

**Literatur**

- 1 4. Mitt.: A. Hiermann und Th. Kartnig, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 763 (1979).
- 2 Th. Kartnig und A. Hiermann, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 737 (1977).
- 3 A. Hiermann und Th. Kartnig, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 609 (1978).
- 4 Th. Kartnig und A. Hiermann, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 213 (1979).
- 5 T. Hayashi, S. Kawai and T. Ohno, Chem. Pharm. Bull. 19, 792 (1971).
- 6 E.M. Nevskaya and V.A. Nazarenko, Zh. Anal. Khim. 27, 1699 (1972); C.A. 78, 23457 (1973).

[Ph 685]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 1000–1006 (1983)

**Photochemische Abbauwege des Amino- und Hydroxyphenazons in Aceton<sup>+)++</sup>**

Johannes Reisch\* und Magdi Abdel-Khalek

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster,  
Hittorfstraße 58–62, 4400 Münster  
Eingegangen am 4. November 1982

Der photochemische Abbau des Aminophenazons führt in Aceton zum 2-(1-Methylimino-ethyl)-4-oxo-pent-2-ensäureanilid (**7**), 6-Methyl-2-(1-methylimino-ethyl)-4-oxo-hepta-2,5-diensäureanilid (**9**), N,N-Dimethyl-N'-phenyloxamid (**10**) und N,N-Dimethyl-N'-phenylharnstoff (**11**). In Acetonitril entstehen neben den beiden letztgenannten Produkten noch Oxanilid und N-Methyl-N'-phenyloxamid. Bei der Photolyse von Hydroxyphenazon in Aceton bildet sich 6-Methyl-2-(1-methylimino-ethyl)-4-oxo-hepta-2,5-diensäureanilid, Oxanilid und N-Methyl-N'-phenyloxamid. Der Zerfallsmechanismus wird diskutiert.

**Photodegradation of Amino- and Hydroxyphenazone in Acetone**

The photochemical degradation of aminophenazone in acetone leads to 2-[1-(methylimino)ethyl]-4-oxopent-2-enoic anilide (**7**), 6-methyl-2-[1-(methylimino)ethyl]-4-oxohepta-2,5-dienoic anilide (**9**), N, N,-dimethyl-N'-phenyl oxamide (**10**) and N,N-dimethyl-N'-phenylurea (**11**). In addition to the last two products, oxanilide and N-methyl-N'-phenyl oxamide are obtained, when the irradiation is carried out in acetonitrile. 6-Methyl-2-[1-(methylimino)ethyl]-4-oxohepta-2,5-dienoic anilide, oxanilide and N-methyl-N'-phenyl oxamide are formed as a result of hydroxyphenazone photolysis in acetone. The degradation mechanism is discussed.

+ 42. Mitt.: Photo- und Strahlenchemische Studien, 41. Mitt.: J. Reisch, R. Ulbrich und G. Reisch, Dtsch. Apoth. Ztg. 120, 2385 (1980).

++ Teilergebnisse der Dissertation M. Abdel-Khalek, Münster 1980.

Die Photochemie der Pyrazolone und Dioxypyrazolidine beschäftigt uns seit Jahren. Die vielseitige Reaktionsbereitschaft dieser Moleküle ist z.T. auf die relativ geringe Bindungsenergie der N-N-Bindung zurückzuführen. Sie wird bereits durch Tageslicht gespalten und geht in einem Primärprozeß in Diradikale über. Einigen Befunden am Phenazon, Aminophenazon (**1a**) und dessen Abkömmlingen nach zu schließen, stabilisieren sich die Diradikale sekundär zu (intermediären) Aziridinonen ( $\alpha$ -Lactamen) (**2c**, R=H, NHR'), die in einer für diese Stoffgruppe charakteristischen Weise weiterreagieren. Anderen Ergebnissen nach zu urteilen, sollten bestimmte Reaktionsketten direkt von den Diradikalen (**2a**  $\leftrightarrow$  **2b**) ausgehen, doch fehlen hier im Gegensatz zur Aziridinon Zwischenstufe experimentelle Beweise. In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die Primärprodukte durch Kombination mit Lösungsmittelradikalen abzufangen.

