

Johannes Reisch und Albert Fitzek

Photolyse von 4-Amino-, 4-Alkoxy- und 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-onen^{*)**)}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster
(Eingegangen am 16. April 1975)

Die Photolyse von 4-Amino-3-pyrazolin-5-onen (Typ 1) führt nach Abspaltung der Amino-Gruppe zu 2 und 3. Das hierbei intermediär entstehende 4-Hydroxy-3-pyrazolin-5-on 4 zerfällt im basischen Milieu zu 2 und 3; ohne Zusätze bildet es 5. Die 4-Alkoxy-3-pyrazolin-5-one 6 bzw. 7 ergeben in methanolischer Lösung 8 bzw. 9.

Photolysis of 4-Amino-, 4-Alkoxy- and 4-Hydroxy-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-ones

After the splitting of the amino-group the photolysis of 4-amino-3-pyrazolin-5-ones (type 1) leads to 2 and 3. 4-Hydroxy-3-pyrazolin-5-one 4, which was formed as an intermediate, fragments to 2 and 3 in basic medium but in neutral medium 5 is obtained. In methanolic solution the 4-alkoxy-3-pyrazolin-5-ones 6 and 7 yield, respectively, 8 and 9.

Wie früher kurz mitgeteilt, werden 4-Amino-3-pyrazolin-5-one vom Typ 1 in wässriger Lösung durch Licht zu vier Folgeprodukten abgebaut, von denen sich eines durch seinen Geruch als Amin zu erkennen gibt^{1,2)}. In beträchtlichen Ausbeuten können zwei dieser Verbindungen gewonnen werden, wenn eine wässrige 10proz. 1a-Lösung mit einem Quecksilberhochdruckbrenner bestrahlt wird. Eines der Photoprodukte – im folgenden als A bezeichnet – läßt sich mit Äther quantitativ aus dem Ansatz extrahieren. Die Verbindung schmilzt wasserfrei bei 110°, fällt aber häufig als Hydrat an (Schmp. 43–45° und 69°). Das zweite Photoprodukt (B) findet sich in nahezu reiner Form im Eindampfrückstand des von A befreiten Photolysats.

Wie erwähnt spaltet sich bei der Photolyse von 1a ein flüchtiges Amin ab, das sich mit einem Stickstoffstrom aus der Reaktionslösung abtreiben ließ und als Dimethylamin identifiziert wurde.

Photoprodukt A besitzt die Bruttoformel $C_{11}H_{14}N_2O_3$ und erwies sich aufgrund seiner spektralen Daten (s. exper. Teil) als Methyltartronsäuremethylamid-anilid (2). Die aus dem alkalischen Abbau von A resultierenden Bruchstücke: Methyltartronsäure, Methylamin und Anilin wurden über ihre physikalischen und chemischen Eigen-

* 27. Mitt.: Photo- und strahlenchemische Studien; 26. Mitt.: J. Reisch u. W. Köbberling, Arch. Pharmaz. 307, 197 (1974).

** Der Dissertation A. Fitzek, Univ. Münster 1970, entnommen.

1 J. Reisch u. A. Fitzek, Tetrahedron Letters (London) 1967, 4513.

2 J. Reisch u. A. Fitzek, Dtsch. Apotheker Ztg. 107, 135 (1967).

schaften charakterisiert. Zur Synthese von A wurde Methyltartronsäureester in das Monoanilid überführt und dieses durch Schütteln mit wäßriger Methylamin-Lösung zum gewünschten Produkt umgesetzt, das mit A identisch ist.

Photoprodukt B erwies sich aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften und seines Abbaus zum 2-Methylaminopropionsäureanilid als N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure (3). 3 war bereits früher³⁾ bei der Ringspaltung des 1,5-Dimethyl-3-phenyl-4-methoxy-3-imidazol-5-on, das bei der Photolyse von 1a in Methanol gebildet wird, erhalten worden.

