

dinationsverbindungen liess sich zeigen, dass auch solche unter den gewählten Bedingungen reaktiv aufgespalten werden.

Bei der Einwirkung von Chlor auf Vitamin B₁₂ wird dieses in eine farblose Chlorverbindung übergeführt. Hierbei wird eine violette Zwischenstufe durchschritten, welche sich in chromatographisch einheitlicher Form isolieren liess.

Versuche, das bei der sauren Hydrolyse aus B₁₂ entstandene, von H₃PO₄, β -Amino-propanol und 5, 6-Dimethyl-1- α -D-ribosylbenzimidazol befreite Hydrolysenprodukt als Methylester zu reinigen, führten zu der Erkenntnis, dass ein kompliziertes Estergemisch vorliegt.

Die Oxydation des vorgenannten Hydrolysenproduktes mit Kaliumpermanganat bei 50° ergab ein Säuregemisch, aus dem bisher 8 Säuren in reinem Zustand isoliert worden sind. 4 von diesen wurden als Oxalsäure, Bernsteinsäure, Methylbernsteinsäure und Dimethylmalonsäure identifiziert. 4 weitere Säuren, A, B, C und D, haben wir durch verschiedene Eigenschaften und Konstanten vorläufig charakterisiert.

Das Ergebnis dieser oxydativen Abbauprobe lässt erkennen, dass beim Abbau von Vitamin B₁₂ Säuren entstehen, wie man sie auch aus Terpenen und Camphern bei der Oxydation erhält (Methylbernsteinsäure, Dimethylmalonsäure). Daraus kann geschlossen werden, dass ein Teil der B₁₂-Molekel aus Isoprenresten aufgebaut ist.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

11. Über neue 3,5-Dioxy-pyrazolidine

von J. Büchi, J. Ammann¹⁾, R. Lieberherr † und E. Eichenberger.

(25. XI. 52.)

A. Einleitung.

Die Entwicklung der Arzneimittel aus der Gruppe der von Knorr²⁾ entdeckten Pyrazolone war in den letzten Jahrzehnten zu einem gewissen Stillstand gekommen. Seit der Einführung des 4-Dimethylamino-antipyrins oder Pyramidons (I)³⁾, das noch heute als das beste Arzneimittel dieser Stoffklasse gelten kann, wurde immer wieder versucht, die geringe Löslichkeit dieser Substanz zu verbessern, da für die moderne perorale Stosstherapie nur Produkte mit guter Wasserlöslichkeit in Frage kommen. Wohl wurden im Verlauf der Zeit verschiedene Pyrazolon-Derivate mit verbesserter Wasserlöslichkeit entwickelt, doch genügten deren pharmakologische Eigenschaften nicht, um die klinische Bedeutung des Pyramidons zu erreichen.

¹⁾ Jürg Ammann, „Synthesen in der Pyrazol-3,5-dion-Reihe“, Diss. ETH., 1952.

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

³⁾ Höchst, D.R.P. 71 261 (1892).

dieser Stellung synthetisierten. Dabei belassen wir in den meisten Fällen die Phenylgruppe in der 1-Stellung. Wir haben ferner vielfach beide Wasserstoffatome am C₄ durch Alkylreste ersetzt. So entstanden die vollständig substituierten Derivate des Typus III. Daneben untersuchten wir aber auch die weniger substituierten Zwischenprodukte auf ihre pharmakologische Wirkung. Von besonderem Interesse schien uns die Herstellung eines dem erfolgreichen „Butazolidin“ homologen Produktes, das wir beim Ersatz der Phenylgruppe in 2-Stellung durch eine Benzylgruppe herstellen konnten (Verbindung IV).

Um abzuklären, ob die Phenylgruppe am N₁ der 4,4-Dialkyl-3,5-dioxo-pyrazolidine für die pharmakologische Wirkung erforderlich sei, stellten wir am Stickstoff unsubstituierte Derivate V¹⁾²⁾ her. Davon ausgehend gelangten wir zu Verbindungen, bei denen das N₁ eine Benzylgruppe trägt (VI).

