

Die Verseifung und Dehydratisierung des neuen Perchlorats geht wie folgt vor sich: 10 g der Verbindung werden, in Methanol gelöst, mit einem starken Überschuß von Ätzkali versetzt. Man bringt dieses durch schwaches Erwärmen in Lösung und erwärmt dann weiter 4 Stdn. unter Rückflußkühlung auf dem Wasserbade. Die Reaktionsflüssigkeit, in welcher sich Krystalle abgeschieden haben, wird nun mit dem mehrfachen Volumen Wasser versetzt und mit Petroläther ausgeschüttelt. Die in der wäßrig-alkohol. Flüssigkeit befindliche Substanz wird abfiltriert, bei Raumtemperatur getrocknet und 2-mal mit kaltem Petroläther gewaschen. Nach dem Umkrystallisieren aus wäßr. Methanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 81° , welche bei der Mischprobe mit β -Diphenylsulfon keine Depression zeigen und demnach mit dieser Substanz identisch sind. Die vereinigten Petroläther-Auszüge werden auf -5° abgekühlt, wobei sich wenig β -Sulfon abscheidet. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibt ein farbloses Öl, welches sich als α -Phenylsulfid erweist, denn es geht bei der Oxydation mit Hydroperoxyd in das α -Sulfon vom Schmp. 128° über. Beide Sulfone werden nach dem Umkrystallisieren in nahezu gleicher Menge erhalten.

168. Hans Ruhkopf: Über einige neue Abkömmlinge des Cyclotetramethylen-pyrazols sowie über deren Molekülverbindungen mit substituierten Barbitursäuren.

[Aus d. wissenschaftl. Laborat. d. Fa. P. Beiersdorf & Co. A.-G., Hamburg.]
(Eingegangen am 22. März 1937.)

A) Aus der Literatur sind Angaben bekannt über Pyrazolone, die den 5-Ring des Pyrazols in Kondensation mit dem 5-Ring des Cyclopentans enthalten¹⁾. Ihnen wird eine bemerkenswerte antipyretische Wirksamkeit zugeschrieben²⁾. Eine Kombination des Cyclohexan-Ringes mit dem Pyrazol-Ring ist gleichfalls schon beschrieben im 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylenpyrazolon-(5)³⁾⁴⁾. Dieser Stoff ist allerdings so schwer löslich, daß es erklärlich ist, wenn über ihn keinerlei Mitteilungen von pharmazeutischem Interesse vorliegen. Ferner werden noch erwähnt das 1-Phenyl-4-methyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5)⁵⁾ sowie das 2-Phenyl-6-methyl-4.5.6.7-tetrahydroindazol⁶⁾ und der nicht alkylierte Grundkörper⁷⁾, jedoch sind auch in diesen Fällen keine Angaben über eine arzneiliche Verwendungsmöglichkeit gemacht worden.

Im folgenden wird die Darstellung von Substitutionsprodukten des 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolons-(5) beschrieben, die abweichend von der Muttersubstanz sehr viel leichter in allen bekannten Lösungsmitteln löslich und in höchstem Maße geeignet sind, als neue Antipyretika Verwendung zu finden.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung der Verbindungen dient in allen Fällen der Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-äthylester (erhältlich nach den

1) Mannich, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. **267**, 699 [1929].

2) Dtsch. Reichs-Pat. 453369.

3) Dieckmann, A. **317**, 102 [1901].

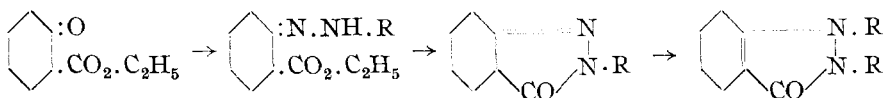
4) Dieckmann, B. **55**, 2486 [1922].

5) Dieckmann, A. **317**, 107 [1901].

6) Kötzt, Hesse, A. **342**, 322 [1905].

