

Grund für diese Unterschiede ist noch nicht bekannt, doch dürfte die verschiedene Art der zeitlichen Mittelung über die Vibrationsbewegung (prop. r^2 im Fall der Mikrowellenspektroskopie, prop. $1/r^3$ im Fall der Kernresonanzspektroskopie) wie auch der Einfluss des Mediums (Gas im Vergleich zur nematischen Phase) zum Unterschied beitragen.

Die Autoren danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für finanzielle Unterstützung.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. ENGLERT *et al.*, Z. Naturforsch. *23a*, 152' (1968); S. MEIBOOM & L. S. SNYDER, J. Amer. chem. Soc. *89*, 1038 (1967); A. SAUPE *et al.*, Advances in Chemistry Series *63*, 51 (1967); A. SAUPE, Z. Naturforsch. *20a*, 572 (1965).
 [2] G. ENGLERT & A. SAUPE, Z. Naturforsch. *19a*, 172 (1964); P. DIEHL & C. L. KHETRAPAL, wird in Mol. Physics veröffentlicht.
 [3] P. DIEHL, C. L. KHETRAPAL & U. LIENHARD, wird veröffentlicht.
 [4] B. BAK *et al.*, J. mol. Spectr. *9*, 124 (1962).

63. Zum chemischen Verhalten des Antiphlogisticums «Azapropazon» (Mi 85) = 3-Dimethylamino-7-methyl-1,2-(*n*-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin

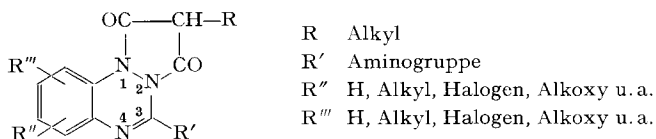
von G. Mixich

Forschungsabteilung der SIEGFRIED AG., Zofingen

(23. II. 68)

Summary. The chemical properties of the new antiphlogistic substance Mi 85 (generic name 'Azapropazone'), which contains a 1,2,4-benzotriazine ring condensed to a 3,5-dioxo-pyrazolidine ring, were investigated. It is shown that this molecule is relatively easily attacked by various chemical reactants (scheme) mainly in the 3,5-dioxo-pyrazolidine ring and on the dimethylamino group. There are essential differences between Azapropazone and Phenylbutazone concerning their stability towards hydrolyzing and oxidizing agents.

Wie bereits mitgeteilt [1] erhält man eine neue Klasse von antiphlogistisch wirkenden Verbindungen der untenstehenden allgemeinen Formel aus den nach bekannten Methoden herstellbaren 1,2,4-Benzotriazin-1-oxiden [2] durch Hydrieren und Umsetzung der so gewonnenen oxydationsempfindlichen 1,2-Dihydroderivate unter Abschluss von Luftsauerstoff mit substituierten Malonsäure-diestern oder -dichloriden:



Aus der grossen Zahl der so dargestellten Substanzen wurde nach gründlichen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen für die klinische Prüfung

die Verbindung Mi 85¹⁾ ausgewählt, die sowohl im Kaolin- als auch im Aerosil- und Carrageenan-Rattenpfotenödemtest höhere orale Wirkungsindices ergab, als eine Anzahl bekannter Rheumamittel. Mi 85 ist eine fast farblose, schwach gelbstichige, aus verdünnter Essigsäure als Dihydrat (Mi 85 Di) kristallisierende Substanz, deren von der Enolform abgeleitete Alkalisalze gut wasserlöslich sind. Unsere Versuche wurden fast ausschliesslich mit Mi 85 Di ausgeführt.

Bei der chemischen Untersuchung von Mi 85 konnten wir eine Anzahl von Umwandlungsprodukten isolieren und so die Eigenschaften der neuen Körperklasse an diesem Beispiel studieren. Einige dieser Reaktionen könnten auch im Zusammenhang mit dem Metabolismus von «Azapropazon» im Organismus von Interesse sein.

