

363. M. Conrad und A. Zart:

Ueber 1-Phenyl-3-oxy-5-pyrazolonverbindungen.

[Mittheilung aus dem chem. Laboratorium der forstlichen Hochschule
Aschaffenburg.]

(Eingegangen am 21. Juni 1906.)

Während α,β -ungesättigte Säureester und β -Ketonsäureester sich leicht mit Hydrazin und Phenylhydrazin zu Pyrazolidon- und Pyrazolon-Derivaten condensiren, kann man die Malonsäure nur unter besonderen Bedingungen zu einem derartigen Ringschluss bringen. Die Malonsäure giebt nach Emil Fischer und Passmore¹⁾ mit Phenylhydrazin phenylhydrazidmalonsaures Phenylhydrazin, das sich beim Erhitzen in Malonylphenylhydrazin umwandelt. Freund und Goldsmith²⁾ erhielten beim Erhitzen von Diäthylmalonat sowie von Malonylamid mit Phenylhydrazin Malonylbisphenylhydrazid. Dieselbe Verbindung entsteht auch aus Malonylphenylhydrazidsäureäthylester³⁾ oder aus Malonylchlorid und Phenylhydrazin⁴⁾. Für die Bildung der Pyrazololidone, denen die allgemeine Formel I oder die tautomere Nebenform II zukommt, ist nach v. Rothenburg⁵⁾ als Bedingung zu betrachten, dass die beiden



Carboxylgruppen durch vorhandene Substitution, z. B. Ester, Chlorid, verschieden intensive Reactionsfähigkeit gegen das Hydrazin besitzen, da sonst symmetrische Disubstitutionsproducte entstehen. Dementsprechend benutzte v. Rothenburg zur Darstellung der Pyrazololidone die Malonestersäure oder deren Chlorid. Ebenso erhielten Michaelis und Burmeister⁶⁾ beim Lösen von Malonphenylhydrazidsäureäthylester in kalter Kalilauge das 1-Phenylpyrazololidon, das sie anfangs als 1-Phenyl-3.5-pyrazolidon und später als 1-Phenyl-3-hydroxyl-5-pyrazolon bezeichneten.

Es gelang uns, den Ringschluss direct vom Ester der Malonsäure und der Dialkylmalonsäuren aus mit Phenylhydrazin in einer Operation zu erreichen durch Anwendung von Natriumalkoholat, Natriumamid oder metallischem Natrium als Condensationsmittel. Die Reaction verläuft in derselben Weise auch bei den Cyanessigestern und führt bei ihnen zu den entsprechenden Iminoverbindungen.

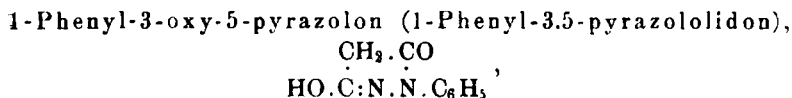
¹⁾ Diese Berichte 22, 2734 [1889]. ²⁾ Diese Berichte 21, 1240 [1888].

³⁾ Diese Berichte 23, 1504 [1892]. ⁴⁾ Diese Berichte 30, 1024 [1897].

⁵⁾ Journ. für prakt. Chem. 51, 78 [1895].

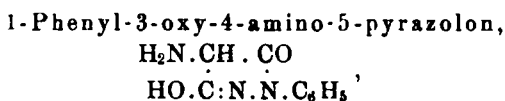
⁶⁾ Diese Berichte 25, 1502 [1892]; 31, 3003 [1898]. ⁷⁾ loc. cit.

Da das 1-Phenyl-3-methoxy-4,4-dimethyl-5-pyrazolon sich als ein physiologisch ziemlich wirksamer Körper erwies, so wurden verschiedene der im Nachfolgenden beschriebenen Substanzen der pharmakologischen Prüfung unterzogen, aber als medicinisch unbrauchbar befunden.



ist von Michaelis⁷⁾ und seinen Mitarbeitern dargestellt und beschrieben worden. Wegen des Verhaltens seines Trimethylderivates gegen Phosphorpentachlorid erhielt es die obige Formel. Wir stellten es auf folgende neue Weise dar.

