

335. Hans Ruhkopf: Zur Kenntnis des Cyclotetramethylen-pyrazolons (II. Mitteil.).

[Aus d. wissenschaftl. Laborat. d. P. Beiersdorf & Co. A.-G., Hamburg.]

(Eingegangen am 17. Oktober 1939.)

Vor einiger Zeit wurde über die Darstellung neuer Abkömmlinge des 3.4-Cyclotetramethylen-pyrazolons-(5) berichtet¹⁾, die sich vorzüglich zur pharmazeutischen Verwendung eignen²⁾. Von besonderem Wert erwies sich in der Zwischenzeit das 2-Methyl-Produkt, das außer seiner leichten Darstellbarkeit besonders günstige Löslichkeitseigenschaften gegenüber dem nichtmethylierten Grundkörper³⁾ aufwies und ferner mit disubstituierten Barbitursäuren besonders leicht zu Molekülverbindungen zusammentrat⁴⁾. Es wurde damals gefunden, daß die Kondensation von Cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester mit Phenylhydrazin in der Kälte nicht unmittelbar zum Zusammenschluß von 5- und 6-Ring führt, sondern daß die Reaktion an der Stufe des Phenylhydrazons haltmacht und dieses erst beim Erhitzen unter Alkoholaustritt weiterreagiert. Einen ähnlichen Befund erhielten auch Lee und Christiansen¹⁾ bei der Reaktion zwischen 3-Methyl-cyclohexanon-(2)-carbonsäureäthylester und Phenylhydrazin. Ihr Hydrazon war äußerst beständig und ging erst mit Natrium in das Pyrazolon über.

Zur Klärung der Bedingungen, unter denen einfache Hydrazonbildung oder Pyrazolon-Ringschluß eintritt, haben wir vorerst den Einfluß einer Substitution des Liganden in 1-Stellung untersucht.

Cyclohexanon-carbonsäureäthylester wird mit der kalten Dioxan-Lösung des Hydrazins versetzt und nach 12-stdg. Stehenlassen aufgearbeitet. In allen Versuchen entsteht dabei bei Monosubstitution des Phenylrings (2-, 3-, 4-Methyl-phenylhydrazin) sofort das Pyrazolon. Bei 2.4-Dinitro-Substitution geht die Kondensation selbst in der Hitze nur bis zum Hydrazon, das sich auch im Schmelzfluß nicht in das Pyrazolon umwandelt. Beim β -Naphthylhydrazin (hier aufgefaßt als 3.4-disubstituiertes Phenylhydrazin) erfolgt wieder anstandslos der direkte Ringschluß unter Wasser- und Alkoholabspaltung. Beim α -Naphthylhydrazin (hier aufgefaßt als 2.3-disubstituiertes Phenylhydrazin) ist das Ergebnis noch zweifelhaft. Es scheint sich zuerst ein verhältnismäßig beständiges Hydrazon zu bilden, das beim Umkrystallisieren den Ring schließt⁵⁾. — Aus diesen Versuchen lassen sich also vorerst keine bindenden Schlüsse auf die Tendenz zum Ringschluß ziehen, vielleicht erschwert ein zweiter Substituent neben dem in 2-Stellung stehenden die Pyrazolonbildung.

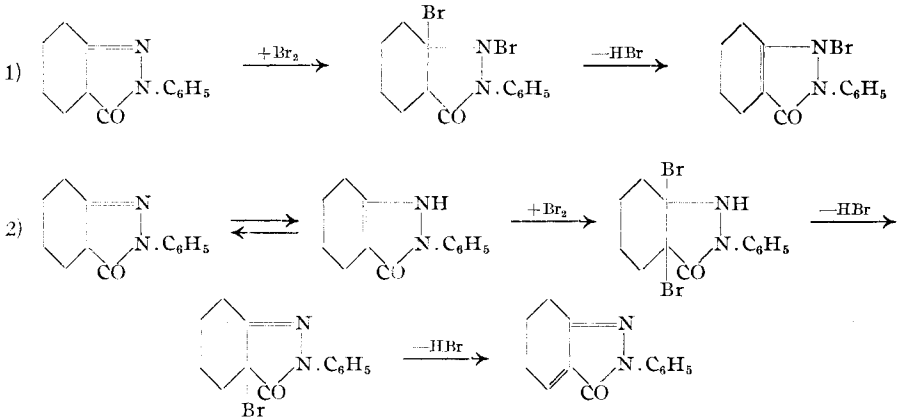
Bei der Einwirkung von Halogen auf die Abkömmlinge des 3.4-Cyclotetramethylen-pyrazolons-(5) entstehen Dihalogenide, die allerdings ebenso wenig beständig sind wie diejenigen der einringigen Pyrazolone. Sie gehen leicht unter dem Einfluß von Wasser nach Halogenwasserstoff-Abspaltung in die Monosubstitutionsprodukte über. Da die Halogenaufnahme an der Doppelbindung erfolgt, lassen sich entsprechend ihrer Tautomerie für die Substituenten verschiedene Haftstellen denken. Beim 1-Phenyl-3.4-cyclo-