### Bestrahlung von Aminophenazon in acetonischer Lösung

Aceton ist – photochemisch gesehen – ein Triplettensensibilisator, und kann daneben gemäß **3**  $\rightarrow$  **4+5** reagieren<sup>1)</sup>. Die Produkte gehen Additionsreaktionen ein; das Ketylradikal (**4**) verursacht Wasserstoffübertragungen. Dieses Verhalten sollte Aceton befähigen, im Bestrahlungsverlauf mit Primärprodukten von **1a** zu reagieren und diese abzufangen.

Bei Vorversuchen verfärbte sich eine zwei Monate dem Tageslicht ausgesetzte **1a**-Lösung allmählich rot; dc waren eine Reihe von Photoprodukten zu erkennen. Eine unter Lichtschutz aufbewahrte Lösung veränderte sich nicht. Um die Photoprodukte in einer zur Analytik ausreichenden Menge zu erhalten, wurde **1a** in Aceton dem Licht einer UV-Strahlungsquelle ausgesetzt. Farbe und Zusammensetzung (dc-geprüft) entsprachen den Befunden des Vorversuchs. Aus dem Reaktionsansatz konnten 2-(1-Methylimino-ethyl)-4-oxo-pent-2-ensäureanilid (**7**) und 6-Methyl-2-(1-methyl-imino-ethyl)-4-oxo-hepta-2,5-diensäureanilid (**9**) isoliert werden. Wie der regelmäßigen dc-Kontrolle des Reaktionsablaufs zu entnehmen war, ist **9** ein Folgeprodukt des Hauptprodukts **7**. Daneben ließen sich N,N-Dimethyl-N'-phenyloxamid (**10**) und N,N-Dimethyl-N'-phenylharnstoff (**11**) gewinnen.

### Bestrahlung von 4-Hydroxyphenazon in acetonischer Lösung

Wie früher beobachtet, läßt sich in belichteten wäßrigen **1a**-Lösungen 4-Hydroxyphenazon (**1b**) nachweisen<sup>2-4)</sup>. In Wasser verhält sich **1b** **1a** analog; **1b** könnte demnach als Intermediär- oder Nebenprodukt beim Photoabbau von 4-Aminophenazon-Derivaten eine Rolle spielen. In diesem Zusammenhang interessierte die Photochemie von **1b** in Aceton. In diesem Lösungsmittel liegt das zur Tautomerie befähigte Molekül in der Enolform **1b** vor<sup>5)</sup>.

Aus dem gelblichen Bestrahlungsansatz konnten **9**, Oxanilid (**12**) und N-Methyl-N'-phenyloxamid (**13**) gewonnen werden. In gewisser Weise ließen sich somit die an wäßrigen Lösungen erhaltenen Befunde in Aceton bestätigen, denn **9** ist gemeinsames Photoprodukt von **1a** und **1b**.

## Bestrahlung von Aminophenazon in acetonitrilischer Lösung

Als zweites polares aprotisches Lösungsmittel wurde Acetonitril gewählt, dessen photochemisches Verhalten bekannt ist<sup>6)</sup> und erwarten ließ, daß es weder als Sensibilisator noch als Reaktionspartner eingreifen konnte.

Dies bestätigte das Produktgemisch des schwach gelb gefärbten Bestrahlungsansatzes, aus dem sich – im Gegensatz zur acetonischen Lösung – dc neben reichlich unveränderten **1a** zwar mehrere Produkte nachweisen ließen, doch waren diese überwiegend in geringen Mengen entstanden. **1a** ist in Acetonitril stabiler als in Aceton. Im einzelnen konnten aus dem Reaktionsansatz **10**, **11**, **12**, **13** isoliert werden. Hinsichtlich der Produktbildung verläuft der Photoabbau von **1a** in Acetonitril weitgehend wie in Benzol<sup>7)</sup>, wobei letzteres allerdings als Triplettensensibilisator fungieren kann.

## Diskussion der Ergebnisse

Wie angenommen wird, werden alle photochemischen Reaktionen organischer Moleküle durch die Erzeugung von Primärprodukten kontrolliert, die den Charakter von Diradikalen haben<sup>8)</sup>. Bei fünfgliedrigen Heterocyclen vermögen sich diese durch homolytische Spaltung gebildeten Diradikale – zumindest intermediär – zu Dreiringverbindungen zu stabilisieren<sup>9-11)</sup>. Beide Spezies können vom Solvens angegriffen werden und Folgeprodukte entwickeln, die zum Teil selbst instabil sind und weiter fragmentieren<sup>12)</sup>.

