

## AMINOMETHINYLIERUNG H-AKTIVER VERBINDUNGEN IN DER REIHE ANALGETISCHER WIRKSTOFFE

A. KREUTZBERGER\* und E. KREUTZBERGER

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und Institut für Pharmazie  
der Freien Universität Berlin

(Received in Germany 31 May 1974; Received in the UK for publication 15 August 1974)

**Zusammenfassung**—Unter elektrophilem Eingriff des s-Triazins (1) in die aktive Methylengruppe von 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (2) erfolgt Aminomethinylierung von 2 unter Bildung von 3-Methyl-1-phenyl-4-aminomethylen-pyrazolon-(5) (4). Aus der weiteren Umsetzung von 4 mit 2 erklärt sich die Bildung von 4,4'-Methenyl-bis[3-methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5)] (5). Analog reagiert 1-Phenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) (6) mit 1 unter Bildung von 1-Phenyl-4-aminomethylen-pyrazolidin-dion-(3,5) (7). Aus der Umsetzung von 2-Amino-indan (8) mit 1 resultiert das N,N'-Bis-indanyl-formamidin (9).

**Abstract**—Electrophilic attack of the active methylene group in 3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone (2) by s-triazine (1) leads to aminomethinylation of 2 with formation of 3-methyl-1-phenyl-4-aminomethylene-5-pyrazolone (4). Subsequent interaction of 4 with 2 explains the formation of 4,4'-methenyl-bis-[3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone (5). 1-Phenyl-3,5-pyrazolidinedione (6) reacts analogously with 1 forming 1-phenyl-4-aminomethylene-3,5-pyrazolidinedione (7). N,N'-Bis-indanyl-formamidine (9) results from the interaction of 2-amino-indane (8) with 1.

Durch den elektrophilen Eingriff des s-Triazins (1) in H-aktive Gruppierungen kann sowohl mit offenkettigen aktiven Methylenverbindungen, wie Phenyl-essigsäurederivaten<sup>1</sup> oder Aminoacetonitrilen,<sup>2</sup> als auch mit entsprechenden cyclischen Strukturtypen, wie Fluorenderivaten,<sup>3</sup> die Aminomethinylierungsreaktion initiiert werden. Insbesondere hat sich diesem Reaktionstyp vor kurzem in der Klasse der cyclischen aktiven Methylenverbindungen das Pyrazolonringsystem als zugänglich erwiesen.<sup>4</sup> Insofern dieser Reaktionsschritt zu Produkten mit auffallender analgetischer Wirksamkeit geführt hat,<sup>4</sup> ist nunmehr eine Untersuchung des Anwendungsbereiches dieses Reaktionstyps und der mit diesem erzielbaren Wirksamkeit angestrebt worden.

In Verfolg dieses Forschungsziels ist das als Vorstufe<sup>5</sup> des analgetisch wirksamen Antipyrens fungierende 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (2) in den Kreis der Untersuchungen einbezogen worden. Als Ergebnis der Umsetzung von 2 mit s-Triazin (1) resultierten zwei Verbindungen, die als 3 - Methyl - 1 - phenyl - 4 - aminomethylen - pyrazolon - (5) (4) und als mit der tautomeren Form 5a im Gleichgewicht stehendes 4,4' - Methenyl - bis - [3 - methyl - 1 - phenyl - pyrazolon - (5)] (5) identifiziert werden konnten. Strukturbeweise für 4<sup>6</sup> und 5<sup>7-9</sup> ergeben sich aus Gegensynthesen.

