

Synthesen in der Pyrazolonreihe

Doctoral Thesis

Author(s):

Ursprung, Ruedi

Publication date:

1948

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000089060>

Rights / license:

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Synthesen in der Pyrazolonreihe

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

RUEDI URSPRUNG

dipl. Ingenieur-Chemiker
von Zurzach und Ueken (Aargau)

Referent: Herr Prof. Dr. J. Büchi

Korreferent: Herr Prof. Dr. H. E. Fierz-David

Leer - Vide - Empty

MEINER LIEBEN MUTTER
DEM ANDENKEN MEINES VATERS

Leer - Vide - Empty

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. J. Büchi

meinen Dank für sein stetes Interesse und seine wertvollen
Anregungen aussprechen.

Leer - Vide - Empty

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. EINLEITUNG	9
B. ALLGEMEINER TEIL	13
I. Als Arzneimittel wichtige Pyrazolone	13
1. Chemisch einheitliche Verbindungen	13
2. Additionsverbindungen	18
3. Kombinationspräparate	19
II. Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung	22
1. Die 1-Stellung	22
a) In 1-Stellung steht kein Substituent	23
b) In 1-Stellung steht ein Alkylrest	25
c) In 1-Stellung steht ein substituierter Phenylrest	26
d) Andere Substituenten in der 1-Stellung	29
2. Die 2-Stellung	31
3. Die 3-Stellung	34
4. Die 4-Stellung	37
5. Die 5-Stellung	42
6. Die Doppelbindung	43
7. Andere Pyrazolone	44
III. Eigene Bearbeitungen	46
1. Reaktionsfolge und Arbeitsplan	46
2. Darstellung der Ausgangsprodukte	47
3. Kondensationsreaktionen	51
4. Alkylierung der 1-Stellung	53
5. Alkylierung der 4-Stellung	56
6. Methylierung der 2-Stellung	58
7. Hydrierung des 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolones	61
8. Darstellung der 4-Phenyl-5-pyrazolone	63
9. Andere Darstellungsarten	65
IV. Wirksamkeit	68

	Seite
C. EXPERIMENTELLER TEIL	71
I. Herstellung der Ausgangsprodukte	71
II. Kondensationsreaktionen	77
III. Alkylierung der 1-Stellung	80
IV. Alkylierung der 4-Stellung	83
V. Methylierung der 2-Stellung	85
VI. Hydrierungsversuche am 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon	88
VII. Versuche in der Reihe der 4-Phenyl-5-pyrazolone	89
ZUSAMMENFASSUNG	93

ABKÜRZUNGEN:

Fränkel = S. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese, 5. Auflage, Berlin, 1924.

Oswald = Oswald, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1. Auflage, Berlin 1924.

A. Einleitung

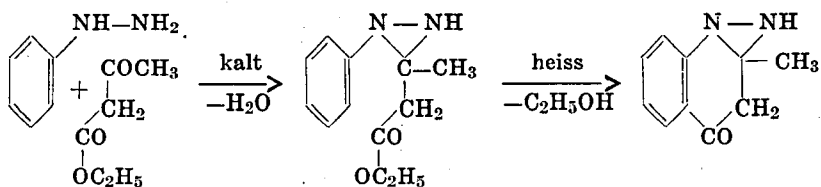
Chinin war während langer Zeit das einzige chemisch definierte Fiebermittel. Da es sehr teuer war und nicht synthetisiert werden konnte, suchten die Arzneimittelchemiker des vergangenen Jahrhunderts Ersatzprodukte zu gewinnen, die dem Chinin in der Struktur möglichst nahe kommen sollten. Es herrschte jedoch damals über den Aufbau des Chininmoleküles noch nicht Klarheit. Die durchgeführten Abbauprobungen hatten als Spaltprodukte oft Chinolin-Derivate ergeben; ebenso war der verhältnismässig hohe Wasserstoffgehalt bekannt, der, wie wir heute wissen, dem Loipon-Teil des Moleküles zu verdanken ist. Auf Grund dieser Kenntnisse lag nun die Vermutung nahe, das Chinin sei ein Derivat des Tetrahydrochinolines, das bei den verhältnismässig heftigen Bedingungen des Abbaues dehydriert werde. Es wurden daher Tetrahydrochinolin-Derivate als Antipyretica versucht. Einige von ihnen hatten eine zeitlang auch einen gewissen Erfolg, mussten jedoch wegen ihrer allzu heftigen Wirkung bald wieder aufgegeben werden. Die bekanntesten Vertreter dieser Klasse waren Kairin, Thallin und Kairolin¹⁾.

Als Ludwig Knorr²⁾ im Jahre 1883 Phenylhydrazin mit Acetessigester kondensierte, erhielt er ein Produkt, das eine geringe antipyretische Wirksamkeit aufwies. Durch Methylierung desselben gewann er ein Derivat von ausgezeichneter antipyretischer Wirksamkeit, das zudem gut wasserlöslich war. Dieses Produkt trat unter dem Namen Antipyrin bald seinen raschen Siegeszug in der Therapie an.

Den Vorgang der Kondensation fasste Knorr zunächst folgendermassen auf:

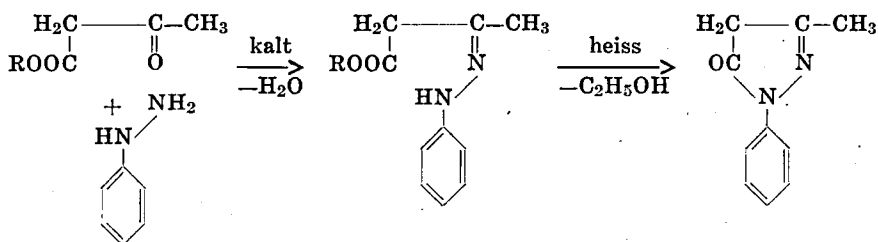
1) Nähere Einzelheiten über die Geschichte der Tetrahydrochinolin-Derivate sind von Bockmühl in *Med. und Chem. IG* 1, 169 (1933) beschrieben worden.

2) *Knorr*, B 16, 2597 (1883) und B. 17, 549 (1884).



Das entstehende Produkt, das **Knorr** «Oxymethylchinizin» nannte, war also nach dieser Auffassung in gewissem Sinne auch ein Tetrahydro-chinolin-Derivat.

Es zeigte sich bald, dass sich die Kondensation nicht im oben dargestellten Sinne abgespielt haben konnte. Die richtige Formulierung der Reaktion wurde von **Knorr** selbst im Jahre 1887³⁾ publiziert. Es entsteht bei der Kondensation ein Derivat einer bisher unbekannt Gruppe, das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon, das heute nicht nur als Zwischenprodukt für viele Arzneimittel, sondern auch als Ausgangsprodukt für zahlreiche Farbstoffe grosstechnische Bedeutung besitzt und gewöhnlich als «technisches Pyrazolon» bezeichnet wird.



Bei der häufigen Verwendung des Antipyripines blieben natürlich die ihm anhaftenden Mängel nicht lange verborgen. Es wurde daher versucht, die Beseitigung unangenehmer Nebenwirkungen und die Erzielung neuer Wirkungskomponenten durch Mischung mit andern Arzneistoffen zu erreichen. Es kam eine unübersehbare Zahl von **Mischprodukten** in den Handel, von denen sich nur wenige behaupten konnten.

Mehr Erfolg war den Bestrebungen beschieden, durch chemische Veränderung des Antipyripin-Moleküles zu neuen, wirk-

³⁾ *Knorr*, A. 233, 137 (1887).

sameren Verbindungen zu gelangen. Grosse Bedeutung haben in dieser Reihe besonders das Dimethylamino-antipyrim (Pyramidon) und das dazu isostere Isopropyl-antipyrim (Wirksubstanz des Saridon-Roche) erlangt.

Daneben wurde auch eine grosse Anzahl von Pyrazolonderivaten hergestellt, die nicht als Arzneimittel Verwendung finden konnten, weil sie entweder weniger wirksam als Antipyrim waren oder weil sie unangenehme Nebenwirkungen hatten. Immerhin geben die gemachten Untersuchungen ein interessantes Bild über die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit der Pyrazolone. Diese Zusammenhänge werden im nächsten Abschnitt näher erläutert werden. Es sei jedoch vorweggenommen, dass eine sichere Aussage über den quantitativen Einfluss der verschiedenen Substituenten nicht gemacht werden kann, da die verschiedenen Produkte von verschiedenen Autoren und unter verschiedenen Bedingungen untersucht wurden. In den meisten Fällen musste auf die Angaben in den Patentschriften abgestellt werden, die kaum als zuverlässig gelten können, und zudem durchwegs recht kurz sind.

Von den bisher pharmakologisch geprüften Pyrazolon-Derivaten tragen die meisten in der 1-Stellung einen aromatischen Rest. Die Ursache dafür dürfte wohl darin liegen, dass die aromatischen Hydrazine durch Diazotierung und nachfolgende Reduktion aus den entsprechenden aromatischen Aminen ziemlich leicht zugänglich sind, während die aliphatischen Hydrazine viel schwerer hergestellt werden können. Die Anwesenheit eines aromatischen Restes wurde sogar als Bedingung für eine antipyretische Wirksamkeit angesehen. So schreibt Oswald⁵⁾ in seinem Buche über Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit:

«Unerlässlich, wie zum vorneherein zu erwarten stand, ist ist der Phenylrest.»

«Phenylfreie Pyrazolone vermögen die Temperatur zwar auch, jedoch nur schwach und nur in toxischen Dosen herabzusetzen.»

⁵⁾ Oswald, Seite 607.

B. Allgemeiner Teil

I. Als Arzneimittel wichtige Pyrazolone

1. Chemisch einheitliche Verbindungen

Antipyrin

wird gewöhnlich nach der in der Einleitung erwähnten Methode von *Knorr* durch Kondensation von Phenylhydrazin und Acetessigester und nachträgliche Methylierung des entstandenen «technischen Pyrazolones» hergestellt. Daneben ist eine Reihe weiterer Verfahren zur Antipyrinherstellung ausgearbeitet worden, von denen einzelne technisch angewendet werden, während andere nur von theoretischer Bedeutung sind. Da diese Verfahren in allen Lehrbüchern der Arzneimittelchemie¹⁰⁾ angegeben sind, sollen sie hier nur kurz erwähnt werden.

Beim Verfahren nach *Knorr*¹¹⁾ lässt man zu reinem, frisch destilliertem Phenylhydrazin unter Rühren etwas weniger als die berechnete Menge reinen Acetessigesters fließen (eventuell gelöst in wenig 85prozentigem Alkohol). Dabei wird das Phenylhydrazon des Acetessigesters gebildet, das beim nachherigen Erhitzen auf 100° unter Alkohol-Abspaltung in das Phenylmethylpyrazolon übergeht. Die Methylierung dieses Produktes wird in der Technik gewöhnlich mit Methylchlorid, oft auch mit Dimethylsulfat vorgenommen.

Neben dem «technischen Pyrazolon» erhält man bei der Kondensation von Acetessigester und Phenylhydrazin ein Produkt unbekannter Konstitution vom Schmelzpunkt 36°, das bei der Methylierung ebenfalls Antipyrin liefert¹²⁾.

¹⁰⁾ Zum Beispiel *Waser*, Synthese der organischen Arzneimittel (Enke, Stuttgart 1928), Seite 113 ff.

¹¹⁾ *Knorr*, B. 17, 549 (1884) und A. 233, 137 (1887).

¹²⁾ D. R. P. 72 824 und 84 142 (Höchst, 1893).

Durch Kondensation von Phenyl-methyl-hydrazin mit Acetessigester erhält man direkt Antipyrin¹³).

Der Acetessigester kann durch β -Halogencrotonsäureester ersetzt werden¹⁴), ebenso durch sein Amid, Anilid oder ähnliche Derivate der Acetessigsäure¹⁵).

«Technisches Pyrazolon» wird ferner erhalten durch Kondensation von Phenylhydrazin mit β -Halogen-propionestern¹⁶), Crotonsäure¹⁷), Tetrolsäure¹⁸), Oxalessigester¹⁹) und β -Chlormilchsäureester²⁰). Endlich können die Ausgangsprodukte der Acetessigestersynthese unter Zusatz des Kondensationsmittels direkt mit Phenylhydrazin kondensiert werden²¹).

Antipyrin besitzt gute antipyretische und antineuralgische Eigenschaften. Es treten jedoch bei seiner Anwendung häufig Nebenerscheinungen auf: Schon in therapeutischen Dosen erzeugt es bei manchen Menschen Hautausschläge, bei anderen Magendarmbeschwerden, oder, was von weit grösserer Bedeutung ist, Herzerscheinungen und Kollapszustände²²) ²³).

Pyramidon

war eines der ersten Antipyrin-Derivate, die in den Handel kamen. Es ist wohl heute noch das wichtigste Pyrazolon-Antipyreticum. Die wichtigste Synthese des Pyramidones (1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon, Dipyrin) ist die im Jahre 1892 von Stolz²⁴) angegebene. Unter Rühren wird die

¹³) D. R. P. 40 377 und 26 429 (Höchst, 1887 und Knorr, A. 238, 203 (1887).

¹⁴) D. R. P. 64 444 (Höchst, 1896) und Himmelsbauer, J. pr. (2) 54, 187 (1896).

¹⁵) D. R. P. 26 429 und 41 936 (Höchst, 1887).

¹⁶) D. R. P. 53 834 (Böhringer, 1889).

¹⁷) D. R. P. 62 006 und 67 213 (Höchst, 1892).

¹⁸) D. R. P. 77 174 (Krauth, 1893).

¹⁹) D. R. P. 69 833 (Höchst, 1892) und 77 301 Höchst, 1893).

²⁰) D. R. P. 71 253 (Peleger und Krauth, 1893).

²¹) D. R. P. 55 117 (Höchst, 1890).

²²) Oswald, Seite 606.

²³) cf. Wizinger, Chemische Plaudereien, (Buchgemeinde Bonn, 1937), Seite 123.

²⁴) D.R. P. 71 261 (Höchst, 1892).

berechnete Menge salpetrige Säure zur Antipyrinlösung tropfen gelassen²⁵⁾, wobei das unlösliche 4-Nitroso-antipyrin in Form grasgrüner Kristalle ausfällt. Dieses kann durch die üblichen Reduktionsmittel (zum Beispiel Zink und Essigsäure) zum 4-Amino-antipyrin reduziert werden. Nach der Reinigung dieses Produktes über sein Benzyliden-Derivat wird es mit einem beliebigen Methylierungsmittel methyliert.

Auch für das Pyramidon sind einige weitere Darstellungsmethoden ausgearbeitet worden. Das durch Umsetzung von Amino-antipyrin mit Chloressigsäure erhaltene Produkt kann durch Decarboxylierung in Pyramidon übergeführt werden²⁶⁾.

4-Brom-antipyrin gibt mit Dimethylamin Pyramidon. Ueberaschenderweise reagieren hingegen weder 4-Jod- noch 4-Chlor-antipyrin mit Dimethylamin²⁷⁾.

Die bei der Behandlung von Nitrosoantipyrin mit Natriumbisulfid erhaltene Sulfamino-Verbindung gibt bei mehrstündigem Erhitzen mit Dimethylsulfat Pyramidon²⁸⁾.

Durch Umsetzung von Amino-antipyrin mit Nitrosodimethylamin erhält man eine Diazo-Verbindung, die beim Kochen unter Abspaltung eines Moleküles Stickstoff in Pyramidon übergeht²⁹⁾

Das antipyretische Vermögen des Pyramidons ist grösser und die Wirkung ist anhaltender als die des Antipyrines. Es ist drei- bis viermal so giftig wie Antipyrin. Die eruptiven Erscheinungen seitens der Haut gestalten sich erheblich schwächer als beim Antipyrin³⁰⁾.

M e l u b r i n

1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-aminomethansulfosaures Natrium.

²⁵⁾ Lässt man dagegen Antipyrin zur salpetrigen Säure fließen, so wird das Molekül irreversibel aufgespalten.

²⁶⁾ D. R. P. 144 393 (Höchst, 1902).

²⁷⁾ D. R. P. 145 603 (Höchst, 1902).

²⁸⁾ D. R. P. 193 632 (Scheitlin, 1907).

²⁹⁾ D. R. P. 203 753 (Soc. chim. de l'Avenchet, 1907).

³⁰⁾ Oswald, Seite 608.

Novalgin ist ein hochaktives Antirheumatikum, Antipyreticum und Analgeticum, welches das Melubrin bei gleicher Wirkungsqualität um das Doppelte an Intensität übertrifft. Ohne Gewebsreizungen zu verursachen, kann es subkutan und intramuskulär appliziert werden. Bei Pneumonien, Grippe, Typhus und allen andern infektiösen Fiebern ist Novalgin ein gutes Fiebermittel, das keine schädigende Wirkung auf Herz, Kreislauf und Niere zeigt. Bei Nieren- und Gallensteinkoliken, bei postoperativen Schmerzen, Neuralgien und vielen andern schmerzhaften Affektionen wird Novalgin mit grossem Erfolg angewendet, in gewissen Fällen macht Novalgin sogar das Morphin entbehrlich³⁵⁾.

Isopropyl-antipyrin

Während 4-Methylantipyrin gegenüber dem Antipyrin nur wenig erhöhte antipyretische Wirksamkeit zeigt, ist 4-Isopropylantipyrin (1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon) bedeutend besser wirksam. Es ist etwa gleich stark wie das dazu isostere Pyramidon, mit dem es auch in den physikalischen Eigenschaften weitgehend übereinstimmt.

Isopropylantipyrin wird durch Methylierung des 1-Phenyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolones erhalten. Letzteres kann durch Kondensation von Phenylhydrazin mit Isopropylacetessigester hergestellt werden³⁷⁾. Da jedoch die Darstellung des Isopropylacetessigesters teuer und zeitraubend ist, wird diese Methode in der Technik nicht angewendet. Hoffmann-La Roche³⁶⁾ haben für die Darstellung der 4-Alkylpyrazolone eine sehr einfache und billige Methode angegeben, die erlaubt, aus «technischem Pyrazolon» und Aceton in einer Stufe das 4-Isopropyl-Derivat darzustellen.

1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon wird in der doppelten Menge Aceton gelöst und mit einem Nickelkatalysator unter circa 10 at. hydriert bei einer Temperatur von 110°. Es bildet sich zunächst das 4-Isopropyliden-Derivat, das sofort zum 4-Isopropyl-

³⁶⁾ D. R. P. 565 799 und 558 473 (Roche, 1932).

³⁷⁾ v. Auwers, A. 462, 116 (1928) und Sawa, Journ. pharmac. Soc. Japan 57, 953 (1937).

Derivat hydriert wird. Nach dem Erkalten fällt das Produkt in guter Ausbeute und grosser Reinheit aus.

Als Reinsubstanz wird Isopropyl-antipyrin kaum verwendet. Dagegen hat es als Wirksubstanz des Saridon-Roche grosse Bedeutung erhalten.

2. Additionsverbindungen

Eine kleine Anzahl von Additionsverbindungen und Salzen der Pyrazolone hat ebenfalls Bedeutung im Arzneischatz erlangt.

Migraenin,

Antipyrino-Coffeinum citricum, Pharm. Helv. V, ist eine lockere Verbindung von 90 Teilen Antipyrin, 9 Teilen Coffein und einem Teil Citronensäure, die in Wasser gelöst werden. Durch Eindampfen der filtrierten Lösung zur Trockene erhält man Migraenin, das gegenüber der blossen Mischung der Komponenten den Vorteil der geringeren Hygroskopizität besitzt³⁸⁾. Dieses durch Bayer 1893 in den Handel gebrachte Präparat wird hauptsächlich gegen Migräne verwendet.

Salipyrin,

Antipyrinum salicylicum, Pharm. Helv. V, wird hergestellt durch Zusammenschmelzen von 58 Teilen Antipyrin und 42 Teilen Salicylsäure in Gegenwart von wenig Wasser. Es entsteht eine lockere Additionsverbindung der beiden Komponenten, die weniger giftig ist als Antipyrin. Die zulässige Maximaldosis ist doppelt so gross wie die des Antipyrines. Salipyrin wurde 1892 durch Riedel in den Handel gebracht³⁹⁾.

Trigemin,

Pyramidon-Butylchloralhydrat, wird hergestellt entweder durch Zusammenschmelzen molekularer Mengen von Pyramidon und

³⁸⁾ Thoms, Handbuch der Pharmacie (1. Aufl.) 6, 1438.

³⁹⁾ Thoms, Handbuch der Pharmacie (1. Aufl.) 6, 1895, Guttmann, D. M. W. 37 (1890).

Butylchloralhydrat oder durch Zusammengeben molekularer Lösungen der beiden Ausgangsprodukte in solchen Lösungsmitteln, in denen Trigemin unlöslich ist. Beim Zusammengeben fällt Trigemin sofort aus. Das 1903 durch H ö c h s t ⁴⁰⁾ in den Handel gebrachte Produkt dient als Schmerzmittel besonders bei Neuralgien des Trigeminus. In grösseren Dosen hat es hypnotische Wirkung.