Physikalischen Messungen zufolge erreicht das 4-Pyrazolin-3-on-Molekül nach Absorption eines Lichtquants durch einen ( $n \rightarrow \pi^*$ )-Übergang den angeregten Singulett-Zustand<sup>13-15)</sup>. Dieser Prozeß ändert nicht nur die Elektronenverteilung in der Carbonylgruppe, sondern erhöht auch die  $\pi$ -Ladung an den beiden Stickstoffatomen; dies kann in der mobilen Phase schließlich zur Ringspaltung zwischen den genannten Atomen führen.

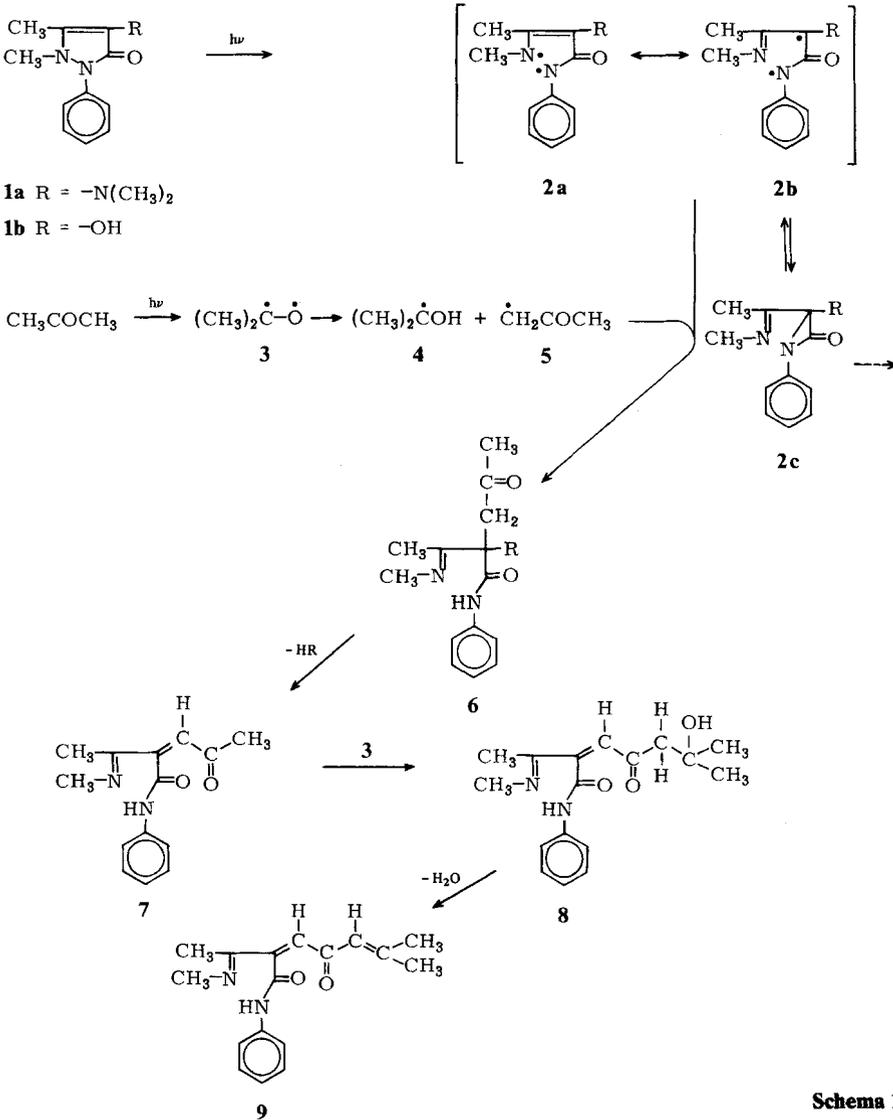
Ein Vergleich der Energieverteilung des terrestrischen Lichtes mit den Bindungsenergien in **1a**-Molekül zeigt, daß eine Reihe von Bindungen im Molekül photochemisch angegriffen werden können. Die N–N-Bindung kann als instabilste Stelle des Moleküls angesehen werden, stabiler sind die N–CO-, C–CO-, C=C→C–C und C–N-Bindungen. Wie die vorliegenden und früheren Untersuchungen<sup>14,16,17)</sup> zeigten, fallen bei der Photolyse von 4-Pyrazolinonen Produkte an, aus denen sich die Spaltung jeder der erwähnten Bindungen beweisen läßt<sup>14)</sup>. Gestützt werden die experimentellen Befunde durch Ergebnisse, die mit CNDO/S Berechnungen erhalten wurden<sup>18)</sup>.

