

Es reduziert ammoniakalische  $\text{AgNO}_3$ -Lösung auch in der Siedehitze nicht und gibt keine Fällung mit heisser wässriger  $\text{Hg}^{\text{II}}$ -Acetat-Lösung. Aus der wässrigen Lösung scheidet sich bei Zugabe von 2N NaOH ein Öl aus.

*N*-Benzyl-äthylenimincarbonsäureamid (XVIII) aus XVIIb durch Einwirkung von Säure und darauffolgende Behandlung mit Lauge: 2 g Hydrobromid XVIIb wurden in gleicher Weise behandelt wie bei der Darstellung der entsprechenden Cyclohexylverbindung IV beschrieben. Die erhaltenen Kristalle (0,1 g) schmolzen nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther bei 112–114°; Misch-Smp. mit dem früher <sup>2b)</sup> beschriebenen *N*-Benzyl-äthylenimincarbonsäureamid ohne Depression.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_2$  (176,2) Ber. C 68,17 H 6,87 N 15,90% Gef. C 67,5 H 6,95 N 15,90%

#### ZUSAMMENFASSUNG

Durch Umsetzung von  $\alpha,\beta$ -Dibrompropionitril mit aliphatischen, cycloaliphatischen und araliphatischen Aminen erhält man *N*-alkylierte Cyanäthylenimine. *N*-Cyclohexyl-cyanäthylenimin wurde in kristallisierter Form isoliert. Seine Umsetzungen sowie diejenigen der entsprechenden Benzylverbindung wurden eingehender studiert. Die Anlagerung von Chlor- oder Bromwasserstoff an die cyclischen Nitrile lieferte zwei Reihen von stellungsisomeren Additionsprodukten, wovon die  $\alpha$ -Alkylamino- $\beta$ -chlor-propionitrile ammoniakalisches Silbernitrat reduzieren, während die entsprechenden  $\beta$ -Alkylamino- $\alpha$ -chlor-Isomeren dies nicht tun. Einige der erhaltenen Nitrile konnten durch Hydrolyse in die zugehörigen Amide und Carbonsäuren umgewandelt werden. Die Anlagerung von Halogenwasserstoff an die beschriebenen Produkte macht neue halogenierte Derivate der *N*-Alkyl- $\alpha$ - und - $\beta$ -alanine zugänglich.

Forschungsabteilung der  
SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT,  
Zofingen

## 155. Oxydationsprodukte von substituierten 1-[*N*-Alkyl-piperidyl-(4')]-pyrazolonen-(5)

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 7. Mitteilung<sup>1)</sup>

von E. JUCKER und A. LINDENMANN

(16. V. 61)

In der 1. Mitteilung<sup>2)</sup> dieser Reihe beschrieben wir die Herstellung und die Eigenschaften einer neuartigen Gruppe von basisch substituierten Hydrazinderivaten. In einer späteren Publikation<sup>3)</sup> berichteten wir über die Synthese einer grösseren Anzahl von Pyrazolonderivaten, die aus diesen Hydrazinen aufgebaut wurden und die durch eine an ein Stickstoffatom des Pyrazolonringes gebundene basische Gruppe charakterisiert sind. Die pharmakologische und klinische Prüfung dieser Pyrazolon-Verbindungen hat interessante und praktisch verwertbare Eigenschaften wie Analgesie, Ent-

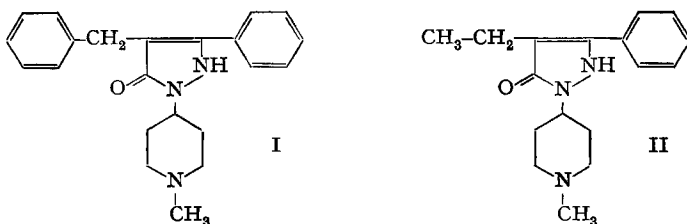
<sup>1)</sup> 6. Mitt.: Arch. Pharmaz. 294, 210 (1961).

<sup>2)</sup> A. EBNÖTHER, E. JUCKER, A. LINDENMANN *et al.*, Helv. 42, 533 (1959).

