

RÉSUMÉ.

On étudie le comportement, vis-à-vis des aldéhydes benzoïque et p-diméthylamino-benzoïque, de divers dérivés nitrés des méthyl-3-, méthyl-1- et diméthyl-3,6-fluorénone. Dans les composés où un groupe nitré se trouve en ortho, ou deux groupes nitrés en ortho-ortho ou ortho-para par rapport au groupe méthylique, celui-ci est réactif et les condensations avec les aldéhydes fournissent des dérivés styrylés de la fluorénone. Dans les dérivés similaires de la benzophénone, le groupement méthylique est, en règle générale, moins réactif.

Institut de Chimie de l'Université de Fribourg (Suisse).

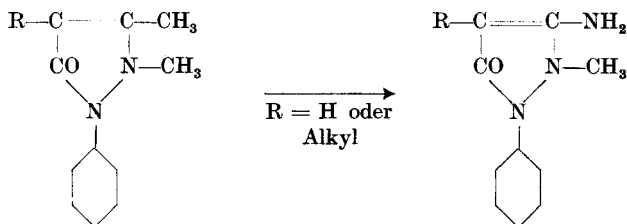
152. Zur Kenntnis der 3-Amino-pyrazolone-(5)

von H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon und W. Baumann.

(26. V. 50.)

Die durch Isosterie bedingte physikalische Ähnlichkeit des 4-Dimethylamino-antipyrins mit dem 4-Isopropyl-antipyrin geht bis zur Isomorphie; Gemische beider Verbindungen zeigen kein Eutektikum, sondern bilden eine kontinuierliche Mischungsreihe¹⁾; auch ihre pharmakologischen Eigenschaften decken sich, mit Ausnahme einer quantitativen Abweichung zugunsten des 4-Isopropyl-antipyrins²⁾.

Es war deshalb von Interesse, eine andere Möglichkeit der Isosterie in diesem Gebiet zu verwirklichen: nämlich den Ersatz der 3-Methylgruppe des Antipyrins und seiner 4-Alkyl-Derivate durch eine Aminogruppe:

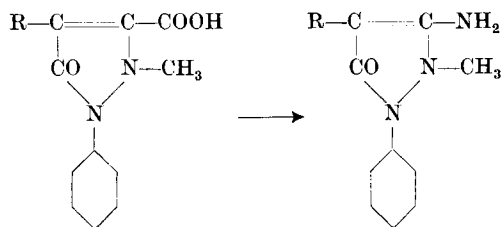


Von Amino- bzw. Imino-pyrazolonen der Antipyringruppe — also Körpern mit methylierter 2-Stellung — waren nur das 4-Amino-antipyrin mit seinen Derivaten und das 5-Imino-pyrimin beschrieben. Für die Gewinnung von 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-pyrazolonen-(5)

¹⁾ H. Erlenmeyer & E. Willi, *Helv.* **18**, 740 (1935).

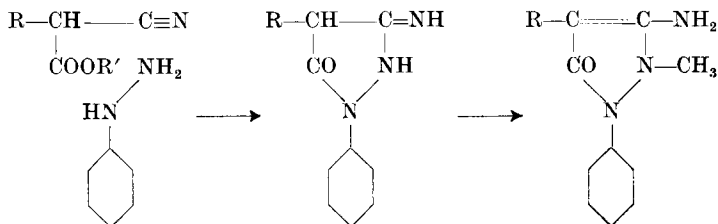
²⁾ K. Fromherz, *J. Pharm. exp. Ther.* **61**, 205 (1937).

— in Anlehnung an *Michaelis*¹⁾ kurz 3-Amino-pyrine genannt — kam der Abbau der entsprechenden 3-Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder nach *Curtius* in Frage.



Als störend war dabei eine dem 4-Amino-antipyrin entsprechende Empfindlichkeit und hohe, für die Verwendung freilich günstige Wasserlöslichkeit der Endprodukte zu erwarten. Indessen erwiesen sich die 3-Amino-pyrine als sehr beständige, leicht isolierbare Verbindungen, die mit ausgezeichneter Ausbeute zu gewinnen sind²⁾.

Ein weiterer Zugang zu den neuen Verbindungen ergab sich nach Abschluss dieser Versuche aus der Beobachtung von *Weissenberger*³⁾, dass die aus Phenylhydrazin und Cyanessigestern entstehenden Produkte 3-Imino-5-pyrazolone sind. Wir konnten dies bestätigen, da die Methylierung dieser Verbindungen zu den entsprechenden, hier beschriebenen 3-Amino-pyriminen führt:



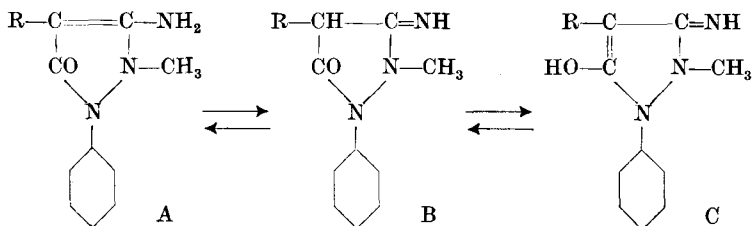
Diese 3-Amino-pyrine sind nun von den isosteren Vorbildern aus der Antipyrin-Reihe physikalisch völlig verschieden; sie sind in Wasser sehr schwer löslich und ihre Schmelzpunkte liegen durchwegs ca. 100° höher als die der entsprechenden 3-Methyl-Verbindungen. Die basischen Eigenschaften sind durch den Eintritt der Aminogruppe in die 3-Stellung nicht gesteigert, während das 5-Imino-pyrimin wie auch das 4-Amino-antipyrin als starke Basen beschrieben sind.

