

- [17] L. MAIER, J. inorg. nucl. Chemistry *24*, 1073 (1962).
 [18] Ref. [13], Seite 75.
 [19] N. MÜLLER, P. C. LAUTERBUR & J. GOLDENSON, J. Amer. chem. Soc. *78*, 3557 (1956); H. FINEGOLD, Ann. New York Acad. Sci. *70*, 875 (1958).
 [20] L. MAIER, Chem. Ber. *94*, 3051 (1961).
 [21] Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Band V, Syst. Nr. 464, Seite 206.
 [22] Ref. [13], Seite 114.
 [23] P. W. MORGAN & B. C. HERR, J. Amer. chem. Soc. *74*, 4529 (1952).
 [24] Ref. [21], Band XII, Seite 449.
 [25] L. J. BELLAMY, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, John Wiley and Sons, Inc., 2nd edition, New York, 1958.

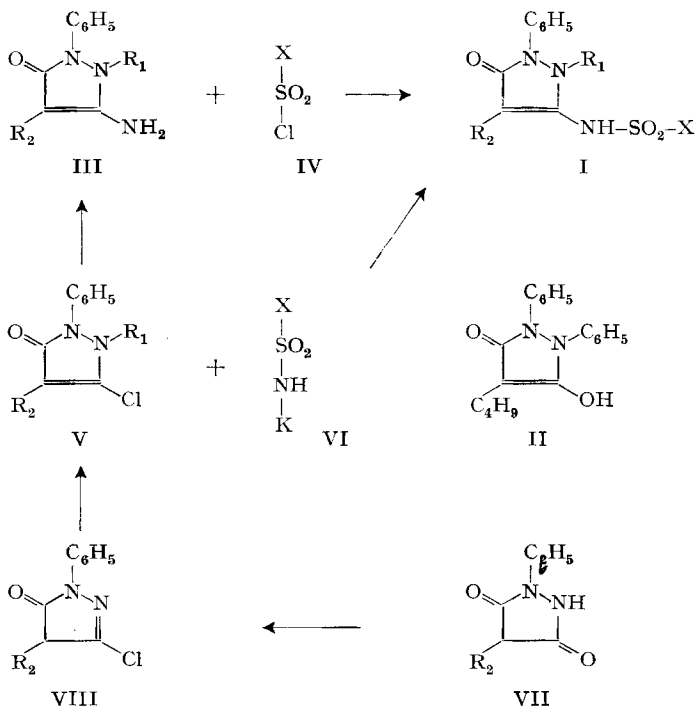
15. 2-Substituierte 1-Phenyl-3-sulfonamido-3-pyrazolin-5-one

Über Pyrazole, 3. Mitteilung [1]¹⁾

von R. Glatthard, M. Kuhn, K. Michel und M. Matter

(19. XI. 63)

Das antiphlogistisch sehr wirksame Phenylbutazon wird von empfindlichen Patienten schlecht vertragen. Wir suchten deshalb nach neuen Verbindungen mit ähnlicher therapeutischer Wirkung aber geringerer Toxizität. In dieser Absicht haben wir die bisher nicht beschriebenen 2-substituierten 1-Phenyl-3-sulfonamido-3-pyrazolin-5-one



¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 144.

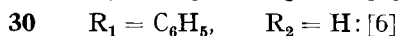
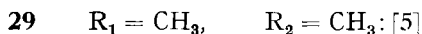
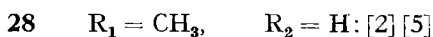
zolin-5-one der Formel I hergestellt und deren pharmakologische Eigenschaften untersucht.

Der Vergleich der allgemeinen Formel I mit der enol-tautomeren Formel II von Phenylbutazon zeigt, dass das Pyrazol-Grundgerüst identisch ist; unsere neuen Pyrazolderivate unterscheiden sich von II durch den Ersatz der sauren Hydroxylgruppe durch eine ähnlich saure Sulfonamidogruppe. Der Typus I hat mehr Variationsmöglichkeiten als der Typus II, weil nicht nur die Substituenten in 1-, 2- und 4-Stellung, sondern auch der Rest X weitgehend abgewandelt werden können. Damit ist auch die Chance erhöht, eine Verbindung mit optimalen therapeutischen Eigenschaften zu finden. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Synthese, die physikalisch-chemischen und einige pharmakologische Eigenschaften von 27 Verbindungen der allgemeinen Formel I (vgl. Tabelle 1).

Für die Synthese benutzten wir zuerst das naheliegendste Verfahren für Sulfonamide, nämlich die Umsetzung eines 3-Amino-3-pyrazolin-5-ons III (bzw. einer tautomeren Form davon) mit einem Sulfochlorid IV. Es ist bekannt, dass solche Sulfonylierungen um so schwieriger verlaufen, je schwächer basisch die an einen Heterocyclus gebundene Aminogruppe ist. In III steht die Aminogruppe in α -Stellung zu einem N-Atom in einem ungesättigten (pseudoaromatischen) Heterocyclus; ausserdem ist die Aminogruppe Bestandteil eines «vinylogen» Semicarbazid-Systems. Beides bewirkt eine starke Verminderung der basischen Eigenschaften der NH_2 -Gruppe. STENZL und Mitarbeiter [2] haben als erste 2-substituierte 3-Amino-3-pyrazolin-5-one synthetisiert und festgestellt, dass «durch den Eintritt einer Aminogruppe in die 3-Stellung» dieses Heterocyclus' die basischen Eigenschaften nicht gesteigert werden.