Auffallend ist in erster Linie die relativ leichte hydrolytische Öffnung des anellierten 3,5-Dioxopyrazolidinringes unter Bildung der entsprechenden Carbonsäure I (Rsch./A). Diese Ringöffnung findet in konzentrierter Ameisensäure bereits bei Raumtemperatur statt, und zwar wahrscheinlich am N(1)-Atom des Benzotriazinringes; pK_B -Bestimmungen sprechen für diese Annahme²⁾. Ringöffnungsreaktionen sind beim gleichfalls einen 3,5-Dioxopyrazolidinring enthaltenden Phenylbutazon nur viel schwerer oder auf Umwegen möglich, wie dies aus kürzlich erschienenen Patenten ersichtlich ist [3]; unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie beim Mi 85 Di sind sie überhaupt nicht durchführbar. Die Ringöffnung ist reversibel, denn nach kurzem Kochen der Carbonsäure I in Acetanhydrid findet ziemlich glatt wieder Rückbildung von Mi 85 statt. Die Säure I lässt sich bei erhöhter Temperatur sehr leicht decarboxylieren (Rsch./A/II).

Ein unterschiedliches Verhalten zum Phenylbutazon besteht auch in der Reduzierbarkeit einer Carbonylgruppe des anellierten 3,5-Dioxopyrazolidinringes im Mi 85 mit $LiAlH_4$ (Rsch./B/III). Welche von den zwei Carbonylgruppen reduziert wird, konnte bisher nicht entschieden werden.

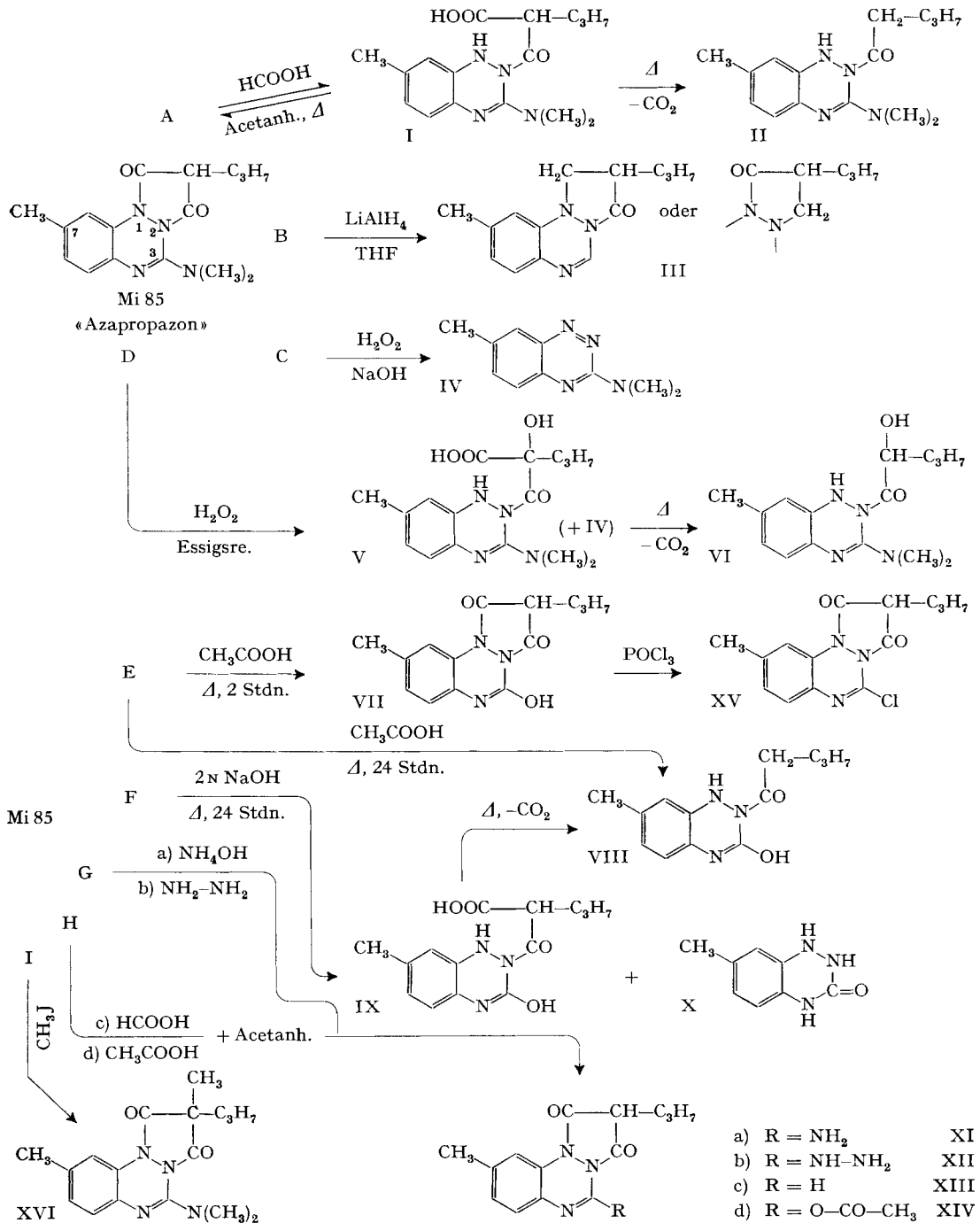
Auch die Oxydation mit Wasserstoffperoxid in alkalischer Lösung verläuft beim Mi 85 anders als beim Phenylbutazon [4]. Unter Einhaltung gleicher Reaktionsbedingungen erhält man hier nicht die entsprechende 4-Hydroxy-3,5-dioxopyrazolidin-Verbindung, sondern das stärker abgebaute 3-Dimethylamino-7-methyl-1,2,4-benzotriazin (Rsch./C/IV). Chloramin T wirkt in alkalischer Lösung gleich wie Wasserstoffperoxid. Erst die Oxydation in Eisessig führt wie beim Phenylbutazon – dort allerdings im alkalischen Milieu und in der Wärme – zur analogen ringgeöffneten Hydroxycarbonsäure V (Rsch./D); wir konnten aber auch dabei keine entsprechende ringgeschlossene Verbindung fassen. V lässt sich bei höherer Temperatur leicht decarboxylieren (Rsch./D/VI).

