

1011. E. Eidebenz und K. Koulen:

Über Pyrazol-karbonsäure-amide.

(Aus dem pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorium
der Chemischen Werke Albert, Wiesbaden-Biebrich.)

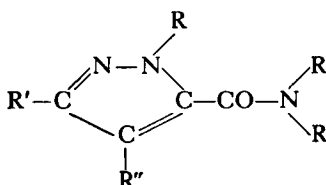
Eingegangen am 25. September 1942.

Die Pyrazolone sind seit der Entdeckung ihrer antipyretischen Wirkung Gegenstand intensiver chemischer und pharmakologischer Bearbeitung gewesen. Im Gegensatz dazu kann von einer Kenntnis der pharmakologischen Wirkung von Pyrazolderivaten kaum die Rede sein, obwohl im Laufe der Jahrzehnte zahllose Pyrazolderivate sowohl um ihrer selbst willen als auch zur Konstitutionsaufklärung von Diketonen, Ketoaldehyden und ungesättigten Verbindungen dargestellt wurden.

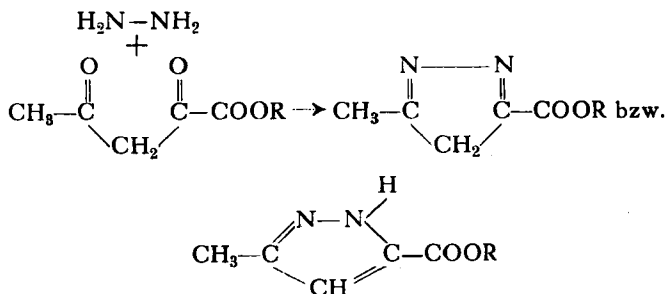
Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, Amide von Pyrazolkarbonsäuren darzustellen und pharmakologisch zu untersuchen, da angenommen wurde, daß diese Verbindungen neben einer antipyretisch-analgetischen auch eine sedative Wirkung haben könnten.

Pyrazol-5-karbonsäurederivate.

Zunächst wurden Pyrazolkarbonsäureamide der allgemeinen Formel

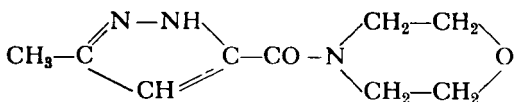


dargestellt und untersucht. Die als Ausgangsmaterial gewählte 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäure läßt sich nach den Angaben von Knorr¹⁾ leicht auf folgendem Weg darstellen:

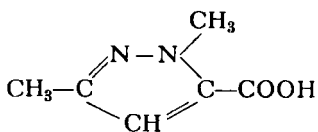


¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 279, 217 (1894).

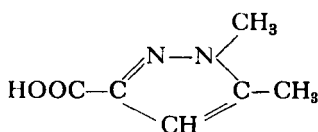
Rojahn und Kühling²⁾ hatten bereits festgestellt, daß sich diese Säure nicht in ihr Chlorid verwandeln läßt, sondern daß man immer das Anhydrid erhält. Dieses reagiert mit Morpholin ohne Lösungsmittel unter Bildung von fast 2 Mol. 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäure-morpholid aus 1 Mol. Anhydrid, obwohl theoretisch nur 1 Mol. Morpholid neben 1 Mol. Morpholinsalz entstehen sollte.



Von Auwers³⁾ konnte den 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäure-methylester durch Behandlung mit Natriummethylat und Jodmethyl in ein Gemisch zweier isomerer N-methylierter Ester überführen, die sich durch mehrmalige Vakuumdestillation trennen ließen und durch Verseifung 1,3-Dimethylpyrazol-5-karbonsäure (IIIa) bzw. 1,5-Dimethyl-pyrazol-3-karbonsäure (IIIb) lieferten.



III a



III b

Auf dem gleichen Wege konnten noch folgende Säuren dargestellt werden:

- 1-Isopropyl-3-methylpyrazol-5-karbonsäure,
- 1-Isopropyl-5-methylpyrazol-3-karbonsäure,
- 1-Allyl-3-methylpyrazol-5-karbonsäure,
- 1-Allyl-5-methylpyrazol-3-karbonsäure.

Die sechs Säuren lassen sich mit Thionylchlorid glatt in ihre Säurechloride und diese mit ätherischer Morpholinlösung in die zugehörigen Morpholide umwandeln.

Die pharmakologische Untersuchung ergab für alle diese Verbindungen keine nennenswerte hypnotische bzw. analgetische, sondern eine ausgesprochen zentralerregende, ja sogar krampferzeugende Wirkung.

Da alle diese Verbindungen eine beträchtliche Wasserlöslichkeit besitzen, sollten durch Einführung höherer Alkylgruppen in 3- bzw. 4-Stellung weitere Derivate mit evtl. besserer Wirkung hergestellt werden.

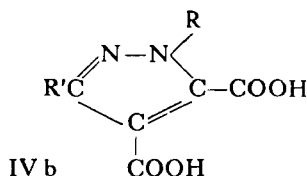
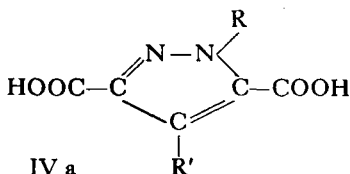
Durch Kondensation von Propionylbrenztraubensäureester mit Hydrazin kann 3-Äthylpyrazol-5-karbonsäureester glatt erhalten werden. Auf eine Weiterverfolgung in dieser Richtung wurde jedoch zunächst verzichtet, da infolge des Zusammenrückens der Siedepunkte die durch N-Alkylierung erhaltenen isomeren Ester nur sehr schwer zu trennen sind.