Wir erwarteten deshalb Schwierigkeiten bei der Sulfonylierung von III. Beim Erhitzen von 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-amino-3-pyrazolin-5-on (29) mit Tosylchlorid in absolutem Pyridin auf 90° während 4 Stunden erhielten wir das gewünschte Sulfonamid 5, jedoch nur in sehr schlechter Ausbeute. In Pyridin schwierig verlaufende Sulfonylierungen können oft viel besser in Gegenwart von Trimethylamin durchgeführt werden [3]. Ähnlich wie Trimethylamin verhält sich 1,6-Bis-dimethylamino-hexan [4]. Letzteres ist wegen des höheren Siedepunktes leichter zu handhaben als Trimethylamin, weshalb wir es für unsere Sulfonylierungen bevorzugten. Je Mol III verwendeten wir 2,2 Mol Sulfonylchlorid IV und 1,1 Mol 1,6-Bis-dimethylamino-hexan. Es entsteht so ein Bis-sulfonylderivat von III, welches leicht durch alkalische Hydrolyse in I übergeht (vgl. Exp. Teil, A). Die nach dieser *Methode A* hergestellten Sulfonamide 1, 4, 5, 7 und 26 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die umgesetzten Pyrazoline III sind beschrieben:



1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-amino-3-pyrazolin-5-on (29 = III, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Methyl}$) haben wir auch nach einem neuen Verfahren erhalten, nämlich aus 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (43 = V, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{Methyl}$) und Ammoniak in Gegenwart von Cuprosalz (vgl. Exp. Teil, E).

Wir benötigten zur Abklärung des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung auch Vertreter der Formel I, in welcher X für einen aliphatischen Rest steht. Deshalb versuchten wir zuerst, Methansulfochlorid oder andere aliphatische Sulfochloride mit (29) in Gegenwart von 1,6-Bis-dimethyl-amino-hexan umzusetzen. Die gewünschte Sulfonylierung trat jedoch nicht ein, wahrscheinlich deshalb, weil aliphatische Sulfochloride von tertiären Aminen zersetzt werden. Nach diesem Misserfolg haben wir folgende Synthese versucht: $V + 2 VI \rightarrow$ K-Salz von I. Von früheren, analogen Sulfonamidsynthesen her wussten wir, dass die Kaliumsalze der Sulfonamide VI besser reagieren als die Natrium- und Lithium-Salze. Es war uns auch bekannt, dass polare Lösungsmittel die Umsetzung begünstigen. Die besten Resultate haben wir mit Acetamid erhalten, weil dieses beide Reaktionspartner löst. Es ist wichtig, Feuchtigkeit während der Umsetzung absolut auszuschliessen. Aus obiger Reaktionsgleichung geht hervor, dass für je Mol Chlorverbindung V 2 Mol Kaliumsalz des umzusetzenden Sulfonamids VI benötigt werden, weil das entstehende neue Sulfonamid I viel stärker sauer ist als das umzusetzende Sulfonamid. Das eine Mol VI gibt deshalb das Kalium ab, so dass das Kaliumsalz des Umsetzungsproduktes entsteht.

Nach dieser *Methode B* (vgl. Exp. Teil, B) haben wir die neuen Sulfonamide 2-4, 6 und 8-25 der Tabelle I hergestellt. Für 27 war Acetamid als Lösungsmittel ungeeignet, weil sich bei 175° und bei 220° nur schwarzes Harz bildete. Wir führten die Reaktion deshalb in *t*-Butanol unter 50 atm. N₂ während 7 Stunden bei 175° durch. 27 konnten wir analysenrein isolieren, freilich nur in sehr geringer Menge, vgl. Tabelle 1.

Von den für die Synthesen nach Methode B benötigten 2-substituierten 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-onen V war nur das 1-Phenyl-2-methyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (31) bekannt. Es wurde von MICHAELIS und Mitarbeitern nach folgendem Schema erhalten [7] [8]: VII \rightarrow VIII \rightarrow V.

Alle ändern von uns benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel V haben wir nach diesem Verfahren hergestellt. Betreffend 1-Phenyl-4-cyclohexyl-pyrazolidin-3,5-dion (32) vgl. Exp. Teil, C. Die übrigen *Pyrazolidine VII* sind bekannt:

Verbindung	R ₂	Smp.	Lit.
33	CH ₃	187°	[9]
34	C ₄ H ₉	101-103°	[9] [10]
35	C ₆ H ₅	233-234°	[9] [11]
36	CH ₂ -C ₆ H ₅	190°	[9] [12]

Obige Smp.-Werte sind die unserer analysenreinen Verbindungen; wir erwähnen sie, weil die Angaben der Literatur nicht übereinstimmen.

Ein sehr gutes Verfahren zur Herstellung von grösseren Mengen 33 ist im Exp. Teil, C, beschrieben.