Eine zweite Gruppe von Reaktionen betrifft den 3-ständigen Dimethylaminorest des Benzotriazinringes. Auffallend ist vor allem die relativ leichte Angreifbarkeit dieses Substituenten durch nucleophile Reagentien. So führen sowohl kochende konzentrierte Essigsäure bei längerer Einwirkung als auch 2N Natronlauge zur Hydrolyse der Dimethylaminogruppe (Rsch./E und F). Bei der sauren Hydrolyse können zwei

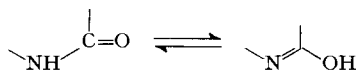
1) Von der WHO (World Health Organization) wurde die chem. Kurzbezeichnung «Azapropazon» vorgeschlagen. Die Strukturformel ist im Reaktionsschema (Rsch.) angegeben.

2) Die erhaltenen Messwerte stimmen grössenordnungsmässig gut mit denen von aromatischen, nicht aber mit jenen von aliphatischen Aminen überein, so dass man den verbleibenden Acylrest am N(2)-Atom lokalisieren muss.

Reaktionsschema



Hauptprodukte gefasst werden: die Verbindung VII mit intakten Ringen und das daraus durch Ringöffnung und Decarboxylierung entstehende Hydroxybenzotriazin-derivat VIII, während man die unmittelbare Vorstufe von VIII, die Carbonsäure IX, zwar im Dünnschichtchromatogramm nachweisen, aber nur bei alkalischer Hydrolyse präparativ isolieren kann, neben der noch stärker abgebauten Substanz X (Rsch./F)³⁾. Bei allen diesen Verbindungen ist eine Lactam-Lactim-Tautomerie möglich:



Das Vorliegen der Ketoformen bei den festen Substanzen dürfte auch hier allgemein angenommen werden. Bei X lässt sich dies im IR.-Spektrum in KBr durch eine starke Carbonylbande bei 1724 cm^{-1} eindeutig nachweisen. Nachdem auch in Natronlauge keine Lösung – wie bei anderen Hydroxybenzotriazinen – feststellbar ist, gibt es bei dieser Verbindung keine Anzeichen für den möglichen Übergang in die Hydroxyform. Die Verbindung VIII ist dagegen laugelöslich, während sich die 3-ständige Hydroxylgruppe von VII unter Bildung von XV durch Chlor austauschen lässt (Rsch./E).