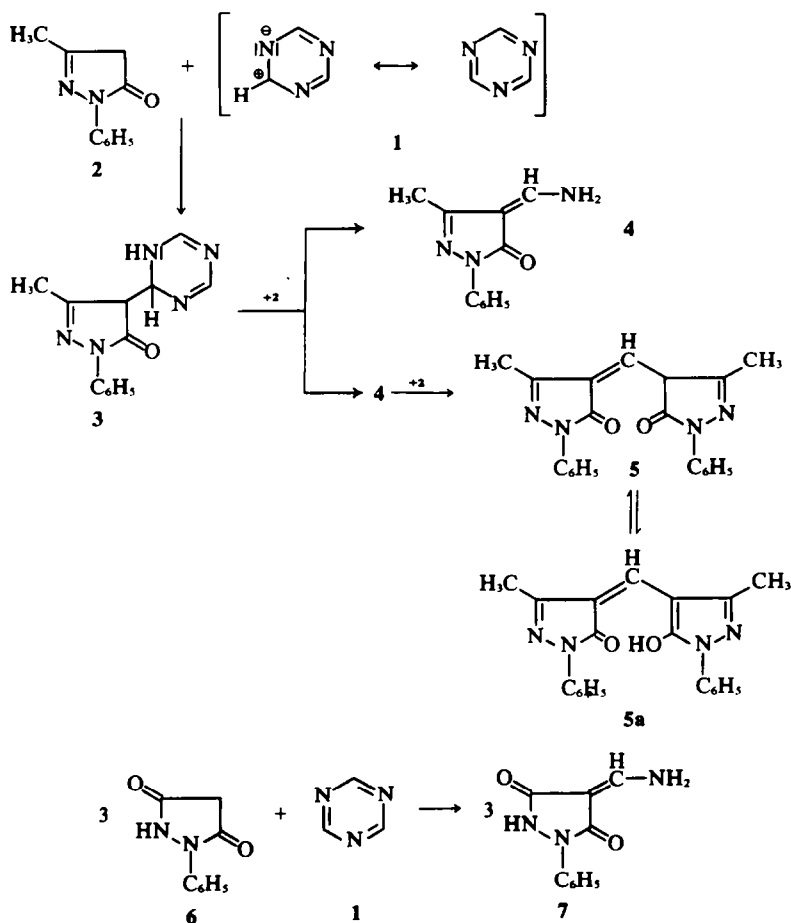
Als Initialschritt des Reaktionsgeschehens ist der elektrophile Eingriff von 1 in die Carbanionstruktur der 4-Stellung in 2 unter Ausbildung des Zwischenproduktes 3 zu betrachten. Infolge des Vorhandenseins dreier gleichwertiger Partialstrukturen in 1 kann sich dieser Schritt noch zweimal wiederholen, wobei sich unter Spaltung des s-Triazinringes das aminomethinylierte Produkt 4

bildet. In einem Folgeschritt setzt sich ein Anteil von 4 mit intakter Ausgangskomponente 2 zu 5 um.

Auffallend ist der analgetische Effekt, den 4 und 5 auszuüben vermögen. So bewirkt im Essigsäure-Writhing-Test in einer Dosierung von 215 mg/kg 4 eine Verringerung der Häufigkeit der Schmerzreaktion um 92%, 5 eine solche um 87%. Beide Substanzen weisen einen deutlichen entzündungshemmenden Effekt auf. Am Carrageenin-Rattenpfotenödem bewirkt in einer Dosis von 100 mg/kg 4 eine Abnahme der entzündlichen Schwellung um 38%, während der entsprechende Wert für 5 bei 23% liegt. Bemerkenswert ist ferner die hypothermische Wirkung von 4. Nach intraperitonealer Applikation vermag es bei der Maus in einer Dosierung von 215 mg/kg eine mit Acetylsalicylsäure (1-6°) vergleichbare Temperatursenkung um 1-5° herbeizuführen.

Aufgrund der engen strukturellen Beziehungen zu den Pyrazolonen war auch von dem Pyrazolidin-dion-(3,5)-system Reaktionsbereitschaft mit s-Triazin (1) zu erwarten. Als Modellsubstanz wurde zur Klärung dieser Fragestellung das 1-Phenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) (6), das als solches oder in Derivatform als Analgetikum zu fungieren vermag,<sup>10,11</sup> herangezogen. Als Endprodukt der Umsetzung von 6 mit 1 wurde das 1 - Phenyl - 4 - aminomethylen - pyrazolidin - dion - (3,5) (7) erhalten, dessen Struktur durch eine Umsetzung von 6 mit Formamid beinhaltende Gegensynthese bewiesen werden konnte.

Das durch die Aminomethinylierungsreaktion entstandene pharmakologische Bild lässt sich dahingehend zusammenfassen, dass 7 im Essigsäure-Writhing-Test bei einer Dosis von 215 mg/kg zu einer Abnahme der



Häufigkeit der Schmerzreaktion um 43%, durch dieselbe Dosierung und intraperitoneale Applikation bei der Maus zu einer Temperaturniedrigung um 0.7° und am Rattenpfotenödem unter Anwendung einer Dosis von 12.7 mg/kg einer Reduzierung der entzündlichen Schwellung um 14% führt.

