

**192. Willy Logemann, Franco Lauria und Valentino Zamboni:
Die Friedel-Craftsche und die Mannich-Reaktion mit 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin**

[Aus dem Institut „Carlo Erba“ per ricerche terapeutiche, Milano]
(Eingegangen am 20. Mai 1955)

Es wird über die Darstellung von Derivaten des 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidins berichtet, die am C-Atom 4 eine Seitenkette mit einer Carbonylgruppe aufweisen. Die Konstitution einiger dieser Verbindungen auf Grund der IR-Spektren wird diskutiert. Sodann werden Derivate dargestellt, die am C-Atom 4 eine Seitenkette mit einer NH_2 -Gruppe tragen. Ihr Verhalten gegen Säure und ihre Reaktionsweise mit Oxymethansulfon- bzw. Oxymethansulfinsäure wird beschrieben. Weiterhin wird die Antipermeabilitätsaktivität, ein Maß für die antiarthritische Wirkung, im „Phenolrot“-Test gemessen.

Die Derivate des Pyrazolons-(5) sind im Laufe der Jahre eingehend bearbeitet worden, weil viele von ihnen eine ausgesprochene analgetische, antipyretische und antiarthritische Wirkung aufweisen. Neuerdings ist das Interesse auf die 3.5-Dioxo-pyrazolidine und insbesondere auf die Derivate des 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidins übergegangen. Diese Verbindung stellte H. Ruhkopf¹⁾ schon vor einer Reihe von Jahren her, aber erst vor kurzem erkannte man, daß dem 4-Butyl-Derivat eine gute antipyretische und antiarthritische Wirkung zukommt²⁾. Diese Verbindung ist als „Butazolidin“ in die Therapie eingeführt worden.

Wir haben eine Reihe neuer Derivate dieser Verbindungsklasse hergestellt und sie chemisch und z.Tl. auch pharmakologisch eingehend studiert. Uns interessierte insbesondere auch ein Vergleich mit den entsprechenden Derivaten des Pyrazolons-(5).

A. 4-Acyl-Derivate des 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidins

Die Stammsubstanz, das 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin, ist formal eine vollkommen symmetrisch gebaute cyclische 1.3-Dicarbonylverbindung.

Im IR-Spektrum treten zwei starke Absorptionsbanden bei $5,71 \mu$ und $5,81 \mu$ auf, die als die „in“ und „außer“ Phase-Schwingungen der symmetrischen CO-Gruppen betrachtet werden können (Abbild. 1).

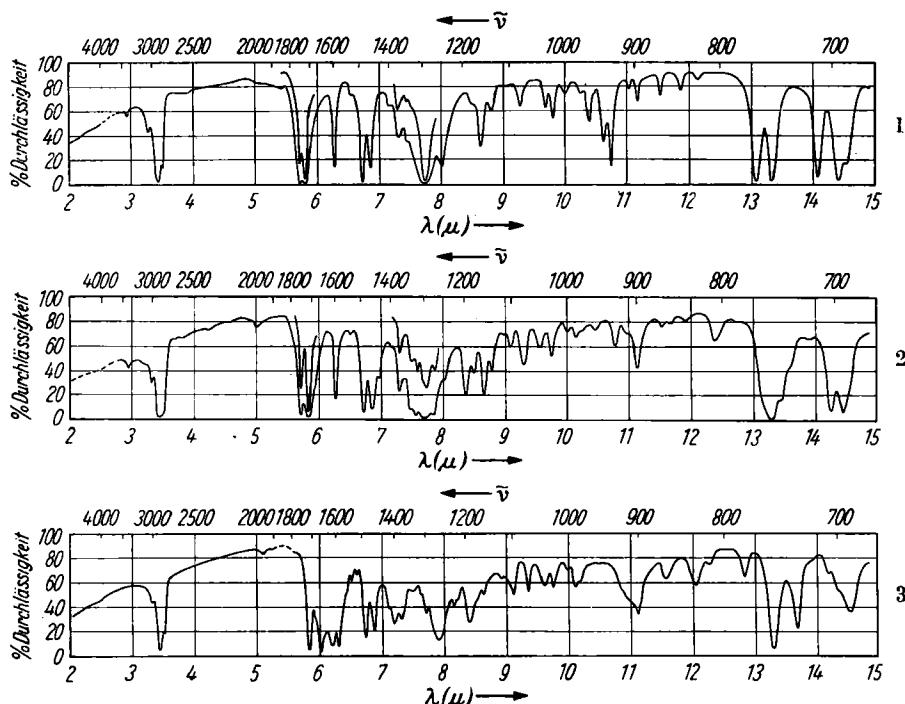
Diese beiden Absorptionsbanden treten auch beim 4-Butyl-Derivat auf; die Struktur der beiden CO-Gruppen wird also durch die Substitution nicht verändert (Abbild. 2).