7) Dieckmann, A. **317**, 104 [1901].

Angaben von Kötzt und Michels⁸⁾), der in glatter Reaktion mit Phenylhydrazin⁹⁾ das Grundpyrazolon liefert. Zu bemerken ist dabei, daß diese Kondensation im allgemeinen nicht direkt zum Ringschluß führt, sondern in erster Phase beim Phenylhydrazon haltmacht, das entweder sofort oder beim gelinden Erwärmen unter Alkohol-Abspaltung den Ringschluß vollzieht. Eine Alkylierung in üblicher Weise ergibt dann das *N*-Substitutionsprodukt.



B) Im Schrifttum findet sich eine ganze Reihe von Arbeiten über die Molekülverbindungen der substituierten Barbitursäuren mit Pyrazolonen⁹⁾ vom Typus des Veramons¹⁰⁾. Verbindungen dieser Art sind naturgemäß deshalb besonders interessant, weil sich die pharmakologische Wirkung zweier Arzneimittel nicht rein additiv zusammensetzt, sondern unter Umständen entsprechend dem Bürgischen Prinzip¹¹⁾ sogar potenziert auftreten kann. Da bisher Molekülverbindungen aus Cyclotetramethylen-pyrazolonen mit Barbitursäure-Derivaten unbekannt sind, wurde im Anschluß an die Darstellung der im Versuchsteil beschriebenen neuen Pyrazolone auch versucht, Verbindungen dieser Art zu erhalten und als Prototyp der Cyclotetramethylen-Klasse das 1-Phenyl-2-methyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) gewählt. Vergleichsweise wurden dazu in Parallele gestellt die Verbindungen des in 2- nicht methylierten Pyrazolons sowie die des entsprechenden substituierten Trimethylen-Produktes. Untersucht wurden die Verbindungen, die durch Verschmelzen der Komponenten bei höchstens 120° erhalten wurden, mit Hilfe des Taupunkt-Diagramms nach Rheinboldt¹²⁾ ¹³⁾. Dabei ergaben sich folgende auffällige Tatsachen: Es zeigte sich, daß das in 2-Stellung unsubstituierte Cyclotetramethylen-pyrazolon überhaupt nicht in-stande ist, Molekülverbindungen der gewünschten Art zu bilden. Auch die beiden anderen Pyrazolone geben mit Diallyl-barbitursäure keine Verbindung, in Übereinstimmung mit den Versuchen anderer Autoren an Pyrazolonen mit ausschließlich offenen Seitenketten¹⁴⁾. Im übrigen treten jedoch mit Allyl-isopropyl- und Dipropyl-barbitursäure Molekülverbindungen der Zusammensetzung 1:1 auf; die Verbindungen schmelzen homogen, wie aus den Kurvenzügen der Diagramme eindeutig hervorgeht. Mit Diäthyl-barbitursäure reagiert das substituierte Cyclotrimethylen-pyrazolon überhaupt nicht, das Cyclotetramethylen-Produkt in Form einer inhomogen schmelzenden Verbindung vom Mol.-Verhältnis 1:2, die damit die erste exakt nachgewiesene Verbindung dieser Art sein dürfte. Im Versuchsteil sind die Hauptdaten dieser Untersuchung in einer Tabelle vereinigt. Auch diese Stoffe eignen sich vorzüglich zur pharmazeutischen Verwendung.

Diese Untersuchungen wurden Anfang 1936 abgeschlossen, die Veröffentlichung erfolgt aus äußeren Gründen¹⁵⁾ erst jetzt.

⁸⁾ A. 350, 210 [1906]. ⁹⁾ z. B. C. 1925 I, 909; C. 1928 I, 2667 u. ä.

¹⁰⁾ z. B. C. 1922 I, 104; C. 1922 II, 417. ¹¹⁾ Bürgi, Therap. Gegenwart, 1925.

