

**169. Hans Ruhkopf: Zur Kenntnis des Cyclotetramethylen-pyrazolons (III. Mitteil.\*). Molekülverbindungen.**

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. Fa. P. Beiersdorf &amp; Co. A.-G., Hamburg.]

(Eingegangen am 11. September 1940.)

In der I. Mitteil.<sup>1)</sup> wurden Molekülverbindungen des 1-Phenyl-2-methyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolons-(5) (I) mit 5,5-disubstituierten Barbitursäuren beschrieben und diese mit den Verbindungen des in 2 nicht methylierten Pyrazolons<sup>2)</sup> sowie denen des entsprechend substituierten Cyclotrimethylen-pyrazolons<sup>3)</sup> (II) verglichen. Wir fanden damals, daß die Barbitursäurekomponente höchstens einen ungesättigten aliphatischen Rest tragen darf, um noch zur Anlagerung an I imstande zu sein, bei einer 2-fach ungesättigten Substitution trat keine Molekularbindung mehr ein. Nach Pfeiffer<sup>4)</sup> ist die Konstitution dieser und ähnlicher Verbindungen wahrscheinlich derart, daß sich die Barbitursäure mit ihrer NH-Gruppe an den Carbonylsauerstoff des Pyrazolons anlagert, denn beim Ersatz der Wasserstoffatome dieser Gruppe durch Alkylreste hört die Additionsfähigkeit auf. Das Anlagerungsvermögen ist ferner nach Pfeiffer nicht auf die NH-Gruppe beschränkt, auch die NH<sub>2</sub>-Gruppe kann mit Pyrazolonen zusammentreten, wie am Beispiel der Molekülverbindung von 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) mit Trichloräthyl-urethan gezeigt worden ist<sup>5)</sup>.

Wir haben nun versucht, diese Anschauungen auch auf die substituierten Essigsäureamide und -ureide als Hydrolysenprodukte der Barbitursäuren<sup>6)</sup> zu übertragen und sind dabei zu folgenden Ergebnissen gekommen: Weder das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (III) noch sein 4-Dimethylamino-Derivat (IV) sind imstande, mit mono-, di- oder trisubstituierten Essigsäureamiden zu Molekülverbindungen zusammenzutreten. Die Angabe der Literatur, die eine solche Verbindung zwischen Diäthyl-allyl-acetamid und IV vorsieht<sup>7)</sup>, erwies sich bei einer Nachprüfung als Irrtum<sup>8)</sup>. Ebenso wenig ist hierzu II befähigt. In Übereinstimmung hiermit bildet auch I mit solchen Acetamiden keine Molekülverbindungen, die nur aliphatische oder hydroaromatische Substituenten tragen, wobei es ohne Bedeutung ist, ob dabei die Essigsäure mono- oder disubstituiert ist. Molekülverbindungen entstehen jedoch sofort, wenn aromatische Substituenten in das Molekül eintreten, allerdings mit der Einschränkung, daß neben einem aromatischen Substituenten weder Wasserstoff noch als zweiter Substituent ein ungesättigter aliphatischer Rest auftreten. Das Molekularverhältnis in den Verbindungen ist stets 1:1.

Beim Austausch der NH<sub>2</sub>-Gruppe des substituierten Essigsäureamids gegen den Harnstoffrest ist wiederum weder III, noch IV oder II imstande,

\*) II. Mitteil.: B. **72**, 1978 [1939].1) Ruhkopf, B. **70**, 939 [1937]; s. a. Dtsch. Reichs-Pat. 659221 (C. **1938** II., 355).2) Dieckmann, A. **317**, 102 [1901].3) Mannich, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **267**, 699 [1929].

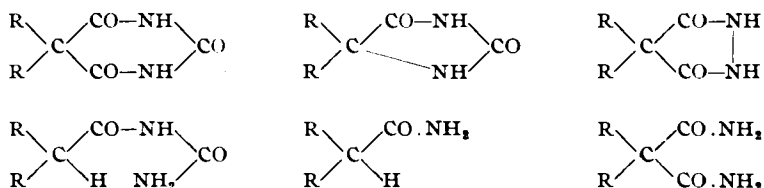
4) Organische Molekülverbindungen [1927], S. 322.

5) Pfeiffer u. Angern, Pharmaz. Ztg. **71**, 294 [1926].6) Ruhkopf, B. **73**, 938 [1940].7) Dtsch. Reichs-Pat. 510304 (C. **1931** I., 816).

8) Auch die Angabe des Schweiz. Pat. 59516 und Amer. Pat. 1068083 über Molekülverbindungen des Phenacetins mit III und IV unterliegt einem Irrtum. Die Stoffe bilden keine Verbindungen miteinander.

Molekülverbindungen zu bilden. Auch I vermag dies im allgemeinen nicht. Es tritt jedoch mit Diallyl-essigsäureureid im Molekularverhältnis 1:2 zusammen. Hier liefert also gerade eine Verbindung mit 2 ungesättigten aliphatischen Resten ein Addukt.

