

127. Über neuartige, basisch substituierte Pyrazolon-Derivate.

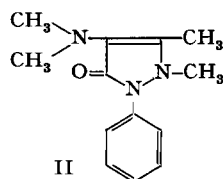
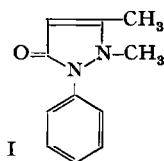
Untersuchungen über synthetische Arzneimittel

3. Mitteilung¹⁾

von A. Ebnöther, E. Jucker und A. Lindenmann

(15. IV. 59)

Mit der Entdeckung der Substanzklasse der Pyrazolone (KNORR, 1883) haben zwei Verbindungen dieser Gruppe eine ausgedehnte praktische Anwendung gefunden; es sind dies das Antipyrin (I) und das Pyramidon (II).



Seit der Aufnahme dieser beiden Präparate in den Arzneimittelschatz haben Pyrazolone immer wieder das Interesse der Chemiker und Pharmakologen erweckt. Von der grossen Anzahl der bisher pharmakologisch geprüften Pyrazolon-Derivate tragen die meisten in 1-Stellung einen aromatischen Substituenten. Erst in neuerer Zeit haben z. B. BÜCHI und Mitarbeiter²⁾ Pyrazolone hergestellt, die in 1-Stellung mit einem aliphatischen Rest substituiert sind, und W. KROHS³⁾ hat kürzlich die Synthese von Pyramidon-Analoga beschrieben, bei denen das am N-1 haftende Phenyl durch eine Benzylgruppe ersetzt ist.

Die bisher geübte Konzentration auf aromatisch substituierte Pyrazolone dürfte damit zusammenhängen, dass die aromatischen Hydrazine durch Diazotierung und nachfolgende Reduktion aus den entsprechenden Aminen leicht zugänglich sind, während die Herstellung aliphatischer Hydrazine viele Schwierigkeiten bereitet. Dasselbe gilt für heterocyclische ungesättigte Hydrazin-Derivate, die nur in verhältnismässig wenigen Fällen für Synthesen von Pyrazolonen verwendet wurden⁴⁾. Andererseits wurde die Anwesenheit eines aromatischen Restes sowie das Vorhandensein der Gruppierung $\text{C}_6\text{H}_5\text{-N-N-CH}_3$ als Bedingung für antipyretische Wirksamkeit angesehen⁵⁾, wobei Untersuchungen⁶⁾ über Isomorphie, immunologische und

¹⁾ 1. Mitteilung Helv. **42**, 533 (1959); 2. Mitteilung Helv. **42**, 918 (1959).

²⁾ Z. B. Dissertation R. URSPRUNG, ETH. Zürich, 1948.

³⁾ W. KROHS, Medizin u. Chem. **6**, 340 (1958).

⁴⁾ J. THIELE & J. T. MARAIS, Liebigs Ann. Chem. **273**, 159 (1893); S. F. DUFTON, J. chem. Soc. **61**, 788 (1892); R. G. FARGHER & R. FURNESS, J. chem. Soc. **1915**, 695, 699; C. RÄTH & A. BINZ, D.R.P. 516534; H. BEYER & D. STEHWIEN, Arch. Pharmaz. **286**, 13 (1953); M. DOHRN & H. HORSTERS, SCHERING, D. R. P. 406213.

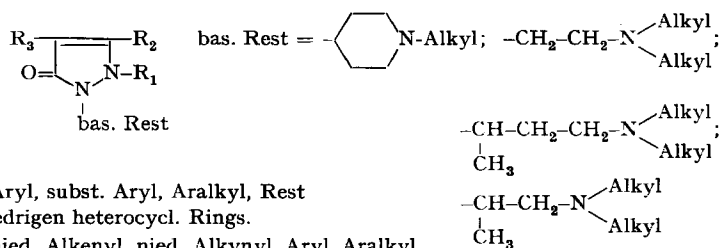
⁵⁾ A. OSWALD, Chem. Konstitution u. pharm. Wirkung, S. 607, Berlin 1924.

⁶⁾ H. ERLLENMEYER & E. WILLI, Helv. **18**, 740 (1935).

pharmakologische Ähnlichkeit mit Aminopyrin und 4-Isopropyl-antipyrin diese Ansicht unterstützten.

Neuere Forschungsergebnisse stehen indessen nicht im Einklang mit dieser Anschauung, und die gute Wirksamkeit von Verbindungen, wie z. B. 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5)⁷⁾ oder 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-diäthylaminocarboxyäthyl-pyrazolon-(5)⁸⁾ zeigt, dass es für antipyretische und analgetische Aktivität nicht unbedingt notwendig ist, dass das C-Atom 4 im Pyrazolonkern direkt mit dem N-Atom eines basischen Restes verknüpft ist, wie das beim Pyramidon der Fall ist.