Anders liegen die Verhältnisse, wenn man eine weitere CO-Gruppe, und zwar in die Seitenkette einführt, z. B. im 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-butyryl-pyrazolidin (I) (Abbild. 3). Hier fehlt eine der Frequenzen, die den Schwingungen der beiden Ketogruppen zugeschrieben werden müssen. Zugleich treten zwei starke

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 820 [1940].

²⁾ H. Stenzl, A. Staub, Ch. Simon u. W. Baumann, Helv. chim. Acta **33**, 1183 [1950].

IR-Spektren (fest, in Nujol-Paste)

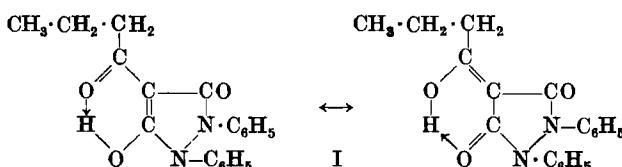


Abbild. 1. 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin

Abbild. 2. 3,5-Dioxo-4-butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin

Abbild. 3. 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-butyryl-pyrazolidin

Banden bei $6,01\text{ }\mu$ und $6,18\text{ }\mu$ auf; erstere ist wahrscheinlich einer konjugierten Carbonylgruppe, letztere einer $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung in konjugierter oder aromatischer Bindung zuzuschreiben. Da zudem die charakteristische OH -Bande bei $3\text{ }\mu$ fehlt, ergibt sich als wahrscheinlichste Struktur für I die eines Chelates in Übereinstimmung mit Beobachtungen von R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff und R. R. Brattain³⁾ bei β -Diketonen.



Wir haben diese Verbindung (I) mit Hilfe der Friedel-Craftsschen Reaktion hergestellt. Dabei tritt die Butyryl-Gruppe an das Kohlenstoffatom 4 des Pyrazolidin-Ringes, denn bei der Reduktion dieser Verbindung mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid entsteht das 3,5-Dioxo-4-butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 1068 [1949].

Es ist bekannt, daß in gleicher Weise das 2,3-Dimethyl-1-phenyl-pyrazolon reagiert⁴⁾. Dagegen stellten A. Michaelis und C. A. Rojahn⁵⁾ beim 5-Chlor-3-methyl-1-phenyl-pyrazol fest, daß es in Gegenwart von Aluminiumchlorid nur mit aromatischen aber nicht mit aliphatischen Säurechloriden zur Reaktion gebracht werden kann.

Das zusätzliche Seitenketten-Carbonyl in I hat als „hypnophore“ Gruppe auch eine pharmakologische Bedeutung. Auch das von H. P. Kaufmann, L. S. Huang und H. Bückmann⁶⁾ dargestellte 4-[Diäthyl-acetyl]-antipyrin zeigt im Tierversuch mindestens die gleiche Wirkung wie das Pyramidon. Genau so wie das von Stenzl und Mitarbb.²⁾ untersuchte 3,5-Dioxo-4-butyl-1,2-diphenyl-pyrazolidin bildet auch I ein Natriumsalz, das aber wegen der Anwesenheit einer weiteren Carbonyl-Gruppe in Wasser schwerer löslich ist.