²⁾ Arch. **264**, 337 (1926).

³⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **59** 607 (1926).

Pyrazoldikarbonsäurederivate.

Es wurden weiterhin Amide von Pyrazoldikarbonsäuren in den Kreis der Untersuchung gezogen, wobei 2 strukturisomere Verbindungen in Betracht zu ziehen sind:



Da bei IVb wieder wie oben bei den Pyrazolmonokarbonsäuren zwei Isomere möglich sind, wurden zunächst Verbindungen der Formel IVa dargestellt und untersucht.

Von Knorr (l. c.) war bereits die oben erwähnte 3-Methylpyrazol-5-karbonsäure durch Oxydation mit Permanganat in Pyrazol-3,5-dikarbonsäure übergeführt worden. Wesentlich besser läßt sich diese Säure jedoch nach einem Verfahren von Buchner und Papendiek⁴⁾ über die Kondensation von Akrylsäureester mit Diazoessigester darstellen. Durch Zusatz einer kleinen Menge Pyridin kann diese Reaktion nahezu quantitativ gestaltet werden. Der so erhaltene Pyrazolin-3,5-dikarbonsäureester geht bei Behandlung mit Cl_2 in CCl_4 glatt und quantitativ in Pyrazol-3,5-dikarbonsäureester über.

Medard⁵⁾ konnte eine Anzahl von aliphatischen Säuren durch Erhitzen mit Morpholin in die entsprechenden Morpholide überführen. Die Pyrazol-3,5-dikarbonsäure läßt sich jedoch auf diesem Wege nicht in ihr Dimorpholid verwandeln.

Die Behandlung der Dikarbonsäure mit PCl_5 liefert wie oben bei den nicht alkylierten Monokarbonsäuren das Anhydrid. Diese Verbindung wurde auch beim Kochen der Dikarbonsäure mit überschüssigem Thionylchlorid neben einem kleinen Teil des leicht ätherlöslichen Dichlorids erhalten.

Das oben erwähnte Dichlorid liefert in ätherischer Morpholinlösung in normaler Reaktion und Ausbeute das gesuchte Dimorpholid, das auch in recht guter Ausbeute durch Erhitzen des Anhydrids mit wasserfreiem Morpholin auf 180° im Ölbad erhalten wird. Das Dimorpholid zeigt eigentümlicherweise zwei Schmelzpunkte, und zwar schmilzt es, aus Wasser, Methanol oder Chloroform und Äther umkristallisiert, bei 184° . Erhitzt man einige Minuten über diese Temperatur und läßt abkühlen, so kristallisiert es wieder und schmilzt dann bei 194 bis 196° . Da dieses Morpholid ausgesprochen sauren Charakter besitzt (es ist in verdünnter Natronlauge leicht löslich und wird von Natriumäthylat in ein in Alkohol schwer lösliches Natriumsalz verwandelt), läßt sich diese Erscheinung vielleicht durch eine salzartige Assoziation im Schmelzfluß erklären.

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 273, 232.

⁵⁾ Chem. Ztrbl. 1936, II, 2723.

N-alkylierte Pyrazol-3,5-dikarbonsäuren.

Die Ester der Pyrazol-3,5-dikarbonsäure haben wie die der 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäure sauren Charakter und bilden mit Alkoholatlösungen schwerlösliche Natriumverbindungen. Diese Natriumverbindungen lassen sich mit Alkylbromiden langsam, aber ziemlich vollständig unter NaBr-Abspaltung alkylieren. (Einige Alkylchloride reagieren ebenfalls gut, die Mehrzahl außerordentlich langsam.) Die erhaltenen neuen Ester können durch Vakuumdestillation gereinigt werden. Durch Kochen mit wässrig-methanolischer Natronlauge werden sie verseift und die entstandenen 1-Alkylpyrazol-3,5-dikarbonsäuren durch Fällen mit Salzsäure und Aufnehmen in Äther rein erhalten.

Die Säuren lassen sich durch mehrstündiges Kochen mit Thionylchlorid in die im Vakuum unzersetzt destillierbaren Säurechloride überführen, die ihrerseits mit ätherischen Aminlösungen die entsprechenden Dialkylamide liefern. Die N-alkylierten Diester lassen sich auch gut direkt in die Morpholide verwandeln, wenn man sie mit einem Überschuß von wasserfreiem Morpholin so zum Sieden erhitzt, daß der entstehende Alkohol abdestillieren kann.

Die schon erwähnte Entstehung einer Natriumverbindung aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid und Natriumäthylat war Anlaß zu Versuchen zur nachträglichen Einführung von Alkylresten in dieses Morpholid. In der Tat werden auf diesem Wege die gleichen Verbindungen erhalten, die aus den entsprechenden N-Alkyldikarbonsäurechloriden mit Morpholin dargestellt werden können.

Auf einem von diesen, bzw. auf beiden Wegen wurden an 1-Alkylpyrazol-3,5-dikarbonsäureamiden dargestellt:

- 1-Äthyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Isopropyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Isopropyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-bis-dimethylamid,
- 1-Isopropyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dipiperidid,
- 1-Allyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Butyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Isobutyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-diamid,
- 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-bis-dimethylamid,
- 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-bis-morpholinoäthylamid,
- 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-bis-diäthylamid,
- 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Diäthylmethyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Hexyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Benzyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Phenyläthyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid,
- 1-Phenazyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid.

