

Neuartige, basisch substituierte Hydrazine und ihre Anwendung in der Arzneimittelsynthese

Von Dr. E. JUCKER*)

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Sandoz A. G., Basel

Eine neue Klasse von Hydrazinen wurde aufgebaut; sie unterscheiden sich von den bisher bekannten Hydrazin-Abkömmlingen dadurch, daß in ihrer Molekel außer der Hydrazin-Funktion noch eine weitere, basische Stickstoff-Gruppierung vorhanden ist. Diese Hydrazine wurden in verschiedene, physiologisch wirksame heterocyclische Systeme wie z. B. Pyrazolone, Pyridazone, 3,5-Pyrazolidindione und Azetidin-2,4-dione übergeführt. Unter diesen wurde besonders intensiv die neue Gruppe viergliedriger Ringe, die Azetidin-2,4-dione, ausgebaut und damit die bisher bestehende Lücke in der Reihe der aliphatischen Dicarbonsäure-imide geschlossen.

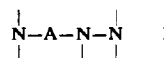
1. Einleitung

Hydrazin wurde erstmals von Th. Curtius hergestellt. Seither war die Base ununterbrochen Gegenstand intensiver Untersuchungen, was schließlich zu einer fast unübersehbaren Zahl von Derivaten geführt hat. Es finden sich Vertreter dieser Gruppe in der Reihe der aliphatischen, der cyclo-aliphatischen, der aromatischen und der heterocyclischen Verbindungen. Zahlreiche Hydrazin-Derivate sind namentlich in neuerer Zeit zu wichtigen Industrieerzeugnissen geworden und finden auf breiter Basis Anwendung. In großen Mengen wird wasserfreies Hydrazin als Raketentreibstoff verwendet; in der Landwirtschaft spielen Hydrazin-Abkömmlinge als Insektizide eine Rolle, und die Kunststoffindustrie benötigt Hydrazin bei der Herstellung von Kunstharzen. In der Farbstoffchemie kommt dem Hydrazin als Ausgangsmaterial für die Herstellung wertvoller Pyrazolon-Farbstoffe große Bedeutung zu; ein Blick auf die Präparate unseres Arzneischatzes zeigt besonders eindrucksvoll die Wichtigkeit der Base als Ausgangsstoff für die Synthese moderner Arzneimittel. Wir möchten uns im Rahmen dieser Übersicht auf Aspekte der

Arzneimittelsynthese beschränken und in der Tabelle 1 lediglich auf einige der wichtigsten und bekannteren, aus Hydrazin hergestellten Arzneimittel hinweisen.

Versucht man, die Vielfalt der Hydrazin-Derivate zu ordnen, wobei die sich vom Hydrazin ableitenden Heterocyclen nicht berücksichtigt werden, dann kann man dies etwa wie in Tabelle 2 (s. S. 322) tun.

Eigenartigerweise war jedoch ein einfacher Typus von Hydrazinen bisher nicht hergestellt worden¹⁾, nämlich derjenige, der in der Molekel außer der eigentlichen Hydrazin-Funktion noch eine weitere basische Amino-Gruppe enthält. Diese Amino-Gruppe kann mit dem Hydrazin-Rest über eine aliphatische Gruppe verbunden oder mit ihr zusammen zu einem heterocyclischen Ringgerüst geschlossen sein; solche Verbindungen entsprechen der allgemeinen



Formel I.

<p>Bakteriostatica</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccncc2</chem> 1-Phenyl-5-sulfanilamido-pyrazol </div> <div> <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(OC)nn2</chem> 3-Methoxy-6-sulfanilamido-pyridazin </div> </div>		<p>Tuberkulostatica</p> <div style="text-align: center;"> <chem>NC(=O)c1cccnc1NN</chem> Isonicotinoyl-hydrazin </div>	<p>Monoaminoxidase-Hemmer</p> <div style="text-align: center;"> <chem>CC(C)C(NN)C(=O)c1cccnc1</chem> Isopropyl-isonicotinoyl-hydrazin </div>
<p>Analgetica, Antipyretica, Antiphlogistica</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <chem>Cc1cc(C)nn(C)c1=O</chem> 1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon </div> <div> <chem>Cc1cc(C)nn(C)c1=O</chem> 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon </div> <div> <chem>Cc1cc(C)nn(C)c1=O</chem> 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin </div> </div>		<p>Diuretica</p> <div style="text-align: center;"> <chem>NC(=O)CSc1nn[nH]1S(=O)(=O)N</chem> 2-Acetyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid </div>	<p>Blutdrucksenkende Mittel</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <chem>Nc1ccc2c(c1)nn[nH]2</chem> Hydrazino-phthalazin </div> <div> <chem>Nc1ccc2c(c1)nn[nH]2</chem> 1,4-Dihydrazino-phthalazin </div> </div>

Tabelle 1. Arzneimittel aus Hydrazin

*) Nach einem Vortrag vor der Chemischen Gesellschaft zu Heidelberg am 2. Dezember 1958.
Das vorliegende Referat basiert auf Arbeiten, die mit Dr. A. Ebnöther, Dr. A. Lindemann, Dr. E. Rissi, Roy Steiner, Dr. R. Süess und Dr. A. Vogel ausgeführt wurden.

Dr. M. Frossard danken wir für seine wertvolle Mitarbeit bei Literaturrecherchen.

¹⁾ Eine Ausnahme bildet das β -Amino-äthylhydrazin, das von F. Sommer, A. F. Schultze u. M. Nassau (Z. anorg. allg. Chem. 147, 142 [1925]) hergestellt wurde.

Gruppe	Beispiele
Alkyl- und Arylhydrazine	$\text{CH}_3\text{--NH--NH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{--NH--NH--C}_6\text{H}_5$
Hydrazone	$\text{H}_2\text{N--N--C}\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{--NH--N=CH--C}_6\text{H}_5$
Acylierte Hydrazine	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CO--NH--NH}_2$ $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{---} \diagdown \end{array} \text{CO--NH--NH}_2$ $\text{H}_2\text{N--CO--NH--NH}_2$
Amino-guanidin	$\text{H}_2\text{N--C--NH--NH}_2$ $\quad \quad \quad \parallel$ $\quad \quad \quad \text{NH}$
Hydrazino-fettsäuren	$\text{H}_2\text{N--NH--CH--COOH}$ $\quad \quad \quad \mid$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$
Tetrazane, u. a.	$\text{C}_6\text{H}_5\text{--CH=N--N--}\begin{matrix} \text{N} \\ \mid \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}\text{--N--CH--C}_6\text{H}_5$ $\quad \quad \quad \quad \quad \mid \quad \quad \mid$ $\quad \quad \quad \quad \quad \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{C}_6\text{H}_5$

Gruppe	Beispiele
<p>Monosubstit.</p> <p>Hydrazine, Typus I:</p> $\text{N}-\text{A}-\text{NH}\cdot\text{NH}_2$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{N}-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}\cdot\text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{N}-\langle \text{ } \rangle-\text{NH}\cdot\text{NH}_2$
<p>1.2-disubstit.</p> <p>Hydrazine, Typus II:</p> $\text{N}-\text{A}-\text{NH}\cdot\text{NH}\cdot\left\{ \begin{array}{l} \text{Acyl (a)} \\ \text{oder} \\ \text{Alkyl (b)} \\ \text{Aryl} \end{array} \right.$	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{N}-\langle \text{ } \rangle-\text{NH}\cdot\text{NH}\cdot\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{N}-\langle \text{ } \rangle-\text{NH}\cdot\text{NH}-\langle \text{ } \rangle$
<p>1.1-disubstit.</p> <p>Hydrazine, Typus III:</p> $\text{N}-\text{A}-\text{N}-\text{N}-\text{N}$ <p style="text-align: center;">Acyl</p>	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{CH}-\text{N}-\langle \text{ } \rangle-\text{N}-\text{NH}_2 \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array} \quad \text{COCH}_2\text{CH}_3$ $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{N}-\text{NH}_2 \\ \diagdown \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{COCH}_3 \end{array}$

Als wir vor einigen Jahren Versuche zur Synthese von analgetisch und antipyretisch wirksamen Verbindungen aufnahmen, setzten wir uns zum Ziel, solche „basisch substituierten“ Hydrazine aufzubauen und sie für die Synthese von geeigneten Verbindungen, hauptsächlich vom heterocyclischen Typus, zu verwenden²⁾).

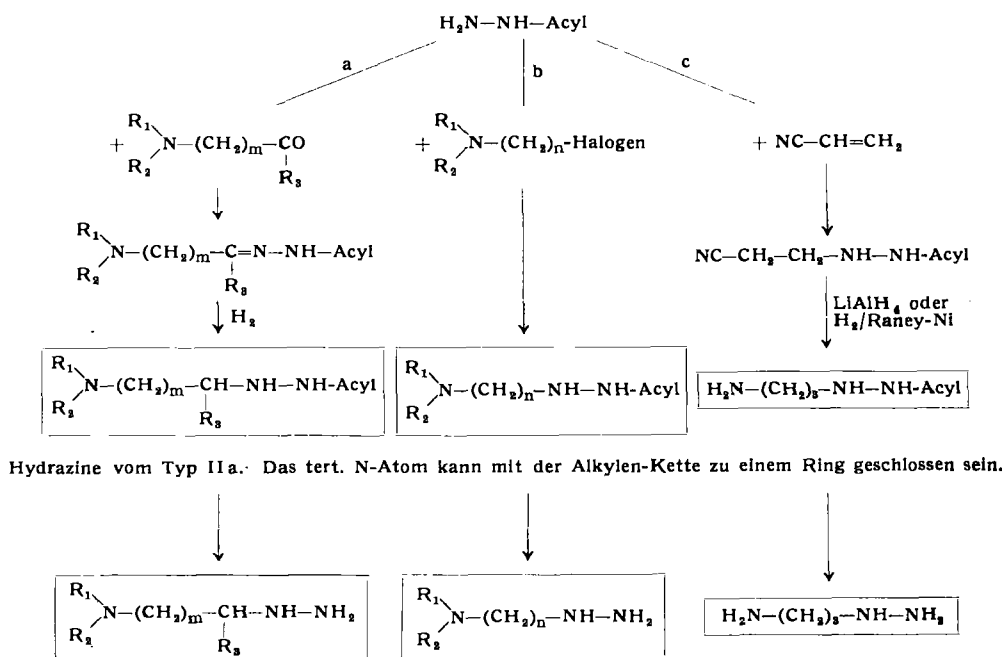
Die bisher synthetisierten³⁾ basisch substituierten Hydrazine lassen sich in drei Gruppen einteilen (Tab. 3). Von den Synthesen, die für diese Hydrazine ausgearbeitet wurden, geben die Tabellen 4, 7 und 9 einen Ausschnitt.