Ferripyridin,

$3(C_{11}H_{12}ON_2) \cdot 2FeCl_3$, wird durch Vereinigung alkoholischer Lösungen von Antipyridin und Ferrichlorid als gelbrotes Pulver von säuerlichem Geschmack erhalten. Es ist eine Adstringens mit schwach anästhesierenden Eigenschaften, das äusserlich als blutstillendes Mittel, innerlich bei Magen- und Darmblutungen und als Eisenpräparat verwendet wird⁴¹⁾. Da es jedoch auch alle dem Ferrichlorid eigenen schädlichen Nebenwirkungen besitzt, ist die Anwendbarkeit sehr beschränkt⁴²⁾.

3. Kombinationspräparate

Von den zahlreichen Kombinationspräparaten haben nur wenige eine grössere Bedeutung erlangen können.

Gardan,

eine Mischung von 60,3 % Novalgin und 39,7 % Pyramidon, wurde 1922 durch Bayer in den Handel gebracht.

Saridon

Dieses 1933 von H o f f m a n n - L a R o c h e herausgegebene Präparat enthält als Wirksubstanz Isopropyl-antipyridin, daneben Phenazetin, Persedon und Koffein. Saridon-Roche ist heute eines der bedeutendsten Pyrazolon-Kombinationspräparate⁴³⁾.

⁴⁰⁾ D. R. P. 150 799 (Höchst, 1903).

⁴¹⁾ Hedderich, Münch. M. W. 1895, Nr. 1.

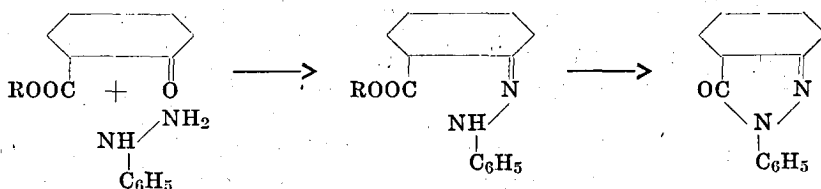
⁴²⁾ Fränkel (5. Auflage), Seite 698.

⁴³⁾ D. R. P. 565 799 und 558 473 (Roche, 1932).

T e m a g i n

Dieses Kombinationspräparat, das bei uns nicht im Handel ist, enthält als Wirksubstanz das erstmals von R u h k o p f⁴⁴⁾ beschriebene 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotetramethylen-5-pyrazolon. Daneben enthalten die Tabletten p-Acetophenetidin, Cof-
fein und Diaethyl-bromoacetylcarbamid. Die Wirkung des Te-
magins ist nach B u s c h⁴⁵⁾ gut.

Die Darstellung des Cyclotetramethylen-pyrazolones erfolgt nach der üblichen Methode durch Kondensation von Phenylhy-
drazin und Cyclohexanon-2-carbonsäureäthylester in der Hitze. Es bildet sich zuerst das Phenylhydrazon, das unter Alkoholab-
spaltung in das Pyrazolon übergeht:



Die Methylierung kann mit einem beliebigen Methylierungs-
mittel durchgeführt werden.

Kombinationen mit Barbitursäure- Derivaten

Kombinationen und Verbindungen von Barbitursäurederiva-
ten mit Pyrazolonen haben als schmerzstillende Sedativa Be-
deutung. Es liegen teils lockere Molekülverbindungen, teils
auch blosse Gemische vor⁴⁶⁾. Sie besitzen neben sedativer vor-
zügliche schmerzstillende, aber nur geringe schlafmachende
Wirkung. Die depressive Wirkung der Barbitursäuren auf die
Atmung wird durch die erregende Wirkung der Pyrazolone
nahezu aufgehoben.

Allonal findet als Hypnoticum, Sedativum, Analgeticum
und als Hustenmittel Anwendung. Die Tabletten enthalten 0,1 g

⁴⁴⁾ *Ruhkopf*, B. 70, 939 (1937).

⁴⁵⁾ *Busch*, Fortschr. Therapie 13, 529 (1937).

⁴⁶⁾ Vgl. *Ruhkopf*, B. 70, 939 (1937).

Pyramidon und 0,06 g Numal (Allyl-isopropyl-barbitursäure).

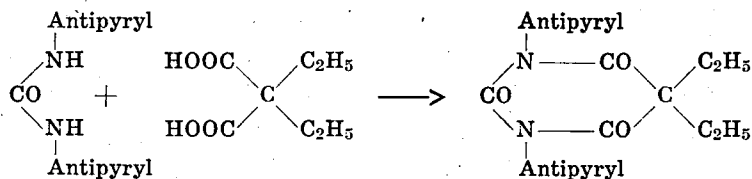
Cibalgin enthält Pyramidon und Dial (Diallylbarbitursäure); es kann intramuskulär bei Koliken zur Anwendung kommen.

Compral, eine Mischung von Pyramidon und Voluntal (Trichloäthylurethan), besitzt eine rasche und gute schmerzstillende Wirkung.

Doralgin ist ein Gemisch von Pyramidon und Pernocton (Butyl-bromphenyl-barbitursäure).

Veramon ist ein Gemisch von einem Teil freiem Pyramidon und einem Teil einer Molekülverbindung von Pyramidon und Veronal (Diäthylbarbitursäure). Es ist ein gutes Analgeticum, das keine schlafmachende Wirkung hat.

Während diese lockeren Verbindungen von Pyrazolonen mit Barbitursäuren gut wirksame Arzneimittel sind, scheinen die auf normalen Valenzbindungen beruhenden Verbindungen nicht wirksam zu sein. So hat Götter⁴⁷⁾ aus Phosgen und 4-Amino-antipyrin zunächst N—N'-Diantipyrilharnstoff hergestellt, der noch deutlich antipyretisch wirksam ist. Durch Kondensation mit Diäthylmalonsäure erhielt er ein Barbitursäurederivat, das weder antipyretisch noch hypnotisch wirksam ist:



Andere Kombinationspräparate

Von den übrigen Pyrazolon-Mischpräparaten seien erwähnt:

Cachets Faivre (Pyramidon, Phenazetin, Koffein-Chinin), Kafa-Pulver (Pyramidon, Phenazetin, Koffein), Melabon (Phenazetin, Phenylsemicarbazid-Pyramidon, Antipyrin, u. a.), Sanalgin (Pyramidon, Phenazetin, Koffein), Sedal (Phenazetin, Pyramidon, Ephetonin, Dionin, Koffein),

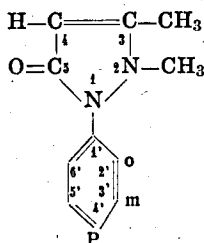
⁴⁷⁾ Götter, B. 48, 1765 (1915).

Spalttabletten (Phenazetin, Pyramidon, Koffein, Phenylglykolsäure-benzylester).

Die genaue Zusammensetzung aller dieser Mittel ist zum Beispiel in Bernoulli-Thomann, Uebersicht der gebräuchlichen und neueren Arzneimittel, 6. Auflage (Benno Schwabe, Basel, 1946), Seite 54 ff. angegeben.

II. Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung

Wohl in keiner Arzneimittelklasse sind so ausgedehnte Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung angestellt worden wie bei den Pyrazolonen. Alle Substituenten des Antipyridines wurden abgeändert.



Die an den einzelnen Substituentendurchgeführten Veränderungen und die daraus resultierenden Veränderungen der Wirksamkeit werden in den folgenden Abschnitten nacheinander besprochen.

Derivate, in denen mehr als ein Substituent anders ist als beim Antipyrin, sind dort angegeben, wo die wichtigere Veränderung vorgenommen ist. Zum Teil sind solche Derivate auch mehrfach in verschiedenem Zusammenhang aufgeführt.

In den nachfolgenden Tabellen sind jene Pyrazolone weggelassen, die nur als Zwischenprodukte oder als Farbstoffe und Photographie-Hilfsmittel Bedeutung haben.

1. Die 1-Stellung

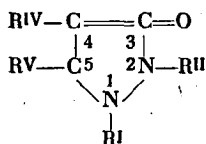
Die meisten der vorgenommenen Aenderungen betreffen die 1-Stellung.

a) In 1-Stellung steht kein Substituent

In dieser Gruppe können wir zwei Untergruppen voneinander unterscheiden:

a) Das zweite Stickstoffatom trägt einen Substituenten

In diesem Falle handelt es sich nicht um 5-Pyrazolone, sondern um 3-Pyrazolone. Die Form dieser Pyrazolone ist dann



wobei R', R'', R^{IV}, R^V beliebige Reste sein können. Unseres Erachtens ist jedoch die Formulierung der Pyrazolone als 3-Pyrazolone nur dann sinnvoll, wenn (in der oben angegebenen Formel) R' grösser ist als R''. Die Literatur hält sich ebenfalls meist an die Regel, dass die Numerierung der Ringglieder von demjenigen Heteroatom ausgeht, das den grösseren Substituenten trägt. Einzig in der neueren amerikanischen Literatur wird bisweilen von dieser Regel abgewichen. In der vorliegenden Arbeit wird durchwegs vom grösseren N-Substituenten aus gezählt. Auch Pyrazolone, die an beiden Stickstoffatomen unsubstituiert sind, werden als 5-Pyrazolone formuliert.

Von den 3-Pyrazolonen sind bisher das 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-pyrazolon und sein Dimethyl-amino-Derivat (3-Pyramidon) untersucht. Ersteres ist wesentlich giftiger als Antipyrin, letzteres ist zwar weniger giftig, aber auch viel weniger antipyretisch wirksam als Pyramidon.

β) Beide Stickstoffatome sind unsubstituiert

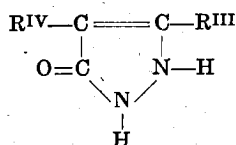
Diese Pyrazolone wirken nicht oder nur ganz schwach antipyretisch. Eine etwa eintretende Temperatursenkung ist vielleicht auf Blutschädigung zurückzuführen⁴⁸⁾.

Die in dieser Gruppe bisher dargestellten Pyrazolone sind in der nachfolgenden Tabelle I zusammengestellt.

⁴⁸⁾ Curtius, B. 26, 408 (1893).

Tabelle I

Uebersicht über die in 1-Stellung nicht substituierten
Pyrazolone der Form



Alle Pyrazolone dieser Reihe sind nicht oder nur ganz schwach
antipyretisch wirksam.

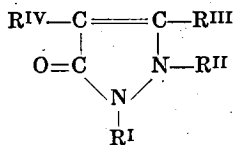
RIII	RIV	Literatur:
H	C ₆ H ₅ CH=	Rothenburg, J. pr. (2) 51, 43 (1895)
CH ₃	H CH ₃ C ₂ H ₅ C ₃ H ₇ (n) C ₃ H ₅ i-C ₄ H ₉ n-C ₅ H ₁₁ i-C ₅ H ₁₁ n-C ₈ H ₁₇ s-C ₈ H ₁₇ C ₆ H ₅ CH ₂ —	Curtius, J. pr. (2) 39, 52 (1889) Rothenburg, J. pr. (2) 51, 23 (1895) Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904) Rothenburg, J. pr. (2) 51, 23 (1895) Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904) Curtius, J. pr. (2) 39, 52 (1889)
n-C ₃ H ₇	H C ₂ H ₅ n-C ₃ H ₇ i-C ₃ H ₇	Moureu, C. r. 136, 753 (1903) Locquin, C. r. 135, 108 (1902) Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904)
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904)
i-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	Wislicenus, A. 436, 69 (1924)
n-C ₅ H ₁₁	H CH ₃ C ₂ H ₅	Moureu, C. r. 136, 753 (1903) Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904)
i-C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	Blaise, Bl. (3) 31, 593 (1904)
n-C ₆ H ₁₃	H	Moureu, C. r. 136, 753 (1903)
C ₆ H ₅	H CH ₃ C ₆ H ₅ CH=	Rothenburg, J. pr. (2) 51, 43 (1895)
C ₆ H ₅ CH ₂ —	C ₆ H ₅	Volhard, A. 296, 10 (1897)




b) In 1-Stellung steht ein Alkylrest

Bisher sind nur wenige Pyrazolone hergestellt worden, die in der 1-Stellung eine Alkylgruppe tragen. Soweit sie untersucht sind, sind sie zwar antipyretisch wirksam, übertreffen jedoch das Antipyrin nicht. In der Tabelle II sind die bisher dargestellten 1-Alkyl-pyrazolone zusammengestellt.

Tabelle II

1-Alkyl-pyrazolone der allgemeinen Form



R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	Wirkung	Literatur:
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H N(CH ₃) ₂	wie Antipyrin antipyretisch ev. dem Pyramidon überlegen, motorisch u. toxisch hinter dem Pyramidon zurück	Oswald, S. 614 Oswald, S. 615
C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	etwa wie Antipyrin	Curtius, J. pr. (2) 85, 137 (1912)
CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	keine Angabe	
$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃	CH ₃	H	keine Angabe	
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	keine Angabe	Votocek, Coll. Trav. 5, 84 (1933)
	CH ₃	CH ₃	H NH ₂ N(CH ₃) ₂	Wirkung etwa gleich wie bei den entspre- chenden 1-Phenyl- verbindungen	Bockmühl, Kross, Med. u. Chem. IG 3, 310 (1936) und DRP. 611 003 (IG, 1934)
	CH ₃	CH ₃	H NH ₂ N(CH ₃) ₂		
	CH ₃	CH ₃	H NH ₂ N(CH ₃) ₂		

c) In 1-Stellung steht ein substituierter Phenylrest

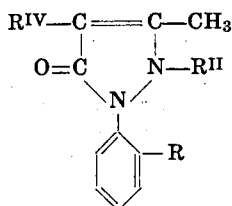
Unter den Veränderungen des Antipyrin-Moleküles nehmen die zu dieser Gruppe gehörenden Verbindungen den wichtigsten Platz ein.

a) In 1-Stellung steht ein o-substituierter Phenylrest

Wie aus der nachfolgenden Tabelle III hervorgeht, hat eine Substituierung der o-Stellung des Phenylrestes im allgemeinen einen günstigen Einfluss auf die Wirksamkeit der Pyrazolone.

Tabelle III

Pyrazolone, die in 1-Stellung einen o-substituierten Phenylrest tragen



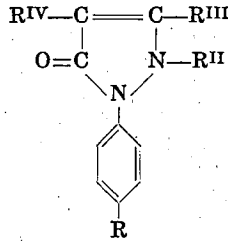
R	R ^{II}	R ^{IV}	Wirkung	Literatur
CH ₃	CH ₃ C ₂ H ₅ CH ₃ C ₂ H ₅	H H NH ₂ NH ₂	wirksam stärker als Antipyrin stärker und länger wirksam als Antipyrin	Knorr, B. 17, 549 (1884) DRP 92 009 (Höchst, 1896)
NO ₂	CH ₃	H NO ₂	keine Angaben	Michaelis, A. 378 293 (1910)
NH ₂	CH ₃	H	wirkt wie 4-Amino-anti- pyrin und ist weniger giftig als Antipyrin	Fränkel, 5. Aufl. S. 226
NHCOCH ₃	CH ₃	H	wenig giftig	Fränkel, 5. Aufl. S. 226

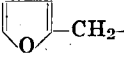
β) In 1-Stellung steht ein m-substituierter Phenylrest

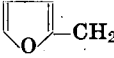
Die Einführung eines Substituenten in die m-Stellung des 1-ständigen Phenylrestes wirkt sich weniger günstig aus. Die

Tabelle V

Pyrazolone, die in 1-Stellung einen p-substituierten Phenylrest tragen



R	RII	RIII	RIV	Wirkung	Literatur
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	antipyretische Wirkung gut; reizt stärker und beeinflusst Zirkulation ungünstig	DRP 697 801 (Schering, 1940) u. Fränkel, S. 226
	C ₂ H ₅	CH ₃	H	starke therapeutische Wirkung	DRP 92 009 (Höchst 1896)
	CH ₃	CH ₃	NH ₂	gute Wirkung	DRP 92 009 (Höchst 1896)
	C ₂ H ₅	CH ₃	NH ₂	sehr gute und anhaltende Wirkung	DRP 92 009 (Höchst 1896)
	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	wirkt sehr gut	DRP 92 536 (Höchst 1896) und 431 164 (IG, 1926)
			N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₂ NH ₂	sehr gut wirksam	DRP 696 647 (Roche, 1928)
OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	hervorragend antipyretisch und analgetisch	DRP 69 930 (Riedel, 1891)
OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	sehr gut antipyretisch und antineuralgisch	DRP 68 240 (Höchst, 1892) u. Altschul, B. 25, 1842 (1892)
				sehr gut	DRP 697 801 (Schering, 1940)
NO ₂	CH ₃	CH ₃	H	keine Angabe	DRP 697 801 (Schering, 1940)
			NO ₂	keine Angabe	Michaelis, A. 378 293 (1911)

R	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	Wirkung	Literatur
NH ₂	CH ₃	CH ₃	H NH ₂	sehr gut methylschwefligsaures Na sehr gut	DRP 92 990 (Höchst, 1894) DRP 263 458 (Höchst, 1913)
NHC ₂ H ₅	CH ₃ H !	CH ₃ CH ₃	H H + COCH ₃	unwirksam sehr gut wirksam	DRP 92 990 (Höchst, 1894), Fränkel, 227 DRP 61 794 (Höchst, 1891)
N(CH ₃) ₂	CH ₃ H ! CH ₃	CH ₃ CH ₃ CH ₂ OH	H CH ₃ 2 CH ₃ ! H CH ₃ C ₂ H ₅	wie Pyramidon, aber giftiger gleich stark wie Pyra- midon, weniger giftig hervorragend wirksam sehr wirksam sehr wirksam	DRP 214 716 (Höchst 1908) DRP 238 256 (Höchst, 1911) DRP 248 887 (Höchst, 1912) DRP 214 716 (Höchst, 1912) DRP 217 558 (Höchst, 1909)
Br	CH ₃	CH ₃	H  J	keine Angabe wirksam antiluetisch, sedativ u. antipyretisch	DRP 697 801 (Schering, 1940) DRP 254 487 (IG, 1912)
J	CH ₃	CH ₃	Br	wie obiges	wie obiges
SO ₃ H	CH ₃	CH ₃	H	keine Angabe	DRP 697 801 (Schering, 1940)
AsO ₃ H ₂	CH ₃	CH ₃	H	stark spirillocid und wenig giftig	DRP 313 320 (Höchst, 1921)

d) Andere Substituenten in der 1-Stellung

Die Tabelle VI enthält die Veränderungen der 1-Stellung des Antipyrines, die bisher nicht beschrieben worden sind. Zu wirksamen Verbindungen führen, neben einigen weiteren disubstituierten Phenylresten vor allem auch 1-Pyridyl-pyrazolone. Das kürzlich von Bernstein⁴⁹⁾ hergestellte 1-(2'-6'-Amino-

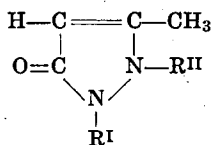
⁴⁹⁾ Bernstein, J. Am. Soc. 69, 1148 (1947).

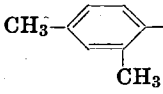
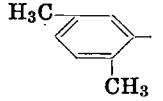
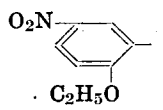
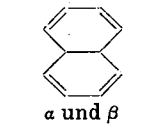
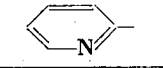
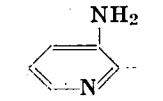
pyridyl)-2,3-dimethyl-5-pyrazolon ist auf seine antiseptische Wirkung geprüft worden. Das Produkt erwies sich als antiseptisch unwirksam. Eine Angabe über die antipyretische Wirksamkeit fehlt leider.

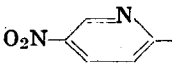
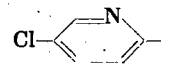
Der Vollständigkeit halber sind in Tabelle VI auch noch 2 Naphthyl-pyrazolone angegeben, die in 2-Stellung nicht methyliert sind.

Tabelle VI

Uebrige Veränderungen der 1-Stellung



R ^I	R ^{II}	Wirkung	Literatur
	CH ₃	keine Angabe	Klauber, M. 12, 215 (1891)
	CH ₃	keine Angabe	Huston, Am. Soc. 55, 3407 (1933)
	H	keine Angabe	Demers and Linn, Journ. Am. Pharm. Ass. 30, 627 (1941)
	H	keine Angabe	Knorr, B. 17, 549 (1884)
	H CH ₃	Zwischenprodukt für Antipyretica	DRP 406 212 (Schering, 1925)
		Ueber antipyretische Wirksamkeit keine Angabe. Antisept. unwirks.	Bernstein, J. Am. Soc. 69, 1151 (1947)

RI	RII	Wirkung	Literatur
	CH ₃	«therapeut. wertvoll»	DRP 514 534 (Räth, 1924)
	CH ₃		

Wie aus den Tabellen I bis VI hervorgeht, ist die Anwesenheit eines Substituenten in der 1-Stellung der Pyrazolone für eine antipyretische oder analgetische Wirksamkeit unbedingt erforderlich. Dieser Rest braucht jedoch offenbar nicht aromatisch zu sein, da auch nichtaromatische Substituenten zu wirksamen Verbindungen führen können.

