

213. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

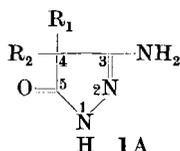
11. Mitteilung¹⁾.

4,4-Disubstituierte Derivate der Pyrazolreihe

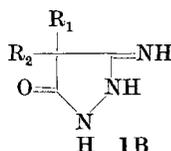
von J. Druey und P. Schmidt.

(27. VIII. 54.)

Seit der Entdeckung des Antipyrins (1883) und seines noch wirksameren 4-Dimethylamin-Derivates (1896) bot die Chemie der Pyrazolone immer wieder einen starken Anreiz für die Entwicklung neuer Heilmittel. So haben auch wir dieses Gebiet in den Rahmen unserer Arbeiten, die sich mit den verschiedensten heterocyclischen Systemen befassten, einbezogen. Im Vergleich mit anderen Ring-systemen sind die Pyrazolderivate schon ausserordentlich umfangreich bearbeitet worden. Zur Auffindung neuer pharmakologischer Effekte war es daher notwendig, sich in ein wenig erforschtes Sondergebiet zu begeben. Als solches wählten wir in 4-Stellung disubstituierte Derivate ohne Phenylsubstituenten an den Ringstickstoffatomen, und zwar die aus disubstituierten Cyanessigestern und Hydrazin leicht zugänglichen 3-Amino-5-oxopyrazoline bzw. 3-Imino-5-oxo-pyrazolidine der allgemeinen Formel



bzw.



bzw. weitere
tautomere Formen.

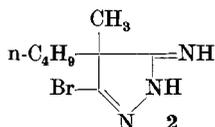
Seit der Durchführung der hier mitgeteilten Arbeiten – sie gehen meist auf 1947 und 1948 zurück – sind allerdings eine ganze Anzahl Publikationen mit ähnlichem Gegenstand erschienen²⁾, was mit einem Grund zur Veröffentlichung unserer darüber hinausgehenden Ergebnisse darstellt.

Es war erhofft, in Analogie zu den Schlafmitteln der Barbitursäurereihe durch Disubstitution der Pyrazolone am Kohlenstoff in 4-Stellung eine zentralhemmende Wirkung zu finden. Dies hat sich in verschiedenen Fällen bestätigt, wobei allerdings das Ausmass bei dem ebengenannten Typ der Aminopyrazolone für eine praktische Verwendung von vorneherein zu gering erschien. Analgetische und anti-pyretische Effekte waren bisweilen in geringem Masse vorhanden.

¹⁾ 10. Mitteilung, Helv. **37**, 1467 (1954).

²⁾ P. C. Gagnon et al., Canad. J. Chem. **27 B**, 190 (1949); **29**, 843 (1951); **30**, 52, 904, 994 (1952); J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr & E. Eichenberger, Helv. **36**, 75 (1953); H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon & W. Baumann, Helv. **33**, 1183 (1950).

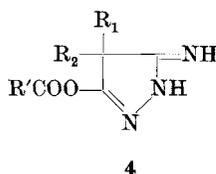
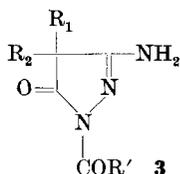
Einen sedativen Effekt, der auch eine Prüfung am Menschen rechtfertigte, fanden wir aber bei halogenierten Abkömmlingen, unter welchen die Verbindung **2**



besonders hervortrat. Diese Körperklasse besitzt die Eigenart, bei einigen Tierarten vorgängig der Sedation eine mehr oder weniger ausgeprägte Reizbarkeitssteigerung auszuüben¹). Es ist bekannt, dass dieser Effekt auch bei den Barbituraten auftreten kann, und es ist sogar eine speziell substituierte Barbitursäure (5-Äthyl-5-dimethylallyl-) beschrieben worden, wo der stimulierende Effekt ganz im Vordergrund steht²).

Aus disubstituierten Cyanessigestern können mit Hydrazin zunächst die entsprechenden Hydrazide gebildet werden. *Gagnon* und Mitarb.³) haben diese in zahlreichen Fällen gefasst. Führt man die Reaktion in einem Überschuss von Hydrazinhydrat bei etwa 120–130° durch, so entstehen glatt die ringgeschlossenen Amino-oxo-pyrazoline **1 A** bzw. Imino-oxo-pyrazolidine **1 B**, deren Schmelzpunkte wesentlich höher liegen. Sie sind in Alkalien und Mineralsäuren löslich. Über Tautomerie- und Mesomerieerscheinungen in dieser Gruppe sei hier auf die Untersuchungen von *Gagnon* und Mitarb.⁴) anhand der UV.-Absorption verwiesen.

