

Zur Reaktion von Phenazon und lithiiertem Phenazon mit Aryl-Carbonyl-Derivaten

Eyup Akgün und Ulf Pindur*

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

(Eingegangen 25. Mai 1983. Angenommen 18. Juli 1983)

On the Reaction of Phenazone and Lithiated Phenazone with Aryl-Carbonyl Derivatives — —

Some new experimental results are described on the acid catalysed reaction of the 4-Pyrazoline-3-on (**1a**) with aromatic aldehydes leading to the cationic derivatives **4** and **5**. 4-Pyrazoline-3-on-lithium (**1b**), synthesised for the first time, gives in good yield with 4-dimethylaminobenzaldehyde under mild condition the cyanine **2b** and with benzophenone the pyrazolyl-diphenylmethane dye **8**.

(Keywords: Pyrazolyl cyanine dyes; Dipyrazolylmethanes)

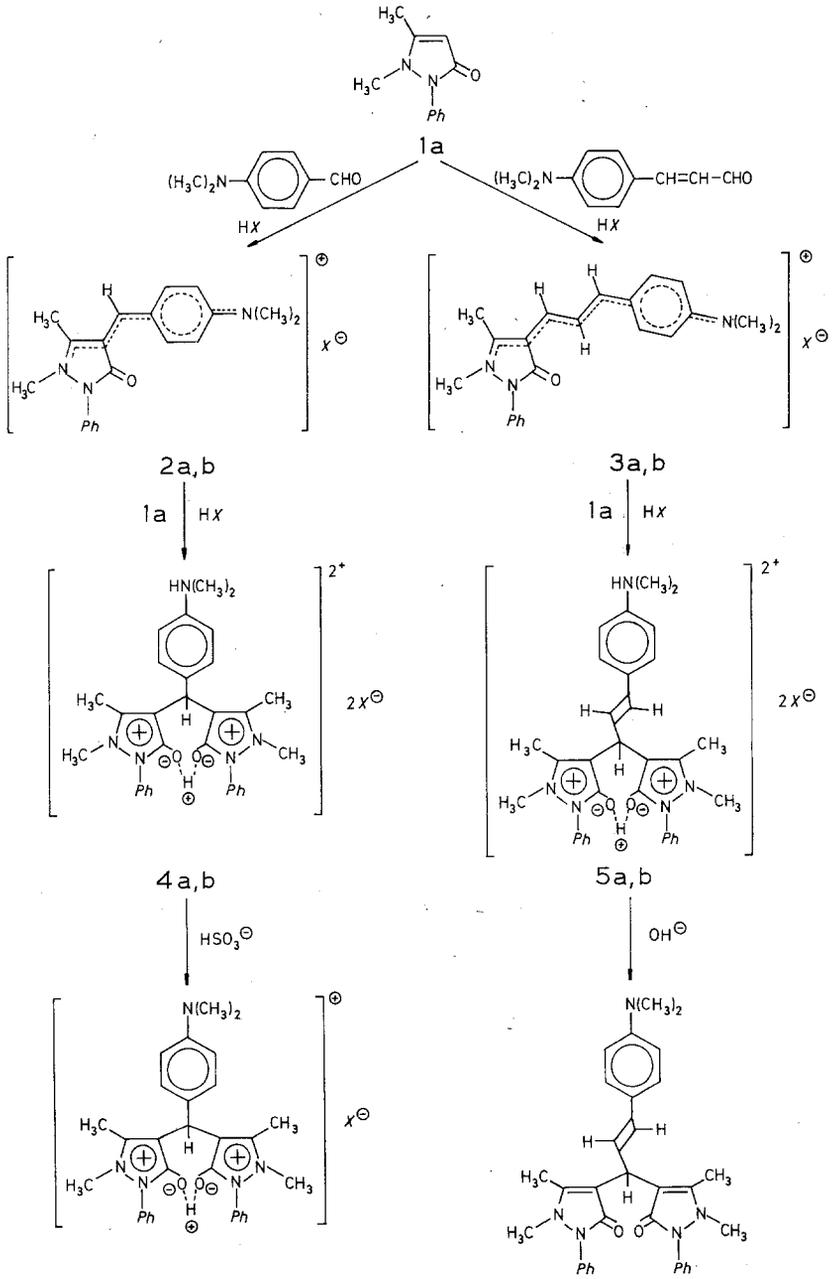
Einleitung

Vor einiger Zeit berichteten wir über den Reaktionsverlauf einer analytisch auswertbaren Farbreaktion von Phenazon **1a** mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd und 4-Dimethylaminozimtaldehyd^{1,2}. Unter Protonenkatalyse entstehen die Cyanine **2a*** bzw. **3a** und als farblose Folgeprodukte die Dipyrazolylmethan-Kationen **4a*** bzw. **5a**. In der vorliegenden Arbeit werden weitere präparative Befunde dieser speziellen Reaktionen aufgezeigt, wobei erstmals das regiospezifisch lithiierte Phenazon **1b** eingesetzt wurde.