2. Die 2-Stellung

Die Substituenten der 2-Stellung haben einen sehr grossen Einfluss auf die antipyretische Wirksamkeit der Pyrazolone⁵⁰). Die in 2-Stellung unsubstituierten Verbindungen haben sich, soweit sie untersucht sind, als nicht oder nur sehr schwach antipyretisch wirksam erwiesen. Da es sich bei diesen Verbindungen meist um Zwischenprodukte handelt, wurden sie in den Tabellen durchwegs weggelassen, wenn ihr Methyl-Derivat beschrieben ist.

Es gibt jedoch auch Pyrazolone, die in 2-Stellung keinen Substituenten tragen, die aber trotzdem gut wirksam sind. Es sind dies solche Verbindungen, die in der 4-Stellung zwei Substituenten tragen.

Der Einfluss der 2-Stellung der Pyrazolone auf die antipyretische Wirksamkeit kann daher folgendermassen formuliert werden:

Pyrazolone sind dann wenig oder gar nicht antipyretisch

⁵⁰) Oswald, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1. Auflage, Seite 609 (1924).

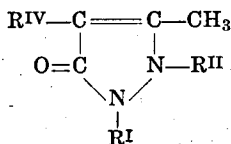
wirksam, wenn das zweite Stickstoffatom in einer der desmotropen Formen ein Wasserstoffatom tragen kann⁵¹⁾.

Der Ersatz der Methylgruppe durch Aethyl führt nach H ö c h s t und Y a n o zu wirksameren Verbindungen⁵³⁾ ⁵⁴⁾. Demgegenüber hat S a w a ⁵²⁾ gefunden, dass die 2-Methyl-Verbindungen im allgemeinen besser wirksam sind als die Aethyl-Derivate. Es ist daraus ersichtlich, dass infolge des Fehlens von allgemein gültigen Untersuchungsmethoden alle bisher gefundenen Resultate der Forschung über Konstitution und Wirkung mit einer gewissen Vorsicht aufzunehmen sind.

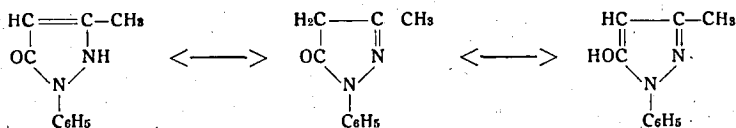
Wie aus Tabelle VII hervorgeht, kann die Methylgruppe auch durch andere Substituenten ersetzt werden.

Tabelle VII

Einfluss der Veränderung des Substituenten
der 2-Stellung auf die Wirksamkeit



⁵¹⁾ Die drei desmotropen Pyrazolon-Formeln nach Knorr sind in dieser Arbeit verwendet, ohne dass die Uebergänge von einer Form in die andere jeweils angegeben sind.



Eine eingehende Beschreibung dieser möglichen Formen gab Kitamura im Journ. pharmac. Soc. Japan 58 bis 60 (1938—40). S. C. 1939 I, 405; I, 4605; II, 1657; C. 1940 II, 741; II, 742.

⁵²⁾ Sawa, Journ. pharm. Soc. Japan 57, 953 (1937).

Die von Sawa angegebenen Zahlen für die Wirksamkeit sind in Tabelle VII in der Spalte «WZ» angegeben.

⁵³⁾ D. R. P. 92 009 (Höchst, 1896).

⁵⁴⁾ Yano, Folia Pharmacol. Japon 23, 211 (1937), ref. in C. A. 31, 2354 (1937).

3. Die 3-Stellung

Durch die Verwendung von Acetessigester ist die Methylgruppe in der 3-Stellung gegeben. Es wurde jedoch durch Verwendung anderer Ester bei der Kondensation auch die Methylgruppe vielfach abgeändert.

Nimmt man anstelle der Acetessigester andere Acylessigester, so erhält man die höheren Homologen der 3-Methyl-pyrazolone. Die Kondensation solcher Ester mit Phenylhydrazin geht so gut und sicher, dass sie vielfach zur Charakterisierung dieser Ester verwendet wird. Viele der in Tabelle VIII aufgeführten Verbindungen sind daher nur zur Charakterisierung der ihnen zugrundeliegenden Acylessigester verwendet worden. Sie wurden daher weder methyliert noch auf ihre pharmakologische Wirkung hin untersucht.

Durch Veränderung der Methylgruppe nach der Kondensation können 3-Oxymethyl-pyrazolone dargestellt werden, die ebenfalls gut antipyretisch wirksam sind. Die Umwandlung erfolgt zum Beispiel durch Kochen mit Formaldehyd⁵⁶⁾.

Der Ersatz der Methylgruppe durch die Aminogruppe ergibt gut wirkende, geruchlose Antipyretica. Es gilt dies vor allem für die durch Geigy⁵⁷⁾ erstmals dargestellten 3-Amino-pyrazolone. Andere 3-Amino-pyrazolone scheinen eher in der Farbenphotographie als Sensibilatoren wichtig zu sein.

Steht in der 3-Stellung die Ketogruppe des Pyrazolones, so liegt ein 3-Pyrazolon vor. Ueber den Einfluss der Verschiebung der Ketogruppe in die 3-Stellung ist schon Seite 17 berichtet worden.

⁵⁶⁾ D. R. P. 214 716 (Höchst, 1908).

⁵⁷⁾ Brit. Pat. 563 279 (Geigy, 1944).

Tabelle VIII (Fortsetzung)

R ^I	R ^{II}	R ^{III}	R ^{IV}	Wirkung	Literatur
C ₆ H ₅	CH ₃ C ₂ H ₅	NH ₂ NH ₂	CH ₃ C ₂ H ₅ iC ₃ H ₇ sC ₄ H ₉ C ₆ H ₅ CH ₂ H C ₂ H ₅	geruchlose Antipyretica	Brit. Pat. 563 279 (Geigy, 1944)
H ₃ CC ₆ H ₄ (p)	CH ₃	NH ₂	iC ₃ H ₇	geruchloses Antipyreticum	id.
H ₃ CC ₆ H ₄ (m)	H	NH ₂	H	nicht untersucht	Weissberger-Porter Am. Soc. 66, 1849 (1944)
ClC ₆ H ₄ (m)	H	NH ₂	H		
H ₃ COC ₆ H ₄ (p)	H	NH ₂	H		
SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄ (p)	H	NH ₂	H		
N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄ (p)	CH ₃	CH ₂ OH	H C ₂ H ₅	gut wirksam	DRP 217 558 (Höchst, 1909)
C ₆ H ₄ NH ₂ (p)	CH ₃	CH ₂ Br	CH ₃	keine Angabe	DRP 214 716 (Höchst, 1909)

Zur Erzielung einer antipyretischen Wirksamkeit ist die Anwesenheit eines Substituenten der 3-Stellung nicht unbedingt erforderlich, wie das Beispiel des 1-Phenyl-2,4-dimethyl-pyrazolones zeigt. Leider fehlen die Untersuchungsergebnisse der höheren Homologen des Antipyrines, sodass über den Einfluss der Methylgruppe der 3-Stellung eigentlich noch recht wenig gesagt werden kann.

Ein Ersatz der Methylgruppe der 3-Stellung in Antipyrin durch Chlor (also 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-pyrazolon) hebt die antipyretische Wirksamkeit völlig auf⁵⁸).

⁵⁸) Michaelis und Kirsten, B. 46, 3604 (1913).

4. Die 4-Stellung

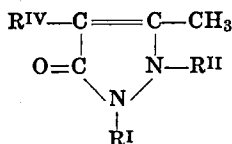
Zur Erzielung einer Wirkung ist ein Substituent der 4-Stellung nicht unbedingt erforderlich. Das Antipyrin und viele ähnliche Verbindungen zeigen, dass der 4-Substituent nur für die Stärke der Wirkung, nicht aber für die Wirkung an sich notwendig ist.

Günstig wirkt sich, wie schon aus Tabelle VII hervorgeht, die Einführung eines Alkylrestes aus. Von den vielen bisher dargestellten Pyrazolonen dieser Gruppe ist nur eine, das Isopropyl-antipyrin, im Handel. Es scheint, dass ein Isopropyl- oder sec. Butylrest den besten Einfluss auf die antipyretische Wirksamkeit hat.

Einen günstigen Einfluss hat auch die Einführung einer substituierten Aminogruppe in die 4-Stellung. Während das 4-Amino-antipyrin schwächer, dafür etwas länger wirkt als Antipyrin, hat sein Dimethyl-Derivat eine bedeutend bessere Wirkung. Als Pyramidon hat es bis heute die grösste Bedeutung unter allen Pyrazolonen erlangt. Aber auch andere Derivate des 4-Amino-antipyrines sind gut wirksam, wie aus der folgenden Tabelle IX hervorgeht.


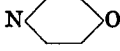
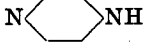

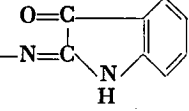
Tabelle IX

Derivate des 4-Amino-antipyridines



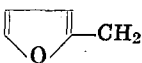

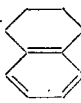
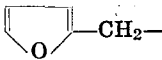
RI	RII	RIV	Wirkung	Literatur
C ₆ H ₅	CH ₃	NH ₂ NHCH ₃ NHC ₃ H ₇ (n und i) NHC ₄ H ₉ (i und s) NHC ₅ H ₁₁ (i) NHCH(C ₂ H ₅) ₂ NHC ₇ H ₁₅ (n) NHCH(CH ₃)C ₆ H ₁₃ NHC ₆ H ₁₁ NHC ₇ H ₇ NHCH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅ NHCH(CH ₃)C ₆ H ₅ NH(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅ NHCH ₂ C ₆ H ₄ OH (o)	schwächer und länger wirksam als Antipyrin Zunahme des Molekulargewichtes des eintretenden Alkyls bewirkt rasche Steigerung der schmerzstillenden Wirkung. So hat z. B. das Isopropyl-derivat schon mehr als die doppelte analgetische Wirkung von Antipyrin. Ausserdem bewirken die Verbindungen bessere Wasserlöslichkeit z. B. von Coffein	Oswald, S. 607, DRP 92 009 (Höchst, 1896) Skita, Keil, Stühmer B. 75, 1696 (1942); vgl. E. P. 500 224 (IG, 1939)
		NHCOCH ₂ CH(CH ₃) ₂ NHCOCBrCH(CH ₃) ₂	antipyretisch und sedativ	DRP 227 013 (Knoll, 1908)
		N(CH ₃) ₂ NCH ₃ C ₂ H ₅ N(C ₂ H ₅) ₂	Pyramidon keine Angabe ungefähr gleich wie Pyramidon	siehe S. 8 DRP 145 603 (IG 1902) Oswald, Seite 609
		N(CH ₂ CH=CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅	sehr gut; länger und stärker wirkend, aber nicht giftiger als Pyramidon stark antipyretisch, wenig toxisch	DRP 304 983 (Ciba, 1918) DRP 436 519 (IG, 1926)
		NHCH ₂ SO ₃ Na N(CH ₃)CH ₂ SO ₃ Na N(C ₃ H ₇ i)CH ₂ SO ₃ Na N(C ₄ H ₉ s)CH ₂ SO ₃ Na N(C ₄ H ₉ i)CH ₂ SO ₃ Na	Melubrin Novalgin stark analgetisch, narkotisch und antipyretisch	siehe Seite 9 siehe Seite 10 E. P. 500 224 (IG, 1939)

Tabelle IX (Fortsetzung)

RI	RII	RIV	Wirkung	Literatur
C ₆ H ₅	CH ₃	N(SO ₃ H)HgOH	spirillocid, wenig gift.	DRP 261 081 (Scheitlin, 1911)
		N ^{CH₃} COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	sehr gut antipyretisch und narkotisch	DRP 243 197 (Höchst, 1910)
			besser und etwa gleich giftig wie Antipyrin	Luft, B. 38 4044 (1905)
			keine Angabe	
			etwa wie Antipyrin	
	(2 Antipyrylreste) etwa wie Antipyrin			
NHCH ₂ CH ₂ HN—	(2 Antipyrylreste) nicht untersucht			
C ₆ H ₅	CH ₃		nicht untersucht	Bechhold, B. 36, 4132 (1903)
		C ₂ H ₅	NH ₂ N(CH ₃) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	schwächer und länger wirksam als Antipyrin wirksam Wirkung inkonstant, ziemlich giftig
	CH ₃ C ₆ H ₄ (o) C ₂ H ₅	NH ₂ NH ₂	stärker und bei all- mählicherem Anstieg länger wirksam als Antipyrin	DRP 92 009 (Höchst, 1896)
CH ₃ C ₆ H ₄ (p) C ₂ H ₅	NH ₂ NH ₂			

Ausser den bereits erwähnten Alkyl- und Aminoresten sind zahlreiche andere Substituenten in die 4-Stellung eingeführt worden. Soweit Untersuchungsergebnisse vorliegen, sind die meisten dieser Verbindungen nicht besser wirksam als Antipyrin.

Tabelle X (Fortsetzung)

RI	RIV	Wirkung	Literatur
C ₆ H ₅	COOH CONHCH ₃ CON(C ₂ H ₅) ₂ CONHCH ₂ C ₆ H ₅ NHCONH ₂	sollen als Heilmittel Verwendung finden	DRP 735 266 (Kaufmann 1943)
	CSSC ₂ H ₅ COSH	unsicher	DRP 416 860 (Schering, 1925)
	OH	ähnlich wie Antipyrin	DRP 75 378 (Höchst, 1893)
	OCH ₃ Br J	sollen zu medicin. Zwecken Verwendung finden	DRP 75 378 (Höchst, 1893)
	CH ₂ N(CH ₃) ₂	besser als Antipyrin, weniger gut als Pyramidon	Oswald, S. 615
		besser als Antipyrin, senkt Blutdruck, keine Schädigung der weissen Blutkörper	DRP 697 801 (Schering, 1940)
	CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	unwirksam	
CH ₂ N  CH ₂ N(CH ₃)C ₆ H ₅ CH ₂ N 	nicht untersucht	Mannich u. Kather Arch. Pharm. 257, 18 (1919)	
p-CH ₃ C ₆ H ₄ p-NO ₂ C ₆ H ₄ p-Br-C ₆ H ₄ p-CH ₃ CONHC ₆ H ₄ p-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄		sehr gute Wirkung bei geringer Toxizität	DRP 697 801 Schering, 1940)
p-CH ₃ C ₆ H ₄	p-(CH ₃) ₂ N- -C ₆ H ₄ CH ₂	keine Angabe	DRP 696 647 (Roche, 1928)

5. Die 5-Stellung

Der Umtausch des Sauerstoffes gegen andere zweiwertige Substituenten führt allgemein zu weniger gut wirkenden Verbindungen (Tabelle XI).

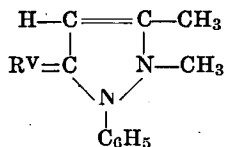
In diese Gruppe können auch die 3-Pyrazolone eingeteilt werden. Sie sind jedoch schon früher (Seite 17) besprochen worden.

Hierher gehören auch die Pyrazole, von denen einzelne eine gute analgetische Wirksamkeit aufweisen, die mit narkotischer Wirksamkeit verbunden ist. In den Arzneischatz hat sich bisher kein Pyrazol eingeführt (Tabelle XII).

Es scheint, dass der Sauerstoff in der 5-Stellung Bedingung ist für die Erzielung einer guten antipyretischen Wirkung.

Tabelle XI

Veränderung der 5-Stellung



RV	Bezeichnung	Wirkung	Literatur
S	Thioantipyrin (Thiopyrin)	schwächer antipyret. als Antipyrin, grössere Krampfwirkung	DRP 122 287 (Michaelis, 1900) Stolzenberg, Diss. Rostock (1903)
Se	Selenopyrin	wie Thiopyrin	Oswald, S. 619
NH	Iminopyrin (Iminopyrazol)	am Mensch nicht ge- prüft, stark basisch	Oswald, S. 616
NHCOC ₆ H ₅	Benzoylimino- pyrazol	giftig, betäubend, anti- pyretisch unwirksam	Oswald, S. 617
NC ₆ H ₅	Anilopyrin	giftig	Oswald, S. 619

7. Andere Pyrazolone

Ausser den in den Abschnitten 1—6 erwähnten Pyrazolonen sind einige Verbindungen hergestellt worden, die sich nicht in eine dieser Gruppen einfügen lassen. Es sind dies die Cyclo-tri- und -tetra-methylen-pyrazolone, die Campho-pyrazolone und die Benzo-pyrazole.

Cyclotrimethylen-pyrazolone⁶²⁾

Diese Pyrazolone, die im ersten Patent als «hervorragend antipyretisch und analgetisch wirksam» beschrieben sind, haben sich nicht in den Arzneischatz einführen können. Die beiden erwähnten Patente beschreiben folgende Verbindungen:

- 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotrimethylen-5-pyrazolon,
- 1-Phenyl-2-aethyl-3,4-cyclotrimethylen-5-pyrazolon,
- 1-Phenyl-2-benzyl-3,4-cyclotrimethylen-5-pyrazolon,
- 1-p-Tolyl-2-aethyl-3,4-cyclotrimethylen-5-pyrazolon.

Die Darstellung erfolgt nach der klassischen Methode von Knorr⁶³⁾ durch Kondensation von β -Keto-pentamethylen-carbonsäureester und Phenylhydrazin und Methylierung des Kondensationsproduktes.

Cyclotetramethylen-pyrazolone

In dieser Gruppe hat einzig das 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotetramethylen-5-pyrazolon sich in den Arzneischatz einführen können. Als Wirksubstanz des Temagins ist es bereits früher (Seite 13) besprochen worden.

Campho-pyrazolone

Auch diese Pyrazolon-Derivate haben antipyretische Eigenschaften. Hergestellt ist bisher das 1-Phenyl-2-methyl-3,4-campho-5-pyrazolon, das nach den Angaben Wahl's⁶⁴⁾ «in seiner physiologischen Wirkungsweise als vollkommenes Analogon

⁶²⁾ D. R. P. 453 369 und 464 482 (Mannich, 1927 und 1928).

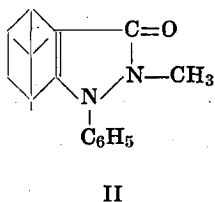
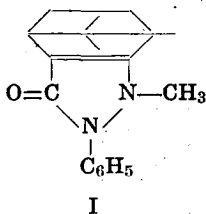
⁶³⁾ Knorr, B. 17, 549 (1884) und alle Lehrbücher über synthetische Arzneimittel.

⁶⁴⁾ Wahl, B. 32, 1987 (1900).

des Antipyrins sich erweist.» Dagegen ist das in 2-Stellung nicht methylierte Derivat entsprechend der allgemeinen Regel nicht wirksam⁶⁵).

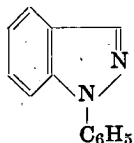
Ausser dem Campho-5-pyrazolon I hat Wahl⁶⁴) auch das entsprechende Campho-3-pyrazolon II dargestellt. Dieses ist wie das 1-Phenyl-2,5-dimethyl-3-pyrazolon (3-Antipyrin) und die meisten 3-Pyrazolone giftig.

Die Darstellung der Campho-pyrazolone geht ebenfalls nach der klassischen Methode Knorr's (l. c.) durch Kondensation von Campho-carbonsäureester und Phenylhydrazin.



Benzopyrazole

leiten sich vom Pyrazol durch Kondensation mit einem Benzolring ab⁶⁶):



Diese Verbindungen, ebenso wie ihre Hydrierungsprodukte und die entsprechenden Ketone sind physiologisch noch nicht geprüft worden.

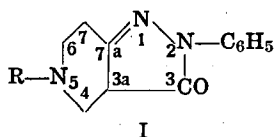
Pyrazolopyridine

Durch Kondensation verschiedener Carbaethoxy-piperidone mit Phenylhydrazin erhielten Englert und Elvain⁶⁷) Pyrazolon-derivate der Formen

⁶⁵) D. R. P. 65 259 (Höchst, 1892).

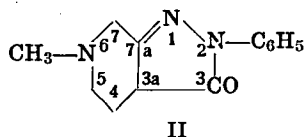
⁶⁶) Oswald, Seite 621.

⁶⁷) Englert und Elvain, J. Am. Soc. 56, 700 (1934).