B. Synthese der 3,5-Dioxo-Pyrazolidin-Derivate.

Während sich β -Ketonsäureester leicht mit Hydrazinen zu Pyrazolonen kondensieren lassen, erfolgt bei den Reaktionen von Malonsäure, Malonester oder Malonylchlorid mit Phenylhydrazin – ohne Kondensationsmittel – kein Ringschluss, sondern man erhält das symmetrische, offene Malonyl-bis-phenylhydrazid³⁾. Erst bei Zuhilfenahme geeigneter Kondensationsmittel bilden sich hier die gewünschten 3,5-Dioxo-pyrazolidine. *Michaelis* und Mitarbeiter⁴⁾ haben mono- oder disubstituierte freie Malonsäuren mit N-Phenyl-N'-alkyl-N'-acetyl-hydrazinen mit Hilfe von Phosphortrichlorid zum Ringschluss gebracht. Da aber die acetylierten Alkyl-phenyl-hydrazine schwer zugänglich sind, haben wir diese Methode nur versuchsweise und ohne grossen Erfolg angewendet. Die von *Einhorn* und andern Forschern⁵⁾ beschriebene Kondensation von mono- und disubstituierten Malonsäuredichloriden mit mono- oder disubstituierten Hydrazinen in Gegenwart eines säurebindenden Mittels (Natriumhydroxyd, Pyridin, Dimethylanilin) haben wir nicht benutzt, da das Verfahren von *Conrad & Zart*⁶⁾ von den viel leichter zugänglichen Malonestern ausgeht. Die Kondensationen mit den Hydrazinen gehen mit Natriumalkoholat in wasserfreiem Alkohol bei 110 bis 150°⁰ glatt vonstatten. Dieses Verfahren hat immerhin den Nachteil, nicht direkt zu den vollständig substituierten 3,5-Dioxo-

¹⁾ *Ruhkopf*, B. **73**, 820 (1940).

²⁾ *Dox*, Am. Soc. **54**, 3674 (1932).

³⁾ *Fischer & Passmore*, B. **22**, 2734 (1889); *Freund & Goldsmith*, B. **21**, 1240 (1888); *Michaelis & Burmeister*, B. **25**, 1504 (1892); *Asher*, B. **30**, 1024 (1897).

⁴⁾ *Michaelis & Schenk*, B. **40**, 3568 (1907); B. **41**, 3865 (1908).

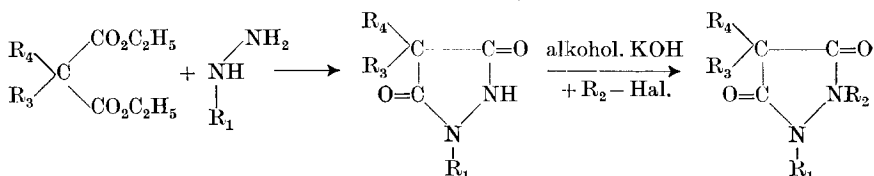
⁵⁾ *Einhorn & Feibelmann*, A. **359**, 186 (1908); *Kaufmann*, Z. angew. Ch. **40**, 73 (1927); *Geigy*, Schw. P. 267 222; 269 983; bis 269 987 (1950).

⁶⁾ *Conrad & Zart*, B. **39**, 2282 (1906).

pyrazolidinen zu führen. Der letzte Substituent muss durch nachträgliche Alkylierung eingeführt werden. Unsubstituierte oder monosubstituierte Hydrazine reagieren noch ohne Schwierigkeiten mit dialkylierten Malonestern, symmetrisch disubstituierte Hydrazine dagegen, wie Hydrazobenzol oder N-Phenyl-N'alkyl-hydrazine, lassen sich, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben¹⁾, nur mit unsubstituiertem oder monoalkyliertem Malonester umsetzen. Selbst wenn ein solcher Ringschluss mit disubstituiertem Malonester theoretisch möglich wäre, so wird der gebildete tetra-alkylierte Dioxopyrazolidin-Ring im alkalischen Reaktionsmilieu sofort wieder aufgespalten, vermutlich zwischen den Stellungen 2 und 3²⁾. Dieses Produkt ist nur in saurer oder neutraler Lösung beständig.