Die meisten dieser pharmakologisch zum Teil wertvollen Pyrazolon-Derivate haben neben ihrer, allerdings meistens geringen, Toxizität den Nachteil, dass sie in Wasser schwer löslich sind und sich nicht zur Herstellung von konzentrierten Injektionslösungen eignen, wie sie in der modernen parenteralen Stosstherapie verwendet werden. Ausgehend von diesen Erkenntnissen haben wir nun eine neue Gruppe von Pyrazolon-Derivaten aufgebaut, die sich nicht vom Phenylhydrazin ableiten, sondern basische Gruppen enthalten und dadurch mit anorganischen und organischen Säuren wasserlösliche Salze bilden können:



$R_1 = \text{H, nied. Alkyl.}$

$R_2 = \text{H, nied. Alkyl, Aryl, subst. Aryl, Aralkyl, Rest eines 5- bis 6-gliedrigen heterocycl. Rings.}$

$R_3 = \text{H, nied. Alkyl, nied. Alkenyl, nied. Alkynyl, Aryl, Aralkyl.}$

$R_2 + R_3 = \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---.}$

Es bestehen nun prinzipiell zwei Möglichkeiten, solche Pyrazolon-Verbindungen aufzubauen:

1. Substitution des Pyrazolon-Ringes in 1-Stellung mit einem basischen Substituenten.

2. Der basische Substituent wird, unter Verwendung von geeigneten Hydrazin-Derivaten, beim Aufbau des Pyrazolon-Rings direkt eingeführt.

W. KROHS⁹⁾ konnte zeigen, dass bei Umsetzungen von 1,5-Dimethylpyrazolon-(3) mit heterocyclischen Halogeniden Hydroxypyrazoläther gebildet werden, so dass wir uns von Anfang an in erster Linie mit der zweiten Methode befassten. Dazu mussten jedoch zuerst die notwendigen basischen Hydrazin-Verbindungen aufgebaut werden, worüber an anderer Stelle berichtet wurde¹⁰⁾.

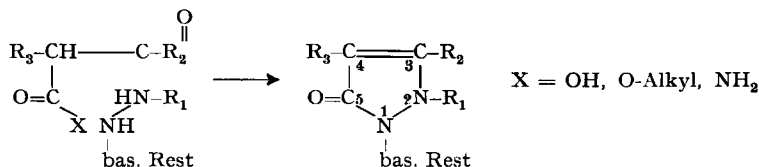
⁷⁾ KREKEL & GRAFF, Dtsch. med. Wschr. **63**, 830 (1937).

⁸⁾ H. P. KAUFMANN & L. S. HUANG, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 1214 (1942); D. R. P. 735 266; J. D. ACHETIG & K. BODENDORFF, D. R. P. 907 296.

⁹⁾ W. KROHS, Chem. Ber. **88**, 866 (1955).

¹⁰⁾ Helv. **42**, 533 (1959).

Die Herstellung der Pyrazolone erfolgte allgemein durch Umsetzung von β -Keto-carbonsäuren und ihren Derivaten mit den entsprechenden Hydrazinen.



Dabei liefern die Säure-Derivate die Substituenten in 3- und 4-Stellung, die Hydrazin-Derivate die Substituenten in 1- und 2-Stellung. Schon bei Zimmertemperatur tritt meistens Reaktion ein, die durch Erwärmen im Vakuum zu Ende geführt wird, wobei der entstehende Alkohol und das Wasser abdestillieren. Das Pyrazolon-Derivat wird sodann durch Destillation im Hochvakuum oder durch Kristallisation gereinigt.

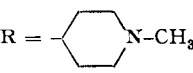
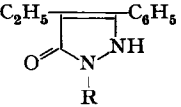
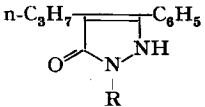
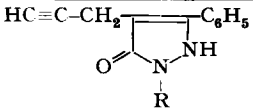
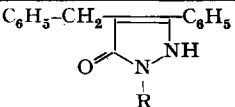
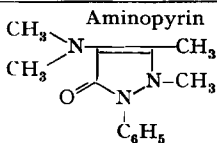
Die Möglichkeit, mit den Pyrazolonen selbst weitere Umsetzungen auszuführen, ist ausschliesslich auf die aktive Methylengruppe und gegebenenfalls die C=N-Doppelbindung beschränkt. Eine Alkylierung in 2-Stellung, wie bei der Herstellung des Antipyrins aus dem 1-Phenyl-3-methyl-pyrazol-5-on, kommt bei unseren Verbindungen infolge der basischen Gruppierung des Substituenten in 1-Stellung nicht in Frage, da hier Quartärisierung eintritt. Die gewünschten Reste müssen deshalb schon bei der Kondensation eingeführt werden, was die Herstellung der entsprechend substituierten Hydrazin-Derivate bedingte. Hingegen können, wie bei allen in 4-Stellung unsubstituierten Pyrazolonen, Nitroso- oder Halogen-Derivate hergestellt werden. So erhielten wir z. B. durch Behandeln des entsprechenden Pyrazolons mit salpetriger Säure das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on, das anschliessend mittels reduktiver Aralkylierung mit Benzaldehyd in Gegenwart von Wasserstoff und Platin-Bariumsulfat-Katalysator in das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzylamino-pyrazol-5-on übergeführt wurde.

