

Oxokohlenstoffe und verwandte Verbindungen, 31 [1].

3-Antipyryl-4-hydroxy-cyclobutendion (Antipyrylsemiquadratsäure) und seine Derivate

Oxocarbons and Related Compounds, 31 [1]. 3-Antipyryl-4-hydroxy-cyclobutenedione (Antipyrylsemisquaric Acid) and its Derivatives

Arthur H. Schmidt, Jochen Kohler, Ramona Pretsch, Sarah von Freytag-Loringhoven und Peter R. Wiesert

Fachbereich Chemie und Biologie, Europa Fachhochschule Fresenius, Limburger Straße 2, D-65510 Idstein, Germany

Reprint requests to: Prof. Dr. Arthur H. Schmidt. Fax: +49 (0)6126-935210.
E-mail: schmidt@fh-fresenius.de

Z. Naturforsch. **2008**, 63b, 55–64; received July 10, 2007

Herrn Dr. Reinhard Lantzsch zum 65. Geburtstag gewidmet

Antipyrylsemisquaric chloride (**9**) has been prepared with excellent yield from antipyrylsemisquaric acid (**8**) and oxalic dichloride in the presence of dimethylformamide. Reaction of **9** with N and S nucleophiles afforded antipyrylsemisquaric acid derivatives, such as amides **12a–t**, **14a–e**, **15**, hydrazides **18a–e**, and thioesters **21a–i**.

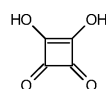
Key words: Cyclobutenediones, Semisquaric Acid Derivatives, Antipyrylsemisquaric Chloride, 2,3-Dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one, Antipyryne

Einführung

Unter den Variationen der Quadratsäure (**1**) [2] nimmt das 3-Hydroxy-3-cyclobuten-1,2-dion (Semiquadratsäure) (**2**) eine Sonderstellung ein: Es wurde in Form seines Natrium- und Kaliumsalzes aus Schimmelpilzen isoliert, die Mais befallen [3]. Ferner vermag **2** das Wachstum verschiedener Pflanzen zu beeinflussen und verfügt über phytotoxische Eigenschaften [4]. Für die Darstellung von **2** stehen mehrere Methoden zur Verfügung [5]; dabei zeichnen sich Mehrstufenverfahren, die von Quadratsäure (**1**) oder einfachen Quadratsäurederivaten ausgehen, durch hohe Leistungsfähigkeit und präparative Einfachheit aus [5b, d–f].

Cyclobutendione des Typs **3** stellen Derivate einer vinylogenen Carbonsäure dar und sind somit als Semiquadratsäure-Derivate aufzufassen, während die Cyclobutendione **4** als substituierte Semiquadratsäuren anzusehen sind. Ihre Derivate sind durch Formel **5** zu beschreiben.

Cyclobutendione **5** gewinnen wegen ihrer physiologischen Wirksamkeit zunehmend an Bedeutung [6]. So lassen Arylsemiquadratsäureamide **6** paralytische Wirkung erkennen [7].



1



2



3



4



5

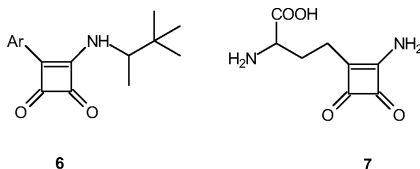
z. B.
a X = Hal
b X = OR
c X = NR₂

z. B.
a R = CH₃
b R = C₆H₅
c R =

z. B.
X, R wie vorstehend



Dem Semiquadratsäureamid **7** wird Wirkung gegen Migräne zugeschrieben [8]. Darüber hinaus wurde **7** wegen muskelentspannender Wirkung schutzrechtlich beansprucht [9]. Weiterhin sei erwähnt, dass Quadratsäuresalze von 4-Aminoantipyryn, 4-(Methylamino)-antipyryn und 4-(Dimethylamino)-antipyryn entzündungshemmend wirken, wobei die Wirkung der



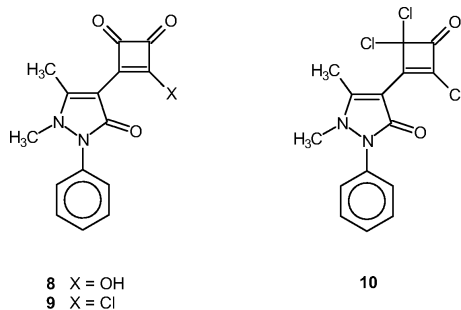
Salze höher liegt als die Summenwirkung der Einzelkomponenten [10]. Unter den Cyclobutendionen **4** und **5** sind die Phenylsemiquadratsäure (3-Hydroxy-4-phenyl-cyclobuten-1,2-dion) (**4b**) und deren Derivate eingehend untersucht worden [2c, e, g, k–n]. Demgegenüber liegen über heterocyclisch substituierte Semiquadratsäuren, bei denen der Vierling mit einem C-Atom des Heterocyclus verknüpft ist [11], nur wenige Untersuchungen vor. Die bisher bekannt gewordenen heterocyclisch substituierten Semiquadratsäuren **4c** weisen folgende Heterocyclen auf: Pyrrole [12], eine 5-Thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carbonsäure [13], trisubstituierte Pyrazolone [1, 2b, 14], disubstituierte Pyrazolone [15] und 3-Cyanfuran [16]. Wir berichten nachstehend über einen Vertreter des Verbindungstyps **4c**, die Antipyrylsemiquadratsäure (3-Antipyryl-4-hydroxy-cyclobutendion) [17], 3-Hydroxy-4-(2,3-dimethyl-1-phenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-cyclobuten-1,2-dion) (**8**) und ihre Derivate.

Ergebnisse und Diskussion

Antipyrylsemiquadratsäurechlorid

Die Darstellung von Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) erfolgt in bekannter Weise [2b, 14a] durch Einwirkung von Quadratsäure (**1**) auf Antipyrin. Die Methode wurde von uns [1] geringfügig verbessert und verallgemeinert. Ferner sicherten wir die Struktur von **8** in eindeutiger Weise spektroskopisch ab [1].

