 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-H), 7,55 (br, m; 10 H, 2-, 2'-Phenyl-H), 9,30 (br, s; 1 H, 3-, 3'-OH). ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,4$ (s; 5-, 5'- CH_3), 32,2 (s; —CH—), 33,9 (s; 1-, 1'- CH_3), 55,8 (s; 3''- OCH_3), 105,5 (s; C-4, -4'), 145,5 (s; C-5, -5'), 159,6 (s; C-3, -3'); 2-Phenyl-C: 127,7 (s; C-2, -6), 130,1 (s; C-4), 129,8 (s; C-3, -5), 131,5 (s; C-1); 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl-C: 111,8 (s; C-2), 115,4 (s; C-5), 119,6 (s; C-6), 147,5 (s; C-3), 148,4 (s; C-4).

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_8$ (611,1). Ber. C 58,96 H 5,11 N 9,17.

Gef. C 58,30 H 5,25 N 8,99.

Nachtrag bei der Korrektur: Eine Röntgenstrukturanalyse von **3a** sichert, stellvertretend für die Verbindungsklasse, die spektroskopischen Befunde. **3a** ist im Kristall durch einen Achtring-Protonenchelat konformativ stabilisiert¹⁰.

Literatur

- 1 Pindur U., Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 301 (1980).
- 2 Privatmitteilung (^{13}C -NMR-Spektroskopie) R. Matusch, Universität Marburg.
- 3 Brooker L. G. S., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1087 (1951); ibid. **67**, 1881 (1945); Frontiers in Chemistry, Vol. III, S. 102. New York: Interscience. 1945.

- ⁴ *Kokkinos K., Markopoulos C.*, J. Prakt. Chem. **322**, 543 (1980).
- ⁵ *Jost R., Pimmelin P., Sommer J. M.*, J. Chem. Soc. D **1971**, 879.
- ⁶ Analoge DNMR-Phänomene siehe: *Kessler H., Rieker A.*, Tetrahedron Lett. **1966**, 5257; Tetrahedron **24**, 5133 (1968).
- ⁷ *Levy G. C., Lichter R. L.*, Nitrogen-15 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. New York: John Wiley, 1979.
- ⁸ *Akgün E., Pindur U.*, unveröff. Ergebnisse.
- ⁹ *Trofimov N. V., Kanaev N. A., Busev A. I., Nennung P.*, Z. Chem. **21**, 410 (1981).
- ¹⁰ *Burschka Ch., Akgün E., Pindur U.*, Z. Naturforsch. B, im Druck.