<sup>3)</sup> A. EBNÖTHER, E. JUCKER & A. LINDENMANN, Helv. 42, 1201 (1959).

zündungshemmung und Serotoninhemmung aufgezeigt, und ein Vertreter dieser Reihe, das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-äthyl-pyrazol-5-on, konnte vor kurzem, unter der Bezeichnung Piperylon, als mildes und gut verträgliches Spasmo-Analgeticum in die Therapie eingeführt werden. Die eingehende Bearbeitung dieser neuen Gruppe von Pyrazolon-Verbindungen führte zur Erkenntnis, dass es sich bei diesen Substanzen vom chemischen und physiologischen Standpunkt aus um recht interessante Stoffe handelt; wir haben deshalb die chemischen Abwandlungen weitergeführt und uns auch mit den Stabilitätsverhältnissen einiger dieser Verbindungen befasst. Ganz besonders interessierte uns in diesem Zusammenhang die Oxydierbarkeit, über die wir im folgenden berichten möchten.

Obwohl die Pyrazolone seit ihrer Entdeckung durch KNORR<sup>4)</sup> chemisch und pharmakologisch äusserst intensiv bearbeitet wurden, sind erst in neuerer Zeit eingehende Studien über die Oxydation und die Oxydationsprodukte dieser Verbindungen durchgeführt worden. Es war bekannt, dass Oxydationsmittel Aminopyrin-Lösungen violett färben<sup>5)</sup>, oder dass z. B. Behandlung von Aminopyrin mit Wasserstoffsperoxyd den Pyrazolonring unter Bildung von 1-Acetyl-1-methyl-2-phenyl-2-dimethyloxamylhydrazin öffnet<sup>6)</sup>. Die Untersuchungen von DELABY<sup>6)</sup> 7), BOCKMÜHL<sup>8)</sup>, AWE<sup>9)</sup> und Mitarbeitern ergaben nun allgemein, dass oxydierende Agentien wie Wasserstoffsperoxyd oder salpetrige Säure bei Antipyrinabkömmlingen, welche in 4-Stellung einen Aminorest tragen (z. B. Aminopyrin, Novalgin, Melubrin), den Pyrazolonring öffnen. AWE<sup>10)</sup> konnte z. B. kürzlich den Reaktionsverlauf bei der Oxydation von Aminopyrin mit Jodsäure aufklären. Je nach der Menge des angewandten Oxydationsmittels bildet sich aus dem als Zwischenprodukt entstandenen 4-Hydroxyantipyrin eine Verbindung, die zwei Pyrazolon-Molekeln enthält: 1,2-Bis-[(1-phenyl-2-methyl-4-hydroxy-5-oxo-pyrazolanyl-(3)]-äthan, oder es tritt vollständiger Zerfall des Pyrazolonringes ein.



Da die 1-[N-Alkyl-piperidyl-(4')]-pyrazolone-(5) sich nicht vom Phenylhydrazin ableiten und am Pyrazolon-Gerüst eine völlig andere Substitution aufweisen als die gebräuchlichen Handelspräparate, war es von Interesse, ihr Verhalten gegen Oxydationsmittel ebenfalls zu studieren. Zu diesem Zweck untersuchten wir beim 1-[N-Me-

<sup>4)</sup> L. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 2597 (1883).

<sup>5)</sup> Diese Färbung wird als Identifizierungsreaktion verwendet; vgl. DAB 6 (1926/1931).

<sup>6)</sup> R. CHARONNAT & R. DELABY, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 789, 850 (1929).

<sup>7)</sup> R. CHARONNAT & R. DELABY, Bull. Soc. pharmacol. 37, 7, 75 (1930); R. DELABY & R. CHARONNAT, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 190, 59 (1930).

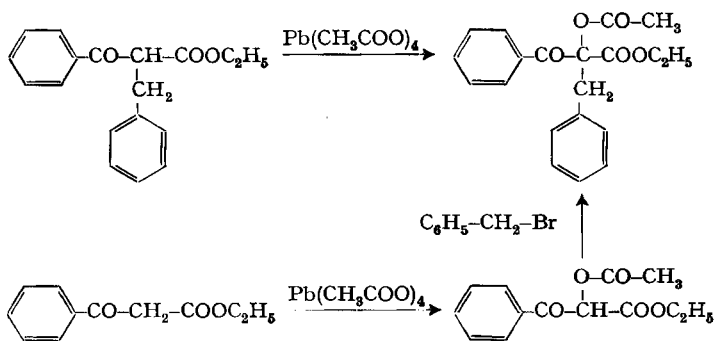
<sup>8)</sup> O. BOCKMÜHL, Medizin u. Chemie 7, 169 (1933); 3, 294 (1936).