Für die Synthese unserer 3,5-Dioxo-pyrazolidine haben wir disubstituierte Malonester mit Hydrazin oder Phenylhydrazin kondensiert; anschliessend wurden das Stickstoffatom in 2-Stellung oder beide Stickstoffatome alkyliert.

Reaktionsschema:



$\text{R}_1 = \text{H}$ od. C_6H_5 ; $\text{R}_2 = \text{Alkyl, Benzyl, Dialkylaminoalkyl}$; R_3 u. $\text{R}_4 = \text{Alkyl od. Benzyl}$.

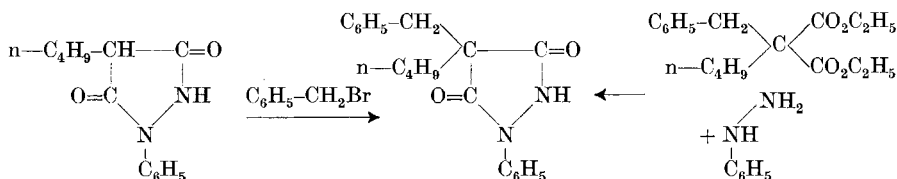
Die Alkylierung am N_2 gelang durch Auflösen der 1,4,4-trisubstituierten 3,5-Dioxopyrazolidine in wasserfreier, alkoholischer Kalilauge und Zugabe eines Überschusses an Alkyl- oder Benzylhalogeniden. Am besten – schon bei Zimmertemperatur – reagiert das Jodid. Erhitzen des Reaktionsgemisches unter Rückflusskühlung ist nur in besonders hartnäckigen Fällen angezeigt, und oft zeigt auch diese Massnahme nicht den gewünschten Erfolg. Da das entstehende tetrasubstituierte Dioxo-pyrazolidin in alkalischem Milieu unbeständig ist, muss mit besonderer Sorgfalt aufgearbeitet werden.

Von besonderem Interesse waren die Beobachtungen bei der Herstellung des „homologen Butazolidins“ II (1-Phenyl-2-benzyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin). Bei der Benzylie rung des 1-Phenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidins, wurde die Benzylgruppe nicht an das Stickstoffatom in 2-Stellung, sondern an das C_4 angelagert. Dies konnten wir dadurch beweisen, dass die erhaltene Verbindung mit dem bei der Kondensation von Phenylhydrazin mit n-Butyl-benzyl-

¹⁾ Geigy, Schw. P. 267222 (1950); Stenzl, Helv. **33**, 1183 (1950).

²⁾ Ruhkopf, B. **73**, 820 (1940).

malonsäure-diäthylester erhaltenen Produkt identisch war. Daraus liess sich die wichtige Schlussfolgerung ziehen, dass die Wasserstoffatome der Methylengruppe in 4-Stellung reaktionsfähiger sind, als dasjenige am Stickstoffatom in 2-Stellung. Die gewünschte Verbindung lässt sich daher nur durch Kondensation von n-Butyl-malonsäure-diäthylester mit N-Phenyl-N'-benzyl-hydrazin erhalten.



Experimenteller Teil.

Alle Smp. sind auf dem Block bestimmt und korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Frl. *Kunz* im analytischen Mikrolaboratorium der organisch-technischen Abteilung der ETH. ausgeführt.

1-Phenyl-4-äthyl-4-isoamyl-3,5-dioxo-pyrazolidin: Der benötigte Äthyl-isoamyl-malonsäure-diäthylester konnte nach bekannter Methode¹⁾ hergestellt werden. Zur erkalteten Lösung von 10,8 g Natrium in 185 cm³ absolutem Alkohol wurden 60 g dieses Esters und 25,2 g frisch gereinigtes Phenylhydrazin zugesetzt. Der überschüssige Alkohol wurde nun unverzüglich am absteigenden Kühler so weit als möglich abdestilliert. Den allmählich fest werdenden Kolbeninhalt erhitzen wir 6 Std. auf 120–140°. Nach dem Erkalten wurde die gelbe Reaktionsmasse in etwa 300 cm³ Wasser gelöst, die alkalische Lösung zur Entfernung von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten ausgeäthert und anschliessend mit Salzsäure (1:1) angesäuert. Das dabei ausfallende Öl wurde in Äther aufgenommen. Durch mehrmalige Hochvakuumdestillation lieferte die rohe Verbindung (60,5 g, 95% Ausbeute) ein gelbes, ausserordentlich zähflüssiges Öl vom Kp_{0,3} 179–182°, das nach längerem Stehen und Kratzen erstarrte; doch liess es sich infolge des tiefen Smp. nicht umkristallisieren.