Erwähnenswert ist hier noch, daß das 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid mit Toluol eine kristalltoluolhaltige Verbindung eingeht. Man erhält diese Verbindung, wenn man das Mor-

pholid aus Toluol umzukristallisieren versucht. Sie ist ziemlich beständig und enthält $\frac{1}{2}$ Mol. Toluol. Das Toluol kann durch Destillation mit H_2O -Dampf entfernt werden. Das unten erwähnte 1-Isoamyl-4-methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid liefert mit Benzol eine ähnliche Verbindung, die jedoch sehr wenig stabil ist, so daß ihre genaue Zusammensetzung nicht ermittelt werden konnte.

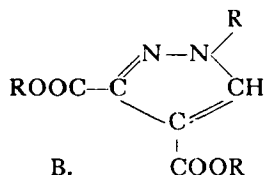
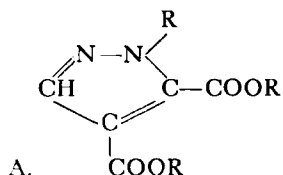
Die pharmakologische Untersuchung der obigen Verbindungen, deren genauere Resultate über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen und einer besonderen Veröffentlichung vorbehalten werden müssen, ergab folgende interessanten Tatsachen. Alle diese 1-alkylsubstituierten Diamide zeigen einerseits einen hypnotischen, analgetischen und antipyretischen und andererseits einen zentralerregenden bzw. krampferzeugenden Effekt. Letztere Wirkung steht vor allem bei den einfachen Amiden, Dialkylamiden und Piperididen im Vordergrund, während sie bei den Morpholiden zugunsten der hypnotischen, analgetischen und antipyretischen Wirkung mehr oder weniger zurücktritt. Besonders das 1-Isoamyl- und das 1-Hexyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid zeigen eine beachtliche hypnotische, analgetische und antipyretische Wirkung bei geringer Giftigkeit.

Des weiteren wurde noch aus dem nach v. Auwers und König durch Kondensation von Krotonsäureester und Diazoessigester dargestellten 4-Methyl-pyrazolin-3,5-dikarbonsäureester durch Oxydation mit Chlor 4-Methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäureester erhalten. Diese Verbindung läßt sich ebenfalls glatt am Stickstoff alkylieren und die N-Alkylverbindung wie oben in die entsprechenden Diamide umwandeln. Es wurden so 1-Isoamyl-4-methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid und die entsprechende 1-Hexylverbindung dargestellt. Während die Wirkung der Hexylverbindung nahezu gleich der des 1-Hexyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholids ist, ist die entsprechende 1-Isoamylverbindung fast unwirksam. Die überraschende Tatsache dürfte mit dem Löslichkeitsunterschied der beiden Verbindungen zu erklären sein. Während die 4-Methylverbindung sehr leicht wasserlöslich ist (1:1), löst sich das nicht methylierte 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid nur in kaltem Wasser 1:10 und fällt beim Erwärmen z. T. wieder aus.

Tatsächlich bestätigte sich diese Annahme durch die Untersuchung des auf gleichem Wege dargestellten 1-Isoamyl-4-propyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholids, das eine wesentlich geringere Wasserlöslichkeit und einen beträchtlichen hypnotischen Effekt aufwies, der allerdings von krampfartigen Nebenerscheinungen gestört wurde.

Es wurden des weiteren noch Derivate der Pyrazol-4,5-dikarbonsäure dargestellt. Nach v. Pechmann⁶⁾ erhält man aus Fumarsäureester und Diazomethan Pyrazolin-4,5-dikarbonsäureester, der sich mit Cl_2 zum Pyrazolderivat oxydieren läßt. Bei der N-Alkylierung können wieder zwei Isomere entstehen, nämlich 1-Alkyl-pyrazol-4,5-dikarbonsäureester und 1-Alkyl-pyrazol-3,4-dikarbonsäureester (A. und B.).

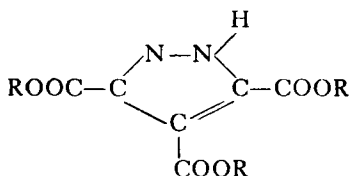
⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 1890.



Bei der Äthylierung mit Äthylat und Äthylbromid entstand dementsprechend ein Estergemisch, das durch Vakuumdestillation nur insofern zu trennen war, daß nur eine konstant höher siedende Fraktion erhalten werden konnte. Aus Analogiegründen wird hierfür die Formel A angenommen; auch daß das hieraus erhaltene Säurechlorid fest war, läßt auf diese Konfiguration schließen.

Die pharmakologische Prüfung ergab für das 1-Äthyl-pyrazol-4,5-dikarbonsäure-dimorpholid eine etwa vier- bis fünffach geringere Wirksamkeit als für das entsprechende 3,5-Derivat.

Zur Abrundung wurde noch ein Derivat der Pyrazol-trikarbonsäure dargestellt. Nach Buchner und Witter⁷⁾ erhält man aus Fumarsäureester und Diazoessigester und darauffolgende Oxydation mit Brom Pyrazoltrikarbonsäureester,



der sich leicht mit Isoamylbromid und Natriumäthylat in den 1-Isoamyl-pyrazol-trikarbonsäureester überführen läßt. Das daraus über die Säure und das Säurechlorid dargestellte Trimorpholid ist leicht löslich in Wasser, ist sehr wenig giftig und hat keinen nennenswerten pharmakologischen Effekt.

Zusammenfassung.

