

H. Möhrle und J. Tenczer

## Untersuchungen an 4-Formylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on

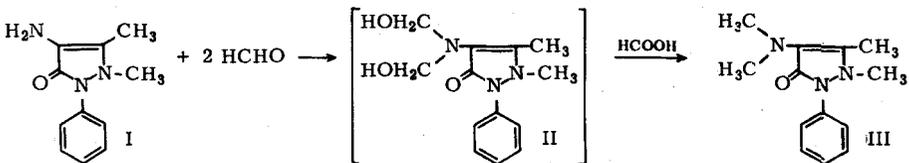
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 10. Juli 1972)

Die Methylierung von 4-Amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on unter den Bedingungen der Aminophenazon-Herstellung wird untersucht. Gleichzeitig wird die Mannich-Reaktion mit der Titelverbindung als NH-acider Komponente beschrieben.

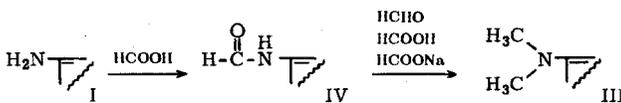
### Research on 4-Formylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one

The methylation of 4-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one under the conditions of the aminophenazone preparation is examined. The amino-methylation with the title compound as NH-acid reactant is described.

Bei der Darstellung von Aminophenazon (III) (Pyramidon®) wird die Umsetzung von 4-Amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (I) mit Ameisensäure und Formaldehyd häufig über eine Dimethylol-Verbindung II formuliert<sup>1)</sup>, ohne daß Hinweise für diese Stufe vorhanden sind.



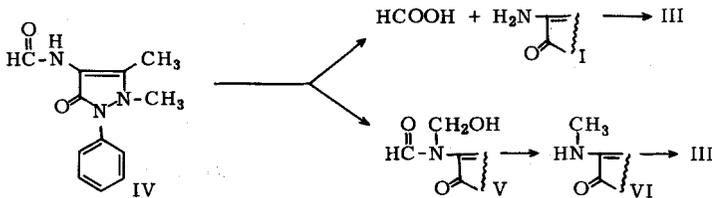
Bei der Nacharbeitung der Patentschrift<sup>2)</sup> stellt man fest, daß I durch Kochen mit überschüssiger Ameisensäure zunächst quantitativ zum N-Formylderivat IV umgesetzt wird.



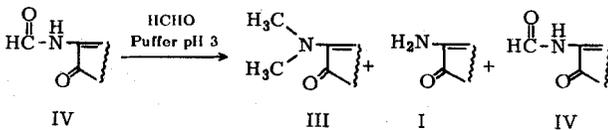
1 G. Wagner, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1970, S. 481.

2 Z. Budesinsky und M. Protiva, Synthetische Arzneimittel, Akademie-Verlag, Berlin 1961, S. 654.

Dieses wird anschließend durch ein Gemisch aus Natriumformiat, Ameisensäure und Formaldehyd bei etwa pH 3 in hoher Ausbeute zum Aminophenazon (III) methyliert. Es war nun die Frage, ob bei dieser Reaktion wieder eine teilweise Hydrolyse erfolgt oder ob eine intramolekulare Reduktion einer Methylolverbindung V stattfindet.

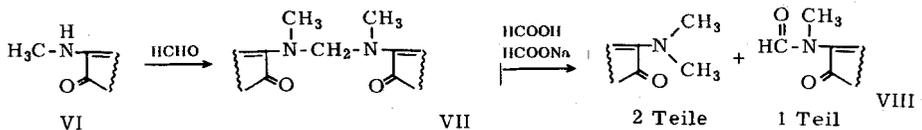


Durch Hydrolyseversuche mit einem Citratpuffer vom pH 3 wurde zunächst festgestellt, daß, wenn überhaupt, so nur in geringem Maße eine Hydrolyse eintritt, wohl aber erhält man mit Citratpuffer unter Zusatz von Formaldehyd in der Wärme eine Umsetzung.



