Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 973–977 (1986)

Photo- und strahlenchemische Studien, 46. Mitt.[1]

Zur Photochemie des Isopropylaminophenazons im kristallinen Zustand und in wäßriger Lösung[2]

Johannes Reisch*[+], Nurten Ekiz[++] und Tamer Güneri[++]

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Hittorfstraße 58–62, D-4400 Münster[+] und Fakultät für Pharmazie der Ägäischen Universität Izmir, Türkei[++]

Eingegangen am 7. Oktober 1985

Die Photolyse von 4-Isopropylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (Isopropylaminophenazon) **(1)** im kristallinen Zustand (A) und in wäßriger Lösung (B) ergab: (A) N-Isopropyl-N′-phenyloxamid, N′-Acetyl-N′-methyl-N-(isopropylaminooxalyl-)phenylhydrazin **(2)** und 2-Isopropylimino-3-methyliminobuttersäureanilid **(3)**; (B) Methyltartronsäureanilid-isopropylamid **(4)**, Methyltartronsäureanilid-methylamid **(5)**, N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure **(6)** sowie Isopropylamin. Die Umlagerung von **1** in **3** ist das erste Beispiel einer Festkörper-Photoisomerisierung an einem 3-Pyrazolin-5-on-Derivat.

Photochemical Studies, XLVI: Photochemistry of Isopropylaminophenazone in the Solid State and in Aqueous Solution

Photolysis of 4-(isopropylamino)-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (isopropylaminophenazone) **(1)** in the solid state (A) or in aqueous solution (B) leads to: (A) *N*-isopropyl-*N*′-phenyloxamide, *N*′-acetyl-*N*′-methyl-*N*-(isopropylaminooxalyl)phenylhydrazine **(2)** and 2-(isopropylimino)-3-(methylimino)butyric acid anilide **(3)**; (B) methyltartronic acid anilide isopropylamide **(4)**, methyltartronic acid anilide methylamide **(5)**, *N*-phenyl-*N*-(2-methylaminopropionyl)carbamic acid **(6)** and isopropylamine. The rearrangement of **1** to **3** is the first example of a solid state photoisomerisation in a 3-pyrazolin-5-one derivative.

Über den lichtinduzierten Abbau der gängisten 4-Amino-3-pyrazolin-5-on-Derivate wurde ausgiebig berichtet[3], doch fehlen vergleichbare Informationen über das 4-Isopropylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (Isopropylaminophenazon, **(1)**, bei dem allein Isopropylamin als Abbauprodukt erwähnt wird[4]. Der folgende Beitrag soll helfen, diese Lücke zu schließen.

A. Bestrahlung von Isopropylaminophenazon im kristallinen Zustand

Beim Belichten von kristallinem **1** entstehen drei Produkte, unter denen N-Phenyl-N′-isopropyloxamid mit der höchsten Auubeute anfällt. Dies zeigt einmal mehr, daß Oxamid-Derivate unter den Fragmenten der Photolyse von Pyrazolinon-Verbindungen und verwandten Arzneistoffen eine größere Rolle spielen (vgl.[3]). Beim zweiten Abbauprodukt spricht die gegenüber **1** um 32 M.E. höhere Mol.-Masse für die Aufnahme von zwei Sauerstoffen. Die drei C = O Absorptionen bei 1700, 1680 und 1660 cm^{-1} be-

0365-6233/86/1111-0973 $ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

kräftigen dies. Die aus den spektralen Daten ableitbare Struktur **2** ist durch Gegensynthese abgesichert. Das dritte Photoprodukt ist nach M^+ und der ms-Fragmentierung (vgl.[3b]) ein Isomer von **1**, mit dessen spektralen Daten weitgehende Übereinstimmung besteht. Kennzeichnend für das Isomer ist eine NH Resonanz ($\delta = 9.20$ ppm) und eine C = N Absorption ($\nu = 1640\ cm^{-1}$). Aufgrund der Gesamtdaten des Isomers ist ihm die Struktur des 2-Isopropylimino-3-methyliminobuttersäureanilids **(3)** zuzuschreiben (s. hierzu[5]).

3 entsteht zwar über die bekannte Photospaltung der N-N-Bindung des Pyrazol-Ringes[3, 5, 6], doch ist dieses Ergebnis aus zwei Gründen hervorzuheben: (A) Die Festkörper-Photo-Isomerisierung **(1 → 3)** ist das erste Beispiel dieser Art und bereichert das karge Wissen über die (der Aufbewahrung von Arzneistoffen wegen[7b] pharmazeutisch relevanten) Festkörper-Photochemie[7] und (B): Die Isolierung von **3** bestätigt den früher postulierten Photoabbau der Pyrazolone, bei dem Verbindungen von Typ **3** und **4** als Zwischenprodukte angenommen wurden. In wäßriger Lösung lagern sich **3** (und **4**)-Derivate (vgl. Teil B dieser Arbeit) in Tartronsäureamide um[3, 6], es sei denn, bestimmte strukturelle Besonderheiten verhindern dies[3c, 5].