1. Amide, niedere Dialkylamide, auch Morpholide der N-alkylierten Pyrazol-3- bzw. -5-karbonsäuren haben eine ausgesprochen zentral-erregende Wirkung.
2. Amide und niedere Dialkylamide der N-alkylierten Pyrazol-3,5-dikarbonsäuren haben neben einer zentralerregenden eine hypnotische, analgetische und antipyretische Wirkung. Das Zurück- oder Hervortreten des einen oder anderen therapeutischen Effektes ist abhängig von dem Charakter des N-Alkylrestes und der Amidkomponente. Bei allen einfachen Amiden, niederen Dialkylamiden und Piperididen tritt die zentralerregende Wirkung in den Vordergrund. Morpholide dämpfen die erregende Komponente und haben verstärkten hypnotischen und analgetischen Effekt. Der Einfluß der N-Alkylgruppe scheint in Übereinstimmung mit Bekanntem weitgehend mit dem dadurch bedingten

⁷⁾ Liebigs Ann. Chem. 273, 239.

Verhältnis der Lipoid-/Wasserlöslichkeit der neuen Verbindungen in Zusammenhang zu stehen. 1-Isoamyl- und 1-Hexyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholid haben von den untersuchten Verbindungen den stärksten hypnotischen und analgetischen Effekt neben fast vollständigem Fehlen der zentralen Erregung in therapeutischen Dosen.

3. Amide der N-alkylierten Pyrazol-4,5-dikarbonsäure scheinen therapeutisch weniger wirksam zu sein als die entsprechenden 3,5-Derivate.
4. Die den wirksamen N-alkylierten Pyrazol-3,5-dikarbonsäure-dimorpholiden entsprechenden Pyrazol-trikarbonsäure-trimorpholide sind sehr wenig giftig und pharmakologisch nahezu unwirksam.

Beschreibung der Versuche.

1. 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäuremorpholid.

17.5 g 5-Methyl-pyrazol-3-karbonsäureanhydrid werden nach R o j a h n und K ü h l i n g⁸⁾ mit 19 g Morpholin zwei Stunden im Ölbad am Rückfluß auf 150° erhitzt und die nach dem Erkalten erhaltene feste Kristallmasse mit 50 ccm Wasser angerührt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus Wasser umkristallisiert. Nach Aufarbeiten der Mutterlaugen durch Eindampfen und Umkristallisieren werden 23.8 g 3-Methyl-pyrazol-5-karbonsäuremorpholid vom Schmp. 162° erhalten.

N - B e s t i m m u n g n a c h B e r l - B u r k h a r d t : 0.03159 g, 5.98 ccm N₂ (21°, 736 mm).

Ber.: N 21.54%. Gef.: N 21.59%.

2. 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-karbonsäure-morpholid.

Zu einer Lösung von 14 g 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-karbonsäurechlorid in 150 ccm Äther (R o j a h n und K ü h l i n g, l. c.) wird eine Lösung von 15.5 g Morpholin in 150 ccm Äther unter guter Kühlung zugetropft, nach der unter Wärmeentwicklung schnell verlaufenden Hauptreaktion wird noch 1/2 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und das überschüssige Morpholin mit ätherischer Salzsäure neutralisiert. Das angefallene Morpholin-Chlorhydrat wird abgenutscht und gut mit Äther gewaschen. Beim Abdestillieren des Äthers erhält man ein Rohprodukt, das, nach dem Anrühren und Waschen mit Petroläther aus Äther umkristallisiert, 11.3 g reines 1,3-Dimethyl-pyrazol-5-karbonsäuremorpholid ergibt. Fp. 75 bis 76°.

N - B e s t i m m u n g : 0.03333 g, 6.02 ccm N₂ (22°, 736 mm).

Ber.: N 20.09%. Gef.: N 20.24%.

3. (5-)3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-(3-)karbonsäureester.

154 g 5-Methyl-pyrazol-3-karbonsäureester werden zu einer Lösung von 23 g Natrium in 560 ccm Alkohol zugegeben und nach Zu-

⁸⁾ Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 264, 342 (1926).

fügen von 185 g Isopropylbromid etwa 20 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die alsdann nicht mehr alkalische Lösung wird von anfallendem Natriumbromid getrennt, die Lösung mit Kohle entfärbt und der Alkohol abdestilliert. Der ölige Rückstand wird im Vakuum destilliert.

Man erhält: 50 g 3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-karbonsäureester vom Kp.₂₃ = 128 bis 141°,
90 g 5-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-3-karbonsäureester vom Kp.₂₃ = 161 bis 163°.

4. 3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-karbonsäure.

Eine Mischung von 45 g 3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-karbonsäureester, 20 ccm Methanol, 50 ccm Wasser und 13 ccm 50%iger Natronlauge wird $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach Erkalten mit 5-n Salzsäure angesäuert.

Die zunächst ölig anfallende Salzsäure kristallisiert beim Stehen, wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 28.5 g; Fp. 140 bis 141°. Schwer löslich in Wasser.

N-Bestimmung: 0.04141 g, 6.06 ccm N₂ (20°, 748 mm).
Ber.: N 16.66%. Gef.: N 16.78%.

5. 5-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-3-karbonsäure.

Wie unter 4 beschrieben. Die salzsaure, vom Methanol befreite Lösung wird mit Natriumchlorid gesättigt, die anfallende Säure zur Trennung vom Natriumchlorid in Chloroform gelöst und aus wenig Wasser umkristallisiert. Die als Verunreinigung im Rohprodukt enthaltene in 1-Stellung nicht substituierte Säure ist in Wasser unlöslich und so leicht abzutrennen. Fp. 107 bis 108°.