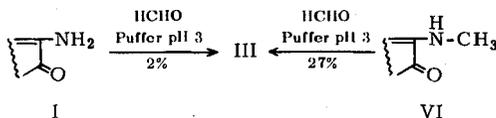
Die Bildung von äquivalenten Mengen Aminophenazon (III) und unsubstituiertem Aminoderivat I zeigt deutlich, daß offensichtlich Hydrolyse eingetreten ist und entsprechend der vorhandenen Menge Ameisensäure bzw. Formiat eine Eschweiler-Methylierung erfolgte. Da es bei DC und GC nicht gelang, die Monomethylamino-Verbindung VI nachzuweisen, bleibt zunächst nur der Schluß, daß entweder die Reaktion aus einer Dimethylol-Verbindung abläuft oder eine intermediäre Monomethylverbindung sehr rasch weitermethyliert wird, d. h. die 1. Methylierung verläuft sehr viel langsamer als die zweite.

Zur Klärung dieser Frage wurde daher das Monomethylderivat VI hergestellt und untersucht:



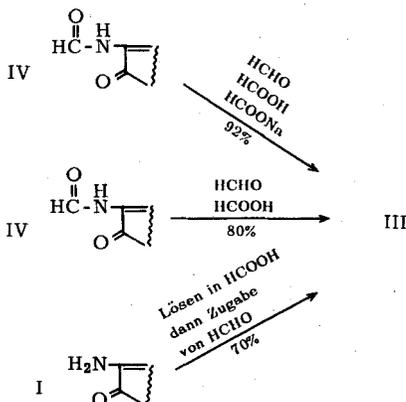
Die Umsetzung zum Aminoal VII mit Formaldehyd verläuft glatt, ebenso die Reaktion von VII mit Formiat/Ameisensäure.

Beim Vergleich der Behandlung von I und VI unter gleichen Bedingungen mit Formaldehyd und Puffer pH 3 wird nur sehr wenig III aus I erhalten, dagegen weit mehr aus der Monomethylverbindung.



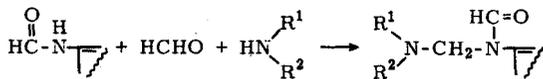
Da andererseits das Formylderivat des Monomethylaminoprodukts VIII mit Citratpuffer und Formaldehyd nicht reagiert, ist diese Verbindung als Zwischenprodukt auszuschließen. Es erscheint nach diesen Versuchen nicht unwahrscheinlich, daß die Methylierung, wenn auch mit verschiedener Geschwindigkeit, stufenweise verläuft.

Allerdings erhebt sich nun die Frage, warum bei der Herstellung von Aminophenazon zunächst das Formylderivat hergestellt wird. Dies scheint eine reine Angelegenheit der Ausbeute zu sein, wie folgende Versuche zeigen:



Es ist schon länger bekannt, daß Alkaliformiate eine wesentliche Rolle bei Reduktionen mit Ameisensäure spielen, wobei in vorliegendem Fall sowohl die Pufferwirkung, als auch die stark reduzierende Wirkung entscheidend sein kann. Dies erklärt die höchste Ausbeute bei Methode A (= Patentschrift), vor der Methode B, wo zwar ebenfalls zuerst die Formylverbindung dargestellt, aber anschließend nur mit Ameisensäure und Formaldehyd gearbeitet wird. Bei Methode C ist die Ausbeute am geringsten. Möglicherweise verhindert eine Salzbildung die notwendige Reaktionsform oder vermindert zumindest die Umsetzungsgeschwindigkeit.

Im Hinblick auf arzneilich verwendbare Präparate wurde die Aminomethylierung von 4-Formylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on versucht. Tatsächlich gelang es mit Formaldehyd und verschiedenen sekundären Aminen, die entsprechenden Mannichbasen darzustellen.



