

Zur Reaktion von 3(5)-Aminopyrazol mit Isocyanaten oder Cyanaten und Aceton

Reactions of 3(5)-Aminopyrazole with Isocyanates or Cyanates and Acetone

Heinz Graubaum^{*a)} und Harald G. Schweim^{b)}

^{a)} Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften, Rudower Chaussee 5, O-1199 Berlin-Adlershof

^{b)} Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Bundesstr. 45, D-2000 Hamburg 13

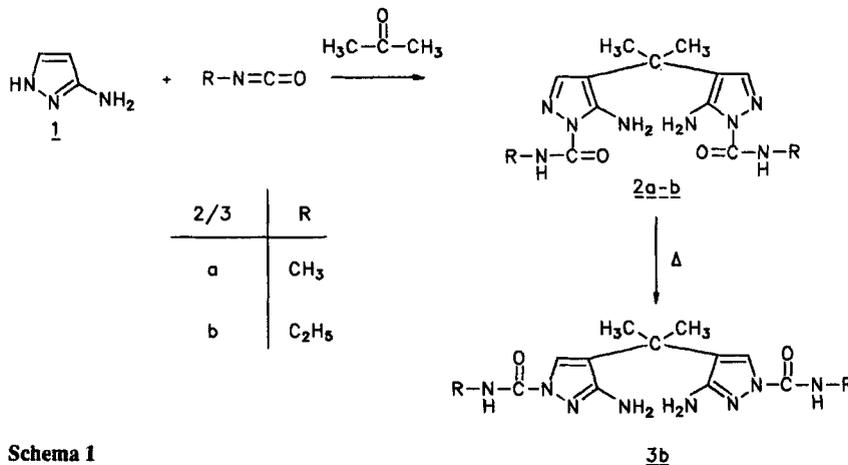
Eingegangen am 16. Oktober 1990

Im Rahmen unseres Zusammenarbeitsprojektes „Zum Acylierungs- bzw. Carbamoylierungspotential verschiedenartiger chemischer Strukturen“ suchen wir Substanzen, die in der Lage sind, ihren Acyl- (Carbamoyl-) Substituenten in Modellspaltungsreaktionen auf Nucleophile zu übertragen. Hierzu sind besonders Verbindungen mit hoher "Wanderungstendenz" der Acylreste geeignet. 3(5)-Amino-pyrazol (**1**) bietet sich auf Grund seiner Struktur zu Reaktionen mit Isocyanaten und Cyanaten an. In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ konnten wir zeigen, daß in Abhängigkeit von der Temp. drei isomere Harnstofftypen: 5-Amino-1-carbamoyl-pyrazole, 3-Amino-1-carbamoyl-pyrazole und 3(5)-Carbamoylamino-pyrazole gebildet werden.

In Gegenwart von Aceton reagiert **1** mit Methyl- und Ethylisocyanat zu 2,2-Bis-(5-amino-1-carbamoyl-pyrazol-4-yl)-propanen **2a-b**.

und die den primären Aminogruppen zugeordnet werden müssen. Das Singulett für H-3 bei 7.2 ppm (**2b**) schließt die Carbamoylgruppe in der α -Position aus. Bei der Verbindung **3b** findet man dieses Signal (H-5) dagegen durch den Einfluß des Anisotropieeffektes der genannten Gruppe bei 7.7 ppm. Ähnliche Tieffeldverschiebungen beobachtet man auch bei acylierten 2-Aminobenzimidazolen^{3,4)} und 3-Amino-1,2,4-triazolen⁵⁾.

Die ¹³C-NMR-Signale liegen für **2b** bei 139.6 ppm (C-3) und 145.4 ppm (C-5). Bei **3b** beobachtet man für C-5 eine Hochfeldverschiebung um 14 ppm und für C-3 eine Tieffeldverschiebung um 9 ppm, bedingt durch den Wechsel der Hybridisierung des Pyridin- bzw. Pyrrol-artigen α -Stickstoff. Die Tieffeldverschiebung der C-4-Signale bei **2b** und **3b** gegenüber den unsubstituierten 1-Amino-5-carbamoyl- (ca. 88 ppm) und 1-Amino-3-carbamoyl-pyrazolen (ca. 100



Schema 1

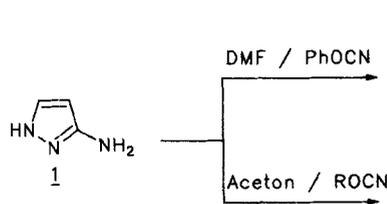
Ähnlich verbrückte Pyrazole konnte *Crippa*²⁾ aus 5-Amino-1-phenyl-pyrazol und aromatischen Aldehyden darstellen.