Wir haben ferner weitere „Abwandlungsprodukte“ der Barbitursäure entsprechend folgender Übersicht



auf ihre Fähigkeit zur Bildung von Molekülverbindungen mit Pyrazolonen untersucht. Sie entsprechen sämtlich der Pfeifferschen Forderung. Die Hydantoine verhalten sich wie die Barbitursäuren, so liefert z. B. das 5-Äthyl-5-phenyl-hydantoin sowohl mit I wie mit IV Molekülverbindungen im Verhältnis 1:1. Die Dioxo-pyrazolidine<sup>9)</sup> geben mit sämtlichen genannten Pyrazolonen keine Verbindungen. Die substituierten Malonsäureamide zersetzen sich beim Zusammenschmelzen und scheiden daher auch als mögliche Reaktionspartner aus. Auf der anderen Seite verhindert auch die Anwesenheit von Halogen im Pyrazolon<sup>10)</sup> ausnahmslos die Bildung von Molekülverbindungen<sup>11)</sup>.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die NH- oder NH<sub>2</sub>-Gruppe für die Bildung von Molekülverbindungen mit Pyrazolonen allein nicht ausschlaggebend ist, es müssen vielmehr beide Reaktionsteilnehmer aufeinander abgestimmt sein. Unter den Pyrazolonen zeigt das Cyclotetramethylenpyrazolon die größte Tendenz zum Zusammenschluß, das Cyclotrimethylenpyrazolon die geringste, die einringigen Pyrazolone stehen dazwischen. Auf der anderen Seite steigt die Neigung zur Bildung von Molekülverbindungen von den Ureiden über die Amide und Hydantoine zu den Barbitursäuren an.

### Beschreibung der Versuche.

Die beiden Komponenten wurden miteinander im Ölbad bei der Schmelztemperatur des höchstschmelzenden Partners verschmolzen. Dann wurde das Schmelz- und Taupunktsdiagramm nach Rheinboldt<sup>12)</sup> aufgenommen, wobei die meisten Schmelzen mit dem Cyclotetramethylen-pyrazolon durchgeführt wurden, von den anderen Pyrazolonen jedoch nur solche, die nach den dort gefundenen Ergebnissen notwendig schienen.

<sup>9)</sup> Ruhkopf, B. **73**, 820 [1940].

<sup>10)</sup> Knorr, A. **238**, 215 [1887]; Ruhkopf, B. **72**, 1978 [1939].

<sup>11)</sup> Über Halogensubstitution in der anderen Komponente s. z. B. Engl. Pat. 272 875 (C. **1929** I., 1615).

<sup>12)</sup> Houben, Die Methoden d. organ. Chemie I [1925], S. 1169.

## 1) Schmelzen mit

## 1-Phenyl-2-methyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) (I).

- |  |   |
|--|---|
| a) Essigsäureamide.  | b) Essigsäureureide.  |
| Diäthyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 64.5°   | Diäthyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 76°  |
| Dipropyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 74°  | Dipropyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 82°   |
| Diallyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 41.5°   | Diallyl- Verbind. 1:2<br>1. Eutekt. bei 100°<br>2. Eutekt. bei 75°<br>Schmp. d. Verbind. 128°                         |
| Äthyl-cy- keine Verbind.<br>clohexenyl- Eutekt. bei 73°  | Äthyl-phe- keine Verbind.<br>nyl- Eutekt. bei 69°   |
| Phenyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 81°  |   |
| Äthyl-phe- Verbind. 1:1<br>nyl- 1. Eutekt. bei 69.5°<br>2. Eutekt. bei 81.5°<br>Schmp. d. Verbind. 92° | c) Hydantoin.<br>Äthyl-phe- Verbind. 1:1<br>nyl- 1. Eutekt. bei 139°<br>2. Eutekt. bei 67°<br>Schmp. d. Verbind. 146° |
| Propyl-phe- Verbind. 1:1<br>nyl- 1. Eutekt. bei 65°<br>2. Eutekt. bei 72.5°<br>Schmp. d. Verbind. 78°  |   |
| Diphenyl- Verbind. 1:1<br>1. Eutekt. bei 104°<br>2. Eutekt. bei 87°<br>Schmp. d. Verbind. 125°         | d) Dioxo-pyrazolidin.<br>Diäthyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 95°   |

## 2) Schmelzen mit

## 1-Phenyl-2-methyl-3.4-cyclotrimethylen-pyrazolon-(5) (II).

- |  |   |
|--|---|
| a) Essigsäureamide.                              | b) Essigsäureureide.                        |
| Äthyl- keine Verbind.<br>phenyl- Eutekt. bei 53° | Diäthyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 93°  |
| Diphenyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 93°      | Dipropyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 84° |
|  | Diallyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 107° |

## 3) Schmelzen mit

## 1-Phenyl-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (III).

- |  |  |
|--|--|
| a) Essigsäureamid.                               | b) Phen- keine Verbind.<br>acetin. Eutekt. bei 75° |
| Äthyl- keine Verbind.<br>phenyl- Eutekt. bei 46° |  |

## 4) Schmelzen mit

## 1-Phenyl-2.3-dimethyl-4-dimethylamino-pyrazolon-(5) (IV).

- |   |   |
|---|---|
| a) Essigsäureamide.                               | b) Hydantoin.   |
| Diäthyl- keine Verbind.<br>allyl- Eutekt. bei 52° | Äthyl- Verbind. 1:1<br>phenyl- 1. Eutekt. bei 118°<br>2. Eutekt. bei 92.5°<br>Schmp. d. Verbind. 147° |
| Äthyl- keine Verbind.<br>phenyl- Eutekt. bei 50°  |   |
| Diphenyl- keine Verbind.<br>Eutekt. bei 86°       | c) Phenacetin<br>keine Verbind.<br>Eutekt. bei 78.5°  |