Die Stabilität der Körper vom Typ **1 A** oder **B** ist beträchtlich. Sie lassen sich, wenn R_1 und R_2 niedrigere Alkylgruppen sind, ohne Vakuum unzersetzt destillieren. Das Diäthylderivat (Smp. 208–209°) siedet bei ca. 335°. Einstündiges Kochen mit n. NaOH oder n. HCl lässt sie unverändert. Acylierung in Pyridin in der Kälte gibt laugenunlösliche Monoacylderivate, deren Konstitution also durch Formel **3** und **4** (bzw. deren Tautomeren)



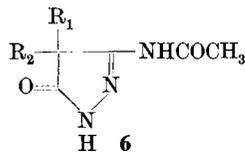
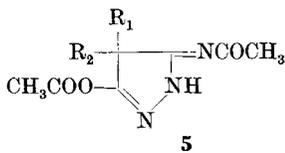
¹) Die pharmakologischen Untersuchungen wurden von Dr. *F. Gross* in unserer biologischen Abteilung (Leitung Prof. Dr. *R. Meier*) durchgeführt.

²) *N. B. G. Taylor & R. L. Noble*, *Nature* **163**, 447 (1949).

³) *P. E. Gagnon et al.*, *Canad. J. Chem.* **26 B**, 503 (1948); **27 B**, 742 (1949); **30**, 994 (1952).

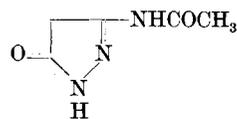
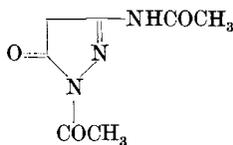
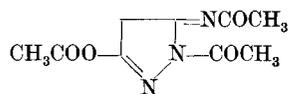
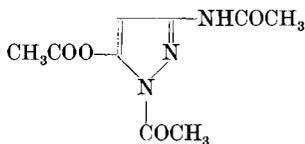
⁴) *P. E. Gagnon et al.*, *Canad. J. Res.* **27 B**, 190 (1949).

wiedergegeben werden muss. Die sehr leichte Hydrolysierbarkeit spricht für die 5-Acyloxystruktur **4**. Kochen mit Essigsäureanhydrid führt zu laugelöslichen Diacetylderivaten, die wohl entsprechend als **5**

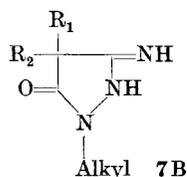
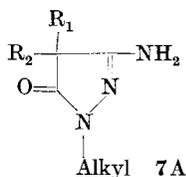


zu formulieren sind. Die Laugenlöslichkeit solcher Körper steht im Einklang mit jener von z. B. 2-Acylamino-pyridin oder -thiazol. Durch kurze Behandlung von **5**, $R_1 = R_2 = C_2H_5$, mit 2-n. Natronlauge bei Zimmertemperatur entsteht eine laugelösliche Monoacetylverbindung, die verschieden ist von dem durch Acetylierung in Pyridin entstehenden entsprechenden Monoacetylderivat der Struktur **4**. Wir schreiben ihr die Formel **6** zu.

Es ist von Interesse, hier darauf hinzuweisen, dass *B. Graham, H. D. Porter & A. Weissberger*¹⁾ den beiden bei der Acetylierung vom 3-Imino-5-oxopyrazolidin²⁾ mit Acetanhydrid entstehenden Triacetylderivaten sowie deren durch partielle Hydrolyse sich bildenden Mono- und Diacetylderivaten folgende Strukturen zuwiesen:



Bei der Alkylierung von **1** entstehen unter normalen Bedingungen (Alkylhalogenid oder Dialkylsulfat in Gegenwart von Alkali) Monoalkylderivate, welchen auf Grund der Unlöslichkeit in Lauge und Methoxyfreiheit (im Falle der Methylierung) die Konstitution **7** (A oder B)



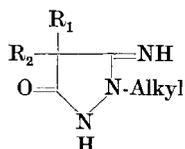
¹⁾ Am. Soc. **71**, 983 (1949).

²⁾ *B. Hepner & S. Fajersztejn*, Bl. **4**, 854 (1937).

zukommen muss. Die Ringständigkeit der Alkylgruppe wurde dadurch bewiesen, dass bei der Umsetzung von Monomethylhydrazin mit Diäthylcyanessigester das gleiche Produkt gewonnen werden kann wie durch Methylierung von **1** (R_1 und $R_2 = C_2H_5$). Vgl. hierzu *Weissberger* und Mitarb.¹⁾, welche aus Methylhydrazin und Cyanessigester die beiden isomeren Amino-oxo- bzw. Imino-oxy-pyrazoline



isolierten. Die Formulierung der Alkylierungsprodukte von **1** gemäss

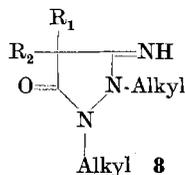


ist mit der Unlöslichkeit in Lauge nicht verträglich.

In ihrer Stabilität gegenüber Säuren und Alkalien gleichen die Alkylierungsprodukte **7** den nichtalkylierten Verbindungen, was im Hinblick auf die leichte Spaltbarkeit von analogen in 4-Stellung monosubstituierten Verbindungen (mit N-Phenyl statt N-Alkyl) speziell vermerkt sei²⁾. Auch die Verbindungen vom Typ **7** lassen sich bei gewöhnlichem Druck unzersetzt destillieren. Das N-Methyl-4,4-diäthylderivat (F. 190–191°) siedet bei ca. 300°, also ca. 35° tiefer als das entsprechende nichtmethylierte Produkt.

