

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 478–486 (1979)

## Heterocyclen durch Michael-Reaktionen, 5. Mitt.<sup>1)</sup>

# Nucleophile Additionen an 4-Aryliden-pyrazolone

Hans-Hartwig Otto<sup>\*)\*\*)</sup> und Herbert Schmelz

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6<sup>\*\*\*)</sup>,  
3550 Marburg/Lahn  
Eingegangen am 5. Juli 1978

Arylidenpyrazolone **1** reagieren mit aktiven Methylenverbindungen wie Malonsäuredinitril, Malonestern, Cyanessigestern oder Cyanacetamid zu den Addukten **2**, **4**, **8** und **10**. Die basenkatalysierte Cyclisierung gelingt nur bei **2**, in allen anderen Fällen läßt sie sich nicht erreichen. Hingegen führt Cyclisierung von **8** und **10** in Gegenwart von Säure zu den bisher unbekanntenen tricyclischen Systemen **16** und **18**.

### Heterocycles via Michael Reaction, V<sup>1)</sup>: Nucleophilic Additions to 4-Arylidene-pyrazolones

The adducts **2**, **4**, **8** and **10** were obtained from the arylidene-pyrazolones **1** and reactive methylene compounds, such as malononitrile, alkyl malonates, alkyl cyanoacetates or cyanoacetamide. Cyclisation with basic catalysis was successful with compound **2** only. On the other hand, cyclisation of **8** and **10** in the presence of acids yielded the hitherto unknown tricyclic systems **16** and **18**.

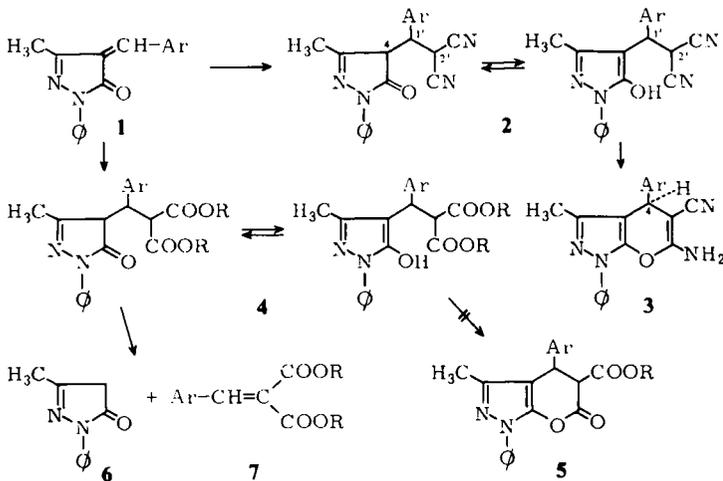
Aus 4-Aryliden-Pyrazolonen **1** und Malonsäuredinitril erhält man bei basisch katalysierter Reaktion nicht die erwarteten Michael-Addukte **2**, vielmehr werden als Folge einer Cyclisierungsreaktion 4H-Pyrano[2,3-c]pyrazole **3** isoliert<sup>2)</sup>. Daß **2** dabei jedoch tatsächlich als Zwischenprodukt auftritt, können wir jetzt durch seine Darstellung unter veränderten Bedingungen und die Überführung in **3** zeigen. Analoge Addukte lassen sich aus **1** auch mit anderen reaktiven Methylenverbindungen gewinnen, über deren Darstellung und Eigenschaften im folgenden ebenfalls berichtet werden soll.

Während *Michael*-Additionen in der Regel nur unter Basenkatalyse ablaufen<sup>3,4)</sup>, konnten wir selbst mit geringen Konzentrationen schwacher Basen das bei der Bildung der 4H-Pyrano[2,3-c]pyrazole **3** zu postulierende Zwischenprodukt, das Addukt **2**, nicht abfangen. Das dürfte mit auf die große Reaktivität der beiden Cyangruppen in diesem System zurückzuführen sein. Erst die Umsetzung ohne jeglichen

\*\* Herrn Prof. Dr. W. Schneider mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\*\* Neue Anschrift: Pharmazeutisches Institut, Hermann-Herder-Str. 9, 7800 Freiburg.