I

4,5,6,7-Tetrahydro-2-phenyl-5-alkyl-2,1,5-pyrazolopyridin-3(3a)-one



II

4,5,6,7-Tetrahydro-2-phenyl-6-methyl-2,1,6-pyrazolo-pyridin-3(3a)-one

Von diesen Verbindungen⁶⁸⁾ wurden zwei auf ihre antipyretische Wirksamkeit untersucht (R=CH₃ und n-C₃H₇ in Formel I). Beide Verbindungen waren unwirksam.

III. Eigene Bearbeitungen

1. Reaktionsfolge und Arbeitsplan

Wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht, sind bis heute nur wenige 1-Alkyl-pyrazolone dargestellt und auf ihre antipyretische und analgetische Wirksamkeit untersucht worden. Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, einige solche Verbindungen herzustellen.

Da für die Herstellung der 1-Aryl-pyrazolone die klassische Methode von Knorr¹⁾, die in der Kondensation von Acylessigestern mit den leicht zugänglichen Arylhydrazinen besteht, gute Ergebnisse ergibt, suchten wir zunächst diese Methode auch für die 1-Alkyl-pyrazolone anzuwenden. Es zeigte sich jedoch, dass diese Methode sehr schlechte Ausbeuten ergibt und daher nicht geeignet ist. Von den zahlreichen andern Methoden, die (mit einer weiter unten angegebenen Ausnahme) alle im Reaktionsschema (Seite 48 a) angegeben sind, erwies sich schliesslich nur eine als wirklich geeignet. Sie besteht darin, dass zunächst aus Hydrazin und Acetessigester das 3-Methyl-5-pyrazolon gebildet wird, in welches nacheinander die Substituenten der 1-, der 4 und der 2-Stellung eingeführt werden.

⁶⁸⁾ Nomenklatur und Numerierung sind unverändert dem Original entnommen.

1) Knorr, B. 16, 2597 (1883) u. a.

Die Einführung der Cyclohexylgruppe nach dieser Methode gelang nicht. Wir versuchten daher, durch Hydrierung von «technischen Pyrozolon» nach einer von Ley²⁾ angegebenen Methode zum 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-pyrazolon zu gelangen. Aus apparativen Gründen gelang es uns jedoch gleichfalls nicht, das gewünschte Produkt darzustellen.

Auch bei den 4-Phenyl-pyrazolonen konnte die normale Methode nicht angewendet werden. Wir versuchten zunächst, über die 4-Halogen-pyrazolone nach der Friedel-Crafts'schen Methode zu den 4-Phenyl-Verbindungen zu gelangen, was jedoch nicht gelang. Dagegen erwies sich die 1-Alkylierung des 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolones als möglich. Die Methylierung des so erhaltenen 1-Alkyl-derivates erwies sich jedoch als unmöglich.

Anhand dieser Ueberlegungen wurde folgender Arbeitsplan aufgestellt:

1. Darstellung einiger 1-Alkyl-pyrazolone durch Kondensation von Alkylhydrazinen mit Acetessigestern.
2. Darstellung des 3-Methyl-5-pyrazolones.
3. Alkylierung der 1-Stellung desselben.
4. Einführung des Substituenten der 4-Stellung.
5. Methylierung der 2-Stellung.
6. Hydrierungsversuche am Phenyl-methyl-pyrazolon.
7. Versuche in der Reihe der 4-Phenyl-pyrazolone.

Im folgenden Kapitel werden wir näher auf die einzelnen Methoden eintreten. In einem ersten Abschnitt ist die Darstellung der Ausgangsprodukte zusammengefasst.

2. Darstellung der Ausgangsprodukte

a) *Alkyl-acetessigester*

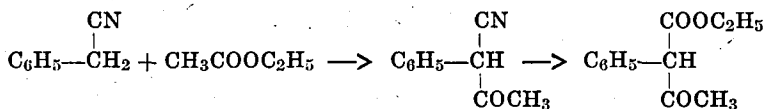
Für diese in der präparativen Chemie oft gebrauchten Verbindungen scheint bis heute keine befriedigende Synthese gefunden worden zu sein. Die besten Resultate erhielten wir nach der von Marvel und Hager³⁾ angegebenen Methode. Durch

²⁾ Ley, Diss. T. H. Hannover, 1935.

³⁾ Marvel und Hager, Org. Synth. Coll. 1, 243 (1942).

Zugabe von Acetessigester zu einer Lösung von Natriumalkoholat in absolutem Alkohol wird das Natriumsalz des Acetessigesters hergestellt, das durch mehrstündiges Kochen mit einem Alkylbromid alkyliert wird. Bei Verwendung absolut trockener Materialien wurden nach dieser Methode bei den primären Alkylhalogeniden verhältnismässig gute Ausbeuten erzielt. Bei sekundären Alkylbromiden versagte jedoch diese Methode. In diesem Falle wandten wir die von Rupe und Courvoisier⁴⁾ angegebene Modifikation an, die darin besteht, dass das sekundäre Bromid durch Zugabe einer geringen Menge Natriumjodid zum Reaktionsgemisch teilweise in das Jodid übergeführt wird, welches leichter mit dem Natrium-acetessigester reagiert unter Bildung des Alkyl-acetessigesters und von Natriumjodid, welches von neuem mit dem Alkylbromid reagiert. Diese sehr einfache Methode ergab auch bei den sekundären Bromiden gute Ausbeuten.

b) *Phenyl-acetessigester*



Die Darstellung des Phenyl-acetessigesters kann nicht nach der allgemeinen Methode erfolgen, weil das am Benzolkern sitzende Halogenatom zu wenig reaktionsfähig ist. Wir wandten daher die erstmals von Beckh⁵⁾ angegebene und von Kimball⁶⁾ und Percy⁷⁾ verbesserte Methode an⁸⁾. Zu einer heissen Lösung von Natriumäthylat gaben wir ein Gemisch von Essigester und Benzylcyanid. In glatter Reaktion bildete sich das Natriumsalz des Phenylacetessigsäurenitriles. Aus der Lösung dieses Salzes gewannen wir nach Entfernung des überschüssigen Benzylcyanides durch Ausäthern das Nitril in Form rein weisser Kristalle durch Zersetzung mit Eisessig. Das Ni-

4) Rupe und Courvoisier, *Helv.* 6, 1061 (1923).

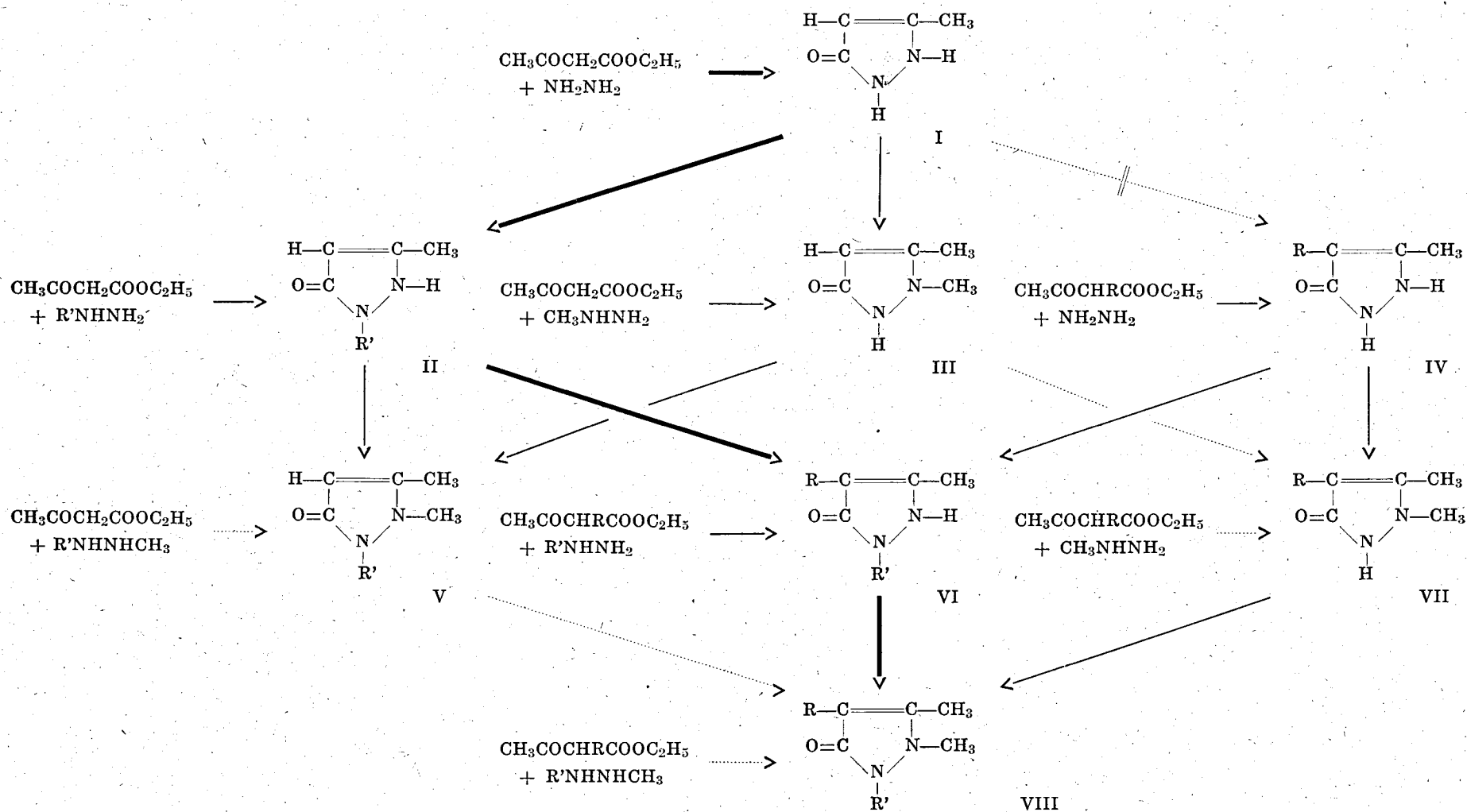
5) Beckh, *B.* 31, 3160 (1938).

6) Kimball, *Org. Synth.* 18, 36 (1938).

7) Percy, *Org. Synth.* 18, 66 (1938).

8) Rappai, *Diss.* ETH (1946).

Tabelle XIII: Reaktionsschema



Legende: \longrightarrow Wichtigste Synthesemöglichkeiten $\cdots\cdots\cdots\longrightarrow$ Synthesen, deren Durchführbarkeit fraglich ist
 \longrightarrow Andere durchgeführte Synthesen \dashrightarrow Undurchführbare Reaktionen

tril reinigten wir durch Umkristallisieren aus Methanol, welches nach R a p p a i⁸⁾ besser geeignet ist als das von B e c k h⁵⁾ empfohlene Gemisch von Essigester und Ligroin.

Die Verseifung des Nitriles wird nach K i m b a l l⁴⁾ mit trockenem Chlorwasserstoffgas vorgenommen. Der dabei zunächst gebildete salzsaure Imidoäther wird in Anwesenheit von freier Säure mit Wasser zerlegt. Auf diese Weise erhielten wir den Ester in etwa 70prozentiger Ausbeute als farbloses Oel.

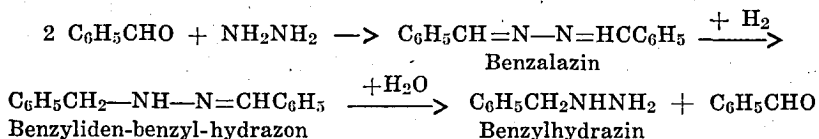
c) Monoalkylhydrazine

Ueber das Isopropylhydrazin sind von L o c h t e⁹⁾ eingehende Untersuchungen angestellt worden. Als die am besten geeignete Darstellungsart erwies sich die direkte Hydrierung eines aequimolaren Gemisches von Aceton, Hydrazinhydrat und Salzsäure in wässriger Lösung unter einem geringen Ueberdruck. Als Katalysator wird kolloidales Platin verwendet. Aus der vom Katalysator befreiten Lösung wird das Chlorhydrat durch Eindampfen gewonnen. Nach einmaligem Umkristallisieren war das Chlorhydrat genügend rein. Wir erhielten es in einer Ausbeute von ca. 70 %.

Zur Freisetzung der Base wurde mit sehr konzentriertem Alkali zersetzt und das abdestillierte Isopropylhydrazin über festem Kaliumhydroxyd getrocknet.

Bei der zweiten Destillation ging das freie Isopropylhydrazin bei 105—109° über. Da bei der Destillation beträchtliche Verluste entstanden, verzichteten wir auf eine weitere Reinigung.

Benzylhydrazin stellten wir nach der von W o h l¹⁰⁾ und C u r t i u s¹¹⁾ angegebenen Methode dar:



⁹⁾ *Lochte*, J. Am. Soc. 44, 2556 (1922).

¹⁰⁾ *Wohl*, B. 33, 2736 (1900).

¹¹⁾ *Curtius*, J. pr. (2) 62, 86 (1900).

Aus Benzaldehyd und Hydrazin bildet sich in glatter und beinahe quantitativer Reaktion das sehr schön gelb gefärbte Benzalazin, welches nach dem Umkristallisieren aus Alkohol in sehr schön ausgebildeten Nadeln erhalten wird. Die Reduktion zum Benzyliden-benzylhydrazon wird mit Natriumamalgam bei nicht zu hoher Temperatur vorgenommen. Die Einhaltung einer bestimmten Temperatur ist bei dieser Reaktion sehr wichtig, da bei höherer Temperatur die Reduktion zu weit geht, während bei zu tiefer Temperatur die Reaktion durch das Auskristallisieren von Benzalazin gehindert ist. Das Hydrazon wird mit verdünnter heisser Salzsäure hydrolysiert. Hierauf wird der Benzaldehyd durch Wasserdampfdestillation entfernt. Durch Eindampfen der Lösung wird das Chlorhydrat des Benzylhydrazines gewonnen. Das daneben in wechselnden Mengen entstandene Hydrazin-dichlorhydrat ist in absolutem Alkohol unlöslich und kann deshalb beim Umkristallisieren des Benzylhydrazin-chlorhydrates (aus absolutem Alkohol) entfernt werden.

Zur Freisetzung der Base wird das Chlorhydrat mit Calciumoxyd gemischt und im Vakuum abdestilliert. Benzylhydrazin ist etwas beständiger als Isopropylhydrazin, zersetzt sich jedoch beim Aufbewahren und bei der Destillation ebenfalls zum Teil.

d) Alkyljodide

Isopropyljodid kann durch Destillation eines Gemenges von Glycerin, Jod und weissem oder rotem Phosphor dargestellt werden¹²⁾. Es bildet sich dabei zunächst Allyljodid, welches in Propylen und Isoproyljodid übergeführt wird. Für die Darstellung im Kleinen ist die Darstellung aus Isopropylbromid und Natriumjodid nach Finkelstein¹³⁾ besser geeignet.

Isopropylbromid wird mit einer normalen Lösung von Natriumjodid in absolutem Aceton längere Zeit gekocht. Das in Aceton unlösliche Natriumbromid fällt aus. Nach dem Abfil-

¹²⁾ *Markownikow*, A. 138, 364 (1866).

¹³⁾ *Finkelstein*, B. 43, 1528 (1910).

trieren des Natriumbromides wird das Isopropyljodid durch Destillation vom Aceton getrennt. Die Ausbeute bei dieser Methode ist zwar nicht sehr gut, doch kann auf diese Art rasch und bequem Isopropyljodid erhalten werden.

Cyclohexyljodid wird nach Cohen¹⁴⁾ durch Einwirkung von Phosphortriiodid auf Cyclohexanol dargestellt. Durch Zusammengeben der berechneten Mengen Jod und gelbem Phosphor in trockenem Schwefelkohlenstoff wird zunächst das Phosphortriiodid hergestellt, das nach dem Vertreiben des Schwefelkohlenstoffes allmählich mit dem Cyclohexanol versetzt wird. Nach mehrtägigem Stehen wird das überschüssige Phosphortriiodid durch Wasser zersetzt, das Cyclohexyljodid mit Aether ausgezogen und durch Destillation gereinigt. Die Ausbeute nach diesem Verfahren beträgt ca. 85 %.

3. Kondensationsreaktionen

a) 3-Methyl-5-pyrazolon

Diese Verbindung wurde schon von Knorr¹³⁾ dargestellt. Je nachdem, ob Hydrazinhydrat oder Hydrazinsulfat als Ausgangsprodukte zur Verfügung stehen, ergeben sich zwei verschiedene Methoden zu seiner Darstellung.

Die Darstellung aus Hydrazinhydrat ist sehr einfach. Acetessigester wird mit etwa gleich viel Alkohol verdünnt und auf -20° gekühlt. Nun wird allmählich die berechnete Menge Hydrazinhydrat zutropfen gelassen. Nach kurzer Zeit scheidet sich das Methyl-pyrazolon in rein weisser Form und fast quantitativer Ausbeute aus. Bei ungenügender Kühlung tritt heftiges Sieden ein. Das Reaktionsprodukt ist dann — wohl infolge der Bildung von Bis-pyrazolon — mehr oder weniger stark rot gefärbt.

Etwas weniger gut verläuft die Kondensation von Hydrazinsulfat und Acetessigester. Wir wandten die von Knorr¹⁵⁾ angegebene Methode mit einigen Abänderungen an. Zu der berechneten Menge doppelt normaler Kaliumhydroxydlösung wer-

¹⁴⁾ Cohen, Soc. 123, 2511 (1923).

¹⁵⁾ Knorr, B. 29, 253 (1896).

den Hydrazinsulfat und Acetessigester allmählich zugegeben, hierauf die Lösung eine zeitlang gekocht und endlich zunächst bei Normaldruck, zuletzt am Vakuum, zur Trockene verdampft. Aus dem Rückstand wird das Methyl-pyrazolon mit siedendem Methanol ausgezogen. Da bei dieser Methode ziemlich grosse Verluste dadurch entstehen, dass das Methyl-pyrazolon etwas wasserdampfflüchtig ist, verwendeten wir den abdestillierten Teil jeweils wieder als Lösungsmittel für den nächsten Ansatz. Dadurch konnten wir die Ausbeute erheblich (von ca. 50 % auf über 80 %) verbessern.

Diese zweite Methode ist bedeutend weniger günstig als die erste. Sie wurde von uns nur deshalb angewendet, weil Hydrazinhydrat lange Zeit nicht erhältlich war.

b) 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolon

Im Prinzip ist die Darstellung dieser Verbindungen gleich wie die des 3-Methyl-5-pyrazolones. Auch hier versuchten wir, die gewünschten Verbindungen auf beiden möglichen Wegen zu erhalten. Es scheint jedoch, dass Alkylhydrazine viel weniger gut geeignet sind für die Darstellung von Pyrazolonen als Hydrazin oder die Arylhydrazine. Schon Ley¹⁶⁾ hat bei der Darstellung des 1-Cyclohexyl-methyl-5-pyrazolones aus Cyclohexylhydrazin nur etwa 20 % Ausbeute erhalten. Bei den aliphatischen Hydrazinen erhielten wir nach beiden oben angegebenen Methoden in keinem Falle mehr als 12 % Ausbeute. Diese Methoden sind also für eine Darstellung der Pyrazolone in grösserem Masstabe ungeeignet, umso mehr als ja die Darstellung der Alkylhydrazine ziemlich schwierig ist.

Die Reinigung der Verbindungen erfolgte gewöhnlich durch Destillation im Hochvakuum und nachfolgendes Umkristallisieren.

Wir stellten auf diese Art ausser dem schon von Curtius¹⁷⁾ beschriebenen Benzyl-methyl-pyrazolon das noch nicht dargestellte 1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon und das ebenfalls

¹⁶⁾ Ley, Diss. T. H. Hannover, 18 (1935).

¹⁷⁾ Curtius, J. pr. (2), 85, 137 (1912).

neue 1-Benzyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon dar. Bei letzterem, bei dem der Acetessigester durch den Isopropylacetessigester ersetzt wurde, verlief die Kondensation besonders schlecht.

c) 3-Methyl-4-alkyl-5-pyrazolone

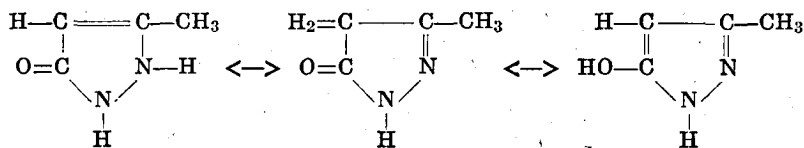
Diese Verbindungen sind zum Teil schon von *Locquin*¹⁸⁾ und *Blaise*¹⁹⁾ dargestellt worden. Wir stellten sie aus reinem Alkylacetessigestern und Hydrazinhydrat nach der gleichen Methode dar wie das 3-Methyl-pyrazolon. Auch hier erwies sich eine gute Kühlung als unbedingt erforderlich. Die Ausbeuten bei der Kondensation waren in allen Fällen höher als 90 % und die entstandenen Pyrazolone erwiesen sich als genügend rein. Ausser einigen schon bekannten Pyrazolonen wurde das bisher nicht beschriebene 3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon dargestellt.

d) 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon

Diese bisher nicht beschriebene Verbindung wurde nach der gleichen Methode und mit den gleichen Ergebnissen dargestellt wie die 3-Methyl-4-alkyl-5-pyrazolone.