Für die variierte Substitution des Pyrazolon-Rings in 3- und in 4-Stellung wurden 35 β -Ketocarbonsäureester, von denen verschiedene, wie z. B. der 2-[Thenoyl-(2')]-pentin-(4)-säure-äthylester, der 2-[Thenoyl-(2')]-pentin-(4)-säure-äthylester, oder der 2-Benzoyl-pentin-(4)-säure-äthylester zum ersten Male hergestellt wurden, mit den neuen basischen Hydrazinen, insbesondere mit den N-Alkylpiperidyl-(4)-hydrazinen, umgesetzt. Die erhaltenen Pyrazolone sind alle bei Zimmertemperatur kristalline Verbindungen, die mit anorganischen und organischen Säuren wasserlösliche Salze bilden. Die in 2-Stellung unsubstituierten Pyrazol-5-on-Derivate können als Säuren oder Basen reagieren. So lassen sie sich denn auch bei der potentiometrischen Titration, sowohl mit 0,1-n. HCl als auch mit 0,1-n. NaOH, an der Glaselektrode direkt titrieren. Orientierungshalber sind in der folgenden Tab. die pK-Werte einiger dieser Pyrazol-5-on-Derivate angegeben.

	pK ₁	pK ₂
1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-äthyl-pyrazol-5-on . .	5,90	9,15
1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzyl-pyrazol-5-on .	6,73	9,13
1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-pyrazol-5-on	6,63	9,00
1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-n-propyl-pyrazol-5-on	7,18	9,20

Die pharmakologischen Untersuchungen der neuen Pyrazolone¹¹⁾ haben ergeben, dass verschiedene Vertreter dieser Gruppe gute antipyretische und analgetische Eigenschaften aufweisen, die eine praktische Verwertung gestatten. Bei diesen Untersuchungen haben sich auch interessante Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung gezeigt, über die an anderer Stelle berichtet wird.

Analgetische Wirkung einiger Pyrazol-5-on-Derivate im Heizplattentest

Verbindung R = 	Prozentuale Verlängerung der Reaktionszeit nach s. c. Verabreichung von .. mg/kg			
	20	50	70	100
	19	50	—	—
	29	57	—	—
	—	—	36	80
	—	—	48	67
	3	36	48	65

Im experimentellen Teil werden Herstellungsvorschriften einiger neuer β -Keto-carbonsäureester sowie einiger typischer Vertreter der hier behandelten Körperklasse gegeben und die Eigenschaften der übrigen Pyrazolone in Tab. zusammengefasst.

Experimenteller Teil¹²⁾

Neue β -Ketocarbonsäureester

2-[Thenoyl-(2')]-penten-(4)-säure-äthylester. In eine gekühlte Lösung von 1,44 g Natrium in 15 ml abs. Äthanol wird unter Rühren eine Mischung von 12,0 g α -Thenoyl-(2)-essigsäure-äthylester und 12,0 g Allyljodid bei 0 – + 3° zugetropft. Die Lösung wird anschliessend 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und darauf noch 4 Std. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 100 ml Wasser aufgenommen, mit total 250 ml Äther extrahiert und die Ätherlösung mit total 80 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird

¹¹⁾ Diese Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der SANDOZ A.G. Basel durchgeführt; Herrn Dr. A. CERLETTI und seinen Mitarbeitern sei dafür auch an dieser Stelle bestens gedankt.

¹²⁾ Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt.

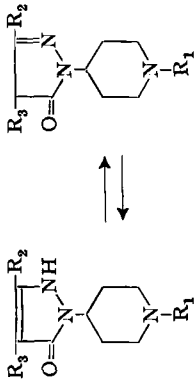


Tabelle 1. 1-[N-Alkylpiperidin-4'-yl]-pyrazol-5-on-Derivate

R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH ₃	CH ₃	H	C ₁₀ H ₁₇ ON ₃ (195,26)	146–147° Essigester	Ber. C 61,5 H 8,8 O 8,2 N 21,5% Gef. „ 62,1 „ 8,7 „ 8,7 „ 21,5%
			C ₁₀ H ₁₇ ON ₃ , HBr (276,18)	218–222° Isopropanol/Äther	Ber. C 43,5 H 6,6 O 5,8 N 15,2 Br 28,9% Gef. „ 43,6 „ 6,2 „ 6,5 „ 14,7 „ 28,7%
CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₉ ON ₃ (209,29)	149–152° Essigester	Ber. C 63,1 H 9,2 O 7,6 N 20,1% Gef. „ 62,9 „ 9,2 „ 8,6 „ 19,5%
			C ₁₁ H ₁₉ ON ₃ , H ₂ O (227,30)	80°	Ber. C 58,2 H 9,9 O 13,3% Gef. „ 58,1 „ 9,3 „ 14,1%
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₂ H ₂₁ ON ₃ (223,31)	100–125° (hygroskopisch) Essigester oder Aceton	Ber. C 64,5 H 9,5 O 7,2 N 18,8% Gef. „ 65,0 „ 9,7 „ 7,4 „ 19,1%
CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ (237,34)	109–125° Aceton	Ber. C 65,8 H 9,8 O 6,7 N 17,7% Gef. „ 65,5 „ 9,5 „ 7,3 „ 17,9%
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ (237,34)	hygroskopisch	Ber. C 65,8 H 9,8 N 17,7% Gef. „ 65,5 „ 10,4 „ 17,5%
			C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , H ₂ O (255,35)	90–97° feuchter Äther oder Essigester	Ber. C 61,1 H 9,9 O 12,5 N 16,5% Gef. „ 61,5 „ 9,9 „ 13,0 „ 15,7%
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	C ₁₄ H ₂₅ ON ₃ (251,36)	hygroskopisch	Ber. C 66,9 H 10,0% Gef. C 67,3 H 9,9%
			C ₁₄ H ₂₅ ON ₃ , H ₂ O (269,38)	75–80° feuchter Äther	Ber. C 62,4 H 10,1 O 11,9% Gef. „ 62,8 „ 10,3 „ 12,3%