Ergebnisse und Diskussion

In der protonenkatalysierten Reaktion von **1a** mit den aromatischen Aldehyden haben wir bisher die Cyanine **2a** und **3a** sowie das Dikation **4a** als Perchlorate isoliert. Führten wir nun die analoge Reaktion in

* Zur Struktur von **2a** und **4a** siehe Lit.².



	X^{\ominus}
a	ClO_4^{\ominus}
b	BF_4^{\ominus}

Methylenchlorid und in Gegenwart von Tetrafluoroborsäureetherat durch, so erhielten wir die entsprechenden Tetrafluoroborate ($X = \text{BF}_4^-$). Durch die schonende Behandlung mit methanolischer Natriumhydrogensulfit-Lösung gelang es uns, auch das Dikation **4b** ($X = \text{BF}_4^-$) selektiv zum Monokation **6b** zu deprotonieren. Die spektralen Daten (s. exp. Teil) von **6b** belegen zweifelsfrei, daß dieses Molekül weiterhin durch einen Achtringprotonenchelat^{2, 3} konformativ stabilisiert ist. In der Reaktion mit dem allgemein relativ polymerisationsempfindlichen 4-Dimethylaminozimtaldehyd war das Dikation **5a, b** nicht rein isolierbar. Die Endstufe dieser säurekatalysierten Reaktion wurde daher durch Freisetzen von **5** mit ammoniakalischer Lösung in die Dipyrazolyl-methan-Base **7** eindeutig durch die analytischen Daten gesichert.

Am Beispiel der konjugierten Base von **6** wurde in Analogie zur Triphenylmethan-Reihe versucht, den entsprechenden trinuclearen Farbstoff durch Oxidation präparativ zu erhalten. Die experimentellen Befunde lehrten jedoch, daß dieses Methan gegenüber elektronenakzeptierenden Metall-Kationen (Pb^{4+} , Ce^{4+} , Fe^{3+}) sowie gegenüber dem Hydridakzeptor Tritylkation eine relativ hohe Stabilität aufweist. Die Metall-Kationen führten lediglich zu einer Komplexierung mit den Pyrazol-Kernen.

Da die Cyanine **2** und **3** in der säurekatalysierten Reaktion in relativ geringen Ausbeuten (< 20%) gebildet werden und im Hinblick auf die Entwicklung einer allgemein zugänglichen Synthese von Triphenylmethan-analogen Pyrazolyl-Farbstoffen, wendeten wir eine metallorganische Methode durch Einsatz des lithiierten Phenazons **1b** an. Da eine direkte Lithiierung von **1a**, wie bei Crotonamiden beschrieben⁴, mit Lithiumdiisopropylamid oder *n*-Butyllithium in *THF* bei tieferen Temperaturen nicht gelang, wurde das 4-Bromphenazon zur Metallierung eingesetzt. Wie die folgenden Reaktionen beweisen, erfolgte in diesem Fall eine glatte regioselektive Metallierung⁵. Durch Komplexierung des Lithiums mit dem Sauerstoffatom am 4-Bromphenazon sollte der Grundzustand des Kerns 6π -aromatischen Charakter annehmen, wodurch in Analogie zu aromatischen Metallierungen⁵ die selektive Substitution erleichtert wird.

1b führte mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Tetrahydrofuran bei -78° glatt zum Carbinol, welches mit $\text{HBF}_4\text{-Et}_2\text{O}$ in 89% Ausbeute das Cyanin **2b** bildete. Bei der mit dem 4-Dimethylaminozimtaldehyd analog ablaufenden Reaktion erfolgte eine Polymerisierung des entsprechenden Carbinols, so daß eine Reindarstellung des Cyanins **3b** auf diesem Wege mißlang.

Zur weiteren Absicherung der selektiven Lithiierung in **1b** sowie zur Überprüfung der präparativen Anwendung des metallierten Phenazons

Mesomeriewerkes zu I abgeleitet werden, denn durch den Iminium-Charakter des N_1 -Atoms erfahren die Methylprotonen eine paramagnetische Verschiebung im Vergleich zum Phenazon und **2a** (vgl. Lit.²). Zusätzlich belegt die Resonanzlage des zentralen Kohlenstoffs in **8** bei $\delta = 183,6$ ppm vergleichsweise zum analogen zentralen Kohlenstoff im Tritylkation ($\delta = 211,5$ ppm)⁶ den größeren Beitrag der Resonanzstruktur I am Grundzustand von **8**.