Der Hydrolyse entsprechend bewirkt eine längere Behandlung mit wässriger Ammoniaklösung in der Siedehitze eine Ammonolyse zu XI (Rsch./G/a), mit Hydrazinhydrat dagegen bereits unter milderer Reaktionsbedingungen eine Hydrazinolyse zu XII (Rsch./G/b), in beiden Fällen ohne Veränderung des anellierten 3,5-Dioxopyrazolidinringes. Bei der schon beschriebenen Reduktion mit LiAlH_4 wird ausserdem die Dimethylaminogruppe hydrogenolytisch abgespalten unter Bildung von III (Rsch./B). Eine weitere interessante Abspaltung der Dimethylaminogruppe, die im Endeffekt auch einer Hydrogenolyse gleichkommt, konnten wir bei der Umsetzung von Mi 85 mit Ameisensäure-Acetanhydrid beobachten und dabei das in 3-Stellung unsubstituierte Analoge XIII des Mi 85 erhalten (Rsch./H/c). Diese Reaktion dürfte über den nichtbeständigen Formylester unter CO_2 -Abspaltung verlaufen, da man beim Ersatz von Ameisensäure durch Essigsäure die entsprechende Acetoxyverbindung XIV isolieren kann (Rsch./H/d).

Schliesslich lässt sich das aktivierte Proton am anellierten 3,5-Dioxopyrazolidinring leicht – wie zu erwarten war – durch einen Alkylrest ersetzen (Rsch./I/Methylierung zu XVI).

Zusammenfassend kann man sagen, dass zwei grundlegende Reaktionsarten des Azapropazons (Mi 85) beobachtet werden: die eine betrifft den anellierten 3,5-Dioxopyrazolidinring, die andere die 3-ständige Dimethylaminogruppe. Die so entstehenden Abbauprodukte zeigen keine nennenswerten antiphlogistischen Eigenschaften mehr. Für Mi 85 als Pharmakon ist besonders das abweichende Verhalten des pharmakologisch wichtigen 3,5-Dioxopyrazolidinringes, hier als anellierter Ring vorliegend, im Vergleich mit den sonstigen Eigenschaften dieses Ringsystems in anderen Verbindungen (z. B. im Phenylbutazon) von Interesse.

³⁾ Wie aus den Dünnschichtchromatogrammen zu ersehen ist, entstehen sowohl bei der sauren als auch bei der alkalischen Hydrolyse eine Anzahl gleicher Abbauprodukte. Die hier angeführten Verbindungen sind demnach die jeweiligen Hauptprodukte der betreffenden Hydrolyse.

Es liegt der Schluss nahe, die gute Verträglichkeit von Mi 85 bei der klinischen Anwendung mit seiner relativ leichten Abbaufähigkeit in Zusammenhang zu bringen.

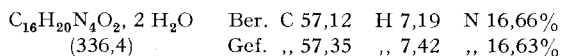
Experimenteller Teil

A. Allgemeines. – Alle *Smp.* wurden in einem Apparat nach TOTTOLI bestimmt und sind korrigiert.

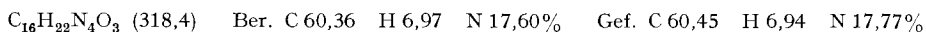
Dünnschichtchromatographie. Kieselgel-G-Platten. Laufmittelgemisch: Methylchlorid/Äthylacetat/Ameisensäure/Alkohol = 9:8:2:1 (Vol.). Sprühreagens: Gleiche Teile 1,25-proz. $K_3[Fe(CN)_6]$ -Lösung + 5-proz. $FeCl_3$ -Lösung (nur wenige Stunden haltbar). Blaue bzw. blaugüne Flecke.