Ein der topochemischen Photooxidation des Aminophenazons analoger Prozeß war bei **1** nicht nachzuweisen. Beim Aminopyrin beruht dieser Vorgang auf dem geringen Abstand zwischen dem Carbonylsauerstoff des einen Moleküls und einem Wasserstoff der 3-Methylgruppe des Nachbarmoleküls[8]. Offenbar ist bei **1** infolge des voluminöseren C-4-Restes die Molekülpackung im Kristall soweit verändert, daß die Oxidation der 3-Methylgruppe nicht eintreten kann.

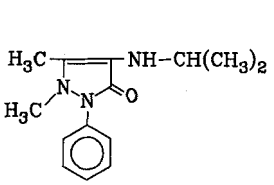
Die relative Photo-Instabilität von kristallinem **1** läßt sich IR-spektroskopisch nachweisen (nach[9] in[2]).

B. Bestrahlung von Isopropylaminophenazon in wäßriger Lösung

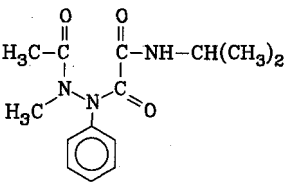
In wäßriger Lösung wird **1** zu **4**, **5**, **6** und Isopropylamin abgebaut. Ersteres besitzt nach Mol.-Masse und Elementaranalyse die Summenformel $C_{18}H_{18}N_2O_3$. Die zwei IR-Banden um 1660 cm^{-1} deuten auf zwei Amidgruppierungen hin, deren Anwesenheit in ^{13}C-NMR-Resonanzen bei $\delta = 170.2$ und 171.0 ppm Bestätigung findet. Aufgrund der ^1H-NMR Daten lassen sich eine Isopropyl-Gruppe und ein Phenylkern erkennen, die sich an den erwähnten Amid-Gruppen beteiligen. An dem tertiären C-Atom (^{13}C-NMR: $\delta = 75$ ppm) sind eine OH-Gruppe (IR = 1410 cm^{-1}, ^1H-NMR: $\delta = 5.13$ ppm) und eine Methyl-Gruppe (^1H-NMR: $\delta = 1.66$ ppm) gebunden. Den spektralen Daten nach ist das Photoprodukt Methyltartronsäureanilid-isopropylamid **(4)**. Dies läßt darauf schließen, daß im Verlauf der Photolyse im Zuge einer Transiminierung **7** entsteht, welches sich in früher beschriebener Weise[3, 6] in **4** umlagert.

Die beiden letzten Produkte sind bekannt: **5** ist Methyltartronsäureanilidmethylamid und **6** N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure; sie entstehen auch beim Photoabbau wäßriger Amidopyrin-Lösungen[5]. Das beim Belichten von **1** gebildete Isopropylamin wurde als Harnstoff-Derivat charakterisiert.

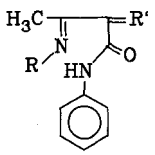
5, **6** und Isopropylamin bestätigten die früher allgemein postulierten lichtinduzierten Abbauwege für 4-Amino-3-pyrazolin-5-on-Derivate[3a, b].

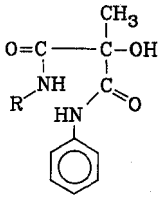


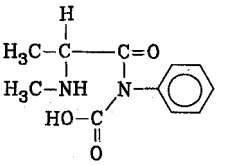
1



2







3: R = CH_3; R' = $N{-}CH(CH_3)_2$

7: R = $CH(CH_3)_2$; R' = O

4: R = $CH(CH_3)_2$

5: R = CH_3

6

N. E. dankt dem DAAD für ein Europa-Stipendium. – Der Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH (Konstanz) danken wir für das Isopropylaminophenazon.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmp. und Spektren vgl.[3c]. *Bestrahlungsgeräte*: Festkörper: Bestrahlungsschrank der Fa. Heraeus, Typ KTFU, mit Hg-Hochdruckbrenner (Quarzlampengesellschaft, Hanau, 300 W); Lösung: Hg-Hochdruckbrenner (Philips, HPK, 125 W), Quarzschacht, t: 20 (± 0.1)°. *Chromatographie*: SC: Kieselgel 60, Korngröße 0.063 – 0.2 mm, Merck. – Fließmittel (FM): I Chloroform-Essigester (7 + 3); II Essigester. – präp. DC: Kieselgel 60 F_{254} 2 mm Schichtdicke, Merck. – FM: I Chloroform-CH_3OH; II Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff-Benzol-Ethanol-Essigester (4 + 4 + 10 + 1 + 1). – Detektion: UV-Licht.