Mannich-Reaktion aus Ketonen, Formaldehyd und Aminen leicht zugänglich sind, ist diese Methode allgemein anwendbar. Die Reduktion der Hydrazone ist mit katalytisch erregtem Wasserstoff möglich. Sie verläuft praktisch quantitativ bei Verwendung von Platin-Katalysator in Eisessig oder Raney-Nickel in Wasser oder Methanol.

b) Läßt man Acyl-hydrazine auf basisch substituierte Alkylhalogenide einwirken, so entstehen direkt die 1-Acyl-2-aminoalkyl-hydrazine. Diese Reaktion ist indessen auf solche Amino-halogenalkane beschränkt, die die Amino-Gruppe und das Halogenatom an benachbarten Kohlenstoff-Atomen tragen (z. B. Diäthyl-aminoäthyl-chlorid).

c) Die Anlagerung von Acyl-hydrazinen an die C=C-Doppelbindung von Cyan-alkenen führt zu cyan-alkyl-substituierten Acyl-hydrazinen, die mit katalytisch angeregtem Wasserstoff oder mit Lithium-aluminiumhydrid zu Hydrazinen vom Typ IIa reduziert werden. Dieses Verfahren erlaubt es, Verbindungen mit einer unsubstituierten Amino-Gruppe zu erhalten.

Die freien Hydrazine vom Typ I werden durch Hydrolyse der Hydrazine vom Typ IIa erhalten.



$R_1-NH-NH-R_2$				
R_1	R_2	Bruttoformel Salze	Kp/mm Hg n_D	Fp Lösungsmittel
	$COCH_3$	$C_8H_{17}ON_2$ $C_8H_{17}ON_2 \cdot HCl$ $C_8H_{17}ON_2 \cdot 2HCl$	127–131 °C/0,5	101–103 °C aus Essigester oder Äther/Petroläther 145–146 °C aus Äthanol 223 °C aus Methanol/Äther
	$COCH_3$	$C_8H_{19}ON_2$	114–116 °C/0,05 n_D^{20} 1,4687	—
	COC_6H_5	$C_{12}H_{18}ON_2$ $C_{12}H_{18}ON_2 \cdot 2HCl$	—	— 210–220 °C (Zers.) aus Methanol
	$COCH_3$	$C_{10}H_{21}ON_2$ Dipikrat	126–130 °C/0,05	101–104 °C aus Essigester 210–212 °C aus Aceton/Methanol
	$COCH_3$	$C_{11}H_{17}ON_2$	119–120 °C/0,03 n_D^{20} 1,4668	—

Tabelle 5. Einige 1.2-disubstituierte Hydrazine vom Typ IIa

$R-NH-NH_2$			
R	Bruttoformel Salze	Kp/mm Hg n_D	Fp Lösungsmittel
	$C_8H_{19}N_3$ $C_8H_{19}N_3 \cdot 2HCl$	75–77 °C/0,7	kristallis. beim Abkühlen; hygroskop. 209–210 °C, Nadelbündel aus Äthanol/Äther
	$C_8H_{15}N_3$ $C_8H_{15}N_3 \cdot 2HCl$	70–73 °C/0,8–1,0	kristallis. beim Abkühlen; hygroskop. 175–176 °C, aus Methanol/Äther
	$C_8H_{17}N_3$ Dipikrat	80–82 °C/12 n_D^{20} 1,4581	— 151–153 °C (Zers.)
	$C_8H_{15}N_3$ $C_8H_{15}N_3 \cdot 2HCl$ Dipikrat	54–56 °C/11	— 130–135 °C, aus Äthanol hygroskop. 157–160 °C (Zers.) aus Methanol/Wasser
	$C_8H_{19}N_3$ $C_8H_{19}N_3 \cdot 2HCl$ Dipikrat	99–103 °C/11	— 172–175 °C (Zers.) 158–160 °C (Zers.) aus Methanol
	$C_{10}H_{25}N_3$	105–108 °C/9 n_D^{20} 1,4540	—

Tabelle 6. Einige monosubstituierte Hydrazine vom Typ I

Hydrazine vom Typ IIb wurden ebenfalls nach mehreren Verfahren hergestellt (Tab. 7, S. 324).

a) Alkyl-hydrazine werden mit basischen Ketonen zu Hydrazonen umgesetzt, diese acyliert, die acylierten Hydrazone katalytisch zu den Hydrazinen hydriert und anschließend mit starken Säuren zu 1.2-disubstituierten Hydrazinen vom Typ IIb hydrolysiert.

b) Verwendet man bei der Umsetzung, wie unter a) beschrieben, anstelle eines Alkyl-hydrazins Aryl-hydrazine, dann erhält man basisch substituierte Aryl-hydrazone, die direkt mit Lithium-aluminiumhydrid zu Hydrazinen vom

Typ IIb reduziert werden können. Auf diese Weise gelang z. B. erstmalig die Darstellung des N-Methyl-piperidyl-phenyl-hydrazins, das bei der katalytischen Hydrierung des als Ausgangsmaterial verwendeten Hydrazons bisher nicht erhalten werden konnte.

c) Basisch substituierte Hydrazine vom Typ I werden mit einer Carbonyl-Verbindung, z. B. mit Aceton, umgesetzt, die entstandene Isopropyliden Verbindung acyliert, dann hydriert, und die Acyl-Gruppe hydrolytisch abgespalten.

d) Schließlich können basische Hydrazine vom Typus I mit Säurechloriden umgesetzt werden, und die entstandene

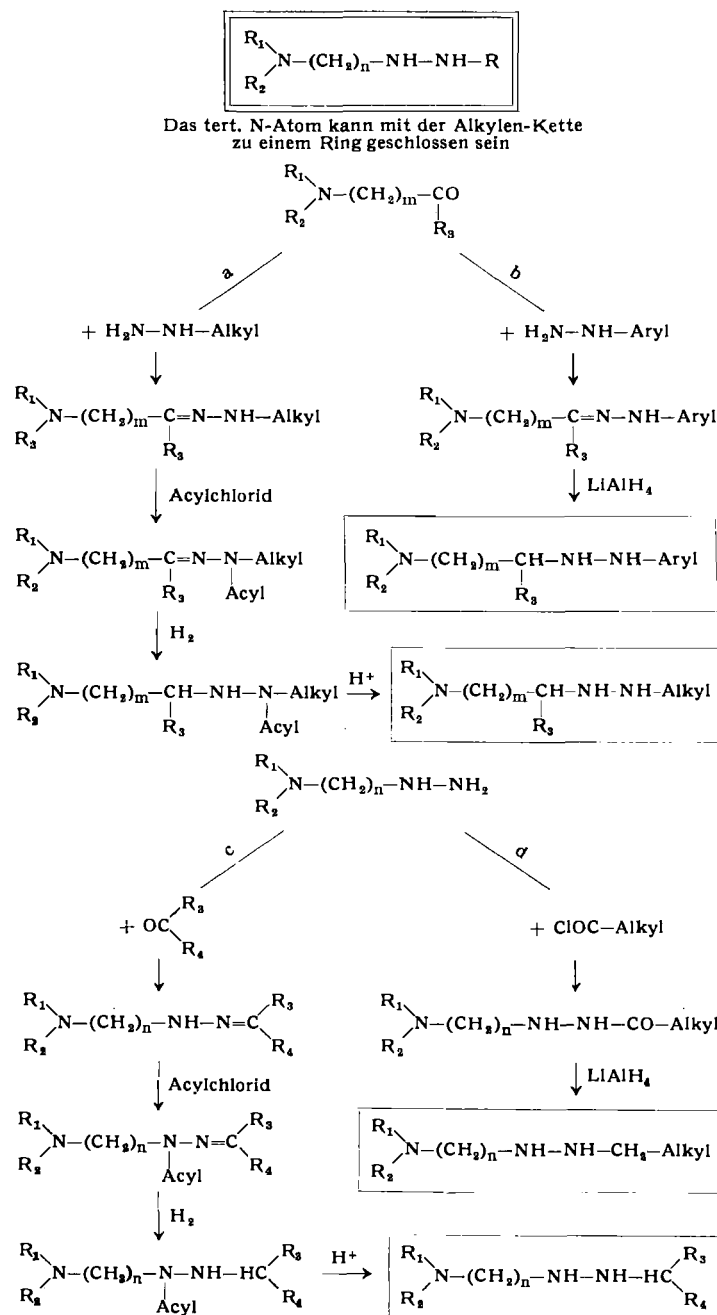


Tabelle 7. Synthese der Hydrazine vom Typ IIb

nen acylierten Hydrazine liefern bei der Hydrierung mit Lithium-aluminiumhydrid Hydrazine vom Typ IIb.