Durch Benzoylierung oder Acetylierung in Pyridin bilden sich leicht Monoacylderivate von **7**. Sie sind in Alkali löslich und tragen daher den Acylrest an der 3-Amino- (bzw. -Imino-)gruppe.

Bei der Behandlung mit Alkylhalogeniden oder -sulfaten im Überschuss, ohne Alkalizugabe, werden die Verbindungen **7** weiter alkyliert. Die erhaltenen Produkte sind analog den bei Amino- bzw. Iminoderivaten anderer Stickstoffheterocyclen bekannten Verhältnissen als an beiden Ring-N substituierte Imino-oxo-pyrazolidine **8** zu bezeichnen.



¹⁾ *A. Weissberger et al.*, *Am. Soc.* **71**, 983 (1949).

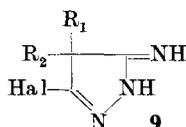
²⁾ *H. Stenzl et al.*, *Helv.* **33**, 1183 (1950).

Wir haben die Konstitution durch Herstellung beispielsweise des 4,4-Diäthyl-1,2-dimethyl-Derivates aus sym. Dimethylhydrazinhydrat und Diäthylcyanessigester zu beweisen versucht, gelangten aber nicht zum Ziel. Dieser Misserfolg steht im Einklang mit den Erfahrungen von *Büchi* und Mitarb.¹⁾ im Falle disubstituierter Malonester und subst. Phenylhydrazinen der Art C_6H_5NHNHR .

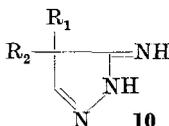
Die Basizität ist höher als beim Typ 7: bei ihrer Herstellung nach der genannten Methode isoliert man zunächst die entsprechenden Salze. Überraschenderweise sind auch die Körper vom Typ 8 gegen Säuren sehr stabil. Nach 3stündiger Behandlung des 1,2-Dimethyl-4,4-diäthyl-Derivates mit konz. Salzsäure bei 100–110° wurde fast die gesamte eingesetzte Menge unverändert regeneriert. Das genannte Produkt siedet bei Normaldruck etwa bei 265°; durch Einführung eines weiteren Methylsubstituenten ist der Siedepunkt also wieder um 35° gefallen. Der Schmelzpunkt der Verbindungen vom Typ 8 liegt dagegen viel tiefer als bei 7. Er fällt im Beispiel des 4,4-diäthylierten, N-methylierten Produktes von 190–191° (s. oben) auf 76°.

Durch Acylierung der Iminogruppe mit Chlorameisensäure-äthylester konnte aus 1,2-Dimethyl-4,4-diäthyl-3-imino-5-oxo-pyrazolidin das entsprechende Urethan gewonnen werden.

In 5-Stellung halogenierte 4,4-disubstituierte 3-Iminopyrazoline



von welchen eines (Formel 2) bereits als sedativ gut wirksames Präparat genannt wurde, liessen sich aus den Verbindungen des Typs 1 mit Phosphorochlorid bzw. -pentabromid herstellen. Das Halogen ist sehr fest gebunden und beginnt beispielsweise mit Piperidin erst oberhalb etwa 160° zu reagieren. Dagegen lässt es sich, von Fall zu Fall verschieden leicht, katalytisch mit Wasserstoff und Palladiumkohle entfernen. Von den erhaltenen 3-Iminopyrazolinen der allgemeinen Formel 10

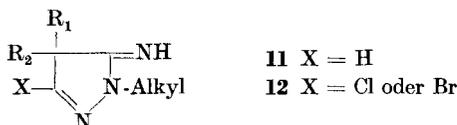


wie auch von den 5-Halogenderivaten 9 waren bisher keine Vertreter beschrieben worden. Das Diäthylderivat (10 R₁ und R₂ = C₂H₅) liess sich unzersetzt bei Atmosphärendruck destillieren (Sdp. gegen 300°).

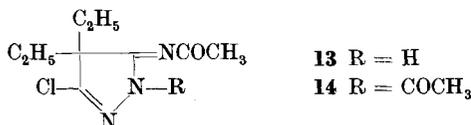
¹⁾ *J. Büchi et al.*, *Helv.* **36**, 75 (1953).

Auch der Smp. liegt auffallend hoch: die freie Base hat Smp. 232–234°; das Hydrochlorid schmilzt bei 231–232°. Der hohe Sdp. ist wohl durch H-Brücken-Assoziation zu erklären.

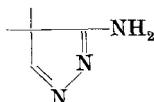
Auch diese Verbindungen haben wir der Alkylierung unterworfen und dabei Körper der Struktur **11** und **12** gewonnen, die fast 100° tiefer siedeln als die entsprechenden der Struktur **9** und **10**.