Da der elektrophile Eingriff des s-Triazins (1) auch in Aminogruppen bestimmter Strukturtypen, wie Cyanamid,<sup>12</sup> Amino-1,3,4-thiodiazolen<sup>13</sup> und Amino-thiazolen,<sup>14</sup> möglich ist, war eine Untersuchung entsprechender analgetischer Wirkstoffe naheliegend. Es hat bereits gezeigt werden können, dass das durch Aminomethinylierung des 4-Amino-antipyryns erhältliche N,N'-Bis-antipyryl-formamidin markante analgetische Wirkungseffekte auszulösen vermag.<sup>4</sup>

In Anlehnung an diesen Reaktionstyp wurde nun das bereits durch seine analgetische Wirksamkeit bekannte 2-Amino-indan<sup>15</sup> (8) eingesetzt. Aus der Umstetzung von 8

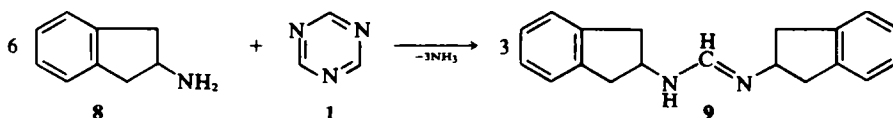
mit 1 ist das N,N'-Bis-indanyl-formamidin (9) hervorgegangen.

Dem Fonds der chemischen Industrie, Frankfurt am Main, danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

**Physikalische Messungen.** Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Presslingen mit einem Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457. Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

**4,4' - Methenyl - bis - [3 - methyl - 1 - phenyl - pyrazolon - (5)]** (5). Zu der aus 26.1 g (0.15 Mol) 3 - Methyl - 1 - phenyl - pyrazolon - (5) (2) und 190 ml absol. Äthanol unter Erwärmen entstandenen klaren orangefarbenen Lösung werden 12 g (0.15 Mol) s-Triazin (1) in 40 ml absol. Äthanol zugefügt. Nach 0.5 stdg. Erhitzen des Reaktionsgemisches am Rückfluss entsteht eine klare rote Lösung, aus der nach Zugabe von 7.5 ml konz. Essigsäure ein



orangefarbener Niederschlag ausfällt. Nach Abfiltrieren (Filtrat A) und Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  werden durch Umkristallisieren aus Essigester orangefarbene Nadeln vom Schmp. 181–182° erhalten. Ausbeute: 12.9 g (48% d.Th.).  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$  (358.4) Ber. C, 70.37; H, 5.06; N, 15.63; Gef. C, 70.60; H, 5.30; N, 15.84. IR: 3500 (OH-Valenz); 1629 (C=N-Valenz); 1595, 1560, 1495, 1460 (CH=CH-Valenz); 1385 (C-CH<sub>3</sub>-Valenz); 1371, 1335 (C-N-Valenz); 1050/cm (OH).<sup>17</sup>

3 - Methyl - 1 - phenyl - 4 - aminomethylen - pyrazolidin - (5) (4). Beim Einengen des in der vorhergehenden Reaktion erhaltenen Filtrats A i. Vak. fällt ein hellroter Niederschlag aus, der durch Umkristallisieren aus Essigester Nadeln vom Schmp. 155–156° liefert. Ausbeute: 13.7 g (45.5% d.Th.).  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$  (201.2) Ber. C, 65.67; H, 5.51; N, 20.88; Gef. C, 65.67; H, 5.55; N, 20.84. IR: 3340, 3130 (NH-Valenz); 1670 (NH-Deformation); 1595, 1552, 1495 (C=C-Valenz) 1350, 1320/cm (C-N-Valenz).

1 - Phenyl - 4 - aminomethylen - pyrazolidin - dion - (3,5) (7). \* Aus s-Triazin. In eine Suspension von 17.6 g (0.1 Mol) 1 - Phenyl - pyrazolidin - dion - (3,5) (6) in 170 ml absol. Äthanol werden 8.1 g (0.1 Mol) s-Triazin (1), gelöst in 25 ml absol. Äthanol, eingetragen. Das orangefarbene Reaktionsgemisch wird 5 h am Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 2 tägigen Stehen werden die feinen Nadeln abgesaugt und über  $\text{CaCl}_2$  12 h getrocknet. Unter Zusatz von Aktivkohle wird aus Methanol umkristallisiert; orangefarbene Nadeln vom Schmp. 221–222°. Ausbeute: 13.8 g (67.9% d.Th.).  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$  (203.2) Ber. C, 59.10; H, 4.46; N, 20.68; Gef. C, 59.28; H, 4.46; N, 20.72. IR: 3550 (OH-Valenz); 3410, 3210 (NH-Valenz); 2810 (=CH-Valenz); 1740, 1660 (C=O-Valenz); 1610, 1570, 1510 (C=C-Valenz); 1460/cm (C=N-Valenz).