Bei den geschilderten Bestrahlungsversuchen mit wäßrigen 1a-Lösungen läßt sich zu Beginn neben unverändertem 1a sowie 2 und 3 ein viertes Abbauprodukt (C) nachweisen, das am Versuchsende – d. h. nach vollständiger Umsetzung von 1a – schnell verschwindet. C konnte mit den üblich chromatographischen Methoden angereichert werden und ist 2,3-Dimethyl-4-hydroxy-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (4), dessen Ursprung durch Abspaltung von Dimethylamin aus 1a offensichtlich ist. Wie zu erwarten war, zerfällt 4 in wäßriger Dimethylamin-Lösung – aber auch in 2proz. Natronlauge – zu 2 und 3. Wird der Versuch dagegen ohne basische Zusätze durchgeführt, so kann ein neues Photoprodukt (D) mit der Bruttoformel $C_{11}H_{16}N_2O_4$ erhalten werden, welches bei 130–135° unter Zersetzung schmilzt. Die Banden im IR-Spektrum dieser Verbindung signalisieren die Anwesenheit von Säureanilid- und OH-Gruppen im Molekül. Die Resonanzstellen bei $\delta = 1,6$ ppm bzw. $\delta = 2,5$ ppm im NMR-Spektrum kennzeichnen zwei Methyl-Gruppen, von denen eine am tertiären Kohlenstoffatom, die andere am Stickstoff im Molekül angeordnet ist. Das Multiplett bei $\delta = 6,8$ –7,6 ppm ist durch ein Säureanilid erklärbar, dessen assoziierte NH-Resonanz bei $\delta = 9,7$ ppm erscheint. Ein breites 3H-Signal, zentriert bei $\delta = 4,4$ ppm, läßt auf OH-Gruppen im Molekül schließen.

Im Massenspektrum erscheint das Molekül-Ion nicht, wie der Bruttoformel nach zu erwarten war, bei der Massenzahl 240, sondern bei 209 ME. Der hohe bereits bei Raumtemperatur auftretende Ionenstrom deutete auf die Abspaltung eines leicht flüchtigen Bestandteils aus dem Molekül hin. Dieses Bruchstück konnte bei m/e 31 registriert werden und erwies sich als Methylamin, dessen leichte Eliminierbarkeit dadurch erklärbar ist, daß im Molekül eine HO–C–HN–CH₃ Anordnung enthalten ist. Der durch Elektronenbeschuß ausgelöste Massenübergang m/e 209–44 \rightarrow m/e 165 (HOCCONHC₆H₅) kann durch $m^* = 70$ als gesichert angesehen werden. Der Weiterzerfall verläuft nach Abspalten von CO₂ zu dem Fragment 121⁺, welches durch CO-Verlust das Bruchstück 93⁺ bildet. Andererseits führt McLafferty-Umlagerung von m/e 209 unter Abgabe von Phenylisocyanat (119 ME) zu dem Ion 90⁺ (CH₃COCH(OH)₂; $m^* = 39$). m/e 90 fragmentiert durch Wasserverlust zu dem Ion 72⁺, das unter CO-Abgabe in das Fragment 44⁺ übergeht ($m^* = 57,5$).

