

126. Walter Krohs: Über Pyrazolone und Pyrazoläther

[Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst A.G. vormals Meister Lucius & Brüning]

(Eingegangen am 21. Februar 1955)

Herrn Prof. Dr. phil., Dr. rer. nat. h. c., Dr. med. h. c., Dr. med. vet. h. c. Gustav Ehrhart zum 60. Geburtstag gewidmet

Durch Reaktion der Natriumsalze des 1.5-Dimethyl-pyrazolons-(3) und des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) mit reaktionsfähigen heterocyclischen Halogeniden werden heterocyclische Pyrazoläther erhalten. Im Gegensatz hierzu bilden sich aus dem Natriumsalz des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) mit Benzylchlorid, 3-Brom-cyclohexen-(1) und *n*-Octylbromid jeweils zwei isomere Verbindungen, die Pyrazoläther und die *N*-substituierten Pyrazolone. Damit lassen sich die verschiedensten Pyramidon-Analogen von einem einzigen Zwischenprodukt aus synthetisieren, ohne daß die häufig schwer zugänglichen Hydrazine als Ausgangsstoffe hergestellt werden müssen.

Trotzdem seit der Synthese des Antipyrens im Jahre 1883 über 70 Jahre verstrichen sind, ist das Interesse an der Pyrazolonchemie in Wissenschaft und Technik bis in die heutige Zeit erhalten geblieben. Das hat seinen Grund darin, daß aus dieser Körperklasse Arzneimittel hervorgegangen sind, die bei verhältnismäßig geringer Giftigkeit neben der antipyretischen eine anti-phlogistische und mild-analgetische Wirkung besitzen, welche eine breite Anwendung in der Rheuma-Therapie ermöglicht.

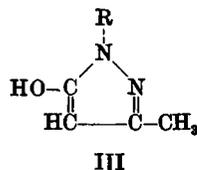
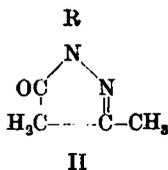
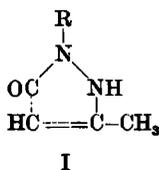
Durch Abwandlung der Substituenten im Antipyren-Molekül, besonders der Phenylgruppe in 1-Stellung, hat man immer wieder versucht, neue Heilmittel mit gesteigerter Wirksamkeit zu synthetisieren, und als die heterocyclischen Hydrazine dargestellt werden konnten, wurden diese durch Kondensation mit Acetessigester zu 3-Methyl-pyrazolonen-(5), welche in 1-Stellung einen heterocyclischen Ring tragen, umgesetzt¹⁾.

Die weitere Synthese zu den 2.3-Dimethyl-Verbindungen, also den eigentlichen Antipyren-Analogen, bereitet Schwierigkeiten, da die klassische Methode der Umsetzung mit Methylhalogeniden oder Dimethylsulfat bei erhöhter Temperatur infolge der Ringstickstoffatome der heterocyclischen Substituenten versagt. Die Methylierung in 2-Stellung gelingt jedoch mit Diazomethan oder Dimethylsulfat und Alkali, wenn die heterocyclischen Substituenten negative Reste, wie Chlor-, Nitro- oder Phenylgruppen, tragen²⁾. Wie von H. Beyer

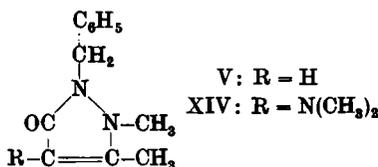
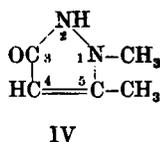
¹⁾ J. Thiele u. J. T. Marais, Liebigs Ann. Chem. **273**, 159 [1893]; S. F. Dufton, J. chem. Soc. [London] **61**, 788 [1892]; R. G. Fargher u. R. Furness, ebenda **1915**, 107, 695, 699; C. Räth u. A. Binz, Dtsch. Reichs-Pat. 516534; C. **1931** I, 2266; C. Räth, Österr. Pat. 115634; C. **1930** I, 2278; E. Königs, W. Weiss u. A. Zscharn, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 320 [1926]; H. Beyer u. D. Stehwien, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **286**, 13 [1953].

²⁾ C. Räth, Österr. Pat. 115634; C. **1930**, I, 2278; C. Räth u. A. Binz, Dtsch. Reichs-Pat. 516534; C. **1931** I, 2266; H. Beyer u. D. Stehwien, l. c.¹, S. 15.

und D. Stehwien³⁾ ausgeführt wurde, überwiegt in diesem Falle offenbar die Iminform (I) des Pyrazolonringes gegenüber der Methylenform (II) und Enolform (III).



