

Isolierung des Cytosin-desoxyribosides.

860 mg des aus den Fraktionen 3 und 4 der Chromatographie erhaltenen Cytosin-desoxyribosid-Pikrates wurden in 200 cm³ Wasser durch Erwärmen gelöst, rasch auf ca. 30° abgekühlt und bei dieser Temperatur mit 1 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung reagierte dann deutlich kongosauer. Sie wurde zur Entfernung der Pikrinsäure mit Äther extrahiert und die Äther-Lösung mit wenig Wasser gewaschen. Aus den wässrigen Anteilen wurde SO₄' mit Bariumhydroxydlösung ausgefällt und nach Abtrennung des BaSO₄ der Überschuss an Ba⁺⁺ mit CO₂ gefällt. Die vom BaCO₃ abfiltrierte, neutrale Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (430 mg) wurde in Methanol aufgenommen und durch Äther-Zusatz bis zur beginnenden Trübung die Krystallisation eingeleitet. Das erhaltene Krystallisat wurde aus Methanol-Äther umkrystallisiert, wobei der Smp. bis auf 213—215° stieg; $[\alpha]_D^{19} = +82,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1,31$ in n. NaOH).

13,223 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm: $\alpha_D^{19} = +1,08^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Zur Analyse wurde 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

4,458 mg Subst. gaben 7,800 mg CO₂ und 2,400 mg H₂O

2,544 mg Subst. gaben 0,417 cm³ N₂ (24°, 749 mm)

C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₄	Ber. C 47,57	H 5,77	N 18,49%
(227,19)	Gef. ,, 47,75	„ 6,02	.. 18,35%

Die Mikroanalysen wurden in der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es werden Vereinfachungen in der Isolierungsmethode der Desoxyribonucleoside aus den Produkten der fermentativen Hydrolyse von Thymonucleinsäure mit Kälberdarm-Nucleotidase beschrieben. Die physikalischen Konstanten der isolierten Nucleoside waren z. T. von den in der Literatur beschriebenen verschieden.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

128. N,N'-Dialkyl-pyrazolone

von J. Büchi, R. Ursprung und G. Lauener.

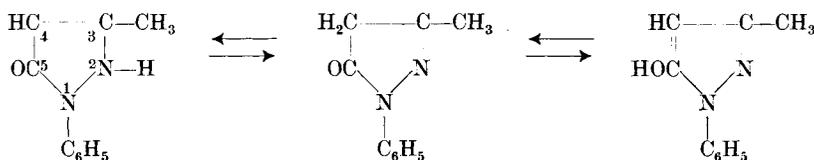
(8. III. 49.)

Seit der Entdeckung der Pyrazolone durch Knorr¹⁾ sind zahlreiche Verbindungen in dieser Körperklasse dargestellt worden. Einige von ihnen, wie das Antipyrin, das Pyramidon und das dazu isostere 4-Isopropylantipyrin, haben grosse Bedeutung als Arzneimittel erlangt²⁾. Die bisher durchgeführten Untersuchungen erlauben interessante Einblicke in die Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und analgetischer Wirkung in dieser Klasse. Pyrazolone, die

¹⁾ Knorr, B. 16, 2597 (1883); B. 17, 549 (1884).

²⁾ Für Einzelheiten verweisen wir auf die Dissertation „Synthesen in der Pyrazolonreihe“ von R. Ursprung, E.T.H. (1948).

in einer ihrer desmotropen Formen¹⁾ am 2. Stickstoffatom²⁾ ein Wasserstoffatom tragen können, sind wenig oder gar nicht wirksam. Wirksam sind also nur Verbindungen, die entweder in 2-Stellung substituiert oder in 4-Stellung disubstituiert sind.