5.8 g Natrium werden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 20 g Diäthylmalonat und 13.5 g Phenylhydrazin versetzt. Der Alkohol wird sofort auf dem Oelbade abdestillirt und der Rückstand 12 Stunden auf 110–120° erhitzt. Nun löst man unter Kühlung in Wasser, äthert unveränderte Substanz und verunreinigende Nebenproducte aus und fällt die wässrige, alkalische Lösung mit Salzsäure. Der entstandene Niederschlag kann aus verdünntem Alkohol oder aus heissem Wasser umkrystallisirt werden. Es empfiehlt sich, zur Reinigung mit Kohle zu kochen. Die Ausbeute betrug 14 g = 64 pCt. der Theorie. Die Substanz bildet glänzende Blättchen, die bei 192° schmelzen.



Um zu diesem Amin zu gelangen, stellten wir das schon von Michaelis¹⁾ beschriebene Nitrosoderivat dar, das man in sehr guter Ausbeute als rothen Niederschlag erhält, wenn man natriumnitrithaltige, alkalische Lösung des Phenylxypyrazolons unter guter Kühlung langsam in überschüssige, verdünnte Schwefelsäure eintröpfelt. Die Reduction des Nebenproductes gelingt nicht leicht. Der folgende Weg führte am ehesten zum Ziele.

5 g der Nitrosoverbindung werden in 50 ccm 10-procentiger Ammoniumsulfidlösung bei ungefähr 30–40° gelöst und bis zur Entfärbung auf dieser Temperatur erhalten. Dann wird abgekühlt und mit Essigsäure angesäuert. Das hierbei auftretende lästige Schäumen lässt sich durch Zusatz von einigen Tropfen Alkohol verhindern. Der Niederschlag, aus Schwefel und Base bestehend, wird abgesaugt und mit möglichst wenig stark verdünnter Ammoniakflüssigkeit geschüttelt. Aus der ammoniakalischen Lösung fällt Essigsäure

¹⁾ Diese Berichte 25, 1506 [1892].

einen Theil des Amins als hellgelb gefärbten Niederschlag aus. Den Rest gewinnt man allerdings stark gebräunt beim Einengen des essigsauren Filtrats.

Das Amin zersetzt sich bei 320°. In Pyridin löst es sich leicht, in Säuren gar nicht. Die Natrium- und Kalium-Verbindung ist in Wasser ziemlich schwer löslich. Die frisch gefällte Aminoverbindung löst sich in Alkohol leicht, nach längerem Stehen wird sie davon nur mehr schwierig aufgenommen.

Einmal gelöst, kommt sie sehr schwer und stets gefärbt wieder heraus.

Zur Analyse wurde das aus verdünntem Ammoniak gefällte, hellgelbe Product verwendet.

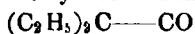
0.1337 g Sbst.: 0.2755 g CO₂, 0.0586 g H₂O. — 0.1030 g Sbst.: 19.4 ccm N (11°, 751 mm).

C₉H₇N₃O₂. Ber. C 56.54, H 4.71, N 21.99.

Gef. » 56.20, » 4.87, » 22.19.

Wird die Nitrosoverbindung mit Schwefelammoniumlösung gekocht, so wird unter Abspaltung von Hydroxylamin Phenoxypyrazolon regeneriert.

1-Phenyl-3-oxy-4.4-diäthyl-5-pyrazolon,



21.6 g Diäthylmalonsäureester und 11 g Phenylhydrazin werden zu einer Lösung von 4.6 g Natrium in absoluten Alkohol gebracht und nach sofortigem Abdestilliren des Alkohols im Oelbade 10 Stunden lang auf 120—130° erwärmt. Das Reactionsproduct wird in Wasser gelöst. Aus der wässrigen, mehrmals mit Aether ausgeschüttelten Lösung scheidet sich beim Ansäuern mit Essigsäure ein Oel ab, das bald krystallinisch erstarrt. Die Rohausbeute betrug 18 g = 78 pCt. der Theorie.

Das gereinigte Product wog 15 g. Es löst sich in Alkalien und Sodalösung. Die verdünnte, alkalische Lösung kann längere Zeit ohne Zersetzung erhitzt werden. Auf Zusatz von Säuren fällt das Phenoxypydiäthylpyrazolon wieder unverändert aus. Es ist leicht löslich in siedendem Aether, Petroläther, Benzol, Essigäther, Aethyl- und Methyl-Alkohol. In 100 Theilen Wasser von 20° lösen sich ungefähr 0.15 g. Aus heissem, wässrigem Alkohol krystallisirt die Substanz in langen, prismatischen Nadeln, die bei 114—115° schmelzen.