Durch die N–N- $\beta$ -Spaltung in **1** wird das Diradikal **2a**  $\leftrightarrow$  **2b** erzeugt, das sich in valenzisomeren Zwischenstufen z.B. zum  $\alpha$ -Lactam **2c** stabilisieren kann. Schema 1 beschreibt den photochemischen Zerfall von **1a**. Das (nichtisolierte) Zwischenprodukt **6** entsteht offensichtlich durch Reaktion des Diradikals **2b** mit dem Lösungsmittel; **9** durch Reaktion von **7** mit **3**, wobei **8** ebenfalls nicht faßbar war. Ähnliche Lichtreaktionen in Gegenwart von Aceton sind bekannt<sup>19-22)</sup>.

Die Bildung von **7** läßt sich durch Abspaltung von Dimethylamin – das im Photolyseansatz nachweisbar ist – aus **6** ( $R = -N(\text{Me})_2$ ) erklären. **7** reagiert mit **3** unter Wasserstoffabstraktion analog<sup>23)</sup> zum (nicht isolierten) Addukt **8**, das sich schließlich zu **9**

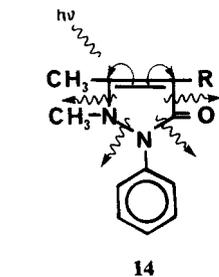
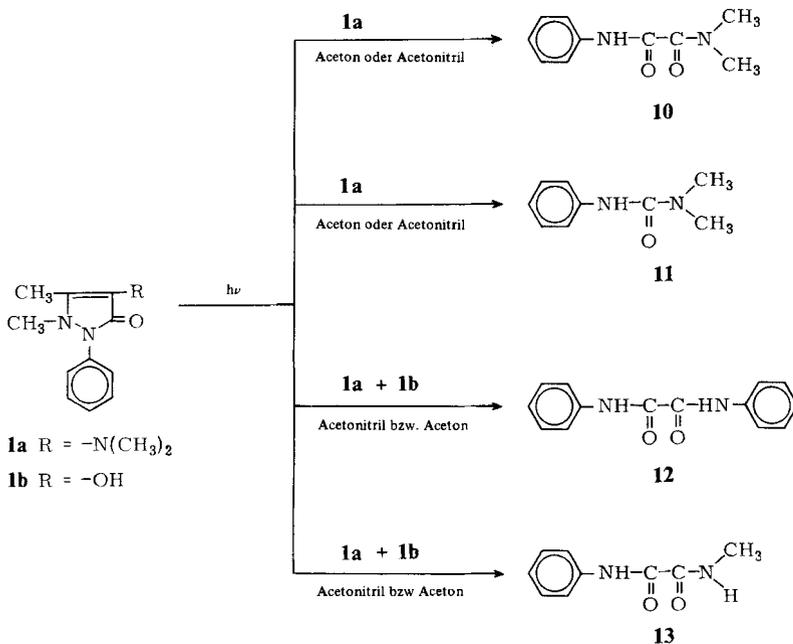
stabilisiert. Auslösendes Moment für das Auftreten von **10** und **11** ist eine Homolyse von Zwischenprodukten, bei der Oxanilyl- bzw. Phenylcarbamoyl-Radikale hervorgerufen werden, die durch Kombination mit Dimethylaminyl-Radikalen die beiden Verbindungen liefern.

**1b** reagiert **1a** entsprechend (Schema 1). Das Zwischenprodukt **6** (R = OH) geht hier unter Wasserabspaltung in das gemeinsame Schlüsselprodukt **7** über, das in bekannter Weise weiterreagiert. Die Bildung der Fragmentierungsprodukte **13** und **14** aus **1b** läßt sich durch Homolyse der N-N, C-CO- und C-N-Bindungen erklären.



Schema 1

Bei der Bestrahlung von **1a** in Acetonitril konnten nur die Fragmentierungsprodukte **10–14** isoliert werden (Schema 2), was eigentlich für die Möglichkeit einer (teilweisen) Rekombination von **2a** spricht.



