

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 89–91 (1985)

Herbizide, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

## Die Aminomethinylierung im System der 1-(Alkylphenyl)-2-pyrazolin-5-one

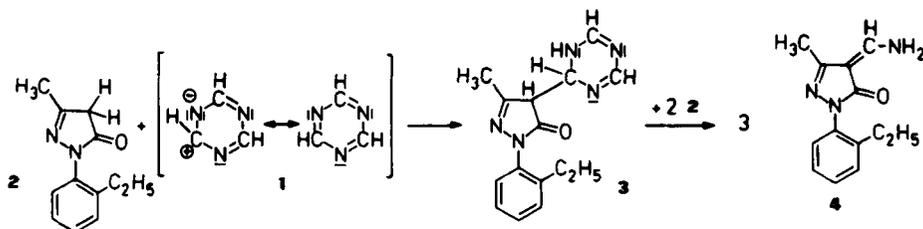
## Herbicides, V: Aminomethinylation of 1-(Alkylphenyl)-2-pyrazolin-5-ones

Alfred Kreuzberger<sup>\*)\*\*\*)</sup> und Karl Kolter<sup>\*\*\*)</sup>

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstr. 21, D-6500 Mainz  
Eingegangen am 13. August 1984

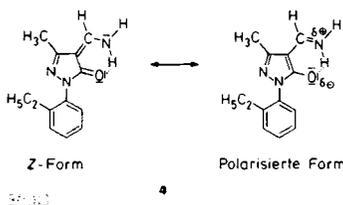
Die mit Hilfe von s-Triazin (**1**) durchführbare Aminomethinylierungsreaktion<sup>2)</sup> hat in jüngster Zeit bei ihrer Anwendung auf Cyanamid zu neuen Wirkstoffen geführt, von denen das 4-(p-Chlorphenyl)-1-cyanaminomethylen-4-hydroxypiperidin durch seine antimykotische Wirkung besonders auffällt<sup>3)</sup>. Es hat sich zeigen lassen, daß **1** auch auf 5-Oxo-2-pyrazolin-3-carbonsäurederivate aminomethinylierend einwirkt. Unter den durch diese Umsetzung neu entwickelten Wirkstoffen zeichnet sich besonders der 4-Aminomethylen-5-oxo-1-phenyl-2-pyrazolin-3-carbonsäurethylester durch antivirale, entzündungshemmende, temperatursenkende und antimykotische Wirkung aus<sup>4)</sup>. Es wurde nunmehr angestrebt, den Anwendungsbereich dieser Umsetzung näher festzulegen.

Unter Einbeziehung von 1-(Alkylphenyl)-2-pyrazolin-5-onen in unsere Untersuchungen erschien es sinnvoll, an 1-(2-Ethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (**2**) die Umsetzungsbedingungen festzulegen. Hierbei zeigte sich, daß bereits bei Raumtemperatur zwischen **1** und **2** Umsetzung unter Bildung von 4-Aminomethylen-1-(2-ethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (**4**) eintritt. Die Bildung von **4** erklärt sich aus einem elektrophilen Angriff von **1** auf die aktive Methylengruppe von **2**. Von einzelnen in Nachfolgeschritten durchlaufenen Intermediärstufen ist hier **3** wiedergegeben.



In die verschiedenen Isomeriemöglichkeiten an **4** gewährt die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie Einblick. Das in [D<sub>6</sub>]DMSO aufgenommene Spektrum weist 2 breite Singulets bei δ = 8 und 8,43–9,35 ppm auf, die dem Methinproton und zwei an Heteroatome gebundenen Protonen entsprechen. Das stark verbreiterte Signal des Methinprotons, das nach Zugabe von D<sub>2</sub>O als scharfes Singulett beobachtet wird, weist auf eine Kopplung mit den Protonen des benachbarten Stickstoffatoms hin. Da das fast symmetrische Singulett bei δ = 8,43–9,35 ppm zusammen mit dem Integral von zwei Protonen auf die Gegenwart einer