B. Präparativer Teil

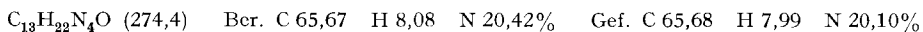
3-Dimethylamino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin-dihydrat (Mi 85 Di). 50 g 3-Dimethylamino-7-methyl-1,2,4-benzotriazin-1-oxid (*Smp.* 125–126°), hergestellt nach bekannten Methoden [2], in 75 ml Alkohol suspendiert, werden in Gegenwart von Pd/C-Katalysator hydriert. Nach der raschen Aufnahme von H_2 (2 Mol-Äqu.) wird der Katalysator abgesaugt. Dann destilliert man das Lösungsmittel unter Darüberleiten von Stickstoff rasch ab. Gegen Ende der Destillation werden ca. 200 ml absol. Xylol zugegeben, desgleichen eine Lösung von 11,5 g Na in 200 ml absol. Alkohol und 60 ml *n*-Propylmalonsäure-diäthylester. Nach 3 bis 4-stdg. Erhitzen des Gemisches im Bad von 130–140° wird die dunkelbraune zähe Masse in Wasser gelöst, von der organischen Phase getrennt und evtl. mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung fällt nach dem Ansäuern mit 2N HCl ein hell gefärbtes Rohprodukt aus, das nach dem Trocknen bei 110° mit etwas Aceton behandelt und darauf in 80-proz. Essigsäure in der Wärme gelöst und mit heissem Wasser bis zur eben beginnenden Kristallisation versetzt wird⁴). Fast farblose schwach gelbstichige Kristalle vom *Smp.* 247–248° (*Zers.*). Ausbeute: 59% d. Th.



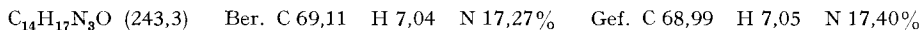
2-(α -Carboxyvaleryl)-3-dimethylamino-7-methyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (I). Eine Lösung von 1 g Mi 85 Di in 10 ml Ameisensäure wird drei Tage stehengelassen oder 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit lässt sich im DC keine Ausgangsverbindung mehr nachweisen. Daraufhin wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus Methyläthylketon umkristallisiert: Farblose Kristalle vom *Smp.* 161–162° (*Zers.*). Ausbeute: 89%.



3-Dimethylamino-7-methyl-2-valeryl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (II). 1 g I werden in 10 ml Xylol 3 Std. am Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum liefert der Rückstand aus Essigester schwach gelbstichige Kristalle vom *Smp.* 154–155° (*Zers.*). Ausbeute: 68%.



9-Methyl-2-propyl-1 (oder 3)-oxo-1H,2H-pyrazolo[2,1-a oder 1,2-a]-[1,2,4]-benzotriazin (III). Zu 1 g $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wird eine Suspension von 3 g Mi 85 (wasserfrei) in 100 ml absol. Tetrahydrofuran bei 60–70° langsam unter Rühren getropft, dann wird eine Stunde bei 80° Badtemp. weitergerührt. Dabei entweicht ständig Dimethylamin. Am Schluss wird ein Grossteil des Lösungsmittels abdestilliert und überschüssiges $LiAlH_4$ vorsichtig mit H_2O vernichtet. Nach dem Absaugen vom festen Rückstand und Extrahieren mit heissem Alkohol wird abgedampft und aus Alkohol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom *Smp.* 210–211° (*Zers.*). Ausbeute: 61%.



3-Dimethylamino-7-methyl-1,2,4-benzotriazin (IV). Zu einer Lösung von 2 g Mi 85 Di in 20 ml 1N NaOH wird unter Kühlen 1 ml 30-proz. Wasserstoffperoxidlösung getropft. Nach einem Tag

⁴) Aus Dimethylformamid umkristallisiert erhält man die kristallwasserfreie Form (= Mi 85).

Stehen ist im DC das Verschwinden von Mi 85 und das Auftreten von IV festzustellen. Aus Petrol-äther-Äther oder verd. Alkohol hellgelbe Kristalle vom Smp. 61–62°. Ausbeute: 78%.

$C_{10}H_{12}N_4$ (188,2) Ber. C 63,81 H 6,42 N 29,77% Gef. C 63,94 H 6,67 N 29,62%

2-(α -Carboxy- α -hydroxy-valeryl)-3-dimethylamino-7-methyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (V). Zu 3 g Mi 85 Di in 25 ml Eisessig wird 1 ml 30-proz. Wasserstoffperoxidlösung getropft. Nach 2 Std. Stehen wird abgedampft, der Rückstand in 2 N NaOH gelöst und die Lösung mit Essigester ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung werden nach dem Ansäuern mit 2 N HCl auf pH 5 bis 6 2,6 g eines kristallinen Niederschlages gefällt. Aus stark verdünntem Methanol farblose Kristalle vom Smp. 126–127° (KOFLER-Mikroskop). Ausbeute: 66%.