<sup>9)</sup> W. AWE, Dtsch. Apotheker-Ztg. 92, 23 (1952); W. AWE & R. BUERHOP, Arch. Pharmaz. 292, 749 (1959); W. AWE, E. STOY-GEILICH, R. BUERHOP & H. BAMMEL, Arzneimittel-Forsch. 10, 796 (1960); W. AWE, E. STOY-GEILICH & R. BUERHOP, Arch. Pharmaz. 293, 462, 489 (1960).

thyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on (I) und beim 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-äthyl-pyrazol-5-on (II) die Oxydation mit Luftsauerstoff und mit Wasserstoffsuperoxyd.

Aus bei verschiedenen Temperaturen aufbewahrten Lösungen von I in ca. 75-proz. Äthanol konnte eine Verbindung III vom Schmelzpunkt 209–211° isoliert werden, die in ihren Analysenwerten einer Summenformel von  $C_{22}H_{25}O_2N_3$  entspricht; es handelt sich somit um eine um ein Sauerstoffatom reichere Verbindung. Dasselbe Oxydationsprodukt III wurde in über 80-proz. Ausbeute durch Oxydation von I mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung erhalten. Oxydation mit Sauerstoff in Gegenwart von Platin, und vorteilhaft in Gegenwart von Triäthylamin, lieferte ebenfalls diese sauerstoffreichere Verbindung, allerdings nicht als einziges Oxydationsprodukt.

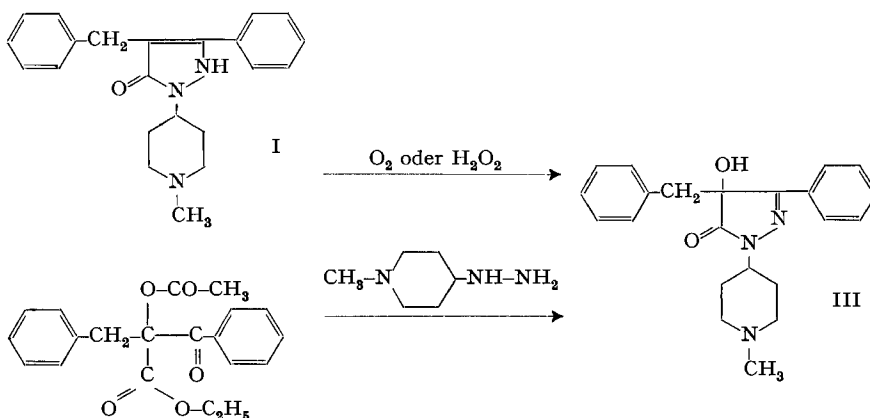
Bei diesen Oxydationen wäre nun die Bildung eines Hydroxyderivates, eines N-Oxids oder sogar eine Öffnung des Pyrazolonringes denkbar. Auf Grund der chemischen Eigenschaften, der physikalischen Konstanten und der IR.-Spektren schlossen wir jedoch die beiden letzten Möglichkeiten sofort aus. I sowie alle anderen von uns hergestellten, in 1-Stellung basisch substituierten Pyrazolon-Derivate<sup>3)</sup> enolisieren stark. Sie sind in wässrigem Alkali löslich und zeigen im IR.-Spektrum in Nujol keine Ketonbande (vgl. Fig. 1, Spektren a, b). Die sauerstoffreichere Verbindung III unterscheidet sich vom ursprünglichen Pyrazolon-Derivat I dadurch, dass sie in wässrigem Alkali unlöslich ist und im IR.-Spektrum eine typische Ketonbande bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  zeigt (Fig. 1, Spektren c, d). Dadurch war auch das Vorliegen einer Carbonsäure auszuschliessen, und es war als Oxydationsprodukt eine Hydroxy-Verbindung anzunehmen, wobei der Pyrazolonring intakt geblieben war. Da nach dem IR.-Spektrum und der Unlöslichkeit in wässrigem Alkali das Oxydationsprodukt III nicht mehr enolisieren kann, muss die 4-Stellung disubstituiert sein und somit die Hydroxylgruppe enthalten. Auf Grund dieser Überlegungen synthetisierten wir nun das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on. Ausgehend von  $\alpha$ -Benzyl-



benzoylessigsäure-äthylester, wurde durch Umsetzung mit Bleitetraacetat der  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester gewonnen. Dieselbe Verbindung wurde auch durch Umsetzung von Benzoylessigsäure-äthylester mit Bleitetraacetat und anschließender Aralkylierung mit Benzylbromid in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat erhalten. Wird nun der  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester mit [N-Me-