Die *Umsetzung VII \rightarrow VIII* verläuft nur dann normal, wenn man VII mit der molaren Menge Phosphoroxidchlorid im geschlossenen Gefäss auf 85-105° erhitzt, vgl. [7]. Offenes Erhitzen am Steigrohr unter Wasserausschluss gibt schlechte Resultate. Offenbar darf man den sich bildenden Chlorwasserstoff nicht entweichen lassen. Es ist günstig, absolutes Chloroform als Lösungsmittel zu verwenden, vgl. Exp. Teil, D. Unsere Verbindung 37 (VIII, R₂ = H) schmolz nach Kristallisieren aus Methanol,

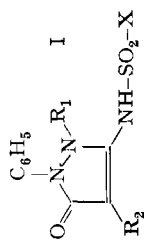


Tabelle 1. *Eigenschaften der hergestellten 1-Phenyl-3-sulfonamido-3-pyrazolin-5-one*

Nr.	R ₁	R ₂	X	Bruttoformel	M.-Gew.	Smp. °C	Ausbeute (Methode)	Elementaranalyse (%)			
								C	H	N	
1	Methyl	Wasserstoff	Phenyl	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ N ₃ S	329,0	222–223	69% (A)	Ber.	58,34	4,59	12,76
								Gef.	58,40	4,55	12,76
2	Methyl	Methyl		C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	281,3	173	41% (B)	Ber.	51,23	5,38	14,94
								Gef.	51,31	5,51	15,07
3	Methyl	Methyl	<i>n</i> -Butyl	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	323,4	159	28% (B)	Ber.	55,71	6,55	12,99
								Gef.	55,85	6,58	13,11
4	Methyl	Methyl	Phenyl	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	343,4	262–263	84% (A) 65% (B)	Ber.	59,46	4,99	12,24
								Gef.	59,51	4,99	12,28
5	Methyl	Methyl	<i>p</i> -Tolyl	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	357,4	252–253	60% (A)	Ber.	60,48	5,36	11,76
								Gef.	60,54	5,36	11,71
6	Methyl	Methyl	Benzyl	C ₁₈ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	357,4	217	50% (B)	Ber.	60,48	5,36	11,76
								Gef.	60,60	5,43	11,91
7	Methyl	Methyl	<i>p</i> -Aminophenyl	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ N ₄ S	358,4	258	60% (A)	Ber.	56,97	5,06	15,63
								Gef.	57,09	5,15	15,60

Tabelle 1 (Fortsetzung)

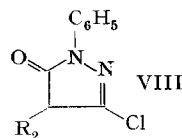
8	Methyl	<i>n</i> -Butyl	Methyl	$C_{18}H_{21}O_3N_3S$	323,4	167	63% (B)	Ber. Gef.	55,71 55,85	6,55 6,60	12,99 13,03
9	Methyl	<i>n</i> -Butyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{18}H_{27}O_3N_3S$	365,5	120	48% (B)	Ber. Gef.	59,15 59,11	7,45 7,36	— —
10	Methyl	<i>n</i> -Butyl	<i>p</i> -Tolyl	$C_{21}H_{25}O_3N_3S$	399,5	173	31% (B)	Ber. Gef.	63,13 63,23	6,30 6,32	10,52 10,57
11	Methyl	Cyclohexyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{20}H_{29}O_3N_3S$	391,5	181	36% (B)	Ber. Gef.	61,35 61,50	7,47 7,49	10,73 10,77
12	Methyl	Cyclohexyl	Phenyl	$C_{22}H_{25}O_3N_3S$	411,5	242	44% (B)	Ber. Gef.	64,21 64,34	6,12 6,22	10,21 10,20
13	Methyl	Phenyl	Äthyl	$C_{18}H_{19}O_3N_3S$	357,4	222	94% (B)	Ber. Gef.	60,49 60,50	5,36 5,38	11,76 11,72
14	Methyl	Phenyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{20}H_{23}O_3N_3S$	385,5	163	81% (B)	Ber. Gef.	62,32 62,45	6,02 6,08	10,90 10,92
15	Methyl	Phenyl	Isopropyl	$C_{18}H_{21}O_3N_3S$	371,4	224	83% (B)	Ber. Gef.	61,43 61,55	5,70 5,67	11,31 11,33
16	Methyl	Phenyl	Benzyl	$C_{22}H_{21}O_3N_3S$	419,5	262–264	48% (B)	Ber. Gef.	65,85 66,00	5,05 5,11	10,02 9,90
17	Methyl	Benzyl	Methyl	$C_{18}H_{19}O_3N_3S$	357,4	193	60% (B)	Ber. Gef.	60,48 60,43	5,36 5,32	11,76 11,78

Tabelle 1 (Fortsetzung)

18	Methyl	Benzyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{21}H_{25}O_3N_3S$	399,5	157	38% (B)	Ber. Gef.	10,52 10,61
19	Methyl	Benzyl	Phenyl	$C_{23}H_{21}O_3N_3S$	419,5	215-216	42% (B)	Ber. Gef.	10,02 9,96
20	Äthyl	Phenyl	Methyl	$C_{18}H_{19}O_3N_3S$	357,4	183-184	56% (B)	Ber. Gef.	5,36 5,61
21	Äthyl	Phenyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{21}H_{25}O_3N_3S$	399,5	180	75% (B)	Ber. Gef.	6,31 6,23
22	Isopropyl	Phenyl	Äthyl	$C_{20}H_{23}O_3N_3S$	385,5	166-167	74% (B)	Ber. Gef.	6,02 6,05
23	<i>n</i> -Butyl	Methyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{18}H_{27}O_3N_3S$	365,5	158-159	43% (B)	Ber. Gef.	7,45 7,54
24	<i>n</i> -Butyl	Methyl	Phenyl	$C_{20}H_{23}O_3N_3S$	385,5	188	44% (B)	Ber. Gef.	6,02 5,97
25	<i>n</i> -Butyl	Benzyl	Phenyl	$C_{26}H_{27}O_3N_3S$	461,6	196	9% (B)	Ber. Gef.	5,90 5,86
26	Phenyl	Wasserstoff	<i>p</i> -Tolyl	$C_{22}H_{19}O_3N_3S$	405,5	244	10% (A)	Ber. Gef.	4,72 4,78
27	Benzyl	Methyl	<i>n</i> -Butyl	$C_{21}H_{25}O_3N_3S$	399,5	184	0,8% (B)	Ber. Gef.	6,30 6,26