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , HBr (318,26) C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , HBr, H ₂ O (336,28) C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , HCl (273,80)	Isopropanol/Aceton 120–126° 116–123° (hygrosk.) Isopropanol/Äther	Ber. C 49,1 H 7,6 N 13,2 Br 25,1% Gef. „ 49,5 „ 7,8 „ 13,2 „ 26,0% Ber. C 46,4 H 7,8 O 9,5% Gef. „ 46,3 „ 7,7 „ 9,3% Ber. C 57,0 H 8,8 N 15,4% Gef. „ 56,7 „ 9,5 „ 15,3%
CH ₃	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₇ ON ₃ , 2 H ₂ O (293,92) C ₁₅ H ₂₇ ON ₃ , HBr (346,31) C ₁₅ H ₂₇ ON ₃ , HBr, 3 H ₂ O (400,36)	60–70° (Wasserabgabe) feuchter Äther hygroskopisch Aceton 60–75° (Wasserabgabe)	Ber. C 59,8 H 10,4 O 15,9 N 13,9% Gef. „ 59,9 „ 10,3 „ 16,0 „ 14,5% Ber. C 52,0 H 8,2 N 12,1 Br 23,1% Gef. „ 51,9 „ 8,7 „ 12,0 „ 23,0% Ber. C 45,0 H 8,6 O 16,0% Gef. „ 44,8 „ 8,5 O 15,3%
CH ₃	CH ₃ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₅ ON ₃ , HBr (380,33) C ₁₈ H ₂₅ ON ₃ , HBr, H ₂ O (398,34)	165–170° Äthanol/Äther Isopropanol	Ber. C 56,8 H 6,9 Br 21,0% Gef. „ 55,8 „ 7,0 „ 20,9% Ber. C 54,3 H 7,1 O 8,0% Gef. „ 53,9 „ 6,8 „ 8,7%
CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₁₉ ON ₃ (257,33)	240° (Zers.) Methanol	Ber. C 70,0 H 7,4 O 6,2 N 16,3% Gef. „ 70,1 „ 7,7 „ 6,5 „ 17,0%
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (271,35) C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ , HCl (307,82)	220–227° Methanol 260–270° (Zers.) Methanol	Ber. C 70,8 H 7,8 O 5,9 N 15,5% Gef. „ 71,1 „ 7,7 „ 6,4 „ 15,6% Ber. C 62,4 H 7,2 O 5,2 Cl 11,5% Gef. „ 62,7 „ 7,4 „ 5,8 „ 11,7%
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ (285,38) C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ , HCl, 1/2 H ₂ O (380,85)	189–193° Isopropanol 238–245° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 71,5 H 8,1 O 5,6 N 14,7% Gef. „ 71,9 „ 8,3 „ 5,6 „ 14,8% Ber. C 61,7 H 7,6 O 7,3% Gef. „ 61,6 „ 7,5 „ 7,6%

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH ₃	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₁₈ H ₂₅ ON ₃ , 1 1/3 H ₂ O (323,43) C ₁₈ H ₂₅ ON ₃ , HCl, 1 1/2 H ₂ O (344,88)	hygroskopisch feuchter Essigester 240–250° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 66,8 H 8,6 O 11,5 N 13,0% Gef. „ 66,9 „ 8,4 „ 11,4 „ 12,9% Ber. C 62,7 H 7,9 O 7,0 Cl 10,3% Gef. „ 62,3 „ 7,8 „ 7,1 „ 10,3%
CH ₃	C ₆ H ₅	H	C ₁₅ H ₁₉ ON ₃ (257,32) C ₁₅ H ₁₉ ON ₃ , HBr (338,25) C ₁₅ H ₁₉ ON ₃ , 2 HCl (330,26)	221–224° (Zers.) Äthanol 230–233° (Zers.) (hygroskopisch) Methanol/Äther 210° (Zers.) (hygroskopisch) Methanol-Äther	Ber. C 70,0 H 7,4 O 6,2 N 16,3% Gef. „ 70,2 „ 7,4 „ 6,5 „ 16,3% Ber. C 53,3 H 6,0 O 4,7 N 12,4 Br 23,6% Gef. „ 53,6 „ 6,2 „ 5,1 „ 12,7 „ 23,8% Ber. C 54,6 H 6,4 N 12,7 Cl 21,5% Gef. „ 54,4 „ 6,8 „ 12,4 „ 21,6%
CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (271,35) C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ , HBr (352,28) C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ , 2 HCl (344,27)	205–207° (Zers.) Methanol 172–175° (Zers.) Methanol/Äther 219–222° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 70,8 H 7,8 O 5,9 N 15,5% Gef. „ 70,8 „ 7,6 „ 6,4 „ 15,6% Ber. C 54,6 H 6,3 O 4,5 N 11,9 Br 22,7% Gef. „ 54,7 „ 6,2 „ 4,9 „ 11,5 „ 22,4% Ber. C 55,8 H 6,7 O 4,7 N 12,2 Cl 20,6% Gef. „ 55,5 „ 6,8 „ 5,5 „ 12,5 „ 21,2%
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ (285,37) C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ , HBr (366,30) C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ , C ₂ H ₅ O ₄ (375,41) C ₁₇ H ₂₃ ON ₃ , C ₄ H ₉ O ₆ (435,47)	162–163° (Zers.) Essigester, Iso- propanol, Aceton od. Methanol/Äther 194–197° (Zers.) Methanol/Äther 196–198° (Zers.) Äthanol 145–147° Methanol	Ber. C 71,6 H 8,1 O 5,6 N 14,7% Gef. „ 71,5 „ 8,0 „ 5,8 „ 14,6% Ber. C 55,7 H 6,6 O 4,4 N 11,5 Br 21,8% Gef. „ 55,6 „ 6,9 „ 4,5 „ 11,9 „ 21,7% Ber. C 60,8 H 6,7 O 21,3 N 11,2% Gef. „ 60,7 „ 6,9 „ 21,5 „ 11,5% Ber. C 57,9 H 6,7 O 25,8 N 9,7% Gef. „ 57,5 „ 6,9 „ 25,9 „ 9,8%

