

Alfred Kreutzberger [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 Untermauerung der erhaltenen Strukturen aufgenommenen Massenspektren treten als charakteristische Fragmente von 4 das Pyrazolo[4,3-*d*]isoxazoliumion 6 (m/e 245), *p*-Benzochinonmonoiminylkation (m/e 106) und Mthylenaminophenylkation (m/e 104) auf.

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

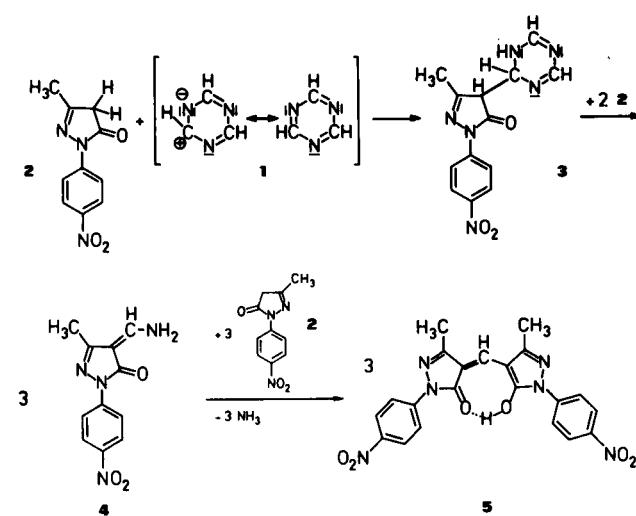
Bei der Entwicklung der 5-Amino-4-cyan-1-(nitrophenyl)pyrazole stellte sich heraus, daß diese Substanzklasse antibakteriell wirksame Vertreter aufweist, wie das *Staphylococcus pyogenes* hemmende 5-Amino-4-cyan-1-(2,4-dinitrophenyl)pyrazol [4]. Mit dem Ziel der Verstärkung der antibakteriellen Wirkung 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] und 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]methylen-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.

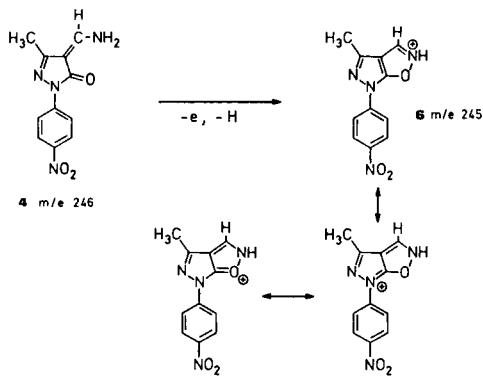
Teilweise reagiert 4 mit noch nicht umgesetzter Ausgangskomponente 2 unter Bildung des C-Rubazonsäuretypus 5.

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 ( $\text{NH}_3$ ) 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  $\text{CH}_2$ -acide Ausgangsverbindung (2) schneller zur Aminomethylenverbindung (4) umgesetzt wird und so für eine Weiterreaktion zur C-Rubazonsäure kein  $\text{CH}_2$ -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  $\text{CH}_2$ -acide 2-Pyrazolin-5-on (2) zu einer siedenden Lösung von *s*-Triazin (1) hinzutropft wird. Hierbei stehen immer nur geringe Mengen des  $\text{CH}_2$ -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  $\text{CH}_2$ -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 Molekülium lässt sich als Cyclisierungsschritt unter Bildung eines Pyrazolo-[4,3-*d*]-isoxazoliumions ( $m/e$  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  $\text{NH}_2$  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  $\text{NO}^{\cdot}$  [17] aus dem Molekülium, die zu einem Kation ( $m/e$  216) mit chinoider Struktur führt. Der sich anschließende, für Pyrazolin-5-one häufig beschriebene Austritt von  $\text{CO}$  [12,18-21] ergibt unter Ringverengung ein Dihydrodiazet-derivat ( $m/e$  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  $\text{CO}$  aus dem chinoiden System [22] unter Bildung eines Cyclopentadienylidenderivates ausgestoßen werden, doch erscheint dies aufgrund eines fehlenden zweiten Austritts von  $\text{CO}$  weniger wahrscheinlich.