dann aus Methylenchlorid (nach Entfärben mit $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{SiO}_2$) bei 153–155° (Lit. [7]: 143–144°). Alle anderen 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-one (VIII) sind neu, vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2. *Eigenschaften der hergestellten 1-Phenyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-one*



Nr.	R_2	Bruttoformel	M.-Gew.	Smp. °C	Ausbeute	Elementaranalyse (%)			
						C	H	Cl	
38	Methyl	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}_2\text{Cl}$	208,6	146–147	82%	Ber.	57,57	4,35	17,00
						Gef.	57,65	4,49	17,15
39	Butyl	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{Cl}$	250,7	112–113	50%	Ber.	62,27	6,06	14,14
						Gef.	62,20	6,03	14,24
40	Cyclohexyl	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$, CH_3OH	308,9	71–72	35%	Ber.	62,22	6,85	11,47
						Gef.	62,18	6,78	11,42
41	Phenyl	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ON}_2\text{Cl}$	270,7	146–147	35%	Ber.	66,55	4,10	13,10
						Gef.	66,40	4,13	13,16
42	Benzyl	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}_2\text{Cl}$	284,7	119–120	51%	Ber.	67,49	4,60	12,45
						Gef.	67,58	4,67	12,31

Die *Umsetzung VIII* \rightarrow *V* verläuft meistens sehr glatt beim Zusammenschmelzen von VIII mit dem entsprechenden Dialkylsulfat bzw. Alkylsulfonsäureester, vgl. Exp. Teil, E. Bei analogen Bedingungen reagieren Alkylhalogenide, wie Butylbromid und Benzylchlorid, nicht oder nur zu einem geringen Teil, wahrscheinlich deshalb, weil keine homogene Schmelze entsteht. Die neuen, von uns hergestellten 2,4-disubstituierten 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-one sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die oben beschriebenen neuen Sulfonamide sind sauer. Wir interessierten uns für ihre Acidität genauer, um mit dem Phenylbutazon II vergleichen zu können. Wir haben deshalb von einigen Vertretern die pK_{MCS}^* -Werte in Methylcellosolve-Wasser bestimmt, durch Titration nach W. SIMON [13]. Das Resultat ist in Tabelle 4 zusammengestellt.

Aus Tabelle 4 geht hervor, dass die neuen Sulfonamide sehr sauer sind (niedriger pK -Wert), jedenfalls viel saurer als vergleichbare heterocyclisch-N-substituierte Sulfonamide. Auffallend ist auch der grosse Unterschied des Einflusses des Substituenten in 4-Stellung auf den pK -Wert, wenn man die Pyrazolsulfonamide mit der Phenylbutazonreihe vergleicht: Wasserstoff erniedrigt bei den Sulfonamiden das pK um mindestens 2 ganze Einheiten, verglichen mit Alkyl. Dieser Effekt ist beim Phenylbutazon-Typus überhaupt nicht vorhanden. Andererseits erniedrigt Phenyl in 4-Stellung, verglichen mit Alkyl, das pK in beiden Stoffklassen; bei den Phenylbutazon-Analogen ist dieser Effekt viel stärker.

Wie eingangs erwähnt, interessierten uns die pharmakologischen Eigenschaften der neuen Sulfonamide. Wir haben deshalb fast alle in Tabelle 1 erwähnten Vertreter

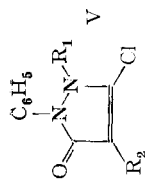


Tabelle 3. Eigenschaften der hergestellten 2,4-disubstituierten 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-one