Ersatz der Methylgruppe in der 2-Stellung im Antipyrin durch Äthyl führt nach *Sawa*³⁾ i. a. zu weniger gut wirksamen Verbindungen. Nach *Yano*⁴⁾ ist es jedoch umgekehrt. Auch die *Höchster Farbwerke*⁵⁾ bezeichnen die 2-Äthyl-Derivate als besser wirksam. Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur bisher keine Angaben über die Wirksamkeit der am 2. Stickstoffatom höher alkylierten Pyrazolone. Auch die in der 3-Stellung durch höhere Alkylreste als Methyl substituierten Pyrazolone sind bisher auf ihre Wirksamkeit nicht untersucht worden⁶⁾. Zu gut wirkenden Pyrazolonen gelangt man durch den Ersatz der Methylgruppe der 3-Stellung durch eine Aminogruppe⁷⁾. In der 4-Stellung bewirkt die Alkylierung eine Steigerung der antipyretischen und analgetischen Wirksamkeit. Am besten wirksam sind das Isopropyl- und das sek.-Butyl-Derivat. Auch die in 4-Stellung dialkylierten Pyrazolone sind sehr gut wirksam⁸⁾. Die Einführung einer Aminogruppe in die 4-Stellung des Antipyrins erzeugt eine schwächere, aber länger anhaltende Wirkung⁹⁾. Das Dimethyl- (Pyramidon) und das Diäthylderivat des 4-Aminoantipyrins sind etwa gleich stark wirksam¹⁰⁾. Bei den Monoalkylderivaten des 4-Aminoantipyrins steigt die analgetische Wirkung mit der Zunahme des Molekulargewichtes rasch an¹¹⁾. Sehr gut wirksam sind auch das in diese Gruppe gehörende 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon-4-aminomethansulfosaure Natrium (Melubrin), sowie seine N-Alkyl-Homologen¹²⁾. Ein Ersatz des Sauerstoffes der 5-Stellung durch andere Atome oder Atomgruppen führt zu weniger wirksamen Verbindungen.

Die Anwesenheit eines Substituenten in der 1-Stellung ist für eine antipyretische Wirksamkeit erforderlich. Substituenten am Phenylrest erhöhen im allgemeinen die Wirksamkeit, wenn sie in der o- oder noch besser in der p-Stellung stehen. Dagegen ist die Wirkung der in m-Stellung substituierten Verbindungen im allgemeinen kleiner.

1) *Kitamura*, C. **1939**, I, 405, 4605, II, 1657; C. **1940**, II, 741, 742.

2) Die Numerierung der Ringglieder geht von dem den grösseren Substituenten tragenden Heteroatom aus.

3) *Sawa*, Journ. pharm. Soc. Japan **57**, 953 (1937).

4) *Yano*, Chem. Abstr. **31**, 2354 (1937).

5) *Höchst*, DRP. 92009 (1896).

6) *Zoss* und *Hennion*, Am. Soc. **63**, 1151 (1940); *Wallingford* und *Homeyer*, Am. Soc. **63**, 2056 (1941).

7) *Geigy*, Brit. Pat. 563279.

8) *Höchst*, DRP. 248887 (1912).

9) *Höchst*, DRP. 92009 (1896).

10) *Oswald*, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1. Auflage, Berlin 1924, Seite 607.

11) *Skita*, *Keil* und *Stühmer*, B. **75**, 1696 (1942).

12) *I. G.*, E. P. 500224 (1939).

Noch sehr wenig untersucht sind bisher die Verbindungen, die in 1-Stellung einen nicht-aromatischen Substituenten tragen. Das 1-Benzyl-¹⁾, das 1-Cyclohexyl- und das 1-Cyclopentyl-²⁾ pyrazolon erwiesen sich etwa gleich gut wirksam wie Antipyrin. Die Anwesenheit eines aromatischen Restes in der 1-Stellung wurde bisher allgemein als Bedingung für eine analgetische und antipyretische Wirksamkeit angesehen³⁾, ohne dass dafür bisher ein stichhaltiger Beweis erbracht worden wäre. Wir stellten daher einige in 1- und 2-Stellung alkylierte Pyrazolone dar. Die Untersuchung dieser Verbindungen hat jedoch ergeben, dass sie weder antipyretisch noch analgetisch wirksam sind.