Bestrahlung von Isopropylaminophenazon im kristallinen Zustand

6 g (0.025 mol) kristallines **1** wurden 20 d in Gegenwart von Luftsauerstoff bestrahlt und das orange gefärbte Produktgemisch sc (FM I).

N-Isopropyl-N'-phenyloxamid: 140 mg (2.7 % d. Th.). – Weiße Kristalle (Benzol). – Schmp.: 165°. – $C_{11}H_{14}N_2O_2$ Mol.-Masse Ber.: 206; Gef. 206 (ms). – UV (MeOH): λmax = 225, 264 nm. – IR (KBr): 3310, 1670, 1675, 1530 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.27 (6H,d,C-$(CH_3)_2$, 4.13(1H,sept,CH), 7.10–7.80 (5H,m,ArH), 9.30(1H,s,CONH). – MS (m/z) = 206(M^+,8 %), 120 (10 %), 93 (44 %), 86 (16 %), 77 (22 %), 51 (12 %), 43 (100 %).

N'-Acetyl-N'-methyl-N-(isopropylaminooxalyl-)phenylhydrazin **(2)**: 40 mg (0.6 % d. Th.). – Schmp. 120–121° (Essigester). – $C_{14}H_{19}N_3O_3$ (277.3) Ber. C 60.6 H 6.91 N 15.2; Gef. C 60.5 H 6.96 N 15.0 Mol-Masse 277 (ms). – UV (MeOH): λmax = 235 nm. – IR (KBr): 3300, 3250, 1700, 1680, 1660 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.27 (6H, d,C-$(CH_3)_2$), 2.16 (3H, s, $COCH_3$), 3.21 (3H, s, N-CH_3), 4.00

(1H, sept, CH), 7.23 (5H, br. s, ArH). – MS (m/z): 277 (M^+, 1 %), 235 (2 %), 191 (29 %), 164 (28 %), 149 (4 %), 121 (100 %), 107 (14 %), 92 (21 %), 77 (21 %).
Synthese: 2.5 g **1** in 15 ml Wasser wurden mit 3 ml H_2O_2 (35 %) versetzt und 3 h gerührt. Der Ansatz wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand sc (FM II). Das Produkt ist mit **2** (Misch.-Schmp., IR) identisch.

2-Isopropylimino-3-methylimino-buttersäureanilid **(3)**: 25 mg (0,4 % d. Th.). – Schmp. 109° (Wasser). – $C_{14}H_{19}N_3O$ Mol.-Masse Ber.: 245; Gef.: 245 (ms). – UV (MeOH): λmax = 240 nm. – IR (KBr): 3320, 1680, 1640, 1530 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.25 (6H, d, C-$(CH_3)_2$), 2.13 (3H, s, C-CH_3), 3.08 (3H, s, N-CH_3), 3.56 (1H, sept, CH), 7.20–7.66 (5H, m, ArH), 9.20 (1H, s, CONH). – MS (m/z): 245 (M^+, 1 %), 230 (4 %), 137 (8 %), 120 (1 %), 92 (3 %), 83 (6 %), 77 (4 %), 56 (100 %), 43 (12 %).

Bestrahlung von Isopropylaminophenazon in wäßriger Lösung

5,0 g (0,02 mol) **1** wurden in 200 ml Wasser unter N_2-Begasung 72 h bestrahlt. Bereits nach kurzer Zeit nahm der pH-Wert der Lösung zu und ein typischer Amingeruch trat auf. Das gelb gefärbte Photolysat wurde i. Vak. eingeengt und mit Chloroform extrahiert. Die in Chloroform gelösten Produkte wurden durch präp. DC (FM II) aufgetrennt.

Methyltartronsäureanilid-isopropylamid **(4)**: hRf: 72. – 400 mg (8 % d. Th.). – Schmp. 118° (Wasser). – $C_{13}H_{18}N_2O_3$ (250,29) Ber. C 62.3 H 7.25 N 11.2; Gef. C 62.3 H 7.33 N 10.5 Mol.-Masse 250 (ms). – UV (MeOH): λmax = 243 nm. – IR (KBr): 3320, 1660, 1650, 1410, 1180 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.29 (6H, d, C-$(CH_3)_2$), 1.66 (3H, s, C-CH_3), 4.15 (1H, sept, CH), 5.13 (1H, s, OH), 7.16–7.60 (5H, m, ArH), 9.10 (1H, s, CONH). – ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 21.9 (2 x CH_3), 27.5 (CH_3), 42.1 (CH), 75.5 (-C-), 119.8 (C-2′ u. C-6″), 124.7 (C-4′), 128.9 (C-3′ u. C-5′), 136.9 (C-1′), 170.2 (CO), 171.0 (CO). – MS (m/z): 250 (M^+, 2 %), 165 (34 %), 131 (42 %), 94 (82 %), 88 (100 %), 77 (26 %), 65 (14 %).