Nr.	R ₁	R ₂	Bruttoformel	M.-Gew.	Smp. °C (Sdp. °C)	Ausbeute (% D/20)	Elementaranalyse (%)				
							C	H	N	Cl	
43	Methyl	Methyl	C ₁₁ H ₁₁ ON ₂ Cl	222,7	86-87	90%	Ber.	59,33	4,98	15,92	
							Gef.	59,47	5,15	15,98	
44	Methyl	n-Butyl	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ Cl	264,8	(132/0,01 Torr)	80% (1,5676)	Ber.	63,51	6,47	10,58	13,39
							Gef.	63,58	6,46	10,55	13,22
45	Methyl	Cyclohexyl	C ₁₆ H ₁₈ ON ₂ Cl	290,8	54	70%	Ber.	66,09	6,59	12,19	
							Gef.	66,06	6,54	12,27	
46	Methyl	Phenyl	C ₁₆ H ₁₃ ON ₂ Cl	284,7	116-117	78%	Ber.	67,49	4,60	9,84	12,45
							Gef.	67,42	4,73	9,73	12,40
47	Methyl	Benzyl	C ₁₇ H ₁₅ ON ₂ Cl	298,8	65	92%	Ber.	68,34	5,06	11,87	
							Gef.	68,52	5,01	11,71	
48	Äthyl	Phenyl	C ₁₇ H ₁₅ ON ₂ Cl	298,7	140	74%	Ber.	68,34	5,06	11,87	
							Gef.	68,37	5,00	11,81	
49	Isopropyl	Phenyl	C ₁₈ H ₁₇ ON ₂ Cl	312,8	132	22%	Ber.	69,11	5,48	8,96	
							Gef.	69,16	5,52	8,92	
50	n-Butyl	Methyl	C ₁₄ H ₁₇ ON ₂ Cl	264,7	43-46	74%	Ber.	63,51	6,47	13,39	
							Gef.	63,67	6,60	13,29	
51	n-Butyl	Benzyl	C ₂₀ H ₂₁ ON ₂ Cl	340,8	(180/0,02 Torr)	66%	Ber.	70,50	6,21	10,40	
							Gef.	70,61	6,35	10,37	
52	Benzyl	Methyl	C ₁₇ H ₁₅ ON ₂ Cl	298,8	93-94	90%	Ber.	68,34	5,06	11,87	
							Gef.	68,44	5,06	11,83	

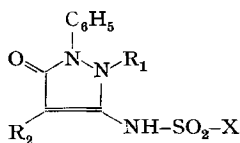
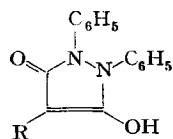
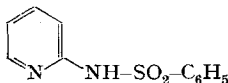
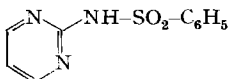


Tabelle 4. Dissoziationskonstanten



Nr.	R ₁	R ₂	X	pK _{*^{MCS}}	pK _{MCS} *	R
1	Methyl	H	Phenyl	4,0	5,4 [14]	H
26	Phenyl	H	<i>p</i> -Tolyl	3,8		
3	Methyl	Methyl	Butyl	6,0	5,5 [14]	Äthyl
5	Methyl	Methyl	<i>p</i> -Tolyl	6,4		
8	Methyl	Butyl	Methyl	6,3	5,4 [14]	Butyl
10	Methyl	Butyl	<i>p</i> -Tolyl	6,3		
13	Methyl	Phenyl	Äthyl	5,5	2,9 [14]	Phenyl
14	Methyl	Phenyl	Butyl	5,5		
17	Methyl	Benzyl	Methyl	5,9		
					7,8 [14]	
					9,4 [14]	



auf antiphlogistische Eigenschaften untersuchen lassen²⁾. Im Test von BUCHER [15] wurden die in Tabelle 5 zusammengestellten Resultate erhalten. Tabelle 5 enthält auch die für Phenylbutazon in der betreffenden Versuchsserie gefundenen Werte. Zunächst fällt auf, dass die Sulfonamide viel weniger giftig sind als Phenylbutazon. Alle geprüften Verbindungen wirken antiphlogistisch. Die Aktivität der wirksamsten Vertreter 4, 11, 14 und 17 liegt in der gleichen Grössenordnung wie diejenige von Phenylbutazon. Wir hoffen, später in einem anderen Zusammenhang mehr über die biologischen Eigenschaften veröffentlichen zu können.

Die interessanten biologischen Eigenschaften der neuen Sulfonamide haben uns veranlasst, diese patentrechtlich zu schützen [16].

Die Analysen verdanken wir Herrn Dr. K. EDER, Laboratoire microanalytique, Ecole de Chimie, Genève.

²⁾ In der pharmakologischen Anstalt der Universität Basel.

Tabelle 5. Zusammenstellung über die antiphlogistische Wirkung am Meerschweinchen von 1-Phenyl-3-sulfonamido-3-pyrazolin-5-onen

Nr. (vgl. Tab. 1)	Minimal wirksame Dosis mg/kg s. c.	Grad der maximal erreichten Wirkung ³⁾	DL ₅₀ a. c. ⁴⁾ mg/kg s. c.	Minimal wirksame Dosis von Phenylbutazon in der betreffenden Versuchsserie mg/kg s. c.
1	50	gut	> 600	10
2	50	gut	> 800	15
3	80	gut	> 600	10
4	30	gut	2000	20
5	50	gut	> 600	15
6	20	gut	ca. 600	7
7	200	gut	> 600	15
8	50	gut	> 800	15
9	100	mässig	600	15
10	100	gut	> 600	20
11	25	gut		15
12	30	gut		15
13	20	gut	> 700	8
14	25	gut		15
15	15	gut	> 700	8
16	20	gut	500	8
17	8	gut	≥ 600	8
18	20	gut	ca. 500	8
19	20	gut	> 600	8
20	80	gut	> 700	15
21	70	gut	400	15
22	30	gut	> 700	8
24	30	mässig		15

Experimenteller Teil⁵⁾

A. Sulfonamide aus 2-substituierten 1-Phenyl-3-amino-3-pyrazolin-5-onen und Sulfochloriden

1-Phenyl-2-methyl-3-benzolsulfonamido-3-pyrazolin-5-on (1). Man löst 3,9 g (0,02 Mol) 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-3-pyrazolin-5-on (28) [2] [6] unter Kochen und Rückfluss in 350 ml Aceton, gibt 7,8 g (0,044 Mol) Benzolsulfochlorid, in 20 ml Aceton gelöst, zu und lässt darauf während 10 Min. 3,8 g (0,022 Mol) N,N,N',N'-Tetramethyl-1,6-hexylendiamin, gelöst in 20 ml Aceton, zutropfen. Man kocht 1½ Std. und kühlt dann auf 0°. Das ausgeschiedene Hydrochlorid von N,N,N',N'-Tetramethyl-1,6-hexylendiamin wird abfiltriert, mit wenig Aceton gewaschen und

³⁾ Das Prädikat «gut» repräsentiert die maximale Wirkungsstärke des Vergleichsstandards Phenylbutazon.

