

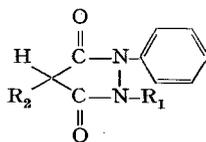
## 5. Synthese und Wirksamkeit einiger 1,2-Malonyl-pyrazolidine, -piperidazine und - $\Delta^4$ -tetrahydropyridazine

von J. Büchi, W. Vetsch und P. Fabiani

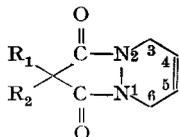
(24. X. 61)

**A. Einleitung.** – Im Bestreben, für das ausgezeichnete Analgeticum und Antipyreticum Dimethylamino-antipyrin (Dipyrin) einen geeigneten Lösungsvermittler zu finden, wurde vor etwas mehr als zehn Jahren das 4-(n-Butyl)-1,2-diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XIV a) (Phenylbutazon, Butazolidin® GEIGY) entwickelt. In Kombination mit Dipyrin wurde dieses als Irgapyrin® (GEIGY) als Analgeticum, Antipyreticum und Antirheumaticum in den Arzneischatz eingeführt. Es zeigte sich bald, dass auch das Phenylbutazon allein gewisse analgetische und antipyretische, vor allem aber günstige antiphlogistische Eigenschaften besitzt.

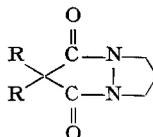
In der Folge wurden seit 1950 zahlreiche neue Derivate des 3,5-Dioxopyrazolidins hergestellt, von denen folgende eine praktische Bedeutung erlangt haben: 1,4-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XIV b) (mit Dipyrin kombiniert im Osadrin® KNOLL), 4-(n-Butyl)-1-phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-pyrazolidin (XIV c) (Tanderil® GEIGY) und 4-( $\beta$ -Phenylsulfinyl-äthyl)-1,2-diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XIV d) (Anturan® GEIGY).



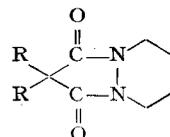
- XIV a  $R_1 = C_6H_5-$ ;  $R_2 = n-C_4H_9-$   
 b  $R_1 = H$ ;  $R_2 = C_6H_5-$   
 c  $R_1 = (p)HO-C_6H_4-$ ;  $R_2 = n-C_4H_9-$   
 d  $R_1 = C_6H_5-$ ;  $R_2 = -C_6H_5-SO-CH_2CH_2-$



- I  $R_1 = R_2 = C_2H_5-$   
 II  $R_1 = H$ ;  $R_2 = C_2H_5-$   
 III  $R_1 = H$ ;  $R_2 = n-C_4H_9-$



- IV  $R = CH_3-$   
 V  $R = C_2H_5-$   
 VI  $R = n-C_3H_7-$   
 VII  $R = n-C_4H_9-$   
 VIII  $R = n-C_5H_{11}-$

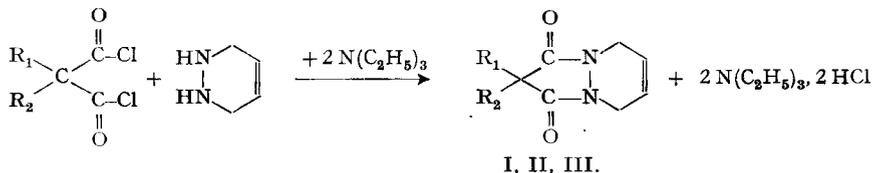


- IX  $R = CH_3-$   
 X  $R = C_2H_5-$   
 XI  $R = n-C_3H_7-$   
 XII  $R = n-C_4H_9-$   
 XIII  $R = n-C_5H_{11}-$

Alle Vertreter dieser Stoffklasse tragen mindestens an einem der beiden Stickstoffatome aromatische Substituenten. Wir haben nun an den beiden Stickstoffatomen nicht-aromatisch substituierte 3,5-Dioxopyrazolidine dargestellt, in denen zudem die beiden Substituenten zu einem mit dem Pyrazolidinring kondensierten Fünf- oder Sechsring verbunden sind. Das verleiht diesen Molekeln einen wesentlich