Unter diesen Umständen war zu prüfen, ob die neuen Verbindungen nicht als Iminoderivate von Dioxo-pyrazolidinen gemäss der tautomeren Form B (bzw. C) zu formulieren seien:

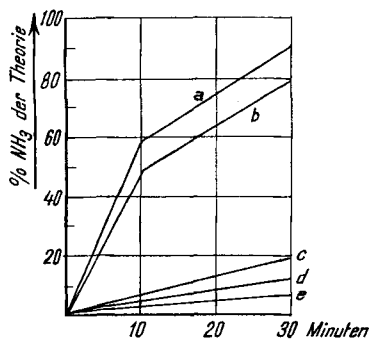
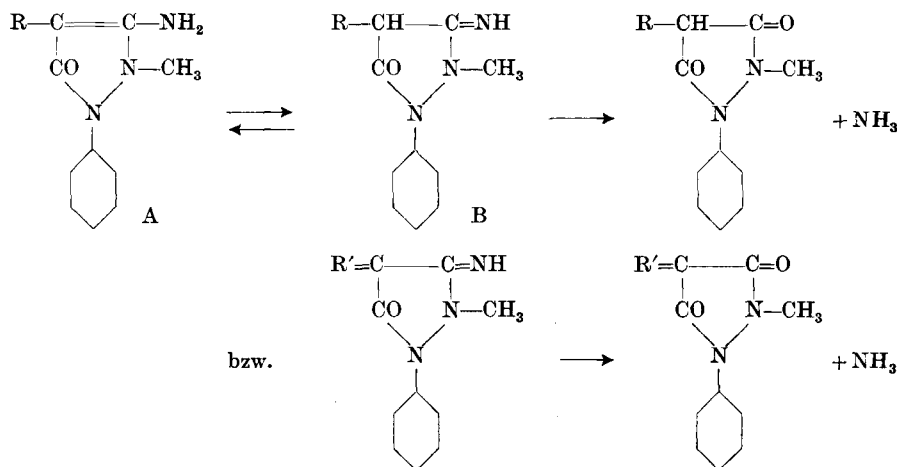
¹⁾ A. 339, 117 (1905).

²⁾ Schweiz. Pat. 232460; DRP. 747473.

³⁾ Am. Soc. 64, 2133 (1942).



Die Untersuchung ergab, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind, wobei sie je nach der Beschaffenheit von R leichter nach A oder nach B reagieren; jedoch scheint der Grenzzustand C nicht erreicht zu werden, da die Verbindungen in 2-n. Natronlauge unlöslich sind und sich auch in 2-n. Natriummethylat nicht leichter lösen als in Methanol. Der Einfluss der Substitution in 4-Stellung durch Alkyl- oder andere Gruppen auf das Verhalten der Verbindungen zeigt sich am besten bei der Abspaltung der 3-Aminogruppe in Form von Ammoniak unter der Einwirkung heisser Mineralsäuren (Kochen mit dem 4fachen Gewicht 2-n. Schwefelsäure und Bestimmung des Ammoniaks in üblicher Weise, siehe Figur).

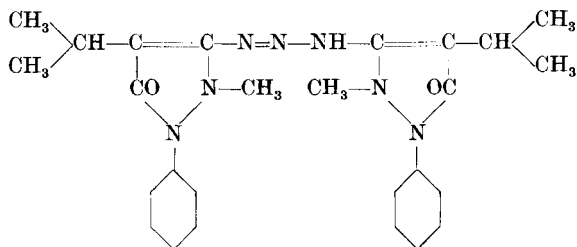


- Legende:
- Kurve a: R' = N-OH (III)
 „ b: R = H (Ia)
 „ c: R = NH₃ (V)
 „ d: R = iso C₃H₇ (Ib)
 „ e: R = CO-CH₃ (IX)

Das in 4-Stellung nicht substituierte 3-Amino-pyrim (Ia, Kurve b) spaltet fast ebenso schnell und vollständig Ammoniak ab wie das später zu besprechende 3-Imino-4-oximino-Derivat (III, Kurve a), das mit Sicherheit nicht mehr die Aminoform A zu bilden vermag, sondern in der tautomeren Iminoform B vorliegt. Dabei bildet sich 1-Phenyl-3,5-dioxo-2-methyl-pyrazolidin (IIa). Dagegen sind die in 4-Stellung alkyl- oder amino-substituierten Derivate wie auch das 4-Acetyl-Derivat offenbar sehr nahe der eigentlichen Antipyrin-Konfiguration A und geben nur zögernd die für die Iminoform zu erwartende Spaltung.

Auch das Verhalten gegen salpetrige Säure bestätigt das gewonnene Bild in dem Sinne, dass die Verbindungen mesomer zu deuten sind und die Konfiguration durch die Substitution in 4-Stellung beeinflusst wird.

Die 4-Alkyl-3-amino-pyrimine — wir verwendeten stets das 4-Iso-propyl-Derivat (Ib) — geben mit Nitrit in mineralsaurer Lösung Diazoaminoverbindungen:



Die dabei auftretende intensiv ziegelrote Färbung ist das Charakteristikum der 3-Aminogruppe. Ebenso verhält sich das 4-Acetamino-3-amino-pyrim (XI). Das 4-Aceto-3-amino-pyrim (IX) geht bei der Diazotierung unter gleicher Farberscheinung in das Oxypyridazin X über. Das 3,4-Diamino-pyrim (V) lässt sich wie 4-Amino-antipyrin quantitativ zu einer kuppelnden Lösung einer Monodiazonium-verbindung diazotieren; in alkalischer Lösung erfolgt intramolekulare Bildung der Diazoaminoverbindung, d. h. Ringschluss zum Triazol XII, wie überhaupt das 3,4-Diaminopyrim analog dem o-Phenylen-diamin Ringbildungen aller Art zulässt.