⁴⁾ Weil patentrechtlich unnötig, wurden die Dosen in vielen Fällen nicht über 6–800 mg/kg gesteigert. Die wirklichen Letaldosen könnten daher bei den mit «>» versehenen Dosenangaben wesentlich höher liegen. – Die Letaldosis für Phenylbutazon beträgt unter diesen Bedingungen (Beurteilung auf Grund der in den ersten 24 Std. nach der Applikation beobachteten Wirkungen) ca. 300 mg/kg.

⁵⁾ Die physikalisch-chemischen Daten der beschriebenen Verbindungen sind in den Tabellen 1–4 enthalten. – Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert.

getrocknet (3 g). Nach Eindampfen des Filtrates im Vakuum erhält man ein kristallines Rohprodukt, das in einem Destillierkolben mit 10 ml 10N Natriumhydroxidlösung, 20 ml Methanol und 50 ml Wasser auf dem Dampfbad erhitzt wird, wobei das Methanol langsam abdestilliert. Wenig Unlösliches wird abfiltriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Nach Kühlen auf 0–10° filtriert man und wäscht mit Wasser. Nach Kristallisieren aus Methanol: 4,5 g (69%) farblose Kristalle, Smp. 222–223°.

1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-(p-amino-benzolsulfonamido)-3-pyrazolin-5-on (7). 16,2 g (0,08 Mol) 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-amino-3-pyrazolin-5-on (**29**) [6], 46,6 g (0,2 Mol) *p*-Acetylamino-benzolsulfonchlorid und 20,7 g (0,12 Mol) N,N,N',N'-Tetramethyl-1,6-hexylendiamin werden in 600 ml Aceton nach dem oben beschriebenen Verfahren umgesetzt und aufgearbeitet. Zur alkalischen Verseifung muss man 3 Std. auf 90–100° erhitzen. Gelbliches Rohprodukt aus Aceton (Aktivkohle) und Methanol umkristallisieren: 17,2 g (60%) farblose Kristalle, Smp. 258° (Zers.).

B. Sulfonamide aus 2-substituierten 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-onen und Alkalisalzen von Sulfonamiden

1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-benzolsulfonamido-3-pyrazolin-5-on (4). 444 g (2 Mol) 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (**43**) gibt man zu einer trockenen Mischung von 860 g (4,4 Mol) Kaliumsalz von Benzolsulfonamid und 1075 g Acetamid. Unter N₂ wird bei 120° gerührt. Die Temperatur wird langsam gesteigert; bei 205° beginnt eine schwach exotherme Reaktion. Man hält 3 Std. auf 210° Innentemperatur und lässt auf 150° abkühlen. Das noch flüssige Gemisch gießt man unter Rühren auf 1 l Wasser, 2 kg Eis und 300 ml 10N Natriumhydroxidlösung. Die klare Lösung stellt man mit konz. Salzsäure auf pH 3 ein. Die farblose kristalline Fällung wird genutscht und mit sehr heissem Wasser säurefrei gewaschen. Zur Entfernung von Benzolsulfonamid kocht man das Nutschgut mit 2 l Wasser, filtriert möglichst heiss und wäscht mit heissem Wasser. Trocknen, aus 3 l Methoxyäthanol: 402 g farblose Kristalle, Smp. 262–263° (Zers.). Mutterlauge auf 300 ml einengen: es fallen noch 44 g reine Substanz aus. Ausb. 446 g (65%).

1,4-Diphenyl-2-methyl-3-butansulfonamido-3-pyrazolin-5-on (14). Man erhitzt ein absolut trockenes Gemisch aus 2,84 g (0,01 Mol) 1,4-Diphenyl-2-methyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (**46**), 3,85 g (0,022 Mol) Kaliumsalz von Butansulfonamid und 6 g Acetamid unter N₂ 2½ Std. auf 220°. Die klare farblose Schmelze nimmt man in 100 ml Wasser auf und stellt mit 10 ml 1N NaOH alkalisch. Wenig Unlösliches abfiltrieren, Filtrat nach Ausschütteln mit Äther auf 60° erwärmen und mit Salzsäure ansäuern. Das Butansulfonamid bleibt in Lösung und das Umsetzungsprodukt wird als farblose kristalline Fällung erhalten. Man filtriert bei 60° und wäscht mit heissem Wasser aus: 3,1 g (81%), Smp. 160°. Nach Umkristallisieren aus 12 ml Äthanol analysenrein.