\* Aus Formamid. Die Durch Eintragen von 30 ml Formamid in 8.8 g (0.05 Mol) 1-Phenyl-pyrazolidin-dion-(3,5) (6) erhaltene gelborange Suspension wird 1 h auf dem Ölbad bei 190–200° erhitzt. Der beim Abkühlen nach Anreiben auskristallisierende Niederschlag wird abgesaugt, auf einer Tonplatte abgedrückt und in Methanol unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert; orange Nadeln vom Schmp. 221–222°, die sich aufgrund ihres Mischschmp. mit einer aus 6 und 1 dargestellten Substanz als identisch erweisen. Ausbeute 1.3 g (12.8% d.Th.).

N,N-Bis-indanyl-formamidin (9). Zu der durch Erhitzen er-

haltenen klaren Lösung von 10.8 g (0.02 Mol) 2-Amino-indanhydrochlorid (8) in 150 ml absol. Äthanol werden 6.4 g (0.08 Mol) s-Triazin (1) in 15 ml absol. Äthanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h am Rückfluss auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 2 stdg. Stehen unter Kühlung beginnt eine farblose Festsubstanz auszukristallisieren. Nach Einengen des Reaktionsgemisches i. Vak. auf 10 ml und 10 täg. Stehen unter Kühlung vermehrt sich die Menge des Niederschlages, der nach Trocknen über  $\text{CaCl}_2$  und Umkristallisieren aus Methanol weisse Plättchen vom Schmp. 184–185° liefert. Ausbeute 4.5 g (46.7 d. Th.).  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\cdot\text{HCl}$  (312.9) Ber. C, 72.95; H, 6.76; Cl, 11.33; N, 8.96; Gef. C, 73.25; H, 6.93; Cl, 12.61; N 8.83. IR: 3480, 3180 (NH-Valenz); 2940, 2850 (CH-Valenz); 1695 (C=N-Valenz); 1590, 1555, 1475 (C=C-Valenz); 1355, 1348, 1315/cm (C-N-Valenz).

## LITERATUR

- <sup>1</sup>A. Kreutzberger und D. Abel, *Arch. Pharmac.* **302**, 362 (1969)
- <sup>2</sup>A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Chemiker-Ztg.* **96**, 111 (1972)
- <sup>3</sup>A. Kreutzberger und D. Abel, *Arch. Pharmac.* **303**, 107 (1970)
- <sup>4</sup>A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Ibid.* **307**, 836 (1974)
- <sup>5</sup>L. Knorr, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **16**, 2597 (1883)
- <sup>6</sup>B. A. Porai-Koshits und I. Y. Kvitko, *Zh. Obshch. Khim.* **34**, 2999 (1964)
- <sup>7</sup>B. Schiedt, *J. prakt. Chem.* [2] **157**, 203 (1941)
- <sup>8</sup>L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **238**, 137 (1884)
- <sup>9</sup>L. Claisen, *Liebigs Ann. Chem.* **297**, 1 (1897)
- <sup>10</sup>G. Wilhelmi, *Schweiz. med. Wschr.* **80**, 936 (1950)
- <sup>11</sup>J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr und E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* **36**, 75 (1953)
- <sup>12</sup>A. Kreutzberger, *Tetrahedron* (London) **28**, 4877 (1972)
- <sup>13</sup>A. Kreutzberger und M. U. Uzbek, *Arch. Pharmac.* **306**, 28 (1973)
- <sup>14</sup>A. Kreutzberger, B. Meyer und A. Gürsoy, *Chemiker-Ztg.* **98**, 160 (1974)
- <sup>15</sup>F. E. D'Amour und D. J. Smith, *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* **72**, 74 (1941)
- <sup>16</sup>L. B. Witkin, C. F. Huebner, F. Galdi, E. O'Keefe, P. Spitaletta und A. J. Plummer, *Ibid.* **133**, 400 (1961)
- <sup>17</sup>A. V. Stuart und G. B. B. M. Sutherland, *J. chem. Physics* **24**, 559 (1956)