Im Gegensatz hiezu kann die Stammsubstanz, das 3-Amino-pyrim (Ia), nicht diazotiert werden, sondern die salpetrige Säure greift in die 4-Stellung ein unter quantitativer Bildung von 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III), einer bläustichig roten, alkalilöslichen Verbindung, die durch Reduktion unter Rückbildung der 3-Aminogruppe das oben erwähnte 3,4-Diamino-pyrim (V) ergibt. Durch warme Mineralsäure wird die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III zum 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin (IV) gespalten. Diese gelbrot gefärbte Verbindung ist eine Säure und ent-

spricht strukturell der Violursäure, doch sind ihre Salze in festem Zustand heller gefärbt als die freie Säure. Durch Reduktion geht die Dioxo-oximino-Verbindung IV in das 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI) über, eine strukturell dem Uramil entsprechende Verbindung. Sie gleicht ihm durch ihr starkes Reduktionsvermögen; dagegen bildet sie mit keinem Oxydationsmittel einen der Purpursäure ähnlichen Farbstoff.

Weniger klar sind die Verhältnisse bei der Acylierung. Die in 3-Stellung stehende Aminogruppe lässt sich acylieren zu alkalilöslichen Monoacyl-Derivaten (VIIa, VIIb, VIIc). Ist die 4-Stellung unsubstituiert (Ia), so gelingt die Acylierung der Aminogruppe nur mit Säurechloriden und die entstehenden Derivate geben als echte Antipyrine tiefgrüne Nitrosoverbindungen, z. B. VIII. Bei Verwendung von Essigsäure-anhydrid hingegen entsteht das 3-Amino-4-aceto-pyrin (IX), dessen Konstitution durch Überführung in das Oxypyridazin X gesichert ist. Da VIIa nicht in IX überführbar ist, entsteht IX vielleicht wie beim Acetessigester über die 5-O-Acetylverbindung, so dass in diesem Fall die Form C vorübergehend erscheint. Die gleiche Umlagerung zur Form C muss das 4-Benzolazo-3-amino-pyrin (Ic) erleiden, da es in Natriummethylatlösung löslich ist.

Die Beobachtungen zeigen, dass in der Antipyrinmolekel, abgesehen von den Zuständen, die *Kitamura*¹⁾ diskutiert, noch ein weiteres Mesomerieverhältnis möglich ist, wenn die 3-Stellung nicht durch Methyl, sondern durch die Aminogruppe substituiert ist. Wie im 2-Aminopyridin oder im Amino-triazol ist die Aminogruppe der 3-Amino-pyrine durch die Nachbarschaft des Ringstickstoffatoms stark alteriert. Dies macht den grossen Unterschied verständlich, den die hier verglichenen Isosteren auch dann zeigen, wenn die an Stelle der Methylgruppe tretende 3-Aminogruppe sicher nicht zur Iminogruppe tautomerisiert ist.

Trotz der physikalischen Verschiedenheit gleichen die 3-Aminopyrine pharmakologisch den isosteren Vorbildern aus der Antipyrin-Reihe und übertreffen sie quantitativ. Wie bei den 4-Alkylantipyrinen, liegt das Maximum der antipyretischen Wirksamkeit bei der 4-Isopropylverbindung.

Dagegen war die erwünschte Wasserlöslichkeit nicht erreicht.

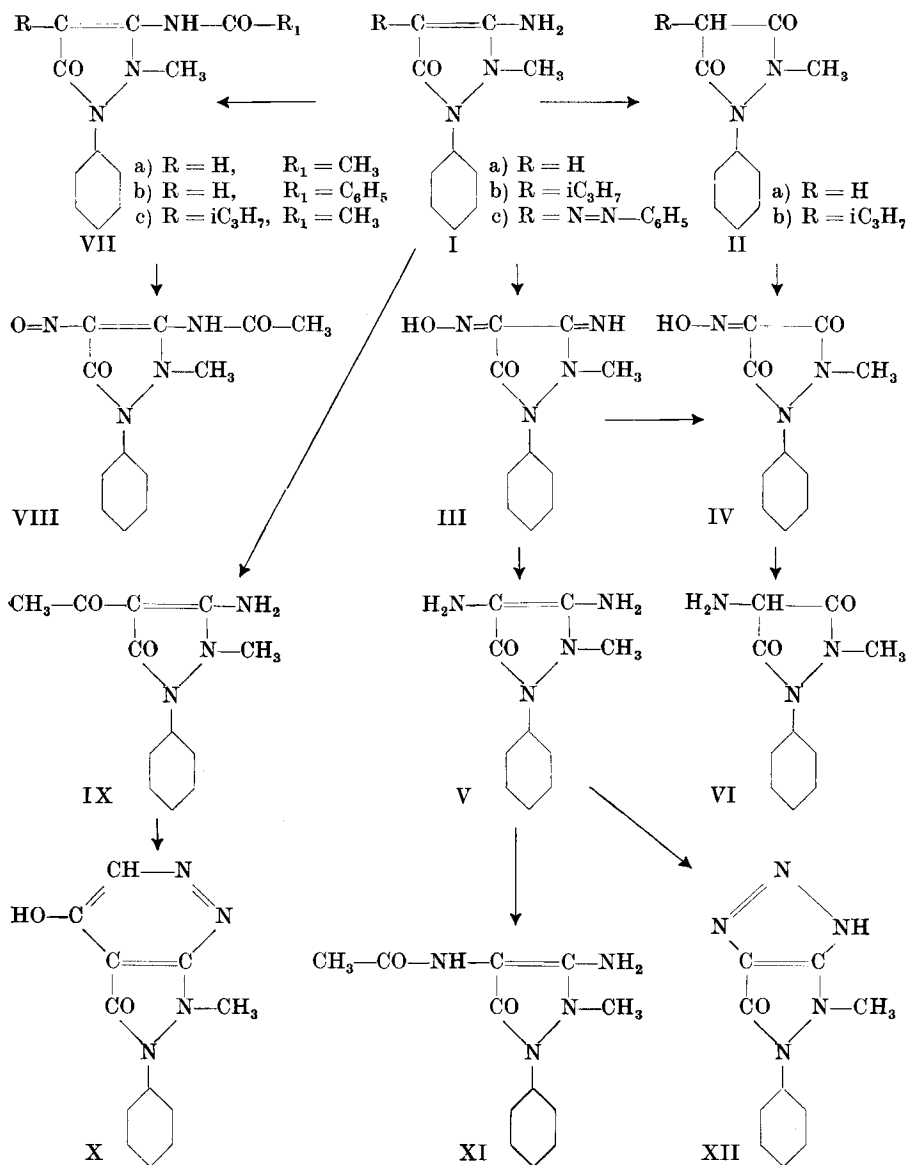
Die als Enolverbindungen ebenfalls isosteren Spaltprodukte der 3-Amino-pyrine, die 1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidine (II), geben neutralreagierende Salze, böten also die erwünschte Wasserlöslichkeit. Sie sind präparativ zugänglich durch Kondensation von Monoalkylmalonestern mit Methylphenylhydrazin oder mit Phenylhydrazin und nachträglicher Methylierung. Aber bei allen Variationen des Substituenten in 4-Stellung blieb die pharmakologische Wirkung enttäuschend²⁾. Erst als durch Kondensation von Hydrazobenzol mit