Die Tabelle 8 zeigt einige Vertreter dieser Gruppe.

Für spezielle Synthesen haben wir schließlich Hydrazine vom Typ III benötigt (Tab. 9).

a) Hydrazine vom Typ I werden mit Aceton zu den basisch substituierten Isopropyliden-hydrazinen umgesetzt. Diese Verbindungen werden acyliert, und anschließend findet durch Behandlung mit Chlorwasserstoff in Alkohol die Entfernung des als Schutzgruppe verwendeten Isopropyliden-Restes statt.

b) Dieses Verfahren stimmt weitgehend mit dem unter a) beschriebenen überein, mit dem Unterschied jedoch, daß die erste Stufe in der Umsetzung eines Hydrazons mit einem Aminoalkyl-halogenid besteht. Dabei entsteht das gleiche Isopropyliden-hydrazin wie bei der ersten Stufe des Verfahrens a).

In der Tabelle 10 (S. 325) sind einige Verbindungen vom Typ III zusammengestellt.

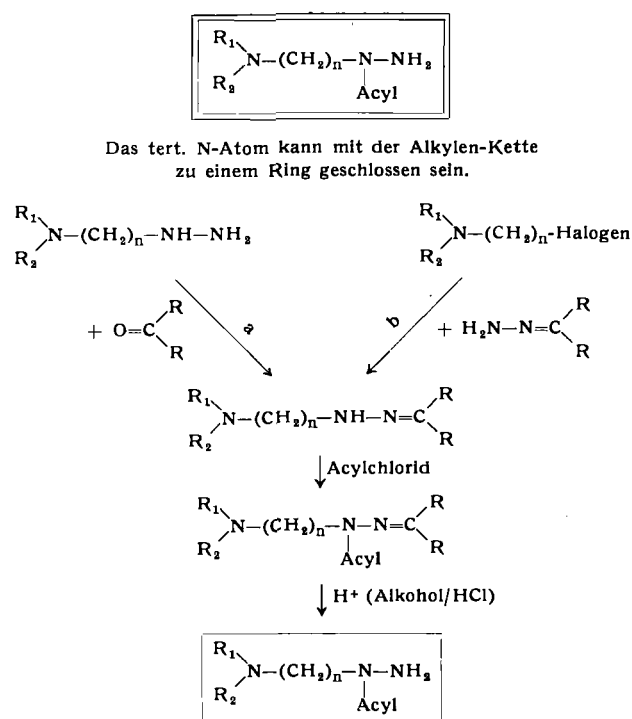
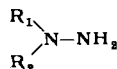


Tabelle 9. Synthese der Hydrazine vom Typ III

$R_1-NH-NH-R_2$		Bruttoformel Salze	Kp/mm Hg n_D^{20}	Fp Lösungsmittel
R_1	R_2			
$H_3C-N \begin{array}{c} CH_2-H_2C \\ \quad \\ CH_2-H_2C \end{array} CH-$	C_2H_5	$C_8H_{10}N_3$ $C_8H_{10}N_3 \cdot 2HCl$	—	231–232 °C (Zers.) aus Methanol/Äthanol
$H_3C-N \begin{array}{c} CH_2-H_2C \\ \quad \\ CH_2-H_2C \end{array} CH-$	C_6H_5	$C_{12}H_{16}N_3$ $C_{12}H_{16}N_3 \cdot 2HCl$ Dipikrat	135–140 °C/0,03	fest, ca. 50 °C stark hygroskopisch 206–214 °C (Zers.) aus Methanol/Äther 143 °C (Zers.) aus Aceton/Äthanol
$H_3C-CH-N \begin{array}{c} CH_2-H_2C \\ \quad \\ CH_2-H_2C \end{array} CH-$	CH_3	$C_9H_{11}N_3$ $C_9H_{11}N_3 \cdot 2HCl$	70 °C/0,4	247–253 °C (Zers.) aus Methanol/Äther
$H_3C-N \begin{array}{c} CH_2-H_2C \\ \quad \\ CH_3 \quad H_3C \end{array} CH-$	$CH(CH_3)_2$	$C_9H_{10}N_3$ Naphthalin-1,5-disulfonat	85–87 °C/12 $n_D^{20} = 1,4402$	267–271 °C (Zers.) aus Äthanol/Wasser

Tabelle 8. 1,2-disubstituierte Hydrazine vom Typ IIb



R ₁	R ₂	Bruttoformel Salze	Kp/mm Hg n _D	Fp Lösungsmittel
	COCH ₃	C ₆ H ₁₁ ON ₃ C ₆ H ₁₁ ON ₃ ·HCl C ₆ H ₁₁ ON ₃ ·2HCl·H ₂ O	110 °C/0,001	74–76 °C, aus Äther-Petroläther oder Hexan 232 °C aus Äthanol/Äther 146 °C aus Äthanol/Äther
	COC ₆ H ₅	C ₁₂ H ₁₉ ON ₃	—	146–148 °C aus Benzol
		C ₁₀ H ₁₈ O ₂ N ₃	250–270 °C/0,2 (Destillation im Kugelrohr; Temp. im Luftbad)	—
	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₂ H ₂₇ ON ₃	—	95–96 °C aus Hexan
	COCH ₃	C ₈ H ₁₉ ON ₃	114–115 °C/12 n _D ²⁰ = 1,4685	—
	COCH ₃	C ₇ H ₁₇ ON ₃	117–119 °C/11	—
	COCH ₃	C ₁₂ H ₂₇ ON ₃	126–128 °C/1,5 n _D ²⁵ = 1,4629	—

Tabelle 10. 1.1-disubstituierte Hydrazine vom Typ III

3. Physikalische Eigenschaften

Die meisten dieser Hydrazine sind Flüssigkeiten von hydrazin-ähnlichem Geruch. Andere sind bei Zimmertemperatur fest, besitzen jedoch einen niedrigen Schmelzpunkt. Sie sind im allgemeinen wasserlöslich, und ihre wäßrigen Lösungen reagieren stark basisch. Die Hydrazine vom Typ I sind nicht sehr stabil und gegen Sauerstoff empfindlich. Bewahrt man sie bei Zimmertemperatur auf, so findet fast immer eine schwache Stickstoff-Entwicklung statt. Die disubstituierten Hydrazine vom Typ II und III sind bedeutend beständiger. Im übrigen zeigen die basisch substituierten Hydrazine alle typischen Hydrazin-Reaktionen.

Interessante Befunde über die Basizität wurden bei der potentiometrischen Titration ermittelt: Die mono- oder 1.2-disubstituierten basischen Hydrazine (Typ I und IIb) besitzen drei Stickstoff-Atome, von denen eines nicht mehr basisch ist. Sie bilden deshalb auch mit starken Säuren nur Salze mit 2 Mol Säure, und die acidimetrische Titration (in Wasser) zeigt nur zwei Potentialsprünge. Eine Ausnahme von dieser Regel bilden die mit Phenyl substituierten Hydrazine, bei denen die Basizität des Hydrazin-Restes so stark herabgesetzt ist, daß nur noch der basische Piperidin-Teil titrimetrisch erfaßt wird, obwohl auch von diesen Verbindungen Dihydrochloride und Dipikrate vorliegen. In der Tabelle 11 wurden einige p_K-Werte zusammengestellt. Es zeigt sich, daß die p_K-Werte der Hydrazine vom Typ I und IIb dem Piperidin-Teil des Moleküls zuzuschreiben sind, da bei ähnlich substituierten Hydrazonen (Tabelle 11: Nr. 1 und 5), in denen nur noch der Piperidin-Teil titrimetrisch erfaßbar ist, die p_K-Werte in der gleichen Größenordnung liegen. Die p_K-Werte gehören daher zum Hydrazin-Teil. Interessant ist, daß Alkyl-Gruppen (Tabelle 11: Nr. 6–8 und 9–11) zu einer Basizitätssteigerung führen, während bei einfachen (nicht basisch substituierten) Hydrazinen eine Häufung von Alkyl-Gruppen am Hydrazin-Rest die Basizität vermindert⁴⁾.

Die acylierten Hydrazone, wie z. B. N-Methyl-piperidyliden-acetylhydrazon, bilden Salze mit 1 Äqu. Säure und zeigen bei der potentiometrischen Titration mit Salzsäure in Wasser einen Potential-

Nr.		pK ₁	pK ₂
1		7,45	
2		8,70	
3		8,70	
4		8,90	
5		8,60	
6		8,85	5,70
7		8,70	5,95
8		9,07	6,32
9		9,65	5,75
10		9,1	6,20
11		9,55	6,30
12		8,70	
13		9,23	5,90

Tabelle 11. p_K-Werte

⁴⁾ R. L. Hinman, J. org. Chemistry 23, 1587 [1958].

sprung. Die nicht acylierten Hydrazone (Typ IIa und III) bilden mit Salzsäure oder Pikrinsäure Salze mit 2 Äqu. Säure; bei der potentiometrischen Titration der Basen mit Salzsäure ($c_B = c \cdot 10^{-2}$ in Wasser) erhält man aber nur einen Potentialsprung.