Da Verbindungen mit einer Ketocarbinol-Seitenkette wie das Benzoylcarbinol und einige seiner Derivate eine ausgesprochene Antipermeabilitätswirkung zeigen⁷⁾, womit gleichzeitig eine antiarthritische Aktivität verbunden ist, haben wir das 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-[ω -acetoxy-acetyl]-pyrazolidin (III) synthetisiert. Der Weg, es über das 4-[ω -Brom-acetyl]-Derivat durch Erhitzen mit Kaliumacetat in Eisessig herzustellen, bereitete ziemliche Schwierigkeiten, weil ein Pyrazolidinsalz ausfiel, der Austausch des Broms also nur langsam vonstatten gehen konnte. Leichter zugänglich ist diese Verbindung mit Acetoxy-acetylchlorid und Aluminiumchlorid. Die pharmakologische Untersuchung von III im Phenolrot-Test zeigt allerdings keine besonders auffallende Aktivität.

Weiterhin haben wir das Chlor im 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-[ω -chlor-acetyl]-pyrazolidin durch die S-Alkyl-Gruppe ausgetauscht. Bei den gewählten Versuchsbedingungen, Umsetzung mit Natriumalkylmercaptopan in Chloroform und Alkohol, bildet sich das entsprechende Pyrazolidinnatriumsalz (IV), aber aus der Mutterlauge läßt sich die freie Verbindung isolieren.

B. Amine des 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidins

In der Pyrazolon-Reihe hat die Überführung des 4-Amino-2,3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolons und der entsprechenden 4-Methylamino-Verbindung in die entsprechenden Methansulfonsäure-Derivate zu wenig toxischen und pharmakologisch gut wirksamen Verbindungen geführt (Melubrin und Novalgin, Farbwerke Hoechst). Die zugrunde liegenden Amine sind sehr stabil und verhalten sich nicht wie die 2-Amino-1,3-dicarbonyl-Verbindungen, die nur in Form ihrer Salze beständig sind. Man hat zur Erklärung angenommen, daß das Pyrazolon in einer aromatisierten Form vorliegt. Ganz anders liegen die Verhältnisse beim 4-Amino-3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin, das kürzlich

⁴⁾ P. Rabe, Dissertat. Jena 1895, Dtsch. Reichs-Pat. Nr. 270487, Hoechster Farbwerke (C. 1914 I, 1040); E. Benary, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 926 [1933].

⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 737 [1917].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1236 [1942].

⁷⁾ W. Logemann u. P. Giraldi, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 290, 19 [1951]; W. Logemann, ebenda 290, 61 [1952]; W. Logemann u. P. Giraldi, ebenda 292, 58 [1953]; W. Logemann, P. Giraldi u. D. Artini, ebenda, im Druck.

auch schon von C. Musante und L. Fabbrini⁸⁾ beschrieben wurde. Hier ist die Ausbildung einer aromatischen Form nicht möglich. So ist das Amin nicht sehr beständig, und es wäre noch unbeständiger, wenn nicht der „saure“ Wasserstoff am C-Atom 4 Enolisierung am Nachbar-Carbonyl und innere Salzbildung erleichtern würde.

Wenn man zu den homologen Aminen übergeht, d. h. die Mannich-Reaktion auf 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin anwendet, dann gelangt man zu stabileren Substanzen. Das 3.5-Dioxo-4-[dimethylamino-methyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (V) und das 3.5-Dioxo-4-[methylamino-methyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (VI) sind in Wasser und auch in Säure schwer löslich. Infolge der Acidität des H-Atoms am C⁴ bildet sich ein inneres Salz aus. Alkalosalze lassen sich jedenfalls mit der im Versuchsteil beschriebenen Methode nicht herstellen.