¹²⁾ Rheinboldt u. Mitarb., Journ. prakt. Chem. [2] 111, 242; 112, 187; 113, 199, 348.

¹³⁾ Houben I, S. 1169 [1925]. ¹⁴⁾ z. B. Schweiz. Pat. 179887.

¹⁵⁾ Dtsch. Reichs-Pat. Anm. B. 172077 u. B. 172908, IVa/12p.

Beschreibung der Versuche.

A) 1) 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-äthylester wird mit der äquivalenten Menge Phenylhydrazin in der Kälte versetzt und der fast sofort entstehende Krystallbrei nach kurzer Zeit noch wenige Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther oder Petroläther verrieben und der unlösliche Teil destilliert oder aus 50-proz. Alkohol umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 180°. Sdp.₁₂ ~200°. Löslichkeit in Wasser 1:2000/20°. Ausb. 80%.

4.731 mg Sbst.: 12.600 mg CO₂, 2.970 mg H₂O. — 3.302 mg Sbst.: 0.376 ccm N (22.5°, 757 mm).

C₁₃H₁₄ON₂ (214.13). Ber. C 72.85, H 6.59, N 13.06.

Gef. ,, 72.64, ,, 7.02, ,, 13.10.

Arbeitet man den Krystallbrei vor dem Erhitzen auf, so erhält man das Phenylhydrazon des Cyclohexanon-carbonsäure-esters (P. Mohs). Aus 96-proz. Alkohol Nadeln vom Schmp. 98°. Es gelang nicht, den Stoff analysenrein zu erhalten.

2) 1-Phenyl-2-methyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): Das Pyrazolon 1) wird in 20-proz. Kalilauge gelöst und mit 1 Mol. Dimethylsulfat unter Eiskühlung und stetem Rühren versetzt. Man nimmt in Chloroform auf, wäscht bis zur neutralen Reaktion mit Natriumbicarbonat-Lösung und destilliert. Das Destillationsprodukt wird aus Äther umkrystallisiert. Nadeln vom Schmp. 106.5°. Sdp.₁₂ 220°. Löslichkeit in Wasser 1:70/20°. Ausb. 95%.

4.749 mg Sbst.: 12.810 mg CO₂, 2.940 mg H₂O. — 3.149 mg Sbst.: 0.342 ccm N (25.5°, 753 mm).

C₁₄H₁₆ON₂ (228.14). Ber. C 73.64, H 7.07, N 12.28.

Gef. ,, 73.57, ,, 6.93, ,, 12.30.

3) 1-Phenyl-2-äthyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): Das Pyrazolon 1) wird in 20-proz. Kalilauge unter Zusatz der gleichen Menge Alkohol gelöst und mit der äquivalenten Menge Äthylbromid mehrere Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Produkt wird in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus 50-proz. Alkohol Nadeln vom Schmp. 106°. Sdp.₁₂ ~250°. Ausb. 80%.

4.560 mg Sbst.: 12.420 mg CO₂, 2.990 mg H₂O. — 2.358 mg Sbst.: 0.237 ccm N (26°, 758 mm).

C₁₅H₁₈ON₂ (242.15). Ber. C 74.33, H 7.49, N 11.57.

Gef. ,, 74.31, ,, 7.34, ,, 11.45.

4) 1-Phenyl-2-benzyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): Darstellung wie vorstehend aus dem Pyrazolon 1), Benzylchlorid und alkohol. Kalilauge. Aus Alkohol-Petroläther Nadeln vom Schmp. 82°. Sdp.₄₀ 294°. Ausb. 70—80%.

5.188 mg Sbst.: 14.990 mg CO₂, 3.070 mg H₂O. — 3.311 mg Sbst.: 0.266 ccm N (24°, 759 mm).

C₂₀H₂₀ON₂ (304.17). Ber. C 78.91, H 6.63, N 9.21.