Basenzusatz brachte den gewünschten Erfolg. Nach z. T. mehrtägiger Reaktion in Ethanol bei Raumtemperatur (RT) fielen die Addukte **2** in hohen Ausbeuten an, wobei die Reaktionszeit offensichtlich durch die Substitution des 4-Arylidenrestes beeinflusst wird<sup>5</sup>). Für **2** existiert, zumindest in Lösung, ein Carbonyl-Enol-Gleichgewicht, wie aus der Lösungsmittelabhängigkeit der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zu entnehmen ist. So findet man in DMSO-d<sub>6</sub> neben einem AB-System mit einer Kopplung von J = 11 Hz für die Protonen an C-1' und C-2', ein in seiner Lage konzentrationsabhängiges Signal, dessen Intensität erwartungsgemäß bei Zugabe von D<sub>2</sub>O abnimmt, und das damit dem Enol-Proton zugeordnet werden kann. Das CDCl<sub>3</sub>-Spektrum zeigt, daß in diesem Lösungsmittel **3** miteinander gekoppelte benachbarte Protonen vorliegen, wie es der Carbonylform entspricht. Dieser Befund steht im Einklang mit Untersuchungen am 4-unsubstituierten Pyrazolon, für das u. a. aus <sup>13</sup>C-Spektren auf das Vorliegen eines analogen lösungsmittelabhängigen Gleichgewichts geschlossen werden konnte<sup>6,7</sup>). Durch kurzzeitiges Einwirken von Basen läßt sich **2** problemlos in **3** überführen, womit der aufgestellte Reaktionsablauf bei der Bildung von **3** belegt sein dürfte.



**a** Ar = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R = CH<sub>3</sub>

**b** Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R = CH<sub>3</sub>

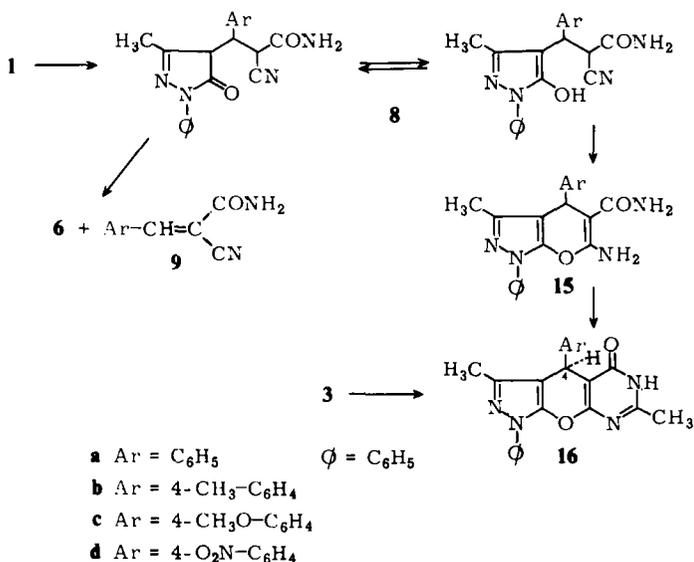
**c** Ar = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Φ = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

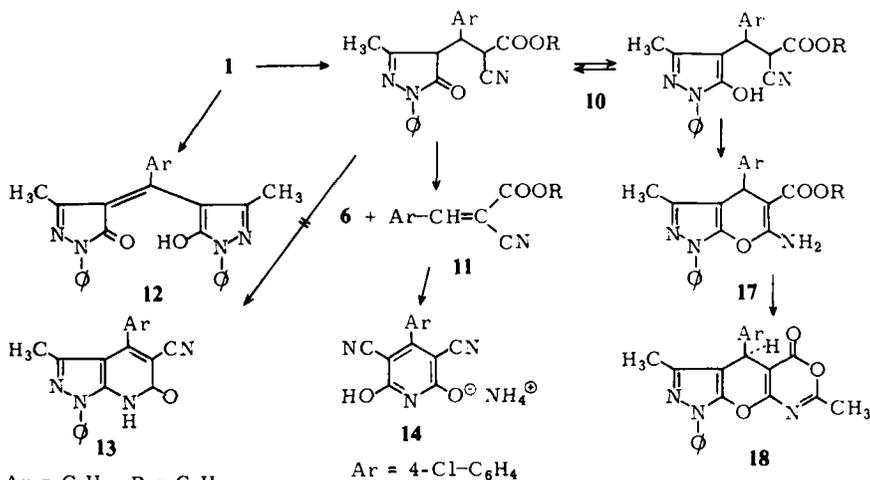
Wie Malonsäuredinitril so sollten auch andere Malonsäurederivate an **1** unter ähnlichen Bedingungen addiert werden können. Daß das tatsächlich der Fall ist, belegen die Umsetzungen mit Malonsäurediestern, Cyanacetamid und Cyanessigsäureestern. Mit diesen Reaktionspartnern lassen sich die entsprechenden Addukte jedoch nicht ohne Basenkatalyse erhalten. So gelingt die Darstellung der Malonester-Addukte **4** nur bei Verwendung von NaOH als Katalysator in Alkohol bei RT oder in Benzol mit