Auch das nach Leuckart aus der 4-Butyryl-Verbindung hergestellte 3.5-Dioxo-4-[α -amino-butyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (VII) bildet aus denselben Gründen keine Salze mit Säuren. Wenn man aber bei der Mannich-Reaktion Piperidin verwendet, so erhält man ein Amin (VIII), das auch ein Natriumsalz bildet, anscheinend weil die Basizität des Ringstickstoffes geringer ist.

Die Mono-methylamino-Verbindung gibt keine normalen Methansulfinate bzw. Methansulfonate. Bei der Reaktion mit formaldehyd-sulfoxylsaurem Natrium tritt Zersetzung ein, und es läßt sich eine Verbindung isolieren, die der Analyse nach 3.5-dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidyl-methansulfinsaures Natrium sein könnte. Die geringe Wasserlöslichkeit dieses Salzes ist allerdings mit der obigen Formulierung schwer in Einklang zu bringen.

In der homologen Amin-Reihe haben wir sodann das 3.5-Dioxo-4-[amino-äthyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (s. Tafel, Nr. IX) untersucht. Man gewinnt es leicht aus der nach Mannich hergestellten 4-Dimethylamino-methyl-Verbindung mit Blausäure, analog der Reaktion, die H. R. Snyder und F. J. Pilgrim⁹⁾ beim Gramin anwandten. In unserem Falle erhält man zunächst das Dimethylaminsalz des Nitrils, dann mit Salzsäure das freie Nitril und daraus durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid das Amin. Dieses löst sich nun unter Salzbildung in überschüssiger Salzsäure auf. Aber weder mit oxymethansulfonsäuren noch mit oxymethansulfinsäuren Salzen konnte eine Umsetzung erzielt werden.

Dieses Verhalten kann dadurch bedingt sein, daß es sich hier um die den aliphatischen Aminen nahestehenden gesättigten heterocyclischen Amine handelt. Wie wir fanden, reagieren zwar das aliphatisch aromatische Benzylamin, nicht aber das aliphatische Butylamin unter Bildung von Methansulfonsäure-Derivaten beim Erhitzen der Komponenten auf dem Wasserbade. Da andererseits aber nicht hydrierte heterocyclische Amine wie das 2.4-Diamino-6-äthyl-5-p-chlorphenyl-pyrimidin nicht mit Formaldehyd-Natriumhydrogensulfit in wäßrig-alkoholischer Lösung reagierten, aber das „aromatisierte“ 4-Amino-antipyrin, so kann man für das Eintreten dieser Reaktion keine bestimmten Voraussagen machen, sondern es müssen feinere konstitutionelle Faktoren mitbestimmend sein.

⁸⁾ *Gazz. chim. ital.* **84**, 595 [1954].

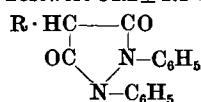
⁹⁾ *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 3770 [1948].

Das nach Mannich hergestellte 3.5-Dioxo-4-[dimethylamino-methyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (V) kann man auch verwenden, um Aminosäurederivate herzustellen, in Anlehnung an die Tryptophan-Synthese aus Gramin¹⁰). Das so gebildete β -[3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidyl-(4)]-alanin (X) (s. Tafel, Nr. X) haben wir in Form seines Hydrochlorids isoliert und auf seine bakteriologischen Eigenschaften untersucht. Es ist gegen *E. coli*, *Microbact. pyogenes*, *Bact. subtilis* und *Mycobact. tuberculosis* H₃₇R_v in einer Dosis von 200 γ /ccm inaktiv.