externen  $\text{NH}_2$ -Gruppe hinweist und ferner kein Signal auftritt, das einem Proton an C-4 zuzuordnen wäre, sind Iminomethylenformen auszuschließen und **4** ist als Enamin anzusprechen. Dennoch gibt dieses Spektrum keinen Aufschluß über die Stellung der Substituenten an der exocyclischen  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung. Dies wurde jedoch möglich durch ein in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommenes  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4**, in dem die Kopplungseffekte deutlicher zutage treten. Das Methinproton erscheint nunmehr als Triplett bei  $\delta = 6,47$  ppm und die Aminogruppe als breites, angespaltenes Dublett zwischen 8.25 und 9.20 ppm. Auffallenderweise wandelt sich das Triplett des Methinprotons nach Temperatursenkung auf ca.  $-10^\circ$  in ein Doppeldublett gleicher Breite um. Dieser Vorgang findet eine Erklärung in der Ausbildung einer Wasserstoffbrücke. Während eine solche bei tiefen Temperaturen durchaus stabil ist, kann sie durch Wärmeeinwirkung gespalten werden. Die Ausbildung eines Doppeldubletts läßt den Schluß zu, daß das Methinproton mit zwei infolge einer Wasserstoffbrückenbindung der Z-Form zur Carbonylgruppe untereinander nicht magnetisch äquivalenten Protonen am Stickstoffatom koppelt. Eine hierdurch bedingte Polarisierung des Moleküls wird durch Wärmeeinwirkung verringert und geht mit einer Schwächung der Wasserstoffbrückenbindung einher. Eine stärkere Rotation um die C-N-Bindung hat eine größere magnetische Äquivalenz der Protonen am exocyclischen Stickstoffatom und somit Ausbildung eines Triplets zur Folge.



**Abb. 1:** Reversibler Übergang der Z-Form und der polarisierten Form von **4**.

Die Prüfung auf biochemische Eigenschaften erbrachte den Befund, daß **4** herbizide Wirkung gegen Dikotyledonen im Vorauflaufverfahren zu entfalten vermag. Dieses Ergebnis läßt enge Beziehungen zur herbiziden Wirkung anderer fünfgliedriger heterocyclischer Systeme, wie Pyrrolidonen<sup>5,6)</sup>, Imidazolinonen<sup>7,8)</sup> und Triazolen<sup>9,10)</sup>, erkennen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

### Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>4)</sup>.

#### 4-Aminomethylen-1-(2-ethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (**4**)

Zu einer Lösung von 5,67 g (0,07 mol) s-Triazin (**1**) in 50 ml absol. Ethanol wird eine Lösung von 21,24 g (0,105 mol) 1-(2-Ethylphenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-on (**2**) in 100 ml absol. Ethanol bei