N-Bestimmung: 0.03950 g, 5.85 ccm N₂ (20°, 748 mm).
Ber.: N 16.66%. Gef.: N 16.98%.

6. 3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-karbonsäure-chlorid.

35 g der entsprechenden Säure werden mit 175 g Thionylchlorid fünf Stunden am Rückfluß auf 120° (Ölbad) erhitzt, das überschüssige SOCl₂ abdestilliert und im Vakuum destilliert.

Ausbeute: 34 g vom Kp.₁₁ = 89°.

Chlor-Bestimmung nach Carius: 0.1924 g, 0.1506 g AgCl.
Ber.: Cl 19.00%. Gef.: Cl 19.36%.

7. 5-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-3-karbonsäure-chlorid.

Wie unter 6. Der nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids erhaltene Rückstand wird fest und zeigt nach dem Abpressen auf Ton Fp. 44° (nach dem Waschen mit Dibutyläther).

Cl-Bestimmung: 0.2135 g, 0.1666 g AgCl.
Ber.: Cl 19.00%. Gef.: Cl 19.30%.

8. 3-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-5-karbonsäure-morpholid.

Wie unter 2. Aus 34 g 3-Methyl-1-Isopropyl-pyrazol-5-karbonsäurechlorid und 32 g Morpholin werden 41 g Morpholid erhalten. Fp. 85° aus Äther.

N-Bestimmung: 0.04135 g, 6.40 ccm N₂ (20°, 736 mm).

Ber.: N 17.71%. Gef.: N 17.46%.

9. 5-Methyl-1-isopropyl-pyrazol-3-karbonsäure-morpholid.

Wie unter 8. Aus Wasser umkristallisiert, erhält man ein Hydrat mit 1½ Wasser. Fp. 52°.

N-Bestimmung: 0.03138 g (wasserfrei), 4.95 ccm N₂ (21°, 738 mm).

Ber.: N 17.71%. Gef.: N 17.78%.

10. 3-(5-)Methyl-1-allyl-pyrazol-5-(3-)karbonsäureester.

Wie unter 3. Aus 44 g 5-Methyl-pyrazol-3-karbonsäureester, 7.2 g Natrium in 150 ccm Methanol und 42 g Allylbromid erhalten.

Ausbeute: 13 g 3-Methyl-1-allyl-pyrazol-5-karbonsäureester,

Kp.₁₉ = 120 bis 132°.

25 g 5-Methyl-1-allyl-pyrazol-3-karbonsäureester,

Kp.₁₉ = 169 bis 173°.

11. 5-Methyl-1-allyl-pyrazol-3-karbonsäure.

Durch Verseifen von 25 g 5-Methyl-1-allyl-pyrazol-5-karbonsäureester mit 8 ccm 50%iger Natronlauge + 30 ccm Wasser wie unter 4 beschrieben. Die nach dem Ansäuern mit Salzsäure erhaltene Säure wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 18 g. Fp. 88°.

N-Bestimmung: 0.03850 g, 5.50 ccm N₂ (19°, 758 mm).

Ber.: N 16.86%. Gef.: N 16.66%.

12. 3-Methyl-1-allyl-pyrazol-5-karbonsäure.

Wie unter 11 beschrieben aus dem Ester dargestellt. Fp. 124° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.03738 g, 5.50 ccm N₂ (21°, 756 mm).

Ber.: N 16.86%. Gef.: N 16.99%.

13. 5-Methyl-1-allyl-pyrazol-3-karbonsäure-chlorid.

Aus der Säure mit Thionylchlorid wie unter 6 beschrieben; flüssig. Kp.₁₁ = 157°. 11.2 g aus 18 g Säure.

Cl-Bestimmung nach Carius: 0.1844 g, 0.1454 g AgCl.

Ber.: Cl 19.21%. Gef.: Cl 19.51%.

14. 3-Methyl-1-allyl-pyrazol-5-karbonsäure-chlorid.

Wie vorstehend; flüssig. $Kp_{11} = 101$ bis 102° . 10.2 g aus 10.3 g Säure,.

Cl-Bestimmung: 0.1664 g, 0.1307 g AgCl.

Ber.: Cl 19.21%. Gef.: Cl 19.43%.

15. 5-Methyl-1-allyl-pyrazol-3-karbonsäure-morpholid.

Aus dem Säurechlorid und Morpholin in Äther wie unter 2 beschrieben. Fp. 92 bis 93° aus Azeton.

N-Bestimmung: 0.04222 g, 6.62 ccm N_2 (18° , 736 mm).

Ber.: N 17.87%. Gef.: N 17.81%.

16. 3-Methyl-1-allyl-pyrazol-5-karbonsäure-morpholid.

Wie vorstehend. Fp. 79 bis 80° aus Azeton.

N-Bestimmung: 0.03472 g, 5.44 ccm N_2 (19° , 747 mm).

Ber.: N 17.87%. Gef.: N 18.00%.

17. Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredichlorid und -anhydrid.

80 g der nach Knorr (l. c.) dargestellten Säure werden mit 220 ccm Thionylchlorid 20 Stunden im Ölbad auf etwa 120° erhitzt, bis die nicht sehr lebhaft einsetzende Schwefeldioxyd- und Chlorwasserstoffentwicklung praktisch beendet ist. Der von überschüssigem Thionylchlorid befreite Rückstand wird mit etwa 200 ccm Petroläther vermischt, abgenutscht und gut mit Petroläther gewaschen. Das trübe Filtrat scheidet beim Reiben reichlich Kristalle aus, die in Äther leicht löslich sind. Es handelt sich um das Dichlorid vom Fp. 86 bis 87° .