¹⁾ Ruhkopf, B. **70**, 939 [1937]; s. a. Lee u. Christiansen, Journ. Amer. pharmac. Ass. **25**, 691 [1936]. ²⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 668628.

³⁾ Dieckmann, A. **317**, 107 [1901]. ⁴⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 659221.

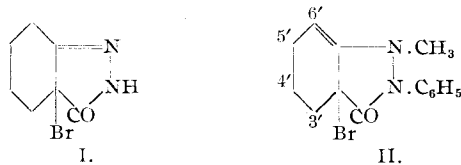
⁵⁾ Im Versuchsteil sind die Versuche mit α -Naphthylhydrazin nicht aufgeführt, da die Analysenzahlen kein scharfes Bild ergaben. Schmp. des 1- α -Naphthyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolons-(5) 237°.

tetramethylen-pyrazolon-(5) konnte die Stellung des Substituenten geklärt werden.



Während beim Prozeß nach 1) durch einmalige Bromwasserstoffabspaltung ein Monobrom-pyrazolon entsteht⁶⁾, bei dem keine benachbarten Wasserstoffatome weitere Abspaltungen zulassen, ist nach 2) durch nochmalige Säureabgabe ein halogenfreies Endprodukt möglich. Da nun selbst mit sehr schwachen Basen wie Diäthylamin u. a. ein zweites Mol. Halogenwasserstoff aus dem Monobromprodukt abgespalten wird, ist damit die 4-Stellung des Monosubstituenten erwiesen. So leicht im übrigen die 2-malige Halogenwasserstoffabspaltung an sich erfolgt, so schwer ist es, zu völlig reinen bromfreien Pyrazolonen zu kommen. Das Endprodukt nach 2) ist zum weitaus größten Teil ein rotbrauner Sirup. Beim Kochen mit Methanol und der Base scheidet dieser Krystalle ab, die halogenfrei und von fast doppelter Molekülgröße (C₂₆H₂₆O₂N₄) sind wie das Ausgangspyrazolon⁷⁾. Eine Konstitutionsermittlung wurde bisher nicht vorgenommen. — Kötz⁸⁾ erhielt bei der Bromierung von Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-ester Cyclohexen-(1)-on-(6)-carbonsäure-(1)-ester. Dieser Stoff müßte mit Phenylhydrazin das Endprodukt nach 2) liefern. Es entstand beim Versuch der gleiche Sirup wie oben, aus dem ebenfalls der Körper C₂₆H₂₆O₂N₄ isoliert wurde.

Eine Übertragung des hier entwickelten Reaktionsschemas auf die übrigen Halogensubstitutionsprodukte des in 1- und 2-Stellung nicht- oder vollsubstituierten Cyclotetramethylen-pyrazolons liefert damit auch für diese



als Haftpunkt des Monosubstituenten mit größter Wahrscheinlichkeit die 4-Stellung (I und II)⁹⁾, doch ist eine Substitution in 3 nicht völlig ausgeschlossen. Als einziges Dihalogenprodukt wurde bisher das 2-Methyl-1-phenyl-3,4-cyclotetramethylen-3,4-dichlor-pyrazolon-(5) isoliert.

⁶⁾ Pyrazolone mit N-Halogen s. z. B. Knorr, A. 238, 215 [1887].

⁷⁾ Die Bestimmung des Mol.-Gew. ergab stets Werte, die um 25 % zu tief lagen.

⁸⁾ A. 358, 200 [1908]. ⁹⁾ Zu Versuch 7) und 10).

Die Halogensubstitutionsprodukte haben die Eigenschaft verloren, mit substituierten Barbitursäuren zu Molekülverbindungen zusammen zu treten. Ihre antipyretische Wirkung ist wesentlich größer als die der halogenfreien Pyrazolone, die Toxizität ist gestiegen, auch zeigen sie sämtlich eine starke Reizwirkung auf die Schleimhaut. Sie sind zur pharmazeutischen Verwendung ungeeignet.