4. Alkylierung der 1-Stellung

Bei der Behandlung von 3-Methyl-5-pyrazolon mit Alkylhalogeniden können theoretisch 4 Monosubstitutionsprodukte



(das 1-, 2- und 4-Alkylderivat und das 5-Alkoxyderivat) entstehen, 7 Disubstitutionsprodukte und 3 Trisubstitutionsprodukte. Ferner kann durch die Erhitzung Bildung von Bis-pyrazolonen

¹⁸⁾ *Locquin*, C. r. 135, 108 (1902).

¹⁹⁾ *Blaise*, Bl. (3) 31, 593 und 160 (1904).

eintreten. Von Auwers²⁰⁾ und seine Mitarbeiter haben jedoch gezeigt, dass bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen einzelne dieser Produkte als Hauptprodukte entstehen. Von Auwers hat hauptsächlich die Verhältnisse bei der Methylierung untersucht und dabei folgende Ergebnisse erhalten:

Bei der Behandlung von Methyl-pyrazolon mit Methyljodid ohne Zusätze entsteht neben dem 1,2,3-Trimethyl-pyrazolon nur das 1,3-Dimethyl-pyrazolon. Wird hingegen die Methylierung in Gegenwart von Natriumäthylat vorgenommen, so entsteht neben dem 1,2,3-Trimethyl-pyrazolon nur das 2,3-Dimethyl-5-pyrazolon²¹⁾. Eine Methylierung der 4- oder 5-Stellung wurde dagegen in keinem Falle beobachtet.

Etwas andere Verhältnisse traf von Auwers bei der Benzylisierung des Methyl-pyrazolones. Bei der Behandlung mit Benzylchlorid allein entstanden «zwei neue alkalilunlösliche Verbindungen, von denen die eine bei 142—143°, die andere bei 154—155° schmolz. Die Substanzen wurden bis jetzt nicht untersucht.» Um diese Angabe zu überprüfen, erhitzen wir Methyl-pyrazolon mit etwas mehr als der berechneten Menge Benzylchlorid mehrere Stunden am Rückfluss auf 175° und erhielten so als Hauptprodukt 1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolon vom Schmelzpunkt 175°, das sich als identisch mit dem aus Benzylhydrazin und Acetessigester erhaltenen Produkt erwies. Es scheint, dass von Auwers bei seinen Versuchen etwas andere Reaktionsbedingungen eingehalten hat. Bei mehrmaliger Durchführung des Versuches erhielten wir immer das 1-Benzyl-Derivat, während die von von Auwers angegebenen Verbindungen in keinem Falle erhalten wurden.

Gestützt auf dieses Ergebnis und auf die Untersuchungen von Auwers' darf angenommen werden, dass bei der Alkylierung von Methyl-pyrazolon mit Alkylhalogeniden als Hauptprodukt in der Regel das 1-Alkyl-Derivat entsteht neben dem 1,2-Dialkyl-Derivat, während das 2-Monoalkyl-Derivat nicht

²⁰⁾ v. Auwers und Mitarbeiter, J. pr. (2) 110, 153 ff (1925).

²¹⁾ Nach der korrekten Nomenklatur muss diese Verbindung als 1,5-Dimethyl-3-pyrazolon bezeichnet werden.

entsteht, mit andern Worten, dass also die 1-Stellung des 3-Methyl-pyrazolones reaktionsfähiger ist als die 2-Stellung.

Um dies noch sicherer zu beweisen, wurde aus Isopropylhydrazin und Acetessigester das 1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon dargestellt, dessen Konstitution damit sichergestellt war. Das aus Methyl-pyrazolon und Isopropyl-bromid erhaltene Produkt erwies sich als mit diesem Vergleichsprodukt identisch.

Die Darstellung der 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone nach dieser Methode ist ziemlich einfach: 3-Methyl-5-pyrazolon wird mit etwas mehr als der berechneten Menge Alkylbromid im Rohr längere Zeit auf 125° erhitzt. Die entstandenen hellgelb bis dunkel gefärbten Massen werden kurze Zeit mit etwas mehr als der berechneten Menge Natriumbicarbonat gekocht und hierauf in Aether aufgenommen. Nach dem Vertreiben des Aethers wird entweder das 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolon durch Ausfrieren gewonnen oder durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. Die 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone sind gut kristallisierende Verbindungen, die in Wasser wenig löslich sind. Eine Ausnahme macht das 1-Äthyl-Derivat, das noch ziemlich gut wasserlöslich ist.

Ueberraschenderweise gelang die Einführung der Cyclohexylgruppe nach dieser Methode nicht. Während Cyclohexylbromid auch unter den heftigsten Bedingungen nicht mit 3-Methyl-5-pyrazolon reagierte, erhielten wir aus Cyclohexyljodid und Methyl-pyrazolon beim Erhitzen im Rohr auf 180° während 50 Stunden und beim Erhitzen unter Rückfluss auf 170° während 10 Stunden dunkel gefärbte Massen, die stark nach Ammoniak rochen. Beim Kochen dieser Massen mit Bicarbonat oder Natronlauge wurde Ammoniak entwickelt. Aus dem tief gefärbten Rückstand konnte weder durch Destillation im Hochvakuum, noch durch fraktionierte Ausätherung ein einheitliches Produkt gewonnen werden. Bei der Destillation wurde zwar ein kristallisierender Körper erhalten (allerdings in geringer Ausbeute), der unscharf zwischen 50 und 70° schmolz. Durch Umkristallisieren konnte dieses Intervall nicht verkleinert werden, ebensowenig durch erneute Destillation.

Unter milderem Bedingungent trat keine Reaktion ein. Es scheint also, dass Cyclohexyljodid mit Methyl-pyrazolon erst un-

ter solchen Bedingungen reagiert, unter denen Zersetzung eintritt.

Gegen den durchgeführten Konstitutionsbeweis könnte noch eingewendet werden, dass es nicht sicher bewiesen ist, dass Monoalkylhydrazine mit Acetessigestern wirklich unter Bildung von 5-Pyrazolonen reagieren. Ein weiterer und unseres Erachtens sicherer Beweis für die Konstitution ist nun dadurch erbracht, dass die Verbindungen mit Ketonen und Aldehyden kondensiert werden können. Diese Reaktion setzt nämlich in der 4-Stellung eine Methylengruppe voraus, die nur bei 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolonen, nicht aber bei den andern Monosubstitutionsprodukten des 3-Methyl-5-pyrazolones möglich ist. Da diese Kondensation, wie noch gezeigt werden wird, glatt gelang, dürfte die Konstitution bewiesen sein.

Nach dieser Methode stellten wir folgende in der Literatur noch nicht beschriebenen Verbindungen dar:

1-Aethyl-3-methyl-5-pyrazolon,	F _k . 109°
1-Propyl-3-methyl-5-pyrazolon,	F _k . 115°
1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon,	F _k . 99°
1-Butyl-3-methyl-5-pyrazolon,	F _k . 86°
1-Isobutyl-3-methyl-5-pyrazolon,	F _k . 123°

sowie das bekannte 1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolon.

Wir versuchten nun, diese Methode auch auf das 3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon zu übertragen. Es gelang uns jedoch in keinem Falle, auf diesem Wege kristallisierte Produkte zu erhalten. Destillation, Ausfrieren, fraktionierte Ausätherung und chromatographische Adsorption erwiesen sich als ungeeignet. Da überdies die Darstellung des 3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolones umständlich ist, wurden diese Versuche aufgegeben.

5. Alkylierung der 4-Stellung

Wie schon *Knorr*²²⁾ gefunden hat, haben Pyrazolone, deren 2-Stellung nicht substituiert ist, in einer ihrer desmotropen Formen eine Methylengruppe.

²²⁾ *Knorr*, A. 238, 181 (1887).

ten zwischen 50 und 80 % der Theorie. Am besten waren die Ausbeuten bei den höheren 1-Alkyl-pyrazolonen, während das 1-Aethyl-Derivat die geringste Ausbeute ergab. Dies rührt daher, dass hier die Bildung schmieriger Nebenprodukte stärker in Erscheinung trat. Beim 3-Methyl-5-pyrazolon war die Einführung der Isopropyl-Gruppe in die 4-Stellung nach dieser Methode überhaupt nicht möglich, da als Reaktionsprodukt ein dunkelrot gefärbtes Oel erhalten wurde.

Nach dieser Methode stellten wir folgende Verbindungen dar:

1-Aethyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	F _k . 113°
1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	F _k . 85°
1-Butyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	Kp. (0,05 mm) 76°
1-Isobutyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	Kp. (0,125 mm) 103°
1-Isobutyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	Kp. (0,075 mm) 72—24°
1-Benzyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon,	F _k . 74°

6. Methylierung der 2-Stellung

Bei den 1-Aryl-pyrazolonen bietet die Methylierung der 2-Stellung keinerlei Schwierigkeiten. In der Technik wird meist Methylchlorid verwendet; daneben kommen aber auch die anderen Methylhalogenide und Dimethylsulfat zur Anwendung.

Bei den 1-Alkylpyrazolonen gestaltet sich die Methylierung schwieriger, weil die Alkylreste viel weniger fest an den Stickstoff gebunden sind als die Arylreste. Es ist daher möglich, dass Alkylreste durch andere Alkylgruppen verdrängt werden.

Die erste solche Beobachtung stammt von R o j a h n ²⁴⁾. Er berichtet darüber folgendes:

«Bei Versuchen, das Bromäthylat des 1,5-Dimethyl-3-chlorpyrazols zu gewinnen, wurde unter Austausch des Methyls

²⁴⁾ *Rojahn*, B. 55, 2959 (1922).

der 1-Stellung gegen Aethyl das Bromäthylat des 1-Aethyl-5-methyl-3-pyrazols erhalten, aus dem sich durch Destillation unter Abspaltung von Bromäthyl das ... 1-Aethyl-5-methyl-3-chlor-pyrazol bildete. Das kann nur so erklärt werden, dass zunächst sowohl das N-Atom der 2-Stellung, als auch das der 1-Stellung je ein Mol C_2H_5Br addieren und sich dann Brommethyl abspaltet.»

Später haben *Sonn* und *Litten*²⁵⁾ in der Pyrazolonreihe eine gleiche Beobachtung gemacht. Sie erhitzen 7,9 g 1-Phenyl-2-benzyl-3-methyl-5-pyrazolon mit 4,5 g Methylchlorid (1:3) 20 Stunden auf 150°. Aus dem entstehenden Gemisch wurden isoliert:

2,4 g Ausgangsprodukt,
0,1 g 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon,
1,9 g Antipyrin (!),
3,0 g Rückstand.

Hier wurde also auch in der Pyrazolonreihe eindeutig festgestellt, dass es möglich ist, N-Substituenten durch andere Substituenten zu ersetzen.

Diese Beobachtungen machten wir auch in der vorliegenden Arbeit. So versuchten wir, 1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon mit einem geringen Ueberschuss an Methyljodid in sein 2-Methyl-Derivat überzuführen. Nach 40-stündigem Erhitzen auf 125° im Rohr kochten wir das Reaktionsgemisch mit der berechneten Menge Bicarbonatlösung und reinigten das anfänglich stark verfärbte Reaktionsgemisch durch mehrmalige Destillation im Hochvakuum. Die Analyse ergab folgenden Wert:

N _{berechnet}	14,27 %
N _{gefunden}	14,83 %

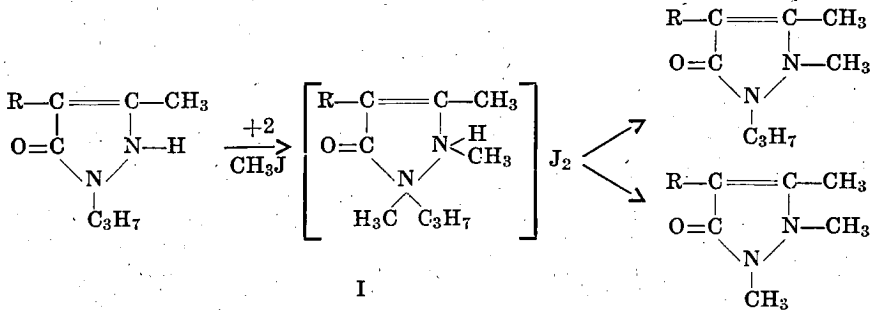
Wir nahmen nun an, der zu hohe Stickstoffwert sei durch eine unvollständige Methylierung bedingt. Wir methylierten daher das gleiche Produkt mit einem Ueberschuss an Methyljodid erneut und erhielten nach der Aufarbeitung folgenden Wert:

²⁵⁾ *Sonn* und *Litten*, B. 66, 1582 (1933).

$N_{\text{berechnet}}$ 14,27 %
 N_{gefunden} 15,62 %

Damit ist offenbar der Beweis erbracht, dass die Propylgruppe der 1-Stellung²⁶⁾ teilweise durch die Methylgruppe ersetzt worden ist.

Dieser Ersatz ist nach den Anschauungen über theoretische Chemie ohne weiteres verständlich. Bei der Methylierung wird — sofern ein Ueberschuss an Methylierungsmitteln vorhanden ist — zunächst an beiden Stickstoffatomen eine Methylgruppe mit Hilfe des einsamen Elektronenpaares des Stickstoffes gebunden. Es entsteht also ein Alkyl-trimethyl-alkyl-dijod-derivat I. Der Unterschied der Bindungsstärke zwischen Alkyl und Methyl in der 1-Stellung ist gering. Schon die bei der Zersetzung mit Bicarbonatlösung zugeführte Energie reicht aus, um den Bindungscharakter zu vertauschen. Bei der Aufarbeitung entstehen daher nebeneinander 1-Alkyl- und 1-Methyl-Verbindung:

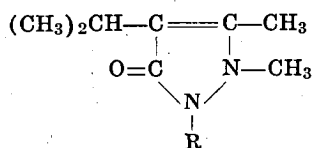


Wird nur die berechnete Menge Methyljodid bei der Methylierung verwendet, so ist zu erwarten, dass die Hauptmenge des Methyls an das 2. Stickstoffatom tritt. Auch in diesem Falle wird jedoch Methyl an das erste Stickstoffatom treten. Als die beste Methode zur Methylierung von 1-Alkyl-pyrazolonen erwies sich die folgende:

²⁶⁾ Ein Austausch der Isopropylgruppe der 4-Stellung gegen Methyl ist unwahrscheinlich.

Das zu methylierende Pyrazolon wird mit einem geringen Ueberschuss (ca. 110 % der berechneten Menge) Methyljodid im Rohr 40 Stunden auf 125° erhitzt, hierauf mit der berechneten Menge Natriumbicarbonatlösung eine halbe Stunde gekocht. Nach dem Erkalten wird das Pyrazolon in Aether aufgenommen und nach dem Verteilen des Aethers im Hochvakuum destilliert. Nach mehrfacher Destillation wird die Verbindung als klares, farbloses bis gelb gefärbtes²⁷⁾ Oel erhalten.

Auf diese Weise wurden folgende Verbindungen dargestellt:



R =	Kp.
Aethyl	(0,075 mm) 93°
n-Propyl	(0,125 mm) 106°
i-Propyl	(0,075 mm) 81°
n-Butyl	(0,070 mm) 98°
i-Butyl	(0,065 mm) 90°
Benzyl	(0,075 mm) 144°

$F_k = 91^\circ$

7. Hydrierung des 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolones

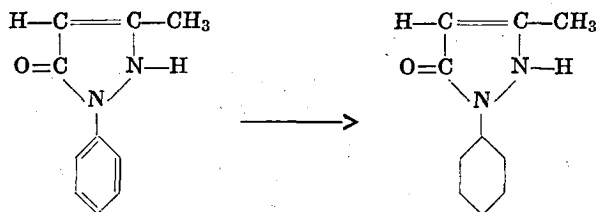
1-Cyclohexyl-3-methyl-5-pyrazolon ist durch Kondensation von Cyclohexylhydrazin und Acetessigester fast gleichzeitig von Ley²⁸⁾, einem Schüler S k i t a s, und durch die I G²⁹⁾ dargestellt worden. Diese Synthese ist jedoch nicht lohnend, da sowohl die Darstellung des Cyclohexylhydrazines als auch die Kondensation schlechte Ergebnisse zeigen, so dass Ley im besten Falle eine Ausbeute (bezogen auf Hydrazinhydrat) von

²⁷⁾ Die gelbe Farbe scheint von Verunreinigungen herzurühren, die durch Destillation nicht entfernt werden können, ebensowenig mit Tierkohle oder SO₂.

²⁸⁾ Ley, Hydrierungen und Kondensationen in der Pyrazolreihe. Diss. T. H. Hannover 1935.

²⁹⁾ D. R. P. 611 003 (IG, 1935). Vgl. auch Krohs, Med. und Chem. 3, 310 (1936).

nur 2,7 % angibt. Es wurde daher versucht, durch Hydrierung von Phenyl-methyl-pyrazolon zum entsprechenden Cyclohexyl-derivat zu gelangen:



Die Hydrierung des Phenylrestes bereitete zunächst grosse Schwierigkeiten. Nach *Knorr*³⁰⁾ entsteht bei der Reduktion von 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazolon mit Natrium und Alkohol das Dihydroprodukt, das 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolin. Dagegen stellten *Knorr* und *Taufkirch*³¹⁾ fest, dass weder das technische Pyrazolon noch Antipyrin mit Natrium und Alkohol zu reduzieren sind. Wird dagegen die Reduktion des Antipyrines in Toluol mit Natrium unter Einleiten von Kohlensäure vorgenommen, so wird nach den gleichen Verfassern³²⁾ die N—N-Bindung aufgespalten. *Thoms* und *Schnupp*³³⁾ versuchten dann, Pyrazolone auf katalytischem Wege zu hydrieren. Bei der Hydrierung von technischem Pyrazolon mit Palladium in Eisessig erhielten sie Phenyl-methyl-pyrazolidon. Antipyrin konnte nur nach der Methode von *Sabatier* und *Sendereus* durch Ueberleiten von mit Antipyrindampf beladenem Wasserstoff über erhitztes Nickel hydriert werden und ergab das Dihydro-Derivat. Bei noch höherer Temperatur ging die Reduktion weiter zum Phenyl-dimethyl-pyrazolidin.

Auch bei der Hydrierung von Antipyrin mit Platinmohr wird das Dihydro-Derivat gebildet, wie *Waser* und *Sommer*³⁴⁾ gezeigt haben.

Die Versuche, die *Ley*²⁸⁾ angestellt hat, ergaben folgendes

³⁰⁾ *Knorr*, B. 28, 712 (1895).

³¹⁾ *Knorr* und *Taufkirch*, B. 26, 104 (1893).

³²⁾ Dieselben, B. 25, 768 (1892).

³³⁾ *Thoms* und *Schnupp*, A. 434, 296 (1924).

³⁴⁾ *Waser* und *Sommer*, Helv. 8, 117 (1925).

Bild: Bei der Hydrierung des 1-Phenyl-3-methyl-5-äthoxy-pyrazol wurde der Phenylrest hydriert und als Cyclohexan abgespalten. Zwei Pyrazolonkerne traten zusammen, wahrscheinlich unter Bildung einer Brücke zwischen den beiden Stickstoffatomen der 1-Stellung.

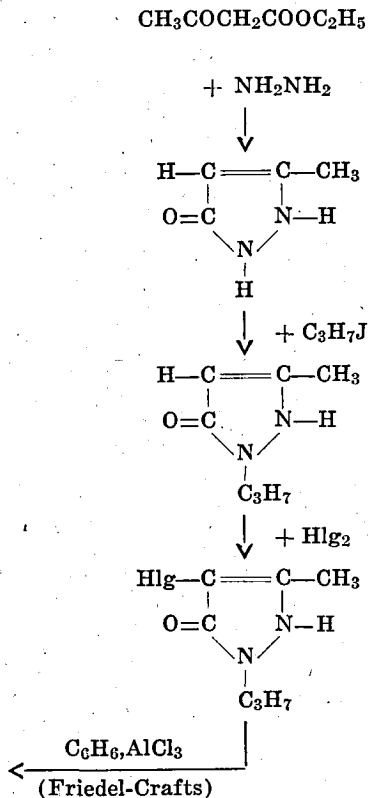
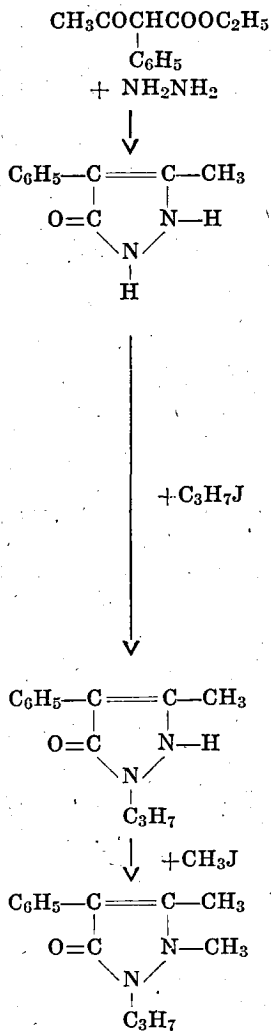
Bei der Hydrierung von technischem Pyrazolon trat ebenfalls zum Teil Abspaltung des Cyclohexanringes ein. Daneben gelang die Darstellung des 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-pyrazolones, die kurze Zeit später auch der IG²⁹⁾ unter Verwendung von Nickel als Katalysator gelang.