Tabelle 1 (Fortsetzung)

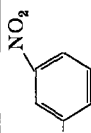
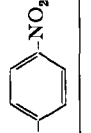
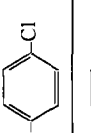
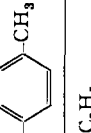
R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH ₃	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	C ₁₈ H ₂₅ ON ₃ (299,40)	155–156° (Zers.) Benzol/Petroläther	Ber. C 72,2 H 8,4 O 5,3 N 14,0% Gef. „ 72,4 „ 8,3 „ 5,3 „ 14,5%
CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -C≡CH	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (295,37) (C ₁₈ H ₂₁ ON ₃) ₂ , C ₁₀ H ₈ O ₆ S ₂ , 2 H ₂ O (915,07)	134–136° (Zers.) Äthanol 180° (Zers.) Methanol	Ber. C 73,2 H 7,2 O 5,4 N 14,2% Gef. „ 73,2 „ 7,1 „ 6,9 „ 14,1% Ber. C 60,4 H 6,0 O 17,5 N 9,2 S 7,0% Gef. „ 60,4 „ 6,2 „ 17,0 „ 8,5 „ 7,2%
CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₈ H ₂₃ ON ₃ (297,38)	129–131° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 72,7 H 7,8 O 5,4 N 14,1% Gef. „ 72,6 „ 7,9 „ 5,9 „ 14,4%
CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₂ H ₂₅ ON ₃ (347,44)	181–183° (Zers.) Äthanol	Ber. C 76,1 H 7,3 O 4,6 N 12,1% Gef. „ 75,9 „ 7,1 „ 4,9 „ 11,9%
CH ₃		H	C ₁₅ H ₁₈ O ₃ N ₄ (302,35)	191–193° (Zers.) Äthanol	Ber. C 59,6 H 6,0 O 15,9 N 18,5% Gef. „ 59,1 „ 6,1 „ 16,9 „ 17,7%
CH ₃		H	C ₁₈ H ₁₈ O ₃ N ₄ (302,35)	220–222° (Zers.) Äthanol, Wasser	Ber. C 59,6 H 6,0 O 15,9 N 18,5% Gef. „ 59,8 „ 5,9 „ 15,8 „ 18,1%
CH ₃		H	C ₁₅ H ₁₈ ON ₃ Cl (291,77)	205–207° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 61,7 H 6,2 O 5,5 N 14,4 Cl 12,2% Gef. „ 61,7 „ 6,2 „ 6,3 „ 14,0 „ 12,4%
CH ₃		H	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (271,35)	158–160° (Zers.) Isopropanol, Äthanol	Ber. C 70,8 H 7,8 O 5,9 N 15,5% Gef. „ 70,5 „ 7,7 „ 6,2 „ 15,6%
i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₃ H ₅	C ₁₉ H ₂₇ ON ₃ (313,43)	140–142° Benzol/Petroläther	Ber. C 72,8 H 8,7 O 5,1 N 13,4% Gef. „ 72,7 „ 8,5 „ 5,3 „ 13,4%

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₉ ON ₃ (327,45)	136-138° Benzol/Petroläther	Ber. C 73,4 H 8,9 O 4,9 N 12,8% Gef. „ 73,2 „ 8,9 „ 4,9 „ 12,5%
CH ₃	COOCH ₃	H	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₃ (239,27)	226-228° (Zers.) Äthanol	Ber. C 55,2 H 7,2 O 20,1 N 17,6% Gef. „ 55,4 „ 7,0 „ 20,5 „ 17,7%
CH ₃	COOH	H	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₃ , HCl (260,70)	243-246° Äthanol/Äther	Ber. C 46,1 H 5,8 O 18,4 N 16,1% Gef. „ 45,8 „ 6,1 „ 18,5 „ 15,5%
CH ₃	H	COOC ₂ H ₅	C ₁₂ H ₁₉ O ₃ N ₃ (253,30)	242-245° Methanol	Ber. C 56,9 H 7,6 O 19,0 N 16,6% Gef. „ 56,4 „ 7,4 „ 19,3 „ 16,4%
CH ₃	C ₆ H ₅	NO	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₄ , HCl (322,79)	211-214° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 55,8 H 5,9 O 9,9 N 17,4 Cl 11,0% Gef. „ 56,1 „ 5,8 „ 10,0 „ 16,7 „ 11,3%
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH	C ₂₂ H ₂₈ ON ₄ , HCl (398,93)	239-241° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. O 4,0 N 14,0 Cl 8,9% Gef. „ 4,3 „ 14,1 „ 9,6%
CH ₃		C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₂₁ ON ₃ S (291,41)	177-178° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 61,8 H 7,3 O 5,5 N 14,4 S 11,0% Gef. „ 61,8 „ 7,5 „ 5,8 „ 14,3 „ 10,8%
CH ₃		CH ₂ -CH=CH ₂	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ S (303,42)	133-136° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 63,3 H 7,0 O 5,3 N 13,9 S 10,6% Gef. „ 63,1 „ 6,9 „ 5,8 „ 13,5 „ 10,8%
CH ₃		CH ₂ -C≡CH	C ₁₈ H ₁₉ ON ₃ S, 1/2 H ₂ O (310,41)	150-152° (Zers.) Äthanol	Ber. C 61,9 H 6,5 O 7,7 N 13,5 S 10,3% Gef. „ 61,9 „ 6,6 „ 7,6 „ 13,3 „ 10,1%
CH ₃		CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₃ ON ₃ S, 1/2 H ₂ O (362,48)	201-203° (Zers.) Äthanol	Ber. C 66,3 H 6,7 O 6,6 N 11,6 S 8,8% Gef. „ 66,8 „ 6,6 „ 6,0 „ 11,3 „ 8,9%