Um die Schwierigkeiten der Methylierung in 2-Stellung zu umgehen, sollte versucht werden, für die Synthese von heterocyclisch substituierten Pyrazolonen von einem Zwischenprodukt auszugehen, welches diese Methylgruppe bereits enthält, aber noch nicht heterocyclisch substituiert ist. Ein solches Produkt ist das 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) (IV), das bei der Behandlung des 3-Methyl-pyrazolons-(5) in Natriummethylat-Lösung mit Methyljodid oder Toluol-*p*-sulfonsäure-methylester⁴⁾ oder durch Umsetzung von Oxalsäure-bis-methylhydrazid mit Acetessigester und Phosphortrichlorid⁵⁾ entsteht. IV



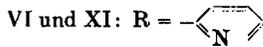
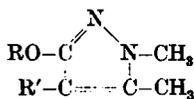
konnte aber auch durch hydrierende Abspaltung der Benzylgruppe aus dem 1-Benzyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (V) in salzsaurer Lösung mit Palladium-Katalysator erhalten werden. Gelänge es, diese Reaktion umzukehren, indem man reaktionsfähige Halogenide mit dem 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) umsetzt, so wäre damit ein Weg gefunden, Antipyrim-Analoga aufzubauen, welche an Stelle der Phenylgruppe in 1-Stellung andere Reste, z. B. Heterocyclen, enthalten.

Zur Herstellung des Natriumsalzes wurde das 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) in Xylol mit Natriumamid versetzt und erhitzt. Dabei setzte lebhafte Ammoniakentwicklung ein, die nach 1 Stde. nahezu beendet war. Die so erhaltene Suspension wurde darauf im Autoklaven bei 180° mit 2-Brom-pyridin, 2-Chlor-thiazol und 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin umgesetzt. Die entstandenen Produkte zeigten in wäßriger Lösung jedoch nicht die für die Antipyrimine charakteristische rote Eisenchloridreaktion, woraus geschlossen werden muß, daß nicht die Antipyrim-Analoga, sondern die Oxypyrazoläther VI, VII und VIII entstanden sind:

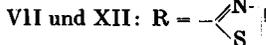
³⁾ H. Beyer u. D. Stehwien, l. c.².

⁴⁾ C. A. Rojahn, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2968, 2969 [1922].

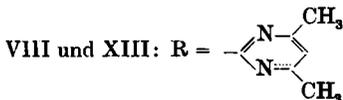
⁵⁾ Ryoiti Kitamura, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] 60, 3-9 [1940].



VI, VII und VIII: R' = H

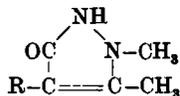


XI, XII und XIII: R' = N(CH₃)₂



XV: R = C₆H₅·CH₂ R' = N(CH₃)₂

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen sollte nun geklärt werden, wie sich eine Substitution des 1.5-Dimethyl-pyrazolons-(3) in 4-Stellung, insbesondere die für das Pyramidon charakteristische Dimethylaminogruppe, auswirken würde. Zu diesem Zweck wurde das bisher noch nicht beschriebene 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) (X) synthetisiert. Durch Nitrierung mit 65-proz. Salpetersäure bei 40–45° bildet sich aus dem 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) mit recht guter Ausbeute das 1.5-Dimethyl-4-nitro-pyrazolon-(3) (IX), welches durch katalytische Hydrierung mit Nickel in Gegenwart von



IX: R = NO₂

X: R = N(CH₃)₂

Formaldehyd nahezu quantitativ X lieferte. Dieses wurde nun ebenfalls mit Natriumamid in Xylol in seine Natriumverbindung übergeführt, welche dann bei 180° im Autoklaven mit 2-Brom-pyridin, 2-Chlor-thiazol und 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin umgesetzt wurde. Aber auch hier wurden nur die entsprechenden Oxypyrazoläther XI, XII und XIII erhalten, denn die gebildeten Substanzen zeigten mit Eisenchlorid in wäßriger Lösung keine Farbreaktion. Ein Beweis für die Ätherstruktur der erhaltenen Verbindungen ist ferner darin zu sehen, daß z. B. durch 1 stdg. Erhitzen der Dimethylpyrimidyl-Verbindung mit konz. Salzsäure der Dimethylpyrimidin-Ring abgespalten und das 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) zurückgebildet wird.