Es lag nahe, durch Einwirkung von Chlorierungsreagenzien auf **8** zum Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) vorzudringen, da dieses eine hohe Reakti-



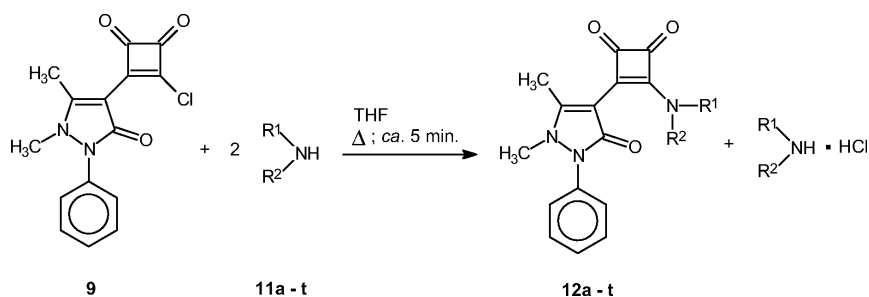
vität gegenüber Nucleophilen erwarten ließ. Die Verwendung von überschüssigem Thionylchlorid führte über eine Einfachchlorierung hinaus, und wir erhielten 3-Antipyryl-2,4,4-trichlorcyclobuten-1-on (**10**). Demgegenüber erwies sich der Einsatz von Oxalylchlorid in Gegenwart von Dimethylformamid (DMF) als erfolgreich. Auf diese Weise ist Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) in 96 % Rohausbeute erhältlich. Bei der Einwirkung von Wasser erleidet das Chlorid **9** leicht Hydrolyse unter Rückbildung von Antipyrylsemiquadratsäure (**8**). Beim Erhitzen von **9** in Alkoholen (Methanol, Ethanol) wurden überraschenderweise nicht die erwarteten Ester erhalten. Es erfolgte Hydrolyse, so dass nach Abziehen des Lösungsmittels Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) anfiel. Diese Beobachtung steht in Einklang mit dem Befund, wonach beim Versuch der Aufnahme eines ^{13}C NMR Spektrums von **9** in $[\text{D}_6]$ -DMSO ein Spektrum erhalten wurde, das sich identisch erwies mit dem von Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) [1]. Im EI-Massenspektrum von **9** erscheint der Molpeak [$m/z = 304$ (3 %); 302 (7 %)] mit geringer Intensität. Einmalige und zweimalige Abspaltung von CO lassen intensive Massenlinien bei $m/z = 274$ (22 %) und 246 (87 %) erscheinen.

Antipyrylsemiquadratsäureamide

Aufgrund der Beobachtung, dass Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) in Alkoholen leicht zu Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) hydrolysiert, führten wir die Umsetzung von **9** mit Aminen in THF durch. Dazu wurden **9** und das entsprechende Amin **11** im molekularen Verhältnis 1 : 2 in THF eingetragen und die Suspension *ca.* 5 min zum Rückfluss erhitzt. Beim Abziehen des Solvens fielen die Amide **12** als Feststoffe an. Das Reaktionsgeschehen wird durch Schema 1 beschrieben.

Die Eigenschaften der Antipyrylsemiquadratsäureamide **12a–t** sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Sie repräsentieren eine Auswahl [18] der von uns dargestellten Vertreter des Verbindungstyps **12**.

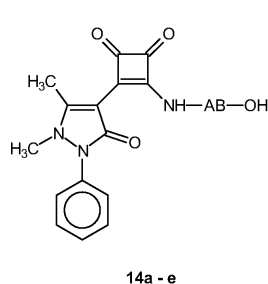
Wir erkundeten sodann die Umsetzung von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) mit bifunktionellen Aminen. Bei der Einwirkung von 2-Aminoethanol (**13a**) auf **9** erhielten wir weiße Kristalle, die sich als das Semiquadratsäureamid **14a** erwiesen. Strukturbeweisend ist das IR-Spektrum, in dem eine OH-Absorptionsbande bei $\nu = 3385\text{ cm}^{-1}$ auftritt. Der Einsatz weiterer Aminoalkohole **13b–e** verlief analog und führte zu den Antipyrylquadratsäureamiden **14b–e**, deren Eigenschaften in Tabelle 1 beschrieben sind.



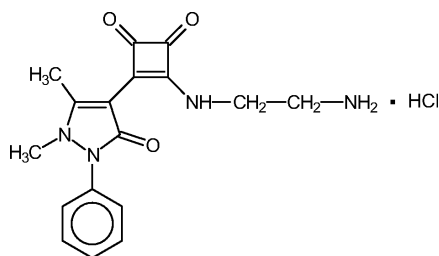
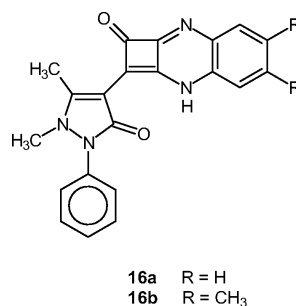
11, 12	R ¹	R ²	11, 12	R ¹	R ²
a	H	H	k	H	3-CH ₃ OC ₆ H ₄
b	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	l	H	3-ClC ₆ H ₄
c	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CH ₂	m	H	4-ClC ₆ H ₄
d	H	C ₆ H ₅ CH ₂	n	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄
e	H	C ₆ H ₅	o	H	2-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄
f	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	p^a	CH ₃	CH ₃
g	H	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	q	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
h	H	2-HOC ₆ H ₄	r	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂
i	H	3-HOC ₆ H ₄	s	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂
j	H	4-HOC ₆ H ₄	t	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂	

^a dargestellt durch Umsetzung von **9** mit *N,N*-Dimethyl-trimethylsilylamin.

Schema 1.



14	AB
a	CH ₃ CH ₂
b	CH ₂ CH ₂ CH ₂
c	CH ₂ -CH CH ₃
d	CH-CH ₂ CH ₂ -CH ₃
e	CH ₂ -CH C ₆ H ₅



Für die Umsetzung von **9** mit 1,2-Diaminoethan war die Bildung mehrerer Produkte in Betracht zu ziehen. Die Edukte reagierten im molekularen Verhältnis 1 : 1, wobei das Semiquadratsäureamid **15** in Form seines Hydrochlorids erhalten wurde.

Einen hiervon abweichenden Reaktionsverlauf verzeichneten wir bei der Umsetzung mit *o*-Phenylendiamin. Unter Abspaltung von HCl und H₂O erfolgte Ringschluss unter Bildung des Chinoxalins **16a**.