4. Pharmakologische Eigenschaften⁵⁾

Von den neuen Hydrazin-Derivaten weisen einige Vertreter interessante pharmakodynamische Eigenschaften auf, insbesondere eine ausgeprägte monoaminoxidase-hemmende Wirkung. Die Verbindungen wurden zuerst in vitro, im Warburg-Gefäß auf Hemmung eines Monoaminoxidase-Präparates aus Meerschweinchenleber mit Tyramin als Substrat geprüft. Die Versuche in vivo geschahen an Katzen und basieren darauf, daß Monoaminoxidase-Hemmstoffe die Wirkung biogener Amine, z. B. β -Phenyläthylamin, Adrenalin, Noradrenalin, an der Nickhaut und am Blutdruck verstärken. Dabei wird die kleinste Dosis der Stoffe bestimmt, welche bei i.v. Verabreichung die Wirkung der Amine an der Nickhaut (evtl. am Blutdruck) zu potenzieren vermag (Tab. 12).

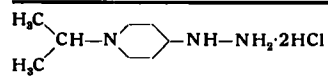
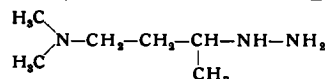
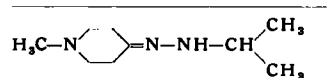
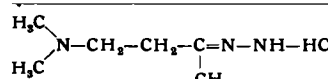
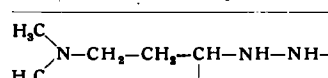
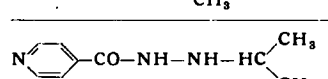
Verbindung	in vitro M = molare Hemmstoffkonz.			in vivo Kleinste wirksame Dosis mg/kg
	M	% Hemmung	50 % Hemmung M	
	$1 \cdot 10^{-4}$ $1 \cdot 10^{-5}$	94 68	$6,3 \cdot 10^{-6}$	100
	$1 \cdot 10^{-4}$ $1 \cdot 10^{-6}$	100 20	$3 \cdot 10^{-6}$	3
	$1 \cdot 10^{-4}$	92	$4,8 \cdot 10^{-6}$	3
	$1 \cdot 10^{-4}$ $1 \cdot 10^{-6}$	100 26	$2,1 \cdot 10^{-5}$	1,5
	$1 \cdot 10^{-4}$	32	—	50
	$0,6 \cdot 10^{-4}$ $2 \cdot 10^{-5}$	78 44	$2,5 \cdot 10^{-6}$	25

Tabelle 12. Hemmung der Monoaminoxidase.

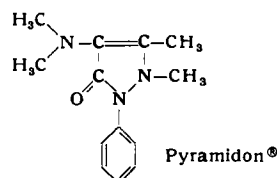
5. Überführung der basisch substituierten Hydrazine in neue, physiologisch aktive Heterocyklen

Die beschriebenen basisch substituierten Hydrazine eignen sich als Ausgangsmaterialien für Synthesen von physiologisch aktiven Heterocyklen. Weil diese Hydrazine in ihrer Molekel außer der eigentlichen Hydrazin-Funktion noch eine weitere basische Gruppe besitzen, enthalten auch die daraus aufgebauten Heterocyklen eine außerhalb des heterocyclischen Ringes liegende basische Gruppierung. So ist es möglich, ausgehend von den neuen Hydrazin-Derivaten in alle heterocyclischen Systeme einzudringen, die in der Einleitung beschrieben sind; wir möchten uns hier auf einige wenige Substanzgruppen beschränken, die sich pharmakologisch als besonders interessant erwiesen haben. Es sind die Pyrazolone, die Pyridazone, die Pyrazolidin-dione und die 1-Amino-azetidin-2,4-dione. Die letzteren stellen eine neue Substanzgruppe dar, und sie sind um so interessanter, als sie in physiologischer Hinsicht unerwartete, sehr ausgeprägte Wirkungen besitzen.

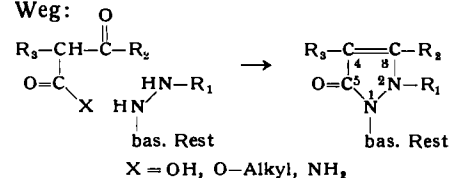
⁵⁾ Sämtliche pharmakologischen Angaben stammen aus dem Pharmakologischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel; Dr. A. Cerletti und seinen Mitarbeitern sei dafür an dieser Stelle bestens gedankt.

a) Basisch substituierte Pyrazolone

1883 gelang Knorr die erste Herstellung eines Pyrazolon-Derivates, des Antipyrins⁶⁾. Seither zog diese Substanzgruppe — namentlich, als die antipyretischen und analgetischen Eigenschaften der Pyrazolone erkannt worden waren — immer wieder die Aufmerksamkeit der Biologen und Chemiker auf sich und wurde ununterbrochen intensiv bearbeitet. Heute stehen uns verschiedene wichtige Arzneimittel aus der Pyrazolon-Gruppe zur Verfügung (Antipyrin⁶⁾, Pyramidon⁶⁾ u. a.). Die Tatsache, daß immer wieder neue Pyrazolon-Derivate hergestellt wurden, in der Hoffnung, noch bessere als die bekannten milden Analgetica zu erhalten, beweist indessen, daß im Pyramidon noch nicht das optimale Mittel vorliegt. Es scheint jedoch, daß keines der bisher synthetisierten Pyrazolon-Derivate die Stellung, welche Pyramidon im Arzneimittelschatz einnimmt, erschüttern konnte, und so ist und bleibt Pyramidon bis auf weiteres ein wichtiges, mildes Mittel zur Behandlung von leichteren Schmerzzuständen aller Art.

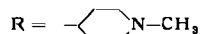


Unsere eigenen Pyrazolone wurden im Bestreben aufgebaut, die Phenyl-Gruppe am N 1 des Pyramidons auszuschalten und dort eine Gruppe mit einer basischen Funktion einzuführen. Eine der Hauptschwierigkeiten, die sich der Anwendung des Pyramidons in der parenteralen Stoßtherapie entgegenstellen, ist seine schlechte Löslichkeit in Wasser, welche die Herstellung von hochkonzentrierten Ampullenlösungen erschwert oder gar unmöglich macht. Der basische Rest am N 1 unserer Pyrazolone gestattet hingegen die Salzbildung und die Herstellung beliebig konzentrierter wässriger Lösungen. Die Herstellung dieser basisch substituierten Pyrazolone gelingt z. B. auf folgendem Weg:



β -Keto-carbonsäuren und entspr. reaktionsfähige Derivate werden mit den basisch substituierten Hydrazinen umgesetzt, wobei die Reaktion schon bei Zimmertemperatur einsetzt und durch Erwärmen im Vakuum zu Ende geführt wird. Durch zweckmäßige Substitution der β -Keto-carbonsäuren und der Hydrazine erhält man Pyrazolone mit geeigneten Substituenten in den Stellungen 1, 2, 3 und 4. Verschiedene β -Ketoester wurden für diese Synthesen erstmals hergestellt; alle verwendeten Hydrazine sind ebenfalls neue Substanzen, und so entstand hier eine neue Gruppe von basisch substituierten Pyrazolonen. Die Tabelle 13 (S. 327) zeigt einige typische Vertreter.

Die pharmakologische Untersuchung hat gezeigt, daß mehrere der neuen Pyrazolone eine bemerkenswerte antipyretische und analgetische Wirkung entfalten, die etwa derjenigen des Pyramidons zu vergleichen ist. Dabei hat sich eine Reihe von recht interessanten Zusammenhängen zwischen Struktur und Wirkung ergeben, wobei die



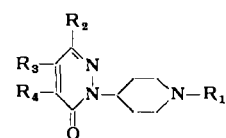
Struktur	Bruttoformel Salze	Fp Lösungsm.
	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_3$ $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_3 \cdot \text{HBr}$	— 254–259 °C (Zers.) Chloroform/Aceton 215–219 °C (Zers.) Isopropanol/Aceton/ Äther 1:1:1
	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	hygroskopisch feuchter Essigester 240–250 °C (Zers.) Isopropanol
	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_3$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_3 \cdot \text{HBr}$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_3 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$	— 165–170 °C Äthanol/Äther Isopropanol
	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON}_3$	129–131 °C (Zers.) Isopropanol
	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_3$ $(\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_3)_2 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Naphthalin-1.5-disulfonat) $(\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ON}_3)_2 \cdot \text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ COOH	134–136 °C (Zers.) Äthanol 180 °C (Zers.) Methanol ca. 140 °C (Zers.) Methanol
	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ON}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	201–203 °C (Zers.) Äthanol
	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$	213–216 °C (Zers.) Äthanol
	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ON}_4$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ON}_4 \cdot 2\text{HBr}$	— 214–217 °C (Zers.) Methanol/Äther

Tabelle 13. Basisch substituierte Pyrazolon-5-Derivate

hohe Spezifität der Wirkung besonders auffällt; schon Stellungsisomerie kann z. B. zum Verschwinden der Wirkung führen. Auch die Größe des Substituenten in 4-Stellung ist von entscheidendem Einfluß, indem kleine Reste wie z. B. Wasserstoff oder Methyl wirkungsschwache oder wirkungslose Verbindungen abgeben, mittelgroße Reste wie Propyl, Allyl, Propargyl jedoch zu wesentlich wirksameren Präparaten führen. Der Substituent in 3-Stellung spielt ebenfalls eine ausschlaggebende Rolle; ein aromatischer Rest in dieser Stellung, wie z. B. ein Phenyl-, Pyridyl-, Thiophen- und Furan-Rest, ergibt Präparate mit guter Wirkung⁶⁾ (Tabelle 14).

b) Basisch substituierte Pyridazone

Pyridazon und seine Derivate sind lange bekannt; erst in neuerer Zeit wurden bei dieser Substanzgruppe auch interessante physiologische Eigenschaften entdeckt. Es war deshalb naheliegend, die beschriebenen basisch substituierten Hydrazine für die Synthese von neuen Pyridazonen heranzuziehen, und so entstand eine neue Gruppe von Pyridazon-Derivaten mit der folgenden allgemeinen Formel:



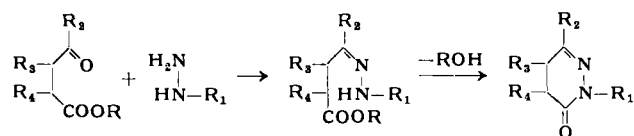
R_1 = Alkyl
 R_2 = Alkyl, Aryl
 R_3 = H, Alkyl, Aryl
 R_4 = H, Alkyl, CN, Aryl

Verbindung $R = \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{N}(\text{CH}_3) \text{---}$	Prozentuale Verlängerung der Reaktionszeit nach s. c. Verabreichung von . . mg/kg			
	20	50	70	100
	19	50	—	—
	29	57	—	—
	—	—	36	80
	—	—	48	67
	3	36	48	65

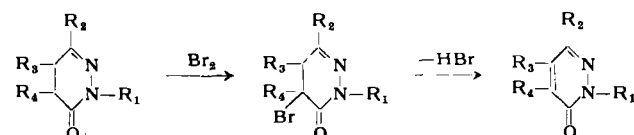
Tabelle 14. Analgetische Wirkung der Pyrazolon-5-Derivate

Diese Pyridazon-Derivate unterscheiden sich von den bekannten, analog gebauten Verbindungen dadurch, daß sie in Stellung 1 einen basischen Rest tragen, der Salzbildung und damit Wasserlöslichkeit gewährleistet.

Der Aufbau ist auf zwei Wegen möglich:



Ein basisch substituiertes Hydrazin, z. B. N-Methylpiperidyl-(4)-hydrazin, wird mit einem substituierten γ -Ketosäureester umgesetzt, wobei unter Abspaltung von Wasser und Alkohol das substituierte Dihydro-pyridazon gebildet wird. Es folgt Bromierung in α -Stellung zur Keto-Gruppe und Bromwasserstoff-Abspaltung, wobei unter Einführung der Doppelbindung in Stellung 4,5 das Pyridazon entsteht:

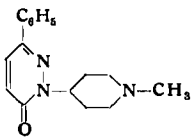
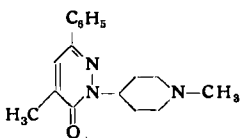
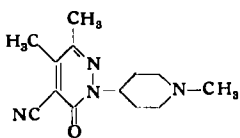
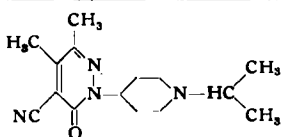
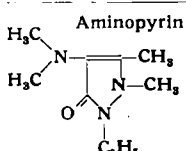


⁶⁾ Über die experimentelle Bestimmung der analgetischen Wirkung vgl. w. u. beim Abschnitt analgetische Wirkung der Pyridazone.

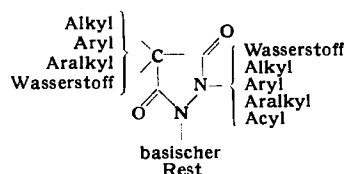
$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 \text{R}-\text{C}=\text{C}=\text{O} \\
 || \\
 \text{O}
 \end{array}
 + \text{H}_2\text{N}-\text{HN}-\text{C}_4\text{H}_6\text{N}-\text{CH}_3 \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{C}=\text{C}=\text{N} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{HN}-\text{C}_4\text{H}_6\text{N}-\text{CH}_3 \end{array} + \text{NC}\cdot\text{CH}_2\text{COOR} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{C}=\text{C}=\text{N} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{HN}-\text{C}_4\text{H}_6\text{N}-\text{CH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R}-\text{C}=\text{C}=\text{N} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NC}-\text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{O} \end{array}$$
$$R = \text{---} \langle \text{---} \rangle \text{N-CH}_3$$

Struktur	Bruttoformel Salze	Fp Lösungsmittel
	$C_{16}H_{19}ON_3$ $C_{16}H_{19}ON_3 \cdot HBr$	122–125 °C Aceton 310 °C, Wasser
	$C_{13}H_{19}ON_3$ $C_{13}H_{19}ON_3 \cdot HCl$	— 252–254 °C, Äthanol
	$C_{17}H_{21}ON_3$ $C_{17}H_{21}ON_3 \cdot HCl \cdot H_2O$	— 284 °C, Äthanol
	$C_{26}H_{37}ON_3$ $C_{26}H_{37}ON_3 \cdot HCl \cdot H_2O$ $C_{26}H_{37}ON_3 \cdot HBr \cdot H_2O$	— 268–270 °C 98 % Äthanol 262–264 °C 98 % Äthanol
	$C_{15}H_{18}ON_4$ $C_{15}H_{18}ON_4 \cdot HCl$ $C_{15}H_{18}ON_4 \cdot HBr$	103–105 °C, Äther 263–266 °C leicht hygroskopisch Äthanol/Äther 238–239 °C Äthanol/Äther
	$C_{15}H_{20}ON_4$ $C_{15}H_{20}ON_4 \cdot HCl$	— 247–250 °C (Zers.) Äthanol/Äther

Die pharmakologische Prüfung dieser Pyridazone hat gezeigt, daß sie milde Antipyretica und Analgetica vom Typus des Pyramidons sind. Die analgetische Wirkung wird z. B. im Wärmeplatten-Test manifest. Dabei werden Mäuse auf eine 56°C heiße Platte gesetzt und die

Verbindung	Prozentuale Verlängerung, d. Reaktionszeit während der ersten 30 min (resp. zweiten 30 min) nach s.c. Verabrei- chung von .. mg/kg		
	30	50	70
	41 (27)	34 (27)	—
	46 (23)	46 (54)	—
	20 (11)	83 (79)	51 (52)
	22 (3)	43 (37)	74 (93)
Aminopyrin	20	50	70
	3	36	48

In neuerer Zeit hat die Gruppe der Pyrazolidin-3,5-dione infolge der ausgeprägten antiphlogistischen Wirkung einzelner Vertreter erhöhtes Interesse gefunden. Die bisher im Handel befindlichen Präparate leiten sich vom Hydrazobenzol ab und enthalten somit in Stellung 1 und 2 des Pyrazolidin-Gerüsts je eine Phenyl-Gruppe. Auch bei diesen Substanzen macht die Herstellung von hochkonzentrierten Ampullenlösungen wegen der Wasserunlöslichkeit Schwierigkeiten, die nur durch Herstellung von Alkalisalzen der Enol-Form überwunden werden können. Wir haben versucht, diesem Umstand so zu begegnen, daß wir am Pyrazolidin-Ring basische Reste wie z. B. Aminoalkyl oder Piperidyl einführten, die die Herstellung von wasserlöslichen Salzen gewährleisten. Die aus den unter 2. beschriebenen Hydrazinen aufgebauten Dioxo-pyrazolidine entsprechen der allgemeinen Formel



Angew. Chem. / 71. Jahrg. 1959 / Nr. 10

zu ihrer Synthese ausgearbeitet. Von diesen seien die folgenden erwähnt:

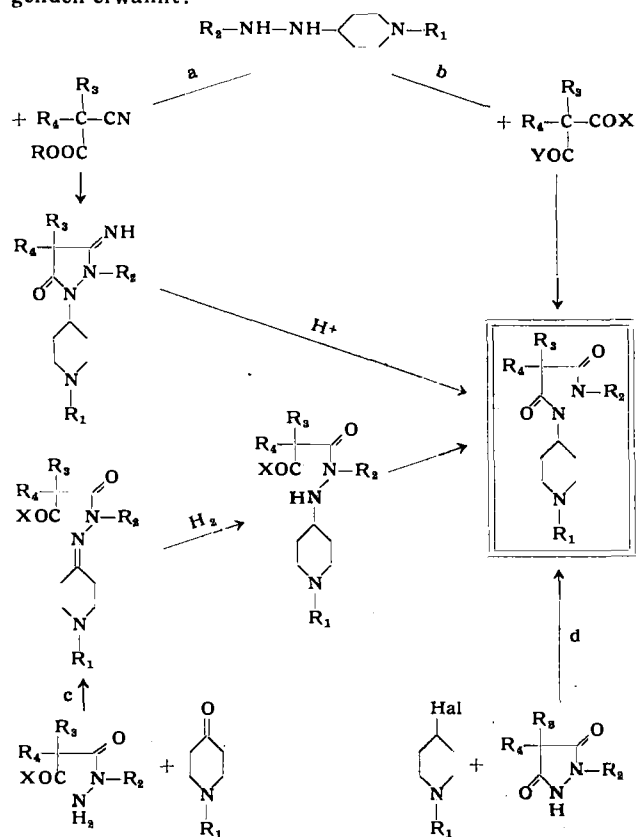


Tabelle 17
Synthese der 3,5-Dioxopyrazolidin-Derivate

a) Basisch substituierte Hydrazine werden mit substituierten Cyan-essigsäuren umgesetzt, wobei 5-Oxo-3-imino-pyrazolidine entstehen. Einwirkung von Wasserstoff-Ionen führt diese in die gewünschten 3,5-Dioxopyrazolidin-Derivate über.

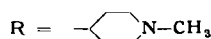
b) Basisch substituierte Hydrazine läßt man mit substituierten Malonsäure-Derivaten reagieren (z. B. mit Dialkyl-malonsäure-dihalogeniden) und erhält direkt das gewünschte Dioxo-pyrazolidin-Derivat.

c) Basische Ketone, z. B. das N-Methyl-piperidon-(4), werden mit Mono-hydraziden von substituierten Malonsäure-Derivaten umgesetzt. Die entstehenden Hydrazone werden reduziert und die erhaltenen basisch substituierten Hydrazide der Malonsäure einer geeigneten Ringschlußreaktion unterworfen.

d) Basische Halogen-Verbindungen läßt man auf 3,5-Dioxo-pyrazolidine, bei denen ein Stickstoff bereits substituiert ist, einwirken. Unter Abspaltung von Halogenwasserstoff entstehen dabei die gewünschten 3,5-Dioxopyrazolidin-Derivate.