Die Struktur ergibt sich eindeutig aus den NMR-Spektren, die erwartungsgemäß Rotamere zeigen.

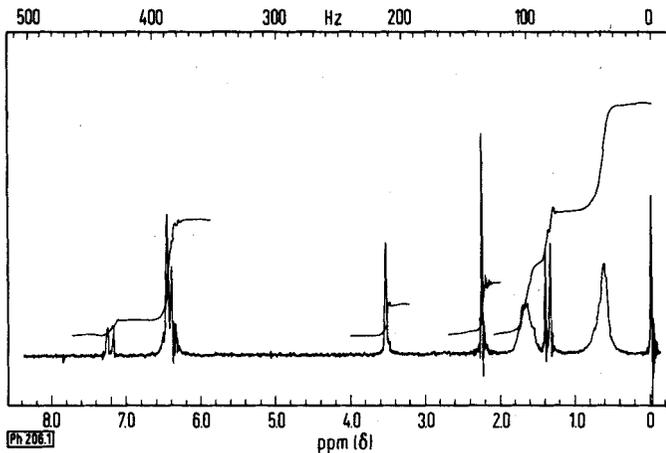


Abb. NMR-Spektrum von 4-(Piperidinomethyl-formyl)-amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (XI) in  $\text{CDCl}_3$  bei  $37^\circ$

Eine pharmakologische Prüfung der Substanzen ist vorgesehen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: Mettler FP 1 –

GC: Gerät F & M 5750 Säule: 10 % SE 30 auf Chrom. G. AWMCS 80 – 100 mesh, 6 Fuß lang

DC: Fließmittel: Chloroform/Diäthyläther/Methanol (7 : 3 : 1 $\frac{1}{2}$ ); Platten: Fertigplatten der Fa. Merck, Kieselgel F<sub>254</sub>; Detektion: UV-Licht, Dragendorffs-Reagens

#### 4-Dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolin-5-on (III)

10 g (0,049 Mol) 4-Amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (I) und 12,6 g 85proz. Ameisensäure (0,23 Mol) werden 4 Std. am Rückfluß gekocht. Danach werden 1,5 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser gelöst und 9 g (0,09 Mol) 30proz. Formaldehyd-Lösung zugegeben und weitere 10 Std. am Rückfluß erwärmt. Nach der Neutralisation mit Natronlauge wird mit Chloroform

extrahiert. Aus den vereinigten Auszügen erhält man nach Abdampfen des Chloroforms das rohe Aminophenazon, das aus Benzol umkristallisiert wird. Schmp. 104,3°, Ausbeute: 92 % d. Th.

#### 4-Formylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (IV)

0,049 Mol I und 12,6 g 85proz. Ameisensäure (0,23 Mol) werden 4 Std. am Rückfluß erwärmt. Danach wird mit Natriumhydroxid neutralisiert, wobei IV ausfällt. Umkristallisation aus Äthanol; Schmp. 187,6°. (Lit. <sup>4</sup>) Schmp. 189°, Ausbeute: 89 % d. Th.

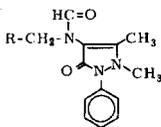
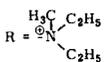
#### N,N'-Methylen-bis(4-methylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on) (VII)

0,05 Mol 4-Methylamin-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-on (VI) werden in 20 ml 3 n HCl gelöst, mit 0,09 Mol (9 g) 30proz. Formaldehydlösung versetzt und 30 Min. am Rückfluß erwärmt. Danach wird mit Natronlauge neutralisiert und über Nacht stehengelassen. Es bildet sich ein Niederschlag, der aus Benzol umkristallisiert wird. Schmp. 169,9°, Ausbeute: 56 % d. Th.

