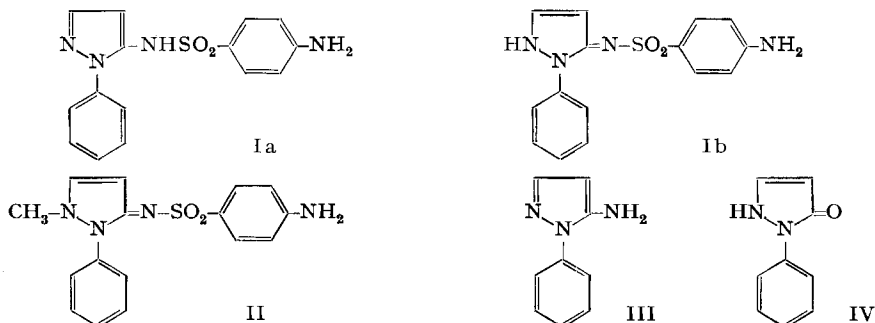


56. Zur Methylierung von 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol¹⁾

von K. Eichenberger, R. F. Zürcher, A. Rossi, M. Wilhelm und P. Schmidt

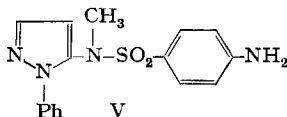
(12. II. 65)

SEYDEL und Mitarb. [2] [3] isolierten bei der alkalischen Methylierung von 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol (Ia), Orisul[®], nur ein einziges Methylierungsprodukt, dem sie die Formel des am Ringstickstoff methylierten Derivates II zuschrieben.



Diese Ringmethylierung wurde als Unterstützung für die Hypothese angeführt [3] [4], dass 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol in der Iminoform (Ib) vorliege und leicht zu 1-Phenyl-5-amino-pyrazol (III) und 1-Phenyl-2H-pyrazolin-5-on (IV) gespalten werden könne.

Bei der Überprüfung dieser Theorie konnte mit Hilfe von ¹⁴C-markiertem 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol (Ia) gezeigt werden, dass im menschlichen Organismus die postulierte Spaltung nicht eintritt [5]. Im weiteren wurde die Methylierung von Ia in alkalischem Milieu von uns ebenfalls durchgeführt, und wir isolierten im alkalunlöslichen Anteil das gleiche Methylierungsprodukt wie SEYDEL *et al.*, wie sich aus dem Vergleich des soeben veröffentlichten IR.-Spektrums ergab [3]. Diesem Derivat muss aber die Struktur des N¹-Methyl-1-phenyl-5-sulfanilamido-pyrazols (V) zugewiesen werden.

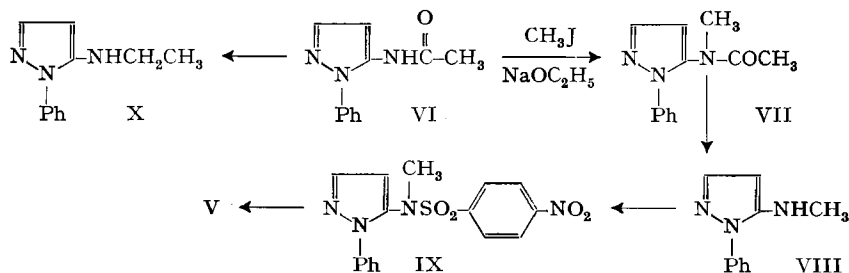


Sie konnte durch die folgende Reaktionsfolge gesichert werden: 1-Phenyl-5-amino-pyrazol (III) [6] wurde mit Acetanhydrid bei Raumtemp. zu VI acetyliert, das sich in alkoholischer Lösung mit Natriumäthylat und Methyljodid in das 1-Phenyl-5-(N-acetyl-methylamino)-pyrazol (VII) überführen liess. Alkalische Verseifung ergab 1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII), dessen Struktur durch Protonenspinresonanzspektren²⁾ (Figur) wie folgt bewiesen werden konnte:

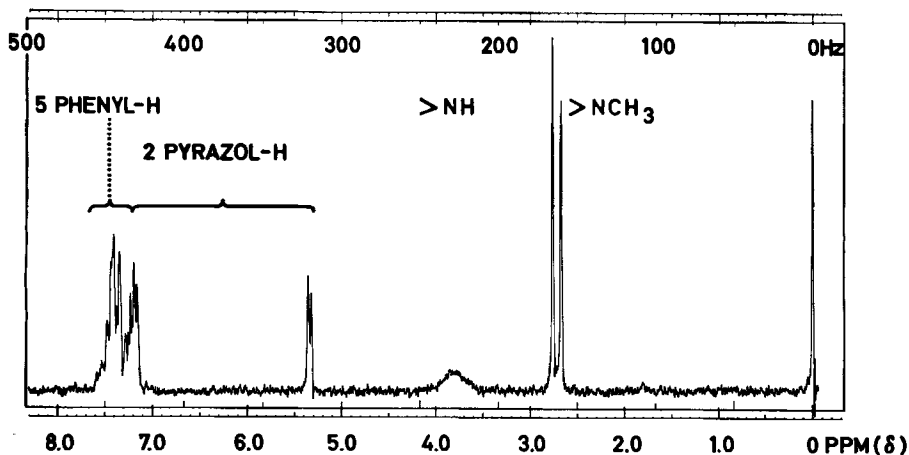
¹⁾ Vorläufige Mitteilung s. [1].

²⁾ Die Spektren wurden mit den VARIAN A-60 und DP-60 Spektrographen aufgenommen. Als Standard diente internes Tetramethylsilan ($\delta = 0$).

Eine 0,3M Lösung von 1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII) in Tetrachlorkohlenstoff zeigt bei $\delta = 2,74$ (164,5 Hz) ein von 3 Wasserstoffatomen herrührendes Dublett ($J \approx 5$ Hz) und bei $\delta = 3,75$ (225 Hz) das typische, zufolge ^{14}N -Kernquadrupolrelaxation verbreiterte Signal des Aminowasserstoffatoms. Zugabe einer Spur



Trifluoressigsäure führt zur Verschiebung dieses Signals nach tieferer Magnetfeldstärke, und gleichzeitig kollabiert das Dublett bei $\delta = 2,74$ zu einem Singlett. Ein Singlett tritt auch dann auf, wenn ein Doppelresonanzexperiment durchgeführt wird, bei dem die Kopplung mit dem Aminowasserstoffatomkern ($\Delta\nu = 60$ Hz) aufgehoben wird. Diese beiden Versuche und die Grösse der Kopplungskonstante ($J \approx 5$ Hz) lassen die Struktur R-NHCH_3 als gesichert erscheinen. Die Lage des Dubletts stimmt mit derjenigen überein, die für das Signal einer CH_3NH -Gruppe an einem Heterocyclus zu erwarten ist.



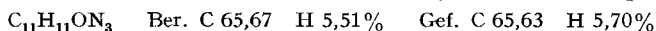
Protonen spinresonanzspektrum von 1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII)

Der Schwerpunkt des Multipletts der Phenylwasserstoffsignale liegt bei ca. 441 Hz ($\delta = 7,35$). Die Signale der beiden Pyrazolwasserstoffatome treten als Dublette ($J \approx 2$ Hz) bei $\delta = 7,18$ (431 Hz) und $\delta = 5,35$ (321 Hz) auf. Mit Hilfe der Doppelresonanztechnik kann gezeigt werden, dass eine merkliche Kopplung *nur* zwischen den beiden Pyrazolwasserstoffatomkernen auftritt, und dass die Aufspaltung des Dubletts bei $\delta = 2,74$ (164,5 Hz) also auch aus diesem Grunde nicht etwa von einer Kopplung mit einem Pyrazolwasserstoffatomkern herrühren kann.

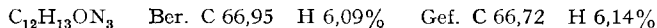
Das konstitutionell so gesicherte 1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII) wurde mit *p*-Nitrobenzolsulfochlorid zum 1-Phenyl-5-(*N-p*-nitrobenzolsulfonyl-methylamido)-pyrazol (IX) umgesetzt. Durch Hydrierung mit RUFÉ-Nickel erhielt man das *N*¹-Methyl-1-phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol (V), das sich als identisch mit dem durch Methylierung in alkalischem Milieu erhaltenen Produkt erwies. Die bis jetzt nicht bewiesene Struktur des Monoacetylderivates VI von 1-Phenyl-5-amino-pyrazol konnte sichergestellt werden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum 1-Phenyl-5-äthylamino-pyrazol (X), dessen Struktur durch Protonenspinresonanzspektrum in ähnlicher Weise wie beim Methylamino-Derivat VII bewiesen werden konnte.

