

# Herstellung der 3- und 3,4-substituierten Derivate des 2-Pyrazolin-5-ons

J. KONRÁD und I. JEŽO

*Chemisches Institut der Slowakischen Akademie der Wissenschaften,  
809 33 Bratislava*

Eingegangen am 21. Februar 1979

Es wird die Herstellung der 3-Octyl-, 4-Methyl-3-octyl-, 3-Methyl-4-( $\omega$ -methoxycarbonylbutyl)- und 4-( $\omega$ -Methoxycarbonylbutyl)-3-octyl-2-pyrazolin-5-one aus geeignet substituierten  $\beta$ -Ketoestern beschrieben.

The preparation of 3-octyl-, 4-methyl-3-octyl-, 3-methyl-4-( $\omega$ -methoxycarbonylbutyl)- and 4-( $\omega$ -methoxycarbonylbutyl)-3-octyl-2-pyrazolin-5-ones from suitable substituted  $\beta$ -ketoesters is described.

Описывается получение 3-октил-, 4-метил-3-октил-, 3-метил-4-( $\omega$ -метоксикарбонилбутил)- и 4-( $\omega$ -метоксикарбонилбутил)-3-октил-2-пиразолин-5-онов из одинаково замещенных  $\beta$ -кетозэфиров.

In [1, 2] sind einige Diazaprostaglandintypen mit vizinalen, im 5-gliedrigen Ring eingebauten *N*-Atomen, wobei die ausgewählten Substituenten auf die *N*-Atome gebunden waren, beschrieben.

In unserem Beitrag widmeten wir uns den Synthesemöglichkeiten solcher 2-Pyrazolin-5-on-Derivate, deren strukturelle Grundrisse den Prostaglandinstrukturen entsprechen und welche

- a) in C-3 mit längerer aliphatischen Kette (resp. in C-4 mit Methylgruppe),
- b) in C-3 mit längerer aliphatischen Kette (resp. Methylgruppe) und in C-4 mit  $\omega$ -Methoxycarbonylalkylgruppe substituiert sind.

Die gewünschten 2-Pyrazolin-5-on-Derivate haben wir durch die Reaktion des zugehörigen  $\beta$ -Ketoesters mit Hydrazin folgend zubereitet:

a) 3-Ketoundecansäuremethylester ergibt in einer Reaktion mit verdünntem Hydrazin 3-Octyl-2-pyrazolin-5-on (*I*).

b) Durch die Blaise-Reaktion des Octylcyanids mit  $\alpha$ -Brompropionsäureäthylester entsteht 2-Methyl-3-ketoundecansäureäthylester (*II*), der in nachfolgender Reaktion mit verdünntem Hydrazin 4-Methyl-3-octyl-2-pyrazolin-5-on (*III*) ergibt.

c) Durch die Reaktion des Acetessigsäureäthylesters mit 5-Jodvaleriansäure-

methylester entsteht 6-Äthoxycarbonyl-7-ketocaprinsäuremethylester (IV), der nach Reaktion mit verdünntem Hydrazin 3-Methyl-4-( $\omega$ -methoxycarbonylbutyl)-2-pyrazolin-5-on (V) ergibt.

d) Aus 3-Ketoundecansäuremethylester und 5-Jodvaleriansäuremethylester entsteht im ad c) angegebenen Verfahren 2-Pelargonoylpimelinsäuredimethylester (VI), der nach Reaktion mit verdünntem Hydrazin 4-( $\omega$ -Methoxycarbonylbutyl)-3-octyl-2-pyrazolin-5-on (VII) ergibt.

### Experimenteller Teil

Das Trocknen der Lösungen wurde mittels  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  durchgeführt. Sämtliche Lösungsmittel (wenn nicht anders angedeutet ist) waren wasserfrei. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Messungen der IR-Spektren wurden auf Spekord 75 IR (Zeiss, Jena) durchgeführt. Alle Kp.-Angaben sind in Pa-Einheiten angeführt.