Cl-Bestimmung: 0.1006 g, 0.1505 g AgCl.

Ber.: Cl 36.75%. Gef.: Cl 37.01%.

Der in Petroläther unlösliche Rückstand wird mit etwa 200 ccm Dibutyläther ausgekocht und das als Rückstand verbleibende Anhydrid aus Chlorbenzol umkristallisiert. Fp. 310° .

N-Bestimmung: 0.03780 g, 6.81 ccm N_2 (23.5° , 754 mm).

Ber.: N 20.40%. Gef.: N 20.58%.

18. Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid.

20 g des oben beschriebenen Anhydrids werden fein gepulvert, in kleinen Portionen zu 50 g Morpholin zugefügt und nach Abklingen der sehr heftigen Reaktion noch eine Stunde im Ölbad auf 175° erhitzt. Das überschüssige Morpholin wird im Vakuum möglichst entfernt und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Mit Chloroform wird das Dimorpholid aus der wässrigen Lösung ausgeschüttelt und das nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 17 g. Fp. 184 bis 185° (nach dem Erstarren Fp. 194 bis 195°).

N-Bestimmung: 0.04042 g, 6.80 ccm N_2 (23° , 756 mm).

Ber.: N 19.05%. Gef.: N 19.30%.

Die gleiche Verbindung wird erhalten, wenn man das oben beschriebene Dichlorid in ätherischer Lösung mit Morpholin umsetzt.

Darstellung von 1-Alkyl-pyrazol-dikarbonsäurederivaten.**Allgemeine Arbeitsweise.****N-Alkylierung von Pyrazol-3,5-dikarbonsäure-
ester.**

Berechnete Mengen des Esters werden in Gegenwart der äquivalenten Menge Natriumalkoholat in alkoholischer Lösung mit einem Überschuß des entsprechenden Alkylhalogenids bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion am Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit Äther oder Chloroform extrahiert. Die durch Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen rohen Ester sind teilweise flüssig, zum Teil fest und können zur Reindarstellung in gutem Vakuum destilliert werden; im allgemeinen ist es vorteilhafter, sie in rohem Zustand zu den betreffenden Säuren zu verseifen.

**Verseifung der N-Alkyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure-
ester.**

Die Ester werden mit etwa 30- bis 50%iger Natronlauge durch Kochen verseift, wobei man zweckmäßigerweise so viel Alkohol zusetzt, daß eine klare Lösung entsteht. Durch Füllen mit Salzsäure werden die Säuren, die in Wasser nahezu unlöslich sind, genügend rein erhalten.

N-Alkyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäuredichloride.

Die gut getrockneten und fein gepulverten Säuren werden mit dem 2- bis 3fachen der berechneten Menge an Thionylchlorid bis zur Beendigung der Schwefeldioxyd- und Chlorwasserstoffentwicklung im Ölbad auf etwa 120° erhitzt und nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids im Vakuum destilliert.

N-Alkyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäuredialkylamide.

Die Säurechloride werden in ätherischer Lösung unter Kühlung tropfenweise mit einer ätherischen Lösung des wasserfreienamins in geringem Überschuß versetzt, die Lösung nach mehrstündigem Stehen mit ätherischer Salzsäure neutralisiert und nach Abtrennen des ausgefallenen Aminhydrochlorids der Äther abdestilliert. Der Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

**Alkylierung der Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredialkyl-
amide.**

Die Alkylierung verläuft analog der Alkylierung des Pyrazol-3,5-dikarbonsäureesters.

Überführung der N-Alkyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäureester in die entsprechenden Diamide.

Beim Stehenlassen der Ester mit wässrigen Aminlösungen ist eine Amidbildung auch bei wochenlangem Stehen nicht festzustellen. Für die Überführung in die Morpholide bzw. Piperidide hat sich folgende Arbeitsweise bewährt. Der Ester wird mit einem Überschuß der Base so gekocht, daß durch die aufgesetzte Kolonne praktisch

nur der entstehende Alkohol abdestillieren kann. Durch Wägung und Titration des Destillats wird das Ende des Umsatzes festgestellt und dann das überschüssige Amin im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Mit nicht N-alkylierten Estern gelingt dieser Umsatz nur schlecht, da diese Ester mit Aminen Salze bilden.

19. 1-Äthyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Diäthylester: flüssig,

Säure: Fp. 243° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.03430 g, 4.53 ccm N₂ (22°, 750 mm).

Ber.: N 15.22%. Gef.: N 15.08%.

Dichlorid: Kp.₁₂ = 125°.

Dimorpholid: Aus dem Chlorid oder aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid mit Bromäthyl und Natriumalkoholat. Fp. 123° aus Chloroform.

N-Bestimmung: 0.03488 g, 5.32 ccm N₂ (21°, 749 mm).

Ber.: N 17.39%. Gef.: N 17.45%.

20. 1-Isopropyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Dimethylester: Fp. 66° aus Äther.

Säure: Durch Verseifung des Esters. Fp. 285° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.02886 g, 3.68 ccm N₂ (24°, 750 mm).

Ber.: N 14.14%. Gef.: N 14.46%.

Dichlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid. Kp.₁₇ = 145 bis 146°.

Bisdimethylamid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischem HN(CH₃)₂. Fp. 104 bis 105°.