Ley (l. c.) führte die Hydrierung nach der Methode Skita mit Platin-Kolloid als Katalysator unter geringem Ueberdruck des Wasserstoffes bei 70—80° durch. Die Reaktion wurde genau nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff abgebrochen. Trotzdem wurde offenbar eine ziemlich grosse Menge Cyclohexan gebildet. Die Ausbeute betrug maximal 52 %. Es scheint also, dass die Einhaltung genauer Reaktionsbedingungen von grosser Wichtigkeit ist. Vor allem scheint die Hydrierungsdauer eine grosse Rolle zu spielen. Wir versuchten daher, diese in Reihenversuchen zu ermitteln³⁵⁾. Es gelang uns jedoch in keinem Falle, 1-Cyclohexyl-3-methyl-5-pyrazolon zu isolieren. Bei zu kurzer Reaktionszeit wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten, während bei längerer Dauer ausschliesslich schmierige Produkte erhalten wurden, die weder kristallisiert noch destilliert werden konnten.

8. Darstellung der 4-Phenyl-pyrazolone

Für die Darstellung der 4-Phenyl-pyrazolone stehen grundsätzlich zwei Wege zur Verfügung:

³⁵⁾ Die von uns benützte Hydrierungsapparatur erlaubte eine Ablesung des Wasserstoffverbrauches nicht.



Die Darstellung des 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolones wurde bereits Seite 53 beschrieben. Die Alkylierung mit Isopropylbromid geht nicht. Auch nach 48-stündigem Erhitzen auf 150° wurde nur unverändertes Ausgangsprodukt erhalten. Dagegen gelingt die Isopropylierung mit Isopropyljodid. Das Pyrazolon wurde mit einem geringen Ueberschuss an Isopropyljodid 48

Stunden auf 125° erhitzt und hierauf mit der berechneten Menge Natriumbicarbonat gekocht. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol war das Isopropyl-methyl-phenyl-pyrazolon rein. Der Schmelzpunkt des Produktes liegt bei 212°, die Ausbeute an reinem Produkt beträgt zirka 50 %.

Wir versuchten auch, die Phenylgruppe der 4-Stellung nach der Methode von Friedel-Crafts einzuführen. Zu diesem Zwecke stellten wir das von Muckermann³⁶⁾ beschriebene 3-Methyl-4-brom-5-pyrazolon dar durch Bromierung des 3-Methyl-pyrazolones in Eisessig. In dieses Pyrazolon suchten wir die Phenylgruppe einzuführen. Als Katalysator wurde wasserfreies Aluminiumchlorid verwendet. Weder in der Kälte, noch unter heftigeren Bedingungen erhielten wir jedoch das 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon. Es scheint, dass die Pyrazolonylbromide nicht geeignet sind für die Friedel-Craft'sche Methode.

Die Methylierung des 1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-5-pyrazolones konnte nicht durchgeführt werden. Wir versuchten zunächst bei 125°, dann auch bei 100° und 180° nach der normalen Methode zu methylieren. Als einziges Produkt konnte das 1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon vom Schmelzpunkt 215° erhalten werden, dessen Identität durch die N-Analyse und durch Herstellung eines Vergleichsproduktes aus 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon sichergestellt wurde. Auch hier ist also die Alkylgruppe der 1-Stellung durch die Methylgruppe ersetzt worden. Es scheint, dass hier die Austauschreaktion überwiegt. Eine Isolierung der gesuchten 1-Isopropyl-Verbindung gelang nicht.

9. Andere Darstellungsarten

a) *Kondensation von symmetrischen Dialkylhydrazinen mit Alkylacetessigestern*

Durch Kondensation von Phenyl-methyl-hydrazin mit Acetessigester kann Antipyrin dargestellt werden³⁷⁾. Es liegt daher

³⁶⁾ Muckermann, B. 42, 3449 (1909).

³⁷⁾ Knorr, A. 238, 203 (1887).

der Gedanke nahe, auch die Tetra-alkyl-pyrazolone nach dieser Methode herzustellen.

Von den Dialkylhydrazinen ist bisher einzig das Methyl-isopropyl-hydrazin durch *Ramsperger*³⁸⁾ aus Isopropylhydrazin dargestellt worden. Diese Darstellung, die über das Dibenzoyl-Derivat des Isopropyl-hydrazines geht, ist sehr umständlich und ergibt (bezogen auf Hydrazinhydrat) nur 10 % Ausbeute. Dazu kommt, dass die Alkylhydrazine bei der Kondensation mit Acetessigester nur kleine Ausbeuten ergeben. Da dies sicher auch bei den Dialkylhydrazinen der Fall ist³⁹⁾, wäre kaum eine grössere Ausbeute als 1 % (bezogen auf Hydrazinhydrat) zu erwarten.

Es ist ferner völlig unsicher, dass bei der Kondensation einheitliche Produkte entstehen. Bei der geringen Verschiedenheit der Alkylgruppe ist es ohne weiteres denkbar, dass beide möglichen Pyrazolone, das 5-Pyrazolon und das 3-Pyrazolon, nebeneinander entstehen. Die Trennung solcher Gemische wäre wahrscheinlich unmöglich, da ähnliche Pyrazolone in der Regel auch ähnliche Siedepunkte haben.

Auf eine Ausführung dieser Methode wurde daher verzichtet. Noch weniger erfolgversprechend wäre natürlich gewesen, Dialkylhydrazin mit Acetessigester zu kondensieren und nachträglich den Substituenten der 4-Stellung einzuführen.

b) Einführung einer Alkylgruppe in die 4-Stellung bei besetzter 2-Stellung

Pyrazolone, deren 2-Stellung substituiert ist, können in der 4-Stellung keine Methylengruppe haben, also auch nicht mit Ketonen und Aldehyden kondensiert werden. Eine Einführung der Alkylgruppe durch Alkylhalogenid ist ebenfalls nicht möglich, da, wie wir gesehen haben, die 4-Stellung zu wenig reaktionsfähig ist. Die Alkylhalogenide würden sich zuerst an die Stickstoffatome anlagern. Dadurch ist auch die Anwendung der *Friedel-Craft*'schen Synthese ausgeschlossen, die

³⁸⁾ *Ramsperger*, J. Am. Soc. 51, 918 (1929).

³⁹⁾ Solche Kondensationen sind noch nicht durchgeführt worden.

ja bei Stickstoff-Heterocyclen sowieso nicht leicht geht⁴⁰⁾.

Die einzige Möglichkeit zur Herstellung der C—C-Bindung ist in diesem Falle offenbar die Reaktion des Pyrazolones mit einem Dialkyläther mit Borfluorid als Katalysator. Diese Reaktion ist bei den Pyrazolonen noch nie angewendet worden. *H a u s e r* und *B r e s l o w*⁴¹⁾ haben nach dieser Methode zum Beispiel Isopropyl-acetessigester aus Acetessigester und Isopropyläther erhalten. Die Methode scheint gut geeignet zu sein für die Herstellung von C—C-Bindungen. Wir haben diese Möglichkeit nicht weiter verfolgt.

c. Darstellung von 2-Methyl-3-methyl-4-alkyl-5-pyrazolonen

Das 2,3-Dimethyl-5-pyrazolon⁴²⁾ ist von *R o j a h n*⁴³⁾ durch Methylieren des 3-Methyl-pyrazolones in Natriummethylatlösung und von *K i t a m u r a*⁴⁴⁾ durch Kondensation von Oxalsäure-bis-methyl-hydrazid mit Acetessigester dargestellt worden. Für die Darstellung der Tetra-alkyl-pyrazolone käme also auch der Weg über solche Verbindungen in Betracht. Aus dem 3-Methyl-4-alkyl-5-pyrazolon könnte nach *R o j a h n s*⁴³⁾ Methode zunächst das 2-Methyl-Derivat dargestellt werden und daraus durch Alkylierung das Tetra-alkyl-pyrazolon. Auch diese Methode wurde nicht weiter verfolgt, da sie gegenüber der normalen Darstellungsart keine Vorteile besitzt.

d) Darstellung von Pyrazolonen aus 5-Chlor-pyrazolen

Auf die Möglichkeit, Pyrazolone auf dem Umweg über 5-Chlorpyrazole dazustellen, hat erstmals *R o j a h n*⁴³⁾ hingewiesen. Er stellte zunächst das 3-Methyl-5-pyrazolon dar und bildete darauf mit Phosphor-oxychlorid das 3-Methyl-5-chlor-

⁴⁰⁾ *Thomas*, Anhydrous Aluminium Chloride in Organic Chemistry, Am. Soc. Mon. Ser. 87, 2 (1941).

⁴¹⁾ *Hauser* and *Breslow*, J. Am. Soc. 62, 2392 (1940).

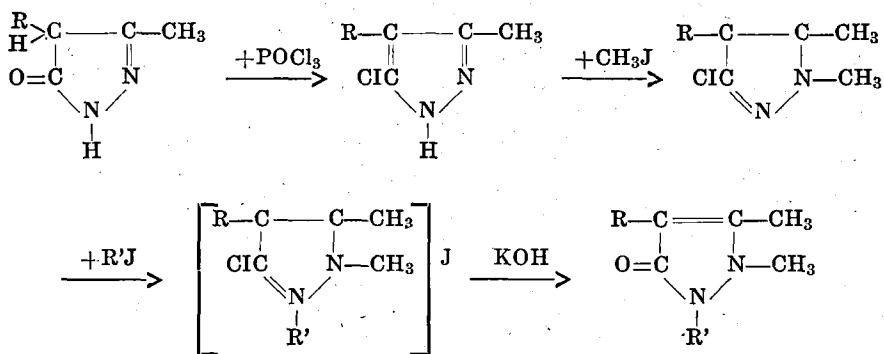
⁴²⁾ Die korrekte Nomenklatur ist 1,5-Dimethyl-3-pyrazolon. Im Interesse einer einheitlichen Nomenklatur wurde diese Verbindung als 5-Pyrazolon bezeichnet.

⁴³⁾ *Rojahn*, B, 55, 2959 (1922).

⁴⁴⁾ *Kitamura*, Journ. pharmac. Soc. Japan 58, 110 (1938).

pyrazol und daraus das 2-Methyl-Derivat. Durch Alkylierung dieses Produktes erhielt R o j a h n in ca. 30-prozentiger Ausbeute das Jodalkylat als weisse, kristalline Verbindung. Bei der Zersetzung mit Kalilauge entstand daraus in fast quantitativer Ausbeute das 1-Alkyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon. (R o j a h n verwendete als Alkylreste Methyl- und Benzyl-).

Damit ist offenbar eine weitere Methode für die Darstellung von Tetraalkyl-pyrazolonen gegeben nach folgendem Reaktionsschema:



Da sich die normale Methode als geeignet erwies, wurde auch diese Methode nicht mehr weiter verfolgt.

Damit sind offenbar die Methoden für die Darstellung von Tetra-alkyl-pyrazolonen erschöpft.

IV. Wirksamkeit

Einige der von uns dargestellten Verbindungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Dr. A. W a n d e r A.-G. in Bern auf ihre analgetische und antipyretische Wirksamkeit untersucht⁴⁵⁾.

⁴⁵⁾ Der Dr. Wander A.-G. sei an dieser Stelle der herzlichste Dank für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen ausgesprochen.

Analgetische Wirkung:

Mit den bekannten Methoden von Haffner (Schwanzklemme) und Wolfe-Hardy (Metallplatte bei 55° C, Reaktion bei der Maus) wurde vorerst die Wirkung von Pyramidon nachgeprüft. Dabei zeigte sich, dass für die relativ starken Schmerzempfindungen, die bei den beiden Methoden auftreten, Pyramidon in sehr hohen Dosen verabreicht werden muss. Bei subcutaner Injektion traten bereits schwere toxische Erscheinungen auf, bevor eine bei diesen Methoden beobachtete Analgesie auftrat.

Bei peroraler Verabreichung des Pyramidons konnte mit 300 mg/kg eine mässige, aber doch deutliche Analgesie erreicht werden.

Bei der Prüfung der neuen Präparate wurde deshalb eine höchstmögliche Dosis peroral verabreicht.

<i>Präparat:</i>	<i>Dosis in mg/kg</i>	<i>Reaktion (10 Tiere)</i>
3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	200 mg/kg subcutan	nach 20' Seitenlage, Krämpfe, keine Analgesie
	200 mg/kg per os	nach 20' starke Erregung Keine Analgesie
	300 mg/kg per os	starke Krämpfe, $\frac{2}{10}$ †
1-Aethyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg per os	keine Analgesie nach 30'
1-Propyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg per os	keine Analgesie nach 30'
1,4-Diisopropyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon	300 mg/kg per os	keine Analgesie nach 30'
	400 mg/kg per os	keine Analgesie nach 30' $\frac{2}{10}$ †
1-Isobutyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg per os	keine Analgesie, starke Krämpfe

Die Resultate sind also eindeutig negativ.

Antipyretische Wirkung.

Antipyretica können auf einfache Weise an Kaninchen nach Verabreichung von Pyrogen-Präparaten ausgewertet werden.

Es gelangte ein Coli-Pyrogen W 1 / F 57 zur Anwendung. 2 Stunden nach subcutaner Injektion von 1 g/kg hat die Rectaltemperatur meist ein Maximum erreicht und bleibt weitere 3 Stunden auf ungefähr gleicher Höhe. Vereinzelt Tiere reagierten wenig oder gar nicht auf Pyrogen.

Pyramidon 100 mg/kg subcutan gibt innerhalb 1 Stunde eine Temperatursenkung unterhalb der Ausgangstemperatur. 25 mg/kg erniedrigten die Temperatur noch merklich.

Aus dem Verlauf der bei der Prüfung der 1-Alkyl-pyrazolone erhaltenen Temperaturkurven ist leicht zu entnehmen, dass die Präparate keine antipyretische Wirkung zeigten.

Dieser Befund weist erneut darauf hin, dass für die antipyretische Wirkung ein am N gebundener aromatischer Ring nötig ist.

C. Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und auf dem Block bestimmt. Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor der organisch-technischen Abteilung der ETH unter der Leitung von Frl. Dr. E. P f a n n e r und Frl. G. A e b i ausgeführt.

I. Herstellung der Ausgangsprodukte

a) Substituierte Acetessigester

Isopropyl-acetessigester

In einem mit Rührer mit Quecksilbersverschluss, Rückflusskühler mit Calciumchloridrohr und Tropftrichter mit Calciumchloridrohr versehenen 1-Liter-Dreihalskolben wurden 500 ccm absoluter Alkohol¹⁾ mit 23 g Natrium in kleinen Stücken versetzt und 70 g trockenes Kaliumjodid zugesetzt. Hierauf wurden 130 g frisch destillierter trockener Acetessigester²⁾ zugegeben und die Lösung unter Rühren zu gelindem Sieden erhitzt. Nun wurden innert 4 Stunden 135 g trockenes Isopropylbromid³⁾ zutropfen gelassen und weitere 10 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert und das Bromid dreimal mit je 50 ccm absolutem Alkohol ausgewaschen und diese 3 Portionen zum Filtrat gegeben. Nun wurde der Alkohol auf dem Wasserbad abdestilliert und der Ester durch zweimalige Destillation im Vakuum gereinigt. Kp. (33 mm) 121—123°. Die Ausbeute betrug 106 g, entsprechend 61,5 % der Theorie.

- 1) Der Alkohol wurde zweimal je 24 Stunden über gebrannten Kalk und eine Stunde über Natrium (30 g für 600 ccm) gekocht und direkt in den Kolben destilliert.
- 2) Acetessigester wurde im Vakuum über Sikkon destilliert.
- 3) Isopropylbromid wurde durch Destillation über Sikkon getrocknet.

Benzyl-acetessigester

Dieser Ester wurde aus 130 g Acetessigester, 23 g Natrium und 139 g Benzylchlorid gleich hergestellt wie der Isopropylacetessigester, nur fiel hier der Zusatz von Kaliumjodid weg. Die Ausbeute an reinem Ester Kp. (20 mm) 164—166° betrug 110 g oder 50 %.

Phenyl-acetessigester

In einem 500-ccm-Rundkolben mit eingeschliffenem Rückflusskühler wurden 175 ccm absoluter Alkohol mit 15 g Natrium versetzt. Dann wurde auf ein Mal eine Mischung von 58,5 g Benzylcyanid⁴⁾ und 68 g absolutem Essigester⁵⁾ zugegeben. Es trat sofort Ausfällung des Natriumsalzes des Nitriles ein. Die Reaktion wurde durch zweistündiges Kochen beendet und hierauf die Reaktionsmasse auf -10° abgekühlt. Das Natriumsalz wurde abfiltriert und vier Male mit je 60 ccm eiskaltem Aether gewaschen. Dann wurde es in 325 ccm Wasser gelöst und die Lösung auf 0° gekühlt. Unter Rühren wurden 32 ccm Eisessig zugegeben und dadurch das Phenylacetessigsäurenitril in Form weisser Kristalle ausgefällt. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol⁶⁾ wurden 42 g (53 % der Theorie) reines Nitril vom Schmelzpunkt 87—88° erhalten.

Für die Hydrolyse benützten wir folgende Apparatur: Ein 250-ccm-Vierhalskolben wurde mit Rührer mit Quecksilberverschluss, Tieftemperatur-Thermometer, Calciumchloridrohr (gefüllt mit Phosphorpentoxyd und Calciumchlorid) und einem bis zum Boden reichenden Einleitungsrohr versehen. Das Einleitungsrohr war mit einem HCl-Kipp unter Zwischenschaltung einer Waschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure und von 2 U-Rohren mit Phosphorpentoxyd versehen. Um ein Verstopfen der U-Rohre zu vermeiden, war der eine Schenkel des ersten Rohres mit Sikkon gefüllt.

4) Benzylcyanid wurde durch Destillation gereinigt.

5) Essigester wurde mit Wasser gewaschen, mit geglühter Potasche getrocknet und eine halbe Stunde über P_2O_5 gekocht und destilliert.

6) Es wurde in 75 ccm Methanol gelöst und allmählich auf -15° gekühlt.