In gleicher Weise verlief die Umsetzung mit 4,5-Dimethyl-*o*-phenylendiamin und lieferte **16b**.

Ein vergleichbarer Ringschluss wurde bereits bei der Umsetzung von Phenylsemiquadratsäurechlorid mit *o*-Phenylendiaminen beobachtet [19].

Eigenschaften der Antipyrylsemiquadratsäureamide

Die Antipyrylsemiquadratsäureamide **12** und **14** sind hellgelbe bis gelbe Feststoffe; nur **14a, c, d** erwiesen sich als farblos. Die sekundären Antipyrylsemiquadratsäureamide schmelzen – mit Ausnahme von **12c** – im Bereich 200 °C bis ca. 310 °C, während die Schmelzpunkte der tertiären Vertreter – mit Ausnahme von **12r** – erwartungsgemäß deutlich niedriger liegen (unter 200 °C). Die sekundären Amide sind stark polar und wurden zur Reinigung bevorzugt aus *n*-Butanol umkristallisiert, während sich die tertiären Amide aus Ethanol umkristallisieren ließen. In den IR-

Tabelle 1. Antipyrilsemiquadratsäureamide **12a–t** und **14a–e**.

	Ausb. (%) (umkrist. aus)	Schmp. (°C)	IR-Daten (C=O Vierring, ν in cm^{-1})	Elementaranalysen (%)
12a	47 (EtOH)	246–247	1770, 1700	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (283.3): ber. C 63.60 H 4.63 N 14.83 gef. C 63.72 H 5.10 N 14.59
12b^a	32 (EtOH)	201–203	1770, 1695	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (325.4): ber. C 66.45 H 5.89 N 12.91 gef. C 66.56 H 6.01 N 12.78
12c	48 (EtOH)	113–114	1770, 1695	$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$ (451.6): ber. C 71.81 H 8.26 N 9.30 gef. C 71.63 H 8.47 N 9.16
12d	67 (EtOH)	223–224	1765, 1690	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (373.4): ber. C 70.56 H 5.13 N 11.25 gef. C 70.59 H 5.08 N 11.13
12e^b	57 (BuOH)	268–269	1770, 1700	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (359.4): ber. C 70.18 H 4.77 N 11.69 gef. C 70.23 H 4.86 N 11.74
12f	52 (BuOH)	257–258	1765, 1700	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (373.4): ber. C 70.56 H 5.13 N 11.25 gef. C 71.06 H 5.14 N 11.30
12g	50 (BuOH)	266–267	1765, 1695	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (387.4): ber. C 71.30 H 5.46 N 10.85 gef. C 71.53 H 5.50 N 10.92
12h	31 (Ethylenglykol- monomethylether)	297–299 (Zers.)	1765, 1700	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (375.4): ber. C 67.19 H 4.56 N 11.19 gef. C 67.18 H 4.65 N 11.16
12i	33 (Ethylenglykol- monomethylether)	326–328 (Zers.)	1765, 1690	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (375.4): ber. C 67.19 H 4.56 N 11.19 gef. C 67.20 H 4.36 N 11.14
12j^c	44 (BuOH)	314–316	1765, 1690	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (375.4): ber. C 67.19 H 4.56 N 11.19 gef. C 67.16 H 4.66 N 11.05
12k	34 (BuOH)	264–265	1765, 1695	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (389.4): ber. C 67.86 H 4.92 N 10.79 gef. C 67.91 H 4.95 N 10.82
12l	35 (BuOH)	264–265 (Zers.)	1765, 1695	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (393.8): ber. C 64.05 H 4.09 N 10.67 gef. C 64.04 H 4.08 N 10.71
12m^d	44 (BuOH)	245–246	1765, 1700	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (393.8): ber. C 64.05 H 4.09 N 10.67 gef. C 64.07 H 4.06 N 10.73
12n	84 (BuOH)	284–285 (Zers.)	1770, 1710	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (404.4): ber. C 62.37 H 3.99 N 13.85 gef. C 62.16 H 4.22 N 13.98
12o	61 (BuOH)	210–212 (Zers.)	1770, 1705	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (387.4): ber. C 71.30 H 5.46 N 10.85 gef. C 71.32 H 5.41 N 10.79
12p	39 (BuOH)	218–220	1770, 1710	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (311.5): ber. C 65.58 H 5.50 N 13.50 gef. C 65.50 H 5.48 N 13.30
12q^e	28 (EtOH)	167–168	1770, 1715	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (339.4): ber. C 67.24 H 6.24 N 12.38 gef. C 67.35 H 6.25 N 12.26
12r	42 (EtOH)	231–234	1765, 1710	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (463.5): ber. C 75.14 H 5.44 N 9.07 gef. C 75.26 H 5.33 N 9.14
12s	33 (EtOH)	181–182	1760, 1710	$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (387.4): ber. C 71.30 H 5.46 N 10.85 gef. C 71.28 H 5.21 N 10.74
12t	38 (EtOH)	186–188	1765, 1700	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (351.4): ber. C 68.36 H 6.02 N 11.96 gef. C 68.47 H 6.01 N 12.00
14a^f	58 (EtOH)	243–244 (Zers.)	1775, 1705	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (372.3): ber. C 62.38 H 5.23 N 12.84 gef. C 62.41 H 5.80 N 12.95
14b^g	65 (BuOH)	207–209 (Zers.)	1775, 1700	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (341.4): ber. C 63.33 H 5.61 N 12.31 gef. C 62.86 H 5.43 N 12.96
14c^h	37 (BuOH)	211–213 (Zers.)	1775, 1705	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ (341.4): ber. C 63.33 H 5.61 N 12.31 gef. C 62.93 H 4.99 N 11.90
14d	11 (BuOH)	221–223 (Zers.)	1775, 1705	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (355.4): ber. C 64.21 H 5.96 N 11.82 gef. C 64.26 H 5.70 N 11.79
14eⁱ	53 (EtOH)	216–218 (Zers.)	1775, 1705	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (351.4): ber. C 68.47 H 5.25 N 10.42 gef. C 67.97 H 5.57 N 10.31