Experimenteller Teil³⁾

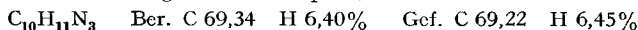
1-Phenyl-5-acetylamino-pyrazol (VI): 50 g 1-Phenyl-5-amino-pyrazol (III) gab man portionenweise zu 200 ml Acetanhydrid und rührte noch 8 Std. bei Raumtemperatur. Hierauf wurde das überschüssige Acetanhydrid bei einer 60° nicht übersteigenden Temperatur abdestilliert. Den Rückstand löste man in 2*N* Salzsäure und extrahierte mit Äther. Die saure wässrige Lösung wurde mit 2*N* Natronlauge neutral gestellt, wobei ein Öl ausfiel, das langsam kristallisierte. Durch Umkristallisation aus Chloroform-Petroläther wurden 37,6 g Kristalle vom Smp. 91–93° erhalten.



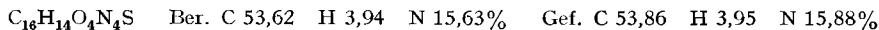
1-Phenyl-5-(N-acetyl-methylamino)-pyrazol (VII): 10 g 1-Phenyl-5-acetylamino-pyrazol (VI) wurden zu einer Lösung von 1,3 g Natrium in 75 ml abs. Alkohol gegeben. Anschliessend tropfte man 9 g Methyljodid zu und rührte während 10 Std. bei Raumtemperatur. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum versetzte man den Rückstand mit 100 ml Wasser und 25 ml 2*N* Salzsäure. Die Lösung wurde hierauf mit gesättigter Sodalösung neutral gestellt, worauf ein Niederschlag ausfiel, den man aus Methylenchlorid-Petroläther unkristallisierte: 7 g VII vom Smp. 66–68°.



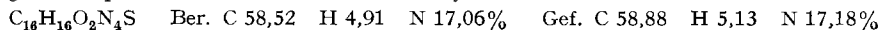
1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII): 70 g 1-Phenyl-5-(*N*-acetyl-methylamino)-pyrazol (VII) wurden in 500 ml Äthanol warm gelöst, mit 250 ml 5*N* Natronlauge versetzt und 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren der Hauptmenge Äthanol im Vakuum extrahierte man mit Äther. Die Ätherschichten wurden dreimal mit 150 ml 1*N* Salzsäure ausgeschüttelt, die salzsaure wässrige Schicht wurde mit Äther gewaschen, mit 2*N* Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei ein fester Rückstand entstand. Dieser wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert: 50 g VIII mit Smp. 84,5–86°.



1-Phenyl-5-(N-p-nitrobenzolsulfonyl-methylamido)-pyrazol (IX): Zu einer Lösung von 9,5 g 1-Phenyl-5-methylamino-pyrazol (VIII) in 45 ml abs. Pyridin gab man innerhalb 25 Min. unter Rühren 12,2 g *p*-Nitrobenzolsulfochlorid und rührte anschliessend noch eine Stunde bei 95° weiter. Nach dem Abkühlen goss man die Reaktionslösung in 260 ml eisgekühlte 2*N* Salzsäure, nutschte den ausgefallenen Niederschlag ab, schlemmte diesen nochmals in 2*N* Natronlauge auf, nutschte wieder ab und wusch den Niederschlag neutral. Kristallisation aus Alkohol ergab 7,6 g vom Smp. 178,5–180°. Nach zwei weiteren Kristallisationen stieg der Smp. auf 182–184°.