Raumtemp. während 5 h getropft, wobei das Reaktionsgemisch eine gelbrote Farbe annimmt. Nach 2stdg. Rühren wird der Ansatz zur Trockene eingedampft und der Rückstand wiederholt mit je 350 ml Wasser, das mit 5 ml Eisessig angesäuert wurde, heiß extrahiert. Die aus den vereinigten Auszügen unter Kühlung ausfallende gelbliche Substanz liefert nach Umkristallisieren aus Essigester rosafarbene Prismen vom Schmp. 163°. Ausb. 8,2 g (34 % d. Th.). IR (KBr): 3320, 3140 (NH<sub>2</sub>), 3070 (=CH, Phenyl), 2980, 2940, 2880 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1665 (C=O), 1635, 1600, 1585, 1540, 1500 (C=C, C=N, Phenyl, NH<sub>2</sub>-Def.), 1460, 1375 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-Def.). - <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ (ppm) = 0,94-1,19 (t; 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7,5Hz), 2,13 (s; 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 2,40-2,78 (q; 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7,5 Hz), 7,23-7,38 (m; 4H, Phenyl), 7,55-8,17 (breites s; 1H, =CH, nach D<sub>2</sub>O-Zugabe scharfes s bei 7,91), 8,43-9,35 (breites s; 2H, NH<sub>2</sub>, austauschbar mit D<sub>2</sub>O). - <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 0,95-1,20 (t; 3H), 2,05 (s; 3H), 2,41-2,79 (q; 2H), 6,27-6,67 (t; 1H, =CH), 7,20-7,38 (m; 4H), 8,25-9,20 (angesp. breites d, 2H, NH<sub>2</sub>), bei ca. -10°: 5,91-6,30 (dd; 1H, =CH), 6,90-7,20 (m; 4H, Phenyl), 8,10-9,55 (2H, NH<sub>2</sub>). - MS (70 eV): m/e = 229 (100 %, M<sup>+</sup>), 228 (9 %, M<sup>+</sup>-H), 214 (14 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 213 (9 %, M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>), 212 (29 %, M<sup>+</sup>-OH), 211 (12 %, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 210 (9 %, M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O -H), 197 (9 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH), 187 (9 %, 214-CH<sub>3</sub>CN), 159 (8 %, 187-CO), 146 (13 %, 214-CH<sub>3</sub>CN -HCN), 145 (13 %, 214-CH<sub>3</sub>CN -CO, 187-CH<sub>2</sub>CO), 120 (18 %, H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sup>+</sup>), 119 (18 %, H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>), 118 (17 %, 159-CH<sub>3</sub>CN, 146-CO, 145-HCN = C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>-N=CH<sub>2</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>-N<sub>2</sub><sup>+</sup>), 105 (6 %, H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 104 (7 %, 146-CH<sub>2</sub>CO = C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>, 145-CH<sub>3</sub>CN), 91 (14 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>), 77 (14 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>). C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (229,3) Ber. C 68,1 H 6,59 N 18,3 Gef. C 68,2 H 6,59 N 18,3.

### Literatur

\*\*\*) Als Teils eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Pharmazeutisch-Chemischen Instituts der Universität Heidelberg, Mai 1984.

\*\*\*\*) Aus der Dissertation *K. Kolter*, Mainz 1985.

- 1 4. Mitt.: A. Kreuzberger und U. Rose, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 1048 (1984).
- 2 A. Kreuzberger, Fortschr. Chem. Forsch. 4, 273 (1963).
- 3 A. Kreuzberger und E. Kreuzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 417 (1984).
- 4 A. Kreuzberger und K. Kolter, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 5 Eli Lilly & Co. (Erf. N. R. Easton und R. D. Dillard), US-Pat. 3272842 (25. Juni 1965); C.A. 66, 2472e (1967).
- 6 Rohm & Haas Comp. (Erf. H. F. Wilson, D. H. McRae und B. M. Vittimberga), US-Pat. 3238223 (9. Jan. 1962); C.A. 64, 14169e (1966).
- 7 American Cyanamid Co. (Erf. W. B. Wright und H. J. Brabander), US-Pat. 3334112 (7. Mai 1964); C.A. 68, 68985j (1968).
- 8 Du Pont (Erf. R. W. Luckenbaugh), US-Pat. 3148211 (16. Juli 1963); C.A. 62, 4032h (1965), US-Pat. 3133079 (13. Okt. 1960); C.A. 61, 3118b (1964).
- 9 Amchem. Products (Erf. L. W. Melander, S. R. McLane und M. L. Sutherland), US-Pat. 2992089 (13. Febr. 1959); C.A. 55, 25146a (1961).
- 10 Badische Anilin- u. Soda-Fabrik AG (Erf. F. Reicheneder, K. Dury und A. Fischer), D.A.S. 1187850 (12. Okt. 1963); C.A. 62, 13156e (1965).

[KPh 320]