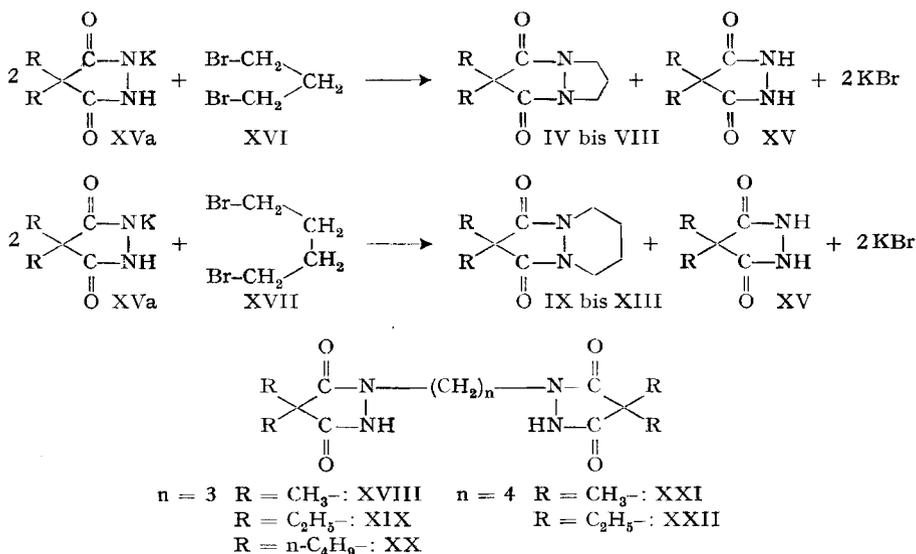
starrerem Bau als den des Phenylbutazons (XIV a). Unser Arbeitsprogramm umfasste die 1,2-Malonyl- $\Delta^4$ -tetrahydropyridazine I bis III, die 1,2-Malonyl-pyrazolidine IV bis VIII und die 1,2-Malonyl-piperidazine IX bis XIII.

**B. Synthesemethoden.** – 1. 1,2-Malonyl- $\Delta^4$ -tetrahydropyridazine (I bis III). Diese Verbindungen gewannen wir nach einer der gebräuchlichen Methoden<sup>1)</sup> zur Darstellung von 3,5-Dioxypyrazolidinen, indem wir die entsprechenden Malonsäurechloride in Gegenwart von Triäthylamin mit  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin umsetzten:



Diese Methode arbeitet bei niedrigen Temperaturen, was wegen der Flüchtigkeit des Tetrahydropyridazins vorteilhaft ist. Die besten Ausbeuten erhielten wir, wenn wir zu einer Lösung von Tetrahydropyridazin in abs. Benzol unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig je eine Lösung von Säurechlorid und von Triäthylamin in abs. Benzol tropfen liessen; die Zugabe des Säurechlorides wurde dabei immer etwas im Vorsprung gehalten.

2. 1,2-Malonyl-pyrazolidine und -piperidazine (IV bis XIII). Zur Darstellung dieser Verbindungen haben wir eine Methode von STETTER & SPANGENBERGER<sup>2)</sup> zur Herstellung von  $\text{N}_1, \text{N}_2$ -Diisobutyryl-pyrazolidin und -piperidazin auf unser Problem übertragen:

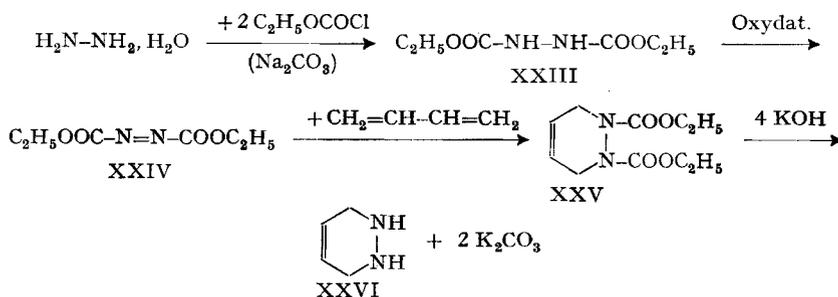


<sup>1)</sup> A. EINHORN & R. FEIBELMANN, Liebigs Ann. Chem. 359, 186 (1908); H. P. KAUFMANN, Angew. Chem. 40, 73 (1927); J. R. GEIGY AG., Schweiz. Pat. 267 222 & 269 983-87 (1950).

<sup>2)</sup> H. STETTER & H. SPANGENBERGER, Chem. Ber. 91, 1982 (1958).

Die aus den 3,5-Dioxypyrazolidinen XV mit Kaliumäthylatlösung erhaltenen Monokaliumsalze XVa wurden in Dimethylformamid aufgenommen; in die zum Sieden erhitzte Lösung wurde unter Rühren 1 Mol. des entsprechenden Dihalogenids getropft. Es trat sofort Kaliumbromid-Abscheidung ein. Eine Molekel des Ausgangsproduktes wurde jeweils zurückgebildet. In einigen Fällen erhielten wir als Nebenprodukte die durch Kondensation von 2 Molekeln 3,5-Dioxypyrazolidin-Kaliumsalz mit 1 Molekel Dihalogenid entstandenen Verbindungen XVIII bis XXII.

3. *Ausgangsprodukte* –  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin stellten wir auf folgendem Weg dar:



Hydrazodicarbonsäure-diäthylester (XXIII) erhielten wir durch Reaktion von 2 Mol Chlorameisensäure-äthylester mit 1 Mol Hydrazinhydrat in Gegenwart von Natriumcarbonat<sup>3)</sup>. Für die Oxydation des Hydrazo-esters XXIII zum Azo-ester XXIV nach RABJOHN<sup>3)</sup> benützten wir an Stelle von Chlor Natriumhypochlorit-Lösung. Den  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin-1,2-dicarbonsäure-diäthylester (XXV) erhielten wir durch Reaktion des Azo-esters XXIV mit flüssigem Butadien im Druckgefäß<sup>4)</sup>. XXV wurde zu  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin (XXVI) nach ALDER & NIKLAS<sup>4)</sup> mit methanolischer Kaliumhydroxidlösung verseift und decarboxyliert. – Die 4,4-Dialkyl-3,5-dioxo-pyrazolidine erhielten wir nach DOX<sup>5)</sup> durch Kondensation der entsprechenden Malonester mit Hydrazin in Gegenwart von Natriumäthylat bei 180–200°.

**C. Experimentelles.** – Alle Smp. wurden mit dem KOFLER-Mikroschmelzpunktapparat bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium des Organisch-Chemischen Institutes der Eidgenössischen Technischen Hochschule unter der Leitung von Herrn W. MANSER ausgeführt.

Die Verbindungen I bis III und IV bis XIII wurden nach den beschriebenen Methoden in jeweils analoger Weise dargestellt. Wir begnügen uns daher mit der ausführlichen Beschreibung einiger typischer Beispiele. Für sämtliche Elementaranalysen s. Tabelle 1.

1,2-Diäthylmalonyl- $\Delta^4$ -tetrahydropyridazin (I). In einem Dreihalskolben wurden 4,5 g (54 mMol)  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin in 200 ml abs. Benzol vorgelegt. Aus zwei Tropftrichtern (wie das Reaktionsgefäß durch Trockenröhrchen gegen Feuchtigkeit verschlossen) liess man unter Rühren und Eiskühlung gleichzeitig je eine Lösung von 10,7 g (54 mMol) Diäthylmalonsäure-dichlorid in 75 ml abs. Benzol und 11 g (109 mMol) Triäthylamin in 75 ml abs. Benzol zutropfen; die Zugabe des Säurechlorides wurde immer leicht im Vorsprung gehalten. Man rührte noch 1 Std. bei Zimmertemperatur, filtrierte das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid (12,4 g) ab und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Das resultierende viskose Öl kristallisierte nach einiger Zeit spontan.