Tabelle 1. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Verschiebung charakteristischer Protonen von Phenazon, **2a** und **8** (δ/ppm)

	$C_5\text{—CH}_3$	$N_1\text{—CH}_3$	Lösungsmittel
Phenazon	2,20	3,00	$\text{DMSO-}d_6$
2a	2,62	3,20	$\text{DMSO-}d_6$
8	2,05	3,70	CD_3NO_2

Aus der durch einen Anisotropieeffekt induzierten charakteristischen Hochfeldverschiebung der $C_5\text{—CH}_3$ -Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8** (siehe Tab. 1) läßt sich ableiten, daß in der Grundzustandskonformation der zur C_5 -Methylgruppe *cis*-ständige Phenylkern eine leichte Verdrillung erfährt.

Nachtrag bei der Korrektur: Zur Lithiierung von **1a**: eine direkte selektive Lithiierung an einem strukturähnlichen push-pull-Olefin wurde kürzlich in Lit.⁷ beschrieben.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Linström-Gerät (unkorrigiert). IR-Spektren: Beckman IR-4240. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Yeol JNMC 60 HL. $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker WM-400, Bruker WH-90. Massenspektren: LKB 2091. CHN-Mikroanalysen: Carlo Erba Strumentazione Mod. 1106. Alle C,H,N-Analysen stehen mit den angegebenen Summenformeln in ausgezeichneter Übereinstimmung.

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazolium-tetrafluoroborate **4b**, **5b** und **6b***

3,8g Phenazon (0,02 mol) werden mit 0,01 mol Aldehyd in 50 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und unter Zusatz von 5,2 ml Tetrafluoroborsäure-Etherat 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser versetzt. Zur Isolierung des Monokations wird mit 40% Natriumhydrogensulfit-Lösung geschüttelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

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

Farblose Kristalle mit Schmp. 150 °C. Ausb. 4,3 g (64,9%). IR (KBr): 3 680—3 200 (OH), 3 050, 3 020 (Aromaten-CH), 2 800—2 200 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, 1 570, 1 485, 1 050 (BF_4^-), 755 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,53$ (s, 6 H, 5-, 5'- CH_3); 3,1 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,46 (s, 6 H, 1-, 1'- CH_3); 5,30 (s, 1 H, —CH—); 7,36—7,50 (2 m, 14 H, Phenyl-H); 12,10 (br, s, 1 H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,3$ (s, 5-, 5'- CH_3); 31,5 (s, —CH—); 45,3 [s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 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.

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)]-[2(4-dimethylaminophenyl)-ethenyl]-4'-[3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazolium]-methan-ditetrafluoroborat (5b)

Farblose Kristalle mit Schmp. 140 °C. Ausb. 560 mg (10,5%). IR (KBr): 3 600—3 200 (OH), 3 000 (Aromaten-CH), 2 800—2 200 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$, 1 640, 1 580, 1 440, 1 300 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,56$ (s, 6 H, 5-, 5'- CH_3); 3,07 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,35 (s, 6 H, 1-1'- CH_3); 4,8—4,9 (br, s, 1 H, —CH—); 6,5—6,7 (m, 2 H, Allyl-H); 7,2—7,8 (2 m, 14 H, Phenyl-H).

4-[(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) - (4-dimethylaminophenyl)methyl]-3-hydroxy-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazolium-tetrafluoroborat (6b)

Farblose Kristalle mit Schmp. 207—208 °C. Ausb. 3,7 g (62,2%). IR (KBr): 3 680—3 300 (OH), 3 060, 2 930, 2 800, 1 595, 1 510, 1 450, 1 080 (BF_4^-) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,40$ (s, 6 H, 5-, 5'- CH_3); 2,95 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,3 (s, 1-, 1'- CH_3); 5,2 (br, s, 1 H, —CH—); 7,06 (AA' BB', 4 H, Phenyl-H); 7,5 (s, 10 H, Phenyl-H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 10,9$ (s, 5-, 5'- CH_3); 33,1 (s, —CH—); 34,1 (s, 1-, 1'- CH_3); 42,0 [s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 106,7 (s, C-4, -4'); 148,9 (s, C-5, -5'); 161,2 (s, C-3, -3'); Phenyl-C: 114,8, 127,3, 128,2, 129,6, 130,8, 131,7, 147,2. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{BF}_4\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (613,4).

4,4'-Bis-[(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)]-[2(4-dimethylaminophenyl)-ethenyl]-methylmethan (7)

Das Dikation **5** wird in Methanol gelöst, mit 10% Ammoniaklösung versetzt, mit Methylenchlorid extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Farbloses Pulver mit Schmp. 140 °C. IR (KBr): 3 050, 3 000, 1 660 (C=O), 1 520, 1 450 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,45$ (s, 6 H, 5-, 5'- CH_3); 2,95 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,0 (s, 6 H, 1-, 1'- CH_3); 4,65 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz, —CH—); 6,5—6,8 (m, 2 H, HC=CH); 7,1—7,5 (m, 16 H, Phenyl-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 12,1$ (s, 5-5'- CH_3); 33,6 (s, NCH_3); 35,8 (s, NCH_3); 41,6 (s, —CH—); 110,7 (s, C-4, -4'); 154,0 (s, C-5, -5'); 165,5 (s, C-3, -3'); 113,2, 113,4 (C=C); Phenyl-C: 123,8, 126,1, 127,3, 129,0, 130,0, 135,5. $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (551,6).