Die Tabellen 18 und 19 zeigen solche Pyrazolidine, wobei die Verbindungen der Tabelle 18 am C 4 noch einen Wasserstoff tragen und dadurch in verschiedenen tautomeren Formen vorkommen, während die Verbindungen der Tabelle 19 am C 4 zwei Substituenten tragen und an dieser Stelle keine Tautomerie-Möglichkeiten mehr haben.

Es schien uns interessant, die Tautomerieverhältnisse dieser basisch substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidine genauer zu studieren. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß vier Grundtypen (I–IV) unterschieden werden können. Bei all diesen Verbindungen ist R der N-Methyl-piperidyl-(4)-Rest. Beim Typ I ist N 2 alkyliert und C 4 disubstituiert; beim Typ II ist N 2 unsubstituiert, C 4



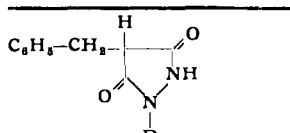
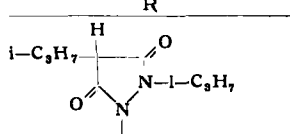
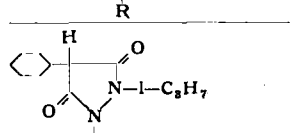
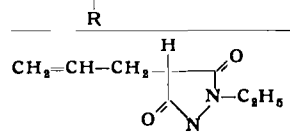
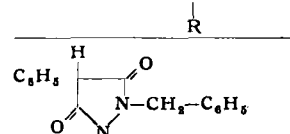
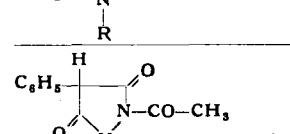
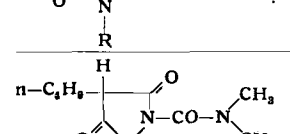
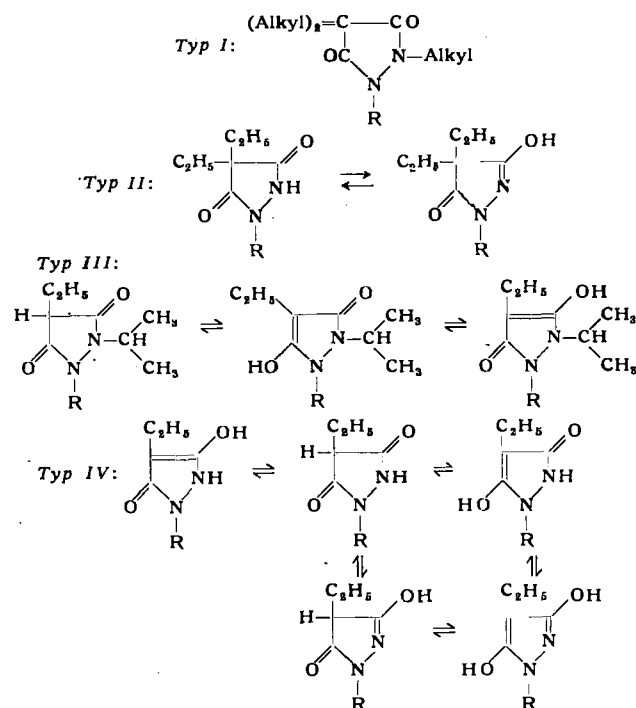
Struktur	Bruttoformel Salze	Fp bzw. Kp/mm Hg Lösungen
	$C_{10}H_{11}O_2N_3$ $C_{10}H_{11}O_2N_3 \cdot HCl$	— 235–245 °C (Zers.) Methanol/Äther
	$C_{18}H_{21}O_2N_3$ $C_{18}H_{21}O_2N_3 \cdot HBr$	125–140 °C/0,07 227–228 °C (Zers.) Aceton/Äther
	$C_{18}H_{21}O_2N_3$ $C_{18}H_{21}O_2N_3 \cdot HCl$	130–160 °C/0,1 245–250 °C (Zers.) Äthanol/Äther
	$C_{14}H_{19}O_2N_3$	124–126 °C (unter Wasserabgabe) nach Sintern bei ca. 80 °C. Aceton
	$C_{22}H_{25}O_2N_3$ $C_{22}H_{25}O_2N_3 \cdot HCl$	— 252–257 °C (Zers.) nach Sintern ab 245 °C. Methanol/Äther
	$C_{17}H_{21}O_2N_3$	265 °C (Zers.) Isopropanol 245–250 °C (Zers.) lange Nadeln aus Wasser
	$C_{18}H_{20}O_2N_4$ $C_{18}H_{20}O_2N_4 \cdot HCl$	— 225–232 °C (Zers.) Äthanol

Tabelle 18. 4-monosubstituierte 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Derivate

disubstituiert; der Typ III trägt am N 2 eine Alkyl-Gruppe, am C 4 ist er monosubstituiert, und der Typ IV ist am C 4 monosubstituiert und am N 2 unsubstituiert.



Die physikalischen und chemischen Eigenschaften zeigen, daß (mit Ausnahme der Verbindungen vom Typ I, die als reine Carbonyl-Derivate aufzufassen sind) die beschriebenen Pyrazolidine vom Typus II, III und IV verhältnismäßig starke Säuren (vergleichbar mit der Essigsäure) darstellen. Sie bilden stabile Alkalisalze und geben mit Diazomethan Iminoäther oder Enoläther. In polaren Lösungsmitteln liegen Verbindungen vom Grundtypus II als Iminole vor, Verbindungen vom Typ III als Enole und Verbindungen vom Typ IV als Iminol-enole. Diese Befunde gehen auch eindeutig aus den Untersuchungen der IR- und UV-Spektren hervor⁷⁾.



Struktur	Bruttoformel Salze	Fp bzw. Kp/mm Hg Lösungsm.
	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3$	210–212 °C Methylenchlorid/ Äther
	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3$ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	104–105 °C Äther/Petroläther 227–229 °C Äthanol/Äther
	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3$ $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	200–225 °C/0,2–0,5 (Badtemperatur) 195–199 °C
	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$	112–113 °C Äther/Petroläther
	$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$ $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	— 261–262 °C (Zers.) Aceton/Äther
	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	— 234–236 °C (Zers.) Aceton/Äther
	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3$ $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$	124–125 °C Äther/Petroläther 247–252 °C (Zers.) Äthanol/Äther

Tabelle 19
4-disubstituierte 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Derivate

Pharmakologische Eigenschaften einiger 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Derivate

Die neuen 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Derivate sind im Tierversuch auf antiphlogistische bzw. entzündungshemmende Wirkung geprüft worden. Als Entzündungsmodell diente die Formalin-Arthritis an der Rattenpfote, eine von Selye⁸⁾ ausgearbeitete Methode, die heute einen der meist verwen-

⁷⁾ Eine ausführliche Darstellung, sowie eine Diskussion der elektronischen Formulierung dieser Tautomerieverhältnisse erscheint demnächst in *Helv. chim. Acta*.

⁸⁾ H. Selye, *Brit. Med. J.* 1949 II, 1129.

Verbindung R =	Hemmung der Oedembildung in % Dosis in mg/kg			
	25	50	100	200
	6,8	13,0	20,9	36,5
	6,4	8,4	14,4	22,0
	0,5	10,0	15,0	22,3
	—	1,6	15,6	20,2
	0	2,7	13,6	29,8

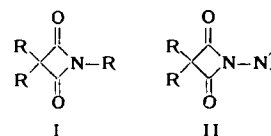
Tabelle 20
Antiphlogistische Wirkung einiger 3,5-Dioxo-pyrazolidin-Derivate

deten Standardteste für Antiphlogistica darstellt, da die Entzündung unspezifisch und außerordentlich intensiv ist. Tabelle 20 gibt den durch Vorbehandlung der Tiere mit einigen Verbindungen erzielten antiphlogistischen Effekt, d. h. die Hemmung der Oedembildung an; bei Bezugnahme auf die unbehandelten Kontrolltiere läßt sich die Oedemhemmung in % darstellen. Man sieht, daß einzelne Derivate eine ausgeprägte antiphlogistische Wirkung entfalten, welche diejenige des Phenylbutazons zu übertreffen vermag.

d) Neuartige Azetidin-dione

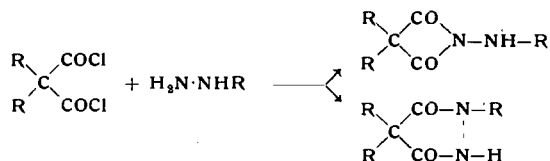
Im Verlaufe unserer Untersuchungen mit basisch substituierten Hydrazinen ist es auch gelungen, die bisher nicht bekannte Gruppe der 1-Amino-azetidin-2,4-dione aufzubauen. Diese Verbindungen sind insofern interessant, als sie eine Lücke in der Chemie heterocyclischer Vierer-ringe schließen und sich darüber hinaus im Tierexperiment durch interessante Wirkungen auszeichnen. Deshalb haben wir diese Substanzgruppe ganz besonders eingehend bearbeitet, verschiedene Methoden zur Herstellung dieser Malonimide ausgearbeitet und eine große Zahl von typischen Vertretern hergestellt. Die Malonimide liegen damit heute als eine geschlossene und gut untersuchte Gruppe vor⁹⁾.