Aus dem oben erwähnten 1-Benzyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (V) konnte über seine 4-Nitroso-Verbindung das 1-Benzyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (XIV) aufgebaut werden. Überraschenderweise entstand diese Verbindung auch bei der Umsetzung des Natriumsalzes des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) (X) in Xylol mit Benzylchlorid bei 180°. Daneben bildete sich jedoch auch das erwartete 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-benzyloxy-pyrazol (XV).

Dieselben Reaktionsprodukte erhält man, wenn Pseudocumol als Lösungsmittel verwandt und das Benzylchlorid bei 140° zu der Suspension des Natriumsalzes hinzugetrofft wird.

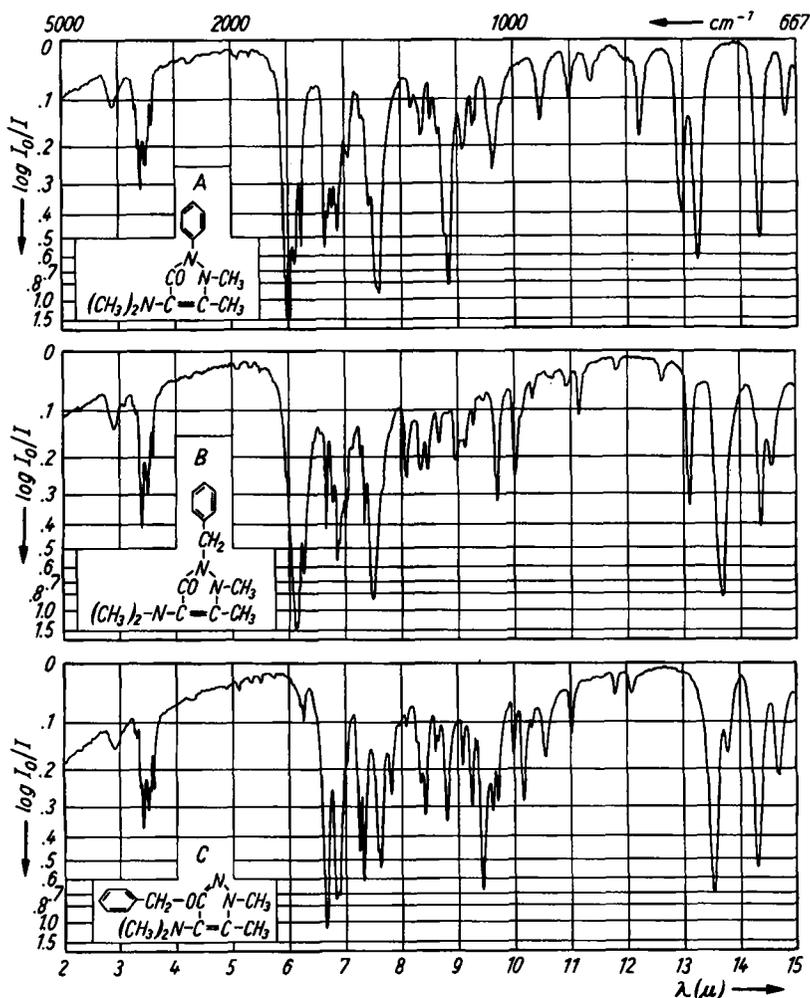
Mit 3-Brom-cyclohexen-(1) entsteht im Autoklaven bei 170° das N-Derivat, in Pseudocumol bei 140° das O-Derivat als Hauptprodukt. *n*-Octylbromid liefert im Autoklaven bei 200° die beiden Isomeren.

Eine nachträgliche Betrachtung der energetischen Verhältnisse führte zu Ergebnissen, die mit den experimentellen Befunden in Übereinstimmung stehen. Bei Substitution mit den heterocyclischen Resten sind für die O-Deri-

vate etwa doppelt so viel mesomere Formen möglich wie für die N-Derivate, d.h. die O-Derivate sind energetisch begünstigt und müssen infolgedessen bevorzugt gebildet werden. Bei der Substitution mit Alkylen, Aralkylen und Cycloalkylen dagegen ist die Anzahl der möglichen Mesomeren für die O- und N-Derivate annähernd gleich, d.h. in diesem Falle sind die O-Derivate energetisch nicht begünstigt.