23,092 mg Substanz gaben 59,31 mg CO₂ und 16,98 mg H₂O

C₁₆H₂₂O₂N₂ Ber. C 70,04% H 8,08% Gef. C 70,09% H 8,23%

1-Phenyl-2-benzyl-4-äthyl-4-isoamyl-3,5-dioxo-pyrazolidin: 4,8 g des oben hergestellten Dioxo-pyrazolidins wurden in 100 cm³ absolut alkoholischer 1-proz. Kalilauge gelöst und mit 4 g Benzylbromid versetzt. Nach 4tägigem Stehen bei Zimmertemperatur filtrierten wir vom ausgeschiedenen Kaliumbromid und destillierten den Alkohol möglichst weitgehend ab. Nach Zugabe von 100 cm³ Eiswasser wurde die Emulsion ausgeäthert. Die ätherische Lösung, getrocknet und eingedampft, lieferte ein dunkelgelbes Öl, das nach einiger Zeit langsam kristallin wurde. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ligroin-Petroläther erhielten wir farblose, körnige Kristalle, Smp. 97–99° (59,5% Ausbeute).

11,765 mg Substanz gaben 32,66 mg CO₂ und 8,12 mg H₂O

C₂₃H₂₈O₂N₂ Ber. C 75,79% H 7,74% Gef. C 75,76% H 7,72%

Auf ähnliche Weise stellten wir die andern Zwischen- und Endprodukte her. In den Tab. 1 und 2 sind die erhaltenen Verbindungen mit ihren physikalischen Eigenschaften und den Analysenwerten aufgeführt.

¹⁾ *Shonle*, Am. Soc. **52**, 2440 (1930).

Tabelle 1.
Mono-, di- und trisubstituierte 3,5-Dioxo-pyrazolidine

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Smp.	Kp/mm	Mikroanalysenwerte				Ausbeute in %
							% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
1	C ₆ H ₅	H	H	H	1920 ¹⁾		62,23	62,40	9,50	9,63	63
2	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	1780 ²⁾		67,21	67,12	6,94	7,05	67
3	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	2620 ³⁾		67,21	67,28	6,94	6,98	21
4	H	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	2150 ⁴⁾		68,27	68,00	7,37	7,30	9
5	C ₆ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	H	990		71,49	71,39	8,67	9,03	66
6	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1130 ⁴⁾		71,49	71,39	8,67	9,03	75
7	CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1340		69,74	69,40	7,02	7,25	65
8	CH ₂ C ₆ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	1280		70,04	70,09	8,08	8,23	56
9	C ₆ H ₅	H	CH ₂ -CH=CH ₂	i-C ₃ H ₇	—	1480/0,01	74,50	74,61	6,88	6,90	67
10	C ₆ H ₅	H	i-C ₆ H ₁₁	C ₂ H ₅	—	1820/0,3	74,50	74,32	6,88	6,84	95
11	C ₆ H ₅	H	n-C ₄ H ₉	CH ₂ C ₆ H ₅	1710		74,50	74,32	6,88	6,84	45
12	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	H	980		74,50	74,32	6,88	6,84	44

¹⁾ *Michaelis*, B. 25, 1502 (1892).

²⁾ *Ruhkopf*, B. 73, 820 (1940).

³⁾ *Einhorn*, A. 359, 186 (1908).

⁴⁾ *Dox*, Am. Soc. 54, 3674 (1932).

Tabelle 2.