Bei der Acetylierung von 3-Imino-4,4-diäthyl-5-chlorpyrazolin liessen sich ein Mono- und ein Diacetylprodukt (**13** und **14**) fassen. Das erste ist laugelöslich, weshalb wir die Acetyliminostruktur für gesichert halten.



Die Formulierung dieser Körper als 3-Amino-,iso“-pyrazole



fällt wohl ausser Betracht. Tatsächlich lassen sie sich im Gegensatz zu den Verbindungen **1** und **7** nicht diazotieren und mit Acetyl-H-Säure kuppeln.

In den beiden folgenden Tab. ist nur eine kleine Auswahl der hergestellten Einzelverbindungen wiedergegeben, da die gesamthafte Aufzählung aller Variationen mangels sichtbarer Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung nur Kolonnenfüllarbeit bedeuten würde. Für einige gleichbleibende Grundtypen in der C₄-Disubstitution (vor allem Di-äthyl, Äthyl-phenyl, Methyl-n-butyl) ist die N-Substitution sowie die Substitution am C₅ (Oxo, Halogen, H) variiert.

Experimenteller Teil¹⁾.

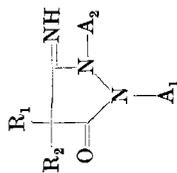
1. 4,4-Disubstituierte 3-Amino-5-oxo-pyrazoline (Formel 1). Beispiel: 4,4-Diäthylderivat.

In einem Rührkolben mit absteigendem Kühler wurden 63 cm³ (1,25 Mol) Hydrazinhydrat auf 130° (Ölbadtemp.) erhitzt. Innert etwa 1 Std. tropfte man 117 g (0,7 Mol) Diäthyleyanessigeste zu, wobei man den sich bildenden Äthylalkohol kontinuierlich abdestillieren liess. Das Erhitzen wurde daraufhin noch 2 Std. fortgesetzt. Beim Erkalten

¹⁾ Die Smp. sind unkorrigiert.

Tabelle 1.

3-Imino-5-oxo-pyrazolidine.

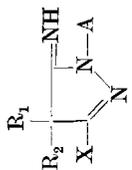


R ₁	R ₂	A ₁	A ₂	Smp.	Sdp.	Ausbeute	Summenformel	Ber. %			Gef. %		
								C	H	N	C	H	N
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	203-205°	710 335°	86%	C ₇ H ₁₃ ON ₃	54,17	8,44	27,08	54,18	8,41	27,13
CH ₃	C ₄ H ₉	H	H	196°		66%	C ₈ H ₁₅ ON ₃	56,78	8,94		56,65	8,73	
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	H	H	192-193°		75%	C ₉ H ₁₇ ON ₃	58,98	9,35	22,93	59,03	9,15	23,23
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	215-217°		70%	C ₁₁ H ₁₃ ON ₃	65,00	6,45	20,68	64,88	6,46	20,62
C ₂ H ₅	C ₃ H ₅	H	H	175°		64%	C ₈ H ₁₃ ON ₃	60,31	7,31	23,45	60,52	7,12	23,39
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	190-191°	710 300°	53-65%	C ₈ H ₁₅ ON ₃	56,63	8,89	24,82	56,78	8,94	24,83
CH ₃	C ₄ H ₉	H	CH ₃	140-141°		48%	C ₉ H ₁₇ ON ₃	58,98	9,35		58,93	9,08	
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	141-142°		53%	C ₁₂ H ₁₅ ON ₃	66,34	6,96		66,06	6,66	
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	138-139°		60%	C ₁₃ H ₁₇ ON ₃			18,17			18,11
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₃ H ₅	105-106°		40%	C ₁₄ H ₁₇ ON ₃	69,11	7,04	17,27	68,99	6,99	17,11
C ₂ H ₅	C ₃ H ₅	CH ₃	CH ₃	76°	710 265°	78-87%	C ₉ H ₁₇ ON ₃			22,93			22,93
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	224-226° ¹⁾	0,1 155-160°	64%	C ₁₃ H ₁₇ ON ₃	58,31	6,78		58,22	6,47	13,32

1) Hydrochlorid.

Tabelle 2.

3-Iminopyrazoline.