Obwohl viele der von uns hergestellten Malonimide sich von substituierten Malonsäuren und Aminen ableiten (I), möchten wir nur auf die interessanteren N-Amino-malonimide (II) eingehen.



⁹⁾ Eine ausführliche experimentelle Arbeit erscheint in dem Prof. Paul Karrer zum 70. Geburtstag gewidmeten Heft der *Helv. chim. Acta*.

Schon vor Jahren haben wir im Verlaufe einer größeren Arbeit über Derivate der Diphenylmalonsäure die überraschende Beobachtung gemacht, daß beim Umsatz des Säurechlorids mit einzelnen Aminen u. U. nicht nur Diamide gebildet werden, sondern auch leicht Diphenyl-malonsäureimide entstehen¹⁰⁾. In einzelnen Fällen entstanden überhaupt keine Diamide, sondern fast ausschließlich Malonimide. Dies war zum Beispiel bei der Umsetzung von Diphenyl-malonsäuredichlorid mit 2-Amino-thiazol der Fall. Etwa um die gleiche Zeit machten wir eine gleichartige Beobachtung, als wir Diphenyl-malonylchlorid auf unsere oben beschriebenen Hydrazine einwirken ließen, mit der Absicht, entsprechend substituierte 3,5-Dioxo-pyrazolidine aufzubauen. Die sorgfältige Aufarbeitung der Reaktionsprodukte hat indessen gezeigt, daß die Reaktion in zwei Richtungen verlaufen war, und daß neben dem gewünschten Fünfring-Derivat auch ein Malonimid, sowie weitere Reaktionsprodukte, z. B. Hydrazide, entstanden waren:



Diese beiden Beobachtungen sowie die Tatsache, daß die Malonimide bis heute ganz unbeachtet geblieben sind, veranlaßten uns, die Bearbeitung dieses Gebietes aufzunehmen.

Eingehende Untersuchungen der für die Bildung der Malonimide geeigneten Reaktionsbedingungen haben überraschenderweise gezeigt, daß dieser Vierring ganz allgemein leicht aus disubstituierten Malonylhalogeniden und Aminen bzw. Hydrazinen entsteht. Das eine Stickstoff-Atom des Hydrazins kann Glied eines heterocyclischen Ringes sein (z. B. N-Amino-piperidin, N-Amino-pyrrolidin usw.), ferner kann einer der Substituenten des Hydrazins als Acyl-Gruppe vorliegen, und auch Hydrazone eignen sich gut zur Bildung von Malonimiden. Wir haben in einem Schema (Tabelle 21) einige der Malonimid-Synthesen zusammengefaßt. Man sieht, daß ein disubstituiertes Malonsäure-Derivat, wie z. B. Dialkyl-, Diaryl-, Diaralkyl-malonyldichlorid, mit einem Hydrazon oder mit einem disubstituierten Hydrazin-Derivat umgesetzt wird.

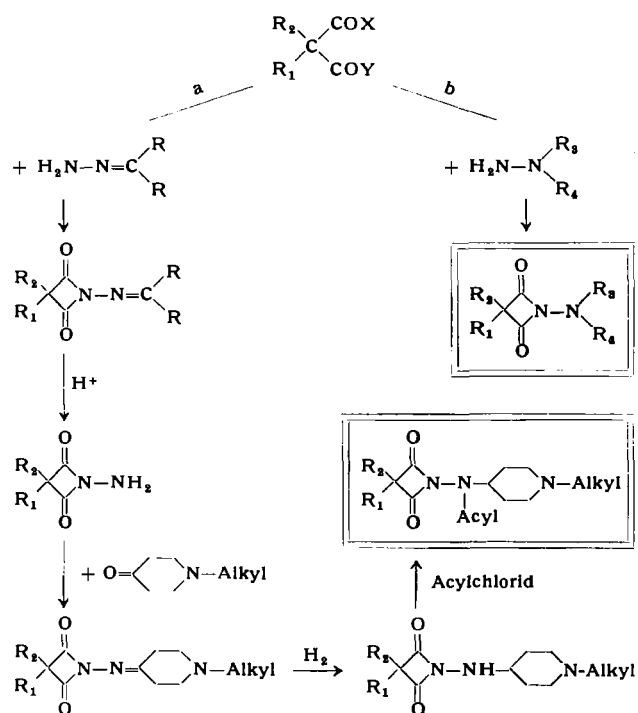


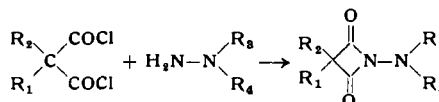
Tabelle 21. Synthese der 2,4-Dioxo-azetidin-Derivate

¹⁰⁾ Ungefähr um die gleiche Zeit haben J. K. Landquist u. G. Stacey, J. chem. Soc. [London] 1953, 2826, beobachtet, daß aus 6-Amino-chinoxalin und 2,3-Dimethyl-6-amino-chinoxalin mit Diäthyl-malonyldichlorid die beiden entspr. Malonimide entstehen.

a) Nach dieser Variante bildet sich zunächst ein 1-Amino-azetidin-dion-Derivat vom Hydrazon-Charakter. Die Alkyliden-Bindung kann durch Wasserstoff-Ionen aufgespalten werden, und es entsteht das freie 1-Amino-azetidin-2,4-dion-Derivat. Dieses ist nun verschiedenen anderen Umsetzungen zugänglich; so ist es möglich, basische Ketone damit umzusetzen, wobei wiederum hydrazonartige Substanzen entstehen, die durch Hydrierung in die Hydrazin-Derivate übergehen, aus denen durch Acylierung auch die Acyl-Verbindungen erhalten werden können.

b) Läßt man auf disubstituierte Malonylhalogenide ein 1,1-disubstituiertes Hydrazin einwirken, wobei die Reste R₃ und R₄ wahlweise Alkyl, Aryl, Aralkyl bedeuten oder R₃ und R₄ zusammen mit dem an sie gebundenen Stickstoff-Atom einen heterocyclischen Ring bilden können, oder R₃ für Acyl, R₄ für einen basisch substituierten aliphatischen oder heterocyclischen Rest steht, so erhält man in direkter Reaktion die gewünschten 1-Amino-azetidin-2,4-dion-Derivate.

Diese Kondensationen wurden in Pyridin oder in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, unter Zusatz der zur Bindung des entsprechenden Chlorwasserstoffs nötigen Menge Triäthylamin, oder auch nach Schotten-Baumann vorgenommen. Die besten Ausbeuten erhält man dabei mit schwach basischen, z.B. aromatischen oder acylierten Hydrazinen, und mit Malonsäuren, die durch große Reste, z. B. Phenyl, substituiert sind. Die Tabelle 22 veranschaulicht diese Verhältnisse.



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausbeute %
H	n-C ₄ H ₉	9-Carbazolyl		0
CH ₃	CH ₃	9-Carbazolyl		35
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	9-Carbazolyl		81
Phenyl	Phenyl	9-Carbazolyl		76
CH ₃	CH ₃	Phenylthio-carbamoyl	CH ₃	4
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Phenylthio-carbamoyl	CH ₃	67
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Phenylthio-carbamoyl	CH ₃	67

Tabelle 22

Einfluß der Malonsäure-Substituenten auf den Verlauf der Synthese

Wir möchten auf den Konstitutionsbeweis dieser Verbindungen nicht eingehen und verweisen auf die erwähnte ausführliche Experimentalpublikation⁹⁾. Eine interessante Beobachtung, die letzten Endes mitbestimmend für die Annahme des Vierring-Gerüsts war, sei jedoch noch genannt. Die 1-Amino-azetidin-2,4-dione und auch ihre Salze sind sowohl in festem Zustande als auch gelöst in inerten Lösungsmitteln recht beständige Verbindungen, die auch mehrstündiges Erhitzen und Destillieren im Vakuum gut vertragen. Löst man hingegen diese Malonimide in Wasser auf, so findet bei Zimmertemperatur allmählich, bei erhöhter Temperatur rascher, eine Öffnung des Ringes statt, und dieser Vorgang kann titrimetrisch sehr schön verfolgt werden (Abb. 1 s. S. 332).

Die Kurve I stellt die potentiometrische Titration einer frischen wäßrigen Lösung eines Dioxo-azetidin-hydrochlorids dar, die

Kurve II hingegen die Titration der gleichen Lösung nach 500-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Die erste Kurve zeigt nur den Potentialsprung des Piperidin-stickstoff-Atoms

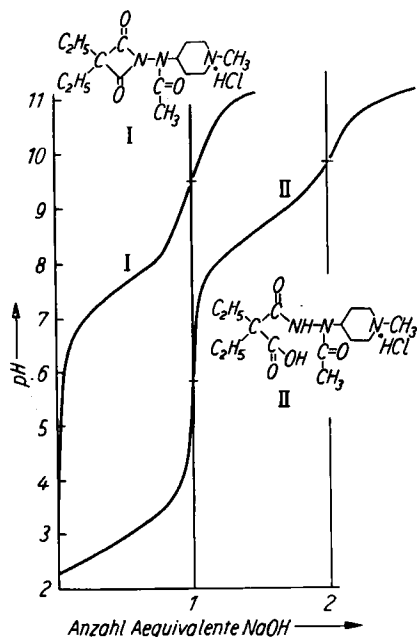
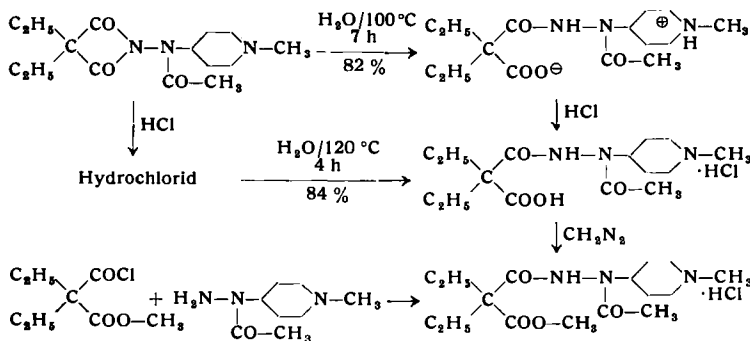


Abb. 1. Potentiometrische Kurven zur Vierring-Öffnung

an, die zweite deutet hingegen auf das Vorhandensein einer freien Carboxyl-Gruppe. Wir haben diese hydrolytische Spaltung auch experimentell untersucht:



Unter dem Einfluß von Wasser spaltet sich der Malonimid-Ring auf, und es entsteht die Hydrazidsäure. Die Behandlung ihres Hydrochlorids mit Diazomethan führt zum Hydrazidsäure-methylester, der auch synthetisch aus Diäthylmalonsäure-esterchlorid und 1-Acetyl-1-[N'-methylpiperidyl-(4')]-hydrazin erhalten wurde. Die Titrationskurve dieses Hydrazidesters deckt sich vollkommen mit der Titrationskurve II.