<sup>10)</sup> W. AWE, E. STÖY-GEILICH & R. BUERHOP, Arch. Pharmaz. 293, 489 (1960).

thyl-piperidyl-(4)]-hydrazin im Molverhältnis 1:2 längere Zeit auf über 100° erhitzt, so bildet sich neben 1-Acetyl-2-[1'-methyl-piperidyl-(4')]-hydrazin das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on in verhältnismässig guter Ausbeute.



Diese Verbindung ist mit dem oben beschriebenen Oxydationsprodukt III identisch (vgl. Fig. 1, Spektrum e). Zur Kontrolle wurden die auf verschiedene Weise erhaltenen Oxydationsprodukte III auch im Dünnschichtchromatogramm identifiziert und verglichen (vgl. Fig. 2<sup>11</sup>). Auf analoge Weise wurde ebenfalls das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on hergestellt; diese Verbindung war mit dem durch Oxydation von Piperylon erhaltenen Produkt identisch (vgl. Fig. 1, Spektrum f). 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-pyrazolon-Derivate sind also, im Gegensatz zu den bekannten Pyrazolonen, die in 4-Stellung einen basischen Substituenten tragen, gegen Oxydationsmittel wie Luftsauerstoff oder Wasserstoffsuperoxyd verhältnismässig stabil. Es tritt Hydroxylierung in 4-Stellung ein, unter Erhaltung des Pyrazolonringes und des ursprünglichen Substituenten in 4-Stellung. Diese Befunde sind in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von VEIBEL *et al.*<sup>13</sup>

IR.-Spektren <sup>12</sup>).

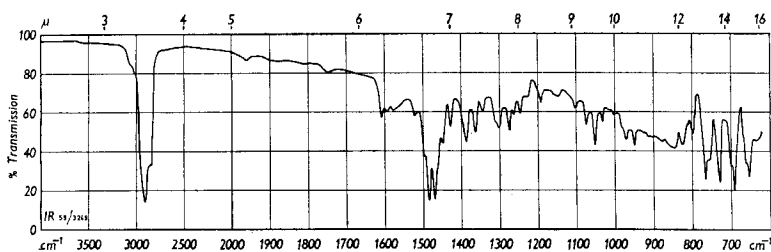


Fig. 1a: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on (I)

<sup>11</sup>) Die Dünnschichtchromatogramme wurden von Frau T. DRÜSSEL ausgeführt.

<sup>12</sup>) Die IR.-Spektren wurden in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Leitung: Drs. H. G. LEEEMANN und M. KOHLER) aufgenommen.

<sup>13</sup>) S. VEIBEL & G. WESTÖÖ, *Acta chem. scand.* 7, 119 (1953); S. VEIBEL & S. C. LINHOLT, *ibid.* 8, 1007 (1954).