Lithiierung von 4-Bromphenazon zu 1b

680 mg (2,5 mmol) 4-Bromphenazon werden in 20 ml Tetrahydrofuran auf —78 °C unter Stickstoff abgekühlt und mit 1,5 ml *n*-Butyllithium (1,6 molare Lösung in Hexan) versetzt. Nach 10 min werden 2,5 mmol Carbonylverbindung,

in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, innerhalb von 0,5 h zugegeben. Man läßt die Temperatur ansteigen und rührt noch etwa 0,5 h bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in 5% Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Das gebildete Carbinol wird mit insgesamt 100 ml Methylenchlorid extrahiert und nach Trocknen über Magnesiumsulfat die organische Phase auf etwa 10 ml konzentriert, auf -78°C abgekühlt und mit 2,8 ml Tetrafluoroborsäure-Etherat versetzt. Das Rohprodukt wird durch Zusatz von *n*-Hexan vollständig ausgefällt, das Lösungsmittel dekantiert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

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

Rote Kristalle mit Schmp. 160°C . IR (KBr): 3060, 2920, 1665 (C=O), 1615, 1530, 1380, 1200, 1050 (BF_4^-) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 2,62$ (s, CH_3); 3,25 [s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,48 (s, $\text{N}-\text{CH}_3$); 6,90 (d, $J = 11$, Hz, H-A und -C); 8,9—9,9 (br, s, H-B und -D); 7,38—7,7 (m, Phenyl-H); 8,15 (s, H-C=). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 11,0$ (CH_3); 35,2 ($\text{N}-\text{CH}_3$); 40,7 [$+\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 109,0 (C-4); 113,7 (HC=Methen); 4-Dimethylaminophenyl: 123,0 (Cl); 130,6, 140,4 (C2, 6); 153,4 (C3, 5); 155,5 (C4); Phenyl-C: 128,9, 129,7, 130,2, 132,0, 160,3 (C=O). UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ): 514 (4,06); 484 (sh, 3,77); 351 (2,77) nm. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BF}_4\text{N}_3\text{O}$ (407,21).

[1,5-Dimethyl-2-phenyl-pyrazolin-3-on-4-yl]-[diphenyl]-methylumtetrafluoroborat (8)

Rote Kristalle mit Schmp. $225\text{--}227^{\circ}\text{C}$. Ausb. 500 mg (45,8%). IR (KBr): 3060, 2930, 1660 (C=O), 1615, 1525, 1370, 1200, 1050 (BF_4^-), 830 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CD_3NO_2): $\delta = 2,05$ (s, 3 H, CH_3); 3,7 (s, 3 H, NCH_3); 7,3—7,9 (m, 15 H, Phenyl-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3NO_2): $\delta = 15,5$ (s, CH_3); 37,3 (s, NCH_3); 121,7 (s, C-4); 157,0 (s, C-5); 161,4 (s, C-3); 183,6 ($-\text{C}^+<$); Phenyl-C: 129,8, 130,7, 131,0, 131,6, 132,7, 132,8, 135,2, 136,1, 136,8, 137,2, 138,8, 140,2, 157,0. UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (log ϵ): 527 (4,70); 497 (sh, 4,43) nm. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}$ (440,24).

Literatur

- ¹ Pindur U., Arch. Pharm. (Weinheim) **313**, 301 (1980).
- ² Akgün E., Kämpchen T., Pindur U., Monatsh. Chem. **114**, 219 (1983).
- ³ Burschka Ch., Akgün E., Pindur U., Z. Naturforsch. **38b**, 373 (1983).
- ⁴ Majewski M., Mpango G. B., Thomas M. T., Wu A., Snieckus V., J. Org. Chem. **46**, 2029 (1981).
- ⁵ a) Akgün E., Gliński M. B., Dhawan K. L., Durst T., J. Org. Chem. **46**, 2730 (1981). b) Beak P., Snieckus V., Acc. Chem. Res. **15**, 306 (1982).
- ⁶ Levy G. C., Lichter R. L., Nelsøn G. L., Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 2. Aufl., S. 172. New York-Chichester-Brisbane-Toronto: J. Wiley. 1980.
- ⁷ Jones R. C. F., Peterson G. E., Tetrahedron Lett. **1983**, 4751.