Verbindung **2b** läßt sich durch einminütiges Kochen in DMSO in das isomere 2,2-Bis-(3-amino-1-ethylcarbamoyl-pyrazol-4-yl)-propan **3b** umlagern. Die Strukturen **2** und **3** werden durch die analytischen und spektroskopischen Daten belegt.

In den ¹H-NMR-Spektren findet man Signale bei 5.5 ppm (**2b**) bzw. bei 4.4 ppm (**3b**), die mit D₂O austauschbar sind

(ppm) wird durch den Substituenten in der 4-Position hervorgerufen und liegt in der Größenordnung der von *Ege*⁶⁾ an 4-substituierten 3(5)-Amino-1-carbamoyl-pyrazolen beschriebenen.

Des weiteren untersuchten wir die Reaktion von **1** mit Phenylcyanat. Dabei entsteht in DMF in Ausbeuten um 70% der 5-Amino-pyrazol-1-imidsäurephenylester **4**. Die Struktur ergibt sich ebenfalls aus den spektroskopischen Daten.



Schema 2

Dabei ist der Verbindung mit den beiden Dubletts von 5.40 und 7.32 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eindeutig die 1-Acyl-5-amino-pyrazol-Struktur 4 zuzuordnen. Auch die $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten beweisen die Struktur. Die Signale bei 141.7 ppm (C-3), 87.2 ppm (C-4) und 150.6 ppm (C-5) sind charakteristisch für 1-Acyl-5-amino-pyrazole.

Verbindung 4 ist relativ unbeständig und zersetzt sich unter Phenolabspaltung. Stabilere Verbindungen erhält man, wenn Aceton als Lösungsmittel verwendet wird. Dabei entstehen als Hauptprodukte die neuen 4-Aryloxy-2,2-dimethyl-1,2-dihydro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine 5a-b, die als Purinantagonisten von Interesse sein könnten.

Folgende Fakten beweisen die vorgeschlagene Struktur:

1. Die Verbindungen geben im Massenspektrum den berechneten Molpeak.

2. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen zwei Dubletts bei 7.4 ppm (H-7) und 5.3 ppm (H-8) und sind damit mit der nicht ringgeschlossenen Form 4 direkt vergleichbar.

3. Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren weisen charakteristische Signale bei 143 ppm (C-7) und 85 ppm (C-8) auf. Das Signal bei ca. 70 ppm ist C-2 zuzuordnen und schließt damit eine "offene" Ketiminstruktur aus.

Die Untersuchung der Substanzen in Modellspaltungsreaktionen und biologischen Tests ist geplant.

Experimenteller Teil

Alle $^1\text{H-}$ (BD-567 [Tesla]) und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (CFT-20 [Varian]) wurden in $\text{DMSO}[D_6]$ mit HMDS als Standard, die Massenspektren wurden mit dem HP 5985 B (GC-MS System) aufgenommen.

2,2-Bis-(5-amino-1-carbamoyl-pyrazol-4-yl)propane 2a-b

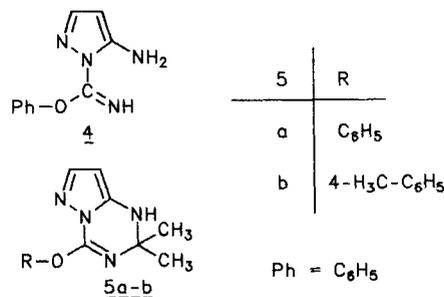
Zu 10 mmol 3(5)-Amino-pyrazol in 10 ml Aceton wird das entspr. Isocyanat getropft. Nach 10 min werden 2 g Essigsäureanhydrid zugegeben, und die Lösung wird 2 h bei Raumtemp. belassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein weißer Rückstand.

2,2-Bis-(5-amino-1-methylcarbamoyl-pyrazol-4-yl)propan (2a)

Ausb. 56%. Schmp. 153-154°C (Methanol).- $^1\text{H-NMR}$ (δ -ppm): 8.08 (2H, q, $J = 2.6$ Hz, NH); 7.28 (2H, s, H-3); 5.54 (4H, s, NH_2); 2.72 (6H, d, $J = 2.6$ Hz, NHCH_3); 1.48 (6H, s, CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 153.3 (CO); 145.3 (C-5); 139.7 (C-3); 106.9 (C-4); 29.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 26.1 (NHCH_3).- $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$ (320.4) Ber. C 48.7 H 6.29 N 35.0 Gef. C 48.7 H 6.38 N 34.8.