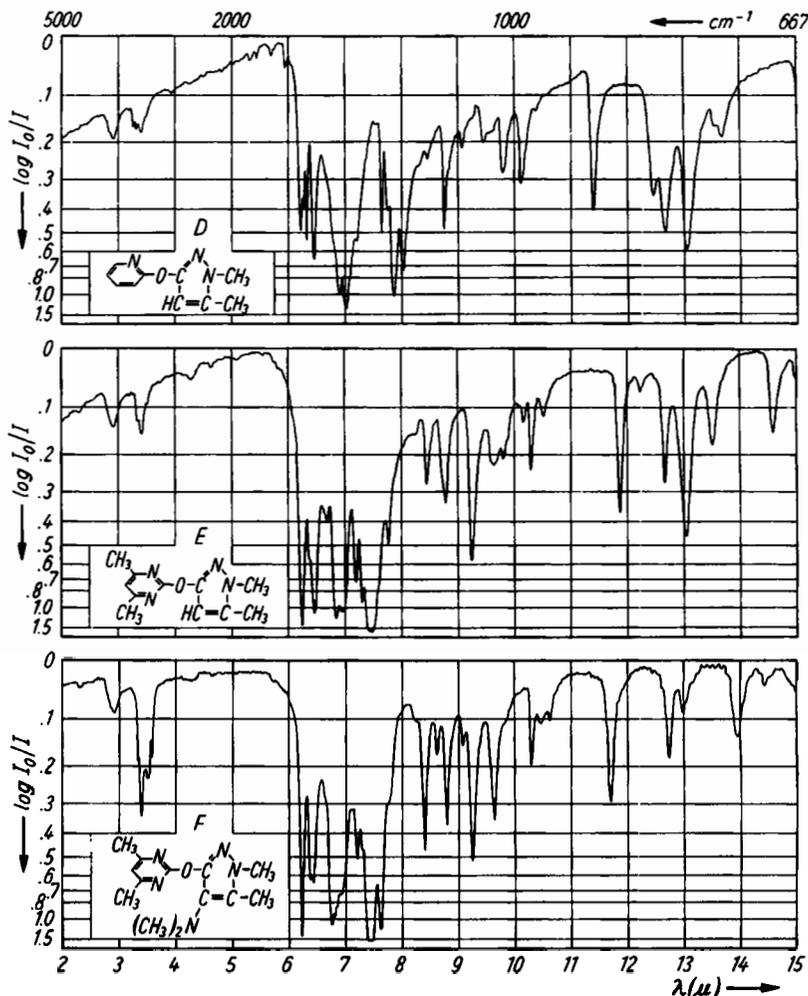
Als Konstitutionsbeweis wurden schließlich noch die Infrarotspektren herangezogen.

Bei 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (Pyramidon) (A) liegt die Carbonyl-Bande bei 6.0μ ; bei 1-Benzyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (XIV) (B) ist sie ebenso stark, aber nach 6.12μ verschoben. Bei der isomeren Benzylverbindung (C) fehlt die Carbonyl-Bande, woraus zu



Infrarotspektren: A. Pyramidon, B. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (XIV), C. 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-benzyloxy-pyrazol (XV)

schließen ist, daß Ätherstruktur und dann 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-benzyloxy-pyrazol (XV) vorliegt. Wenn die Kondensationsprodukte von 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) mit 2-Brom-pyridin (VI) (D) und 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin (VIII) (E) sowie das Reaktionsprodukt XIII aus 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) und 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin (F) ebenfalls



Infrarotspektren: D. 1.5-Dimethyl-3-[pyridyl-(2)-oxy]-pyrazol (VI), E. 1.5-Dimethyl-3-[4.6-dimethyl-pyrimidyl-(2)-oxy]-pyrazol (VIII), F. 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-[4.6-dimethyl-pyrimidyl-(2)-oxy]-pyrazol (XIII)

Ätherstruktur besitzen, dürfen sie naturgemäß keine Carbonyl-Bande aufweisen, was in den Infrarotaufnahmen durch das Fehlen der Bande bei 6μ bestätigt wird. Sämtliche Substanzen wurden in fester Phase nach dem KBr-Preßverfahren gemessen.

Bei der pharmakologischen Prüfung, die von Herrn Dr. E. Lindner im Pharmakologischen Laboratorium der Farbwerke Hoechst AG. ausgeführt wurde, zeigte sich, daß die heterocyclischen Pyrazoläther keine besondere Wirksamkeit entfalten. Antipyretisch sind sie nur $\frac{1}{8}$ bis $\frac{1}{10}$ so wirksam wie Pyramidon, während die analgetische Wirkung nur angedeutet ist. Eine völlige Ausschaltung der Schmerzempfindlichkeit war in verträglichen Dosen nicht zu erreichen.