^a MS (EI): m/z (%) = 325 (100) $[\text{M}]^+$, 297 (46), 269 (29), 240 (43), 226 (77), 212 (13), 183 (42), 107 (33), 93 (11), 55 (67); ^b MS (EI): m/z (%) = 359 (100) $[\text{M}]^+$, 331 (20), 304 (19), 274 (16), 239 (42), 211 (33), 183 (34), 77 (11); ¹H-NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 2.83 (s, CH_3), 3.37 (s, CH_3), 7.38–7.62 (m, 10 H, Ar-H), 12.18 (1H, NH); ^c MS (EI): m/z (%) = 375 (100) $[\text{M}]^+$, 320 (16), 290 (14), 254 (99), 227 (13), 211 (31), 199 (93), 183 (23), 119 (34), 109 (99); ^d MS (EI): m/z (%) = 393 (100) $[\text{M}]^+$, 365 (20), 331 (56), 308 (16), 272 (64), 211 (41), 183 (32), 109 (12); ^e MS (EI): m/z (%) = 339 (100) $[\text{M}-1]^+$, 283 (100), 253 (8), 212 (6), 135 (21), 107 (19); ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2 x CH_3), 2.74 (s, 3H, CH_3), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 4H, 2 x CH_2), 3.21 (s, 3H, CH_3), 7.24 (m, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 2H, Ar-H); ¹³C-NMR (CDCl_3): δ = 11.67, 13.44, 34.96, 42.92, 102.37, 124.90, 127.60, 129.20, 134.79, 153.23, 162.96, 171.78, 196.92, 209.70, ein C-quart wird nicht angezeigt; ^f MS (FD): m/z (%) = 327 (100) $[\text{M}]^+$; ^g MS (FD): m/z (%) = 341 (100) $[\text{M}]^+$; ^h MS (FD): m/z (%) = 341 (100) $[\text{M}]^+$; ⁱ MS (FD): m/z (%) = 403 (100) $[\text{M}]^+$.

Spektren aller Antipyrilsemiquadratsäureamide treten im Bereich $\nu = 1770\text{--}1695\text{ cm}^{-1}$ zwei sehr starke Banden auf, die den Vierring-Carbonylgruppen zuzuordnen sind. Ferner erscheint im Bereich $\nu = 1600\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ eine breite Absorptionsbande, die mehrere Spitzen aufweisen kann. Von den Amiden **12e**, **m**, **g** wurden repräsentativ ^1H -NMR-Spektren aufgenommen. Die beobachteten Signale (siehe Experimenteller Teil) stehen in Einklang mit den vorgegebenen Strukturen. In den FD-Massenspektren tritt in allen Fällen der Molpeak mit 100 % Intensität auf. Das EI-Massenspektrum von **12b** lässt den Molpeak bei $m/z = 325$ erkennen sowie zwei Massenlinien bei $m/z = 297$ und 269, die auf die einmalige bzw. zweimalige Abspaltung von CO aus dem Molekulation zurückzuführen sind.

Antipyrilsemiquadratsäurehydrazide

Über Quadratsäuremonohydrazide und Quadratsäuredihydrazide liegt ein umfangreiches Erfahrungsmaterial vor [20]. Ebenso wurde über Phenylsemiquadratsäurehydrazide [2c,e] und Semiquadratsäurehydrazide [21] berichtet. Zu ihrer Darstellung wurden durchweg die entsprechenden Ester als Ausgangsmaterialien herangezogen. Die problemlose Darstellung von Antipyrilsemiquadratsäureamiden ausgehend von Semiquadratsäurechlorid **9** legte es nahe, diese Me-

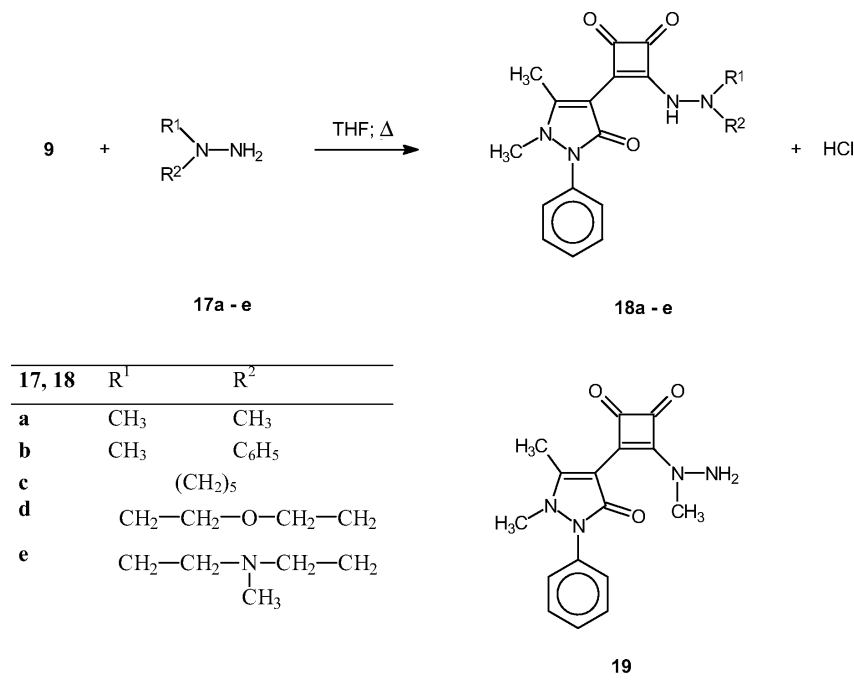
thode zur Darstellung von Antipyrilsemiquadratsäurehydraziden zu erproben.

Beim Erhitzen einer Suspension von Antipyrilsemiquadratsäurechlorid (**9**) in THF mit Hydrazinhydrat erhielten wir jedoch nur Antipyrilsemiquadratsäure (**8**). Zum gleichen Ergebnis kamen wir beim Einsatz von Hydrazinhydrochlorid. Demgegenüber ließen sich *N,N*-disubstituierte Hydrazine **17** mit Antipyrilsemiquadratsäurechlorid (**9**) problemlos in die erwarteten Hydrazide **18** überführen. Das Reaktionsgeschehen ist in Schema 2 aufgezeigt. Die Eigenschaften der erhaltenen Semiquadratsäurehydrazide **18** sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die Einwirkung von Methylhydrazin auf **9** in THF lieferte ebenfalls ein Antipyrilsemiquadratsäurehydrazid. Aufgrund des Auftretens eines Signals für eine NH_2 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum ist diesem die Struktur des Antipyrilsemiquadratsäure-*N*¹-methylhydrazids (**19**) zuzuordnen. Ein Angriff auf das N-1 des Methylhydrazins wurde bereits bei der Umsetzung von Quadratsäurediethylester mit Methylhydrazin beobachtet [20a].