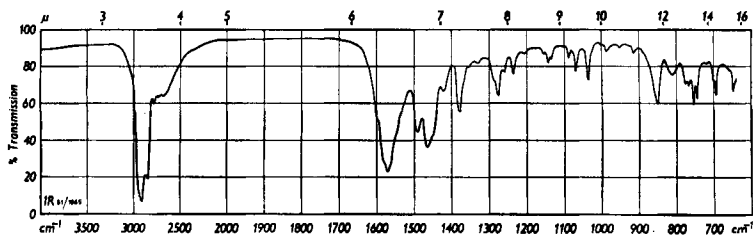
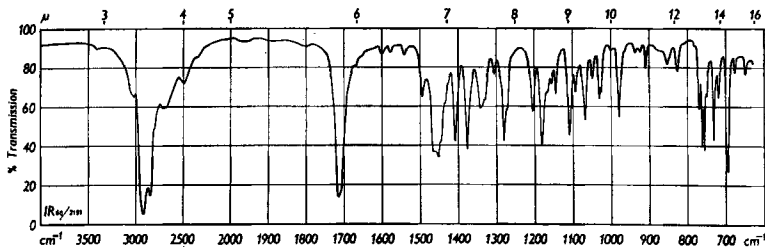
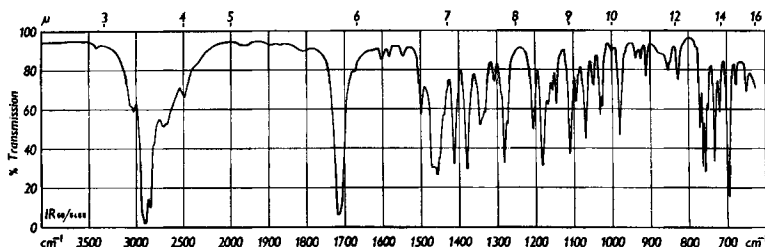
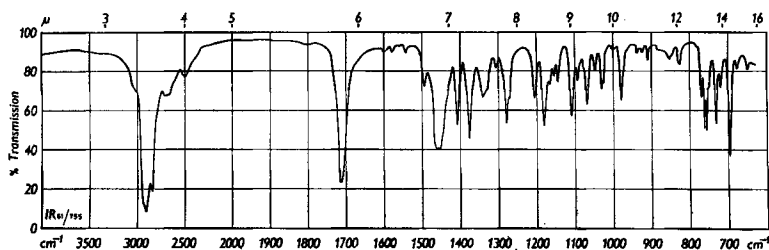


Fig. 1b: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-dihyl-pyrazol-5-on (II)

Fig. 1c: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III)  
hergestellt nach 1Fig. 1d: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III)  
hergestellt nach 2Fig. 1e: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III)  
hergestellt nach 3

über die Oxydation von 3- und 4-mono- und 3,4-di-alkylsubstituierten 1-Phenyl-pyrazolonen in Gegenwart von Sauerstoff.

Bei der Oxydation von 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-pyrazolon-Derivaten mit Sauerstoff handelt es sich um eine Radikal-Reaktion. Man kann annehmen, dass das Radikal des Pyrazolonderivates I in der Form IV mit Sauerstoff reagiert und als

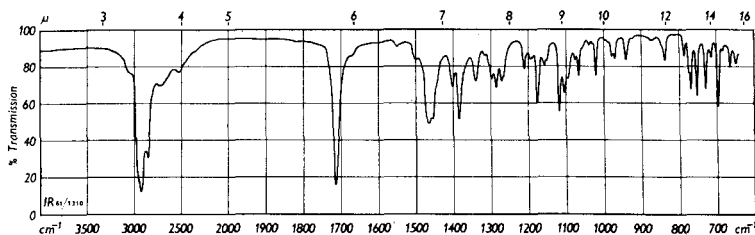


Fig. 1f: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on, hergestellt nach 4

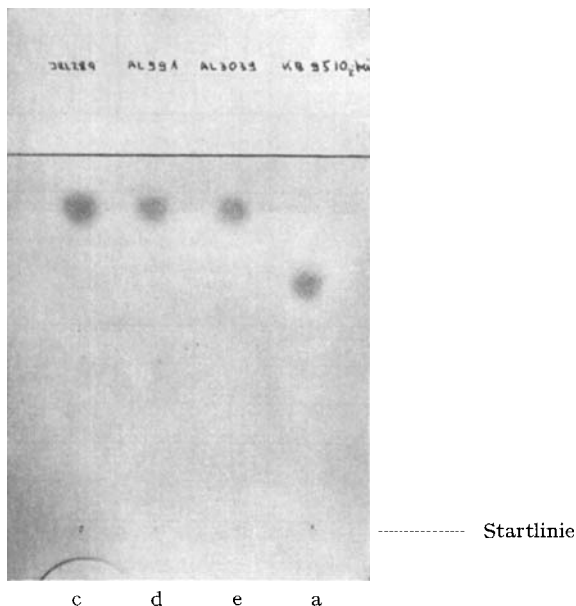


Fig. 2. Dünnschichtchromatogramme

Adsorptionsmittel: Aluminiumoxyd. Fließmittel: Isopropanol/Dioxan (5:1), wässriger Ammoniak