¹⁾ J. pharm. Soc. Jap. **60**, 36 (1940); C **1940**, II, 741.

²⁾ Vgl. *Conrad & Zart*, B. **39**, 2282 (1906); *Michaelis*, B. **31**, 3003 (1898).

Alkylmalonestern die 1,2-Diphenyl-4-alkyl-3,5-dioxo-pyrazolidine¹⁾ hergestellt wurden, ergab sich eine Reihe in Salzform leicht wasserlöslicher, genügend wirksamer Verbindungen, von denen besonders das 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin praktisches Interesse besitzt.

Formel-Übersicht.



¹⁾ Von J. R. Geigy AG. zum Patent angemeldet. Vgl. *Ruhkopf*, B. 73, 820 (1940).

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolon (3-Amino-pyrim) (Ia).

Die Lösung von 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureester in 1 1/2 Gewichtsteilen Methanol wird bei 0° mit Ammoniak gesättigt. Das 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid kristallisiert nach einigen Stunden aus. Schwerlöslich in Alkohol, sehr schwer in Äther und Wasser, F. 196–198°.

217 g 1-Phenyl-2-methyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid (fein gepulvert und gesiebt) werden bei 0° mit 1290 cm³ Wasser und 1290 cm³ Chlorlauge (enthaltend 72 g Chlor und 129 g NaOH) 1 Stunde gerührt; dann wird schnell auf 95° aufgeheizt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten, wobei die Base Ia ausfällt. Man erhält 151 g (80% der Theorie). Schwerlöslich in Alkohol und Wasser, kaum löslich in Äther und Benzol. Aus Alkohol farblose, derbe Prismen vom F. 224,5°; unlöslich in Alkalien, leicht löslich in verdünnter Salzsäure. Die alkoholische Lösung färbt sich auf Zusatz von Eisen-(III)-Chlorid intensiv braun.

$C_{10}H_{11}ON_3$	Ber. C 63,49	H 5,88	N 22,22%
(189)	Gef. „ 63,34	„ 5,91	„ 22,13%

Das Monohydrochlorid kristallisiert aus der Lösung von Ia in 2-n. Salzsäure aus und wird durch Waschen mit Aceton von anhaftender Salzsäure befreit. Es löst sich klar in Wasser mit kongosaurer Reaktion.

1-Phenyl-2-methyl-3-imino-4-oximino-5-pyrazolidon (III).

189 g Ia werden in 550 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst und zuerst mit 1,2 kg Eis, dann bei 0–5° langsam mit 500 cm³ 2-n. Nitritlösung versetzt; das III fällt z. T. aus; der Rest wird durch Zugabe von Sodalösung bis zum Verschwinden der Kongoreaktion gefällt. Ausbeute quantitativ. Blaustichig rote Nadelchen; sehr schwer löslich in Wasser und den meisten organischen Lösungsmitteln, leicht löslich mit rotbrauner Farbe in Alkalien und nicht zu verdünnten Mineralsäuren. F. 237° unter Zersetzung.

$C_{10}H_{10}O_2N_4$ (218,2)	Ber. N 25,69%	Gef. N 25,48%
------------------------------	---------------	---------------

Ein Hydrat der Verbindung wird erhalten, wenn man die Lösung in Natronlauge durch Ammoniumchlorid fällt. Es erscheint in ockergelben Nadeln, die durch Aufkochen in Alkohol wieder die violettrote Farbe annehmen.

$C_{10}H_{10}O_2N_4 \cdot H_2O$	Ber. C 50,84	H 5,12	H ₂ O 7,63%
(236,1)	Gef. „ 51,08	„ 5,13	„ 7,69%

1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-oximino-pyrazolidin-hydrat (IV).

3 g III werden mit 30 cm³ 2-n. Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Die Substanz geht mit braunroter Farbe in Lösung, und bald beginnt sich die Dioxoverbindung in gutausgebildeten Prismen von der Farbe des Isatins abzuscheiden; schwache Kohlendioxydentwicklung deutet geringe Totalzersetzung an. Durch Abkühlen erhält man IV mit über 80% Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form vom F. ca. 128° (aus Alkohol). Das Kristallwasser entweicht bei 140° im Vakuum; die so entwässerte Substanz, die aber immer noch das Hydrat der Dioxoverbindung ist, schmilzt bei 193° unter Zersetzung. Sie bildet braungelbe Prismen; schwer in Wasser und Äther, leichter in Alkohol löslich; in starken Säuren wenig und in Soda leicht löslich.