R ₁	R ₂	X	A	Smp. ¹⁾	Sdp.	Ausbeute	Summenformel	Ber. %			Gef. %				
								C	H	N	C	H	N		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	H	161-162°		57%	C ₇ H ₁₂ N ₃ Cl	48,41	6,97		20,42	48,66	7,10		20,55
CH ₃	C ₄ H ₉	Cl	H	157°		59-85%	C ₈ H ₁₄ N ₃ Cl	51,22	7,52	22,39		51,50	7,29	22,69	
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Cl	H	164-165°		42%	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ Cl	59,59	5,46		15,99	59,69	5,48		15,91
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	H	165°		67%	C ₇ H ₁₂ N ₃ Br	38,54	5,56	19,27	36,64 ³⁾	38,77	5,46	19,44	36,60
CH ₃	C ₄ H ₉	Br	H	144-146°		67%	C ₈ H ₁₄ N ₃ Br	41,39	6,08	18,10		41,41	6,14	18,20	
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	Br	H	145-150°		53%	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ Br	49,64	4,54			49,68	4,26		
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	232-234°	710 ca.	86%	C ₇ H ₁₂ N ₃	60,40	9,41	30,19		60,34	9,30	30,08	
CH ₃	C ₄ H ₉	H	H	172-174°		60%	C ₈ H ₁₅ N ₃	62,71	9,87	27,43		62,63	9,92	27,67	
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CH ₃	98-100° ³⁾		56%	C ₈ H ₁₄ N ₃ Cl	39,60	7,01		29,30 ³⁾	39,94	7,01		29,36
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	C ₂ H ₅	164-165° ⁴⁾		57%	C ₉ H ₁₆ N ₃ Cl				17,65			17,70	14,79
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	153-154° ⁵⁾		78%	C ₈ H ₁₅ N ₃ HJ	43,98	4,75		14,88 ⁴⁾	43,80	4,67		

¹⁾ Der Smp. der Halogenderivate (X = Cl oder Br) ist kein scharfes Charakteristikum. Er schwankt mit der Art des Aufheizens.

²⁾ Ber. für Br.

³⁾ Hydrochlorid mit 1H₂O.

⁴⁾ Hydrochlorid.

⁵⁾ Hydrojodid.

kristallisierte der Kolbeninhalt durch. Man verrieb ihn mit 70 cm³ Wasser, nutschte ab und wusch mit Wasser nach. Nach dem Trocknen wog das fast weisse und reine Produkt 91 g (86% d. Th.). Smp. 208—209°. Zur Analyse wurde aus ca. 8 Teilen Wasser umkristallisiert; Smp. 208—209°.

2. 4, 4-Disubstituierte 1-Alkyl-3-amino-5-oxo-pyrazoline (Formel 7). Beispiel: 1-Methyl-4, 4-diäthylderivat.

In eine Lösung von 15,5 g (0,1 Mol) des vorangehenden Produktes in Methanol, enthaltend 1 Äquiv. Kaliumhydroxyd, wurden bei Wasserbadtemperatur unter Rühren 14 g (0,1 Mol) Dimethylsulfat zugetropft. Nach viertelstündigem Sieden war das Reaktionsgemisch bereits leicht sauer. Man saugte kalt vom ausgeschiedenen Salz ab und dampfte im Vakuum zur Trockne ein. Zur Abtrennung nicht umgesetzten Ausgangsmaterials wurde der Rückstand mit 25 cm³ 2-n. Natronlauge verrieben, eiskalt abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Ausbeute betrug nach dem Trocknen 9—11 g (53—65%) eines schon beinahe reinen, fast weissen Produktes, Smp. 189—190°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester schmolz das methylierte Produkt bei 190—191°. Es ist auch im kalten Wasser ziemlich gut löslich.

Die gleiche Verbindung wurde auch aus Diäthylcyanessigester und Methylhydrazin erhalten (s. u.).

3. 4, 4-Disubstituierte 1, 2-Dialkyl-3-oxo-5-imino-pyrazolidine (Formel 8). Beispiel: 1, 2-Dimethyl-4, 4-diäthyl-Derivat.

1,69 g (0,01 Mol) des vorigen Produktes wurden 3 Std. in einem geschlossenen Gefäss mit 2,9 g (0,02 Mol) Methyljodid in 5 cm³ Methylalkohol erhitzt. Nach dem Erkalten kristallisierte auf Ätherzusatz das Hydrojodid des Dimethylderivates in einer Ausbeute von 2,7 bis 2,9 g (87—93%). Mit wässriger Pottasche wurden daraus 1,4 bis 1,6 g Base erhalten, welche aus ca. 5 Teilen Hexan umkristallisiert bei 76° schmolz.

4. 4, 4-Disubstituierte 3-Imino-5-halogen-pyrazoline (Formel 9). Beispiel: 4-Methyl-4-n-butyl-5-chlor-Derivat.

3,4 g (0,02 Mol) 4-Methyl-4-n-butyl-3-amino-5-oxo-pyrazolin (Smp. 196°, erhalten gemäss Vorschrift 1) wurden 3 Std. mit 17 cm³ Phosphoroxychlorid auf dem Wasserbad erhitzt. Es trat rasch Auflösung ein. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand behandelte man mit 30 g Eis, saugte ab und schied aus dem erhaltenen Salz mit 30 cm³ warmer n-Natronlauge die freie Imino-chlor-Verbindung ab. Die Ausbeute betrug ziemlich schwankend etwa 2,2 bis 3,2 g (59—85%). Der Smp. des Rohproduktes lag bei etwa 157° (Zers.). Das Analysenpräparat aus Aceton schmolz nicht höher.