#### 3-Octyl-2-pyrazolin-5-on (I)

Einer kochenden Lösung von 4,28 g 3-Ketoundecansäuremethylester [3] und 30 ml Wasser fügt man 6,4 ml Hydrazin (10%) hinzu. Nach 15 Min. Kochen und Abkühlen des Reaktionsgemisches saugt man das ausgeschiedene Produkt ab und kristallisiert es aus Äthanol (96%) um. Die gewonnene Substanz (2,74 g; 69,7%) hat den Schmp. 191—192°C;  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 1585, 1680$  (Amid), 2835, 2920 (C—H), 3450 (N—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$  (196,29) berechnet: 67,31% C, 10,27% H, 14,27% N; gefunden: 67,36% C, 10,17% H, 14,19% N.

#### 2-Methyl-3-ketoundecansäureäthylester (II)

Einer kochenden Mischung von 13,8 g Octylcyanid, 9,8 g Zn-Pulver, 100 ml Benzol und 10 mg  $\text{HgCl}_2$  fügt man im Laufe von 2 h tropfenweise eine Lösung von 19,5 ml  $\alpha$ -Brompropionsäureäthylester in 50 ml Benzol [4] hinzu. Danach kocht man die Lösung weitere 30 Min., nach Abkühlung saugt man den unlöslichen Anteil ab, dem Filtrat wird 175 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10%) beigefügt und die Lösung wird ca. 5 Min. gerührt. Nach Abtrennung der Benzolschicht extrahiert man die Wasserschicht mit Äther ( $3 \times 100$  ml), trocknet die vereinigten Extrakte und dampft sie nach Abfiltrieren ab. Eine Vakuumdestillation des Destillationsrückstands ergibt das gewünschte Produkt (9,15 g; 37,7%) mit dem  $\text{Kp}_{135} = 115\text{—}116^\circ\text{C}$ ;  $n_D^{25} = 1,4389$ ;  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 1690$  (C=O), 2845, 2920 (C—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (242,36) berechnet: 69,38% C, 10,81% H; gefunden: 69,45% C, 10,72% H.

#### 4-Methyl-3-octyl-2-pyrazolin-5-on (III)

Einer kochenden Mischung von 4,84 g II und 3 ml Wasser gibt man 3,5 ml Hydrazin (20%) hinzu und kocht sie weitere 30 Min. Nach Zugabe von 0,8 ml Hydrazin (85%) wird im Kochen 30 Min. fortgesetzt, nach Abkühlung filtriert man das ausgeschiedene Produkt

ab, man wäscht es mit Wasser durch und nach Trocknen kristallisiert es aus Äthanol (96%) um. Das gewonnene Produkt (3,59 g; 85,4%) hat Schmp. = 156—157°C;  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  = 1585, 1700 (Amid), 2855, 2920 (C—H), 3460 (N—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$  (210,32) berechnet: 68,53% C, 10,54% H, 13,32% N; gefunden: 68,62% C, 10,61% H, 13,24% N.

### 6-Äthoxycarbonyl-7-ketocaprinsäuremethylester (IV)

Man kocht 26 h (CaCl<sub>2</sub>-Verschluß) eine Mischung von 4,84 g 5-Jodvaleriansäuremethylester [5], 2,6 g Acetessigsäureäthylester, 11,06 g wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 30 ml Butan-2-on. Nach geringerem Ansäuern mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5%) extrahiert man die Lösung mit Benzol (3 × 50 ml). Nach Trocknen der vereinigten Extrakte dampft man aus dem Filtrat das Lösungsmittel ab. Den Destillationsrückstand fraktioniert man im Vakuum, womit man ein Produkt (3,0 g; 61,4%) mit Kp<sub>335</sub> = 141—143°C;  $n_D^{28}$  = 1,4440;  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  = 1690, 1715 (C=O), 2860, 2945 (C—H)  $\text{cm}^{-1}$  erhält.