Antipyrilsemiquadratsäurethioester

Wie eingangs gezeigt, war es uns nicht gelungen, Antipyrilsemiquadratsäureester durch Erhitzen von **9** mit Alkoholen zugänglich zu machen. Es stellte sich



Schema 2.

Tabelle 2. Antipyrylsemiquadratsäurehydrazide **18a–e**.

	Ausb. (%) (umkrist. aus)	Schmp. (°C)	IR-Daten (C=O Vierring, ν in cm^{-1})	Elementaranalysen (%)
18a^a	31 (EtOH)	190–192	1775, 1710	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ (326.4): ber. C 62.57 H 5.56 N 17.17 gef. C 62.49 H 5.57 N 17.01
18b^b	41 (BuOH)	224–226	1770, 1710	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ (388.4): ber. C 68.03 H 5.19 N 14.42 gef. C 67.94 H 5.26 N 14.32
18c^c	35 (EtOH)	223–224	1765, 1705	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ (366.4): ber. C 65.56 H 6.05 N 15.29 gef. C 65.71 H 6.26 N 15.36
18d	30 (EtOH)	234–235	1765, 1705	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$ (368.4): ber. C 61.95 H 5.47 N 15.21 gef. C 62.06 H 5.24 N 15.26
18e	39 (EtOH)	239–240 (Zers.)	1765, 1705	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$ (381.4): ber. C 62.98 H 6.08 N 18.36 gef. C 62.99 H 6.05 N 18.38

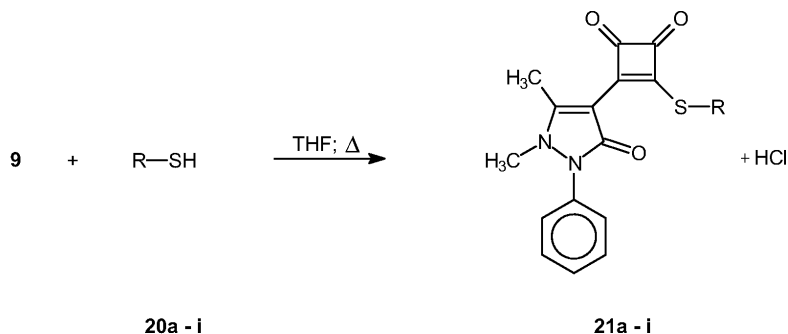
^a MS (FD): m/z (%) = 326 (100) $[\text{M}]^+$; ^b MS (FD): m/z (%) = 388 (100) $[\text{M}]^+$; ^c MS (EI): m/z (%) = 366 (100) $[\text{M}]^+$, 353 (60), 226 (60), 107 (17); ¹H-NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 1.34 (m, 2H, CH_2), 1.56 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.74 (m, 4H, 2 x CH_2), 2.78 (s, 3H, CH_3), 7.39–7.58 (m, 5 H, Ar-H), 10.35 (1H, NH).

daher die Frage, ob bei Einwirkung von Mercaptanen auf **9** die entsprechenden Thioester anfallen würden – zumal es auf diese Weise gelungen war, Thioester der Quadratsäure [22], der Phenylsemiquadratsäure [22b, 23] und der Semiquadratsäure [5d] darzustellen.

Beim Erhitzen einer Suspension von **9** mit der doppelt molekularen Menge *n*-Propanthiol (**20a**) in THF fielen nach Aufarbeitung gelbe, glänzende Nadeln an,

die sich als Antipyrylsemiquadratsäure-*n*-propylthioester (**21a**) erwiesen. Das Verfahren ließ sich problemlos auf weitere Mercaptane und auch auf Thiophenole ausdehnen, wie Schema 3 zeigt. Die Eigenschaften der dargestellten Antipyrylsemiquadratsäurethioester **21a–i** sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) hohe Reaktivität gegenüber Nucleophilen besitzt und einen einfachen Zugang



20, 21	R	20, 21	R
a	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	f	C_6H_5
b	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$	g	$4-\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$
c	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$	h	$3,5-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$
d	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	i	$4-\text{FC}_6\text{H}_4$
e			

Schema 3.

Tabelle 3. Antipyrylsemiquadratsäurethioester **21a–i**.

	Ausb. (%) (umkrist. aus)	Schmp. (°C)	IR-Daten (C=O Vierring, ν in cm^{-1})	Elementaranalysen (%)
21a	40 (BuOH)	150 – 152	1762, 1723	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (342.4): ber. C 63.14 H 5.30 N 8.18 gef. C 62.98 H 5.43 N 8.26
21b	67 (BuOH)	191 – 193	1760, 1724	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (356.4): ber. C 64.02 H 5.66 N 7.86 S 8.99 gef. C 64.14 H 5.82 N 7.86 S 8.80
21c^a	35 (BuOH)	164 – 166	1760, 1725	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (356.4): ber. C 64.02 H 5.66 N 7.86 gef. C 64.03 H 5.68 N 7.71
21d	66 (BuOH)	222 – 223 (Zers.)	1760, 1720	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (390.5): ber. C 67.68 H 4.65 N 7.17 gef. C 67.70 H 4.69 N 7.18
21e^b	59 (BuOH)	174 – 176 (Zers.)	1765, 1725	$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (380.4): ber. C 63.15 H 4.24 N 7.36 gef. C 63.11 H 4.24 N 7.35
21f^c	80 (BuOH)	248 – 251 (Zers.)	1770, 1735	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (376.4): ber. C 67.01 H 4.28 N 7.44 gef. C 67.03 H 4.16 N 7.45
21g	70 (BuOH)	228 – 230 (Zers.)	1770, 1730	$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (390.5): ber. C 67.68 H 4.65 N 7.17 gef. C 67.67 H 4.36 N 7.08
21h	57 (BuOH)	215 – 217 (Zers.)	1770, 1735	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (404.5): ber. C 68.30 H 4.98 N 6.93 gef. C 68.04 H 5.19 N 7.28
21i	48 (BuOH)	224 – 226 (Zers.)	1765, 1730	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ (394.4): ber. C 63.95 H 3.83 N 7.10 gef. C 63.86 H 3.88 N 7.00