Die Darstellung der 1-Aryl-pyrazolone aus den Arylhydrazinen und Acetessigestern nach der klassischen Methode *Knorr's*⁴⁾ bietet keinerlei Schwierigkeiten. Anders verhält es sich bei den Alkylpyrazolonen. Die Monoalkylhydrazine sind ziemlich schwer darstellbar; bei der Kondensation mit Acetessigestern geben sie nur unbefriedigende Ausbeuten. Wir wandten daher diese Methode nur zum Konstitutionsbeweis unserer auf anderem Wege dargestellten Verbindungen an. Isopropylhydrazin wurde nach *Lochte*⁵⁾ durch Hydrierung eines Gemisches von Aceton, Hydrazinhydrat und Salzsäure unter Verwendung von kolloidalem Platin als Katalysator dargestellt. Benzylhydrazin wurde nach der von *Wohl*⁶⁾ und *Curtius*⁷⁾ angegebenen Methode aus Benzaldehyd und Hydrazinhydrat und durch nachfolgende Reduktion und Hydrolyse des entstandenen Benzalazines dargestellt. Beide Alkylhydrazine wurden nach der *Knorr's*chen Methode mit Acetessigester kondensiert. Es entstanden die 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone in schlechter Ausbeute.

Lohnender war die Darstellung dieser Verbindungen auf folgendem Wege: Durch Einwirkung von Acetessigester auf Hydrazinhydrat entsteht in glatter Reaktion 3-Methyl-5-pyrazolon (I). Bei der Alkylierung dieser Verbindung mit Alkylhalogeniden können theoretisch 4 Monosubstitutionsprodukte, 7 Disubstitutions- und 3 Trisubstitutionsprodukte entstehen. Wie nun jedoch *von Auwers*⁸⁾ gezeigt hat, entsteht bei der Behandlung von I mit Methyljodid ohne weitere Zusätze hauptsächlich das 1-Methylderivat, während bei Zusatz von Natriumäthylat hauptsächlich das 2-Methylderivat erhalten wird. Als Nebenprodukt entsteht in beiden Fällen 1,2-Dimethylpyrazolon. Isomere Monosubstitutionsprodukte wurden in keinem Falle beobach-

¹⁾ *Curtius*, J. pr. [2] **85**, 137 (1912).

²⁾ *Bockmühl* und *Kross*, Med. und Chem. I.G. **3**, 310 (1936).

³⁾ *Oswald*, Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung, 1. Auflage, Berlin 1924, Seite 607; *Erlenmeyer*, Helv. **18**, 740 (1935).

⁴⁾ *Knorr*, B. **16**, 2597 (1883); **17**, 549 (1884).

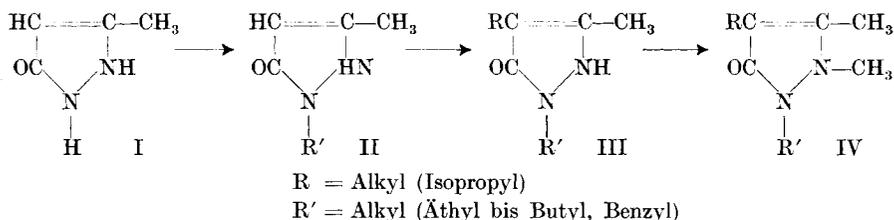
⁵⁾ *Lochte*, Am. Soc. **44**, 2556 (1922).

⁶⁾ *Wohl*, B. **33**, 2736 (1900).

⁷⁾ *Curtius*, J. pr. [2] **62**, 86 (1900).

⁸⁾ *von Auwers*, J. pr. [2] **110**, 153 ff. (1925).

tet. Diese Beobachtung konnten wir bestätigen. Bei der Alkylierung von I mit Alkylbromiden oder -jodiden wurden die 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone (II) erhalten. Dies gilt für alle von uns benutzten Alkylhalogenide. Auch Benzylchlorid lieferte nach dieser Methode in befriedigender Ausbeute 1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolon. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den Angaben von *Auwers*¹⁾, der bei der Benzylierung zwei nicht näher beschriebene Verbindungen vom Schmelzpunkt 142—143° und 154—155° erhalten hat. Beide Verbindungen wurden von uns in keinem Falle erhalten. Wir erhielten in allen Fällen das 1-Benzyl-Derivat vom Schmelzpunkt 175°.