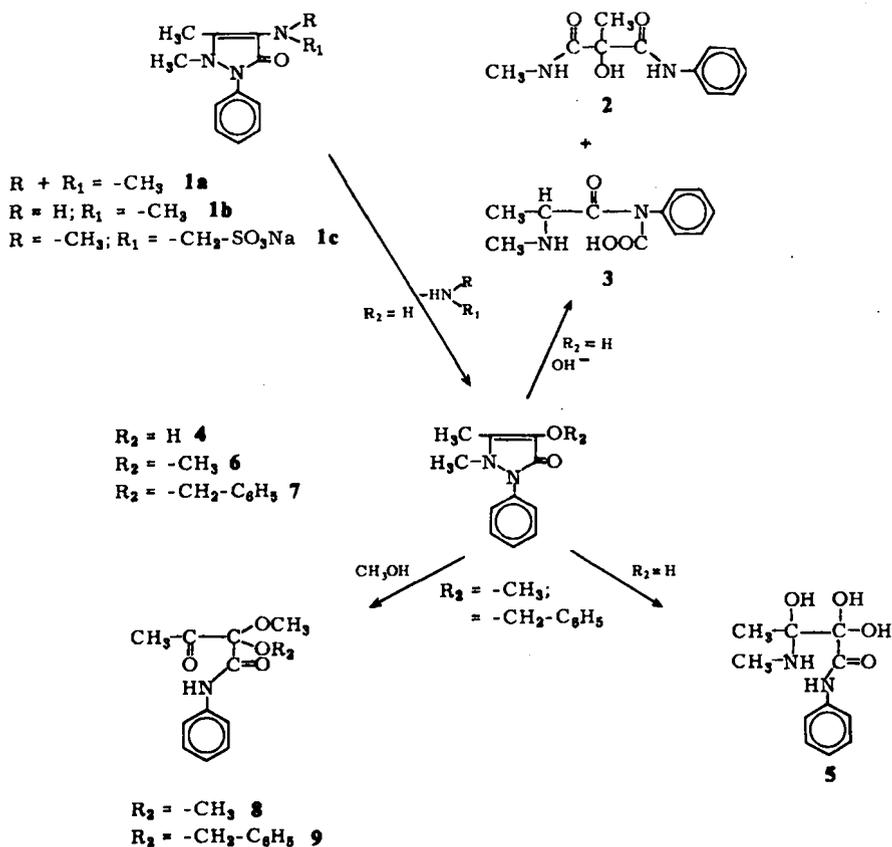
Diese analytischen Befunde machen für D die Struktur des 2-Dihydroxy-3-hydroxy-3-methylamino-buttersäureanilids (5) sehr wahrscheinlich. Die Bestätigung dieser Struktur gelingt auf indirektem Wege durch die Photolyseprodukte vom 2,3-

3 J. Reisch, Chim. Thérapeut. 1966, 335.

Dimethyl-4-methoxy-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (6) und dem entsprechenden Benzyl-oxo-Derivat (7)⁴.

In einer bestrahlten methanolischen 6-Lösung lassen sich neben 6 drei neue Substanzen dc nachweisen, von denen zunächst das Hauptreaktionsprodukt (E) isoliert wurde.

E hat die Bruttoformel $C_{12}H_{15}NO_4$. Aus dem IR-Spektrum läßt sich unter anderem die Anwesenheit einer Acetyl-(1740/cm) und einer Säureanilid-(3350/cm, 1680/cm u. 1540/cm)-Gruppierung im Molekül entnehmen. Im KMR-Spektrum erscheinen zwei Singulets bei $\delta = 2,2$ ppm (3H CH_3CO-) und bei $\delta = 3,2$ ppm (6H, MeO-), das im Bereich von $\delta = 6,7-7,4$ ppm liegende 5H-Multipllett kann zusammen mit dem breiten Singulett ($\delta = 8,3$ ppm NH) einer Säureanilid-Gruppe zugeordnet werden. M^+ (m/e 237) zerfällt im Massenspektrometer durch Ver-



4 J. Reisch u. A. Fitzek, Tetrahedron Letters (London) 1969, 271.

lust einer Acetyl-Gruppe zu dem Bruchstück 194^+ , das unter Methanolabspaltung in m/e 162 ($m^* = 135$) übergeht. Ein zweiter Fragmentierungsweg, bei dem M^+ durch Verlust des Säureanilidrestes (120 ME) m/e 117 bildet, das unter Methanolelimination ($m^* = 62$) in das Ion 85^+ überführt wird, läßt sich ebenfalls diskutieren. Demnach ist das Hauptprodukt der Photolyse von 6 2,2-Dimethoxy-acetessigsäureanilid (8).

8 läßt sich aus dem 2,3-Dioxobuttersäureanilid, welches nach einer von Baudart⁵⁾ beschriebenen Methode aus dem 2-Oximino-acetessigsäureanilid zugänglich ist, durch Acetalisierung mit Methanol in Gegenwart von Calciumchlorid gewinnen und stimmt in allen Eigenschaften mit E völlig überein.

Setzt man 7 dem Licht eines Quecksilberbrenners aus, so erscheinen auf dem DC gleichfalls drei neue Substanzflecke. Für das Hauptprodukt ließ sich aus seinen spektralen Daten die Struktur des 2-Methoxy-2-benzyloxy-acetessigsäureanilid (9) ableiten.