<sup>3)</sup> N. RABJOHN, Org. Synth. 28, 58 (1948).

<sup>4)</sup> J. C. J. MECKENZIE, A. RODGMAN & G. F. WRIGHT, J. org. Chemistry 17, 1666 (1952); P. BARRANGER, J. LEVISALLIS & M. VUIDART, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 236, 1365 (1953); K. ALDER & H. NIKLAS, Liebigs Ann. Chem. 585, 81 (1954).

<sup>5)</sup> A. DOX, J. Amer. chem. Soc. 54, 3674 (1932).

Das Rohprodukt wurde einmal aus Petroläther umkristallisiert, zweimal im Hochvakuum sublimiert und nochmals aus Petroläther umkristallisiert: Smp. 67,5–68,5°; Ausbeute 4,6 g (41%). Farblose Kristalle; löslich in Äther, Benzol, Alkohol, schwer löslich in Wasser, etwas besser in Petroläther.

*1,2-Diäthylmalonyl-piperidazin (X)*. In einem birnenförmigen Schlifffkolben von 500 ml, mit einem Schliffdreihalsaufsatz mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler versehen, wurden 15,6 g (0,1 Mol) 4,4-Diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XV, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-) in 50 ml abs. Alkohol suspendiert. Man gab rasch eine Lösung von 4 g (0,1 Mol) Kalium in 50 ml abs. Alkohol zu und verschloss den Kolben. Nach kurzer Zeit ging die Substanz in Lösung. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum (Rotationsverdampfer, 60°) möglichst vollständig abgedampft. Das zurückbleibende Kaliumsalz bildete eine zähe, amorphe Masse. Nach Zugabe von 80 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde der Kolben mit dem Aufsatz versehen. Unter Rühren und Erhitzen bis zum Sieden ging das Kaliumsalz in Lösung. Unter Kochen und Rühren tropfte man langsam 10,8 g (0,05 Mol) 1,4-Dibrombutan zu, wobei sofort Kaliumbromid abgeschieden wurde. Nach dem Erkalten wurde das Kaliumbromid abfiltriert, mit etwas Dimethylformamid ausgewaschen und das Filtrat im Vakuum von Dimethylformamid befreit. Der Rückstand wurde in ca. 300 ml Äther aufgenommen und das bei der Reaktion zurückgebildete Ausgangsprodukt mit möglichst wenig 10-proz. Carbonatlösung ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 8,8 g öliges Rückstand. 1 g dieses Rohproduktes wurde an Aluminiumoxid der Aktivität III chromatographiert. Durch Eluieren mit Benzol bzw. Benzol-Äther 1:1 erhielt man 680 mg Öl neben 180 mg Kristallen. Diese wurden dreimal aus Benzol umkristallisiert: farblose Kristalle vom Smp. 165–166°, die als 1,4-Bis-(4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin-1-yl)-butan (XXII) identifiziert werden konnten. Das Öl war die gesuchte Substanz. Durch Destillation im Hochvakuum erhält man aus 7,5 g Rohprodukt 4,3 g (41%) farbloses, viskoses und wasserlösliches Öl. Sdp. 101–102°/0,03 Torr;  $n_D^{20} = 1,4940$ .