In der folgenden Tafel ist die Antipermeabilitätswirkung der hergestellten Verbindungen miteinander verglichen. Die Versuche wurden von Dr. A. Meli ausgeführt. Benutzt wurde der Phenolrot-Test nach J. Seifter, D. H. Baeder und A. J. Begany¹¹). Gemessen wurde die Gesamtmenge in % des in das Fußgelenk eines Kaninchens eingespritzten Phenolrotes, die nach 1 Stde. durch die Nieren ausgeschieden wurde, nach vorhergehender Behandlung mit der zu untersuchenden Substanz. Sie wurde intraperitoneal in einer Dosierung von 75 mg/kg/Tag an 4 hintereinander folgenden Tagen gegeben.

**Übersicht über die dargestellten Verbindungen und ihre
Antipermeabilitätswirkung**

(Die zu allen Versuchen durchgeführten Kontrollbestimmungen ergaben jeweils den Testwert $54.2 \pm 1.1^*$)



Nr.	R	Schmp.	Phenolrot-Test, Ausscheidung in % nach 1 Stde.	Zahl der Tiere
I ^{**})	$\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CO} \cdot$	124°	$32.2 \pm 5.6^*$)	8
II ^{**})	$(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{CO} \cdot$	116–117°	25 ± 5.3	4
III	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot$	173°	39.4 ± 2.1	4
IV ^{**})	$\text{CH}_3\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot$	293°	42.2 ± 9.7	3
V	$(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot$	208°	28.6 ± 8.9	6
VI	$\text{CH}_3 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot$	214°	31.2 ± 7.5	7
VII	$\text{CH}_3 \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{CH}(\text{NH}_2) \cdot$	195–196°	33.4 ± 2.6	2
VIII ^{**})	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \\ \\ \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \end{array} $	112–113°	41.6 ± 3.2	3
IX	$\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot$	195°	—	—
X	$\text{HO}_2\text{C} \cdot \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot$ $\text{NH}_3 \cdot \text{HCl}$	290°	42.6 ± 6.5	5

*) Diese Zahl bedeutet den Standardfehler.

**) Als Natriumsalz geprüft.

Wir danken den Herren G. Silva und G. Valzelli für die Mithilfe bei der Ausführung der Versuche.

¹⁰) H. R. Snyder u. C. W. Smith, J. Amer. chem. Soc. 66, 350 [1944]; N. F. Albertson, S. Archer u. C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. 67, 36 [1945].

¹¹) Proc. Soc. exp. Biol. Med. 72, 277 [1949]; vergl. C. Bianchi u. A. Meli, Arch. Scienze biol. 36, 447 [1952].

Beschreibung der Versuche

3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-butyryl-pyrazolidin (I): Zu einer Lösung von 60 g 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin in 400 ccm Chloroform wurden zunächst 25.3 g Butyrylchlorid und anschließend 50 g Aluminiumchlorid in kleinen Portionen hinzugegeben. Man erhitzte 12 Stdn. unter Rückfluß, destillierte dann das Chloroform i. Vak. ab und zersetzt den Rückstand mit verd. Salzsäure. Darauf wurde mit Äther extrahiert und die äther. Schicht eingedampft. Den Rückstand nahm man in wenig Äther auf, um das in Äther unlösliche Ausgangsmaterial zu entfernen. Die äther. Lösung wurde in Ligroin gegossen, wobei ein reichlicher Niederschlag ausfiel. Ausb. 65–70%; Schmp. 77–78°.

Um ein vollkommen reines Produkt zu erhalten, muß man es in das Natriumsalz überführen und nach Ansäuern die freie Verbindung aus Äther-Petroläther umkristallisieren.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322.3) Ber. C 70.79 H 5.62 N 8.69 Gef. C 70.95 H 5.58 N 8.65

Zur Überführung in das Natriumsalz wurde die Substanz in Alkohol gelöst, in dem die ber. Menge Natrium enthalten war. Nach Verdampfen wurde der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 123–124°.