2,2-Bis-(5-amino-1-ethylcarbamoyl-pyrazol-4-yl)propan (2b)

Ausb. 52%. Schmp. 161-162°C (Ethanol).- $^1\text{H-NMR}$ (δ -ppm): 8.09 (2H, t, $J = 3.9$ Hz, NH); 7.18 (2H, s, H-3); 5.48 (4H, s, NH_2); 3.15 (4H, m, CH_2); 1.44 (6H, s, CH_3); 1.05 (6H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 152.7 (CO); 145.4 (C-5); 139.6 (C-3); 107.0 (C-4); 34.1 (CH_2); 29.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 14.8 (CH_3).- $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$ (348.4) Ber. C 51.7 H 6.94 N 32.2 Gef. C 52.0 H 7.23 N 32.5.



2,2-Bis-(3-amino-1-ethylcarbamoyl-pyrazol-4-yl)propan (3b)

500 mg 2b werden 1 min in ml DMSO zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 1 ml Wasser zugefügt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 84%. Schmp. 192-193°C (Methanol).- $^1\text{H-NMR}$ (δ -ppm): 7.7 (2H, s, H-5); 7.49 (2H, t, $J = 3.8$ Hz, NH); 4.35 (4H, s, NH_2); 3.17 (4H, m, CH_2); 1.48 (6H, s, CH_3); 1.04 (6H, t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 154.2 (C-3); 149.6 (CO); 125.7 (C-5); 117.5 (C-4); 34.4 (CH_2); 30.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 15.0 (CH_3).- $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2$ (348.4) Ber. C 51.7 H 6.94 N 32.2 Gef. C 51.9 H 6.75 N 32.0.

5-Amino-pyrazol-1-imidsäurephenylester (4)

Zu 50 mmol 3(5)-Amino-pyrazol in 10 ml DMF werden bei 0°C 50 mmol Phenylcyanat in 5 ml DMF getropft. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. werden 20 ml Wasser zugegeben. Das ausfallende Öl kristallisiert über Nacht. Ausb. 70%. Schmp. 128-129°C (Benzol).- $^1\text{H-NMR}$ (δ -ppm): 7.32 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-3); ca. 7.20 (5H, m, arom.); 5.38 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-4).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 152.0 (C=NH); 150.6 (C-5); 141.7 (C-3); 87.2 (C-4); 148.0; 129.2; 125.9; 121.3 (C arom.).- $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (202.2) Ber. C 59.4 H 4.98 N 27.7 Gef. C 59.4 H 4.94 N 27.6.

4-Aroxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazine 5a-b

Zu 50 mmol 3(5)-Amino-pyrazol in 10 ml Aceton werden 50 mmol Cyanat so zugegeben, daß die Temp. nicht über 30°C steigt. Über Nacht kristallisieren die Triazine aus.

2,2-Dimethyl-4-phenoxy-2,3-dihydro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazin (5a)

Ausb. 41%. Schmp. 125-126°C (Aceton).- $^1\text{H-NMR}$ (δ -ppm): 7.38 (1H, d, $J = 1.85$ Hz, H-7); ca. 7.20 (5H, m, arom.); 5.3 (1H, d, $J = 1.85$ Hz, H-8).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 147.8 (C-4); 144.2 (C-8a); 143.4 (C-7); 85.3 (C-8); 70.0 (C-2); 29.5 (2 x CH_3); 151.8; 129.4; 125.2; 121.3 (C arom.).- $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ (242.3) Ber. C 64.4 H 5.82 N 23.1 Gef. C 64.1 H 5.87 N 23.0.

2,2-Dimethyl-p-tolyl-oxy-2,3-dihydro-pyrazolo[1,5-a]-s-triazin (5b)

Ausb. 34%. Schmp. 140-142°C (Aceton/Wasser).- $^{13}\text{C-NMR}$ (δ -ppm): 147.8 (C-4); 144.8 (C-8a); 143.4 (C-7); 85.2 (C-8); 69.8 (C-2); 29.4 (2 x CH_3); 20.2 (CH_3); 149.4; 134.4; 129.7; 121.0 (C arom.).- $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ (256.3) Ber. C 65.6 H 6.29 N 21.9 Gef. C 65.6 H 6.33 N 21.8.

Literatur

- H. Graubaum und G. Ege, Chem. Ber., in Vorbereitung.
- H. Crippa, Gazz. chim. ital. 70, 389 (1940).
- H. Graubaum und D. Martin, J. prakt. Chem. 324, 569 (1982).
- H. Graubaum und D. Martin, Z. Chem. 23, 451 (1983).
- T. Hirata, L.M. Twanmok; H.B. Wood, A. Goldin und J.S. Driscoll, J. Heterocycl. Chem. 9, 99 (1972).
- G. Ege, K. Gilbert und K. Maurer, Chem. Ber. 120, 1375 (1987).

[KPh550]