*1,2-Dimethylmalonyl-pyrazolidin (IV)*. Ansatz: 12,8 g (0,1 Mol) 4,4-Dimethyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XV, R = CH<sub>3</sub>-); 4,0 g (0,1 Mol) Kalium; 10,1 g (0,05 Mol) 1,3-Dibrompropan. Die Reaktion wurde wie bei X ausgeführt. Das Reaktionsprodukt wurde in 200 ml Äther aufgenommen und das unlösliche Ausgangsprodukt (8,0 g) abfiltriert. Nach dem Eindampfen blieb ein Rückstand, der im Kugelrohr bei 120–130°/0,01 Torr destilliert wurde. Das kristalline Produkt wurde mit Äther-Petroläther ausgewaschen und nochmals im Hochvakuum bis 110° sublimiert. Smp. etwas unscharf bis 131°; Ausbeute 3,9 g (46%). Die Analysenprobe wurde noch dreimal aus Äther umkristallisiert und bei 80°/0,01 Torr sublimiert. Smp. 138°; löslich in Wasser und Alkohol, weniger in Äther, schwer löslich in Petroläther.

Der Destillationsrückstand kristallisierte auf Zusatz von Methanol. Smp. 170–171° (dreimal aus Methanol-Wasser, dreimal aus Alkohol umkristallisiert); laut Analyse handelt es sich um 1,3-Bis-(4,4-dimethyl-3,5-dioxo-pyrazolidin-1-yl)-propan (XVIII).

*1,2-(Di-n-butyl-malonyl)-piperidazin (XII)*. Ansatz: 21,2 g (0,1 Mol) 4,4-Di-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (XV, R = n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-); 4,0 g (0,1 Mol) Kalium; 10,8 g (0,05 Mol) 1,4-Dibrombutan. Durchführung der Reaktion wie bei X. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Äther aufgenommen; durch Filtration wurde vom unlöslichen Ausgangsprodukt abgetrennt. Nach dem Eindampfen des Filtrates blieben 13 g Öl, das bei 124–129°/0,02 Torr als farbloses, viskoses Öl überging.

**D. Resultate der pharmakologischen Untersuchungen der Verbindungen I bis XIII (Tab. 2).** – Die pharmakologische Vorprüfung wurde von Herrn Dr. P. FABBIANI, Laboratoires de l'Hôpital BROCA, Paris, durchgeführt.

Einige der von uns dargestellten Verbindungen weisen eine deutliche antiphlogistische Wirkung auf, die jedoch mit einer einzigen Ausnahme (IV) schwächer ist als diejenige von Butazolidin. Wir können somit bestätigen, dass bei den 3,5-Dioxopyrazolidinen die aromatische Substitution der Stickstoffatome für die antiphlogistische Wirksamkeit nicht notwendig ist. Bei allen drei Gruppen der Verbindungen nimmt die Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Alkylreste am C-4 rasch ab. Die disubstituierten Derivate scheinen besser wirksam zu sein als die monosubsti-

tuierten. Einige der Verbindungen erreichen oder übertreffen die antipyretische Wirkung von Phenacetin. Es zeigt sich kein Zusammenhang zwischen antipyretischer und antiphlogistischer Wirkung.