$NaC_{19}H_{17}O_3N_2 \cdot H_2O$ (362.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.9

3.5-Dioxo-4-butyl-1.2-diphenyl-pyrazolidin: 20 g I wurden in 120 ccm wasserfreiem Äther gelöst. Dann wurden innerhalb 1 Stde. 4 g Lithiumaluminiumhydrid, gelöst in 300 ccm wasserfreiem Äther, unter Kühlung mit Eiswasser hinzugegeben. Nach einer weiteren halben Stunde wurde das überschüssige Hydrid mit Wasser zerstört, alkalisch gemacht, die äther. Schicht abgetrennt, die alkalische Schicht filtriert und angesäuert. Der ausgefallene klebrige Niederschlag wurde darauf in Äther aufgenommen und mit Kohle behandelt. Der Ätherrückstand wurde nach Abkühlen fest und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 105°. Der Misch-Schmelzpunkt mit authent. 3.5-Dioxo-4-butyl-1.2-diphenyl-pyrazolidin ergab keine Depression.

3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-isobutyryl-pyrazolidin (II): Die Herstellung geschah analog wie im vorhergehenden Beispiel, nur wurde 5 Stdn. erhitzt und das Endprodukt aus Cyclohexan kristallisiert. Die Ausb. war geringer, und die Substanz ließ sich schwieriger reinigen. Schmp. 85°.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ (322.3) Ber. N 8.69 Gef. N 9.45

Das Natriumsalz, in derselben Weise wie oben hergestellt: Schmp. 116–117°.

$NaC_{19}H_{17}O_3N_2 \cdot H_2O$ (362.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.63

3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-[ω -acetoxy-acetyl]-pyrazolidin (III): Zu einer Lösung von 26 g 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin und 15 g Acetoxy-acetylchlorid in 150 ccm Chloroform wurden 22 g Aluminiumchlorid in der Kälte hinzugefügt. Anschließend erhitzte man 4 Stdn. auf 90°. Nach Zersetzen mit angesäuertem Wasser wurde mit Chloroform extrahiert und mit Ligroin ausgefällt. Ausb. ca. 70%; Schmp. nach Umkristallisieren aus Essigester 173°.

$C_{19}H_{18}O_3N_2$ (352.3) Ber. N 7.95 Gef. N 7.51

3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-[ω -chlör-acetyl]-pyrazolidin: 20 g 3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidin, 8.85 g Chloracetylchlorid und 16 g Aluminiumchlorid wurden in 150 ccm Schwefelkohlenstoff 12 Stdn. auf 85° erwärmt. Dann dekantierte man den Schwefelkohlenstoff ab und hydrolysierte den Rückstand mit Eis und verdünnter Säure. Man extrahierte mit Essigester. Nach Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein Öl, das nach Anreiben fest wurde. Die Kristallisation erfolgte aus Äthanol. Schmp. 149–150°; Ausb. ca. 50%.

$C_{17}H_{18}O_3N_2Cl$ (328.8) Ber. N 8.52 Gef. N 8.52

3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-4-[methylthio-acetyl]-pyrazolidin (IV): 73.5 g der voranstehenden Verbindung wurden in 400 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 19.5 g Natrium-methylmercaptan in 150 ccm absol. Alkohol 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Es fiel ein weißes Kristallisat aus, das nach Abkühlen abfiltriert und mit heißem

Wasser ausgezogen wurde. Nach Kristallisation aus Methanol/Äther erhielt man 21 g des Natriumsalzes des 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-[methylthio-acetyl]-pyrazolidins vom Schmp. 293°.

$\text{NaC}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (263.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.76

Aus den Mutterlaugen konnte nach Einengen i. Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol die freie Verbindung isoliert werden. Ausb. 28 g. Schmp. 154°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (340.4) Ber. N 8.23 Gef. N 7.89