0.1280 g Sbst.: 0.3153 g CO₂, 0.0800 g H₂O. — 0.1914 g Sbst.: 20.1 ccm N (18.5°, 751 mm).

C₁₃H₁₆N₂O₂. Ber. C 67.23, H 6.90, N 12.07.

Gef. » 67.18, » 6.95, » 11.96.

Zur Darstellung des Phenoxypydiäthylpyrazolons kann statt Natriumäthylat auch metallisches Natrium oder Natriumamid verwendet

werden, statt des Diäthylmalonsäureesters kann man ebensogut Diäthylmalonaminsäureester gebrauchen.

Der Körper lässt sich bequem acetylieren und alkylieren und zeigt also ein ähnliches Verhalten, wie es von Michaelis für Phenyl-oxypyrazolon und von Stolz¹⁾ für das 1-Phenyl-3-methyl-5-oxypyrazolon nachgewiesen ist.

1-Phenyl-3-methoxy-4.4-diäthyl-5-pyrazolon.

Schüttelt man die alkalisch-wässrige Lösung des Phenyl-oxypyrazolons mit Dimethylsulfat, so scheidet sich nach Verlauf einiger Stunden das Methylderivat in quantitativer Ausbeute ab. Aus heissem verdünntem Alkohol krystallisiert es in perlmutterglänzenden Blättchen, die bei 94–95° schmelzen. Es ist leicht in Alkohol, Aether, Essigäther und Petroläther löslich. Von Wasser wird es in geringer Menge aufgenommen. 100 ccm lösen bei Zimmertemperatur etwa 0.05 g.

0.1255 g Sbst.: 0.3146 g CO₂, 0.0835 g H₂O. — 0.1914 g Sbst.: 19.6 ccm N (23°, 749 mm).

C₁₄H₁₈N₂O₂. Ber. C 68.29, H 7.32, N 11.38.

Gef. » 68.37, » 7.39, » 11.38.

In wässrigen Alkalien löst sich die Substanz erst nach längerem Kochen. Säuert man dann die Lösung mit Schwefelsäure an, so fällt ein Oel aus, das bald erstarrt; dem Gewicht nach ist es etwas mehr als die Menge der angewandten Substanz. Das lufttrockene Product erweicht bei 100°, gibt Wasser ab und schmilzt erst endgiltig bei 166°. Beim Erkalten erstarrt die Schmelze und verflüssigt sich nun wieder bei 94–95°; es hat sich also unter Wasserabgabe das Ausgangsproduct zurückgebildet. Der Körper lässt sich aus Aether, Benzol, Alkohol und Wasser umkrystallisieren. Aus wässrigem Alkohol kommen compacte Prismen mit abgeschrägten Endflächen, aus Wasser glänzende Blättchen heraus. Zur Analyse wurde die aus Alkohol umkrystallisierte Substanz im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

0.1228 g Sbst.: 0.2685 g CO₂, 0.0855 g H₂O. — 0.2009 g Sbst.: 17.4 ccm N (17°, 751 mm).

C₁₄H₁₈N₂O₂ + 2 aq. Ber. C 59.57, H 7.80, N 9.93.

Gef. » 59.63, » 7.74, » 9.93.

Auf 80° bis zur annähernden Gewichtsconstanz erhitzt verloren

0.1991 g Sbst.: 0.0141 g H₂O oder 1 Mol. H₂O (Ber. 6.56, Gef. 7.08).

¹⁾ Journ. f. prakt. Chem. 55, 145 [1897].

Während das eine Mol. H_2O als Krystallwasser zu betrachten ist, muss das andere als Constitutionswasser angesehen werden. Durch die Einwirkung der Natronlauge ist entweder eine Sprengung des Ringes unter Bildung einer Säure erfolgt oder aber es hat eine Hydroxylierung der Carbonylgruppe stattgefunden. Ein ähnliches Resultat konstatierte Michaelis¹⁾ beim 1-Phenyl-3-methoxy-4,4-dimethyl-5-pyrazolon. Ebenso erhielt Prentice²⁾ beim Kochen von 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolidon eine β -Phenylhydrazinobuttersäure, die beim Schmelzen unter Abspaltung von Wasser wieder in das ursprüngliche Product übergang.