N-Bestimmung: 0.03604 g, 7.05 ccm N₂ (21°, 736 mm).

Ber.: N 22.22%. Gef.: N 22.00%.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid und ätherischer Morpholinlösung. Fp. 99.5° aus Äther.

N-Bestimmung: 0.03060 g, 4.59 ccm N₂ (23°, 737 mm).

Ber.: N 16.66%. Gef.: N 16.77%.

21. 1-Allyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Diäthylester: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäureester, Natriumäthylat und Allylbromid. Fp. 39°.

Säure: Durch Verseifung des Esters. Fp. 225° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.04782 g, 6.00 ccm N₂ (22°, 751 mm).

Ber.: N 14.28%. Gef.: N 14.35%.

Dichlorid: flüssig.

Dimorpholid: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid mit Natriumäthylat und Allylbromid.

N-Bestimmung: 0.02772 g, 4.08 ccm N₂ (22°, 754 mm).

Ber.: N 16.77%. Gef.: N 16.90%.

22. 1-Butyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Dimorpholid: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid, Natriumäthylat und n-Butylbromid. Fp. 126 bis 127° aus Alkohol.

N-Bestimmung: 0.04360 g, 6.26 ccm N₂ (20°, 735 mm).

Ber.: N 16.00%. Gef.: N 16.18%.

23. 1-Isobutyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Säure: Aus dem aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäurediäthylester, Natriumäthylat und Isobutylbromid erhaltenen rohen Ester durch Verseifen. Fp. 215° aus Äther.

Dichlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid. Kp.₂₆ = 162 bis 164°.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung. Fp. 90° aus Äther.

N-Bestimmung: 0.03022 g, 4.28 ccm N₂ (19°, 739 mm).

Ber.: N 16.00%. Gef.: N 16.10%.

24. 1-Isoamyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Ester: Kp.₁₂ = 182 bis 186°.

Säure: Fp. 243° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.05836 g, 6.32 ccm N₂ (23°, 758 mm).

Ber.: N 12.39%. Gef.: N 12.46%.

Dichlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid. Kp.₂₀ = 174 bis 177°.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung oder dem Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid, Natriumäthylat und Isoamylbromid. Fp. 82°.

N-Bestimmung: 0.03494 g, 4.65 ccm N₂ (24°, 749 mm).

Ber.: N 15.38%. Gef.: N 15.08%.

Beim Umkristallisieren aus Toluol entsteht ein sehr beständiges Kristallinat, das $\frac{1}{2}$ Mol. Toluol enthält. Das Toluol läßt sich aus der Verbindung mit Wasserdampf abblasen.

Bisdiäthylamid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Diäthylaminlösung. Kp.₃ = 224 bis 226° unter merklicher Zersetzung.

N-Bestimmung: 0.03452 g, 5.05 ccm N₂ (18°, 730 mm).

Ber.: N 16.66%. Gef.: N 16.48%.

Bisdimethylamid: wie vorstehend.

N-Bestimmung: 0.03886 g, 6.76 ccm N₂ (19°, 734 mm).

Ber.: N 20.00%. Gef.: N 19.64%.

Diamid: Aus dem Säurechlorid mit konzentriertem Ammoniak. Fp. 203° aus Wasser.

N-Bestimmung: 0.03242 g, 7.20 ccm N₂ (18°, 730 mm).

Ber.: N 24.99%. Gef.: N 25.02%.

25. 1-Diäthylmethyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Säure: Aus dem rohen Ester. Fp. 214°.

N-Bestimmung: 0.06212 g, 6.80 ccm N₂ (21°, 758 mm).

Ber.: N 12.39%. Gef.: N 12.68%.

Chlorid: flüssig; aus der Säure mit Thionylchlorid.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischem Morpholin. Fp. 127°.

N-Bestimmung: 0.04238 g, 5.55 ccm N₂ (19°, 749 mm).

Ber.: N 15.38%. Gef.: N 15.09%.

26. 1-Hexyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Diäthylester: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäurediäthylester, Natriumalkoholat und n-Hexylchlorid.

Säure: Aus dem Ester durch Verseifung. Fp. 189° aus Äther.

N-Bestimmung: 0.06888 g, 7.22 ccm N₂ (21°, 740 mm).

Ber.: N 11.66%. Gef.: N 11.85%.

Chlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid. Kp.₁₈ = 183.5 bis 184.5°.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung. Fp. 79° aus Äther.

N-Bestimmung: 0.05120 g, 6.66 ccm N₂ (21°, 747 mm).

Ber.: N 14.82%. Gef.: N 14.84%.

27. 1-Benzyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Dimorpholid: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid, Natriumäthylat und Benzylchlorid. Fp. 139 bis 140°.

N-Bestimmung: 0.03520 g, 4.65 ccm N₂ (19°, 729 mm).

Ber.: N 14.58%. Gef.: N 14.81%.

28. 1-Phenyläthyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Säure: Durch Verseifung des aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäurediäthylester, Natriumalkoholat und Phenyläthylchlorid erhaltenen rohen Esters. Fp. 224°.

N-Bestimmung: 0.06675 g, 6.42 ccm N₂ (20°, 746 mm).

Ber.: N 10.77%. Gef.: N 11.00%.

Dichlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid. Kp.₁₇ = 214°. Fp. 86° aus Benzol.

Cl-Bestimmung: 0.1442 g, 0.1405 g AgCl.

Ber.: Cl 23.87%. Gef.: Cl 24.10%.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung. Fp. 110° aus Isopropylalkohol.