3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-[butylthio-acetyl]-pyrazolidin: Zu einer Lösung von 0.35 g Natrium wurden 2 ccm *n*-Butylmercaptan in 50 ccm absol. Alkohol hinzugefügt und zusammen mit einer Lösung von 5 g 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-[ω -chlor-acetyl]-pyrazolidin in 75 ccm Chloroform 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Auch in diesem Falle fiel das – nicht isolierte – Natriumsalz aus; der ganze Ansatz wurde i. Vak. zur Trockene gedampft, der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen, über konz. Schwefelsäure getrocknet, in wenig Chloroform gelöst und die Lösung mit viel Ligroin ausgefällt. Ausb. 94%. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol lag der Schmp. bei 149°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ (382.5) Ber. N 7.33 Gef. N 7.19

3,5-Dioxo-4-[methylamino-methyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidin (VI): Zu einer Lösung von 10 g 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin in 300 ccm Alkohol wurden 3.5 ccm 35-proz. Methylamin-Lösung und 3.12 ccm 38-proz. Formaldehyd-Lösung hinzugegeben und 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Gegen Ende der Reaktion schied sich ein weißer Niederschlag ab, der nach Abkühlen und Abfiltrieren durch Auskochen mit Alkohol gereinigt wurde. Ausb. 86%. Schmp. 214°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ (352.3) Ber. N 14.23 Gef. N 13.78

3,5-Dioxo-4-[dimethylamino-methyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidin (V): Analog wie voranstehend wurden 5 g 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin in 150 ccm Alkohol mit 3 ccm (32-proz.) Dimethylamin und 1.8 ccm (38-proz.) Formaldehyd umgesetzt. Der gebildete Niederschlag wurde aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. ca. 90%; Schmp. 208°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3$ (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 N 13.58 Gef. C 69.64 H 6.29 N 13.37

3,5-Dioxo-4-[piperidyl-methyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidin (VIII): 20 g 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidin, gelöst in 500 ccm Äthanol, wurden mit 6.3 ccm (38-proz.) Formaldehyd und 6.75 g Piperidin analog wie voranstehend erhitzt. Man verdampfte dann zur Trockene; der Rückstand wurde nach Anreiben mit Petroläther fest. Ausb. 81%; Schmp. 112–113°. Die Substanz ließ sich aus 50-proz. Alkohol umkristallisieren.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$ (349.4) Ber. N 12.03 Gef. N 11.44

3,5-Dioxo-4-[α -amino-butyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidin (VII): 15 g Formamid wurden mit 7.75 g 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-butyryl-pyrazolidin 5 Stdn. auf 175–185° erhitzt. Die Masse wurde homogen und färbte sich braun. Nach Abkühlen wurde das doppelte Volumen Wasser hinzugegeben. Der Niederschlag wurde dann $\frac{1}{2}$ Stde. mit 50 ccm konz. Salzsäure gekocht. Dann wurde erneut filtriert und mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 84%; Schmp. 195–196°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_3$ (323.4) Ber. N 12.99 Gef. N 13.16

Umsetzung von 3,5-Dioxo-4-[methylamino-methyl]-1,2-diphenyl-pyrazolidin (VI) mit Natrium-formaldehyd-sulfoxylat: 10 g VI und 5.25 g Natrium-formaldehyd-sulfoxylat wurden in 375 ccm Äthanol und 125 ccm Wasser 3 Stdn. rückfließend erhitzt. Die klare Lösung wurde zur Trockene eingedampft. Den Rückstand kristallisierte man aus 70-proz. Alkohol um. Schmp. 250°. Die Substanz war in Wasser schwer löslich und reduzierte Jod und Kaliumpermanganat.

Die Analyse entsprach einem 3,5-dioxo-1,2-diphenyl-pyrazolidyl-methansulfinsaurem Natrium.

$\text{NaC}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ (352.3) Ber. C 54.54 H 3.72 N 7.95 Na 6.53

Gef. C 54.32 H 3.82 N 8.03 Na 6.0

Aus der Mutterlauge ließ sich ein weiteres Natriumsalz isolieren, das in Wasser löslich war, das aber auch keinem Methansulfinsäure-Derivat von VI entsprach.