Angefärbt mit: Jod. Temperatur: 24–26°. Laufstrecke: 10 cm

a: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on (I)

c: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III), hergestellt nach 1

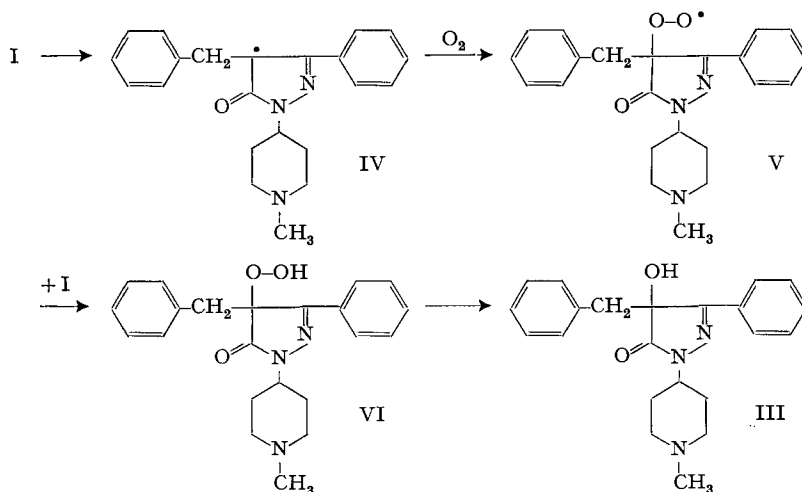
d: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III), hergestellt nach 2

e: 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (III), hergestellt nach 3

Zwischenprodukt das Peroxyd-Radikal V bildet. Dieses reagiert mit einer weiteren Pyrazolon-Molekel I unter Bildung des 4-Hydroperoxy-pyrazolons VI<sup>14</sup>). Diese Verbindung zerfällt in den Alkohol III und Sauerstoff<sup>15</sup>).

<sup>14</sup>) Dieses Zwischenprodukt scheint auch bei der Mikroanalyse von III für die oft etwas zu hohen Sauerstoffwerte verantwortlich, wenn die 4-Hydroxypyrazolon-Derivate durch Oxydation gewonnen werden.

<sup>15</sup>) Vgl. C. E. FRANK, Chem. Rev. 46, 155 (1955); E. H. FARMER & A. SUNDRALINGAM, J. chem. Soc. 1942, 121; B. WITKOP & J. B. PATRICK, J. Amer. chem. Soc. 73, 2188 (1951).



### Experimenteller Teil<sup>16)</sup>

1. *Isolierung von 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on aus einer Lösung von I.* 60 ml einer Lösung von 2,65 g I in 500 ml 75-proz. Äthanol (pH 8,1) werden nach 70-tägigem Aufbewahren bei 20–25° im Vakuum bei ca. 25° zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert und aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on schmilzt nach Trocknen im Hochvakuum bei 209–211°. Die Mutterlauge enthält neben der 4-Hydroxy-Verbindung noch unverändertes 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 72,7	H 6,9	O 8,8	N 11,6%
(363,45)	Gef. „ 72,7	„ 6,9	„ 9,2	„ 11,5%

2. *1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (Oxydation von I)<sup>17)</sup>.* Zu einer Lösung von 12,0 g 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on (I) in 145 ml 1,5-proz. wässriger Natronlauge werden unter Kühlung bei 0 bis +5° 15 ml wässrige 40-proz. Wasserstoffsperoxydlösung<sup>18)</sup> gegeben, wobei alsbald eine kristalline Ausfällung eintritt. Man hält das Reaktionsgemisch anschliessend während 60 Std. bei 0–5° und erwärmt es dann zur Beendigung der Reaktion 30 Min. auf 50°. Nach Abkühlen wird abfiltriert und der Filterrückstand im Vakuum über konz. Schwefelsäure getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on bei 210–212°; Misch-Smp. mit einem nach 1 hergestellten Präparat, ohne Depression.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$	Ber. C 72,7	H 6,9	O 8,8	N 11,6%
(363,45)	Gef. „ 72,3	„ 6,9	„ 9,1	„ 11,3%

3. *Synthese von 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on. –  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester.* a) Zu einer Lösung von 22,6 g  $\alpha$ -Benzyl-benzoylessigsäure-äthylester in 80 ml Eisessig werden innert 15 Min. unter Rühren portionenweise 36 g Bleitetraacetat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 67 Std. auf 40° erwärmt, wobei nach ca. 25 Std. vollständige Lösung eintritt. Darauf wird der grösste Teil des Eisessigs im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und mit total 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden sodann zweimal mit je 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren

<sup>16)</sup> Die Analysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der SANDOZ AG. (Leitung: Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt.