Trimethylbenzylammoniumhydroxid ebenfalls bei RT. Auch sie liegen in Lösung als Carbonyl-Enol-Gleichgewichte vor, wobei, wie die spektroskopischen Daten zeigen, die Enolform deutlich überwiegt. Durch das durch die Addition entstandene Chiralitätszentrum am C-1' werden die beiden Estergruppen diastereotop<sup>8)</sup>, womit die beiden getrennten Resonanzsignale in den NMR-Spektren verständlich sind. Da auch die Estergruppe eine Cyclisierung ermöglichen sollte, wodurch die bisher unbekanntene Pyranopyrazole **5** zugänglich würden, haben wir versucht, unter verschiedensten Bedingungen dieses zu erreichen. Dabei stellten wir fest, daß in Gegenwart von Säuren, sofern keine vollständige Zersetzung eintrat, die Addukte **4** stabil sind, wogegen bei Zusatz von Basen bei höherer Temperatur regelmäßig neben dem Pyrazolon **6** der entsprechende Arylidenmalonester **7** gebildet wird. Die gleichen Produkte wurden ausschließlich gefunden, wenn **1** mit Malonestern bei höherer Temperatur umgesetzt wurde, d. h. auch hier entsteht zunächst **4**, welches dann entsprechend weiterreagiert. Die Gesamtreaktion kann als Arylmethyltransfer<sup>9)</sup> aufgefaßt werden, als eine Reaktion, bei der die Arylmethylengruppe von **1** auf den Malonester übertragen wird.

Analog verhält sich Cyanacetamid. So findet man das Addukt **8** als einziges Reaktionsprodukt nur, wenn die Reaktion bei RT mit NaOH durchgeführt wird. Auch **8** liegt als Carbonyl-Enol-Gleichgewicht vor und zerfällt bei höherer Temperatur in **6** und Arylidencyanacetamid **9**, was ebenfalls als Arylmethyltransfer aufzufassen ist. Das erstaunt insofern, als wir bei anderen Umsetzungen mit Cyanacetamid stets sehr leicht eine Cyclisierung unter Beteiligung der Carboxamid-Gruppe beobachten konnten<sup>10)</sup>.



Ähnlich reagieren Cyanessigsäureester, wobei jedoch hier die Reaktionsbedingungen eine etwas größere Rolle zu spielen scheinen. Die Addukte **10** wurden wie **8** bei Durchführung der Reaktion in Alkohol mit wäßriger Natronlauge als Diastereomeren gemische erhalten. Das ergibt sich aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, die sowohl für die Protonen der Estergruppe als auch für die der 3-Methylgruppe jeweils zwei Signale bzw. Signalgruppen erkennen lassen. Dieses Ergebnis ist isofern interessant, als bisher angenommen wurde, daß *Michael*-Additionen stereoselektiv verlaufen<sup>11)</sup>. Über Trennungsversuche der Diastereomere soll an anderer Stelle berichtet werden<sup>12)</sup>. Während bei höheren Temperaturen die Addukte **10** ebenfalls unter Arylmethyltransfer in **6** und Arylidencyanessigester **11** zerfallen, erhielten wir bei Durchführung der Reaktion in wasserfreiem Alkohol mit Alkoholat überraschenderweise bei RT die Bispyrazolone **12**, die auf anderen Wegen bereits von mehreren Autoren dargestellt wurden<sup>13-15)</sup>, und von denen *Hänzel*<sup>16)</sup> kürzlich zeigen konnte, daß sie als *Z*-*cis* Form unter Ausbildung ungewöhnlicher Achtring-Protonen-Chelatkomplexe vorliegen. Bei Verwendung von Ammoniumacetat als Katalysator nimmt die Reaktion einen teilweise anderen Verlauf.



a Ar =  $\text{C}_6\text{H}_5$  R =  $\text{C}_2\text{H}_5$

b Ar =  $4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$  R =  $\text{C}_2\text{H}_5$

$\phi = \text{C}_6\text{H}_5$

Während wir in Übereinstimmung mit *Sammour* bei Reaktionen von Arylidentetralonen mit Cyanessigestern und diesem Katalysator Pyridone erhielten<sup>17)11)</sup>, gelang uns die Darstellung der Pyridopyrazole **13** auf diesem Wege nicht. Vielmehr erfolgt hier zunächst Arylmethyltransfer zu **6** und **11**, wobei aus letzterem mit weiterem Cyanessigester und dem Katalysator das Salz **14** gebildet wird.