^a MS (FD): m/z (%) = 356 (100) $[\text{M}]^+$; ^b MS (FD): m/z (%) = 380 (100) $[\text{M}]^+$; ^c MS (FD): m/z (%) = 376 (100) $[\text{M}]^+$.

zu einer Vielzahl von Antipyrylsemiquadratsäure-Derivaten eröffnet. Die Verknüpfung der Cyclobutendion-Einheit mit Antipyrin, dessen Derivate antipyretische und analgetische Eigenschaften aufweisen und pharmazeutisch anerkannte Wirkstoffe darstellen [24], verdient besondere Beachtung unter dem Aspekt synergistischer Effekte. Dies sollte insbesondere für Antipyrylsemiquadratsäureamide gelten. Ihre pharmakologische Wirksamkeit wird gegenwärtig getestet.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Schmelzpunkte (unkorrigiert): Kupferblock. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrograph 1310. NMR-Spektren (falls nicht anders angegeben): Bruker AM 400 (400 MHz; ^{13}C : 100.6 MHz), Tetramethylsilan als interner Standard. Massenspektren: Varian MAT CH 7A (Ionisierungsenergie 70 eV). Elementaranalysen wurden am Institut für Organische Chemie der Universität Mainz durchgeführt.

Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (3-Antipyryl-4-chlorcyclobutendion; 3-Chlor-4-(2,3-dimethyl-1-phenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-cyclobuten-1,2-dion) (9)

Eine Lösung von Oxalylchlorid (5.69 g, 44.83 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) wurde magnetisch gerührt, mit Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) (10.11 g, 35.56 mmol) versetzt und sodann DMF (15 Tropfen) hinzugefügt. Es wurde 15 min unter Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension in eine gelbe Lösung überging. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Petrolether ge-

waschen und im Vakuum von anhaftendem Solvens befreit. Gelbe Kristalle. Ausb.: 10.33 g (96 %). Schmp.: 192 – 194 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 1778, 1774 (C=O), 1675 (C=O), 1530, 1475, 700 cm^{-1} . – Bei Lösung in $[\text{D}_6]$ -DMSO erfolgt offensichtlich Hydrolyse von **9** zu **8**. – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 2.70 (s, 3H, CH_3), 3.39 (s, 3H, CH_3), 7.50 – 7.53 (m, 2H, Ar-H), 7.60 – 7.63 (m, 3H, Ar-H). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ -DMSO): δ = 12.25, 33.71, 98.62, 128.28, 129.80, 130.57, 130.86, 147.35, 161.07, 169.08, 191.90, 193.08. – MS (EI): m/z (%) = 304 (3), 302 (7) $[\text{M}]^+$, 276 (11), 274 (22), 248 (29), 247 (14), 246 (87), 77 (44), 56 (100). – $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (302.7): ber. C 59.52, H 3.66, N 9.25; gef. C 59.56, H 3.69, N 9.34.

3-Antipyryl-2,4,4-trichlor-2-cyclobuten-1-on (2,4,4-Trichlor-(2,3-dimethyl-1-phenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-cyclobuten-1-on) (10)

Eine Lösung von Antipyrylsemiquadratsäure (**8**) (3.00 g, 10.55 mmol) in Benzol (120 mL) wurde unter Rühren mit Thionylchlorid (47.6 g, 400 mmol) und 6 Tropfen DMF versetzt. Beim Erhitzen zum Rückfluss nahm die Lösung zunächst eine gelbe und dann eine rote Farbe an. Nach 20 min wurden das Benzol und Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Es blieb ein rot-braunes Öl zurück. Dieses wurde mit wenig Ethylacetat versetzt und im Eisbad abgekühlt. Beim Kratzen mit einem Glasstab erfolgte Kristallisation. Die beigen Kristalle wurden aus Ethylacetat umkristallisiert, abgetrennt und mit Diethylether gewaschen. Farblose Kristalle. Ausb.: 2.0 g (63 %). Schmp.: 167 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 1770, 1670, 1600, 1480, 1450 cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, CH_3), 7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.36 (m,

¹H, Ar-H), 7.45 (m, 2H, Ar-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.90, 34.45, 91.45, 95.43, 126.05, 128.52, 129.54, 133.03, 140.33, 153.03, 157.00, 162.08, 177.83. – MS (EI): m/z (%) = 360 (2), 358 (8), 356 (9) [M]⁺, 324 (36), 322 (9), 321 (55), 295 (27), 293 (41), 279 (21), 278 (5), 277 (34), 124 (11). – C₁₅H₁₁Cl₃N₂O₂ (357.6): ber. C 50.33, H 3.08, N 7.83; gef. C 50.29, H 3.05, N 7.84.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Antipyrylsemiquadratsäureamide 12 und 14

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (1.86 g, 6.14 mmol) in THF (60 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit zwei Äquivalenten eines Amins (12.28 mmol) versetzt. Es wurde *ca.* 5 min (maximal 10 min.) unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde zweimal aus einem geeigneten Solvens (siehe Tab. 1) – einmal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle – umkristallisiert. Die Ausbeuteangaben (siehe Tab. 1) beziehen sich auf analysenreine Produkte.

Antipyrylsemiquadratsäure-N,N-dimethylamid (12p)

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (1.78 g, 5.85 mmol) in THF (100 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit *N,N*-Dimethyl-trimethylsilylamin (0.67 g, 5.7 mmol) versetzt. Es wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde zweimal aus BuOH – einmal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle – umkristallisiert. Charakteristika siehe Tab. 1.

Antipyrylsemiquadratsäure-N-(2-aminoethyl)-amid · Hydrochlorid (15)

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (3.81 g, 12.59 mmol) in THF (60 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit 1,2-Diaminoethan (0.37 g, 6.16 mmol) versetzt. Es wurde 5 min unter Rückfluss erhitzt. Sodann wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der erhaltene Feststoff mit DMF ausgekocht. Gelbes Pulver. Ausb.: 2.10 g (94 %). Schmp.: ab 258 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 1778, 1708 cm⁻¹. – C₁₇H₁₉ClN₄O₃ (362.8): ber. C 56.28, H 5.28, N 15.44; gef. C 56.08, H 5.37, N 15.26.