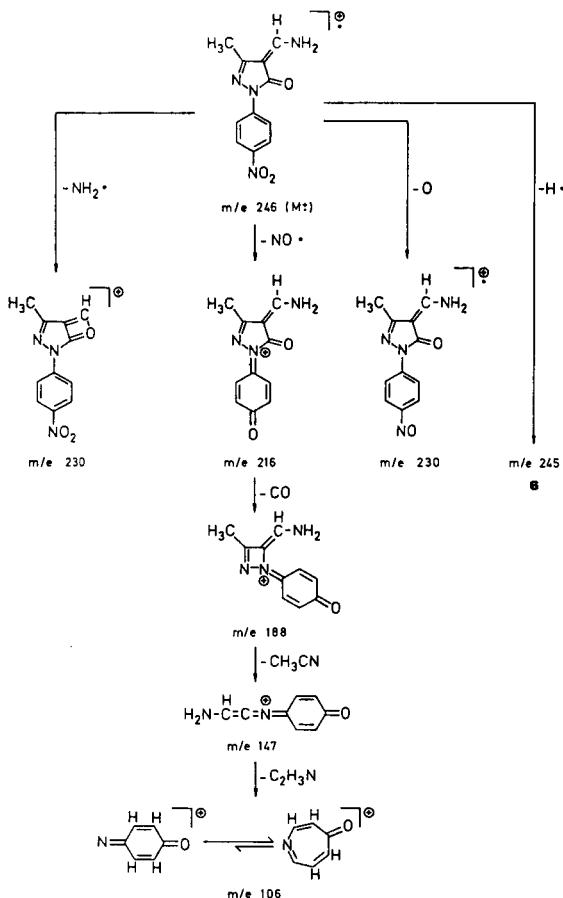


Abb. 2

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

Auch die Eliminierung von  $\text{NO}_2$  (zu  $m/e$  200), die neben den schon erwähnten Eliminierungen von  $\text{O}$  und  $\text{NO}^{\cdot}$  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 Aminomethylengruppe lässt sich neben dem Austritt von  $\text{NH}_2$  durch die Elimination von  $\text{HCN}$  nachweisen. Aus dem Ion  $m/e$  200 führt diese Fragmentierung (Zerfalls weg 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  $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$  (zu  $m/e$  131) und anschließende Elimination von Acetonitril (zu  $m/e$  90) oder über die Abspaltung von  $\text{CO}$  (zu  $m/e$  145) und Acetonitril (zu dem Methylenaminophenyl-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  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 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 -  $\text{CH}_3\text{CN}$ , -HCN, - $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$  als auch des Zerfallsweges C mit der Reihenfolge m/e 200 - HCN, - $\text{CH}_2=\text{C}=\text{O}$ , - $\text{CH}_3\text{CN}$  gebildet werden.

Interessanterweise tritt auch ein Ion der Masse 136 auf, das mit diesen Zerfallsreihen nicht zu erklären ist, dem aber die Struktur  $\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{N}^+$  zugeordnet werden kann [21]. Daraus folgt, daß als Erklärung für die Entstehung das Molekülion 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 =  $\text{O}_2\text{N-C}_5\text{H}_3^+$ ) und den schon erwähnten Ionen m/e 106 (m/e 136 - NO) und m/e 90 (m/e 136 -  $\text{NO}_2$ ) erklären.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwendet: für die IR-Spektren das Beckmann Spektralphotometer Modell IR-4220, für die  $^1\text{H-NMR}$ -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*-Tiazin (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 24-stündigem 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<sub>2</sub>), 3120 (=CH, Phenyl), 1680 (C=O), 1595, 1575, 1555 (C=C, C=N, Phenyl, NH<sub>2</sub>-Deformation), 1500, 1315 (NO<sub>2</sub>), 1450, 1395 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>-Deformation);  $^1\text{H-NMR}$  (d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  (ppm) = 2,20 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 8,11 (breites s, 4H, =CH, nach D<sub>2</sub>O-Zugabe scharfes s bei 8,00), 8,37 (s, 4H, Phenyl), 8,8-9,6 (breites s, 2H, NH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O); MS: (70 eV) m/e = 246 (100%, M<sup>+</sup>), 245 (10%, M<sup>+</sup>H), 230 (34%, M<sup>+</sup>NH<sub>2</sub>, M<sup>+</sup>O), 216 (71%, M<sup>+</sup>NO), 200 (26%, M<sup>+</sup>NO<sub>2</sub>), 199 (9%, M<sup>+</sup>H, -NO<sub>2</sub>), 188 (2%, 216-CO), 184 (13%, M<sup>+</sup>NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>), 173 (3%, 200-HCN), 172 (6%, 200-CO), 159 (17%, 200-CH<sub>3</sub>CN), 147 (19%, 188-CH<sub>3</sub>CN), 145 (30%, 173-CO), 172-HCN), 136 (6%,  $\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{N}^+$ ), 132 (7%, 159-HCN), 131 (30%, 159-CO), 173-CH<sub>2</sub>=CO, 172-CH<sub>3</sub>CN), 109 (7%, 136-HCN =  $\text{O}_2\text{N-C}_5\text{H}_3^+$ ), 106 (14%, 136-NO, 147-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N = OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>), 104 (12%, 200-CH<sub>3</sub>CN, -CO, -HCN = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=CH<sub>2</sub>), 90 (28%, 131-CH<sub>3</sub>CN, 132-CH<sub>2</sub>=CO, 136-NO<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>).