Im Kolben wurden 40,25 g Acetessigsäurenitril in 100 ccm absolutem Alkohol in der Wärme gelöst und unter starkem Rühren auf -10° gekühlt. Dabei fiel das Nitril in fein verteilter Form aus. Es wurde nun bei -10° Salzsäuregas bis zur Sättigung eingeleitet und zwar so rasch, dass in der Schwefelsäure-Waschflasche die Blasen gerade noch gezählt werden konnten. Nach ca. 8 Stunden war die Lösung gesättigt, worauf noch weitere 2 Stunden bei -10° gerührt wurde. Nun wurde die Kühlmischung entfernt. Beim Erwärmen auf Zimmertemperatur löste sich alles. Es wurde über Nacht stehen gelassen und dann der Alkohol bei 40° im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde rasch zu einem Gemisch von 50 g Natriumcarbonat, 250 ccm Wasser und 500 g Eis gegeben⁷⁾ und das Gemisch mit dreimal je 125 ccm Aether ausgezogen. Der ätherische Auszug wurde viermal mit je 125 ccm 5-prozentiger eiskalter Kochsalzlösung gewaschen. Nun wurde eine Lösung von 25 g konzentrierter reiner Schwefelsäure, 175 ccm Wasser und 375 g Eis bereitet und diese so lange gerührt, bis sich an der Wand Eis bildete. Die Hälfte dieser Lösung wurde zu der in einem Scheidetrichter sich befindenden Aetherlösung gegeben und genau 15 Sekunden geschüttelt. Die Säureschicht wurde abgelassen und zur Aetherlösung wieder die Hälfte der zubereiteten Säurelösung gegeben, wieder 15 Sekunden geschüttelt und die ganze Operation mit dem Rest der Säure wiederholt. Die Aetherlösung wurde für die spätere Aufarbeitung beiseite gestellt. Die vereinigten Säureauszüge wurden $1\frac{1}{2}$ Stunden auf $40-50^{\circ}$ erwärmt und nach dem Erkalten mit 75 ccm Aether ausgezogen, erneut 45 Minuten auf $80-90^{\circ}$ erhitzt und nach dem Erkalten wieder mit 75 ccm Aether ausgezogen. Die beiden Auszüge wurden mit je 30 ccm Wasser gewaschen. Dann wurden diese beiden Aetherauszüge mit dem vorher zur Seite gestellten Auszug vereinigt und mit 75 ccm 5-prozentiger Bicarbonatlösung und 75 ccm Wasser gewaschen, mit 5 g Natriumsulfat getrocknet und nach dem Vertreiben des Aethers der gelbe Rückstand aus einem Prasselkolben destilliert. Bei der zweiten Destillation wurde der Ester

7) Es schied sich eine klebrige rötliche Masse aus.

als farbloses Oel vom Kp. (11 mm) 140—144° in einer Ausbeute von 40 g oder 79 % der Theorie erhalten.

b) Alkylhydrazine

Isopropylhydrazin

In der Druckhydrierbirne wurden unter guter Kühlung 5 g reines Hydrazinhydrat, 5,8 g reines Aceton⁸⁾ und 10 ccm reine konzentrierte Salzsäure gemischt und mit Wasser auf 30 ccm verdünnt. Zu diesem Gemisch wurden 2 ccm 10-prozentige Platinchlorwasserstoffsäure und 10 ccm 1-prozentige Gummi-arabicum-Lösung gegeben und dann rasch die heisse Lösung eines Hilfskolloides⁹⁾. Dieses Gemisch wurde unter einem Ueberdruck von 2 at während 6 Stunden hydriert. Dann wurde der Katalysator durch Zugeben eines Gemisches von je 5 ccm Alkohol, Essigester und Aether gefällt und abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einer sirupösen Flüssigkeit eingengt. Die beim Erkalten erstarrende Masse wurde aus sehr wenig Alkohol umkristallisiert. Das reine Chlorhydrat (F_k. 114°) wurde in einer Ausbeute von 70 % erhalten.

Zur Freisetzung der Base wurde das Chlorhydrat mit der anderthalbfachen Menge konzentrierter Kalilauge zersetzt und das Isopropylhydrazin abdestilliert. Hierauf wurde unter Stickstoff über festem Kaliumhydroxyd erneut destilliert. Dabei ging die wahrscheinlich noch etwas wasserhaltige Base bei 100—108° über. Die Ausbeute, bezogen auf das Chlorhydrat, betrug ca. 60 %.

Benzylhydrazin

1) Benzalazin.: In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehenen 2-Liter-Dreihalskolben wur-

⁸⁾ Aceton wurde mit einer kleinen Menge Kaliumpermanganat gekocht, bis die violette Färbung bestehen blieb und dann destilliert.

⁹⁾ Das Hilfskolloid wurde aus 2 ccm Wasser, 1 Tropfen Gummi-arabicum-Lösung (10 %), 1 ccm 10-prozentiger Platinchlorwasserstoffsäure, 0,5 ccm 2n-Natronlauge und einigen Kristallen Hydrazinhydrochlorid bereitet. Das Gemisch wurde kurz erwärmt, wodurch Reduktion eintrat, und rasch zur Lösung gegeben.

den 130 g (1 Mol) Hydrazinsulfat in 1000 ccm 2n-Ammoniak gelöst. Dann wurden 250 ccm Benzaldehyd¹⁰⁾ innert 2 Stunden zugegeben und das Reaktionsgemisch kräftig gerührt. Schon nach kurzer Zeit begann sich das Benzalazin in Form gelber Kugeln auszuschcheiden. Es wurde weitere 2 Stunden gerührt, dann abgesogen und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wurde in 450 ccm 95-prozentigem Alkohol gelöst. Beim Erkalten fiel das Benzalazin in Form sehr schön ausgebildeter gelber Spiesse vom F_k 92—93° aus. Die Ausbeute betrug 193,4 g oder 93 % der Theorie. Aus der Mutterlauge konnten noch etwa 6 % unreines Produkt gewonnen werden.

2) Benzylhydrazin-chlorhydrat: In einem 3-Liter-Becherglas wurden 120 g Benzalazin in 1800 ccm Alkohol bei 50° gelöst und die Lösung auf 32° abgekühlt. Unter ständigem Rühren wurde dazu Natriumamalgam aus 1000 g Quecksilber und 27,5 g Natrium¹¹⁾ so langsam zugegeben, dass die Temperatur immer zwischen 30 und 35° lag. Nach beendeter Zugabe war die Lösung entfärbt, es wurde vom Quecksilber abgegossen und unter Rühren rasch in 4000 ccm Wasser geleert. Die ausgeschiedenen weissen Kristalle wurden abgesogen und noch feucht mit dem siedenden Gemisch von 150 ccm konzentrierter Salzsäure und 3000 ccm Wasser übergossen. Hierauf wurde durch Wasserdampfdestillation der Benzaldehyd entfernt und nach dem Erkalten von dem ausgeschiedenen harzigen Nebenprodukt abfiltriert. Das Filtrat wurde zunächst auf freier Flamme, zuletzt im Vakuum zur Trockene verdampft, mit absolutem Alkohol (50 ccm) übergossen und erneut zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in heissem absolutem Alkohol aufgenommen und vom ungelöst gebliebenen Teil abfiltriert. Beim Erkalten des Filtrates schied sich das Benzylhydrazin-chlorhydrat in langen Tafeln vom Schmelzpunkt 110° aus. Die Ausbeute betrug 35 g oder 38,5 % der

¹⁰⁾ Benzaldehyd wurde gereinigt durch mehrmaliges Ausschütteln mit Bicarbonatlösung und zuletzt mit Wasser.

¹¹⁾ Das Natrium wurde in kleinen Stücken zu dem ganz leicht vorgewärmten reinen Quecksilber gegeben. Vor dem völligen Erkalten wurde das Amalgam pulverisiert.

Theorie. Daneben konnte noch ca. 30 % des Hydrazines als Dichlorhydrat zurückgewonnen werden.

3) Benzylhydrazin: Das Chlorhydrat wurde mit der anderthalbfachen Menge frisch geglühtem reinem Calciumoxyd verrieben und im Vakuum aus einem auf 140° erwärmten Oelbad abdestilliert. Das einmal destillierte Produkt wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Die Ausbeute — bezogen auf das Chlorhydrat — betrug 60 %. Siedepunkt (11 mm) = 85—86°.

c) Alkyljodide

Isopropyljodid

In 500 ccm absolutem Aceton¹²⁾ wurden 76,2 g Natriumjodid gelöst und zur Lösung 65 g trockenes Isopropylbromid¹³⁾ gegeben. Das Gemisch, das sich sofort trübte, wurde 8 Stunden am Rückflusskühler, der mit einem Calciumchloridrohr versehen war, gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert, das Natriumbromid mit Aceton gewaschen und von den vereinigten Filtraten das Aceton abdestilliert. Der Rückstand, ein schwach rötlich gefärbtes Produkt, wurde unter normalem Druck zweimal destilliert, das zweite Mal unter Zusatz von wenig Sikkon. Die Ausbeute betrug 49 g, entsprechende 54,5 % der Theorie.

Cyclohexyljodid

1) Phosphortrijodid: Eine Lösung von 127 g Jod in 1 Liter Schwefelkohlenstoff¹⁴⁾ wurde unter Schütteln allmählich zu der filtrierten Lösung von 10,3 g gelbem Phosphor in 30 ccm trockenem Schwefelkohlenstoff¹⁴⁾ gegeben und das Gemisch 2 Tage stehen gelassen. Dann wurde der grösste Teil des Lösungsmittels aus einem auf 55° erwärmten Was-

¹²⁾ Aceton wurde durch Kochen über Permanganat (Anm. 8) gereinigt und dann über Sikkon destilliert.

¹³⁾ Isopropylbromid wurde durch Destillation über Sikkon getrocknet.

¹⁴⁾ Schwefelkohlenstoff wurde mehrere Tage über Calciumchlorid stehen gelassen und dann destilliert.

serbad abdestilliert und der Rest unter vermindertem Druck abgesogen.

2) Cyclohexyljodid: 100 g Cyclohexanol wurden langsam zum Phosphortrijodid gegeben und das Gemisch 4 Tage in kaltem Wasser stehen gelassen. Dann wurde zur Zerstörung des überschüssigen Trijodides Wasser zugegeben und die entstandene Lösung mit Aether extrahiert. Der Aetherauszug wurde mit Wasser, Sodalösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Vertreiben des Aethers wurde im Vakuum destilliert. Es wurden 195,2 g Cyclohexyljodid vom Siedepunkt (17 mm) 70° erhalten. Die Ausbeute betrug somit 93 %.

II. Kondensationsreaktionen

a) 3-Methyl-5-pyrazolon

1) Aus Hydrazinhydrat: In einem 200-ccm-Erlenmeyer wurden 26 g Acetessigester und 20 ccm Alkohol auf —15° gekühlt und dazu langsam 10 g Hydrazinhydrat getropft. Nach beendetem Zugeben wurde 10 Minuten in der Kühlmischung stehen gelassen. Das Methyl-pyrazolon schied sich in Form rein weisser Kristalle aus, die abgesogen und im Vakuum bei 80° getrocknet wurden. Die Ausbeute betrug 18,5 g, entsprechend 97 % der Theorie. Der Schmelzpunkt lag bei 213—214°.

2) Aus Hydrazinsulfat: In einem mit Rührer mit Quecksilbersverschluss, Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen 1-Liter-Dreihalskolben wurden 500 ccm 2n-Kalilauge gleichzeitig mit 65 g Hydrazinsulfat und 65 g frisch destilliertem Acetessigester in kleinen Portionen versetzt. Unter starkem Rühren wurde eine Stunde zum Sieden erhitzt, dann wurde unter gewöhnlichem Druck bis fast zur Trockene verdampft und endlich im Vakuum bei 90° völlig getrocknet. Der weisse Rückstand wurde mehrmals mit siedendem Methanol ausgezogen. Beim Erkalten fiel das Methyl-pyrazolon aus. Nötigenfalls konnte es aus Methanol umkristallisiert werden.

Die Ausbeute betrug auf diese Weise 25,3 g oder 64 % der Theorie. Beim nächsten Ansatz wurde das Destillat des ersten Ansatzes als Lösungsmittel für das Kaliumhydroxyd verwendet. Dadurch konnte die Ausbeute auf 32,8 g oder 83 % gesteigert werden.

b) 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone

1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon

1) Aus dem freien Isopropylhydrazin: 3,5 g Isopropylhydrazin wurden mit 6 g Acetessigester versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.

Es schied sich ein helles Oel aus, das in Aether aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung wurde der Aether vertrieben. Nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisierte das Pyrazolon aus, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol den konstanten Schmelzpunkt 99° zeigte. Die Ausbeute betrug 0,7 g, entsprechend 10 % der Theorie.

2) Aus Isopropyl-hydrazin-chlorhydrat: Ein Gemisch von 25 ccm 2n-Kalilauge, 5,5 g Isopropylhydrazin-chlorhydrat und 6,5 g Acetessigester wurde unter häufigem Umschütteln 2 Stunden auf dem Wasserbad gekocht. Beim Erkalten schied sich wieder ein helles Oel aus, das in Aether aufgenommen wurde. Nach dem Trocknen der Lösung und dem Verreiben des Aethers kristallisierte das Pyrazolon in glasklaren Platten aus, die aus Methanol umkristallisiert wurden. Der Schmelzpunkt betrug 99°. Der Mischschmelzpunkt bestätigte die Identität mit dem aus dem freien Hydrazin gewonnenen Produkt. Die Ausbeute betrug 0,4 g, entsprechend 6 % der Theorie. Analyse siehe Seite 81.

1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolon

12,2 g Benzylhydrazin-chlorhydrat wurden mit 10 g Acetessigester und 4,3 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten schied sich das Prazolon als gelber Kuchen ab, der abgesogen und aus Alkohol umkristallisiert wurde. Der Schmelzpunkt des reinen

Produktes lag bei 173—174°. Ausbeute 1,6 g, entsprechend 11.0% der Theorie.

1-Benzyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

Zu einem Gemisch von 6,7 Gramm Benzyl-hydrazin-chlorhydrat und 7,25 Gramm Isopropylacetessigester wurden 2,36 Gramm Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gegeben. Die zunächst klare Lösung wurde 2 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei sie sich trübte. Beim Erkalten schied sich das Pyrazolon als helles Oel aus, das mit Aether ausgezogen wurde. Nach dem Vertreiben des Aethers kristallisierte das Pyrazolon nach mehrwöchigem Stehen im Eisschrank in feinen Nadelchen aus. F_k 74°. Die Ausbeute war sehr gering. Das Analysenresultat ist Seite 85 angegeben.

c) 3-Methyl-4-alkyl-oder-aryl-5-pyrazolone

3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

17,2 g frisch destillierter Isopropylacetessigester wurden mit 5 g Hydrazinhydrat in der gleichen Art kondensiert wie der unsubstituierte Acetessigester (Seite 77). Das Pyrazolon kristallisierte sofort rein aus und zeigte den Schmelzpunkt 182°, der sich durch Umkristallisieren aus Alkohol nicht weiter erhöhte. Die Ausbeute betrug 13 g, entsprechend 93 % der Theorie.

15,20 mg Substanz gaben 2,75 ccm N_2 (23°, 727 mm)
 $C_7H_{12}ON_2$ (140,18) $N_{ber.}$ 19,98 % $N_{gef.}$ 19,96 %

3-Methyl-4-benzyl-5-pyrazolon

44,1 g Benzylacetessigester und 10 g Hydrazinhydrat wurden nach der gleichen Methode wie das obige Produkt kondensiert. Der Schmelzpunkt der reinen Verbindung ist 226—228°, entsprechend der Literatur. Die Ausbeute betrug 33,8 g oder 90 % der Theorie.

3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon

20,6 g frisch destillierter Phenylacetessigester wurden mit 5,0 g Hydrazinhydrat nach der gleichen Methode wie die bei-

den obigen Verbindungen kondensiert. Gute Kühlung erwies sich als unerlässlich. Das Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert und zeigte rein den Schmelzpunkt 211°. Die Ausbeute betrug 16,1 g, entsprechend 92 % der Theorie.

12,70 mg Substanz gaben 1,78 ccm N₂ (7,5°, 719 mm)
C₁₀H₁₀ON₂ (174,4) N_{ber.} 16,10 % N_{gef.} 16,14 %

III. Alkylierung der 1-Stellung

1-Aethyl-3-methyl-5-pyrazolon

49 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 60 g Aethylbromid (110 % der berechneten Menge) im Rohr¹⁵⁾ 40 Stunden auf 125° erhitzt, dann wurden 42 g Natriumbicarbonat in 100 ccm Wasser zugefügt und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt¹⁶⁾. Es entstand eine dunkelrot gefärbte Lösung, die im Extraktionsapparat 24 Stunden lang mit Aether ausgezogen wurde. Nach dem Vertreiben des Aethers schied sich nach mehrtägigem Stehen aus der dunkel gefärbten Masse das Pyrazolon in gut ausgebildeten Kristallen aus, deren Schmelzpunkt nach zweimaligem Kristallisieren aus Alkohol bei 109° lag. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 25,5 g oder 40,5 % der Theorie. Aus der wässrigen Mutterlauge konnten durch sehr langes Extrahieren mit Aether noch 5 g unverändertes Ausgangsprodukt gewonnen werden.

16,88 mg Substanz gaben 3,42 ccm N₂ (23°, 721,5 mm)
C₈H₁₀ON₂ (126,16) N_{ber.} 22,21 % N_{gef.} 22,18 %

¹⁵⁾ Um ein Verdampfen des Bromides während des Zuschmelzen des Rohres zu vermeiden, wurde das Bromid in einer Ampulle eingeschmolzen und diese Ampulle im Rohr eingeschmolzen. Nach dem Zuschmelzen und Erkalten des Rohres wurde die Ampulle durch rasches Kehren des Rohres zertrümmert.

Dadurch wurde verhindert, dass das Bromid verdampfte und so ein Teil verloren ging. Dadurch wurde auch das sonst oft auftretende Entglasen des Bombenrohres verhindert. Diese Methode wandten wir bei allen Alkylierungen mit Erfolg an.

¹⁶⁾ Das Bicarbonat wurde während des Erhitzens in kleinen Portionen zugegeben und so ein zu starkes Aufschäumen verhindert.

1-Propyl-3-methyl-5-pyrazolon

49 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 68 g n-Propylbromid 40 Stunden auf 125° erhitzt, dann mit 20 g Natriumhydroxyd in 250 ccm Wasser 30 Minuten gekocht und dann mit Aether im Extraktionsapparat ausgezogen. Es wurde nach ca. 12-stündigem Extrahieren ein braunrotes Oel erhalten, das bald zu klebrigen Kristallen erstarrte, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 115° schmolzen. Die Ausbeute betrug 16,0 g oder 22,8 % der Theorie.

20,14 mg Substanz gaben 3,70 ccm N₂ (19°, 714 mm)
C₇H₁₂ON₂ (140,18) N_{ber.} 19,98 % N_{gef.} 20,16 %

1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon

73,5 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 101,5 g Isopropylbromid im Rohr 14 Stunden auf 125°, dann 50 Stunden auf 150° erhitzt. Hierauf wurde mit 63 g Natriumbicarbonat in 100 ccm Wasser 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Das ausgeschiedene zähe Oel wurde abgehoben und im Hochvakuum destilliert. Unter einem Druck von 0,2 mm ging bei 106—107° ein sehr helles Oel über, das bald zu Kristallen erstarrte, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 99° schmolzen. Die Ausbeute betrug 21 g oder 20 % der Theorie.

18,06 mg Substanz gaben 3,27 ccm N₂ (25°, 725 mm)
C₇H₁₂ON₂ (140,18) N_{ber.} 19,98 % N_{gef.} 19,83 %

1-Butyl-3-methyl-5-pyrazolon

24,5 g 3-Methyl-pyrazolon wurden mit 37,8 g n-Butylbromid im Rohr 50 Stunden auf 125° erhitzt. Nach der Zersetzung des entstandenen Bromhydrates mit einer Lösung von 21,0 g Natriumbicarbonat in 50 ccm Wasser wurde das ausgeschiedene Oel im Hochvakuum destilliert. Bei 0,11 mm Druck ging ein helles Oel bei 105—109° über, das rasch erstarrte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ligroin schmolz die Verbindung bei 86°. Ausbeute 17,0 g oder 44 % der Theorie.

12,58 mg Substanz gaben 2,10 ccm N₂ (19°, 719 mm)
C₈H₁₄ON₂ (154,21) N_{ber.} 18,17 % N_{gef.} 18,46 %

1-Isobutyl-3-methyl-5-pyrazolon

49,0 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 75,0 g Isobutylbromid im Rohr 50 Stunden auf 175° erhitzt, dann mit 42,0 g Natriumbicarbonat in 100 ccm Wasser eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es schied sich ein braunes Oel ab, das lehmig erstarrte. Aus diesem Oel wurde mit siedendem Dioxan der organische Anteil herausgelöst. (Ein kleiner zurückbleibender Rest erwies sich als Natriumbromid.) Beim Erkalten des Dioxanes schieden sich 3 g einer kristallisierten Substanz aus, die sich nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol als unveränderten Ausgangsprodukt erwiesen.

Nach dem Vertreiben des Dioxanes wurde der zurückbleibende Rest im Hochvakuum destilliert. Unter 0,1 mm Druck ging zwischen 107° und 130° ein helles Oel über, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan und einmaligem Umkristallisieren aus Ligroin bei 120—123° schmolz.

Die Ausbeute betrug 8,0 g oder 10,4 % der Theorie. Daneben konnten ca. 20 g unverändertes Ausgangsprodukt zurückgewonnen werden.

Auch bei mehrmaliger Durchführung der Reaktion konnte die Ausbeute nicht verbessert werden. Auch die Verlängerung der Reaktionszeit und die Erhöhung der Temperatur führten nicht zum Ziele.

9,62 mg Substanz gaben 1,58 ccm N₂ (19°, 718 mm)
C₈H₁₂ON₂ (154,21) N_{ber.} 18,17 % N_{gef.} 18,14 %

1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolon

29,4 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 41,6 g Benzylchlorid 6 Stunden auf 170—180° erhitzt, dann wurden bei 120° 12 g Natriumhydroxyd in 150 ccm Wasser zugefügt und 30 Minuten gekocht. Beim Erkalten schied sich ein brauner Kuchen aus, der zweimal aus Alkohol umkristallisiert wurde. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen Kristalle war in Uebereinstimmung mit der Literatur 175°. Das Produkt ergab keine Schmelzpunktsdepression mit dem aus Benzylhydrazin und Acetessigester erhaltenen Produkt.

