

Über Synthese spasmolytisch wirksamer Substanzen. XVII¹⁾

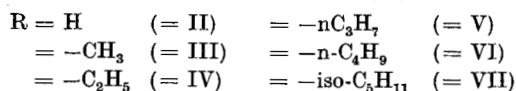
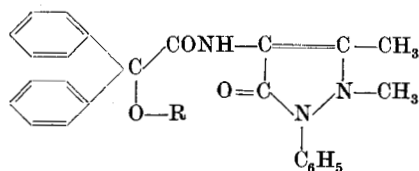
Synthese von Amid en zwischen Benzilsäurederivaten und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5)

Von JOSEF KLOSA

Inhaltsübersicht

Es wird die Synthese von 4-(Benzilsäure- und α -Alkoxybenzilsäure-amido)-1-phenyl-2,2-dimethylpyrazolon-(5) beschrieben.

Eine Anzahl von Benzilsäureamiden ist bereits beschrieben worden²⁾³⁾⁴⁾. Diese Amide zeichnen sich durch antikonvulsive⁵⁾⁶⁾ spasmolytische und analgetische³⁾ Eigenschaften aus. Bei diesem Stande der Technik war es interessant, entsprechend Benzilsäureamide aus Benzilsäuren und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) aufzubauen:



Wir führten die Synthese auf zwei Wegen durch:

a) α -Chlorbenzilsäurechlorid wurde mit 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) zum entsprechenden 4-(α -Chlorbenzilsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-(5) (I) umgesetzt, deren Chlorgruppe mit Wasser bzw. Alkoholen zu entsprechenden Amid en (II–V) hydrolysiert wurde.

¹⁾ XVI. Mitt.: J. prakt. Chem. **17**, 232 (1962).

²⁾ J. KRAPCHO, CH. F. TURK u. H. J. PRIBYL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3632 (1955).

³⁾ USA-Pat. 2733256.

⁴⁾ A. P. PHILLIPS, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1955 (1954).

⁵⁾ USA-Pat. 2764613.

⁶⁾ Öster. Pat. 165307.

b) Benzilsäure wurde mit 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) bei Gegenwart von Phosphoroxchlorid zur Umsetzung gebracht und das Reaktionsprodukt durch Umsatz mit Wasser oder entsprechenden Alkoholen direkt zu II—V umgesetzt.

Die zweite Methode b) hat größere Vorteile als die erstere. Nach der zweiten Methode gelangt man rasch zu den gewünschten Amiden.

Obwohl es bekannt ist, daß Ester und Amide der α -Äthoxy-benzilsäure eine hervorragende analgetische⁷⁻¹⁰⁾ und spasmolytische Wirksamkeit entfalten, hatte die pharmakologische Prüfung der dargestellten Körper ergeben, daß dieselben selbst bei 2000 mg/kg subcutan nicht toxisch sind. Sie entfalten jedoch keinerlei analgetische, spasmolytische oder anti-krampflösende Eigenschaften.

Beschreibung der Versuche

4-(α -Chlorbenzilsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (I)

26 g α -Chlorbenzilsäurechlorid¹¹⁾ wurden in 150 ml absolutem Benzol gelöst. In diese Lösung wurden unter Rühren bei 10–20°C tropfenweise innerhalb 30 Minuten 40 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) in etwa 150 ml absolutem Benzol zugetropft. Es fiel ein dicker, braunrot gefärbter Niederschlag aus. Nun wurde noch zwei Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt, wobei der Niederschlag körnig wurde. Nach Abkühlen auf 10°C und einigen Stunden Stehen wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und der Niederschlag bei 30–50°C zwei Stunden getrocknet. Daraufhin wurde der Niederschlag mit 100 ml eiskaltem Wasser fünf Minuten gerührt (zwecks Entfernung des salzsauren 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)), rasch abgesaugt und auf Ton getrocknet. Es wurde aus heißem, wasserfreiem Benzol und Zusatz von Petroläther umkristallisiert. Schmp.: 114–116°C. Ausbeute: 20 g.

$C_{25}H_{22}N_3ClO_2$ (431,6) ber.: C 69,60; H 5,10; N 9,14; Cl 8,23;
gef.: C 69,64; H 5,31; N 9,30; Cl 8,41.

4-(Benzilsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (II)

a) 10 g von I wurden mit 100 ml Wasser unter Rühren auf dem Wasserbade drei Stunden erhitzt. Es trat keine Lösung ein. Nach weiteren zwei Stunden Stehen wurden die Kristalle abgesaugt. Schmp.: 198–200°C aus heißem Methanol umkristallisiert farblose, derbe Kristalle. Schmp.: 208–210°C. Ausbeute: 85%.

Löslich in heißem Alkohol, unlöslich in Äther, schwer löslich in Benzol.