Anal. Ber. für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (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]methylene}-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*-Tiazin (1) gegeben. Kurz nach der Zugabe von *s*-Tiazin färbt sich das Reaktionsgemisch tief orange, und wenig später flockt ein oran-

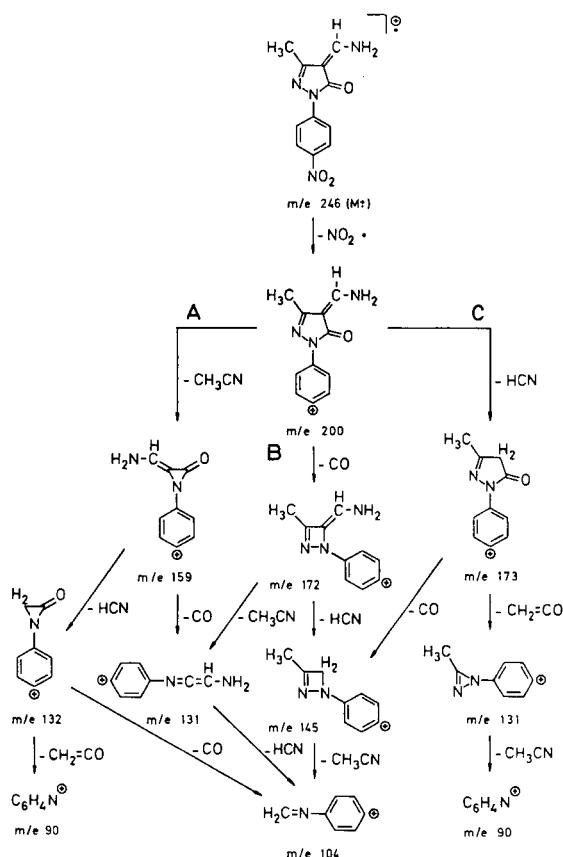


Abb. 3

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 (CH<sub>3</sub>), 1630 (C=O), 1610, 1590, 1555, 1525 (C=C, C=N, Phenyl), 1500, 1325 (NO<sub>2</sub>), 1450, 1375 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>-Deformation); MS: (70 eV) m/e = 448 (100%, M<sup>+</sup>), 447 (6%, M<sup>+</sup>H), 431 (23%, M<sup>+</sup>OH), 418 (6%, M<sup>+</sup>NO), 385 (3%, 431-NO<sub>2</sub>), 312 (8%, M<sup>+</sup>O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N), 230 (14%, M<sup>+</sup>C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Hydroxypyrazolylrest)), 200 (8%, 230-NO), 184 (9%, 230-NO<sub>2</sub>), 159 (7%, 200-CH<sub>3</sub>CN), 136 (12%, O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sup>3</sup>).

Anal. Ber. für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (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. Amäl und A. Gürsoy, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 753 (1982).
- [2] Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Instituts 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. Herzschnuh, 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. Spiteller, "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. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 166, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- [23] W. Hänsel, *Ann. Chem.*, 1680 (1976).

#### English Summary.

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