Eine Diskussion der Ergebnisse sowie eine allgemeine Formulierung des Photoabbaus von 3-Pyrazolin-5-on-Derivaten soll zu einem späteren Zeitpunkt im Zusammenhang erfolgen^{*)}.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert, Wien (nicht korr.)). **KMR-Spektren:**

Varian A60, TMS äußerer Standard. **Massen-Spektren:** Hitachi-Perkin-Elmer, RMU 6D, 70 eV.

Bestrahlungsapparatur: Quecksilber-Hochdruckbrenner TQ 120 K der Quarzlampengesellschaft Hanau. Der aus Quarz bestehende Brenner wird von einem Tauchrohr und einem Kühlmantel aus Borsilikat umgeben. Die spektrale Energieverteilung sowie die UV-Leistung des Brenners sind dem Prospekt DB 310058 der Fa. Original Hanau Quarzlampen GmbH zu entnehmen.

DC-Angaben: Adsorbens Kieselgel PF₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt); Fließmittelsystem: Benzol/Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff/Äthanol/Äthylacetat (10 : 4 : 4 : 1 : 1). Alle Chromatogramme wurden mehrmals entwickelt. Weitere Angaben siehe ²⁾.

1. Bestrahlung des 2,3-Dimethyl-4-dimethylamino-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (1a)

Eine 10proz. wäßrige 1a-Lösung (50 g (0,22 Mol)/500 ml) wurde 280 Std. bestrahlt. In der nun gelben aminartig riechenden Lösung ließen sich dc nur noch Spuren 1a nachweisen. Ein Teil 2 lag in kristalliner Form vor.

a) Dimethylamin

Das Amin wurde aus der Reaktionslösung durch einen Stickstoffstrom abgetrieben und über authentische Derivate (Misch-Schmp., IR-Spektren) identifiziert.

Dimethylamin-hydrochlorid Schmp. 172° Lit.⁶⁾ Schmp. 171° . N-Dimethyl-N'-phenylharnstoff Schmp. $125-128^\circ$ Lit.⁷⁾ Schmp. 128°

5 P. Baudart, Bull. Soc. chim. France (5), 11, 336 (1944).

* Einige vorläufige Ergebnisse finden sich in: J. Reisch, Acta Pharmaz. Hung. im Druck. ref. Dtsch. Apotheker Ztg., 114, 2028 (1974).

6 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Auf., Bd. IV, S. 41 Springer Verlag, Berlin 1922.

7 R. Stahl, J. pract. Chem. 117 (2), 185 (1927).

b) Methyltartronsäure-methylamid-anilid (2)

Ein Teil des gebildeten **2** läßt sich in kristalliner Form durch Filtrieren des Photolysats gewinnen. Ausbeute ca. 40 % d. Th. Schmp. I 43–50°; II 69° (Wasser/Äthanol). Die Kristalle verwitern beim Aufbewahren zu **2** Schmp. 110°.

$C_{11}H_{14}N_2O_3 \cdot H_2O$ (Mol.-Masse 240,3) Ber.: C 54,99 H 6,71 N 11,66; Gef.: C 54,75 H 6,72 N 11,85.

IR (KBr): 3398, 3220, 1685, 1658, 1550 cm^{-1}

KMR ($DCCl_3$): $\delta = 1,5$ (3H s CH_3 -), 2,75 (3H d CH_3-NH -), 4,9 (1H br. s. OH), 6,9–7,7 (5H m C_6H_5N), 9,6 (1H br. s. NH) ppm. MS: 223 (8), 222 (34), 165 (13), 164 (9), 120 (9), 102 (100), 101 (48), 93 (22), 92 (31), 76 (10), 64 (11), 57 (16), 50 (9), 44 (11), 43 (24), 40 (11), 39 (9), 32 (25).

c) N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure (3)

Das von **2** befreite Photolysat wurde bei 30–40° i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser/Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: ca. 40 % d. Th., Schmp. 165° (Zers.).

$C_{11}H_{14}N_2O_3$ (Mol.-Masse 222,2) Ber.: C 59,45 H 6,35 N 12,60; Gef.: C 59,52 H 6,26 N 12,67.