C. 1-Phenyl-pyrazolidin-3,5-dione

1-Phenyl-4-cyclohexyl-pyrazolidin-3,5-dion (32). In einer Destillier-Apparatur löst man 5,8 g (0,25 Mol) Natrium in 150 ml abs. Äthanol und gibt darauf 39,5 g (0,16 Mol) Cyclohexylmalonsäure-diäthylester und 17,6 g (0,16 Mol) Phenylhydrazin zu. Unter Durchleiten eines trockenen N₂-Stromes destilliert man das Äthanol ab und erhitzt den Trockenrückstand 20 Std. im Ölbad von 140–150°. Der erhaltene hellgelbe Rückstand wird in 250 ml Wasser aufgenommen, von wenig Unlöslichem abfiltriert und mit 6N Salzsäure versetzt. Hellgelbe Fällung nutschen, mit Eiswasser waschen und feucht aus 400 ml Methanol kristallisieren: 31,8 g (75%) farblose Nadeln, Smp. 160–161°.

C₁₅H₂₈O₂N₂ (258,3) Ber. C 69,74 H 7,02 N 10,85% Gef. C 69,80 H 7,11 N 10,91%

1-Phenyl-4-methyl-pyrazolidin-3,5-dion (33). Man löst 92 g (4 Mol) Natrium in 1 l absolutem Methanol, kühlt und gibt 348 g (2 Mol) Methylmalonsäure-diäthylester und 216 g (2 Mol) Phenylhydrazin zu. In einem Autoklaven wird diese Mischung, nach Verdrängung der Luft mit N₂, unter 10 atm N₂ 15 Std. auf 160–170° erhitzt. Man spült mit 1,5 l Wasser heraus und schüttelt 2mal mit Äther aus. Die wässrige Schicht wird mit Salzsäure unter Rühren und Kühlen im Eisbad angesäuert. Farblose Fällung nutschen, mit 2N Salzsäure und Wasser waschen und trocknen. 320 g (84%), Smp. 180–182°. Ist genügend rein zur Herstellung von **38**. Nach Kristallisieren aus Chloroform und Methanol (verlustreich), Smp. 187°.

D. 1-Phenyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-one

1-Phenyl-4-cyclohexyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-on (**40**). 31,8 g (0,12 Mol) 1-Phenyl-4-cyclohexyl-pyrazolidin-3,5-dion (**32**), 75 ml abs. Chloroform und 13 ml (0,14 Mol) Phosphoroxidchlorid werden vermischt und im Glasautoklaven 15 Std. auf 85° erhitzt. Man kühlt, verdünnt mit 200 ml Chloroform und tropft unter gutem Kühlen auf 200 ml konz. Ammoniak und 1 l Wasser unter Zugabe von überschüssigem Eis. Das entstandene Ammoniumsalz ist schwer wasserlöslich, weshalb so stark verdünnt werden muss. Die abgetrennte Chloroformschicht schüttelt man noch mit 500 ml 2N Ammoniaklösung aus. Die vereinigten alkalischen Lösungen säuert man mit konzentrierter Salzsäure an und nimmt die ölige Ausscheidung in Chloroform auf. 34,5 g brauner öligler Chloroformrückstand, kristallisiert nach Lösen in 75 ml Methanol und längerem Kühlen auf –17°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus 35 ml Methanol 13,1 g (35%) farblose Nadeln, Smp. 71–72°, enthält 1 Mol Kristallmethanol.

1-Phenyl-4-methyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-on (**38**). 570 g (3 Mol) 1-Phenyl-4-methyl-pyrazolidin-3,5-dion (**33**), 750 ml abs. Chloroform und 274 ml (3 Mol) Phosphoroxidchlorid werden in einem emaillierten Rührautoklaven 14 Std. auf 95–100° erhitzt. Der Druck steigt am Anfang auf 9 atm. und geht nach 1½ Std. auf 5,5 atm. zurück. Man lässt abkühlen und spült das pastenförmige Reaktionsgemisch mit Chloroform heraus. Filtrieren und mit Chloroform farblos waschen. Kristallines Nutschgut, Smp. 170–180°. Man löst in 500 ml siedendem Methanol und gibt 500 ml heisses Wasser zu. Nach Kristallisieren lassen bei Raumtemperatur wird genutscht, mit kaltem Methanol/Wasser 1:1 gewaschen und getrocknet: 510 g (82%) farblose Kristalle, Smp. 143–147°. Nach Umkristallisieren aus 400 ml Methanol/200 ml Wasser, Smp. 146–147°.

E. 2-Substituierte 1-Phenyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-one

1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (**43**). 559 g (2,68 Mol) 1-Phenyl-4-methyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-on (**38**) und 504 g (4 Mol) Dimethylsulfat erhitzt man 14 Std. im Ölbad von 110°; nach ½ Std. ist eine klare Schmelze entstanden. Man verrührt mit 2 l Eiswasser und stellt mit 10N Natriumhydroxidlösung alkalisch. Der farblose Niederschlag wird filtriert und mit kaltem Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen 535 g (90%) farblose Kristalle, Smp. 86–87°, umkristallisierbar aus Benzin oder 40-proz. Methanol.

Das Chloratom in (**43**) ist sehr fest gebunden. Die nucleophile Substitution mit Ammoniak ist uns trotzdem gelungen: 6,6 g (0,03 Mol) (**43**) werden mit 20 ml 15N Ammoniak, 0,6 g Cuprochlorid und 15 ml Äthanol 5 Std. im Autoklaven auf 190–200° erhitzt. Man dampft fast ganz ein und nutscht die Kristalle ab. Aus Äthanol, dann aus Essigester –Äthanol 1:1 2,1 g (51%) 1-Phenyl-2,4-dimethyl-3-amino-3-pyrazolin-5-on (**29**), farblose Prismen, Smp. 201–203°. Der Eindampfrückstand der vereinigten Mutterlaugen wird zwischen 2N Salzsäure und Äther verteilt; aus dem Ätherrückstand 2,3 g gelbliche Kristalle, Smp. 86–87° nach Kristallisieren aus Benzin (nicht umgesetztes **43**).