Die Struktur **14** wird durch die breiten Banden bei  $3300$  und  $2750\text{ cm}^{-1}$ , sowie  $2204\text{ cm}^{-1}$  für die Nitrilgruppen im IR-Spektrum bestätigt. In Übereinstimmung da-

mit zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben einem Signal für 4 aromatische Protonen bei  $\delta = 7.5$  ppm eine Kopplung  $J_{14, \text{NH}} = 50$  Hz für das Ammoniumsalz. Das Hydroxylproton wird bei  $\delta = 10.23$  ppm registriert. Analoge Substanzen erhielt Nagai<sup>18)</sup> aus Benzaldehyd und Cyanessigestern in ammoniakalischem Ethanol.

Überraschenderweise gelang uns nur bei den Additionsprodukten 2 eine alkalische Cyclisierung zu den 4H-Pyran-Derivaten 3. Hingegen schlugen alle Bemühungen, analoge Cyclisierungen bei 8 oder 10 zu erreichen, fehl. Worauf das zurückzuführen ist, können wir bisher nicht sagen. Daß dieser Weg jedoch nicht prinzipiell ausgeschlossen ist, zeigen Versuche, die entsprechenden Produkte 15 bzw. 17 durch saure Cyclisierung zu gewinnen. Erwärmt man nämlich die aus 1 und Cyanacetamid erhaltenen Verbindungen 8 in Essigsäureanhydrid unter Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure, so erhält man kristalline Substanzen, deren Spektren zunächst auf 15 hinzuweisen scheinen, da z. B. in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ein Singulett für 1 Proton bei etwa  $\delta = 5$  ppm registriert wird, wie es auch in 3 gefunden wurde. Das Fehlen der Nitrilbande sowie der Aminobanden in den IR-Spektren sowie das Auftreten eines zusätzlichen Methylsignals bei  $\delta = 2,3$  ppm im NMR zeigen jedoch neben den übrigen Daten, daß zwar 15 intermediär entstanden sein sollte, jedoch durch folgende Acetylierung und Ringschluß schließlich die Pyrimidinopyranopyrazole\*<sup>1)</sup> 16 erhalten wurden.

Erwartungsgemäß läßt sich 4 auf diesem Wege nicht cyclisieren, hingegen gelingt die Reaktion ebenfalls bei den Cyanessigesteraddukten 10. Sie können so über die nicht isolierbaren Pyranoderivate 17 in die Oxazinopyranopyrazole\*<sup>1)</sup> 18 überführt werden, einem heterocyclischen Ringsystem, das ebenso wie 16 im Ring-Index bisher unbekannt ist. Auch seine Struktur ist durch die analytischen und spektroskopischen Daten gesichert.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Untersuchungen durch Bereitstellung von Sachbeihilfen.

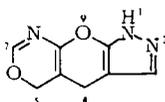
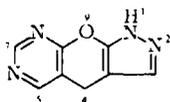
## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Linströmblock, nicht corr.; *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 257 (KBr);  *$^1\text{H-NMR}$ -Spektren*: Varian T60 oder A60D, TMS als inn. Stand.; Werte  $\delta$  ppm; *MS*: Varian-MAT GC/MS 111 bei 70 eV; *Elementaranalysen*: CHN-Autoanalyser HP.

### 4[2,2-Dicyan-1-(4-methylphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (2a)

2,8 g (0,01 mol) 1a und 0,7 g (0,01 mol) Malonsäuredinitril werden in Ethanol 5 Std. bei RT gerührt. Der gebildete Niederschlag wird umkristallisiert. Schmp. 179–180° (Ethanol); Ausb.: 3,2 g (94 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2700 (OH); 2250 (CN); 1612  $\text{cm}^{-1}$  (C=C).  $^1\text{H-NMR}$

\* **Bezifferung:**



(DMSO- $d_6$ ): 8,0–7,0 (m, 10H); 5,98 u. 5,80 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 4,75 u. 4,56 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 2,27 (s, 3H); 2,20 (s, 3H).  $C_{21}H_{18}N_4O$  (342,4) Ber.: C 73,7 H 5,30 N 16,4; Gef.: C 73,7 H 5,27 N 16,5.