Tabelle 1 (Schluss)

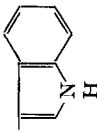
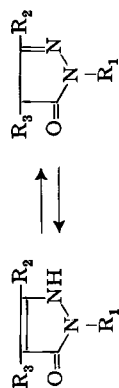
R_1	R_2	R_3	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH_3		H	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ON}_4$ (296,36)	245–248° (Zers.) Äthanol	Ber. C 68,9 H 6,8 O 5,4 N 18,9% Gef. „ 68,5 „ 6,7 „ 5,6 „ 18,5%
CH_3		H	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_4$ (258,32) $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_4 \cdot 2 \text{HBr}$ (420,16)	233–237° (Zers.) Äthanol 185–189° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 65,1 H 7,0 O 6,2 N 21,7% Gef. „ 65,2 „ 6,9 „ 6,4 „ 21,5% Ber. C 40,0 H 4,8 Br 38,0% Gef. „ 39,8 „ 5,1 „ 38,9%
CH_3		C_2H_5	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_4 \cdot 2 \text{HBr}$ (448,22)	214–217° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 42,9 H 5,4 N 12,5 Br 35,7% Gef. „ 43,2 „ 5,5 „ 12,3 „ 36,4%
CH_3		H	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}_4$ (258,32)	200–202° (Zers.) Äthanol	Ber. C 65,1 H 7,0 O 6,2 N 21,7% Gef. „ 64,9 „ 7,1 „ 6,5 „ 21,7%
CH_3		H	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}_3\text{S}$ (263,36)	217–218° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 59,3 H 6,5 O 6,1 N 16,0 S 12,2% Gef. „ 59,3 „ 6,3 „ 6,5 „ 15,9 „ 12,3%
CH_3		H	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ (247,29)	213–216° (Zers.) Äthanol	Ber. C 63,1 H 6,9 O 12,9 N 17,0% Gef. „ 63,4 „ 6,5 „ 13,8 „ 16,4%
$\text{n-C}_4\text{H}_9$		H	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{S}$ (305,43)	178–180° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 62,9 H 7,6 O 5,2 N 13,8 S 10,5% Gef. „ 62,9 „ 7,6 „ 5,7 „ 13,8 „ 10,9%

Tabelle 2. 1-Dialkylaminoalkyl-pyrazol-5-on-Derivate



R ₁	R ₂	R ₃	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Sdp./Torr	Smp. Lösungsmittel	Analyse
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₅ ON ₃ , H ₂ O (305,41)	181–183°/0,9	111–112° feuchter Äther	Ber. C 66,9 H 8,9 O 10,5 N 13,8% Gef. „ 66,7 „ 9,0 „ 10,4 „ 13,7%
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	C ₆ H ₅	H	C ₁₅ H ₂₁ ON ₃ (259,34)	175–179°/0,03	114–115°	Ber. C 69,5 H 8,2 O 6,2 N 16,2% Gef. „ 69,3 „ 8,3 „ 6,5 „ 16,1%
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \diagdown \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₃ ON ₃ (273,37)	145–150°/0,2	98–100° (Zers.) Petroläther	Ber. C 70,3 H 8,5 O 5,9 N 15,4% Gef. „ 70,4 „ 8,5 „ 6,3 „ 15,1%
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \diagdown \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₈ H ₂₇ ON ₃ , H ₂ O (319,44)	158–161°/0,1		Ber. C 67,7 H 9,2 O 10,0 N 13,2% Gef. „ 68,2 „ 8,7 „ 9,8 „ 13,0%
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \\ \diagdown \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₁₇ H ₂₅ ON ₃ , 1/4 H ₂ O (291,90)	155–157°/0,005		Ber. C 69,9 H 8,8 O 6,8 N 14,4% Gef. „ 70,2 „ 8,1 „ 7,0 „ 14,2%
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$		H	C ₁₈ H ₁₉ ON ₃ S (265,37)	200–201°/0,05		Ber. C 58,8 H 7,2 O 6,1 S 12,0% Gef. „ 58,4 „ 7,5 „ 6,3 „ 12,5%