Die Konstitution der Alkyl-methyl-pyrazolone II ist durch die Darstellung der Vergleichsprodukte aus den Alkylhydrazinen und Acetessigester (siehe oben) bewiesen. Ein weiterer Beweis für die Konstitution liegt nun darin, dass es gelang, diese Verbindungen nach einem von *Hoffmann-La Roche*²⁾ ausgearbeiteten Verfahren in ihre 4-Isopropylderivate III überzuführen. Dieses Verfahren besteht darin, dass man Aceton mit einem Pyrazolon kondensiert und die entstandene Isopropylidenverbindung gleichzeitig hydriert. Die Durchführbarkeit dieser Reaktion setzt das Vorhandensein einer Methylengruppe in der 4-Stellung voraus, was nur bei den 1-substituierten Pyrazolonen, nicht aber bei den andern möglichen monosubstituierten 3-Methyl-pyrazolonen möglich ist.

Nach dieser Methode gelang uns die Überführung der 1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone in ihre 4-Isopropylderivate III. Die Ausbeuten waren befriedigend (47—64% der Theorie). Die Herstellung des bisher nicht beschriebenen 3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolons aus I gelang jedoch nicht. Es wurden sehr dunkel gefärbte Massen erhalten, die nicht krystallisiert werden konnten. Auch durch Destillation konnten diese Gemische nicht gereinigt werden.

Während die 2-Methylierung von 1-Aryl-pyrazolonen bei richtiger Wahl der Versuchsbedingungen keine Schwierigkeiten bietet, ist sie bei den 1-Alkyl-pyrazolonen infolge der kleineren Haftfestigkeit der Alkylreste am Stickstoff viel schwieriger. *Sonn und Litten*³⁾

¹⁾ von *Auwers*, J. pr. [2] **110**, 153 ff. (1925).

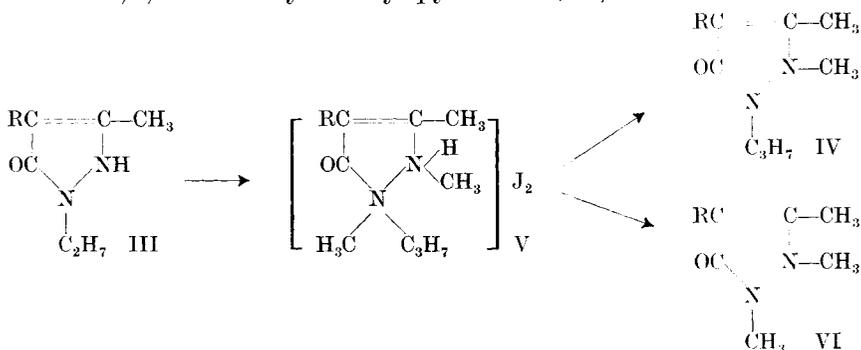
²⁾ *Hoffmann-La Roche*, DRP. 565799 (1932).

³⁾ *Sonn und Litten*, B. **66**, 1582 (1933).

haben gefunden, dass beim Erhitzen von 1-Phenyl-2-benzyl-3-methyl-5-pyrazolon mit Methylchlorid neben unverändertem Ausgangsprodukt wenig 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon und ziemlich viel Antipyrin entsteht. Hier wird also die Benzylgruppe durch Methyl ersetzt. Dieselbe Erscheinung trat auch bei der Methylierung unserer Verbindungen auf. So erhielten wir durch 40-stündiges Erhitzen von 1-Propyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon mit einem geringen Überschuss an Methyljodid auf 125° im Rohr nach der Zersetzung des Reaktionsgemisches mit heisser Hydrogencarbonatlösung und mehrmaliger Destillation im Hochvakuum ein Öl, das 14,83% N enthielt statt 14,27%, wie für 1-Propyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon berechnet. Bei der erneuten Behandlung des Reaktionsproduktes mit Methyljodid erhielten wir nach gleicher Aufarbeitung wiederum ein Öl, dessen Stickstoffgehalt noch höher war: Gef. N 15,62%.

Es muss also auch hier ein Ersatz der 1-Propylgruppe durch Methyl eingetreten sein. In noch viel stärkerem Masse tritt dieser Ersatz bei den 4-Phenyl-pyrazolonen ein. Bei der Methylierung von 1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-pyrazolon wurde als einziges Reaktionsprodukt 1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon erhalten. Die Konstitution letzterer Verbindung wurde durch die Darstellung eines Vergleichsproduktes aus 3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon und Methyljodid sichergestellt.