**4[2,2-Dicyan-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (2b)**

Aus 2,9 g (0,01 mol) **1b** und 0,7 g (0,01 mol) Malonsäuredinitril wie vorstehend. Reaktionszeit 3 d. Schmp. 186–187° (Ethanol); Ausb.: 2,9 g (81 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2800 (OH); 2250 (CN); 1610  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,4 (m, 10H); 6,03 u. 5,85 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 4,80 u. 4,62 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 3,77 (s, 3H); 2,22 (s, 3H).  $C_{21}H_{18}N_4O_2$  (358,4) Ber.: C 70,4 H 5,06 N 15,6; Gef.: C 70,3 H 5,10 N 15,6.

**4[2,2-Dimethoxycarbonyl-1-(4-methylphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (4a)**

2,8 g (0,01 mol) **1a** und 1,4 g (0,01 mol) Malonsäuredimethylester werden in Methanol mit 2 ml 20proz. NaOH bei RT mehrere Std. gerührt. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgetrennt, das Filtrat i. Vak. eingengt und die vereinigten Niederschläge umkristallisiert. Schmp. 157–158° (Methanol); Ausb.: 3,1 g (76 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2700 (OH); 1752 (C=O); 1615  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,97 (bs, 1H); 7,3 (m, 9H); 5,13 u. 4,93 (d, 1H,  $J = 12$  Hz); 4,43 u. 4,23 (d, 1H,  $J = 12$  Hz); 3,57 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 2,20 (bs, 6H).  $C_{23}H_{24}N_2O_5$  (408,5) Ber.: C 67,6 H 5,92 N 6,9; Gef.: C 67,6 H 5,81 N 6,9.

**4[2,2-Dimethoxycarbonyl-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (4b)**

Wie vorstehend aus 2,9 g (0,01 mol) **1b**. Schmp. 126–128° (Methanol); Ausb.: 2,8 g (66 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2700 (OH); 1756 (C=O); 1620  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 10,26 (bs, 1H); 7,4 (m, 9H); 5,03 u. 4,83 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 4,53 u. 4,17 (d, 1H,  $J = 11$  Hz); 3,70 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 3,42 (s, 3H); 2,05 (s, 3H).  $C_{23}H_{24}N_2O_6$  (424,5) Ber.: C 65,1 H 5,69 N 6,6; Gef.: C 65,0 H 5,71 N 6,6.

**4[2,2-Diethoxycarbonyl-1-(4-methylphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (4c)**

Wie vorstehend aus 2,8 g (0,01 mol) **1a** und 1,6 g (0,01 mol) Malonsäurediethylester. Schmp. 121–123° (Ethanol); Ausb.: 3,8 g (87 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2700 (OH); 1730 (C=O); 1710 (C=O); 1608  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 10,10 (bs, 1H); 7,4 (m, 9H); 5,05 u. 4,85 (d, 1H,  $J = 12$  Hz); 4,48–3,58 (m, 5H); 2,25 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,3–0,7 (m, 6H).  $C_{25}H_{28}N_2O_5$  (436,5) Ber.: C 68,8 H 6,46 N 6,4; Gef.: C 68,5 H 6,50 N 6,6.

**4-(2-Carboxamido-2-cyan-1-phenylethyl)-3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (8a)**

Wie vorstehend aus 2,6 g (0,01 mol) **1c** und 0,9 g (0,01 mol) Cyanacetamid. Schmp. 149–150° (Eisessig); Ausb.: 2,4 g (69 %) farbl. Kristalle. IR: 3500–2700 (NH, OH); 2230 (CN); 1670 (C=O); 1622  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,5 (m, 10 H); 5,12 u. 4,93 (dd\*, 1H,  $J = 11$  Hz); 4,41 u. 4,23 (dd\*, 1H,  $J = 11$  Hz); 2,23 u. 2,17 (2s\*, 3H).  $C_{20}H_{18}N_4O_2$  (346,4) Ber.: C 69,4 H 5,17 N 16,2; Gef.: C 69,3 H 5,14 N 16,3.