#### Hydrolyseversuche mit Citratpuffer pH 3

Puffer: a) 4,201 g Citronensäure und 40,0 ml n NaOH werden zu 200,0 ml aufgefüllt. b) 0,1 n HCl. Bei Bedarf werden 40,3 ml von a) und 59,7 ml von b) gemischt.

Bei den Hydrolyseversuchen wurden 0,02 Mol Substanz in 50 ml Citratpuffer und 4,5 g (0,045 Mol) 30proz. Formaldehyd-Lösung 2 Std. erwärmt.

	Schmp.	Ber.: Gef.:	C	H	N	J
R = -N  X	90,2		64,95 65,06	7,05 6,91	17,82 17,79	
R = -N  XI	92,2		65,85 65,75	7,37 7,40	17,06 17,08	
R =  J <sup>⊙</sup> IXa	167,7		47,37 47,21	5,96 6,02	12,28 12,20	27,81 26,51
R =  J <sup>⊙</sup> XIIa	167,2		45,77 45,80	5,34 5,41	11,86 11,71	26,87 25,93

3 Z. Eckstein und A. Lukasiewicz, Bull. Acad. Polon. Sci., Sér. sci. chim., geol. et geogr. VII, 11, 789 (1959).

4 L. Knorr und F. Stolz, Liebigs Ann. Chem. 293, 64 (1896).

#### *Darstellung der Mannichbasen*

0,05 Mol IV, 0,055 Mol des sek. Amins und 0,06 Mol Formaldehyd (35proz.) werden zusammengegeben, wobei sich die Mischung erwärmt. Nach 30 Min. Stehen erfolgt Zugabe von 40 ml Benzol und anschließendes Erhitzen am Wasserabscheider. Nach Abtrennung der erwarteten Wassermenge wird das Benzol am Rotationsverdampfer i. Vak. abgezogen und der Rückstand aus Äther umkristallisiert bzw. weiter zum Methojodid verarbeitet. Ausbeute: 60 – 80 % d. Th. Die entsprechenden Diäthyl-, Morpholin- und Hexamethylenimin-Derivate (IX, XII u. XIII) konnten ebenfalls dargestellt und ihre Strukturen durch spektroskopische Befunde gesichert werden. Es gelang aber nicht, verbrennungsreine Substanzen zu erhalten.

#### *Darstellung der Methojodide*

0,01 Mol der Mannichbase werden in 0,3 Mol Methyljodid/gelöst und über Nacht stehengelassen. Das feste Produkt wird aus Äthanol umkristallisiert.

---

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

[Ph 206]

R. Reiner und A. Scherer

### **Synthese potentieller Cholinesterase-aktivatoren und -protektoren Derivate des 4-Pinakolyipyridins**

Aus dem Batelle-Institut e. V., Frankfurt a. M.  
(Eingegangen am 10. Juli 1972)

Mehrere 4-pinakoly-substituierte Mono- und Bis-pyridiniumsalze wurden synthetisiert und auf ihre In-vitro-Wirkung auf Acetylcholinesterase (AChE) und partiell DFP-inhibierte Acetylcholinesterase (DP-AChE) untersucht. Dabei wurde gefunden, daß die Affinität dieser Verbindungen zur AChE (Eigenhemmung) so hoch ist, daß die resultierende reversible Enzyminhibition stärker als die Reaktivierung der DP-AChE ist.

#### **Synthesis of Potential Cholinesterase Reactivators and Protectors**

Several 4-pinacoly-substituted mono- and bis-pyridinium salts were synthesised and their in vitro effect on acetylcholine esterase (AChE) and partially DFP-inhibited acetylcholine esterase (DP-AChE) was investigated. The affinity of these compounds to AChE (auto-inhibition) proved to be so large that the resulting reversible enzyme inhibition was greater than the reactivation of DP-AChE.

Zur Reaktivierung phosphorylierter Acetylcholinesterase – wie sie nach Vergiftung durch Phosphorsäure- oder Phosphonsäureester vorliegt – werden Substanzen benö-