1-Phenyl-3-acetoxy-4,4-diäthyl-5-pyrazolon.

Gleiche Mengen von Phenyl oxydiäthylpyrazolon und Essigsäureanhydrid wurden mit wenig geschmolzenem Natriumacetat 3 Stunden auf $130-135^\circ$ erhitzt, dann in Aether gelöst und mit Sodalösung geschüttelt. Nach Verdunsten des Aethers wird der Rückstand aus Petroläther umkrystallisirt. Die Ausbeute entspricht der Theorie. Aus heissem verdünntem Alkohol krystallisirt der Körper in Blättchen, die bei 97° schmelzen. Er löst sich leicht in Benzol und Essigäther. 100 ccm Wasser lösen bei 20° 0.0083 g.

0.1398 g Sbst.: 0.3349 g CO_2 , 0.0826 g H_2O . — 0.2083 g Sbst.: 18.5 ccm N (13° , 756 mm).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 65.69, H 6.57, N 10.22.

Gef. » 65.33, » 6.57, » 10.44.

1. Phenyl-3-benzoyloxy-4,4-diäthyl-5-pyrazolon

wird in analoger Weise erhalten, wenn man Phenyl oxydiäthylpyrazolon mit Benzoylchlorid so lange auf 150° erwärmt, bis keine Salzsäure mehr entweicht. Das erhaltene Product ist unlöslich in Wasser, Natronlauge und Säuren, leicht löslich in Alkohol, Aether, Petroläther und Benzol. Es krystallisirt in flachen Prismen, die bei 110° schmelzen.

0.2403 g Sbst.: 18.2 ccm N (16° , 750 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. N 8.33. Gef. N 8.71.

1-Phenyl-3-oxy-4,4-dipropyl-5-pyrazolon, $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{C} \cdots \text{CO}$ HO.C:N.N.C₆H₅.

Die Darstellung ist dieselbe wie bei der Diäthylverbindung. Aus 24.4 g Dipropylmalonsäureester wurden 19.5 g Ausbeute erzielt. Dem Rohproduct ist in geringer Menge ein in Petroläther unlöslicher Körper beigemischt. Zur Reindarstellung kocht man also mehrmals mit Petroläther aus. Der beim

¹⁾ Diese Berichte 31, 3011 [1898].

²⁾ Chem. Centralblatt 76 I 450 [1905].

Verdampfen des Petroläthers in harten Drusen auskrystallisirende Rückstand wird in heissem, wässrigem Alkohol gelöst.

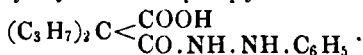
Beim Erkalten scheiden sich gutausgebildete, kurze, prismatische Stäbchen aus. die bei 103—105° schmelzen. Der Körper ist leicht löslich in Alkohol, Aether, Petroläther, Essigäther und Benzol.

0.1328 g Sbst.: 0.3349 g CO₂, 0.0888 g H₂O. — 0.2248 g Sbst.: 21.6 ccm N (14°, 743 mm).

C₁₅H₂₀N₂O₂. Ber. C 69.13, H 7.69, N 10.77.
Gef. » 68.78, » 7.43, » 11.05.

Der in Petroläther unlösliche Theil erwies sich als

Phenylhydraziddipropylmalonsäure,



Die aus heissem, wässrigem Alkohol umkrystallisirte Säure schmilzt bei 148° unter Entwicklung von Kohlensäure.

0.2488 g Sbst.: 21.5 ccm N (11°, 761 mm).

C₁₅H₂₂N₂O₃. Ber. N 10.07. Gef. N 10.32.