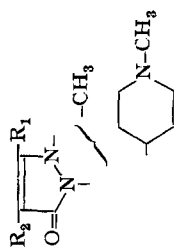


Tabelle 3. 1,2-Disubstituierte Pyrazol-5-on-Derivate

R ₁	R ₂	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Smp. Lösungsmittel	Analyse
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , HBr (318,26) C ₁₃ H ₂₃ ON ₃ , HBr, H ₂ O (336,28)	230–235° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 49,1 H 7,6 N 13,2 Br 25,1% Gef. „ 48,4 „ 7,6 „ 13,1 „ 24,8% Ber. C 46,4 H 7,8 O 9,5% Gef. „ 46,6 „ 8,0 „ 9,7%
CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₂₅ ON ₃ , HCl, 1/2 H ₂ O (296,84)	254–259° (Zers.) Chloroform/Aceton	Ber. C 56,6 H 9,2 N 14,2 Cl 11,9% Gef. „ 56,8 „ 8,7 „ 14,0 „ 11,9%
CH ₃	i-C ₃ H ₇	C ₁₄ H ₂₅ ON ₃ , HBr (332,28)	215–219° (Zers.) Isopropanol/Aceton/Äther (1:1:1)	Ber. C 50,6 H 7,9 O 4,8 N 12,7 Br 24,1% Gef. „ 50,9 „ 8,1 „ 5,0 „ 12,4 „ 24,2%
C ₆ H ₅	H	C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ (271,35) C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ , HCl (307,82) C ₁₈ H ₂₁ ON ₃ , HBr (352,28)	120–122° (Zers.) Benzol/Petroläther 255–257° (Zers.) Methanol/Äther 237–241° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 70,8 H 7,8 O 5,9 N 15,5% Gef. „ 71,0 „ 7,7 „ 6,3 „ 15,6% Ber. C 62,4 H 7,2 O 5,2 N 13,7 Cl 11,5% Gef. „ 62,4 „ 7,0 „ 5,7 „ 13,7 „ 11,6% Ber. C 54,6 H 6,3 O 4,5 N 11,9 Br 22,7% Gef. „ 54,2 „ 6,4 „ 5,1 „ 11,6 „ 22,6%
	H	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₃ , HBr (342,24)	224–228° (Zers.) Methanol/Äther	Ber. C 49,1 H 5,9 O 9,4 N 12,3 Br 23,4% Gef. „ 48,9 „ 5,7 „ 9,6 „ 11,9 „ 23,2%

der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der 2-[Thenoyl-(2')]-pentin-(4)-säure-äthylester zwischen 136–137°/1 Torr als farblose Flüssigkeit überdestilliert. $n_D^{25} = 1,5322$.

$C_{12}H_{14}O_3S$	Ber. C 60,5	H 5,9	O 20,1	S 13,5%
(238,30)	Gef. „ 61,1	„ 6,1	„ 20,4	„ 12,9%

2-[Thenoyl-(2')]-pentin-(4)-säure-äthylester. In eine gekühlte Lösung von 2,3 g Natrium in 23 ml abs. Äthanol wird unter Rühren eine Mischung von 19 g α -Thenoyl-(2)-essigsäure-äthylester und 14 g Prop-2-ynyl-(1)-bromid bei einer Temperatur von 0 – +2° zugetropft. Die Lösung wird anschliessend eine Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und darauf noch 4 Std. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch (Natriumbromid hat sich ausgeschieden) wird in 120 ml Wasser aufgenommen, mit total 300 ml Äther extrahiert und die Ätherlösung mit total 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der 2-[Thenoyl-(2')]-pentin-(4)-säure-äthylester bei 147°/1 Torr als leicht hellgelbes Öl überdestilliert. $n_D^{20} = 1,5437$.

$C_{12}H_{12}O_3S$	Ber. C 61,0	H 5,1	O 20,3	S 13,6%
(236,29)	Gef. „ 60,2	„ 5,6	„ 20,2	„ 13,9%

2-Benzoyl-pentin-(4)-säure-äthylester. In eine gekühlte Lösung von 2,3 g Natrium in 23 ml abs. Äthanol wird unter Rühren eine Mischung von 19,0 g Benzoylessigsäure-äthylester und 14,0 g Prop-2-ynyl-(1)-bromid bei 0 – +2° zugetropft. Die Lösung wird anschliessend 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und darauf noch 4 Std. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 120 ml Wasser aufgenommen, mit total 300 ml Äther extrahiert und die Ätherlösung mit total 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der 2-Benzoyl-pentin-(4)-säure-äthylester bei 130°/0,9 Torr als farblose Flüssigkeit überdestilliert. $n_D^{21} = 1,5252$.

$C_{14}H_{14}O_3$ (230,25)	Ber. C 73,0	H 6,1	O 20,9%	Gef. C 72,8	H 6,4	O 21,3%
----------------------------	-------------	-------	---------	-------------	-------	---------

2-(4'-Chlor-benzoyl)-pentin-(4)-säure-äthylester. In eine gekühlte Lösung von 0,65 g Natrium in 7 ml abs. Äthanol wird unter Rühren eine Mischung von 6,7 g (4-Chlor-benzoyl)-essigsäure-äthylester und 4,1 g Prop-2-ynyl-(1)-bromid bei 0 – +2° zugetropft. Die Lösung wird anschliessend bei Zimmertemperatur 1 Std. weitergerührt und darauf noch 4 Std. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird darauf in 35 ml Wasser aufgenommen, mit total 100 ml Äther extrahiert und die Ätherlösung mit total 40 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert, wobei der 2-(4'-Chlor-benzoyl)-pentin-(4)-säure-äthylester bei 125–126°/0,03 Torr als farblose Flüssigkeit überdestilliert. $n_D^{21} = 1,5390$.