$C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413,2) ber.: C 72,64; H 5,56; N 10,16;
gef.: C 72,51; H 5,48; N 10,32.

b) 22,8 g Benzilsäure und 20,5 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethylamino-pyrazolon-(5) wurden miteinander verrieben. Daraufhin wurden 25 ml Phosphoroxchlorid zugesetzt und

⁷⁾ J. KLOSA, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **287**, 59 (1954).

⁸⁾ E. v. SKRAMLIK, J. inn. Med. u. Grenzgeb. **13**, 785 (1958).

⁹⁾ J. D. McCOLL u. N. W. RIECE, J. pharm. exp. Therapie **122**, 51 (1951).

¹⁰⁾ DEP 894846.

¹¹⁾ J. KLOSA u. G. DELMAR, J. prakt. Chem. **16**, 76 (1962).

alles auf 80 °C auf dem Wasserbade erwärmt. Es setzte unter Chlorwasserstoffentwicklung eine lebhafte Reaktion ein, und die Temperatur stieg auf 100 °C. Durch Einstellen des Kolbens in eine Wasserschale wurde die Temperatur so reguliert, daß diese nicht über 110 °C stieg. Die Masse färbte sich orange. Nachdem die Temperatur etwa 30 Minuten auf etwa 100 °C gehalten wurde, wurde abkühlen gelassen und die Masse in Wasser gegossen, wobei die Temperatur von 60–80 °C erreicht wurde. Nach Erkalten wurde der Kristallbrei abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Schmp.: 208–210 °C. Ausbeute etwa 18 g.

$C_{25}H_{23}N_3O_3$ (413,2) ber.: C 72,69; H 5,56; N 10,16;
gef.: C 72,70; H 5,49; N 10,25.

II wurde auch nach Verfahren b) erhalten, wenn von α, α -Diphenyl- α -chloroessigsäure ausgegangen wurde.

4-(α -Methoxybenzilsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (III)

a) 10 g I wurden mit etwa 60 ml Methanol (98proz.) drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wurde Methanol auf die Hälfte eingedampft. Rückstand mit Wasser verdünnt, wobei ein harziger Körper ausfiel. Dieser wurde mit warmem Aceton verrieben, farblose Kristalle. Schmp. 146–148 °C, aus Methanol Schmp.: 158–190 °C. Ausbeute 6 g.

$C_{26}H_{25}N_3O_3$ (427,3) ber.: C 73,07; H 5,84; N 9,83;
gef.: C 73,21; H 5,91; N 10,01.

b) 11 g Benzilsäure und 20 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) wurden miteinander verrieben, mit 8 ml Phosphoroxychlorid unter Rühren versetzt und wie bei IIa) erhitzt. Das Reaktionsgut wurde in etwa 100 ml Methanol eingegossen und alsogleich nach 30 Minuten unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Nach Erkalten wurde in Wasser gegossen. Der harzige Ausfall wurde mit Aceton verrieben und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 75%.

$C_{26}H_{25}N_3O_3$ (427,3) ber.: C 73,07; H 5,84; N 9,13;
gef.: C 73,01; H 6,00; N 9,67.

4-(α -Äthoxybenzilsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (IV)

Aus I und Äthanol analog IIa) sowie aus Benzilsäure und 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) analog IIb), in 80proz. Ausbeute. Schmp.: 172–175 °C, mit Kristallwasser bei Eingießen der alkoholischen Lösung in Wasser, Schmp.: 162–164 °C.

$C_{27}H_{27}N_3O_3$ (441,3) ber.: C 73,47; H 6,12; N 9,52;
gef.: C 73,21; H 6,00; N 9,80.

4-(α -n-Propoxybenzilsäureamido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)

Analog wie III, farblose, kugelige Kristalle. Schmp.: 155–157 °C. Ausbeute nach a) 60%, nach b) 80%.

$C_{28}H_{29}N_3O_3$ (455,3) ber.: C 73,84; H 6,37; N 9,23;
gef.: C 73,98; H 6,21; N 9,45.

4-(α -n-Butoxy-benzilsäure-amido)-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VI)

Analog wie III, Ausbeute nach a) = 50%, nach b) = 65%, Schmp.: 132–134 °C.

$C_{29}H_{31}N_3O_3$ (469,4) ber.: C 74,20; H 6,61; N 9,00;
gef.: C 74,04; H 6,54; N 9,21.

**4-(α -iso-Amyl-oxy-benzilsäureamido-)1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)
(VII)**

Analog III, Ausbeute nach a) = 45%, nach b) = 60%. Schmp.: 122–124 °C, farblose Nadeln.

$C_{30}H_{33}N_3O_3$ (483,4) ber.: N 8,69; gef.: N 8,80.

Berlin-Zehlendorf, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 12. November 1962.