Schema 2

R = -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> oder -OH

[Ph 686.1]

### Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>16)</sup>.

Fließmittel (FM): I Ether-Ethylacetat (1:1); II Chloroform-Aceton (2:1); III Chloroform-Aceton (10:1); IV Benzol-Ethylacetat (1:1).

### 1) Photolyse des Aminophenazons in Aceton

7,5 g (0,21 mol) **1a** wurden in 150 ml Aceton 145 h bestrahlt. Während dieser Zeit hatte sich **1a** in die vier Hauptprodukte **9**, **10**, **11** u. **7** und einige (nicht isolierte) Nebenprodukte umgewandelt (DC, FM II). Das Photolysat wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand sc. SC: 300 g Kieselgel, FM II, Vorlauf: 300 ml, Fraktionen: 25 ml. Die Fraktionen 40–65 enthielten ein Gemisch aus **9**, **10** und **11**. Durch Umkristallisieren aus wenig Benzol ließ sich **6** gewinnen. Das Filtrat wurde durch präp. DC weiter aufgetrennt (Kieselgel, FM III). Die Fraktionen 70–95 enthielten **7**, das durch präp. DC von Nebenprodukten befreit wurde (Kieselgel, FM III).

#### 6-Methyl-2-(1-methylimino-ethyl)-4-oxo-hepta-2,5-diensäure-anilid (**9**)

Schmp. 133–134° (Benzol/Petrolether), gelbe Kristalle. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (284,36) Ber.: C 71,9 H 7,10 N 9,9; Gef. C 71,4 H 7,04 N 9,2. Mol.-Masse 284 (ms). – IR (KBr): 3280 (NH), 1675 (α, β unges. CO), 1650 (α, β unges. HN), 1630 (CONH-), 1600 (Arom.), 1545 cm<sup>-1</sup> (CONH-). – UV (Methanol): λ max (log ε) = 249 (4.16), 348 nm (3.70). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.7 (br. s; NH), 7.7–7.1 (m; 5H arom.), 6.0 (s; CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.1 (s; (CH-CO)), 3.3 (s; CH<sub>3</sub>-N=C), 2.1 (d, J = 2 Hz; tr-CH<sub>3</sub>-C=CH), 1.9 (d, J = 1 Hz cis-CH<sub>3</sub>-C=CH). – MS (70 eV) m/e = 284 (3 % M<sup>+</sup>); 165 (100 %), 150 (20 %) 124 (25 %).

#### N,N-Dimethyl-N'-phenyloxamid (**10**)

Schmp. 106–108° (Ether). C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (192,22) Ber.: C 62,6 H 6,30 N 14,6; Gef.: C 62,8 H 6,53 N 14,2. Mol.-Masse 192 (ms). – <sup>1</sup>HMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.5 (br. s; NH), 7.6–7.1 (m, 5 H arom.), 3.5 (s; tr.-CH<sub>3</sub>-N), 3.0 (s; cis-CH<sub>3</sub>-N).

Synthese: In 4,2 g (0,023 mol) Oxanilylchlorid<sup>24</sup>), 3,5 ml (0,023 mol) Triethylamin und 20 ml Methylenchlorid wurde Dimethylamin eingeleitet. Reinigung durch präp. DC (Kieselgel, FM III). Das Produkt ist mit **7** (Misch.-Schmp., IR) identisch.

#### N,N-Dimethyl-N'-phenylharnstoff (**11**)

Schmp. 129–131° (Benzol) (Lit.<sup>25</sup>) 127,5–128°. Identisch mit authentischem Material (Misch.-Schmp., IR).

#### 2-(1-Methylimino-ethyl)-4-oxo-pent-2-ensäure-anilid (**7**)

Schmp. 118–122° (Benzol/Petrolether), gelbe Kristalle C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (244,30) Ber.: C 68,9 H 6,61 N 11,5; Gef.: C 68,6 H 6,65 N 11,1. Mol.-Masse 244 (ms). – IR (KBr): 3280 (NH), 1675 (α, β-unges. CO) 1650 (α, β-unges. HN=) 1635 cm<sup>-1</sup> (CONH-). – UV (Methanol): λmax (log ε) = 239 (4.27) 322 (4.18). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.7 (br. s; NH), 7.6–6.9 (m; 5 H arom.), 5.1 (s; CH-CO), 3.4 (s; CH<sub>3</sub>-N=C), 2.2 (s; CH<sub>3</sub>-CO), 1.6 (s; CH<sub>3</sub>-C=N-). – MS (70 eV) m/e = 244 (20 % M<sup>+</sup>), 165 (20 %), 150 (2 %), 125 (100 %), 124 (70 %).