Die 5-Brom-Verbindungen liessen sich analog mit Phosphorpentabromid gewinnen. Beim Zersetzen des Reaktionsproduktes mit Wasser kristallisierte im Falle des 4-Methyl-4-n-butyl-Derivates das Hydrobromid in fast reiner Form aus. Aus Wasser umkristallisiert schmolz es bei 205—207°.

5. 4, 4-Disubstituierte 3-Imino-pyrazoline (Formel 10). Beispiel: 4, 4-Diäthylderivat.

3,47 g (0,02 Mol) 4, 4-Diäthyl-3-imino-5-chlor-pyrazolin wurden in 100 cm³ Wasser aufgeschwemmt und mit 0,3 g Palladiumkohle unter Wasserstoff geschüttelt. Nach 4 ½ Std. war die theoretische Menge Wasserstoff aufgenommen (448 cm³), worauf die Hydrierung unterbrochen wurde. (Bei anderen Versuchen wurde festgestellt, dass der Stillstand nach Aufnahme von 1,1 bis 1,2 Mol Wasserstoff eintrat.) Die filtrierte Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Eine Probe des Rückstandes (Hydrochlorid des enthalogenierten Produktes) wurde aus Alkohol-Essigester umkristallisiert. Smp. 231—232°.

Die Hauptmenge wurde durch Lösen in Wasser und Fällen mit Natronlauge auf freie Base aufgearbeitet. Sie liess sich aus Wasser umkristallisieren, Smp. 232—234°. Ausbeute 2,4 g (86%).

6. Acylierungen. a) 3-Imino-4, 4-diäthyl-5-acetoxy-pyrazolin (4, R₁ = R₂ = C₂H₅, R' = CH₃). 15,5 g 3-Amino-4, 4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin (0,1 Mol)

wurden in 80 cm³ trockenem Pyridin fein suspendiert und bei 0–5° Temperatur unter Rühren innert 30 Min. mit 7,9 g Acetylchlorid (0,1 Mol) versetzt. Man liess 4 Std. weiter-rühren bei 0–5°, wobei nach einer halben Std. völlige Auflösung eintrat und nach einer weiteren Std. das Monoacetylderivat auskristallisierte. Nach Abnutschen und Waschen mit sehr wenig eiskaltem Pyridin resultierten 11,5 g (58% Ausb.). Aus Aceton umkristallisiert, Smp. 183–185°.

$C_9H_{15}O_2N_3$ Ber. N 21,31% Gef. N 21,54%

Das Produkt ist in kalter Natronlauge unlöslich; schon bei gelindem Erwärmen tritt aber Hydrolyse und Auflösung ein.

b) 3-Acetylimino-4, 4-diäthyl-5-acetoxy-pyrazolin (5, $R_1 = R_2 = C_2H_5$). 10 g 3-Amino-4,4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin (0,065 Mol) wurden in 30 cm³ Essigsäureanhydrid 1¼ Std. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisierten 12 g (78%), Smp. 202–203°; nach Umkristallisation aus 50-proz. Alkohol, Smp. 202–203°.

$C_{11}H_{17}O_3N_3$ Ber. C 55,21 H 7,16 N 17,56%
Gef. „ 55,46 „ 6,92 „ 17,34%

c) 3-Acetylamino-4, 4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin. 0,5 g des vorangehenden Diacetylderivates wurden in 5 cm³ 2-n. Natronlauge bei Zimmertemperatur gelöst und 15 Min. stehengelassen. Beim Ansäuern mit Essigsäure kristallisierte das Monoacetyl-derivat aus (0,3 g). Aus Aceton umkristallisiert, Smp. 219–221°.

$C_9H_{15}O_2N_3$ Ber. C 54,80 H 7,67 N 21,31%
Gef. „ 54,93 „ 7,92 „ 21,58%

d) 1-Methyl-3-benzoylamino-4, 4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin. 3,4 g (0,02 Mol) 1-Methyl-3-amino-4,4-diäthyl-5-oxopyrazolin (Formel 7, $R_1 = R_2 = C_2H_5$, Alkyl = CH₃) wurden bei 50° in 20 cm³ trockenem Pyridin gelöst, mit 2,82 g (0,02 Mol) Benzoylchlorid versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom ausgefallenen Pyridinhydrochlorid abgetrennt und das Pyridin im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther behandelt. Der unlösliche Anteil von 1,75 g war das gesuchte Monobenzoylderivat (32% Ausb.), Smp. 177–179°. Aus 25-proz. Alkohol umkristallisiert, Smp. 178–179°.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ Ber. C 65,91 H 7,01 N 15,37%
Gef. „ 65,60 „ 7,04 „ 15,24%

e) 1-Methyl-3-acetylamino-4, 4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin. 3,4 g (0,02 Mol) 3-Aminoderivat der Formel 7 ($R_1 = R_2 = C_2H_5$, Alkyl = CH₃) wurden in 10 cm³ Essigsäureanhydrid 3 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrids und Umkristallisieren des Rückstandes aus wenig Alkohol erhielt man 2,9 g (69%), Smp. 205–206°. Aus Alkohol umkristallisiert, Smp. 206–207°.

