

p-Toluol- und Methansulfonamide substituierter Pyrazolcarbonsäuren

Von

H. Egg und K. zur Nedden

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 23. Dezember 1968)

Es wird die Darstellung von Sulfonamiden aus Tosylamid-Na bzw. Mesylamid-Na und den Diketopiperazinen der 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure, 4,5,6,7-Tetrahydroindazol-3-carbonsäure und Borneno[2,3-*d*]pyrazol-3-carbonsäure beschrieben.

p-Toluene- and Methanesulfonamides of Substituted Pyrazole-carboxylic Acids

Sulfonamides have been prepared from the diketopiperazines of 5-methylpyrazole-3-carboxylic acid, 4,5,6,7-tetrahydroindazole-3-carboxylic acid, borneno[2,3-*d*]pyrazole-3-carboxylic acid and tosylamide sodium and mesylamide sodium, resp.

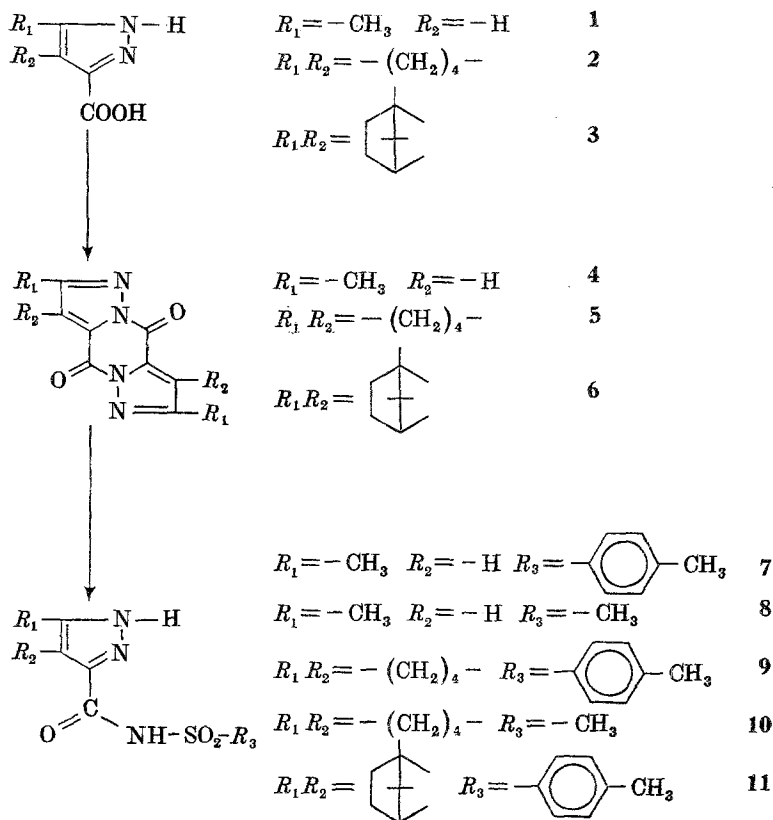
3,5-Dimethylpyrazol wird nach heutigem Wissen im Organismus zur 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure (1) umgeformt, welche durch ihre Fähigkeit, im Tierexperiment den freien Fettsäurespiegel herabzusetzen und hypoglykämische Effekte hervorzurufen, von einigem Interesse ist¹.

Im Hinblick auf die Tatsache, daß Verbindungen mit N-acylierten Sulfonamidgruppen eine den Carbonsäuren gleiche Aciditätslage aufweisen, wurden einige durch Methylsulfonyl- bzw. Tolylsulfonylreste substituierte Pyrazol-3-carbonsäuren aufgebaut. Die Synthese bediente sich der leichten Aminolysierbarkeit der aus Pyrazolcarbonsäuren durch Erhitzen über ihren Schmelzpunkt² oder Behandlung mit Acylierungsmitteln

¹ D. L. Smith, A. A. Forist und W. E. Dulin, J. Medic. Chem. **8**, 350 (1965).

² K. v. Auwers und E. Cauer, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2402 (1928).

oder Thionylchlorid³ erhältlichen Diketopiperazine, die mit den Alkalisalzen der Sulfonamide zum Umsatz gelangten.



Das durch *v. Auwers* und *Cauer*² bekannte Diketopiperazin (4) der 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure konnte mit Tosylamid-Na bzw. Mesylamid-Na in DMF bei 50–60° in glatter Reaktion zu den entsprechenden Sulfonamiden 7 bzw. 8 umgesetzt werden (Vers. 1 und 2).

In gleicher Weise wurde das ebenfalls von *v. Auwers*⁴ beschriebene Diketopiperazin (5) der 4,5,6,7-Tetrahydroindazol-3-carbonsäure (2) in die Sulfonamide 9 und 10 übergeführt (Vers. 3 und 4).

Die Borneno[2,3-*d*]pyrazol-3-carbonsäure (3)⁵ lieferte beim mehrstündigen Erhitzen mit überschüssigem Thionylchlorid ebenfalls ein

³ *C. Musante*, Gazz. chim. ital. **75**, 121 (1945).

⁴ *K. v. Auwers* und *E. Wolter*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 479 (1930).

⁵ *J. B. Tingle* und *C. J. Robinson*, Amer. Chem. J. **36**, 223 (1906).