$C_{14}H_{13}O_3Cl$ (264,70)	Ber. C 63,5	H 5,0	Cl 13,4%	Gef. C 63,3	H 5,2	Cl 13,4%
------------------------------	-------------	-------	----------	-------------	-------	----------

Pyrazolone

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-[thienyl-(2'')]-4-äthyl-pyrazol-5-on. 8,6 g N-Methylpiperidyl-(4')-hydrazin und 15,1 g α -Thenoyl-buttersäure-äthylester wurden zusammengegeben und 1 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Anschliessend erhitzte man das Gemisch $3\frac{1}{2}$ Std. auf 150° und hielt es noch 15 Min. im Vakuum (12 Torr) auf dieser Temperatur. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit Äther verrieben, das in Äther unlösliche 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-[thienyl-(2'')]-4-äthyl-pyrazol-5-on abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 177–178°. Ausbeute 7,8 g (Analysen: Tab. 1).

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyliden-pyrazol-5-on. 10 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-pyrazol-5-on wurden 6 Std. unter Rückfluss in 100 ml Aceton zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde das kristalline 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyliden-pyrazol-5-on abfiltriert und aus wenig Methanol/Aceton und Aceton/Äther umkristallisiert. Smp. 125–128° (Zers.). Ausbeute 9,3 g.

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyl-pyrazol-5-on. 3 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyliden-pyrazol-5-on wurden in 25 ml Äthanol gelöst und mit RANEY-Nickel und Wasserstoff bei 80° und 15 at während 15 Std. hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Äthanol im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Äther aufgeköcht und über Nacht stehengelassen. Darauf wurde die ätherische Lösung abdekantiert, der Äther abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die bis 180°/0,04 Torr übergehenden Anteile werden

aus feuchtem Äther zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus Essigester schmilzt das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-methyl-4-isopropyl-pyrazol-5-on bei 90–97°. Ausbeute 1,0 g (Analysen: Tab. 1).

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on. Zu einer Lösung von 10,3 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-pyrazol-5-on in 13,7 ml Salzsäure ($d = 1,16$) und 40 ml Wasser liess man unter Rühren und Eiskühlung bei 3–4° eine Lösung von 2,8 g Natriumnitrit in 7,0 ml Wasser langsam tropfen. Nach beendigem Zutropfen (ca. 25 Min.) wurde noch $1\frac{1}{2}$ Std. bei 2° weitergerührt. Zur Entfernung des Wassers wurde das Reaktionsgemisch nun dreimal mit je 200 ml Aceton versetzt und im Vakuum bei ca. 40° abgedampft. Der Rückstand wurde sodann in 200 ml abs. Methanol aufgenommen. Man filtrierte vom ausgeschiedenen Natriumchlorid ab, konzentrierte das Filtrat im Vakuum, wobei durch Filtration noch weiteres Natriumchlorid abgetrennt werden konnte. Der konzentrierten Lösung (ca. 40 ml) wurde sodann Äther zugegeben, wobei sich das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on-monohydrochlorid kristallin ausschied. Smp. 211–214° (Zers.). Ausbeute 12,8 g (Analysen: Tab. 1).

1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzylamino-pyrazol-5-on. Eine Lösung von 1,5 g 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-nitroso-pyrazol-5-on-monohydrochlorid und 0,9 g Benzaldehyd (frisch dest.) in 75 ml Äthanol und 15 ml 20-proz. wässriger Essigsäure wurde mit 5,0 g Platinkatalysator (Platin auf Bariumsulfat, 10-proz.) während 6 Std. bei 70° und 3 at hydriert. Nach Abkühlen wurde vom Katalysator abfiltriert und das Äthanol und die Essigsäure im Vakuum bei 40–50° abdestilliert. Der Rückstand, das 1-[N-Methylpiperidyl-(4')]-3-phenyl-4-benzylamino-pyrazol-5-on-monohydrochlorid, kristallisierte beim Anreiben mit Isopropanol. Ausbeute 1,1 g. Zur Analyse wurde die Verbindung aus Methanol-Äther umkristallisiert. Smp. 239–241° (Zers.) (Analysen: Tab. 1).

Zusammenfassung

Es werden neue Pyrazol-5-on-Derivate beschrieben, die in 1-Stellung durch einen Piperidyl-(4)- oder Dialkylaminoalkyl-Rest substituiert sind. Einzelne dieser Verbindungen zeichnen sich bei hervorragender Wasserlöslichkeit ihrer Hydrochloride durch gute analgetische und antipyretische Wirkungen aus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel

128. Über die Synthese von Acetessigester-[1- ^{14}C] und α,β -Diketobuttersäureester-[1- ^{14}C]

12. Mitteilung über Reduktone und 1,2,3-Tricarbonylverbindungen¹⁾

von H. Dahn und H. Hauth

(22. IV. 59)

Zu Decarboxylierungsstudien benötigten wir α,β -Diketobuttersäure-äthylester, dessen Carboxylgruppe mit ^{14}C signiert ist ($\text{CH}_3\text{--CO--CO--}^*\text{COOC}_2\text{H}_5$, II*). Da Diketobuttersäure-äthylester (II)²⁾ aus Acetessigester (I) auf verschiedenen Wegen gewonnen werden kann, besteht die Aufgabe im wesentlichen in der Synthese von carboxyl-signiertem Acetessigester. Die CLAISEN'sche Kondensation eignet sich nicht

¹⁾ 11. Mitteilung: H. DAHN & H. HAUTH, *Helv.* **40**, 2261 (1957).

²⁾ 1-signierte Verbindungen sind in den Formelnnummern durch einen Stern charakterisiert; Formeln ohne Stern symbolisieren inaktive Stoffe.