Diese Umalkylierungen sind auf Grund der Anschauungen über den Molekelbau ohne weiteres verständlich: Bei der Methylierung entsteht neben dem 2-Methylderivat immer auch das Alkyl-trimethylalkyl-dijodid-Derivat V. Bei der Zersetzung mit Hydrogencarbonat entstehen nebeneinander das 1-Alkyl-2,3-dimethyl-4-alkyl-pyrazolon (IV) und das 1,2,3-Trimethyl-4-alkyl-pyrazolon (VI).



Durch Verwendung eines ganz kleinen Überschusses an Methyljodid konnten die besten Resultate erzielt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Verbindungen konnten nur durch mehrmalige Destillation im Hochvakuum rein erhalten werden. Es sind schwach gelb gefärbte Öle.

Nach den beschriebenen Methoden¹⁾ wurden die nachfolgenden Verbindungen dargestellt:

Tabelle I.

1-Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone (II).

R'	Methode	F _{korr.}	Kp.	Ausbeute	N _{ber.}	N _{gef.}
Äthyl . .	b	109 ⁰	—	40,5%	22,21%	22,18%
Propyl . .	b	115 ⁰	—	22,8%	19,98%	20,16%
Isopropyl .	a	99 ⁰	—	10 %	—	—
	c	99 ⁰	107 ⁰ (0,2 mm)	20 %	19,98%	19,83%
Butyl . .	c	86 ⁰	109 ⁰ (0,1 mm)	44 %	18,17%	18,46%
Isobutyl .	c	120—123 ⁰	107—130 ⁰ (0,1 mm)	10,4%	18,17%	18,14%
Benzyl . .	a	173—174 ⁰	—	11 %	—	—
	b	175 ⁰	—	26,7%	—	—

Tabelle II.

1-Alkyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolone (III).

R'	Methode	F _{korr.}	Kp.	Ausbeute	N _{ber.}	N _{gef.}
Äthyl	c	113 ⁰	—	52,5%	16,69%	16,73%
Propyl ²⁾	c	85 ⁰	—	54 %	14,64%	14,58%
Isopropyl ²⁾	c	84,5—86,5 ⁰	—	47 %	14,64%	14,86%
Butyl ²⁾	d	83 ⁰	94 ⁰ (0,1 mm)	47 %	13,65%	13,65%
Isobutyl	d	—	78 ⁰ (0,06 mm)	64 %	14,27%	14,78%
Benzyl	d	74 ⁰	—	52,5%	12,17%	12,47%
	a	74 ⁰	—	gering	—	—

Tabelle III.

1-Alkyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolone (IV).

R'	Methode	F _{korr.}	Kp.	Ausbeute	N _{ber.}	N _{gef.}
Äthyl . .	e	—	97 ⁰ (0,08 mm)	39 %	15,37%	15,36%
Propyl . .	e	—	107 ⁰ (0,12 mm)	35 %	14,27%	14,09%
Isopropyl .	e	—	81 ⁰ (0,074 mm)	66 %	14,27%	14,45%
Butyl . . .	e	—	98 ⁰ (0,07 mm)	53 %	13,32%	13,38%
Isobutyl .	e	—	90 ⁰ (0,065 mm)	37 %	13,32%	13,50%
Benzyl . .	e	87—89 ⁰	—	15,5%	11,47%	11,30%

¹⁾ Für die Bezeichnung der Methoden, siehe den experimentellen Teil.

²⁾ Diese Verbindungen krystallisieren als Semihydrate.

Tabelle IV.

Vereinzelte Verbindungen.

	Me- thode	F _{kor.}	Ausbeute	N _{ber.}	N _{gef.}
3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	a	182 ⁰	93 %	19,98 ⁰ ₀	19,96 ⁰ ₀
3-Methyl-4-phenyl-5-pyrazolon	a	211 ⁰	92 %	16,10 ⁰ ₀	16,14 ⁰ ₀
1-Isopropyl-3-methyl-4-phenyl-5-pyrazolon	b	219 ⁰	52 %	12,96 ⁰ ₀	12,92 ⁰ ₀
1,2,3-Trimethyl-4-phenyl-5-pyrazolon . .	e	215 ⁰	11,7 %	13,85 ⁰ ₀	13,85 ⁰ ₀
	b	215 ⁰	12,5 %	—	—

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolaboratorium der organisch-technischen Abteilung der ETH. unter der Leitung von Frl. Dr. E. Pfanner und Frl. G. Aebi ausgeführt.