1-Phenyl-3-oxy-5-pyrazolonimid, $\begin{matrix} CH_2-C:NH. \\ HO.C:N.N.C_6H_5 \end{matrix}$

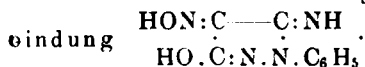
11.4 g Cyanessigester werden mit 10.8 g Phenylhydrazin in einer Lösung von 4.6 g Natrium in 80 ccm absoluten Alkohol im Oelbad 20 Stunden auf 120—130° erhitzt. Die Reactionsmasse wird in Wasser gelöst, die Lösung ausgeäthert und mit Essigsäure angesäuert. Es scheidet sich ein Oel ab, das bald erstarrt. Ausbeute 10.4 g. Schüttelt man die Krystalle mit verdünnter Salzsäure, so lösen sie sich und können von einer kleinen Menge einer dunklen, ölartigen Verunreinigung befreit werden. Beim vorsichtigen Neutralisiren, sowie auf Zusatz von Natriumacetat wird das Product wieder gefällt.

Es löst sich in Mineralsäuren, in Alkalien und in Soda. Es ist unlöslich in Petroläther, schwer löslich in Aether, leicht löslich in siedendem Essigäther, Benzol und Alkohol. Es krystallisirt in Prismen, die bei 219° schmelzen.

0.1387 g Sbst.: 0.3149 g CO₂, 0.0660 g H₂O. — 0.1413 g Sbst.: 29.2 ccm N (12°, 754 mm).

C₉H₉N₃O. Ber. C 61.71, H 5.14, N 24.00.
Gef. » 61.92, » 5.28, » 24.34.

Tröpfelt man die mit einer genügenden Menge Natriumnitrit versetzte alkalische Lösung des Phenylloxypyrazolonimids in überschüssige, verdünnte Essigsäure, so entsteht in quantitativer Ausbeute in Form eines rothvioletten Niederschlags die entsprechende Nitrosover-



Sie löst sich in Alkalien und Ammoniakflüssigkeit und wird durch Säuren wieder gefällt. Sie ist unlöslich in Aether, Petroläther und Benzol, wenig löslich in Wasser, leicht in siedendem Weingeist. Die Krystalle schmelzen bei 223° unter Zersetzung.

0.118 g Sbst.: 27.6 ccm N (14°, 756 mm.)

$C_9H_8N_4O_2$. Ber. N 27.45. Gef. N 27.37.

1-Phenyl-3-oxy-4,4-diäthyl-5-pyrazolonimid,

$(C_2H_5)_2C \text{---} C:NH$

$HO.C:N.N.C_6H_5$

Die Darstellung vom Cyandiäthylessigester ausgehend, entspricht genau den beim Phenylloxypyrazolonimid angegebenen Vorschriften. Die Substanz ist in Säuren und Alkalien löslich, sie ist unlöslich bezw. schwer löslich in Aether, Essigäther und Petroläther, von Weingeist wird sie schon in der Kälte leicht aufgenommen. Aus heissem Wasser krystallisirt das Phenyloxydiäthylpyrazolonimid in harten, gut ausgebildeten Krystallen, die 2 Mol. Krystallwasser enthalten und bei 211—213° schmelzen. Sie werden durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren nicht verändert.

0.1219 g Sbst.: 0.2602 g CO_2 , 0.0849 g H_2O . — 0.1697 g Sbst.: 23.4 ccm N (16°, 747.5 mm). — 0.1450 g Sbst.: 20.2 ccm N (16°, 744 mm).

$C_{13}H_{17}N_3O + 2aq$. Ber. C 58.43, H 7.86, N 15.73.

Gef. » 58.21, » 7.74, » 15.80, 15.90.

364. R. Stoermer: Synthese von Aldehyden und Ketonen aus *asym.* disubstituirten Aethylenglykolen und deren Aethern.

(Mitarbeiter: E. Freiherr Schenck zu Schweinsberg, Fr. Sibbern-Sibbers, P. Riebel.)

[Mittheilung aus dem chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen am 22. Juni 1906.)

Die in Heft 9 der Berichte soeben erschienene Mittheilung von C. Paal und E. Weidenkaff¹⁾, »Ueber *asym.* Diphenyläthylendioxyd und Diphenyläthylenglykol« giebt mir Veranlassung, über eine Reihe von Arbeiten zu berichten, die — vor mehreren Jahren schon begonnen — sich z. Th. mit dem gleichen Gegenstand befassen, aber noch nicht vollständig abgeschlossen sind. Auch die kurz vorher mitgetheilte Arbeit von A. Klages und Kessler²⁾ behandelt den einen der hier-

¹⁾ Diese Berichte 39, 2062 [1906]. ²⁾ Diese Berichte 39, 1753 [1906].