$C_{16}H_{22}N_4O_4$ (334,4) Ber. C 57,57 H 6,63 N 16,76% Gef. C 57,56 H 6,84 N 16,51%

3-Dimethylamino-2-(α -hydroxyvaleryl)-7-methyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (VI). Eine Lösung von 2 g V in 50 ml absol. Xylol wird 1 Std. unter Rückfluss gekocht, im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit wenig Essigester zur Kristallisation gebracht. Nach dem Herauslösen von unverändertem V mit einer 1 N $NaHCO_3$ -Lösung, wird aus Benzol und etwas Essigester umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Smp. 174–176°. Ausbeute: ca. 60%.

$C_{15}H_{22}N_4O_2$ (290,4) Ber. C 62,05 H 7,64 N 19,30% Gef. C 61,90 H 7,74 N 19,46%

3-Hydroxy-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (VII). 5 g Mi 85 Di werden in 50 ml 98-proz. Essigsäure 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen tritt Kristallisation ein (1,2 g). Nach dem Absaugen kann man durch Zugabe von 50 ml Wasser weitere 0,6 g des Reaktionsproduktes gewinnen. (Beim Versetzen mit weiteren 200 ml Wasser kristallisieren 0,4 g VIII aus.) Aus Eisessig lange farblose Nadeln vom Smp. 242–244°.

$C_{14}H_{15}N_3O_3$ (273,3) Ber. C 61,52 H 5,54 N 15,38% Gef. C 61,66 H 5,50 N 15,43%

3-Hydroxy-7-methyl-2-valeryl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (VIII). 5 g Mi 85 Di werden in 50 ml 94-proz. Essigsäure 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit ungefähr 150 ml Wasser verdünnt und in der Kälte kristallisieren gelassen: 2 g Rohprodukt; aus Essigester farblose Kristalle vom Smp. 176–178°.

$C_{13}H_{17}N_3O_2$ (247,3) Ber. C 63,14 H 6,33 N 16,99% Gef. C 62,94 H 7,07 N 16,80%

2-(α -Carboxyvaleryl)-3-hydroxy-7-methyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (IX). Eine Lösung von 10 g Mi 85 Di in 100 ml 2 N NaOH wird 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen der rotbraunen trüben Lösung wird mit Essigester ausgeschüttelt und die wässrige Phase zuerst bis ca. pH 5–6 mit 2 N HCl angesäuert. Dabei fällt nicht umgesetztes Mi 85 Di (2 g) aus, das abgesaugt wird. Aus dem Filtrat fallen dann bei pH 1–2 3 g IX aus. Die Lösung des Rohproduktes in siedendem Alkohol wird in der Wärme mit Wasser versetzt. Die dabei erhaltenen Kristalle werden nach gründlichem Trocknen aus Eisessig umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Smp. 193–194° (Zers.).

$C_{14}H_{17}N_3O_4$ (291,3) Ber. C 57,72 H 5,88 N 14,42% Gef. C 57,70 H 5,86 N 14,52%

7-Methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1,2,4-benzotriazin (X). Der bei der Darstellung von IX erhaltene Essigesterextrakt wird abgedampft. Der zähe Rückstand (0,8 g) wird mit wenig Alkohol zum Kristallisieren gebracht. Das abgesaugte Produkt ergibt aus Dioxan farblose Kristalle vom Smp. 256–258° (Zers.).

$C_8H_9N_3O$ (163,2) Ber. C 58,89 H 5,56 N 25,75% Gef. C 58,37 H 5,55 N 25,72%

3-Amino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XI). 4,5 g Mi 85 Di werden in 50 ml 10-proz. Ammoniaklösung 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Der mit 2 N HCl gefällte Niederschlag wird aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert (die Mutterlauge enthält noch viel nichtumgesetztes Mi 85). Farblose Kristalle vom Smp. 295° (unscharf, Zers.). Ausbeute: 53%.

$C_{14}H_{16}N_4O_2$ (272,3) Ber. C 61,75 H 5,92 N 20,57% Gef. C 61,84 H 6,12 N 20,63%

3-Hydrazino-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XII). 20 g Mi 85 Di werden in 300 ml Äthanol suspendiert und mit 3,6 g Hydrazinhydrat 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Der Eindampfrückstand wird aus Methanol umkristallisiert: 6,1 g XII in schönen farblosen Kristallen (aus der Mutterlauge gewinnt man noch weitere Fraktionen). Smp. 209–211° (Zers.).