Für  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (244,28) berechnet: 59,00% C, 8,25% H; gefunden: 59,10% C, 8,28% H.

### 3-Methyl-4-(*o*-methoxycarbonylbutyl)-2-pyrazolin-5-on (V)

Nach dem bei I angegebenen Verfahren erhält man aus 2,44 g IV, 30 ml Wasser und 1,6 ml Hydrazin (20%) ein Produkt (0,97 g; 45,6%) mit Schmp. 157—158°C;  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  = 1590 (Amid), 1715 (C=O), 2850, 2930 (C—H), 3460 (N—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$  (212,25) berechnet: 56,59% C, 7,60% H, 13,20% N; gefunden: 56,50% C, 7,55% H, 13,16% N.

### 2-Pelargonoylpimelinsäuredimethylester (VI)

Nach dem bei IV angegebenen Verfahren erhält man aus 4,84 g 5-Jodvaleriansäuremethylester [5], 4,28 g 3-Ketoundecansäuremethylester [3], 11,06 g wasserfreiem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 30 ml Butan-2-on ein gelbliches Öl (3,80 g; 57,9%) mit Kp<sub>335</sub> = 190—191°C;  $n_D^{22}$  = 1,4375;  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  = 1690, 1710 (C=O), 2840, 2920 (C—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3$  (328,45) berechnet: 65,82% C, 9,82% H; gefunden: 65,87% C, 9,88% H.

### 4-(*o*-Methoxycarbonylbutyl)-3-octyl-2-pyrazolin-5-on (VII)

Einem kochenden Gemisch von 1,64 g VI und 15 ml Wasser fügt man 0,8 ml Hydrazin (20%) hinzu und setzt das Kochen 3 h fort. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches verdünnt man dieses mit 50 ml Wasser und dann extrahiert man es mit Benzol (2 × 50 ml). Man trocknet die vereinigten Extrakte und nachdem dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab.

Im Destillationsrückstand kann man chromatographisch [(Silufol UV 254; Detektion: UV-Lampe mit  $\lambda_{\max}$  = 254 nm; Laufmittel: i) Benzol—Chloroform—Methanol (40 : 40 : 1) (V/V), ii) Benzol—Methanol (10 : 1) (V/V)] neben dem Ausgangsprodukt mit  $R_f$  0,65 (i) resp.  $R_f$  0,85 (ii) die Anwesenheit einer Substanz mit  $R_f$  0,05 (i) resp.  $R_f$  0,25 (ii) feststellen.

Nach Fraktionierung des Reaktionsgemisches an einer Kieselgelsäule (Merck) [Aktivität

II—III (Brockmann und Schodder);  $d = 24$  cm,  $\Phi = 1,8$  cm, Mesh = 70—230; Laufmittel: i) und nach Beseitigung der Verunreinigungen ii)] erhält man ein hellgelbes, zähflüssiges Produkt (328 mg; 21,1%) mit  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3} = 1590$  (Amid), 1705 (C=O), 2845, 2915 (C—H), 3455 (N—H)  $\text{cm}^{-1}$ .

Für  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$  (310,44) berechnet: 65,77% C, 9,74% H, 9,02% N; gefunden: 65,85% C, 9,82% H, 8,95% N.

Wir danken RNDr. M. Kulíčková für die Registrierung der IR-Spektren und K. Paule für die Durchführung der Elementaranalysen.

### Literatur

1. Scribner, R. M., *Ger. Offen* 2323193 (1973); *Chem. Abstr.* 80, 47 986t (1974).
2. Scribner, R. M., *U.S.* 4032533 (1977); *Chem. Abstr.* 87, 151 763y (1977).
3. Ställberg-Stenhagen, S., *Ark. Kemi* 20A, 5 (1946).
4. Kagan, H. B. und Y-Heng Suen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 1819.
5. Hunsdiecker, H. und Hunsdiecker, Cl., *Ber.* 45, 291 (1942).

Übersetzt von I. Ježo