$C_{10}H_9O_2N_3 \cdot H_2O$ (221)	Ber. N 19,00%	Gef. N 18,94%
------------------------------------	---------------	---------------

1-Phenyl-2-methyl-3, 5-dioxo-4-amino-pyrazolidin (VI).

In die Suspension von 10 g IV in 100 cm³ Wasser wird bei 70° unter Zugabe von 100 cm³ 25-proz. Ammoniak und unter Rühren so lange Schwefelwasserstoff eingeleitet, bis die Lösung hellgelb geworden ist; man gibt vorsichtig konzentrierte Salzsäure zu bis zum pH 3,0, kühlt scharf ab, saugt das Gemenge von Schwefel und VI ab und wäscht es mit wenig eiskalter, sehr verdünnter Salzsäure. Ohne zu trocknen kocht man den Nieder-

schlag nun mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure, die etwas SO₂ enthält, auf, filtriert vom Schwefel, wäscht mit heisser 2-n. HCl nach und gibt zum Filtrat so viel Natriumacetat-Lösung, dass das pH auf ca. 3,0 steigt. Beim Abkühlen kristallisiert VI in feinen Blättchen aus; es wird mit sehr verdünnter Salzsäure, die etwas SO₂ enthält, dann mit Alkohol, der mit SO₂ angesäuert ist, gewaschen und sofort im Vakuum getrocknet. Ausbeute ca. 60% der Theorie. Zur weiteren Reinigung wird das Präparat aus Wasser, das mit Salzsäure schwach angesäuert ist, umkristallisiert, wieder mit SO₂-haltigem Alkohol gewaschen und über Phosphorperoxyd im Vakuum getrocknet. Schwach gelbe Blättchen, die bei 180° unter Zersetzung schmelzen. Löslich in Hydrogencarbonat und Mineralsäuren, schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln; es ist luftbeständig, solange es trocken oder sauer befeuchtet gehalten wird; mit Wasser oder Alkohol befeuchtet, färbt es sich sofort braun. Silbernitratlösung wird auch ohne Ammoniakzusatz schon in der Kälte augenblicklich reduziert, ebenso wird auch *Fehling'sche* Lösung reduziert.

C₁₀H₁₁O₂N₃ Ber. C 58,53 H 5,36 N 20,49%
(205) Gef. „ 58,70 „ 5,13 „ 20,56%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-benzolazo-5-pyrazolon (Ic).

18,9 g ($\frac{1}{10}$ Mol) Ia werden in 125 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst, die eiskalte Lösung mit einer wässrigen Lösung von $\frac{1}{10}$ Mol Benzoldiazoniumchlorid vermischt und das Ganze in 600 cm³ eiskalte n. Natronlauge eingerührt. Das Kupplungsprodukt fällt sofort in hellbraunen Flocken aus; man neutralisiert, bis die Lösung nur mehr schwach phenolphthaleinalkalisch ist, saugt ab und reibt mit wenig Alkohol an. Das Präparat geht zuerst mit tiefbrauner Farbe leicht in Lösung und kristallisiert dann unter Farbaufhellung aus. Aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, gelbbraune Prismen vom F. 224°. Unlöslich in NaOH, leicht löslich in 2-n. Natriummethylat-Lösung.

C₁₆H₁₅ON₅ (293) Ber. N 23,89% Gef. N 24,02%

1-Phenyl-2-methyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIa).

20 g Ia werden mit 80 cm³ 2-n. H₂SO₄ 1 Stunde am Rückfluss gekocht. Beim Abkühlen kristallisiert ein Gemisch, dem man das gesuchte Produkt mit Sodalösung entzieht; aus dem durch Schütteln mit Äther gereinigten Filtrat fällt mit Schwefelsäure IIa aus. Es wird zuerst aus Wasser, dann aus Äther umkristallisiert; man erhält es so in schlechter Ausbeute in kristallwasserhaltiger Form (F. 59°). Durch Trocknen über Phosphorperoxyd im Hochvakuum bei Zimmertemperatur, dann bei 65°, erhält man das wasserfreie Präparat vom F. 84—85°.

C₁₀H₁₀O₂N₂ Ber. C 63,21 H 5,26 N 14,74%
(190) Gef. „ 63,26 „ 5,58 „ 14,70%

Versetzt man die alkalische Lösung mit Nitrit und dann mit Schwefelsäure, so fällt sofort die 4-Oximino-Verbindung IV in gelbbraunen Kristallen aus, die mit dem aus III erhaltenen Präparat gemischt ohne Depression schmelzen.

1-Phenyl-2-methyl-3-acetamino-5-pyrazolon (VIIa).

5 g 3-Amino-pyrimidin (Ia) werden 1 Stunde mit 20 cm³ Acetylchlorid gekocht; das zu einem Kristallbrei erstarrende Gemisch wird mit Eis zersetzt und die entstehende Lösung mit Soda gefällt (4,8 g). Aus Alkohol farblose Nadelbüschel; F. 257°.

C₁₂H₁₃O₂N₃ (231) Ber. N 18,18% Gef. 18,27%

Schwer löslich in Alkohol und Wasser; unlöslich in Äther, leicht in Natronlauge, daraus unverändert fällbar. Versetzt man die eiskalte Lösung von VIIa in einem Gemisch von Eisessig und Salzsäure mit der berechneten Menge Nitritlösung, so färbt sie sich sofort tiefdunkelgrün. Durch Verdünnen mit Wasser, Neutralisieren und Ausschütteln mit Chloroform lässt sich die Nitrosoverbindung in die Chloroformschicht überführen, ist aber darin nicht haltbar, sondern geht im Laufe einiger Stunden in die 3-Imino-4-oximino-Verbindung III über, deren Bildung durch den Schmelzpunkt und die Überführung in IV bestätigt wurde.