### 2) Photolyse des 4-Hydroxyphenazons in Aceton

4,0 g (0,09 mol) **1b** wurden in 200 ml Aceton 145 h bestrahlt. Während dieser Zeit hatte sich **1b** in die drei Hauptprodukte **9**, **12** u. **13** und einige (nicht isolierte) Nebenprodukte umgewandelt (DC, FM III). Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde durch präp. DC (Kieselgel, FM III) aufgetrennt.

#### Oxanilid (**12**)

Schmp. 249–251° (Benzol) (Lit.<sup>26</sup>) 247,5°. Identifiziert mit authentischem Material (Misch.-Schmp., IR).

*N*-Methyl-*N'*-phenyloxamid (**13**)

Schmp. 185° (Benzol) (Lit.<sup>27</sup> 185°). Identifiziert mit authentischem Material (Misch.-Schmp., IR).

**3) Photolyse des Aminophenazons in Acetonitril**

6,0 g (0,13 mol) **1a** wurden in 200 ml Acetonitril 140 h bestrahlt, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand durch präp. DC (Kieselgel, FM IV) aufgetrennt. Die vier Photoprodukte **10**, **11**, **12** und **13** wurden durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert (Misch.-Schmp., IR).

**Literatur**

- 1 H. Zeldes und R. Livingston, *J. Chem. Phys.* **45**, 1946 (1966).
- 2 J. Reisch und A. Fitzek, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4513.
- 3 J. Reisch und A. Fitzek, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 271.
- 4 M. Jankova, *Farmatsiya (Sofia)* **31**, 8 (1982); *C.A.* **96**, 168808a (1982).
- 5 J. Petrova, M. Jankova und L. Jankov, *Pharmazie* **24**, 391 (1969).
- 6 P. Svejda und D. H. Volman, *J. Phys. Chem.* **74**, 1872 (1970).
- 7 J. Reisch, *Pharmazie* **21**, 183 (1966).
- 8 W. G. Dauben, L. Salem und N. J. Turro, *Acc. Chem. Res.* **8**, 41 (1975).
- 9 H. Giezendanner, H. J. Rosenkranz, H. J. Hansen und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2588 (1973).
- 10 H. G. Aurich und G. Blinne, *Chem. Ber.* **107**, 13 (1974).
- 11 J. Rokach und P. Hamel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 786.
- 12 J. Reisch, *Gyógyszerészet* **19**, 81 (1975): Zusammenfassung früherer Publikationen.
- 13 E. Poquet, H. Cardy, M. Chaillet und A. Dargelos, *Actual. Chim.* **1975**, 37.
- 14 J. Reisch, *Gyógyszerészet* **23**, 401 (1979): Zusammenfassung früherer Publikationen.
- 15 H. Cardy und E. Poquet, *Tetrahedron* **37**, 2279 (1981).
- 16 J. Reisch und M. Abdel-Khalek, *Z. Naturforsch.* **34b**, 1331 (1979).
- 17 J. Reisch und M. Abdel-Khalek, Publikation in Vorbereitung.
- 18 Dissertation *H. Cardy*, Bordeaux 1975.
- 19 H. H. Stechl, *Chem. Ber.* **97**, 2681 (1964).
- 20 R. Srinivasan und K. A. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3765 (1966).
- 21 W. Reusch, *J. Org. Chem.* **27**, 1882 (1962).
- 22 R. Ghaffari-Tabrizi und P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1029 (1982).
- 23 T. Matsuura, Y. Ito und I. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **46**, 3805 (1973).
- 24 I. G. Farben AG (Erf. J. Haller), *D.R.P.* 463, 140 (5. Juli 1928); *C.A.* **22**, 4129 (1928).
- 25 D. Crosby und C. Niemann, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 4458 (1954).
- 26 W. R. Edwards und W. M. Henley, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 3587 (1953).
- 27 A. G. Richardson, J. S. Pierce und E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4011 (1952).