Die Ausbeute betrug 15,2 g oder 26,7 % der Theorie.

1-Cyclohexyl-3-methyl-5-pyrazolon

43,2 g 3-Methyl-5-pyrazolon wurden mit 102,0 g frisch destilliertem Cyclohexyljodid im Rohr 15 Stunden auf 125° und 33 Stunden auf 175° erhitzt, dann mit 37 g Natriumbicarbonat in 100 ccm Wasser 1 Stunde gekocht. Es entstand eine tiefrote Lösung und darauf ein dunkles Oel. Das Reaktionsgemisch wurde fünfmal mit je 150 ccm Aether ausgezogen. Die vereinigten Auszüge wurden nach dem Vertreiben des Aethers im Hochvakuum destilliert. Unter 0,07 mm Druck ging von 126—133° ein helles Oel über, das bald glasig erstarrte und zwischen 50° und 70° schmolz. Durch Umkristallisieren aus 50-prozentigem Alkohol konnten Kristalle erhalten werden, die zwischen 51° und 70° schmolzen. Weder erneutes Umkristallisieren noch Destillation im Hochvakuum verkleinerte dieses Intervall weiter. Da die Ausbeute an diesem Produkt klein war, wurde es nicht mehr weiter untersucht. Auch durch fraktioniertes Ausäthern der Mutterlauge konnte kein kristallisiertes Produkt erhalten werden. Es scheint während der Reaktion Zersetzung eingetreten zu sein. Darauf liess auch der deutliche Ammoniakgeruch schliessen, der beim Oeffnen des Rohres und beim Kochen mit Bicarbonat wahrgenommen wurde.

IV. Alkylierung der 4-Stellung

Nickel-Katalysator

In einem Destillierkölbchen von 50 ccm Inhalt wurden 10 g Nickelcarbonat (staubfein pulverisiert) 3—4 Stunden im Wasserstoffstrom auf 320—340° erhitzt, im Wasserstoffstrom erkalten gelassen und dann rasch mit Aceton übergossen. Der Nickelkatalysator wurde so in das Reaktionsgefäss der Hydrierung gespült, dass er nie mit der Luft in Berührung kommen konnte.

Dieser Ansatz wurde verwendet für die Hydrierung eines Ansatzes von 10 g. Der Katalysator wurde für jede einzelne Reaktion neu zubereitet.

1-Aethyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

10 g Aethyl-methyl-pyrazolon wurden mit dem Katalysator und 25 ccm Aceton versetzt und 4 Stunden bei 110° und 12 at Wasserstoff hydriert. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator abfiltriert, worauf sich das Pyrazolon in Form gut ausgebildeter prismatischer Kristalle ausschied, die aus Aceton umkristallisiert wurden. Schmelzpunkt 113°, Ausbeute 7,0 g oder 52,5 % der Theorie. Die Kristalle waren an der Luft beständig.

16,63 mg Substanz gaben 2,54 ccm N₂ (23°, 722 mm)
C₉H₁₆ON₂ (168,23) N_{ber.} 16,69 % N_{gef.} 16,73 %

1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

10 g Propyl-methyl-pyrazolon wurden gleich hydriert wie das Aethyl-Derivat. Es wurden nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton 7,0 g (54 % der Theorie) der Verbindung erhalten. Schmelzpunkt 85°. Die Kristalle waren hygroskopisch. Zur Analyse wurden sie längere Zeit im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet und sofort eingewogen. Das Produkt kristallisierte als Semi-Hydrat.

14,53 mg Substanz gaben 1,92 ccm N₂ (17°, 724 mm)
C₁₀H₁₈ON₂ · 1/2H₂O (191,27) N_{ber.} 14,64 % N_{gef.} 14,58 %

1,4-Diisopropyl-3-methyl-5-pyrazolon

12 g Isopropyl-methyl-pyrazolon wurden gleich hydriert wie die beiden eben beschriebenen Verbindungen, doch betrug hier die Reaktionszeit nur 2 Stunden. Es wurden 7,5 g (= 47 % der Theorie) hygroskopischer Kristalle erhalten, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton bei 84,5—86,5° schmolzen und sich bei der Analyse als das Semihydrat des Diisopropyl-methyl-pyrazolones erwiesen.

5,67 mg Substanz gaben 0,76 ccm N₂ (22°, 728 mm)
C₁₀H₁₈ON₂ · 1/2H₂O (191,27) N_{ber.} 14,64 % N_{gef.} 14,86 %

1-Butyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

Aus 12 g Butyl-methyl-pyrazolon wurden auf die gleiche Art ein gelbes Oel erhalten, das im Hochvakuum destilliert wurde.

Es ging regelmässig bei 94° unter 0,1 mm Druck über und kristallisierte nach einiger Zeit. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Aceton wurde das Semihydrat der Verbindung vom Schmelzpunkt 83° erhalten. Ausbeute 7,2 g oder 47 % der Theorie.

8,68 mg Substanz gaben 1,06 ccm N₂ (21°, 732 mm)
C₁₁H₂₀ON₂ · 1/2H₂O (205,30) N_{ber.} 13,65 % N_{gef.} 13,65 %

1-Isobutyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

8,0 g Isobutyl-methyl-pyrazolon wurden gleich hydriert wie die oben beschriebenen Verbindungen. Das erhaltene helle Oel wurde im Hochvakuum destilliert. Bei der zweiten Destillation ging das Oel konstant bei 78° unter 0,06 mm Druck über. Das Produkt konnte nicht kristallisiert werden. Ausbeute 6,5 g, entsprechend 64 % der Theorie. Zur Analyse wurde ein Teil nochmals im Hochvakuum destilliert.

14,50 mg Substanz gaben 1,94 ccm N₂ (22°, 726 mm)
C₁₁H₂₀ON₂ (196,29) N_{ber.} 14,27 % N_{gef.} 14,78 %

1-Benzyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

12 g Benzyl-methyl-pyrazolon wurden gleich isopropyliert wie die obigen Verbindungen. Aus der roten Lösung schied sich das Pyrazolon in weissen Kristallen aus, die aus Aceton umkristallisiert wurden. Ausbeute 7,0 g = 52,5 %. Schmelzpunkt 74°. Das Produkt ist sehr hygroskopisch.

13,81 mg Substanz gaben 1,56 ccm N₂ (19,5°, 720 mm)
C₁₄H₁₈ON₂ (230,30) N_{ber.} 12,17 % N_{gef.} 12,47 %

V. Methylierung der 2-Stellung

1-Aethyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

7,1 g 1-Aethyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon wurden mit 6,6 g Methyljodid (110 % der Theorie) im Rohr¹⁷⁾ 24 Stunden auf 125° erhitzt, dann mit 1,7 g Natriumhydroxyd in 10 ccm

Wasser 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Dabei löste sich die anfänglich dunkle Schmiere zum Teil in schön hellgelber Farbe, während der Rest als helles Oel auf der wässerigen Schicht schwamm. Das Pyrazolon wurde in Aether aufgenommen und die Mutterlauge 24 Stunden mit Aether extrahiert. Die vereinigten Aetherauszüge wurden von Aether befreit und so ein dunkel gefärbtes Oel erhalten, das fünfmal aus einem Hickmann'schen Destillierkölbchen im Hochvakuum destilliert wurde. So wurde ein fast farbloses Oel erhalten, das in fester Kohlensäure zu feinen weissen Kristallblättchen erstarrte, die sich jedoch bei Zimmertemperatur wieder lösten. Die Ausbeute betrug 3,0 g, entsprechend 39 % der Theorie.

Der Siedepunkt liegt unter 0,08 mm Druck bei 97°.

15,89 mg Substanz gaben 2,17 ccm N₂ (19°, 731 mm)
 C₁₀H₁₈ON₂ (182,26) N_{ber.} 15,37 % N_{gef.} 15,36 %

1-Propyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

7,5 g 1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon wurden mit 6,4 g Methyljodid 36 Stunden auf 125° erhitzt. Die Zersetzung wurde mit 3,5 g Natriumbicarbonat in 25 ccm Wasser vorgenommen. Das Produkt schwamm als helles Oel auf der wässerigen Schicht. Es wurde abgehoben und fünfmal im Hochvakuum destilliert. Siedepunkt 105—107° unter 0,125 mm Druck. Das Produkt kristallisierte auch in fester Kohlensäure nicht. Ausbeute 2,8 g = 35 %.

30,15 mg Substanz gaben 3,86 ccm N₂ (18°, 713 mm)
 C₁₁H₂₀ON₂ (196,29) N_{ber.} 14,27 N_{gef.} 14,09 %

1,4-Diisopropyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon

6,7 g 1,4-Diisopropyl-3-methyl-5-pyrazolon wurden gleich methyliert wie die 1-Propyl-Verbindung. Nach zweimaliger Destillation im Hochvakuum (Kp. (0,075) 81°) wurde die Verbindung als fast völlig farbloses Oel in einer Ausbeute von 5,0 g (= 66 % der Theorie) erhalten.

12,14 mg Substanz gaben 1,60 ccm N₂ (21°, 715 mm)
 C₁₁H₂₀ON₂ (196,29) N_{ber.} 14,27 % N_{gef.} 14,45 %

1-Butyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

7,0 g 1-Butyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon wurden nach der gleichen Methode wie die obigen Verbindungen methyliert. Dreimalige Destillation im Hochvakuum ergab ein schön citrongelb gefärbtes Produkt. Die Farbe konnte durch weitere Destillation nicht entfernt werden. Der Siedepunkt des reinen Produktes liegt bei 98° (0,07 mm). Ausbeute 4,0 g oder 53 % der Theorie.

22,63 mg Substanz gaben 2,76 ccm N₂ (20°, 715 mm)
C₁₂H₂₂ON₂ (210,31) N_{ber.} 13,32 % N_{gef.} 13,38 %

1-Isobutyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

Die Methylierung von 6,0 g unmethyliertem Produkt ergab bei gleicher Arbeitsweise ein bräunlich verfärbtes Oel, das durch Destillation nicht völlig entfärbt werden konnte. Siedepunkt 90° (0,065 mm). Die Ausbeute betrug 2,4 g oder 37 % der Theorie.

20,58 mg Substanz gaben 2,52 ccm N₂ (22°, 724 mm)
C₁₁H₂₀ON₂ (196,29) N_{ber.} 13,32 % N_{gef.} 13,50 %

1-Benzyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

12,2 g Benzyl-methyl-isopropyl-pyrazolon wurden mit Methyljodid methyliert. Nach der Zersetzung mit Natriumbicarbonat wurde das Pyrazolon im Hochvakuum destilliert. Unter 0,1 mm Druck ging zwischen 114 und 140° ein braunrot verfärbtes Oel über, das durch Aufspritzen von etwas Aether zur Kristallisation gebracht werden konnte. Die Kristalle wurden zweimal aus 50 % Alkohol umkristallisiert. Schmelzpunkt 87—89°, Ausbeute 2,0 g, entsprechend 15,5 % der Theorie.

12,09 mg Substanz gaben 3,86 ccm N₂ (18°, 713 mm)
C₁₅H₂₀ON₂ (244,33) N_{ber.} 11,47 % N_{gef.} 11,30 %

Die dargestellten Tetra-alkyl-5-pyrazolone sind mehr oder weniger verfärbte Oele, die bei Zimmertemperatur nicht erstarren. Mit Ausnahme des Aethyl-Derivates erstarren sie auch in fester Kohlensäure nicht.

Die Löslichkeit in Wasser ist gering. Eine Ausnahme bildet einzig das 1-Isobutyl-Derivat, das im Wasser etwa im Verhältnis 1:20 löslich ist.

VI. Hydrierungsversuche am 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon

Katalysator

Platin kolloid: 10 ccm Wasser, einige Tropfen Gummiarabicum-Lösung, 5 ccm 10-prozentige Platinchlorwasserstoffsäure und 0,5 ccm konzentrierte Natronlauge wurden gemischt und mit einem Tropfen Hydrazinhydrat versetzt. Beim leichten Erwärmen trat sofort Reduktion des Platins ein.

3,5 ccm dieses Kolloides wurden mit 0,7 ccm 10-prozentiger Platinchlorwasserstoffsäure und 2 ccm 10-prozentiger Gummiarabicum-Lösung 20 Minuten mit Wasserstoff bei 3 at Ueberdruck geschüttelt und dadurch alles Platin reduziert.

Hydrierung: Zum Katalysator wurden 1,7 g «technisches Pyrazolon», die in 0,75 ccm konzentrierter reiner Salzsäure und 2 ccm Wasser gelöst waren, gegeben und mit einer Lösung von 0,5 ccm verdünnter Salzsäure und 0,5 ccm Wasser nachgespült. Es wurde bei 3 at Ueberdruck und 70—80° hydriert. Ueber die Reaktionsdauer werden im nächsten Abschnitt Angaben gemacht. Nach beendeter Reaktion wurde vom ausgeflockten Platin abfiltriert, die saure Lösung ausgeäthert und die wässrige Mutterlauge mit konzentrierter Bicarbonatlösung alkalisch gemacht. Dabei fiel das Reaktionsprodukt in Form einer braunen Schmiere aus, die je nach Reaktionsdauer verschieden aufgearbeitet werden konnte, aus der aber in keinem Falle das 1-Cyclohexyl-Derivat isoliert werden konnte.

Da die aufgenommene Wasserstoffmenge nicht gemessen werden konnte, führten wir Reihenversuche durch, die folgendes Bild ergaben:

Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde kristallisierte die braune Schmiere nach kurzer Zeit. Nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erwies sich das Produkt durch den Mischschmelzpunkt als unverändertes Ausgangsprodukt.

Auch nach zwei Stunden kristallisierte Ausgangsprodukt allerdings erst nach längerem Stehen, aber in ziemlich guter Ausbeute.

Nach vier Stunden war die erhaltene Schmiere auch bei längerem Stehen nicht zum Kristallisieren zu bringen. Die Destillation im Hochvakuum führte auch zu keiner Reinigung, da das Reaktionsprodukt innerhalb eines weiten Temperaturbereiches überging und sich ziemlich zersetzte.

Das gleiche negative Resultat ergaben die Versuche mit Reaktionszeiten von 6, 8, 10, 20 und 24 Stunden. Auch die Erhöhung des Druckes auf 5 und 10 at führte nicht zum Ziel. Die Versuche wurden daher aufgegeben.

VII. Versuche in der Reihe der 4-Phenyl-5-pyrazolone

3-Methyl-4-brom-5-pyrazolon

5,0 g Methyl-pyrazolon wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und langsam mit einer Lösung von 5,5 g Brom in 25 ccm Eisessig versetzt. Die Temperatur stieg dabei nie über 16°. Nach beendeter Reaktion wurde im Vakuum zu einer sirupösen Flüssigkeit eingeengt, die in 2-n-Essigsäure in der Hitze gelöst wurde. Beim Erkalten fiel das Brom-pyrazolon in Form rein weisser Kristalle aus, die bei 182° schmolzen. Beim Stehen verfärbte sich das Produkt allmählich. Die Ausbeute betrug 5,1 g oder 56,4 % der Theorie.

Versuche der Friedel-Crafts'schen Reaktion

Alle Versuche, das 4-Brom-pyrazolon nach der Friedel-Crafts'schen Methode in das entsprechende 4-Phenyl-Derivat überzuführen, misslangen. Es wurde in absolutem, thio-phenfreiem Benzol unter Zusatz von wasserfreiem Aluminiumchlorid gearbeitet. Das Aluminiumchlorid wurde in katalytischen Mengen und in grossem Ueberschuss zugesetzt, ebenso wurde die Reaktion bei Zimmertemperatur, bei 50° und bei der Siedetemperatur des Benzols versucht. Es wurde immer nur unverändertes Ausgangsmaterial erhalten.

1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-5-pyrazolon

6,7 g 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon wurden mit 7,2 g Isopropyljodid im Rohr 50 Stunden auf 175—180° erhitzt und dann mit 3,3 g Natriumbicarbonat in 50 ccm Wasser eine Stunde gekocht. Es schied sich ein brauner Kristallkuchen ab, der nach dreimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 219° schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt war bei 145—190°. Das Pyrazolon bildet sehr gut ausgebildete, lange Nadeln. Die Ausbeute betrug 4,3 g, entsprechend 52 % der Theorie.

21,15 mg Substanz gaben 2,43 ccm N₂ (19°, 714 mm)
C₁₃H₁₆ON₂ (216,27) N_{ber.} 12,96 % N_{gef.} 12,92 %

Methylierungsversuche am 1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-5-pyrazolon

8,5 g Isopropyl-methyl-phenyl-pyrazolon wurden mit 3,8 g Methyljodid im Rohr 48 Stunden auf 125° erhitzt und hierauf mit 3,2 g Natriumbicarbonat in 10 ccm Wasser eine halbe Stunde gekocht. Dadurch wurde eine milchige Flüssigkeit erhalten. Durch Ausäthern erhielten wir eine rötlich verfärbte Masse, die im Hochvakuum nicht destilliert werden konnte. Es entstand ein fester Kuchen, der im Hochvakuum sublimierte. Das erhaltene farblose Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert und ergab feine weisse Nadelchen vom Schmelzpunkt 215°. Die N-Analyse stimmte auf das 1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon. Die Ausbeute betrug 1,0 g oder 11,7 % der Theorie. Aus dem Rückstand konnte keine weitere reine Verbindung isoliert werden. Bei einer zweiten Durchführung der Reaktion versuchten wir, die Mutterlauge fraktioniert auszuäthern, um so die hohe Temperatur, die zum Sublimieren nötig ist, zu vermeiden. Auch auf diese Art erhielten wir jedoch nur das 1-Methyl-Derivat.

11,40 mg Substanz gaben 1,44 ccm N₂ (18°, 710 mm)
C₁₃H₁₄ON₂ (202,25) N_{ber.} 13,85 % N_{gef.} 13,85 %

1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon

1,2 g 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon wurden mit 2,6 g Me-

thyljodid 48 Stunden auf 150° erhitzt, hierauf mit 1,2 g Natriumbicarbonat in 5 ccm Wasser eine halbe Stunde gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Pyrazolon in Aether aufgenommen, der Aether vertrieben und der Rückstand im Hochvakuum sublimiert. Bei einer Badtemperatur von 240—250° und 0,015 mm Druck sublimierte eine weisse Masse, die beim Umkristallisieren aus Alkohol feine Nadelchen vom Schmelzpunkt 215—216° ergab. Der Mischschmelzpunkt mit dem aus Isopropyl-methyl-phenyl-pyrazolon erhaltenen Produkt lag bei 215°, die beiden Produkte sind also identisch. Die Ausbeute betrug 0,15 g oder 12,5 % der Theorie.

Leer - Vide - Empty

Zusammenfassung

1. Es wird eine Uebersicht gegeben über die in der Literatur beschriebenen Pyrazolon-Derivate. Es werden die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirksamkeit erörtert.

2. In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung von N,N'-Dialkyl-5-pyrazolonen und ihren Zwischenprodukten beschrieben. Es ist die Darstellung folgender in der Literatur noch nicht beschriebener Verbindungen angegeben:

a) 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone

1-Aethyl-3-methyl-5-pyrazolon	F _k .	109°
1-Propyl-3-methyl-5-pyrazolon	F _k .	115°
1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon	F _k .	99°
1-Butyl-3-methyl-5-pyrazolon	F _k .	86°
1-Isobutyl-3-methyl-5-pyrazolon	F _k .	123°

b) 3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon

F_k. 182°

c) 1-Alkyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolone

1-Aethyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	113°
1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	85°
1-Isopropyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	86°
1-Butyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	83°
1-Isobutyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,06)	78°
1-Benzyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	74°

d) 1-Alkyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolone

1-Aethyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,08)	97°
1-Propyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,125)	107°
1,4-Diisopropyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon	Kp (0,075)	81°

1-Butyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,07)	98°
1-Isobutyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,065)	90°
1-Butyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,07)	98°
1-Isobutyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	Kp (0,065)	90°
1-Benzyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	F _k .	89°

e) 4-Phenyl-5-pyrazolone

3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon	F _k .	211°
1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-5-pyrazolon	F _k .	219°
1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon	F _k .	215°

3. Die dargestellten Verbindungen sind weder antipyretisch noch analgetisch wirksam.

Curriculum vitae

Ich wurde am 14. März 1922 in meinem Heimatort Zurzach geboren. Nach dem Besuche der Gemeinde- und Bezirksschule in Zurzach besuchte ich das Gymnasium der Kantonsschule in Solothurn, wo ich im Herbst 1941 die Maturitätsprüfung (Typus A) ablegte. Anschliessend studierte ich an der Abteilung für Chemie der Eidg. Techn. Hochschule. Im Sommer 1946 erhielt ich das Diplom als Ingenieur-Chemiker. Seither beschäftigte ich mich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. J. B ü c h i mit der vorliegenden Arbeit.

Zurzach, März 1948.

Ruedi Ursprung