*N*¹-Methyl-1-phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol (V). – a) Aus 1-Phenyl-5-(*N-p*-nitrobenzolsulfonyl-methylamido)-pyrazol (IX): 1,79 g 1-Phenyl-5-(*N-p*-nitrobenzolsulfonyl-methylamido)-pyrazol wurden in 400 ml Feinsprit mit 900 mg RUFÉ-Nickel als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge (336 ml H₂) wurde unterbrochen und der Katalysator abfiltriert. Den Katalysator kochte man nochmals mit 350 ml Äthanol aus, vereinigte die beiden alkoholischen Filtrate und dampfte zur Trockne ein. Den Rückstand, 0,85 g, kristallisierte man aus Alkohol um: 0,55 g vom Smp. 211–215°. Eine nochmals zur Analyse umkristallisierte Probe schmolz bei 212–215°.



³⁾ Alle Smp. sind unkorrigiert.

b) *Aus 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol (Ia)*: Zu einer Lösung von 31,4 g 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol in 200 ml 1N Natronlauge gab man bei Raumtemperatur innerhalb 15 Min. 9,6 ml Dimethylsulfat und rührte noch eine Stunde bei Raumtemperatur weiter. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und mit Wasser gut gewaschen. Ausbeute 6,3 g; Smp. 188–205°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol stieg der Smp. auf 212–213,5°. Das Produkt war mit dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

1-Phenyl-5-äthylamino-pyrazol (X): 7,6 g Lithiumaluminiumhydrid wurden unter Stickstoffspülung mit 100 ml Tetrahydrofuran versetzt. Dann heizte man zum Rückfluss auf, versetzte mit einer Lösung von 20 g 1-Phenyl-5-acetylamino-pyrazol und kochte 8 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen gab man unter Eiskühlung 7,6 ml Wasser und 7,6 ml 15-proz. Natronlauge zu und anschliessend nochmals 23 ml Wasser. Dann nutschte man ab, wusch den Rückstand 2mal mit Tetrahydrofuran, trocknete die Tetrahydrofuranlösung mit Natronlauge-Pillen und dampfte ein. Den Rückstand destillierte man im Hochvakuum. Ausbeute 17,6 g; Sdp. 119–120°/0,17 Torr.

$C_{11}H_{13}N_3$ Ber. C 70,56 H 7,00% Gef. C 70,69 H 7,12%

Die Elementaranalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Dr. W. PADOWETZ ausgeführt.

SUMMARY

By methylation of 1-phenyl-5-sulfanilamido-pyrazole in alkaline medium N¹-Methyl-1-phenyl-5-sulfanilamido-pyrazole has been isolated, the structure of which is proved by an unambiguous synthesis.

Forschungs-Laboratorien
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT Basel,
Pharmazeutische und Physikalische
Abteilung

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. EICHENBERGER, R. F. ZÜRCHER, A. ROSSI, M. WILHELM & P. SCHMIDT, *Naturwissenschaften*, **52**, 106 (1965)
- [2] J. SEYDEL, *Naturwissenschaften* **50**, 663 (1963).
- [3] J. SEYDEL & E. KRÜGER-THIEMER, *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 1294 (1964).
- [4] J. SEYDEL, H. WOLTER, E. KRÜGER-THIEMER & ELLEN WEMPE, *Klin. Wschr.* **41**, 1067 (1963).
- [5] W. RIESS, K. SCHMID & H. KEBERLE, *Klin. Wschr.*, im Druck.
- [6] P. SCHMIDT & J. DRUEY, *Helv.* **41**, 306 (1958).

57. Lösungsmittel-sensibilisierte strahlungschemische Reaktionen.

I. Umlagerungsreaktionen von konjugierten ungesättigten Steroidketonen

von J. Hoigné, K. Schaffner und R. Wenger

(15. II. 65)

1. Einleitung. – Ionisierende Strahlung induziert in organischen Substanzen meist eine Vielzahl parallel ablaufender chemischer Reaktionen. In α,β -ungesättigten Ketonen treten bei der Bestrahlung neben gewissen Umlagerungen vorwiegend Kondensationsreaktionen sowie Abspaltungen von Wasserstoff und Kohlenmonoxid auf [1]. Unterwirft man Steroidketone der Radiolyse, so ist zu erwarten, dass 4–8 Molekeln pro 100 eV absorbiertes Energie auf diese Art zerstört werden¹⁾.

¹⁾ Im folgenden werden die Energieausbeuten in G-Werten angegeben. Der G-Wert bezeichnet die Zahl der Molekeln, die pro 100 eV der im gesamten System absorbierten Energie umgesetzt werden.