$C_{10}H_{17}O_2N_3$ Ber. N 19,89% Gef. N 20,14%

f) 1, 2-Dimethyl-3-carbäthoximino-4, 4-diäthyl-5-oxo-pyrazolidin. 18,3 g (0,1 Mol) Iminoderivat 8 (Alkyl = CH₃, $R_1 = R_2 = C_2H_5$) wurden in 100 cm³ Pyridin abs. unter Rühren allmählich mit 12 g (0,11 Mol) Chlorameisensäure-äthylester versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Alsdann destillierte man das Pyridin im Vakuum scharf ab. Aus der Lösung des Rückstandes in 100 cm³ Wasser liess sich durch Zusatz von 10-n. Natronlauge ein Öl abscheiden, welches nach Extrahieren mit Äther bei 173–181°/13 mm destillierte (13,5 g, entspr. 53%). Das Pikrat kristallisierte aus alkoholischer Pikrinsäurelösung, Smp. 137–139°.

$C_{12}H_{21}O_3N_3 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber. C 44,63 H 4,99 N 17,35%
Gef. „ 44,79 „ 4,97 „ 17,55%

g) 3-Acetylimino-4, 4-diäthyl-5-chlor-pyrazolin (13). 3,47 g (0,02 Mol) der Iminoverbindung 9 ($R_1 = R_2 = C_2H_5$, X = Cl) wurden in 20 cm³ trockenem Pyridin mit 1,93 cm³ (0,02 Mol) Acetylchlorid versetzt. Nach 24stündigem Stehen wurde das Pyridin im Vakuum entfernt. Der kristalline Rückstand wurde mit Wasser verrieben und

abgenutscht, wobei 3,2 g rohes Monoacetylderivat vom Smp. 170—175° gewonnen wurden. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol war der Smp. konstant bei 182—183°.

$C_9H_{14}ON_3Cl$	Ber. C 50,12	H 6,54	N 19,48%
	Gef. ,, 50,02	„ 6,45	„ 19,48%

Das Produkt ist in n. Natronlauge löslich.

h) 2-Acetyl-3-acetylimino-4,4-diäthyl-5-chlor-pyrazolin (14). 10 g Iminoverbindung 9 ($R_1 = R_2 = C_2H_5$, $X = Cl$) wurden mit 50 cm³ Essigsäureanhydrid 2 Std. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Abdampfen der flüchtigen Teile im Vakuum bei Wasserbadtemperatur wurden durch Destillation im Hochvakuum 14 g Diacetyl-Verbindung erhalten (94%), Sdp. 103—108°/0,1 mm. Das farblose Destillat erstarrte kristallin und schmolz nach Umlösen aus Petroläther bei 50—51°.

$C_{11}H_{16}O_2N_3Cl$	Ber. C 51,26	H 6,26	N 16,31%
	Gef. ,, 51,37	„ 6,22	„ 16,05%

7. Diverse Methylierungen. a) 2-Methyl-3-imino-4,4-diäthyl-pyrazolin (11, Alkyl = CH_3 , $R_1 = R_2 = C_2H_5$). 2,78 g (0,02 Mol) Iminoderivat 10 ($R_1 = R_2 = C_2H_5$) wurden mit 2,52 g (0,02 Mol) Dimethylsulfat leicht erwärmt, wobei stark exotherme Reaktion eintrat. Die dabei entstandene klare Schmelze wurde noch 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, abgekühlt und in 30 cm³ Wasser gelöst. Durch Zusatz von Pottasche liess sich ein Öl austreiben, welches nach Extrahieren mit Benzol destilliert wurde: Sdp. 91—93°/10 mm; 1,23 g (40%). Das Pikrat davon, hergestellt in wässriger Pikrinsäurelösung, zeigte nach dem Trocknen über P_2O_5 einen Smp. von 119—120°. Er liess sich aus 30-proz. Alkohol umkristallisieren; Smp. nach Trocknen im Hochvakuum über P_2O_5 unverändert.

$C_8H_{15}N_3, C_8H_3O_7N_3$	Ber. C 43,98	H 4,75%	Gef. C 43,80	H 4,67%
------------------------------	--------------	---------	--------------	---------

Das gleiche Methylierungsprodukt liess sich entsprechend dem unter 3) beschriebenen Verfahren mit Methyljodid herstellen. Man erhielt das Hydrojodid in einer Ausbeute von 74%. Smp. 153—154°; umkristallisiert aus Alkohol + Äther abs.: Smp. 153—154°. Die daraus befreite Base zeigte wie oben Sdp. 91—93°/10 mm.