1-Phenyl-2-benzyl-4-methyl-3-chlor-3-pyrazolin-5-on (**52**). 6,3 g (0,03 Mol) 1-Phenyl-4-methyl-3-chlor-2-pyrazolin-5-on (**38**) und 7,4 g (0,03 Mol) Benzolsulfonsäure-benzylester werden 2 Std. auf 110° und 14 Std. auf 90° erhitzt. Die farblose, klare Schmelze wird gekühlt, in Äther aufgenommen und mit 1N Natriumhydroxidlösung ausgeschüttelt. Die mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschene und dann getrocknete Ätherlösung ergibt farblosen Eindampfrückstand, der beim Anreiben mit wenig Äther kristallisiert: 8,2 g (90%), aus 25 ml Essigester/Petroläther 1:2, farblose Kristalle, Smp. 93–94°.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden zwei Synthesen der bisher unbekanntenen 2-substituierten 1-Phenyl-3-sulfonamido-3-pyrazolin-5-one und dafür benötigte Zwischenprodukte beschrieben. Die neuen Sulfonamide sind stark sauer und wirken am Meerschweinchen anti-phlogistisch.

Wissenschaftliche Abteilung der
HACO A.G., Gümligen

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 2. Mitteilung: *Helv.* **44**, 2204 (1961).
 [2] H. STENZL, A. STAUB, CH. SIMON & W. BAUMANN, *Helv.* **33**, 1183 (1950).
 [3] W. LOOP & E. LUEHRS, *Liebigs Ann. Chem.* **580**, 225 (1953); NORDMARK-WERKE, Franz. P. 886009, DBP. 1003737, USP. 2809966.
 [4] CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, DBP. 1008299.
 [5] J. R. GEIGY A.G., *Brit. P.* 563279.
 [6] M. A. MCGEE, H. D. MURDOCH, G. T. NEWBOLD, J. REDPATH & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* **1960**, 1989.
 [7] A. MICHAELIS & H. ROEHMER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **37**, 3003 (1898).
 [8] A. MICHAELIS & E. KIRSTEIN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **46**, 3603 (1913).
 [9] S. VEIBEL, S. LINHOLTER & P. SØRENSEN, *Acta chem. scand.* **12**, 1359 (1959).
 [10] J. BÜCHI, J. AMMANN, R. LIEBERHERR & E. EICHENBERGER, *Helv.* **36**, 75 (1953); COMMISSIONARIA FARMACEUTICA MILANESE, *Brit. P.* 839057.
 [11] KNOLL A.G., DBP. 927991; ISTITUTO GALENICO e CHIMICO BIOLOGICO A. GENTILINI, Pisa, S. p. A. Ital. P. 602427.
 [12] E. ZIEGLER & E. NOELKEN, *Mh. Chem.* **92**, 1184 (1961).
 [13] W. SIMON, *Helv.* **47**, 1835 (1958).
 [14] W. SIMON, G. H. LYSSY, A. MÖRIKHOFER & E. HEILBRONNER, *Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser*, Juris Verlag, Zürich 1959.
 [15] K. BUCHER, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **17**, 329 (1959): «Alteration der Nageätigkeit von Meerschweinchen durch artifizielle Peritonitis.»
 [16] HACO A.G., USA Pat. 3087933, Priorität Schweiz 22. 1. 1960; *Chem. Abstr.* **59**, 6414 (1963).

16. Eine 20-Ampère-Fluorzelle und eine Fluorapparat

von Ernst Schumacher und Manfred Schaefer

(20. XI. 63)

Elektrolytische Laborzellen für präparative Arbeiten mit Fluor sind vielfach beschrieben worden¹⁾. Im folgenden wird über den Aufbau einer selbstentwickelten Zelle berichtet, welche zuverlässig mit 20 Ampère betrieben werden kann, 14 g F₂/Std. liefert und zusammen mit einer Fluorapparat den Ansprüchen einer verfeinerten präparativen Technik entspricht²⁾.

Der Einsatz von komprimiertem Fluor aus Metallzylindern ist in Ländern mit Fluorindustrie üblich. Für die Einführung von Anfängern in die Handhabung des Fluors bietet jedoch die Herstellung der benötigten Menge unmittelbar vor den präparativen Experimenten viele Vorteile und bedeutend weniger Risiko. Ferner erlaubt die bekannte Stromausbeute das Fluor auf einfachste Weise zu dosieren. Die Zelle wird auf Betriebstemperatur gehalten und ist nach Betätigen eines Schalters jederzeit bereit, Fluor von Atmosphärendruck zu liefern.

1. Die Fluorzelle. - 1) *Konstruktion*: Es handelt sich um eine Mitteltemperaturzelle mit dem Elektrolyten {KF + ca. 2 HF}, Kohle-Anode und Monel-Kathode, ohne Diaphragma dazwischen. Einzelheiten gehen aus Fig. 1 hervor.

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 150.

²⁾ Detaillierte Werkstattzeichnungen. Maßstab 1:1, stehen Interessenten zur Verfügung.