Beschreibung der Versuche.

1) 1-*o*-Tolyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 12.2 g *o*-Tolylhydrazin werden in 100 ccm Dioxan mit 15.4 g Cyclohexanon-carbonsäure-äthylester versetzt. Nach 12-stdg. Stehenlassen wird das Lösungsmittel im Vak. verdampft und der Rückstand mit Äther zur Krystallisation gebracht. Es wird aus wenig Dioxan umkrystallisiert. Gelbweiße Prismen, Schmp. 184°. Ausb. 80%.

2.539 mg Sbst.: 0.277 ccm N (27°, 748 mm).

$C_{14}H_{16}ON_2$ (228.14). Ber. N 12.28. Gef. N 12.22.

2) 1-*m*-Tolyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 12.2 g *m*-Tolylhydrazin werden wie unter 1) kondensiert. Es wird aus Methanol-Wasser 1:1 umkrystallisiert. Elfenbeinfarbige Prismen, Schmp. 149.5°. Ausb. 80%.

3.211 mg Sbst.: 0.343 ccm N (25°, 758 mm).

$C_{14}H_{16}ON_2$ (228.14). Ber. N 12.28. Gef. N 12.22.

3) 1-*p*-Tolyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 12.2 g *p*-Tolylhydrazin werden wie unter 1) kondensiert. Es wird aus Dioxan-Äther 2:1 umkrystallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 203°. Ausb. 80%.

3.022 mg Sbst.: 0.318 ccm N (19°, 764 mm).

$C_{14}H_{16}ON_2$ (228.14). Ber. N 12.28. Gef. N 12.37.

4) 1-(4-Nitro-phenyl)-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 15.3 g (4-Nitro-phenyl)-hydrazin in 100 ccm Dioxan werden mit 15.4 g Ester wie unter 1) kondensiert. Nach 12 Stdn. starke Krystallabscheidung. Es wurde aus Dioxan umkrystallisiert. Gelbe Blättchen, Schmp. 236°. Ausb. 90%.

3.264 mg Sbst.: 0.463 ccm N (24.5°, 761 mm).

$C_{13}H_{13}O_3N_3$ (259.13). Ber. N 16.22. Gef. N 16.30.

5) 1- β -Naphthyl-3,4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5): 15.8 g β -Naphthylphenylhydrazin in 200 ccm Dioxan werden mit 15.4 g Ester wie unter 1) kondensiert. Starke Krystallabscheidung. Umkrystallisation aus Dioxan. Hellbraune Prismen, Schmp. 180°. Ausb. 80%.

3.202 mg Sbst.: 0.291 ccm N (21.5°, 762 mm).

$C_{17}H_{16}ON_2$ (264.14). Ber. N 10.61. Gef. N 10.55.

6) Cyclohexanon-carbonsäureäthylester-2,4-dinitro-phenylhydrazon: 19.8 g (2,4-Dinitro-phenyl)-hydrazin in 400 ccm Dioxan werden mit 15.4 g Ester versetzt und 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels wird durch Verreiben mit Petroläther eine erste Krystallisation erzielt, dann aus Dioxan umkrystallisiert. Gelbe Plättchen, Schmp. 156°. Ausb. 60%.

4.782 mg Sbst.: 9.030 mg CO₂, 2.220 mg H₂O. — 3.221 mg Sbst.: 0.444 ccm N (20°, 754 mm).

$C_{15}H_{13}O_6N_4$ (350.17). Ber. C 51.40, H 5.18, N 16.00. Gef. C 51.52, H 5.20, N 15.94.

1.0 g Hydrazon wird 5 Stdn. bei 160° im Schmelzfluß gehalten, nach dem Erkalten Umkrystallisation aus Dioxan. Gelbe Nadeln, Schmp. 155°. Mischschmp. mit dem Hydrazon 156°.

7) 3.4-Cyclotetramethylen-4-brom-pyrazolon-(5): 13.6 g 3.4-Cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 50 ccm Eisessig gelöst und unter Rühren 16 g Brom in 50 ccm Eisessig zugetropft. Nach 1 Stde. wird in 300 ccm Eiswasser eingegossen, die Fällung mit Chloroform aufgenommen, säurefrei gewaschen und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird aus Toluol (mit 5% Äther) umkrystallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 133°. Ausb. 75%.