Methyltartronsäureanilid-methylamid **(5)**: hRf: 49. – Schmp. 110°. – Ausb.: 1 g (22,5 % d. Th.). – Nach den physikalischen Daten ist **5** mit dem früher beschriebenen Methyltartronsäureanilid-methylamid identisch[5].

N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure **(6)**: Das mit Chloroform extrahierte wäßrige Photolysat von **1** wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. – Schmp. 165°. – Ausb. 1.33 g (30 % d. Th.). – Nach den physikalischen Daten ist **6** mit der früher beschriebenen N-Phenyl-N-(2-methylaminopropionyl)-carbaminsäure identisch[5].

Isopropylamin (in Form von N-Isopropyl-N′-phenylharnstoff): Beim Bestrahlen der **1**-Lösung wurde das entstehende Amin mit N_2 aus der Reaktionslösung in eine benzol. 0.2 M-Phenylisocyanatlösung überführt. Die benzol. Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Schmp. 156°. Ausb. 100 mg (2,8 % d. Th.). – UV (MeOH): λmax = 264 nm. – IR (KBr): 3360, 3320, 1640, 1555 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.16 (6H, d, C-$(CH_3)_2$), 3.86 (1H, sept, CH), 5.30 (1H, d, NH), 7.00–7.30 (5H, m, ArH). – MS (m/z): 178 (M^+, 4 %), 119 (2 %), 93 (100 %), 77 (4 %), Identisch mit dem Produkt aus Isopropylamin und Phenylisocyanat (Misch.-Schmp., IR).

Literatur

1 45. Mitt.: J. Reisch und Y. Topaloğlu, Pharm. Acta Helv., im Druck.
2 Teilergebnisse der Dissertation *N. Ekiz*, Izmir (Türkei) 1984.

3 J. Reisch, Gyógyszerészet a) *19*, 81 (1975); C. A. *83*, 97067b (1975), gekürzte Fassung: Dtsch. Apoth. Ztg. *114*, 2028 (1974); b) ibid. *23*, 401 (1979); C. A. *92*, 180311h (1980), a) und b) Zusammenfassungen früherer Mitt.; c) J. Reisch und M. Abdel-Khalek, Z. Naturforsch. *34b*, 1431 (1979); b) Pharmazie *38*, 199 (1983); c) Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 1000 (1983).
4 B. Marciniec, Pharmazie *40*, 30 (1985).
5 J. Reisch und H. Fitzek, Arch. Pharm. (Weinheim) *307*, 211 (1974).
6 H. Cardy und E. Poquet, Tetrahedron *37*, 2279 (1981).
7 a) J. Reisch, Dtsch. Apoth. Ztg. *119*, 1 (1979); b) J. Reisch und M. Müller, Pharm. Acta Helv. *59*, 56 (1984).
8 J. Reisch und M. Abdel-Khalek, Pharmazie *34*, 408 (1979).
9 J. Reisch, R. Ulbrich und G. Reisch, Dtsch. Apoth. Ztg. *120*, 2385 (1980).

[Ph 148]

Arch. Pharm. (Weinheim) *319*, 977–981 (1986)

Massenspektrometrische Untersuchungen an Benzylisochinolinen: Elektronenstoßinduzierte Abspaltung der Substituenten am Benzylrest

Gerd Dannhardt*, Klaus K. Mayer, Irmengard Obergrusberger** und Julius Roelcke

Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg, Postfach 397, D-8400 Regensburg 1
Eingegangen am 7. Oktober 1985

Das Fragmentierungsverhalten der 4-Benzylisochinoline **2–8** nach Elektronenstoß-Ionisation wird beschrieben und mit dem der entsprechenden 1-Benzylisochinoline **1** verglichen. Der Verlust des o-ständigen Benzylsubstituenten X in den Isochinolinen **3–8** führt zu Signalen mittlerer bis hoher Intensität. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen den ortho- und meta-/para-Isomeren **5a–c/7a–c** ist nur bei hohen Anregungsenergien möglich.

Mass Spectrometric Studies on Benzylisoquinolines: Electron Impact Induced Loss of the Benzyl Substituents

The modes of electron-impact induced fragmentation of the 4-benzylisoquinolines **2–8** are reported and compared with those of the isomeric 1-benzylisoquinolines **1**. Loss of the ortho substituents X in **3–8** gives rise to signals of medium to high intensities. High ionization energies make it possible to differentiate unequivocally between the ortho and meta/para isomers **5a–c/7a–c**.

0365-6233/86/1111-0977 $ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986