[3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidyl-(4)-acetonitril]: Zu einer Lösung von 50 g V in 1500 ccm 70-proz. Alkohol gab man eine kalte Lösung von 4.5 g Blausäure, hergestellt aus 11 g Kaliumcyanid und 13.5 ccm konz. Salzsäure, in 100 ccm 70-proz. Alkohol. Anschließend wurde 3 Stdn. rückfließend erhitzt und dann i. Vak. zur Trockene verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Salzsäure angesäuert. Ausb. 85%; Schmp. 140°. Zur Reinigung wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$C_{17}H_{18}O_2N_3$ (291.3) Ber. N 14.43 Gef. N 14.45

3.5-Dioxo-4-[β -amino-äthyl]-1.2-diphenyl-pyrazolidin (IX): Zu einer Lösung von 3.4 g Lithiumaluminiumhydrid in 150 ccm absol. Äther ließ man eine Lösung von 12.8 g der obigen Verbindung in 60 ccm wasserfreiem Tetrahydrofuran hinzutropfen. Man rührte 40 Min. und erwärmt dann noch 10 Min. auf dem Wasserbad. Nach Hydrolyse mit 100 ccm Wasser fügte man eine gesättigte Lösung von 20 g Natriumcitrat hinzu und fällte die wässr. Schicht durch Ansäuern aus. Der ausgefallene Niederschlag wurde aus einem Gemisch aus Äthanol und Essigester umkristallisiert. Schmp. 195°.

$C_{17}H_{17}O_2N_3$ (295.3) Ber. N 14.23 Gef. N 14.1

Benzylamin-methansulfonsaures Natrium: Zu einer Formaldehydhydrogensulfit-Lösung, aus 8.1 ccm 37-proz. Formaldehyd und 10.4 g Natriumhydrogensulfit hergestellt, gab man 10.9 ccm Benzylamin und erhitzte 2 Stdn. auf dem Dampfbade. Nach dem Abkühlen wurde das in Wasser nicht gelöste Öl mit Äther extrahiert und die wässr. Phase i. Vak. bei 60° eingeengt. Nach Abkühlen kristallisierte das Methansulfonat aus. Zersp. 179–180°.

$NaC_8H_{10}O_3NS \cdot H_2O$ (241.2) Ber. N 5.81 Gef. N 5.67

Butylamin, in der gleichen Weise 3 Stdn. auf dem Dampfbade erhitzt, reagierte nicht.

α -Acetamino- α' -[(3.5-dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidyl-(4))-methyl]-malonsäure-diäthylester: 100 g V wurden in 1250 ccm 70-proz. Alkohol gelöst und 14 Stdn. mit 65 g Acetamino-malonsäure-diäthylester, in 1000 ccm 70-proz. Alkohol gelöst, auf 100° erwärmt. Anschließend dampfte man i. Vak. beinahe bis zur Trockene ein und nahm den ölichen Rückstand mit 1500 ccm Wasser auf. Die wässr. Lösung wurde darauf mit konz. Salzsäure angesäuert und der gebildete Niederschlag abfiltriert. Ausb. 90%. Schmp. 133°. Die Substanz ließ sich aus Äthanol/Wasser umkristallisieren.

$C_{22}H_{25}O_5N_3$ (481.5) Ber. N 8.73 Gef. N 9.04

β -[3.5-Dioxo-1.2-diphenyl-pyrazolidyl-(4)-alanin-hydrochlorid (X): 26 g der obigen Verbindung wurden mit 70 ccm konz. Salzsäure und 80 ccm Äthanol 2 Stdn. rückfließend erhitzt. Gegen Ende des Erhitzens begann eine weiße Substanz auszufallen, die nach Abkühlen der Mischung filtriert wurde. Sie wurde aus Salzsäure/Äthanol umkristallisiert. Ausb. 50%; Schmp. 290°.

$C_{18}H_{17}O_4N_3 \cdot HCl$ (375.8) Ber. N 11.18 Gef. N 11.14