Die spektralanalytischen Untersuchungen¹¹⁾ zeigen, daß alle bisher synthetisierten Malonimide im Infrarot-Spektrum Banden besitzen, die dem gespannten viergliedrigen Imid-Ring zuzuordnen sind. Für diesen Imid-Ring ist eine starke Bande bei 1725 bis 1770 cm^{-1} charakteristisch; sie ist oft von einer, zwei oder manchmal auch drei schwachen Banden im Bereich von 1800–1900 cm^{-1} begleitet. In Nujol, Methylchlorid oder Chloroform ist die starke Carbonyl-Bande ziemlich scharf, in Kaliumbromid hingegen recht breit. Ihre genaue Lage hängt von der Substitution des Malonimid-Ringes ab. Alle von uns aus primären Aminen hergestellten Malonimide absorbieren bei 1725–1750 cm^{-1} ; bei den N-Amino-malonimiden erscheint diese Carbonyl-Bande bei 1735–1750 cm^{-1} . Ist die Amino-Gruppe hingegen mit aromatischen Resten oder Acyl-Gruppen substituiert, so erscheint die starke Carbonyl-Bande bei 1750–1770 cm^{-1} (Abb. 2a und b).

Die Tabelle 23 faßt einige typische Derivate von N-Amino-malonimiden zusammen.

¹¹⁾ Dr. H. G. Leemann und Dr. M. Kohler vom Physikalisch-Chemischen Laboratorium der Sandoz A.G., Basel, möchten wir auch an dieser Stelle für die Aufnahme und die Deutung der IR-Spektren bestens danken.

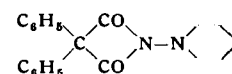
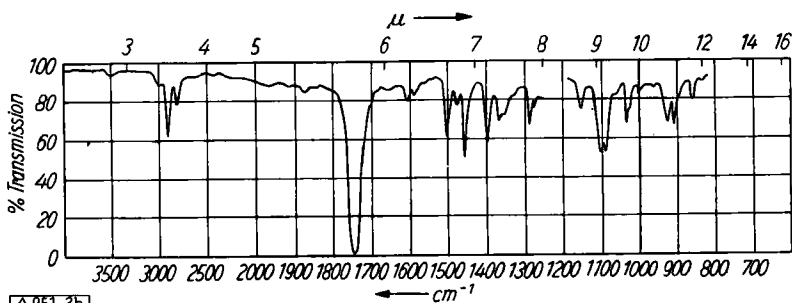
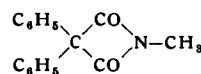
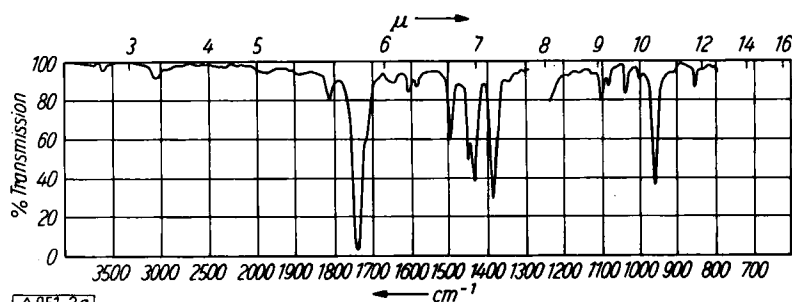
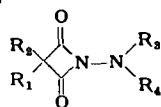


Abb. 2. IR-Spektren zweier Malonimid-Derivate

Strukturformel	Bruttoformel Salze	Fp bzw. Kp/mm Hg; Lösungsm.
	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	121–123 °C Äther-Petroläther
	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	82 °C/0,08
	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	174–176 °C Äther-Petroläther
	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$	76–77 °C Tetrachlor-kohlenstoff-Hexan
	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$	129–131 °C Äthanol
	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$	81–83 °C Hexan oder Methanol
	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	159–161 °C Äthanol
	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$	80–81 °C Äther-Petroläther

Tabelle 23
Einige 1-Amino-azetidin-2,4-dion-Derivate

Strukturformel	Bruttoformel Salze	Fp bzw. Kp/mm Hg; Lösungsm.	Strukturformel	Bruttoformel Salze	Fp bzw. Kp/mm Hg; Lösungsm.
	$C_{22}H_{25}O_2N_3$ $C_{22}H_{25}O_2N_3 \cdot HCl$	101–103 °C Äther-Petroläther 241–246 °C Äthanol-Äther		$C_{15}H_{20}O_3N_3$ $C_{15}H_{20}O_3N_3 \cdot HCl$ saures Oxalat Methansulfonat saures Naphthalin-1.5-disulfonat	70–71 °C Hexan 228–231 °C Aceton-Äther 145–146 °C Äthanol-Aceton 162–163 °C Aceton-Hexan 298–299 °C Wasser
	$C_{14}H_{17}O_2N_3S$	183–185 °C (Zers.) Äthanol		$C_{15}H_{27}O_3N_3$	122–125 °C/0,01 $n_D^{25} = 1,4727$
	$C_{17}H_{23}O_2N_3S$	116–119 °C (Zers.) Äthanol oder Benzol		$C_{20}H_{27}O_4N_3$ $C_{20}H_{27}O_4N_3 \cdot HCl$	88–90 °C Petroläther 243–245 °C Aceton-Äther
	$C_{17}H_{24}O_4N_3S$	93–95 °C Äthanol-Petroläther		$C_{23}H_{41}O_3N_3$	65–66 °C Petroläther
	$C_{13}H_{23}O_2N_3$ $C_{13}H_{23}O_2N_3 \cdot HCl$	94–95 °C Petroläther 227–229 °C Aceton-Äther			



R_1	R_2	R_3	R_4	Hemmg. d. Oedem-Bildg. in % bei . . . mg/kg						Approx. Wirkungsverhältn. zu Phenylbutazon
				6,25	12,5	25	50	100	200	
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	0	–5,2	–16,6	–22,5	–32,0	260
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	0	–6,9	–11,9	–23,7	–31,5	250
n-Butyl	n-Butyl	Acetyl		–5,0	–10,2	–21,8	–17,7	–21,0	–30,9	700
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	0	–6,8	–17,4	–28,6	–40,7	280
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	–9,2	–19,2	–23,5	–30,5	–37,7	730
n-Propyl	n-Propyl	Acetyl		–4,6	–16,9	–25,9	–28,1	–28,4	—	1000
Phenylbutazon				0	0	0	–1,9	–12,1	–28,0	100

Tabelle 24. Antiphlogistische Wirkung einiger 2,4-Dioxo-azetidin-Derivate im Formalin-Oedem-Test. Zur quantitativen Auswertung wurden jeweils die Nennwerte von 25 und 50 mg/kg Präparat mit denjenigen von 50 und 100 mg/kg Phenylbutazon verglichen und die Wirksamkeit der Präparate nach der im 4-Point-Verfahren angewandten Methode in % berechnet (Phenylbutazon = 100 %)

R_1	R_2	R_3	R_4	Hemmg. d. Oedembld. in % bei . . . mg/kg			
				8	16	32	64
Äthyl	Äthyl	Acetyl		0	–9,8	–23,0	–27,0
Äthyl	Äthyl	Acetyl		–1,0	–11,2	–37,0	–46,2
Phenylbutazon				–0,5	–17,0	–24,0	–14,9

Tabelle 25. Antiphlogistische Wirkung einiger 2,4-Dioxo-azetidin-Derivate im Pouch-Test

Unter den in neuerer Zeit synthetisierten Imiden von Di-carbonsäuren befinden sich zahlreiche Vertreter mit ausgeprägten physiologischen Wirkungen. So finden z. B. einige Derivate des Succinimids praktische Verwendung als Antiepileptica, Derivate des Glutarimids haben in der Medizin als Sedativa Eingang gefunden. Es war daher naheliegend, auch die neuartigen Malonimide genauer zu untersuchen. Überraschenderweise zeigte sich, daß Azetidin-2,4-dione im Tierversuch eine sehr ausgeprägte antiphlogistische bzw. entzündungshemmende Wirkung entfalten. Als Entzündungsmodell diente die Formalin-Arthritis an der Rattenpote oder die durch Crotonöl bewirkte Granulombutel-Bildung (Pouch-Test) am Rücken der Ratte (vgl. Tabellen 24 und 25).

Eingegangen am 31. März 1959 [A 951]