$C_{14}H_{17}N_5O_2$ (287,3) Ber. C 58,52 H 5,96 N 24,37% Gef. C 58,58 H 5,94 N 24,00%

7-Methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XIII). 1 g Mi 85 Di löst man in einem Gemisch aus 10 ml Acetanhydrid + 10 ml Ameisensäureanhydrid und kocht 9 Std. unter Rückfluss. Der Eindampfrückstand wird in 1N NaOH gelöst, die Lösung filtriert und mit 2N HCl gefällt. Der Niederschlag ergibt aus Eisessig 0,2 g farblose Kristalle vom Smp. 262–264°.

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,3) Ber. C 65,35 H 5,87 N 16,22% Gef. C 65,61 H 6,05 N 16,20%

3-Acetoxy-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XIV). Eine Lösung von 2 g Mi 85 Di in 20 ml Acetanhydrid + 20 ml Eisessig wird 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen kristallisiert 1 g XIV aus. Aus Eisessig farblose Kristalle vom Smp. 275–277°.

$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,5) Ber. C 60,94 H 5,43 N 13,33% Gef. C 60,59 H 5,51 N 13,32%

3-Chlor-7-methyl-1,2-(n-propylmalonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XV). 27,3 g VII werden in 110 ml $POCl_3$ und 14 ml Dimethylanilin 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf zerkleinertes Eis gegossen, das feste Produkt abgesaugt und in siedendem Aceton vorgereinigt (wobei keine Lösung auftritt). Das so gewonnene Produkt (15,5 g) wird aus Dimethylformamid + wenig Aceton umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Smp. 215–217°.

$C_{14}H_{14}ClN_3O_2$ Ber. C 57,63 H 4,83 Cl 12,15 N 14,40%
(291,7) Gef. „ 57,77 „ 4,99 „ 12,15 „ 14,35%

3-Dimethylamino-7-methyl-1,2-(methyl-n-propyl-malonyl)-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazin (XVI). Eine Lösung von 2 g Mi 85 (kristallwasserfrei) in 15 ml Dimethylformamid und 15 ml Benzol wird langsam mit 0,5 g NaH (50-proz. Dispersion in Öl) in etwas Benzol versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird vorsichtig unter Rühren 1 ml Methyljodid zugetropft und 4 Std. bei ca. 70° Badtemp. weitergerührt. Dann wird vom ausgefallenen NaJ abgesaugt, das Filtrat im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 2N NaOH und Essigester ausgeschüttelt. Der Rückstand aus dem eingedampften Essigester ergibt aus Petroläther schwach gelbstichige Kristalle vom Smp. 94,5–95,5°. Ausbeute: 56%.

$C_{17}H_{22}N_4O_2$ (314,4) Ber. C 64,95 H 7,05 N 17,82% Gef. C 64,74 H 7,27 N 17,57%

Herrn Professor Dr. TH. WAGNER-JAUREGG danke ich herzlich für anregende Diskussionen. Bei der Ausführung der Versuche leisteten wertvolle Mitarbeit Frl. TH. SCHULTHESS, Herr M.-H. JECKER und Herr H.-R. OTT.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] I. MOLNAR, TH. WAGNER-JAUREGG, U. JAHN & G. MIXICH, U.S.-Patent 3349088 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 24. 10. 1967; Österr. Patent 258302, vom 27. 11. 1967; Schweizer Patentanmeldung v. 23. 10. 1963 u. a.; G. MIXICH, I. MOLNAR & TH. WAGNER-JAUREGG, Dtsch. Apoth.-Ztg. 107, 1503 (1967).
- [2] F. ARNDT, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 3522 (1913); F. J. WOLF, R. M. WILSON, K. PFISTER & M. TISHLER, J. Amer. chem. Soc. 76, 4611 (1954).
- [3] R. PFISTER, A. SALLMANN & W. HAMMERSCHMIDT, Schweiz. Patentanmeldungen Nr. 421132, 421990 und 421991 (1967).
- [4] W. AWE & H. J. KIENERT, Pharmaceut. Acta Helv., Festschrift Jakob Büchi, 1963, S. 71.