**4[2-Carboxamido-2-cyan-1-(4-methylphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenylpyrazol-5-ol (8b)**

Wie vorstehend aus 2,8 g (0,01 mol) **1a**. Schmp. 147–148° (Eisessig); Ausb.: 2,8 g (78 %) farbl. Kristalle, IR: 3330–3100 (NH, OH); 2230 (CN); 1682 (C=O); 1639  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR

\* = doppelte Signale, Isomerengemisch

(DMSO- $d_6$ ): 7,4 (m, 9H); 5,05 u. 4,87 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 4,37 u. 4,18 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 2,27 (s\*, 3H); 2,13 (s\*, 3H).  $C_{21}H_{20}N_4O_2$  (360,4) Ber.: C 70,0 H 5,59 N 15,5; Gef.: C 69,8 H 5,62 N 15,6.

**4[2-Carboxamido-2-cyan-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol (8c)**

Wie vorstehend aus 2,9 g (0,01 mol) 1b. Schmp. 134–135° (Eisessig); Ausb.: 2,4 g (64 %) farbl. Kristalle. IR: 3370–3100 (NH, OH); 2228 (CN); 1682 (C=O); 1605  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,4 (m, 9H); 5,03 u. 4,85 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 4,35 u. 4,17 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 3,7 (s\*, 3H); 2,27 u. 2,13 (s\*, 3H).  $C_{21}H_{20}N_4O_3$  (376,4) Ber.: C 67,0 H 5,36 N 14,9; Gef.: C 66,9 H 5,30 N 14,8.

**4[2-Carboxamido-2-cyan-1-(4-nitrophenyl)ethyl]3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol (8d)**

Wie vorstehend aus 3,1 g (0,01 mol) 3-Methyl-4-(4-nitrobenzyliden)-1-phenyl-pyrazol-5-on 1d. Schmp. 156–157° (Eisessig); Ausb.: 2,9 g (74 %) farbl. Kristalle. IR: 3500–2700 (NH, OH); 2229 (CN); 1710 (C=O); 1621 (C=C); 1520, 1340  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,8 (m, 12H); 5,20 u. 5,02 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 4,62 u. 4,43 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 2,30 (s\*, 3H); 2,22 (s\*, 3H).  $C_{20}H_{17}N_5O_4$  (391,3) Ber.: C 61,4 H 4,38 N 17,9; Gef.: C 61,5 H 4,41 N 17,9.

**4-(2-Cyan-2-ethoxycarbonyl-1-phenylethyl)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol (10a)**

Wie vorstehend aus 2,6 g (0,01 mol) 1c und 1,2 g (0,01 mol) Cyanessigsäureethylester. Schmp. 104–106° (Ethanol); Ausb.: 3,4 g (81 %) farbl. Kristalle. IR: 3600–2700 (OH); 2240 (CN); 1725 (C=O); 1615  $cm^{-1}$  (C=C),  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 7,2 (m, 11H); 5,07 u. 4,88/4,95 u. 4,78 (dd, 1H, J = 11/10 Hz); 4,25 u. 4,08/4,20 u. 4,02 (dd, 1H, J = 10/11 Hz); 3,9 (m\*, 2H); 1,93 u. 1,80 (s\*, 3H); 1,0 (t\*, 3H).  $C_{22}H_{21}N_3O_3 + C_2H_5OH$  (421,5) Ber.: C 68,4 H 6,46 N 10,0; Gef.: C 68,3 H 6,49 N 9,9.

**4[2-Cyan-2-ethoxycarbonyl-1-(4-methylphenyl)ethyl]3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-ol (10b)**

Wie vorstehend aus 2,8 g (0,01 mol) 1a. Schmp. 144–145° (Ethanol); Ausb.: 3,1 g (80 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2700 (OH); 2240 (CN); 1750 (C=O); 1620  $cm^{-1}$  (C=C).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 11,2 (bs, 1H); 7,4 (m, 9H); 5,13 u. 5,05 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 4,95 u. 4,87 (dd\*, 1H, J = 11 Hz); 3,9 (m\*, 2H); 2,3 (s\*, 3H); 2,02 u. 1,86 (s\*, 3H); 1,0 (t\*, 3H).  $C_{23}H_{23}N_3O_3$  (389,5) MS:  $M^+$ : m/e = 389; Ber.: C 70,9 H 5,95 N 10,8; Gef.: C 70,8 H 5,97 N 10,9.