1-Phenyl-2-methyl-3-benzoylamino-5-pyrazolon (VIIb).

9,5 g Ia werden mit 30 cm³ Aceton und 30 cm³ konz. Natronlauge bei 0° unter Zutropfen von 14 g Benzoylchlorid gerührt. Wenn der Geruch des Chlorids verschwunden ist, wird mit 200 cm³ Wasser und Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und das sich abscheidende Rohprodukt mit Alkohol verrieben. Aus heissem Alkohol kristallisiert VIIb in langen, farblosen Nadeln vom F. 233°. Unlöslich in Äther, schwer in Alkohol; löslich in 2-n. Natronlauge, daraus mit Ammoniumchlorid fällbar.

C₁₇H₁₅O₂N₃ (293) Ber. N 14,33% Gef. N 14,07%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-aceto-5-pyrazolon (IX).

19 g Ia werden mit 11,2 g Essigsäureanhydrid und 40 cm³ Eisessig 1 Stunde auf dem Wasserbad gehalten. Beim Abkühlen kristallisiert IX aus. Aus Eisessig farblose Nadeln vom F. 251°; unlöslich in 2-n. Natronlauge, sehr beständig gegen kochende 2-n. Schwefelsäure.

C₁₂H₁₃O₂N₃ Ber. C 62,34 H 5,68 N 18,18%
(231) Gef. „ 62,03 „ 5,77 „ 18,03%

1-Phenyl-2-methyl-3, 4-(4'-oxy-pyridazino)-5-pyrazolon (X).

2,3 g des 4-Acetoderivates IX werden in einer Mischung von 20 cm³ Eisessig und 5 cm³ konz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren bei 0° mit 5 cm³ 2-n. Nitritlösung langsam versetzt. Es geht fast alles mit rotgelber Farbe in Lösung. Nach 1 Stunde filtriert man vom Ungelösten und versetzt das Filtrat mit 2-n. Natriumacetat-Lösung. Es kristallisieren feine rote Kriställchen. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus lauwarmem Pyridin oder Eisessig durch Zusatz von Wasser oder Alkohol um; F. 250° unter Zersetzung. Schwerlöslich in Pyridin oder Eisessig, unlöslich in den meisten andern organischen Lösungsmitteln und in Wasser. Langsam löslich in 2-n. Natronlauge, sehr leicht in Natriummethylat-Lösung, daraus mit Essigsäure fällbar. Die alkoholische Suspension wird auf Zusatz von wenig Eisen(III)-chlorid-Lösung klar und tiefrotbraun. Mit α -Naphthylamin in Essigsäure tritt auch beim Kochen keine Farbstoffbildung ein.

C₁₂H₁₀O₂N₄ (242) Ber. N 23,14% Gef. N 22,79%

1-Phenyl-2-methyl-3, 4-diamino-5-pyrazolon (V).

446 g III werden in 1500 cm³ Alkohol verteilt und bei 50–60° unter 100 Atm. Druck bei Gegenwart von Raney-Nickel hydriert (4 Stunden). Die braune Lösung wird filtriert durch Einleiten von Chlorwasserstoff eben kongosauer gemacht und im Vakuum bis zum Sirup eingengt; man versetzt noch warm mit dem zwei- bis dreifachen Volumen Aceton und kühlt ab. Das Ganze gesteht zu einem Kristallbrei. Man gewinnt durch Absaugen und Waschen mit Aceton das Hydrochlorid mit 1 Mol Aceton in 71% Ausbeute. Zur Reinigung wird es durch Versetzen der heiss gesättigten wässrigen Lösung mit Aceton umkristallisiert und bildet dann fast farblose Nadeln vom F. 177–178°; leicht löslich in Wasser und Alkohol mit leicht strohgelber Farbe.

C₁₀H₁₂ON₄, HCl, C₃H₆O, Molekulargewicht durch Titration mit Natronlauge bestimmt 294 (ber. 298,5); doch gab die Analyse nur unkonstante Werte.

Von der wässrigen Lösung wird Silbernitrat auch ohne Ammoniakzusatz sofort reduziert, ebenso auch Fehling'sche Lösung bei schwachem Erwärmen.

Dieses acetonhaltige Hydrochlorid kann für die meisten Umsetzungen benützt werden. Zur Gewinnung der freien Base setzt man 21,8 g III in Portionen zu einer heftig gerührten Mischung von 50 g konz. Salzsäure, 150 g Eis und 15 g Zinkstaub. Die Temperatur steigt gegen 20°. Man filtriert vom ungelösten Zink, lässt das Filtrat in 63 g konzentriertes Ammoniak einfließen, klärt die entstandene Lösung mit etwas Kohle und salzt mit etwa 20% Kochsalz aus; die Base kristallisiert in fast farblosen Blättchen; durch Umkristallisieren aus Alkohol wird sie bei schnellem Arbeiten mit dem Schmelzpunkt 176–178° unter Zersetzung rein erhalten. Sie bräunt sich an der Luft sehr schnell.

C₁₀H₁₂ON₄ (204,2) Ber. C 58,80 H 5,92% Gef. C 59,04 H 6,04%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-acetyl-amino-5-pyrazolon (XI).