1-Antipyryl-2,8-dihydro-cyclobuta[b]chinoxalin-2-on (16a)

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (1.40 g, 4.62 mmol) in THF (80 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit *o*-Phenylendiamin (1.38 g, 12.76 mmol) versetzt. Es wurde 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension nahm dabei eine rote Farbe an. Nach Abkühlen wurde der Niederschlag abgetrennt und aus DMF umkristallisiert. Orange Fasern. Ausb.: 0.66 g (40 %). Schmp.: 277–279 °C

(Zers.). – IR (KBr): ν = 3325 (NH), 3070 (CH), 1780 (C=O), 1674, 1634, 1440 cm⁻¹. – MS (FD): m/z (%) = 356 (100) [M]⁺. – C₂₁H₁₆N₄O₂ (356.4): ber. C 70.78, H 4.53, N 15.72; gef. C 70.22, H 4.85, N 15.75.

1-Antipyryl-2,8-dihydro-5,6-dimethyl-cyclobuta[b]chinoxalin-2-on (16b)

Darstellung wie voranstehend. Oranger Feststoff. Ausb.: 0.98 g (55 %). Schmp.: ab 277 °C (Zers.). – IR (KBr): ν = 3305 (NH), 1765 (C=O), 1672, 1646, 1496, 1445 cm⁻¹. – MS (FD): m/z (%) = 384 (100) [M]⁺. – C₂₃H₂₀N₄O₂ (384.4): ber. C 71.86, H 5.24, N 14.57; gef. C 71.82, H 5.27, N 14.50.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Antipyrylsemiquadratsäurehydrazide 18

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (1.65 g, 5.45 mmol) in THF (80 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit zwei Äquivalenten eines Hydrazins **17a–e** (10.90 mmol) versetzt. Es wurde 5 min unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der erhaltene Feststoff wurde zweimal aus einem geeigneten Solvens (siehe Tab. 2) – einmal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle – umkristallisiert. Die Ausbeuteangaben (siehe Tab. 2) beziehen sich auf analysenreine Produkte.

Antipyrylsemiquadratsäure-N¹-methylhydrazid (19)

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (2.82 g, 9.32 mmol) in THF (140 mL) wurde unter magnetischem Rühren mit Methylhydrazin (1.00 g, 21.71 mmol) versetzt. Es wurde 10 min unter Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension in eine Lösung überging. Danach wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und der erhaltene Feststoff zweimal – einmal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle – umkristallisiert. Gelbe, metallisch glänzende Nadeln. Ausb.: 1.03 g (36 %). Schmp.: ab 216–219 °C. – IR (KBr): ν = 3265, 3130, 1765, 1710, 1620, 1590, 1520, 1435, 1080 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃; 250.13 MHz): δ = 2.55 (s, 3H, CH₃), 3.28 (s, 3H, CH₃), 3.54 (s, 3H, CH₃), 5.98 (s, 2H, NH₂), 7.28–7.53 (m, 5H, CH_{arom}). – ¹³C-NMR (CDCl₃; 62.90 MHz): δ = 13.31, 34.43, 41.92, 98.66, 126.11, 128.60, 129.58, 133.51, 152.53, 154.73, 162.86, 178.42, 186.95, 189.37. – MS (EI): m/z (%) = 312 (100) [M]⁺, 283 (26), 268 (15), 255 (17), 240 (73), 121 (50), 106 (14). – C₁₆H₁₆N₄O₃ (312.3): ber. C 61.53, H 5.16, N 17.94; gef. C 61.69, H 5.08, N 17.97.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Antipyrylsemiquadratsäurethioester 21

Eine Suspension von Antipyrylsemiquadratsäurechlorid (**9**) (1.65 g, 5.45 mmol) in THF (60 mL) wurde unter ma-

gnetischem Rühren mit zwei Äquivalenten eines Thiols bzw. Thiophenols **20a–i** (10.90 mmol) versetzt. Es wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt, wobei die Suspension in eine gelbe Lösung überging. Beim Einengen am Rotationsverdampfer

fielen gelbe Kristalle aus. Diese wurden zweimal aus einem geeigneten Solvens (siehe Tab. 3) – einmal unter Zuhilfenahme von Aktivkohle – umkristallisiert. Die Ausbeuteangaben (siehe Tab. 3) beziehen sich auf analysenreine Produkte.