Für die Aufnahme der Infrarotspektren und ihre Auswertung möchte ich Hrn. Dr. P. Hartmann, für die energetischen Überlegungen Hrn. Dr. J. Reinertshofer meinen Dank sagen.

Beschreibung der Versuche

1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) (IV): Beim Schütteln einer Lösung von 100 g 1-Benzyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) in 800 ccm Methanol und 50 ccm konz. Salzsäure mit Wasserstoff und Palladium-Katalysator bei 40–50° werden 10.63 l Wasserstoff aufgenommen (ber. 11.2 l). Nach beendeter Hydrierung wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Natriumacetatlösung das gebildete 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) gefällt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 41 g vom Schmp. 174°. Durch Ausschütteln mit Chloroform erhält man aus der wäbr. Lösung noch weitere 6 g (Ausb. 47 g = 85% d.Th.).

1.5-Dimethyl-3-[pyridyl-(2)-oxy]-pyrazol (VI): 33 g 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) werden mit 300 ccm trockenem Xylol versetzt. Nach Zugabe von 12.9 g Natriumamid erhitzt man unter Rühren 1 Stde. zum Sieden, bis die anfangs lebhaft Ammoniak-Entwicklung nahezu zum Stillstand gekommen ist. Die erhaltene Suspension des Natriumsalzes wird in einem Autoklaven mit 50 g 2-Brom-pyridin 4 Stdn. auf 180° erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung versetzt man mit Wasser und Äther, schüttelt durch, trennt die wäbr. Schicht ab und zieht die Xylol-Äther-Phase mehrmals mit 20-proz. Salzsäure aus. Die salzsaure Lösung wird mit konz. Natronlauge stark alkalisch gemacht, mit dem zuvor abgetrennten Wasser vereinigt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Äthers erhält man 25 g Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Cyclohexan und wenig Äthylacetat bei 66° schmilzt.

$C_{10}H_{11}ON_3$ (189.2) Ber. C 63.48 H 5.86 N 22.21 Gef. C 63.79 H 6.13 N 22.14

Wird die mit Äther ausgezogene alkalische Lösung mit Essigsäure angesäuert, so fällt nicht umgesetztes 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) aus. Auf diese Weise werden 8 g zurückgewonnen. Aus dem Xylol-Äther-Gemisch läßt sich das nicht in Reaktion getretene 2-Brom-pyridin wiedergewinnen, indem man das Lösungsmittel-Gemisch mehrmals mit konz. Salzsäure durchschüttelt, die saure Lösung alkalisch macht und mit Äther extrahiert. Zurückgewonnen wurden 15 g 2-Brom-pyridin. Die Ausbeute beträgt, auf umgesetztes 2-Brom-pyridin berechnet, 71% der Theorie. 1 g 1.5-Dimethyl-3-[pyridyl-(2)-oxy]-pyrazol löst sich bei 20° in 50 ccm Wasser. Die wäbr. Lösung gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion.

1.5-Dimethyl-3-[thiazolyl-(2)-oxy]-pyrazol (VII): Werden 33 g 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3), 300 ccm Xylol, 12.9 g Natriumamid und 48 g 2-Brom-thiazol, wie oben beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet, so werden 37 g des Thiazolyläthers vom Sdp._{0.} 135–137° erhalten, das bedeutet, da 13 g 2-Brom-thiazol zurückgewonnen wurden, eine Ausbeute von 89% d. Th., ber. auf umgesetztes 2-Brom-thiazol. 1 g der destillierten Substanz löst sich in 90 ccm Wasser von 20°, Eisenchlorid-Zusatz ergibt keine Färbung. Löst man die Base in Aceton und versetzt mit alkohol. Salzsäure bis zur Kongoreaktion, so erhält man ein Hydrochlorid, welches nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 136° schmilzt.

$C_8H_9ON_3 \cdot HCl$ (231.7) Ber. C 41.47 H 4.35 N 18.14 S 13.84 HCl 15.74
Gef. C 41.27 H 4.36 N 17.61 S 14.13 HCl 15.72

1.5-Dimethyl-3-[4.6-dimethyl-pyrimidyl-(2)-oxy]-pyrazol (VIII): 22 g 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3), 200 ccm Xylol, 8.6 g Natriumamid und 30 g 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin werden, wie oben beschrieben, umgesetzt. Das nach dem Abkühlen aus dem Xylol auskristallisierte Reaktionsprodukt wird abgesaugt, mit Xylol und Wasser gewaschen und getrocknet; Ausb. 29 g. Das Xylol wird mit Äther verdünnt, mehrmals mit Salzsäure ausgeschüttelt und die salzsaure Lösung alkalisch gemacht. Durch Ausäthern werden weitere 6 g erhalten. Gesamtrohausbeute 35 g (82% d.Th.). Nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat schmilzt der Dimethylpyrimidyläther bei 116°. 1 g löst sich bei 20° in 150 ccm Wasser, Eisenchloridreaktion negativ.