<sup>17)</sup> Analoge Versuche wurden ebenfalls von Dr. C. BRÜSCHWEILER ausgeführt.

<sup>18)</sup> In einem weiteren Versuch wurde die fünfzehnfache Menge an Wasserstoffsperoxyd angewandt.

und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester bei 171–177°/0,08 Torr überdestilliert. Der Ester wird anschliessend aus Diisopropyläther kristallisiert und zweimal aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert: Smp. 96–98°.

$C_{20}H_{20}O_5$  (340,36) Ber. C 70,6 H 5,9 O 23,5% Gef. C 70,9 H 5,8 O 22,9%

b) Zu einer Lösung von 15,4 g Benzoylessigsäure-äthylester in 100 ml Benzol werden unter Rühren innert 15 Min. 36,0 g Bleitetraacetat portionenweise gegeben, wobei eine leichte Erwärmung eintritt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 20 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Darauf wird vom ausgeschiedenen Bleidiacetat abfiltriert, die Benzollösung zweimal mit je 50 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Benzols im Vakuum wird der Rückstand fraktioniert, wobei der  $\alpha$ -Acetoxy-benzoylessigsäure-äthylester zwischen 138 und 147° bei 0,08 Torr überdestilliert.  $n_D^{20} = 1,5111$ .

$C_{13}H_{14}O_5$  (250,24) Ber. C 62,4 H 5,6 O 32,0% Gef. C 62,8 H 5,5 O 32,1%

c) Zu einer Lösung von 1,1 g Kalium in 12 ml tert.-Butylalkohol wird unter Rühren eine Mischung von 7,8 g  $\alpha$ -Acetoxy-benzoylessigsäure-äthylester und 5,0 g Benzylbromid langsam getropft und das Reaktionsgemisch anschliessend unter weiterem Rühren 20 Std. auf 80° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird sodann abgekühlt und auf 30 ml Eiswasser gegossen. Man stellt mit 2N Schwefelsäure auf pH 6 ein und extrahiert mit total 150 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden dreimal mit je 25 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand fraktioniert, wobei der  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester zwischen 165 und 174° bei 0,01 Torr überdestilliert. Der Ester wird aus Diisopropyläther kristallisiert und schmilzt nach nochmaligem Umkristallisieren aus dem gleichen Lösungsmittel bei 97–99°. Misch-Smp. mit einem nach a) hergestellten Präparat ohne Depression.

1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on (II). Eine Mischung von 1,7 g  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -benzyl-benzoylessigsäure-äthylester und 1,3 g [N-Methyl-piperidyl-(4)]-hydrazin wird im offenen Kolben innert 1 Std. auf 100° erhitzt und anschliessend noch 1 Std. auf 110°, 2 Std. auf 130° und eine halbe Stunde im Vakuum bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird die harte Reaktionsmasse in Benzol aufgenommen und durch Zugabe von wenig Petroläther zur Kristallisation gebracht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Petroläther schmilzt das 1-[(N-Methyl-piperidyl-(4'))-3-phenyl-4-hydroxy-4-benzyl-pyrazol-5-on bei 210–212°. Die Verbindung zeigt mit einem nach 1 oder 2 hergestellten Präparat keine Smp.-Depression.

$C_{22}H_{25}O_2N_3$  Ber. C 72,7 H 6,9 O 8,8 N 11,6%  
(363,45) Gef. „ 72,6 „ 7,0 „ 9,0 „ 11,4%

4. 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on (Oxydation von II)<sup>17</sup>. Zu einer Lösung von 6,0 g 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-äthyl-pyrazol-5-on (II) in 76 ml 1,6-proz. wässriger Natronlauge werden unter Kühlung bei 0 bis +5° 10 ml 40-proz. Wasserstoff-superoxydlösung gegeben, wobei alsbald eine kristalline Ausfällung eintritt. Man hält das Reaktionsgemisch anschliessend während 62 Std. bei 0–5° und erwärmt es dann zur Beendigung der Reaktion 45 Min. auf 50°. Nach Abkühlen wird abfiltriert und der Filtrückstand im Vakuum über konz. Schwefelsäure getrocknet. Das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on kristallisiert aus Äthanol mit einer Mol. Kristalläthanol und schmilzt, nach zweimaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel, bei 88–90°.