- [1] 30. Mitteilung: A. H. Schmidt, T. Schreck, R. Röt, S. v. Freytag-Loringhoven, *Z. Naturforsch.* **2006**, *61b*, 311–319.
- [2] Übersichtsarbeiten, die die Quadratsäure und deren Umfeld (Cyclobutendione, Oxokohlenstoffe) zum Gegenstand haben:
 - a) G. Maahs, P. Hegenberg, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 927–931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 888–891;
 - b) H. E. Sprenger, W. Ziegenbein, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 541–546; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 530–535;
 - c) W. Ried, A. H. Schmidt, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 1048–1060; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 997–1009;
 - d) A. H. Schmidt, W. Ried, *Synthesis* **1978**, 1–22;
 - e) H. Knorr, W. Ried, *Synthesis* **1978**, 649–666;
 - f) A. H. Schmidt, W. Ried, *Synthesis* **1978**, 869–880;
 - g) *Oxocarbons* (Hrsg.: R. West), Academic Press, New York, **1980**;
 - h) A. H. Schmidt, *Synthesis* **1980**, 961–994;
 - i) A. H. Schmidt, *Chemie in unserer Zeit* **1982**, *16*, 57–67;
 - j) A. H. Schmidt, *Janssen Chimica Acta* **1986**, *4*, 3–28;
 - k) G. Seitz, P. Imming, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1227–1260;
 - l) H. Frauenrath in *Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E 15.2 (Hrsg.: H. Kropf, E. Schaumann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1993**, S. 1383–1598;
 - m) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, H. Butenschön, G. Seitz, P. Imming in *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*, Vol. E 17f (Hrsg.: A. de Meijere), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1997**, Kap. 9, S. 951–971;
 - n) A. Mukkanti, M. Periasamy, *Arkivoc* **2005**, *6*, 48–77.
- [3] a) R. J. Cole, J. W. Kirksey, H. G. Cutler, B. L. Doupinik, J. G. Peckham, *Science* **1973**, *179*, 1324–1326;
- b) J. P. Springer, J. Clardy, R. J. Cole, J. W. Kirksey, R. K. Hill, R. M. Carlson, J. L. Isidor, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2267–2268.
- [4] H. P. Fischer, D. Belluš, DE 2616756, **1976**; Chem. Abstr. **1977**, *86*, 72011.
- [5] Übersichtsarbeiten: a) H. D. Scharf, H. Frauenrath in Lit. [2g], Kap. 6, S. 101–119. Siehe ferner: Lit. [2k–n]. Bezüglich einer Bewertung der bis 1986 bekannt gewordenen Verfahren zur präparativen Darstellung von Semiquadratsäure siehe: b) A. H. Schmidt, H. Maibaum, *Synthesis* **1987**, 134–137. Nach 1986 erschienene Arbeiten, die sich mit der labormäßigen Darstellung von Semiquadratsäure befassen: c) M. Fetizon, J. Hanna, *Synthesis* **1990**, 583–584; d) A. H. Schmidt, C. Künz, M. Debo, J. P. Mora-Ferrer, *Synthesis* **1990**, 819–822; e) L. Liebeskind, A. Brombrun, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1149–1159; f) J. Xie, A. B. Comeau, C. T. Seto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 83–86.
- [6] J. R. Porter, S. C. Archibald, K. Childs, D. Critchley, J. C. Head, J. M. Linsley, T. A. H. Parton, K. M. Robinson, A. Shock, R. J. Taylor, G. J. Warrelow, R. P. Alexander, B. Langham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1051–1054.
- [7] T. Shinada, Y. Nakagawa, K. Havashi, G. Corzo, T. Nakajima, Y. Ohfuné, *Amino Acids* **2003**, *24*, 293–301.
- [8] N. R. Srinivas, W. C. Shym, C. W. Soong, D. Greene, *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 1170–1172.
- [9] J. A. Butera, J. R. Lennox, D. J. Jenkins, WO 2000034230, **2000**; Chem. Abstr. **2000**, *133*, 43244.
- [10] J. Reisch, H. Möllmann, DE 2251679, **1972**; Chem. Abstr. **1974**, *81*, 13505.
- [11] In der nachfolgenden Aufzählung berücksichtigen wir nur solche Heterocyklen, bei denen die Verknüpfung mit dem Vierring in direkter Weise an einem C-Atom des Heterocyclus erfolgt. Nachdrücklich ausgeklammert sind kondensierte Heterocyklen, bei denen die Verknüpfung des Vierrings an einen Carbocyclus erfolgt, dem ein Heterocyclus ankondensiert ist.
- [12] a) A. Treibs, K. Jacob, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *712*, 123–137; b) T. Watanabe, H. Takizawa, M. Okazaki, JP 2000251958, **2000**; Chem. Abstr. **2000**, *133*, 240617; c) D. Keil, H. Hartmann, *Dyes and Pigments* **2001**, *49*, 161–179.
- [13] T. W. Hudyma, R. A. Partyka, US 5106842, **1992**; Chem. Abstr. **1992**, *117*, 48215.
- [14] a) H. E. Sprenger, DE 1670364, **1971**; Chem. Abstr.: nicht referiert; b) A. Weiss, WO 2005119671, **2005**; Chem. Abstr. **2006**, *144*, 61259; c) A. Weiss, WO 2006053834, **2005**; Chem. Abstr. **2006**, *145*, 17846.
- [15] a) I. Shimizu, J. Yamano, M. Kinugasa, K. Ukai, WO 2006011514, **2006**; Chem. Abstr. **2006**, *144*, 160000; b) J. Yamano, K. Ukai, M. Kinugasa, WO 2006054700, **2006**; Chem. Abstr. **2006**, *145*, 17883.
- [16] S. Motoge, M. Tamura, H. Yamaguchi, H. Nakazumi, JP 2006291029, **2006**; Chem. Abstr. **2006**, *145*, 446343.
- [17] Zur abkürzenden Bezeichnung des 2,3-Dimethyl-1-phenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl-Restes als Antipyril siehe z. B. a) H. P. Kaufmann, D. Peteri, *Arch. Pharm.* **1960**, *293*, 526–530; b) O. A. Fathalla, M. E. A. Zaki, *Indian J. Chem., Sect. B.: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1998**, *37*, 484–490. In diesem Zusammenhang sei ferner der Gebrauch der abkürzenden Bezeichnung Antipyril für den

- Antipryl-4-carbonyl-Rest (Antipyrin-4-carbonsäure-Rest) erwähnt: c) H. P. Kaufmann, K. Lühje, *Arch. Pharm.* **1960**, 293, 150–159.
- [18] Neben den in Tab. 1 aufgeführten Antiprylsemi-quadratsäureamiden **12a – t** und **14a – e** haben wir weitere Vertreter dargestellt. Diese sind in folgenden Arbeiten beschrieben: a) J. Kohler, Diplomarbeit, Fachhochschule Fresenius, Idstein, **1997**; b) R. Pretsch, Diplomarbeit, Europa Fachhochschule Fresenius, Idstein, **2003**; c) S. v. Freytag-Loringhoven, Diplomarbeit, Europa Fachhochschule Fresenius, Idstein, **2005**.
- [19] a) W. Ried, W. Kunstmann, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 121; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 135–136; b) W. Ried, W. Kunstmann, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 1422–1430.
- [20] a) G. Seitz, H. Morck, *Synthesis* **1971**, 146; b) H. Morck, G. Seitz, *Arch. Pharm.* **1972**, 305, 614–618.
- [21] A. H. Schmidt, M. Debo, B. Wehner, *Synthesis* **1990**, 237–242.
- [22] a) G. Seitz, H. Morck, *Chimia* **1972**, 26, 368–369; b) G. Seitz, R. Schmiedel, K. Mann, *Synthesis* **1974**, 578–579; c) D. Coucouvanis, F. J. Hollander, R. West, D. Eggerding, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 3006–3008; d) D. Eggerding, R. West, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 3904–3906.
- [23] H. Knorr, W. Ried, G. Oremek, P. Pustoslemsek, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 948–955.
- [24] *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, 9. Aufl., (Hrsg.: M. Windholz), Merck and Co., Inc., Rahway, N. J., **1976**, S. 98.