12 g des acetonhaltigen Hydrochlorids von V werden bei 45° in 30 cm³ Eisessig gelöst; auf Zugabe von 3,2 g Natriumacetat und 4,4 g Essigsäureanhydrid steigt die Temperatur auf 65° und wird 15 Minuten so gehalten. Beim Abkühlen und Neutralisieren fällt ein harziger Niederschlag aus, der durch Umlösen aus heissem Aceton in glitzernde, farblose Kristalle von F. 212—213° übergeht (4 g). Leicht löslich in Alkohol und Säure, schwer in Wasser, unlöslich in Natronlauge; mit Eisen(III)-chlorid gibt die alkoholische Lösung Rotfärbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_4$ Ber. C 58,52 H 5,77 N 22,75%
(246,2) Gef. „ 58,78 „ 5,57 „ 22,45%

Die Lösung in Salzsäure wird durch Nitrit orange gefärbt; durch Abstumpfen mit Natriumacetat erhält man eine gleich gefärbte, kristallinische Fällung der Diazoamino-Verbindung; diese geht durch Kochen mit einer essigsauren Lösung von α -Naphthylamin in einen blauvioletten Farbstoff über.

1-Phenyl-2-methyl-3,4-triazolo-5-pyrazolon (XII).

Zu einer Lösung von 6 g V-Hydrochlorid in 50 cm³ Wasser und 15 cm³ 2-n. Salzsäure lässt man unter Kühlung 20 cm³ n. Nitrit-Lösung tropfen und zerstört den Nitritüberschuss durch Aminosulfosäure. (Die so erhaltene Diazoniumlösung kuppelt mit H-Salz zu einem roten Farbstoff, nicht aber mit R-Salz.) Gibt man nun 20 cm³ 2-n. Natronlauge zu, so fällt ein Niederschlag aus, der sich sogleich wieder bis auf einen grauen Schlamm löst. Dieser wird durch Filtrieren mit Tierkohle entfernt. Das gelbbraune Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, ein ausfallendes Harz filtriert und die nun gelbe Lösung mit Essigsäure gefällt. Man erhält ein Öl, das bald zu gelblichweissen Blättchen erstarrt, die im feuchten Zustand äusserst lichtempfindlich sind und aus verdünntem Alkohol mit 1 Mol Kristallwasser kristallisieren; F. 96—98°. Im Hochvakuum über Phosphor-pentoxid verliert die Substanz das Kristallwasser nur sehr langsam. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform und Natronlauge, unlöslich in Äther und Wasser. Silberdiamminsalz-Lösung wird von der Substanz nicht verändert.

$C_{10}H_9ON_5, H_2O$ (233,2) Ber. C 51,49 H 4,76% Gef. C 51,69 H 4,74%

1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester wird in der 8fachen Menge Aceton bei 120° und 15—25 Atm. Wasserstoffdruck mit Nickel-Kieselgur hydriert; die berechnete Menge Wasserstoff wird in 1 Stunde aufgenommen. Man destilliert das Aceton ab und versetzt den Rückstand mit viel Wasser unter schwachem Ansäuern mit Salzsäure. Das Öl erstarrt bald und kann aus Äther umkristallisiert werden. Ausbeute über 80%. Leicht löslich in allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther, löslich in Natronlauge. F. 100—101°.

$C_{15}H_{17}O_3N_2$ (274) Ber. C 65,69 H 6,57% Gef. C 65,62 H 6,91%

1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester.

59 g 1-Phenyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden mit 30 g Dimethylsulfat im Ölbad langsam erhitzt; bei 90° (Innen) tritt unter Temperatursprung auf 110° die Reaktion ein. Man erhitzt 1 Stunde weiter auf 110°, gibt 30 cm³ kochendes Wasser zu, giesst auf Eis und neutralisiert mit Sodalösung. Das ausfallende Öl erstarrt zu einem Kristallsand und kann aus verdünntem Alkohol oder Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 54 g. Schwer löslich in Wasser und Natronlauge, leicht in Äther und Alkohol. F. 73°.

$C_{16}H_{20}O_3N_2$ (288) Ber. N 9,72% Gef. N 9,74%

1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib).

90 g 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäure-äthylester werden in 360 cm³ Methanol gelöst und bei -10° mit Ammoniak gesättigt. Man lässt 15 Stunden

bei 0° stehen, sättigt nochmals, lässt wieder 15 Stunden stehen und destilliert das Methanol ab. Das 1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureamid hinterbleibt als sandige Masse und wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. F. 193°, fast unlöslich in Wasser und Äther, sehr leicht in heissem Alkohol.

$C_{14}H_{16}O_2N_2$ (258) Ber. N 16,28% Gef. N 16,07%

35 g dieses Amids werden fein gepulvert und gesiebt, sodann mit 193 cm³ Chlorlauge (aus 750 cm³ Eiswasser, 100 g Ätznatron, 55 g Chlor, aufgefüllt auf 1 Liter) bei 0–5° zwei Stunden gerührt; die Lösung wird schliesslich auf 20° gebracht und vom Ungelösten filtriert; das Filtrat erhitzt man rasch auf 90–95° durch Einlaufenlassen in kochendes Wasser. Das Endprodukt Ib fällt sofort aus und wird nach dem Waschen aus Alkohol umkristallisiert. Es bildet farblose Nadeln vom F. 204°; unlöslich in Wasser und Äther, mässig löslich in Alkohol.

$C_{13}H_{17}ON_3$ Ber. C 67,53 H 7,36 N 18,17%
(231) Gef. „ 67,43 „ 7,12 „ 18,04%

1-Phenyl-2-methyl-3-diacetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon.

Man kocht 5 g der eben beschriebenen Base mit 10 cm³ Essigsäureanhydrid und 4 Tropfen 100-proz. Schwefelsäure 30 Minuten, zersetzt unter Kühlung mit Wasser und macht mit Natronlauge eben alkalisch. Das ausgeschiedene Rohprodukt kristallisiert beim Anreiben mit Äther (3 g). Mit ähnlicher Ausbeute erhält man das gleiche Produkt mit Acetylchlorid in kochend heisser Mischung aus Benzol und Pyridin, Aus Alkohol F. 146–147°; schwer löslich in Äther, unlöslich in Natronlauge. Beim Kochen mit Wasser wird schnell Essigsäure abgespalten.