$C_{17}H_{23}O_2N_3 \cdot C_2H_5OH$  Ber. C 65,7 H 8,4 O 13,8 N 12,1%  
(347,45) Gef. „ 65,6 „ 8,3 „ 14,3 „ 11,8%

Die Verbindung verliert bei mehrstündigem Trocknen im Hochvakuum bei 55–70° den Kristallalkohol und schmilzt dann bei 119–120°.

$C_{17}H_{23}O_2N_3$  Ber. C 67,7 H 7,7 O 10,6 N 13,9%  
(301,38) Gef. „ 67,4 „ 7,7 „ 10,8 „ 13,8%

5. Synthese von 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on. –  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -äthyl-benzoylessigsäure-äthylester. Zu einer Lösung von 8,8 g  $\alpha$ -Äthyl-benzoylessigsäure-äthylester in 40 ml Eisessig werden innert 15 Min. 18 g Bleitetraacetat unter Rühren portionen-



weise gegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 65 Std. auf 40° erwärmt, wobei nach ca. 23 Std. vollständige Lösung eintritt. Darauf wird die Hauptmenge des Eisessigs im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit total 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden sodann zweimal mit je 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert, wobei der  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -äthyl-benzoylessigsäure-äthylester bei 132–140°/0,08 Torr überdestilliert. Der Ester wird anschliessend aus Hexan kristallisiert: Smp. 62–63°.

$C_{15}H_{18}O_5$  (278,29) Ber. C 64,7 H 6,5 O 28,7% Gef. C 64,8 H 6,4 O 28,8%

1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on. Eine Mischung von 2,1 g  $\alpha$ -Acetoxy- $\alpha$ -äthyl-benzoylessigsäure-äthylester und 2,0 g [N-Methyl-piperidyl-(4)]-hydrazin wird im offenen Kolben innert 1 Std. auf 100° erhitzt und anschliessend noch 1 Std. auf 110°, 2 Std. auf 130° und eine halbe Stunde im Vakuum bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird die harte Reaktionsmasse in wenig Äthanol gelöst und die Lösung über Nacht im Eiskasten aufbewahrt, wobei sich das 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-3-phenyl-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazol-5-on kristallin ausscheidet. Das Pyrazolonderivat kristallisiert mit einer Mol. Kristalläthanol und schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 87–89°. Misch-Smp. mit einem nach 4 hergestellten Präparat ohne Depression.

$C_{17}H_{25}O_2N_3, C_2H_5OH$  Ber. C 65,7 H 8,4 O 13,8 N 12,1%  
(347,45) Gef. „ 66,0 „ 8,5 „ 13,7 „ 12,1%

Aus der Mutterlauge kann als Nebenprodukt eine kleine Menge 1-Acetyl-2-[N-methyl-piperidyl-(4')]-hydrazin isoliert werden.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Oxydation von 3,4-disubstituierten 1-[N-Methyl-piperidyl-(4')]-pyrazolon-Derivaten mit Luftsauerstoff und Wasserstoffsuperoxyd wurde untersucht. Als Oxydationsprodukt konnten die entsprechenden 4-Hydroxy-Derivate gefasst werden, deren Struktur durch Synthese bewiesen wurde.

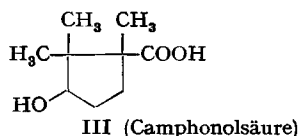
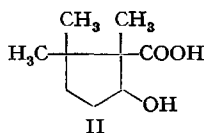
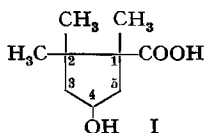
Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium,  
SANDOZ AG. Basel

## 156. Konstitution und Konfiguration von Capsanthin und Capsorubin

von H. Faigle und P. Karrer

(17. V. 61)

Vor einiger Zeit<sup>1)</sup> wurde gezeigt, dass durch Abbau des Di-O-acetyl-capsorubins mit Ozon eine kristallisierte Trimethyl-hydroxy-c.-pentancarbonsäure erhalten wird, für die eine der Formeln I, II oder III in Betracht fiel:



<sup>1)</sup> R. ENTSCHEL & P. KARRER, Helv. 43, 89 (1960).