$C_{11}H_{14}ON_4$ (218.3) Ber. C 60.52 H 6.46 N 25.67 Gef. C 60.77 H 6.56 N 25.74

1.5-Dimethyl-4-nitro-pyrazolon-(3) (IX): 112 g 1.5-Dimethyl-pyrazolon-(3) werden bei 40–45° in 670 ccm 65-proz. Salpetersäure eingetragen. Nach Beendigung des Eintragens steigert man die Temperatur kurze Zeit auf 50°, kühlt ab und gießt in Eiswasser. Nach dem Absaugen und Waschen mit Wasser werden 140 g Nitroverbindung (89.5% d.Th.) erhalten. Sie ist sehr schwer löslich in Alkohol und schmilzt bei 217°.

$C_5H_7O_3N_3$ (157.1) Ber. C 38.22 H 4.49 N 26.75 Gef. C 38.54 H 4.56 N 26.94

1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) (X): 170 g 1.5-Dimethyl-4-nitro-pyrazolon-(3) werden in 2 l Methanol nach Zugabe von 300 ccm 38-proz. alkoholischem Formaldehyd und 20 g Raney-Nickel bei 80° hydriert. Nach Beendigung der Hydrierung wird vom Katalysator abgetrennt und die Lösung auf 750 ccm eingengt. Nach Abkühlen fällt die Dimethylaminoverbindung aus. Man erhält nach Absaugen, Waschen mit Methanol und Trocknen 138 g vom Schmp. 190°. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge werden noch 20 g erhalten (Gesamtausbeute 158 g = 94.4% d. Th.).

$C_7H_{13}ON_3$ (155.2) Ber. C 54.17 H 8.44 N 27.08 Gef. C 54.18 H 8.32 N 27.31

1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-[pyridyl-(2)-oxy]-pyrazol (XI): 16 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) werden in 100 ccm Xylol mit 4.3 g Natriumamid unter Rühren 1 Stde. auf 140° erwärmt und darauf im Autoklaven mit 16 g 2-Brom-pyridin 5 Stdn. auf 200° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitungsmethode erhält man 10 g Rohprodukt, welches nach Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 79° schmilzt. Zurückgewonnen werden 6 g Ausgangspyrazolon.

$C_{12}H_{16}ON_4$ (232.3) Ber. C 62.04 H 6.94 N 24.12 Gef. C 62.20 H 7.00 N 24.23

1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-[thiazolyl-(2)-oxy]-pyrazol (XII): 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) werden in 300 ccm Xylol mit 12.9 g Natriumamid zunächst, wie oben beschrieben, in das Natriumsalz übergeführt und danach im Autoklaven mit 48 g 2-Brom-thiazol 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach Aufarbeitung erhält man 27 g Thiazolyläther vom Sdp._{0.8} 146–147°. In Äthylacetat bildet sich mit alkohol. Salzsäure ein Hydrochlorid, das nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 157° schmilzt. Die wäbr. Lösung färbt sich nicht mit Eisenchlorid.

$C_{10}H_{14}ON_4S \cdot HCl$ (274.8) Ber. N 20.39 HCl 13.27 S 11.67
Gef. N 20.25 HCl 13.28 S 11.68

1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-[4.6-dimethyl-pyrimidyl-(2)-oxy]-pyrazol (XIII): 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3), 300 ccm Xylol und 12.9 g Natriumamid werden nach Überführung in das Natriumsalz mit 45 g 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin im Autoklaven 5 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach entspr. Aufarbeitung werden 50 g Rohprodukt erhalten. Die reine Verbindung schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthylacetat bei 100°. Die Eisenchloridreaktion der wäbr. Lösung ist negativ.