2. Alkalischer Abbau des Photoproduktes A

a) Methyltartronsäure

10 g (0,045 Mol) A wurden mit 50 ml 20proz. alkoholischer Kalilauge im Bombenrohr bei 100° verseift. Das Kaliumsalz der Methyltartronsäure wurde abgesaugt und in die freie Säure überführt. Schmp. 142–145° (Zers.) Lit.⁸⁾-Schmp. 142° (Zers.).

Eine Probe der erhaltenen Methyltartronsäure wurde bei 160° decarboxyliert und nach⁹⁾ zum Milchsäure-p-phenetidid umgesetzt (Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit authentischem Material). Schmp. 118° Lit.⁹⁾-Schmp. 118°.

b) Methylamin

Das bei der Verseifung von A anfallende Methylamin wurde mit einem Stickstoffstrom abgetrieben und über den N-Methyl-N'-phenylharnstoff identifiziert Schmp. 148–150° Lit.¹⁰⁾. Schmp. 149–150°.

c) Anilin

Nach Entfernen des Methylamins wurde durch Wasserdampfdestillation Anilin aus der Reaktionslösung abgetrennt und über den N,N'-Diphenylharnstoff identifiziert Schmp. 240° Lit.¹¹⁾. Schmp. 235°.

8 H. Pommerehne, Arch. Pharmaz. 237, 166 (1899).

9 J. Schwyzer, Die Fabrikation pharmazeutischer und chemisch-technischer Produkte, Berlin 1931 S. 220 cit. in Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4. Auf., 2. Ergänzungswerk, Bd. XIII, S. 262 Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg 1950.

10 O. Degener u. H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 650 (1897).

11 H. Weith, Ber. dtsh. chem. Ges. 9, 828 (1876).

3. Methyltartronsäure-methylamid-anilid (2)

a) Mono-Kaliumsalz des Methyltartronsäure-äthylesters

10 g (0,053 Mol) Methyltartronsäurediäthylester¹²⁾ wurden in 200 ml absol. Äthanol gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit einer Lösung von 3,4 g KOH in 200 ml absol. Äthanol versetzt. Nach Abklingen der alkalischen Reaktion wurde aufgeköcht und vom gebildeten Dikaliumsalz abfiltriert. Das Mono-Kaliumsalz kristallisierte langsam aus. Ausbeute: ca. 30 % d. Th.

b) Methyltartronsäure-methylamid-anilid

2 g (0,01 Mol) des nach a) gewonnenen Mono-Kaliumsalzes wurden in 100 ml absol. Benzol mit 2 g POCl_3 zum Säurechlorid umgesetzt. Nach Zugabe von 2 g (ca. 0,02 Mol) Anilin wurde das Reaktionsgemisch 24 Std. stehengelassen, danach vom Bodensatz abgesaugt und die benzolische Lösung mit verd. HCl vom überschüssigen Anilin befreit. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde in Methanol aufgenommen und unter Schütteln mit 5 ml 33proz. Methylamin-Lösung versetzt. Durch präp. DC wurden Kristalle erhalten, die mit dem Photoprodukt A identisch sind.

Ausbeute: ca. 25 % d. Th., Schmp. 110° (Benzol).

4. Decarboxylierung des Photoproduktes B

5 g B wurden bei 170° decarboxyliert, Ausbeute: ca. 40 % 2-Methyl-aminopropionsäureanilid Schmp. 62–64° (Äther/Petroläther) Lit.⁵⁾-Schmp. 62–64°.

5. Bestrahlung von 2,3-Dimethyl-4-hydroxy-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on-(5) (4)

a) 5 g 4 (0,024 Mol)¹³⁾ wurden in 500 ml wässriger 0,024 M Dimethylamin- oder Natriumhydroxid-Lösung 100 Std. bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde wie unter 1) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: ca. 60 % 2 und ca. 40 % 3.

b) 5 g 4 wurden in 500 ml Wasser 200 Std. bestrahlt. Anschließend wurde von ungelöstem 4 abfiltriert und bei 30–40° i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig warmem Dioxan aufgenommen und stehengelassen. Nach mehreren Tagen konnten Kristalle erhalten werden. Ausbeute: ca. 20 % d. Th., Schmp. 130–135° (Dioxan).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (Mol.-Masse 240,2) Ber.: C 54,99 H 6,71 N 11,66; Gef.: C 55,40 H 6,73 N 11,68.