$C_{17}H_{21}O_3N_3$ (315) Ber. N 13,33% Gef. N 13,50%

1-Phenyl-2-methyl-3-acetylamino-4-isopropyl-5-pyrazolon (VIIc).

Das Präparat findet sich in den Laugen der Diacetylverbindung, wird aber bequemer erhalten, indem man 0,6 g Diacetylverbindung mit 5 cm³ 2-n. Natronlauge kurz aufkocht, wobei sie in Lösung geht. Beim Neutralisieren fallen 0,4 g der Monoacetylverbindung aus. In Wasser etwas löslich, sehr leicht in Natronlauge; beim längeren Kochen der alkalischen Lösung fällt die Ausgangsbasis aus.

$C_{15}H_{19}O_2N_3$ (273) Ber. N 15,38% Gef. N 15,22%

1',3'-Bis-(1-phenyl-2-methyl-4-isopropyl-5-pyrazolonyl-[3])-triazen.

Man löst 2,3 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon in 60 cm³ Alkohol und 10 cm³ konz. Salzsäure und tropft bei 0° 11 cm³ n. Nitritlösung zu. Das Hydrochlorid der Diazoaminoverbindung fällt langsam als ziegelrotes Kristallpulver aus (2,4 g). Man saugt ab, löst noch einmal in kalter konz. Salzsäure und fällt durch Zusatz von Wasser erneut aus. Sehr schwer löslich in Wasser, mässig in Alkohol, leicht in konz. Salzsäure mit strohgelber Farbe; F. 186°.

$C_{26}H_{32}O_2N_7Cl$ Ber. C 61,25 H 6,29 N 19,23 Cl 6,97%
(509,5) Gef. „ 61,41 „ 6,16 „ 19,47 „ 6,96%

Die Base kann aus dem Hydrochlorid durch Versetzen mit wässrigem Ammoniak und Ausschütteln mit Äther gewonnen werden; aus der getrockneten Ätherlösung kristallisiert die Base beim Eindunsten langsam in gelben Kristallen vom F. 117–118°. Mit m-Phenylendiamin in heisser Essigsäure entsteht ein tiefbrauner, mit α -Naphthylamin ein blauer Farbstoff.

1-Phenyl-2-methyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin (IIb).

5 g 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolon (Ib) werden 18 Stunden unter Rückfluss mit 100 cm³ 2-n. Salzsäure gekocht; das beim Abkühlen sich sammelnde Öl wird in Äther gelöst, durch Schütteln mit Hydrogencarbonat-Lösung von mitestandener Isovaleriansäure befreit, durch Schütteln mit Sodalösung aus dem Äther extra-

hiert und mit Salzsäure gefällt, wobei die Verbindung IIb auskristallisiert. Aus Äther farblose Nadeln vom F. 74—75°; ohne Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$ (232) Ber. N 12,05% Gef. N 12,04%

Die gleiche Verbindung entsteht folgendermassen: Molekulare Mengen Isopropylmalonester, Phenylhydrazin und Natriumäthylat werden 6 Stunden im Vakuum auf 120° erhitzt; die verbleibende harte Masse wird in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Das 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin kristallisiert aus Benzol mit einem F. von 116°; mit Eisen(III)-chlorid in Alkohol blauviolette Färbung.

$C_{12}H_{14}O_2N_2$ (218) Ber. N 12,84% Gef. N 12,98%

Zur Methylierung werden 2,2 g 1-Phenyl-4-isopropyl-3,5-dioxo-pyrazolidin in 15 cm³ 2-n. Natronlauge bei 15° mit 2 g Dimethylsulfat verrührt; nach einer halben Stunde wird filtriert, das Filtrat mit etwas Chloroform ausgeschüttelt und dann angesäuert. Das ausfallende Öl kristallisiert und erweist sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Spaltprodukt des 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-4-isopropyl-5-pyrazolons.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung Frl. Dr. M. Schaerer).

Zusammenfassung.

Es wurden Vertreter der mit den 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolonen isosteren Gruppe der 1-Phenyl-2-methyl-3-amino-5-pyrazolone (3-Amino-pyryne) hergestellt und als mesomer mit den entsprechenden 1-Phenyl-2-methyl-3-imino-5-pyrazolidonen befunden. Das Mesomerieverhältnis hängt ab von der Art der Substitution in 4-Stellung. Der Abbau der Carbonsäuren nach *Hoffmann* oder *Curtius* kann unter Umständen zu Iminoverbindungen und daraus sekundär zu Oxyverbindungen führen.

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der
J. R. Geigy AG., Basel.

153. Antihistaminica II¹⁾.

Über die Synthese von 1,2-disubstituierten 4-Amino-4²-butenen

von W. G. Stoll, Ch. J. Morel, und Ch. Frey.

(31. V. 50.)

Im Rahmen unserer Bemühungen zur Auffindung neuer Antihistaminica suchten wir allgemein anwendbare Verfahren zur Darstellung von 1,2-disubstituierten 4-Dialkylamino-butenen, um daraus durch katalytische Hydrierung auch 1,2-disubstituierte 4-Dialkylamino-butane zu gewinnen. Speziell interessierte uns die Frage, inwieweit die bislang als wirksamst befundenen Äthylendiamin-Derivate vom Typus des N-Benzyl-N-phenyl-N'-dimethyl-äthylendiamin (I)

¹⁾ I. Mitt. *Ch. J. Morel & W. G. Stoll*, *Helv.* **33**, 516 (1950).