1, 2, 4, 4-tetra-substituierte 3, 5-Dioxo-pyrazolidine

Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Smp.	Kp/mm	Mikroanalysenwerte				Ausbeute in %
							% C Ber.	% C Gef.	% H Ber.	% H Gef.	
13	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	70° ¹⁾	—	66,03	65,96	6,42	6,44	61
14	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	95° ²⁾	—	68,27	68,52	7,37	7,51	60
15	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	57°	115°/0,08	69,15	68,94	7,74	7,60	56
16	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	130°/0,2	70,04	70,09	8,08	7,88	44
17	C ₆ H ₅	i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	106°/0,02	70,04	70,35	8,08	8,45	17
18	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	42° ³⁾	135°/0,35	70,56	70,79	7,40	7,54	92
19	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ (C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	144°/0,1	68,85	68,66	8,82	8,78	63
20	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	93°	—	74,50	74,65	6,88	7,04	79
21	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	74°	—	74,97	75,04	7,19	7,25	54
22	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	—	124°/0,03	70,56	70,36	7,40	7,69	77
23	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH=CH ₂	—	155°/0,06	75,83	75,31	6,94	7,28	67
24	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	—	123°/0,15	70,80	70,86	8,38	8,39	50
25	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	99°	—	75,79	75,76	7,74	7,72	59
26	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	—	175°/0,01	78,61	78,22	6,84	7,46	67
27	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅	n-C ₄ H ₉	—	180°/0,05	73,25	72,92	7,94	7,99	47

¹⁾ *Michaëlis*, B. **31**, 3010 (1898); B. **41**, 3867 (1908).

²⁾ *Conrad*, B. **39**, 2285 (1906).

³⁾ *Kaufmann*, Z. angew. Ch. **40**, 73 (1927).

C. Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.

Die pharmakologischen Untersuchungen (s. Tab. 3) wurden in verdankenswerter Weise durch die wissenschaftliche Forschungsabteilung der *Dr. A. Wander AG.* in Bern von Herrn Dr. *Eichenberger* ausgeführt.

Die Prüfung auf *analgetische Wirkung* erfolgte nach der nachstehend beschriebenen Methode:

Prinzip: Bei langsam ansteigender Bodentemperatur eines Becherglases in dem sich eine Maus befindet, wird die Zeit gemessen, die vergeht, bis das Tier reagiert.

Ausführung: Es wurden weisse Mäuse beiderlei Geschlechts im Gewicht von 20 bis 25 g verwendet (mindestens 5 Tiere pro Gruppe). Prüfsubstanz als Aufschwemmung in 2-proz. Gummi arabicum, in der Regel 100 mg/kg peroral. Pyramidon als Vergleichssubstanz. Die Tiere werden einzeln in Bechergläser, die mit einem Gitter verschlossen werden, gesetzt. Jedes Becherglas wird nun einzeln auf eine Zink- oder Bleiplatte gesetzt, die in einem Wasserbad von 60° steht und vom Wasser eben noch einige Millimeter überflutet wird. Die Zeit von diesem Moment bis zur Reaktion des Tieres wird gemessen. Als positive Reaktion wird nur eine deutliche Schmerzreaktion gewertet, wie Abheben der Hinterpfoten, Sprung, lecken der Hinterpfoten, nicht aber Lecken der Vorderpfoten oder Schnauzwischen. Diese Reaktionszeit wird dreimal vor der peroralen Eingabe der Prüfsubstanz zur Zeit 30—15 und 0 Min. gemessen. Nur Tiere, die jedesmal innerhalb 6—12 Sek. reagieren, werden verwendet. Je 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Min. nach Eingabe (Zeit 0) der zu prüfenden Substanz wird die Messung wiederholt, für jede Zeit, die durchschnittliche Reaktionszeit berechnet und in % der zur Zeit 0 gemessenen Reaktionszeit = 100% aufgetragen.

Die Auswertung geschieht durch Vergleich mit der Wirkung von 100 mg/kg Pyramidon, das gewöhnlich einen Reaktionszeitanstieg auf 150—200% verursacht. Diese Wirkung wird mit ++ bezeichnet. Stärker als Pyramidon, d. h. über 200% = ++ +; schwächer als Pyramidon, d. h. unter 150% = +. Die genauere Wertbestimmung des Präparates erfolgt durch Variation der Dosis.