**Ammoniumsalz des 3,5-Dicyan-2,6-dihydroxy-4-(4-chlorphenyl)-pyridins (14)**

Eine Mischung aus 3,2 g (0,01 mol) 4-(4-Chlorbenzyliden)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-on (1e) 2,0 g (0,02 mol) Cyanessigsäuremethylester und 8,1 g (0,1 mol) Ammoniumacetat wird auf 140° erhitzt und unter Rühren 8 Std. bei dieser Temp. belassen. Nach dem Erkalten setzt man wenig Methanol zu. Kristalle, Schmp. 319–320° (Eisessig); Ausb.: 1,4 g (51 %) farbl. Kristalle. IR: 3300–2750 (NH, OH); 2204  $cm^{-1}$  (CN).  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): 10,23 (bs, 1H); 7,5 (s, 4H); 7,93 (bs, 1H); 7,10 (bs, 1H); 6,27 (bs, 1H).  $C_{13}H_9ClN_4O_2$  (288,7) Ber.: C 54,1 H 3,14 Cl 12,3 N 19,4; Gef.: C 54,3 H 3,05 Cl 12,6 N 19,9.

\* = doppelte Signale, Isomerenmischung

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-6H-pyrimidino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]pyrazol (16a)**

a) 3,5 g (0,01 mol) **8a** werden in 50 ml Acetanhydrid mit 4 Tr. konz.  $H_2SO_4$  versetzt und 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit wenig Methanol versetzt und 24 Std. im Kühlschrank belassen. Schmp. 328–329° (Eisessig); Ausb.: 1,8 g (49 %) farbl. Kristalle.

b) 3,3 g (0,01 mol) **3a** (vgl. <sup>2)</sup>) werden wie vorstehend umgesetzt. Ausb.: 2,0 g (54 %). IR: 3200–2700 (NH); 1650  $cm^{-1}$  (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,5 (m, 1H); 5,03 (s, 1H); 2,28 (s, 3H); 1,92 (s, 3H).  $C_{22}H_{18}N_4O_2$  (370,4) Ber.: C 71,3 H 4,90 N 15,1; Gef.: C 71,2 H 4,87 N 15,4.

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4(4-methylphenyl)-6H-pyrimidino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]-pyrazol (16b)**

Wie vorstehend aus 3,6 g (0,01 mol) **8b** oder 3,3 g (0,01 mol) **3b**. Schmp. 330–331° (Eisessig); Ausb.: 2,2 g (57 %)/2,0 g (63 %) farbl. Kristalle. IR: 3200–2700 (NH); 1657  $cm^{-1}$  (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,5 (m, 10 H); 5,08 (s, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,14 (s, 3H); 1,93 (s, 3H).  $C_{23}H_{20}N_4O_2$  (384,4) Ber.: C 71,9 H 5,24 N 14,6; Gef.: C 71,7 H 5,21 N 15,1.

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4(4-methoxyphenyl)-6H-pyrimidino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]-pyrazol (16c)**

Wie vorstehend aus 3,8 g (0,01 mol) **8c** oder aus 3,5 g (0,01 mol) **3c**. Schmp. 335–336° (Eisessig); Ausb.: 1,9 g (48 %) farbl. Kristalle. IR: 3200–2700 (NH); 1655  $cm^{-1}$  (C=O). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 8,3–6,8 (m, 10 H); 5,05 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 1,95 (s, 3H).  $C_{23}H_{20}N_4O_3$  (400,4) Ber.: C 69,0 H 5,03 N 14,0; Gef.: C 69,2 H 4,97 N 13,9.

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4(4-nitrophenyl)-6H-pyrimidino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]pyrazol (16d)**

Wie vorstehend aus 3,9 g (0,01 mol) **8d** oder aus 3,7 g (0,01 mol) **3d**. Schmp. 349–350° (Eisessig); Ausb.: 2,1 g (51 %)/2,2 g (53 %) farbl. Kristalle. IR: 3200–2600 (NH); 1655 (C=O); 1520 ( $NO_2$ ); 1345  $cm^{-1}$  ( $NO_2$ ). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,5 (m, 10 H); 5,04 (s, 1H); 2,38 (s, 3H); 1,96 (s, 3H).  $C_{22}H_{17}N_5O_4$  (415,4) Ber.: C 63,6 H 4,12 N 16,9; Gef.: C 63,6 H 4,14 N 16,9.