Bestimmung der Wirksamkeit der dargestellten Verbindungen.

Einige der von uns dargestellten Verbindungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der Dr. A. Wander AG. in Bern auf ihre analgetische und antipyretische Wirksamkeit untersucht. Der Dr. A. Wander AG. sei an dieser Stelle der herzlichste Dank für die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen ausgesprochen.

Analgetische Wirkung: Mit den bekannten Methoden von *Haffner* (Schwanzklemme) und *Woolfe-Hardy* (Metallplatte bei 55°) wurde vorerst die analgetische Wirkung von Pyramidon an der weissen Maus nachgeprüft. Dabei zeigte sich, dass für die Bekämpfung der relativ starken Schmerzempfindungen, die bei den beiden Methoden auftreten, Pyramidon in sehr hohen Dosen verabreicht werden muss. Bei subkutaner Injektion traten bereits schwere toxische Erscheinungen auf, bevor eine mit diesen Methoden beobachtbare Analgesie auftrat. Bei peroraler Verabreichung des Pyramidons konnte mit 300 mg/kg eine mässige, aber doch deutliche Analgesie erreicht werden. Bei der Prüfung der neuen Präparate wurde deshalb eine höchstmögliche Dosis peroral verabreicht.

Die Resultate sind also eindeutig negativ

Antipyretische Wirkung: Antipyretica können auf einfache Weise an Kaninchen nach Verabreichung bakterieller Pyrogen-Präparate ausgewertet werden. Es gelangte ein Coli-Pyrogen zur Anwendung. 2 Stunden nach subkutaner Injektion von 1 g/kg hat die Rektaltemperatur meist ein Maximum erreicht und bleibt weitere 3 Stunden auf ungefähr gleicher Höhe. Vereinzelte Tiere reagierten wenig oder gar nicht auf Pyrogen.

Pyramidon 100 mg/kg subkutan gibt innerhalb 1 Stunde eine massive Temperatursenkung. 25 mg/kg erniedrigten die Temperatur noch merklich.

Präparat	Dosis in mg/kg	Reaktion (10Tiere)
3-Methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	200 mg/kg subkutan	nach 20' Seitenlage, Krämpfe, keine Analgesie
	200 mg/kg peroral	nach 20' starke Erregung keine Analgesie
	300 mg/kg peroral	starke Krämpfe, 2/10 †
1-Äthyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg peroral	keine Analgesie nach 30'
1-Propyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg peroral	keine Analgesie nach 30'
1,4-Diisopropyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon	300 mg/kg peroral	keine Analgesie nach 30'
	400 mg/kg peroral	keine Analgesie nach 30', 2/10 †
1-Isobutyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon	300 mg/kg peroral	keine Analgesie, starke Krämpfe

Die analoge Prüfung der 1-Alkyl-pyrazolone ergab, dass die Präparate keine antipyretische Wirkung zeigten.

Dieser Befund weist erneut darauf hin, dass für die antipyretische Wirkung ein am N gebundener aliphatischer Rest nicht genügt.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind auf dem Block bestimmt und korrigiert.)

1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon (Methode a).

3,5 g Isopropylhydrazin¹⁾ wurden mit 6 g Acetessigester versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Es schied sich ein helles Öl aus, das in Äther aufgenommen wurde. Die Lösung wurde getrocknet und der Äther abdestilliert. Nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisierte das Pyrazolon aus, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol den konstanten Schmelzpunkt 99° zeigte. Ausbeute 0,7 g (10%).

1-Äthyl-3-methyl-5-pyrazolon (Methode b).

49 g 3-Methyl-5-pyrazolon²⁾ wurden mit 60 g Äthylbromid (110% der berechneten Menge) im Rohr³⁾ 40 Stunden auf 125° erhitzt, dann wurden 42 g Natriumhydrogen-

¹⁾ Isopropylhydrazin wurde dargestellt nach *Lochte*, Am. Soc. **44**, 2556 (1922). Benzylhydrazin: *Wohl*, B. **33**, 2736 (1900) und *Curtius*, J. pr. [2] **62**, 86 (1900). Isopropylacetessigester: *Rupe* und *Courvoisier*, Helv. **6**, 1061 (1923). Phenylacetessigester: *Percy*, Org. Synth. **18**, 66 (1938).