$C_8H_{15}N_3, HJ$	Ber. N 14,95%	Gef. N 15,04%
--------------------	---------------	---------------

b) 2-Methyl-3-imino-4,4-diäthyl-5-chlor-pyrazolin (12, Alkyl = CH_3 , $R_1 = R_2 = C_2H_5$, $X = Cl$). 3,5 g (0,02 Mol) 3-Imino-4,4-diäthyl-5-chlor-pyrazolin (Formel 9, $R_1 = R_2 = C_2H_5$, $X = Cl$) mit 2,52 g (0,02 Mol) Dimethylsulfat reagierten beim Erwärmen ziemlich scharf. Nach dem Erkalten wurde die klare Schmelze in Wasser aufgenommen. Mit Pottasche liess sich ein Öl austreiben, welches nach Ausäthern bei 99—102°/11 mm destillierte. Ausbeute 2,2 g (59%).

Das Hydrochlorid wurde hergestellt durch Auflösen der Base in der berechneten Menge n. Salzsäure und Eindampfen im Vakuum zur Trockne. Der Rückstand liess sich aus Essigester umkristallisieren. Das Hydrochlorid kristallisiert als Hydrat, welches bei 98—100° stark sintert und bei 175—180° vollständig schmilzt.

$C_8H_{14}N_3Cl, HCl, H_2O$	Ber. C 39,6	H 7,01	Cl 29,3%
	Gef. ,, 39,94	„ 7,01	„ 29,36%

8. Ringschluss von Diäthylcyanessigester und Methylhydrazin. 8,45 g (0,05 Mol) Diäthylcyanessigester wurden in 85 cm³ abs. Alkohol, enthaltend 4,6 g (0,2 At.) Na aufgenommen und mit 7,2 g (0,05 Mol) Methylhydrazinsulfat versetzt. Das Gemisch wurde 18 Std. auf 160° erhitzt, kalt vom entstandenen Natriumsulfat abgesaugt und nach Neutralisation mit Salzsäure zur Trockne gebracht. Aus dem Rückstand liessen sich durch mehrmaliges Ausziehen mit siedendem Essigester 2,5 g (30%) 1-Methyl-3-amino-4,4-diäthyl-5-oxo-pyrazolin gewinnen. Nach Umkristallisation aus Essigester waren Smp. und Mischsmp. identisch mit dem durch Methylierung (s. oben unter 2.) erhaltenen Produkt (Smp. 190—191°).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. H. Gysel durchgeführt.

SUMMARY.

By alkylation of the pyrazole derivatives obtained from di-substituted cyano-acetic acid esters and hydrazine (formula **1**) a series of 1-alkyl-3-amino-4,4-disubstituted-5-oxo-pyrazolines (**7**) was obtained. These were further alkylated to 1,2-dialkyl derivatives (**8**). From the compounds **1** the 5-halogenated iminopyrazolines **9** were obtained with POCl_3 or PBr_5 . The 4-methyl-4-n-butyl-5-bromo derivative of this series has valuable sedative properties. Catalytic dehalogenation with Pd/H_2 gave 3-imino-4,4-dialkyl pyrazolines **10**. The acylation of the different types of compounds was studied.

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

214. Synthese einiger ^{14}C -signierter Dioxo-diäthyl-hydro-pyridine und Untersuchungen über deren Verteilung, Verweilzeit und Ausscheidung bei der Ratte

von Karl Bernhard, G. Brubacher und A. H. Lutz¹⁾.

(27. VIII. 54.)

Verteilung und Ausscheidung dem Organismus im Sinne exogener Wirkstoffe applizierter Verbindungen sind ohne Zweifel von grossem Interesse, nicht zuletzt auch, wenn es sich um Pharmaka handelt, deren Aufnahme in kurzen Intervallen oft während vieler Jahre praktiziert wird. Untersuchungen über Verweilzeit, mögliche Speicherungen, Stoffwechselverhalten und Wirkungsmechanismus erweisen sich vielfach als unumgängliche Notwendigkeit.

Stoffe mit ausgesprochener physiologischer oder pharmakologischer Wirkung können zumeist nur in geringen Mengen verabreicht werden. Damit wird ihre Prüfung erschwert und, bei nur ungenügenden Möglichkeiten zur exakten Erfassung in grosser Verteilung, der Erfolg einer Untersuchung in Frage gestellt.

Es ist leicht einzusehen, dass die Isotopentechnik günstige Voraussetzungen für die Bearbeitung solcher Probleme bietet.

Unsere vorliegende Arbeit betrifft Verteilung und Ausscheidung von als Schlafmittel bzw. Sedativa wirksamen Tetrahydro-pyridin- und Piperidinderivaten, die am Ringkohlenstoffatom 6 mit ^{14}C markiert wurden. Es handelt sich um das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydro-pyridin I, das 2,4-Dioxo-3,3-diäthylpiperidin II und das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin III²⁾.

¹⁾ Wissenschaftl. Laboratorium der *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.*, Basel.

²⁾ *O. Schnider*, Festschrift *E. Borell* 1936, 195; *O. Schnider*, *H. Frick & A. H. Lutz*, *Exper.* **10**, 135 (1954).