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1,4-diphenyl-[1,3]oxazino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]pyrazol (18a)**

Wie vorstehend aus 4,2 g (0,01 mol) **10a**. Schmp. 270–272° (Eisessig); Ausb.: 1,3 g (35 %) farbl. Kristalle. IR: 1750 (C=O); 1640 (C=N); 1605  $cm^{-1}$  (C=C). <sup>1</sup>H-NMR ( $CF_3COOH$ ): 7,7 (s, 5H); 7,4 (s, 5H); 5,25 (s, 1H); 2,58 (s, 3H); 2,27 (s, 3H).  $C_{22}H_{17}N_3O_3$  (371,4) MS:  $M^+$ : m/e = 371; Ber.: C 71,2 H 4,61 N 11,3; Gef.: C 70,7 H 4,60 N 11,3.

**3,7-Dimethyl-5-oxo-1-phenyl-4(4-methylphenyl)-[1,3]oxazino[4',5':6,5]4H-pyrano[2,3-c]-pyrazol (18b)**

Wie vorstehend aus 3,9 g (0,01 mol) **10b**. Schmp. 245–246° (Eisessig); Ausb.: 1,8 g (47 %) farbl. Kristalle. IR: 1765 (C=O); 1645 (C=N); 1620  $cm^{-1}$  (C=C). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ ): 7,4 (m, 9H); 4,92 (s, 1H); 2,37 (s, 6H); 2,23 (s, 3H);  $C_{23}H_{19}N_3O_3$  (385,4) MS:  $M^+$ : m/e 385; Ber.: C 71,7 H 4,97 N 10,9; Gef.: C 69,8 H 4,95 N 10,8.

**Literatur**

- 1 4. Mitt.: H.-H. Otto und H. Schmelz, *Monatsh. Chem.* i. Druck.
- 2 E.-H. Otto, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 444 (1974).
- 3 E. D. Bergman, D. Ginsberg und R. Pappo in *Organic Reactions*, R. Adams, Hrsg., Vol. 10, John Wiley, New York 1959.
- 4 H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 595f., W. A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- 5 Dissertation H. Schmelz, Marburg 1978.
- 6 F. Feeney, G. A. Newman und P. J. S. Pauwels, *J. Chem. Soc. C* 1970, 1842.
- 7 J. J. Bergman und B. M. Lynch, *J. Heterocycl. Chem.* 11, 135 (1974).
- 8 H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 217, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- 9 S. Patai und Z. Rappoport, *J. Chem. Soc.* 1962, 377.
- 10 H.-H. Otto, *Monatsh. Chem.* 109, 681 (1978).
- 11 H. G. O. Becker, U. Fratz, G. Klose und K. Heller, *J. Prakt. Chem. (2)* 301, 142 (1965) vgl. auch H. G. O. Becker, *Elektronentheorie organisch-chemischer Reaktionen*, S. 374, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974.
- 12 H.-H. Otto und H. Schmelz, in *Vorbereitung*.
- 13 B. Lachowicz, *Monatsh. Chem.* 17, 357 (1896).
- 14 G. Westöö, *Acta Chem. Scand.* 11, 1359 (1957).
- 15 A. Sammour, T. Zimaity und M. Elborai, *J. Prakt. Chem. (2)* 314, 612 (1972).
- 16 W. Hänsel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 1680.
- 17 A. Sammour, A. Raouf, M. Elkasaby und M. Hassan, *J. Prakt. Chem. (2)* 315, 1175 (1973).
- 18 W. Nagai, Y. Hirata und T. Miwa, *J. Org. Chem.* 39, 3735 (1974).

[Ph 19]

---

*Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 486–491 (1979)

**Antimykotische Wirkstoffe, 9. Mitt.<sup>1)</sup>****Fluorierte 2-Benzylthiopyrimidine**Alfred Kreutzberger<sup>\*)\*\*)</sup> und Swanhild Leyke-Röhling

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 7. Juli 1978

---

Aus der Kondensation von Benzylisothioharnstoff (1) mit den durch Fluor substituierten  $\beta$ -Diketonen 2a–g gehen die fluorierten 2-Benzylthiopyrimidine 3a–g hervor, unter denen sich Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit wie 3b finden.

**Antimycotic Drugs, IX: Fluorinated 2-Benzylthiopyrimidines**

By condensation of benzylisothiourea (1) with the fluorinated  $\beta$ -diketones 2a–g, the fluorinated 2-benzylthiopyrimidines 3a–g were obtained. Compound 3b exhibits antimycotic activity.

---