Tabelle 1. *Eigenschaften der hergestellten Verbindungen*

| Substanz | Smp.<br>°C           | Sdp.<br>°C/Torr            | $n_D$ /°C | Analysenwerte |       |       |       | Aus-<br>beute<br>% |
|----------|----------------------|----------------------------|-----------|---------------|-------|-------|-------|--------------------|
|          |                      |                            |           | C %           |       | H %   |       |                    |
|          |                      |                            |           | gef.          | ber.  | gef.  | ber.  |                    |
| I        | 68–68,5              |                            |           | 63,28         | 63,44 | 7,87  | 7,74  | 41                 |
| II       | 74–76                |                            |           | 59,98         | 59,98 | 6,66  | 6,71  | 56                 |
| III      |                      | 120/0,005 <sup>b)</sup>    |           | 63,43         | 63,44 | 7,92  | 7,74  | 44                 |
| IV       | 138                  | 120–130/0,01 <sup>b)</sup> |           | 57,10         | 57,13 | 7,32  | 7,19  | 46                 |
| V        | krist. <sup>a)</sup> | 120–125/0,01               |           | 61,11         | 61,20 | 8,22  | 8,22  | 49                 |
| VI       | 98–99                | 120/0,02                   |           | 64,20         | 64,25 | 8,95  | 8,99  | 32                 |
| VII      |                      | 110–120/0,01 <sup>b)</sup> | 1,4902/20 | 66,61         | 66,63 | 9,68  | 9,59  | 45                 |
| VIII     |                      | 159–162/0,03               | 1,4884/20 | 68,28         | 68,53 | 10,06 | 10,07 | 57                 |
| IX       | 126–127              |                            |           | 59,27         | 59,32 | 7,74  | 7,74  | 42                 |
| X        |                      | 101–102/0,03               | 1,4940/21 | 62,55         | 62,83 | 8,90  | 8,63  | 41                 |
| XI       | 52–53                | 108/0,005                  |           | 65,60         | 65,51 | 9,19  | 9,31  | 44                 |
| XII      |                      | 124–129/0,02               | 1,4841/27 | 67,33         | 67,63 | 9,69  | 9,84  |                    |
| XIII     | 56–56,5              | 130/0,005 <sup>b)</sup>    |           | 69,28         | 69,34 | 10,26 | 10,27 | 37                 |
| XVIII    | 170–171              |                            |           | 52,53         | 52,69 | 6,73  | 6,80  |                    |
| XIX      | 166–168              |                            |           | 58,09         | 57,93 | 8,08  | 8,01  |                    |
| XX       | 185–186              |                            |           | 64,48         | 64,62 | 9,30  | 9,55  |                    |
| XXI      | 195–196              |                            |           | 53,45         | 54,18 | 7,10  | 7,15  |                    |
| XXII     | 165–166              |                            |           | 58,81         | 58,99 | 8,43  | 8,25  |                    |

<sup>a)</sup> Smp. wurde nicht bestimmt, da stark hygroskopisch.  
<sup>b)</sup> Im Kugelrohr destilliert.

Tabelle 2. *Antiphlogistische und antipyretische Wirkung der synthetisierten Substanzen*

| Substanz | Hemmung des Ödems<br>in % |              | Butazolidin®<br>= 100% | Antipyrese<br>bei 100 mg/kg<br>Versuchssubstanz<br>(200 mg/kg Phen-<br>acetin = + + +) |
|----------|---------------------------|--------------|------------------------|--|
|          | Versuchs-<br>substanz     | Butazolidin® |                        |  |
| I        | 17,2                      | 24,5         | 70                     | ++   |
| II       | 9,1                       | 38,5         | 23                     | +  |
| III      | 7,1                       | 37,7         | 19                     | –  |
| IV       | 19,0                      | 19,0         | 100                    | +++  |
| V        | 5,4                       | 27,2         | 20                     | +  |
| VI       | 17,0                      | 34,0         | 50                     | ++   |
| VII      | 5,6                       | 34,0         | 17                     | +++  |
| VIII     | 10,4                      | 37,7         | 28                     | –  |
| IX       | 14,7                      | 36,0         | 41                     | ++   |
| X        | 11,5                      | 24,5         | 47                     | +  |
| XI       | –                         | –            | –                      | +++ (+)  |
| XII      | –                         | –            | –                      | +++ (+)  |
| XIII     | –                         | –            | –                      | –  |

## ZUSAMMENFASSUNG

1. Die 1,2-Malonyl-pyrazolidine IV bis VIII und die 1,2-Malonyl-piperidazine IX–XIII wurden aus 3,5-Dioxypyrazolidinen durch cyclisierende Kondensation mit Dibrompropan bzw. -butan hergestellt. Als Nebenprodukte entstanden die Kondensate XVIII–XXII aus 2 Molekeln der 3,5-Dioxypyrazolidine und 1 Molekel Dibromderivat. Die 1,2-Malonyl- $\Delta^4$ -tetrahydropyridazine I–III sind aus  $\Delta^4$ -Tetrahydropyridazin und den entsprechenden Malonsäurechloriden zugänglich.