N-Bestimmung: 0.0316 g, 3.95 ccm N₂ (19°, 741 mm).

Ber.: N 14.07%. Gef.: N 14.25%.

29. 1-Phenazyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Diäthylester: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäurediäthylester, Natriumalkoholat und ω -Chlorazetophenon. Fp. 128° aus Äther und Petroläther.

Dimorpholid: Aus Pyrazol-3,5-dikarbonsäuredimorpholid, Natriumalkoholat und ω -Chlorazetophenon.

N-Bestimmung: 0.04270 g, 5.08 ccm N₂ (22°, 761 mm).

Ber.: N 13.60%. Gef.: N 13.78%.

30. 1-Isoamyl-4-methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Säure: Aus dem durch Behandlung von 4-Methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäureester durch Amylierung gewonnenen rohen Ester durch Verseifung mit methylalkoholischer Natronlauge. Fp. 233° aus wässrigem Methanol.

N-Bestimmung: 0.04635 g, 4.80 ccm N₂ (21°, 737 mm).

Ber.: N 11.66%. Gef.: N 11.66%.

Dichlorid: Aus der Säure mit Thionylchlorid; flüssig. Kp.₁₆ = 176°.

Cl-Bestimmung: 0.1770 g, 0.1844 g AgCl.

Ber.: Cl 25.59%. Gef.: Cl 25.76%.

Diamid: Aus dem Säurechlorid mit Ammoniak. Fp. 203° aus Methanol.

N-Bestimmung: 0.02828 g, 5.82 ccm N₂ (18°, 737 mm).

Ber.: N 23.52%. Gef.: N 23.41%.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung; leicht löslich in Äther. Fp. 69 bis 73° (unscharf), in Wasser zu etwa 50% löslich. Beim Umkristallisieren aus Benzol entsteht eine wenig beständige, Kristallbenzol enthaltende Verbindung.

N-Bestimmung: 0.02953 g, 3.90 ccm N₂ (20°, 737 mm).

Ber.: N 14.81%. Gef.: N 14.93%.

31. 1-Hexyl-4-methyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Dimorpholid: Dargestellt wie vorstehend unter Verwendung von Hexylchlorid. Fp. 100°; in Wasser 1% löslich.

N-Bestimmung: 0.04038 g, 5.05 ccm N₂ (20°, 745 mm).

Ber.: N 14.28%. Gef.: N 14.28%.

32. 1-Isoamyl-4-propyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäure.

Säure: Aus dem durch Behandeln von 4-Propyl-pyrazol-3,5-dikarbonsäureester mit Natriumäthylat und Isoamylbromid erhaltenen rohen Ester mit methylalkoholischer Natronlauge. Fp. 169°.

N-Bestimmung: 0.04580 g, 4.05 ccm N₂ (21°, 755 mm).

Ber.: N 10.44%. Gef.: N 10.20%.

Dichlorid: Aus vorstehender Säure mit SOCl₂. Kp.₅ = 160 bis 163°.

Dimorpholid: Aus dem Dichlorid mit ätherischer Morpholinlösung. Fp. 74 bis 75° aus Äther und Petroläther.

N-Bestimmung: 0.04270 g, 5.15 ccm N₂ (21°, 756 mm).

Ber.: N 13.79%. Gef.: N 13.93%.

33. 1-Äthyl-pyrazol-4,5-dikarbonsäure.

Dimethylester: Durch Behandlung von Pyrazol-4,5-dikarbonsäure-dimethylester mit Bromäthyl und Natriumäthylat. I. Kp.₂₀ = 165 bis 204°, nicht trennbar. II. Kp.₂₀ = 204 bis 207°. Fraktion II wird durch Lösen in eiskaltem Äther und Abfiltrieren des Ausgangsmaterials gereinigt.

Säure: Durch Verseifen mit methylalkoholischer Kalilauge. Fp. 179 bis 180° aus Wasser (+1H₂O).

N-Bestimmung: 0.04860 g (wasserfrei), 6.40 ccm N₂ (18°, 738 mm).

Ber.: N 15.22%. Gef.: N 15.00%.

Dichlorid: Aus der gut getrockneten Säure mit Thionylchlorid; fest.

Dimorpholid: Aus dem Säurechlorid mit Morpholin in Äther. Fp. 84°.

N-Bestimmung: 0.04422 g, 6.85 ccm N₂ (19°, 735 mm).

Ber.: N 17.39%. Gef.: N 17.51%.

34. 1-Isoamyl-pyrazol-3,4,5-trikarbonsäure.

Trimethylester: Durch Amylierung des nach Buchner und Papendiek (l. c.) erhaltenen Pyrazol-3,4,5-trikarbonsäureesters mit Isoamylbromid und Natriumalkoholat. Fp. 47°.

N-Bestimmung: 0.04546 g, 3.60 ccm N₂ (18°, 742 mm).

Ber.: N 8.97%. Gef.: N 9.07%.

Säure: Durch Verseifen des Trimethylesters wie oben. Fp. 177°.

N-Bestimmung: 0.05235 g, 4.75 ccm N₂ (19°, 743 mm).

Ber.: N 10.37%. Gef.: N 10.37%.

Trimorpholid: Aus dem mit Thionylchlorid erhaltenen rohen Säurechlorid mit ätherischer Morpholinlösung. Fp. 145°; spielend löslich in warmem Wasser.

N-Bestimmung: 0.04454 g, 5.62 ccm N₂ (18°, 744 mm).

Ber.: N 14.67%. Gef.: N 14.49%.