IR (KBr): 3305, 3100–2500, 1675, 1645 cm^{-1}

6. Bestrahlung von 2,3-Dimethyl-4-methylamino-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (1b) und 2,3-Dimethyl-4-methylamino-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on-methansulfonsaurem Natrium (1c).

5 g 1b¹⁴⁾ oder 1c¹⁵⁾ wurden in 500 ml Wasser 100 Std. bestrahlt. Die Reaktionslösung wurde wie unter 1) beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: ca. 60 % 2 und ca. 40 % 3.

12 S. Eskola u. V. Muotinen, Suomen Kemistilehti 2 OB, 16 (1947); ref. CA 42, 122 (1948).

13 J. Hukki, Acta chem. Scand., 13, 176 (1959).

14 DRP 243197 ref. in J. Houben „Fortschritte der Heilstoffchemie“ 1. Abt. III. Bd., W. de Gruyter u. Co., Berlin u. Leipzig 1927.

15 Novalgin[®], Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/Main.

7. Bestrahlung von 2,3-Dimethyl-4-methoxy-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (6)

2,2 g (0,01 Mol) **6**¹⁶⁾ wurden in 500 ml 0,01 M methanolischer Dimethylamin-Lösung gelöst und 50 Std. bestrahlt. Durch präp. DC ließ sich in ca. 50proz. Ausbeute **8** gewinnen. Schmp. 77–79° (Petroläther).

$C_{12}H_{15}NO_4$ (237,3) Ber.: C 60,75 H 6,37 N 5,90; Gef.: C 60,40 H 6,30 N 6,27; Mol-Masse 237 ms.

8. 2-Dimethoxy-acetessigsäureanilid (8)

Analog ⁵⁾ wurden 5 g (0,024 Mol) 2-Oximino-acetessigsäureanilid¹⁷⁾ in 20 ml absol. Methanol gelöst und bei –10° mit 5 g Methylnitrit versetzt. Danach wurde eine tiefgekühlte Mischung aus 2 ml Eisessig und 20 ml absol. Methanol dazugetropft. Nach Beendigung der Reaktion kamen 10 ml 3proz. methanolischer Salzsäure und 4 g wasserfreies Calciumschlorid hinzu. Anschließend wurde 48 Std. bei Raumtemp. gerührt und darauf filtriert und eingengt. Durch präp. DC konnten Kristalle erhalten werden, die mit dem Photoprodukt **E** identisch sind. (Misch.-Schmp.; IR-Spektrum). Ausbeute: ca. 15 % Schmp. 77° (Petroläther).

9. Bestrahlung von 2,3-Dimethyl-1-phenyl-4-benzyloxy-3-pyrazolin-5-on (7)

Entsprechend **7)** wurden 2 g **7**¹³⁾ bestrahlt und aufgearbeitet. Ausbeute: ca. 60 % d. Th. **9**, Schmp. 49° (Petroläther).

$C_{18}H_{19}NO_4$ (313,1) Ber.: C 68,99 H 6,11 N 4,47; Gef.: C 68,65 H 6,15 N 4,65; Mol-Masse 313 ms.

IR (KBr): 3350, 1740, 1680, 1550 cm^{-1} .

KMR ($DCCl_3$): δ = 2,2 (3H s, CH_3CO), 3,2 (3H s, CH_3O), 4,4 (2H s, $OCH_2C_6H_5$), 6,9–7,7 (10Hm, 2 x C_6H_5), 8,7 (1H br. s., NH).

MS: 313 (4), 270 (100), 220 (7), 193 (6), 191 (17), 146 (10), 132 (6), 120 (35), 119 (32), 103 (6), 91 (13), 77 (4/7), 65 (24) 43 (42), 39 (17), 15 (19); $m^* = 46$ (m/e 270–91).

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen.

16 L. Knorr u. R. Pschorr, Liebigs Ann. Chem. 293, 40 (1896).

17 L. Knorr, Liebigs Ann. Chem. 236, 80 (1886).