2. Einige der dargestellten Substanzen besitzen wie das Phenylbutazon eine gute entzündungswidrige und fiebersenkende Wirkung. Diese Eigenschaften bleiben erhalten trotz Änderung der Molekülgrösse, -form und -flexibilität des Phenylbutazons.

Pharmazeutisches Institut der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

## 6. Physikalisch-chemische Eigenschaften und Elektronenstruktur der Azo-Verbindungen

### Teil X<sup>1)</sup>: Über die Protonierung der Azo-Gruppe in *p*'- oder *m*'-substituierten Derivaten des *p*-Dimethylamino-azobenzols

von F. Gerson und E. Heilbronner

(4. XI. 61)

Die Struktur der konjugaten Säuren des *p*-Dimethylamino-azobenzols (I(H)) und seiner monosubstituierten Derivate I(X) ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten<sup>2–7)</sup>, in denen für die einfach protonierte Stufe von I(X) die Ammonium-Form II(X) oder die Azonium-Form III(X) oder ein Gemisch der beiden vorgeschlagen wird. Wie LEWIS in einer kürzlich erschienenen Zusammenfassung<sup>7)</sup> gezeigt hat, lässt sich in mässig sauren Medien eindeutig aus den Absorptionsspektren des *p*-Dimethylamino-azobenzols I(H) und seiner substituierten Derivate erkennen, dass zwischen den beiden Formen II(X) und III(X) ein tautomeres Gleichgewicht besteht. Von den zwei langwelligeren Banden, die in den Spektren des Gemisches beobachtet werden, ist die längerwellige und meist intensivere Bande C<sup>8)</sup> der Azonium-Form III(X), die kürzerwellige und schwächere Bande A der Ammonium-Form II(X) zuzuordnen. In der Fig. 1

<sup>1)</sup> Teil IX: J. SCHULZE, F. GERSON, J. N. MURRELL & E. HEILBRONNER, *Helv.* **44**, 428 (1961).

<sup>2)</sup> I. M. KLOTZ, H. A. FLIESS, I. Y. CHEN-HO & M. MELLODY, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5136 (1954); A. HANTZSCH & A. BURAWOY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 1760 (1930).

<sup>3)</sup> M. T. ROGERS, T. W. CAMPBELL & R. W. MAATMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 5122 (1951); G. M. BADGER, R. G. BUTTERY & G. E. LEWIS, *J. chem. Soc.* **1954**, 1888.

<sup>4)</sup> E. SAWICKI & F. RAY, *J. org. Chemistry* **19**, 1686 (1954); E. SAWICKI & D. GERBER, *ibid.* **21**, 410 (1956); E. SAWICKI, *ibid.* **21**, 605 (1956); **22**, 365, 1084 (1957); G. CILENTO, E. C. MILLER & J. A. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1718 (1956); G. CILENTO, *J. org. Chemistry* **24**, 2015 (1959); I. GRÄNACHER, H. SUHR, A. ZENHÄUSERN & H. ZOLLINGER, *Helv.* **44**, 313 (1961).

<sup>5)</sup> E. SAWICKI, *J. org. Chemistry* **22**, 621 (1957).

<sup>6)</sup> SI-JUNG YEH & H. H. JAFFÉ, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3283 (1959).

<sup>7)</sup> G. E. LEWIS, *Tetrahedron* **10**, 129 (1960); dort weitere Literaturangaben.

<sup>8)</sup> Für die beiden Banden werden die Bezeichnungen von SAWICKI<sup>5)</sup> und JAFFÉ<sup>6)</sup> beibehalten.