Diketopiperazin (6, Vers. 5), das ohne weitere Reinigung glatt mit Tosylamid-Na zum Sulfonamid 11 reagierte (Vers. 6).

Aus den bisher angefallenen Ergebnissen der Prüfung auf hypoglykämische Aktivität an normalen, nicht vorbehandelten Ratten und Hunden ergibt sich folgendes, noch unvollständiges Bild:

Der Übergang von der 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure (1) zum Mesyl(8) und Tosylamid (7) ist von keiner nennenswerten Wirkungsänderung begleitet, während der Übergang von den inaktiven, bi- bzw. tricyclischen Pyrazolcarbonsäuren 2 und 3 zu den entsprechenden Tosylamiden 9 und 11 mit dem Auftreten einer deutlichen hypoglykämischen Aktivität, insbesondere beim Hund, verbunden ist.

Die Sulfonamide 7 und 8 bewirken bei der Ratte eine etwas geringere Senkung des freien Fettsäurespiegels als die 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure (1). Alle anderen Verbindungen sind inaktiv.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure-tosylamid (7)

Eine Suspension von 2 g 4 und 3,6 g Tosylamid-Na in 10 ml absol. DMF wird unter Rühren 1,5 Stdn. auf 50—60° erwärmt, wobei allmählich Lösung eintritt. Der Großteil des Lösungsmittels wird abgedampft, der ölige Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und 7 durch Eisessig ausgefällt: 4,7 g (82%); Schmp. (aus Äthanol/Wasser): 215—216°.

$C_{12}H_{13}N_3O_3S$. Ber. N 15,05, S 11,48. Gef. N 14,99, S 11,44.

Versuch 2: 5-Methylpyrazol-3-carbonsäure-mesylamid (8)

3 g 4 und 4,3 g Methansulfonamid-Na werden in 10 ml DMF suspendiert und unter Rühren 1 Stde. auf 50° erwärmt, wobei Lösung eintritt. Das DMF wird abgedampft, der Rückstand in 40 ml Wasser aufgenommen und mit Eisessig angesäuert. Man erhält 2,6 g 8 (35%); aus Äthanol/Wasser Schmp. 211°.

$C_6H_9N_3O_3S$. Ber. N 20,68, S 15,78. Gef. N 20,50, S 15,74.

Versuch 3: 4,5,6,7-Tetrahydroindazol-3-carbonsäure-tosylamid (9)

Eine Suspension von 9 g 5 und 12 g Tosylamid-Na in 60 ml absol. DMF wird unter Rühren 3 Stdn. auf 60° erwärmt, wobei unter schwacher Rotfärbung Lösung eintritt. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und 9 durch Ansäuern mit Eisessig ausgefällt: 18,3 g (95%); aus 70proz. Äthanol Schmp. 188—192°.

$C_{15}H_{17}N_3O_3S$. Ber. C 56,41, H 5,37, N 13,16, S 10,04.
Gef. C 56,45, H 5,43, N 13,06, S 10,26.

Versuch 4: 4,5,6,7-Tetrahydroindazol-3-carbonsäure-mesylamid (10)

7,1 g 5 und 6,0 g Mesylamid-Na werden in 60 ml absol. DMF suspendiert und unter Rühren 5 Stdn. auf 70° erwärmt, wobei Lösung eintritt. Das Lösungsmittel wird im Vak. abgezogen, der Eindampfrückstand in 150 ml

Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle geklärt und mit HCl (1 : 1) angesäuert. Man erhält 10,4 g **10** (90%), welches aus Wasser umkristallisiert wird: Schmp. 213—217°.

$C_9H_{13}N_3O_3S$. Ber. C 44,42, H 5,38, N 17,27, S 13,18.

Gef. C 44,62, H 5,38, N 17,19, S 13,23.

Versuch 5: Diketopiperazin der Borneno[2,3—d]pyrazol-3-carbonsäure (6)

3,7 g **3** werden in 17 ml $SOCl_2$ unter Feuchtigkeitsausschluß 8 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Das überschüss. $SOCl_2$ wird abgesaugt und der kristalline Rückstand mit Äther gewaschen: 3,3 g **6** (97%). Schmp. 300—320° (Zers.).

Versuch 6: Borneno[2,3—d]pyrazol-3-carbonsäure-tosylamid (11)

3,3 g **6** und 3,16 g Tosylamid-Na werden in 20 ml DMF suspendiert und etwa 1,5 Stdn. bei 50—60° gerührt, wobei Lösung eintritt. Nach Absaugen des Lösungsmittels wird in 60 ml Wasser aufgenommen, die Lösung mit Kohle geklärt und mit Eisessig angesäuert: 4,9 g **11** (80%); aus Äthanol/Wasser Schmp. 116—117°.

$C_{19}H_{23}N_3O_3S \cdot H_2O$. Ber. C 58,29, H 6,44, N 10,74, S 8,19, H_2O 4,60.

Gef. C 58,22, H 6,37, N 10,77, S 8,32, H_2O 4,78.

Herrn Professor Dr. H. Bretschneider sei für die Anregung zu dieser Studie gedankt.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden in dankenswerter Weise in den Laboratorien der Firma Hoffmann La-Roche, Basel, durchgeführt, der wir auch für die jederzeit gewährte sachliche Unterstützung an dieser Stelle danken wollen.