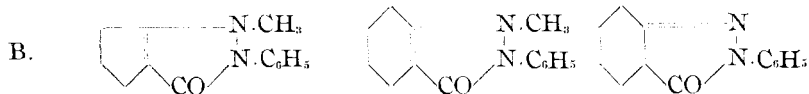
Gef. ,, 78.88, ,, 6.63, ,, 9.22.

5) 1-Phenyl-2-acetyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 1 Mol Pyrazolon 1) wird unter schwachem Erwärmen in 250 ccm Essigsäure-anhydrid und 50 ccm Acetylchlorid gelöst. Man erhitzt 1 Stde.

am Rückflußkühler, läßt erkalten und gießt auf Eis. Aufarbeitung in üblicher Weise. Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 131°. Sdp.₄₀ 225°. Ausb. 80%.

3.873 mg Sbst.: 10.015 mg CO₂, 2.270 mg H₂O. — 2.978 mg Sbst.: 0.285 ccm N (25°, 750 mm).

C₁₅H₁₆O₂N₂ (256.14). Ber. C 70.27, H 6.30, N 10.94.
Gef. „ 70.52, „ 6.56, „ 10.82.



Diäthyl-barbitursäure	keine Verbind. Eutekt. bei 98° Minim. d. Schmp.- Kurve 98°/68 Gew.-% Pyr.	Verbind. 1 B.: 2 P. 1. Eutekt. bei 103° 2. Eutekt. bei 90° Schmp. d. Verbind. 108°	keine Verbind. Eutekt. bei 142° Minim. d. Schmp.- Kurve: 157°/50 Gew.-% Pyr.
Dipropyl-	Verbind. 1:1 1. Eutekt. bei 125° 2. Eutekt. bei 112° Schmp. d. Verbind. 146.5°	Verbind. 1:1 1. Eutekt. bei 125° 2. Eutekt. bei 97° Schmp. d. Verbind. 161°	keine Verbind. Eutekt. bei 131° Minim. d. Schmp.- Kurve: 139°/20 Gew.-% Pyr.
Allyl-isopropyl-	Verbind. 1:1 1. Eutekt. bei 124° 2. Eutekt. bei 112° Schmp. d. Verbind. 140°	Verbind. 1:1 1. Eutekt. bei 111° 2. Eutekt. bei — Schmp. d. Verbind. 120.5°	—
Diallyl-	keine Verbind. Eutekt. bei 93° Minim. d. Schmp.- Kurve: 93°/67 Gew.-% Pyr.	keine Verbind. Eutekt. geg. 50° absinkend Minim. d. Schmp.- Kurve: 50°/70 Gew.-% Pyr.	keine Verbind. Eutekt. bei 146° Minim. d. Schmp.- Kurve: 154°/50 Gew.-% Pyr.

169. Fritz Eisenlohr und Ludwig Hill: Die Gewinnung von *d*- und *l*-Isohydrobenzoin.

[Aus d. Chem. Laborat. d. Universität Königsberg i. Pr.]
(Eingegangen am 23. März 1937.)

Zu einer Reihe von Messungen brauchten wir etwas größere Mengen von reinem *d*- und *l*-Isohydrobenzoin, ein für mancherlei Betrachtungen physikalisch-chemischer Art wichtiges Material¹⁾. Die gewünschten Mengen von je etwa 20 g der optischen Antipoden konnten wir uns auf dem folgenden Wege verschaffen.

I) Hydrobenzoin.

Die Darstellung des Hydrobenzoins haben wir gegenüber dem Verfahren von Law²⁾, das die Reduktion des Benzaldehyds in saurer Lösung durchführt, in folgender Richtung wesentlich verbessert:

¹⁾ Eisenlohr u. Hill, Ztschr. physik. Chem. [A] im Erscheinen.

²⁾ Law, Journ. chem. Soc. London **89**, 512 [1906]; **91**, 1753 [1907]; vergl. auch Kaufmann u. Law, Ztschr. Elektrochem. **4**, 46 [1898].