²⁾ *Knorr*, B. **29**, 253 (1896).

³⁾ Um ein Verdampfen des Bromides während dem Zuschmelzen des Rohres zu vermeiden, wurde das Bromid in einer Ampulle eingeschmolzen und diese Ampulle im Rohr eingeschmolzen. Nach dem Zuschmelzen und Erkalten des Rohres wurde die Ampulle durch rasches Kehren des Rohres zertrümmert. Dadurch wurde verhindert, dass das Bromid zum Teil verloren ging und das oft beobachtete Entglasen des Bombenrohres auftrat. Diese Methode wandten wir bei allen Alkylierungen mit Erfolg an.

carbonat in 100 cm³ Wasser zugefügt und eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Es entstand eine dunkelrot gefärbte Lösung, die im Extraktionsapparat 24 Stunden mit Äther ausgezogen wurde. Nach dem Trocknen und Verjagen des Äthers fiel nach mehrtägigem Stehen das Pyrazolon in sehr schön ausgebildeten Krystallen aus. Schmelzpunkt. nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol, 109°. Ausbeute 25,5 g oder 40,5%. Aus der wässerigen Mutterlauge konnten durch sehr langes Extrahieren mit Äther noch 5 g unverändertes Ausgangsprodukt gewonnen werden.

1-Isopropyl-3-methyl-5-pyrazolon (Methode c).

Diese Verbindung wurde genau gleich synthetisiert wie die entsprechende 1-Äthyl-Verbindung, nur wurde hier nach der Zersetzung mit Hydrogencarbonat das ausgeschiedene Öl im Hochvakuum destilliert. Das nach der Destillation erhaltene helle Öl erstarrte bald zu Krystallen, die zweimal aus Methanol umkrystallisiert wurden.

1-Äthyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon (Methode d).

10 g 1-Äthyl-3-methyl-5-pyrazolon wurden mit Nickelkatalysator, der durch 4-stündiges Erhitzen von 10 g pulverisiertem Nickelcarbonat auf 320—340° im Wasserstoffstrom erhalten worden war, und 25 cm³ Aceton während 4 Stunden bei 110° und 12 at hydriert. Nach dem Erkalten wurde vom Katalysator abfiltriert, worauf sich das Pyrazolon in Form gut ausgebildeter Krystalle abschied, die aus Aceton umkrystallisiert wurden. Smp. 113°, Ausbeute 7,0 g (52,5%). Die Krystalle waren an der Luft beständig.

Die übrigen Verbindungen dieser Reihe erwiesen sich als stark hygroskopisch.

1-Äthyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-5-pyrazolon (Methode e).

7,1 g 1-Äthyl-3-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon wurden mit 5,6 g Methyljodid (110 % der Theorie) im Rohr¹⁾ 24 Stunden auf 125° erhitzt, dann mit 1,7 g Natriumhydroxyd in 10 cm³ Wasser 30 Minuten auf dem Wasserbad gekocht. Dabei löste sich die anfänglich dunkle Masse mit schön hellgelber Farbe, während der Rest als helles Öl ausgeschieden wurde. Es wurde im Extraktionsapparat 24 Stunden ausgeäthert, der Äther getrocknet und abdestilliert und das erhaltene Öl fünfmal im Hochvakuum destilliert. Es wurde so ein sehr hellgelbes Öl erhalten, das in fester Kohlensäure zu feinen Blättchen erstarrte, die sich jedoch bei Zimmertemperatur wieder verflüssigten. Ausbeute 3,0 g (39%).

Die übrigen Pyrazolone dieser Reihe krystallisierten auch in Kohlensäure-Äther-Gemischen nicht.

Zusammenfassung.

Es wurde eine Reihe von 1,2,3,4-Tetraalkyl-5-pyrazolonen dargestellt. Diese Verbindungen sind weder antipyretisch noch analgetisch wirksam. Dieser Befund lässt die Schlussfolgerung zu, dass für die gesuchte therapeutische Wirkung der Pyrazolone ein am N₁-gebundener aliphatischer Rest nicht genügt.

Pharmazeutisches Institut
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich
und
Wissenschaftliche Forschungsabteilung
der Dr. A. Wunder AG., Bern.

¹⁾ Siehe Anm. 3, S. 991.