$C_{13}H_{18}ON_5$ (261.3) Ber. C 59.75 H 7.33 N 26.81 Gef. C 59.70 H 7.32 N 26.68

5 g des Dimethylpyrimidyläthers werden mit 10 ccm konz. Salzsäure 1 Stde. auf dem Dampfbad erwärmt. Man verdünnt mit etwas Wasser, kühlt ab und macht mit konz. Natronlauge stark alkalisch. Es fällt ein Natriumsalz aus, das abgesaugt wird. Nach dem Lösen des Natriumsalzes in Wasser säuert man mit Essigsäure an, kühlt ab, saugt

das ausgefallene Produkt ab und wäscht mit Wasser. Nach dem Trocknen erhält man 2.2 g vom Schmp. 190°. Der Misch-Schmp. mit 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) ist ohne Depression.

1-Benzyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (XIV): 20 g 1-Benzyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (V) werden fein gepulvert und mit 50 ccm Wasser versetzt. Unter Kühlung durch Eis läßt man bei 0–5° Innentemperatur gleichzeitig 55 ccm 2n H₂SO₄ und 50 ccm 2n NaNO₂ zutropfen. Hierbei scheidet sich das grüne 1-Benzyl-2.3-dimethyl-4-nitroso-pyrazolon-(5) ab. Man rührt 1 Stde. nach und versetzt mit einem Gemisch von 80 g 38-proz. Natriumhydrogensulfatlösung und 10 g konz. Natronlauge. Nach kurzer Zeit geht die Nitrosoverbindung in Lösung. Durch Istdg. Erhitzen auf 80° wird die Reduktion vervollständigt. Danach versetzt man mit 100 g 50-proz. Schwefelsäure und kocht 3 Stdn., um aus der entstandenen Aminosulfonsäure die Sulfogruppe abzuspalten. Nach Zugabe von 27 g 85-proz. Ameisensäure und 20 g 40-proz. wäbr. Formaldehyd wird weitere 10 Stdn. gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit überschüssiger konz. Natronlauge und nimmt das abgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen des Äthers mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Lösungsmittels werden 20 g Rohprodukt erhalten, das nach Umkristallisieren aus Cyclohexan oder wenig Äthylacetat bei 74° schmilzt. Das 1-Benzyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) ist sehr leicht löslich in Wasser, gibt in wäbr. Lösung eine tiefblaue Eisenchloridreaktion und bildet ein Hydrochlorid, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 197° schmilzt.

C₁₄H₁₉ON₃·HCl (281.8) Ber. N 14.91 HCl 12.94 Gef. N 14.85 HCl 12.93

Umsetzung des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) (X) mit Benzylchlorid: a) 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) werden in 300 ccm Xylol mit 12.9 g Natriumamid in das Natriumsalz übergeführt und mit 39 g Benzylchlorid im Autoklaven 4 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung erhält man 53 g Rohprodukt, das nach Destillation bei 2 Torr zwei Fraktionen liefert:

I 154–156° 14 g, II 180–185° 30 g

Beide Fraktionen erstarren in der Vorlage und geben in wäbr. Lösung mit Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung.

Frakt. I wird aus 7 ccm Äthylacetat umkristallisiert. Läßt man sehr langsam erkalten, so bilden sich derbe, flache Prismen, die bei 64–65° schmelzen.

C₁₄H₁₉ON₃ (245.3) Ber. C 68.54 H 7.80 N 17.13 Gef. C 68.60 H 7.96 N 17.22

Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering, Eisenchlorid gibt keine Farbreaktion mehr. 5 g werden mit 10 ccm konz. Salzsäure 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Bereits nach kurzer Zeit erfolgt Trübung unter Abscheidung von Benzylchlorid. Man läßt erkalten, entfernt das Benzylchlorid durch Ausäthern und stumpft die stark saure Lösung mit konz. Natronlauge ab. Darauf fällt man durch Zugabe von Natriumacetat und erhält 2 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) vom Schmp. 190°. In dem bei 64–65° schmelzenden Produkt liegt demnach das 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-benzyloxy-pyrazol (XV) vor.