Die Prüfung auf *sedative Wirkung* erfolgt gleichzeitig mit derjenigen auf analgetische Wirkung; zeigten die mit 100 mg/kg der Prüfsubstanzen p. o. behandelten Tiere während dem Analgesietest Schläfrigkeit und Aktivitätsverlust, so wurde der eigentliche Test auf sedative Wirkung angeschlossen. Dazu wurden die Tiere (Ratten oder Mäuse) nach Applikation der Prüfsubstanz in einer Dosis von $\frac{1}{4}$ der Letaldosis (DL/50) in liegende Zylindergefäße gebracht und auf ihre Reaktionsfähigkeit nach bestimmten Zeitabständen geprüft.

Die Prüfung auf *antipyretische Wirkung* wurde an Kaninchen durchgeführt, bei denen durch i. v. Injektion von 5—10 γ /kg eines Kohlenhydratpyrogens aus *Abortus equi* Fieber erzeugt wurde. Die Rektaltemperatur wurde halbstündlich gemessen. 100 mg Pyramidon/kg p. o. vermag den Temperaturanstieg vollkommen zu unterdrücken. Diese Wirkung wurde in der folgenden Tab. 3 mit ++ bewertet.

Die *perorale Toxizität* wurde auf die übliche Weise an der Maus bestimmt und die 50-proz. letale Dosis berechnet.

Diese pharmakologischen Untersuchungen haben einige überraschende Ergebnisse gezeigt. Sehr interessant ist die gute analgetische Wirkung des in 4-Stellung unsubstituierten 1-Phenyl-3,5-dioxopyrazolidins (1). Dessen geringe Toxizität wird bei der Einführung einer zweiten Phenylgruppe in 2-Stellung erhöht, wobei die analgetische Wirkung auf die Hälfte herabgesetzt wird (2). Unter den in 4-Stellung monosubstituierten Verbindungen zeigen die mit dem „Butazolidin“ verwandten Verbindungen 5 und 12 die gleiche analgetische Wirkung wie das Pyramidon, wobei besonders das „homologe Butazolidin“ (12) durch eine geringe Toxizität hervortritt. Der

Ersatz beider Wasserstoffatome in 4-Stellung durch Methylgruppen wirkt sich ungünstig aus auf die pharmakologischen Eigenschaften (28 und 13). Erst eine grössere Beschwerung durch zwei Äthyl-Gruppen in 4-Stellung bringt wieder etwas bessere Resultate. Besonders auffallend ist die gute analgetische Wirkung und die ausserordentlich geringe Toxizität des an den Stickstoffatomen nicht substituierten 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidins (3). Dieses zeigt, wie übrigens auch das 4,4-Dibutyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (4), in seiner Struktur grosse Ähnlichkeit mit den 5,5-Dialkyl-barbitursäuren. Der Unterschied besteht nur in der fehlenden CO-Gruppe zwischen den beiden Stickstoffatomen:



Die Anlagerung einer Phenylgruppe an eines der beiden Stickstoffatome der Verbindung 3 bringt eine weitere leichte Verbesserung der Wirkung bei gleichbleibender Toxizität (6). Wird in dieser Verbindung auch das zweite Stickstoffatom durch Alkylgruppen von steigender Länge substituiert, so kann vorerst bei der 2-Methyl- und der 2-Äthyl-Verbindung (14 und 15) ein starkes Absinken der analgetischen Wirkung und eine Verschlechterung der Toxizität beobachtet werden. Immerhin weist die 2-Methylverbindung (14) als eines der wenigen Derivate eine gewisse antipyretische Wirkung auf. Überraschenderweise zeigt dann aber das 2-n-Propyl-Derivat 16 eine etwas bessere analgetische Wirkung als selbst das Pyramidon. Auch die Toxizität weist einen günstigeren Wert auf, als dies beim Pyramidon der Fall ist. Da in dieser Reihe die 2-Isopropyl- und 2-Allyl-Derivate (17 bzw. 18) völlig unwirksam sind, können keine Gesetzmässigkeiten über den Einfluss der Alkylgruppen in 2-Stellung der 3,5-Dioxo-pyrazolidine auf die pharmakologische Wirkung aufgestellt werden. In dieser in 2-Stellung substituierten Stoffgruppe der 1-Phenyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidine konnten wir noch weitere interessante Feststellungen machen. Wurde im unwirksamen 2-Äthyl-Derivat (15) die Äthylgruppe durch die β -Diäthyl-amino-äthyl-Gruppe in 2-Stellung ersetzt (19), so erreichte die analgetische Wirkung die Grössenordnung der Pyramidonwirkung. Die gleiche analgetische Wirkung neben einer gewissen antipyretischen Wirkung weist das 2-Benzyl-Derivat (20) auf, das zudem eine ausserordentlich geringe Toxizität besitzt. Der Ersatz der Phenylgruppe in der Stellung 1 durch eine Benzylgruppe hat einen sehr ungünstigen Einfluss sowohl auf die Wirkung als auch auf die Toxizität (7 und 21).

Die Vergrösserung der Alkylgruppen in 4-Stellung bringt keine Verbesserungen der pharmakologischen Eigenschaften der 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidine. Während die 4,4-Dibutyl- (4 und 8) und

die 4-Allyl-4-isopropyl-Derivate (9, 22 und 23) noch Wirkungen von der Grössenordnung der 4,4-Diäthyl-Verbindungen aufweisen, sind die 4-Äthyl-4-isoamyl-Derivate (10, 24 und 25) völlig unwirksam. Erst die Einführung einer Benzylgruppe in 4-Stellung ergibt wieder ziemlich gut wirksame Verbindungen (11, 26 und 27).

Die Substitution in 4-Stellung der 3,5-Dioxo-pyrazolidine erweist sich also von viel grundlegenderem Einfluss auf die pharmakologischen Eigenschaften als die Art der Besetzung der 2-Stellung. Bei unsubstituierter oder geeignet substituierter (Monobutyl- oder Diäthyl-Gruppen) 4-Stellung verstärkt eine Phenylgruppe in 1-Stellung die pharmakologischen Eigenschaften.

D. Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von mono-, di-, tri- und tetrasubstituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidinen hergestellt und auf ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht. Die Substitution in 4-Stellung beeinflusst die Wirkung viel grundlegender als eine solche in 2-Stellung. Bei geeigneter Substitution in 4-Stellung verstärkt eine Phenylgruppe in der Stellung 1 die schon vorhandene pharmakologische Wirkung wesentlich.

Pharmazeutisches Institut
der Eidgen. Technischen Hochschule, Zürich.

12. Identifizierung von Honghelosid G mit Somalin.

Glykoside und Aglykone, 103. Mitt.¹⁾

von J. C. Hess † und A. Hunger.

(I. XII. 52.)

Aus den Stengeln²⁾ und Wurzeln³⁾ von *Adenium Honghel* (Apocynaceae) aus Nigeria sind vor einiger Zeit insgesamt 7 kristallisierte Glykoside, die Hongheloside A–G, isoliert worden. Drei davon (Honghelosid A–C) konnten aufgeklärt, resp. mit bekannten Stoffen identifiziert werden. Die Hongheloside D, E und F (aus Stengeln²⁾), sowie Honghelosid G (aus Wurzeln³⁾) wurden nur in sehr geringer Menge erhalten und deshalb nicht näher untersucht.

Anlässlich der Untersuchung der herzwirksamen Glykoside von *Adenium boehmianum*⁴⁾ wurde unter anderem auch Somalin gefunden, ein herzwirksamer Stoff, der erstmals von *Hartmann &*

¹⁾ 102. Mitteilung: *F. Reber & T. Reichstein*, *Pharmac. acta Helv.* **28**, (1953) im Druck.

²⁾ *A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **33**, 76 (1950).

³⁾ *O. Schindler & T. Reichstein*, *Helv.* **34**, 18 (1951).

⁴⁾ *J. C. Hess (†), A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 2202 (1952).