Frakt. II gibt beim Umkristallisieren aus 12 ccm Äthylacetat lange Nadeln vom Schmp. 74°, die sehr leicht wasserlöslich sind. Die Eisenchloridreaktion ist tiefblau, der Misch-Schmelzpunkt mit dem 1-Benzyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (XIV) ist ohne Depression; das Hydrochlorid schmilzt bei 197°.

b) 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) werden in 300 ccm Pseudocumol unter Rühren mit 12.9 g Natriumamid versetzt. Es beginnt lebhaft Ammoniakentwicklung, die nach 1/2 stdg. Erhitzen auf 140° beendet ist. Hierauf läßt man bei 140° innerhalb von 10 Min. 39 g Benzylchlorid zutropfen. Die Temperatur steigt allmählich auf 145°. Zur Vervollständigung der Reaktion erhitzt man noch 1 Stde. auf 150°, kühlt ab, versetzt mit 100 ccm Wasser und rührt danach mit 75 ccm 20-proz. Salzsäure aus. Die saure Lösung trennt man vom Pseudocumol ab, schüttelt zwecks Entfernung der letzten Reste Pseudocumol mit Äther durch und fällt mit Natronlauge. Das

abgeschiedene Öl nimmt man in Äther auf. Man erhält 49 g Rohprodukt, das nach Destillation bei 2 Torr dieselben Fraktionen wie Versuch a) ergibt.

I 154–156° 14 g Schmp. nach Umkristallisieren 64–65°
 II 180–185° 21 g „ „ „ 74°

Umsetzung des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) mit 3-Brom-cyclohexen-(1): a) Das aus 43 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) mit 12 g Natriumamid in 300 ccm Xylol erhaltene Natriumsalz wird mit 45 g 3-Brom-cyclohexen-(1) im Autoklaven 5 Stdn. auf 170° erhitzt. Nach entspr. Aufarbeitung werden 24 g Rohprodukt erhalten, das bei der Destillation bei 2 Torr 20 g eines hellgelben Öls vom Sdp. 154–180° liefert; das Hydrochlorid schmilzt nach Umkristallisieren aus Aceton bei 166°. Die wäbr. Lösung des Hydrochlorids gibt mit Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung.

$C_{13}H_{21}ON_3 \cdot HCl$ (271.8) Ber. N 15.46 HCl 13.42 Gef. N 15.55 HCl 13.46

Bei diesem Versuch ist also lediglich das 1- Δ^2 -Cyclohexenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) entstanden.

b) 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) werden in 300 ccm Pseudocumol mit 12.9 g Natriumamid in das Natriumsalz übergeführt. Bei 140° läßt man danach innerhalb von 10 Min. 48 g 3-Brom-cyclohexen-(1) zutropfen und erhitzt zur Vervollständigung der Reaktion weitere 30 Min. auf 140°. Arbeitet man wie bei dem entspr. Benzylchlorid-Versuch auf, so erhält man 52 g Rohprodukt, das durch Destillation bei 1.5 Torr in folgende Fraktionen zerlegt wird:

I 122–126° 40 g, II 150–152° 4 g

Frakt. I erstarrt in der Vorlage und wird aus Petroläther umkristallisiert. Das erhaltene Produkt schmilzt bei 55–56°; es ist schwer löslich in Wasser und gibt mit Eisenchlorid keine Farbreaktion. Als Hauptprodukt ist also hier das 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3- Δ^2 -cyclohexenyloxy-pyrazol entstanden.

$C_{13}H_{21}ON_3$ (235.3) Ber. C 66.35 H 8.99 N 17.86 Gef. C 66.29 H 9.02 N 17.66

Frakt. II liefert ein Hydrochlorid, das bei 166° schmilzt und in wäbr. Lösung eine tiefblaue Eisenchloridreaktion gibt; es ist also identisch mit dem aus Versuch a) erhaltenen 1- Δ^2 -Cyclohexenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5).

Umsetzung des 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolons-(3) mit *n*-Octylbromid: Das Natriumsalz aus 48 g 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(3) und 12.9 g Natriumamid in 300 ccm Xylol wird mit 60 g *n*-Octylbromid in Autoklaven 8 Stdn. auf 200° erhitzt. Nach entspr. Aufarbeitung werden 70 g Rohprodukt erhalten, das nach mehrmaliger Destillation bei 2 Torr zwei Fraktionen ergibt:

I 138–140° 20 g, II 164–168° 13 g

Frakt. I, ein hellgelbes Öl, gibt keine Eisenchloridreaktion und ist das 1.5-Dimethyl-4-dimethylamino-3-*n*-octyloxy-pyrazol.

$C_{15}H_{29}ON_3$ (267.4) Ber. C 67.37 H 10.93 N 15.72 Gef. C 67.20 H 10.89 N 15.53

Frakt. II, ebenfalls ein hellgelbes Öl, gibt mit Eisenchlorid in Wasser eine tiefblaue Färbung und ist das 1-*n*-Octyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5).

$C_{15}H_{29}ON_3$ (267.4) Ber. C 67.37 H 10.93 N 15.72 Gef. C 67.26 H 10.59 N 15.46