4.915 mg Sbst.: 7.015 mg CO₂, 1.810 mg H₂O. — 3.161 mg Sbst.: 0.355 ccm N (23.5°, 762 mm). — 15.522 mg Sbst.: 13.360 mg AgBr.

C₇H₉ON₂Br (217.00). Ber. C 38.71, H 4.18, N 12.91, Br 36.83.
Gef. „ 38.93, „ 4.12, „ 12.96, „ 36.64.

8) 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-4-brom-pyrazolon-(5): 21.4 g 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 100 ccm Eisessig wie unter 7) bromiert. Der Rückstand wird aus Methanol umkrystallisiert. Hellgelbe Prismen, Schmp. 85°. Ausb. 95%.

4.280 mg Sbst.: 8.380 mg CO₂, 1.770 mg H₂O. — 3.364 mg Sbst.: 0.286 ccm N (22.5°, 746 mm). — 10.061 mg Sbst.: 6.400 mg AgBr.

C₁₃H₁₃ON₂Br (293.03). Ber. C 53.24, H 4.47, N 9.56, Br 27.27.
Gef. „ 53.40, „ 4.63, „ 9.54, „ 27.09.

9) 1-*p*-Tolyl-3.4-cyclotetramethylen-4-brom-pyrazolon-(5): 22.8 g 1-*p*-Tolyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 400 ccm Eisessig wie unter 7) bromiert. Der Rückstand wird aus Alkohol umkrystallisiert. Tiefgelbe Prismen, Schmp. 94°. Ausb. 80%.

5.172 mg Sbst.: 10.395 mg CO₂, 2.280 mg H₂O. — 3.258 mg Sbst.: 0.248 ccm N (23.5°, 767 mm). — 16.151 mg Sbst.: 9.890 mg AgBr.

C₁₄H₁₅ON₂Br (307.05). Ber. C 54.71, H 4.92, N 9.12, Br 26.03.
Gef. „ 54.85, „ 4.93, „ 8.84, „ 26.06.

10) 4-Brom-2-methyl-1-phenyl-Δ^{8'}-tetrahydro-[benzo-1'.2':3.4-pyrazolon-(5)](II). 22.8 g 2-Methyl-1-phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 50 ccm Eisessig mit 16 g Brom unter Rühren versetzt. Aufarbeitung wie unter 7). Der Rückstand wird aus Methanol-Äther 1:2 umkrystallisiert. Farblose Prismen, Schmp. 138°. Ausb. 90%.

4.615 mg Sbst.: 9.275 mg CO₂, 2.040 mg H₂O. — 3.205 mg Sbst.: 0.256 ccm N (21.5°, 746 mm). — 13.404 mg Sbst.: 8.130 mg AgBr.

C₁₄H₁₅ON₂Br (307.05). Ber. C 54.71, H 4.92, N 9.12, Br 26.03.
Gef. „ 54.83, „ 4.95, „ 9.09, „ 25.83.

11) 3.4-Cyclotetramethylen-4-chlor-pyrazolon-(5): 13.6 g 3.4-Cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 100 ccm Eisessig gelöst und 7.1 g Chlor eingeleitet. Nach 1 Stde. wird mit Eiswasser zersetzt. Anschließend Aufarbeitung nach 7). Der Rückstand krystallisiert auf Anreiben mit Aceton durch und wird aus Petroläther umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 112°. Ausb. 60%.

4.946 mg Sbst.: 8.855 mg CO₂, 2.330 mg H₂O. — 2.609 mg Sbst.: 0.366 ccm N (25.5°, 764 mm). — 12.580 mg Sbst.: 10.360 mg AgCl.

C₇H₉ON₂Cl (172.54). Ber. C 48.68, H 5.26, N 16.24, Cl 20.55.
Gef. „ 48.86, „ 5.27, „ 16.13, „ 20.34.

12) 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-4-chlor-pyrazolon-(5): 21.4 g 1-Phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 100 ccm Eisessig wie unter 11) chloriert. Der Rückstand wird aus 90-proz. Methanol umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 70°. Ausb. 90%.

4.989 mg Sbst.: 11.545 mg CO₂, 2.350 mg H₂O. — 2.247 mg Sbst.: 0.221 ccm N (26.5°, 750 mm). — 16.210 mg Sbst.: 9.330 mg AgCl.

C₁₃H₁₃ON₂Cl (248.57). Ber. C 62.76, H 5.27, N 11.27, Cl 14.26.

Gef. „ 63.13, „ 5.27, „ 11.07, „ 14.23.

13) 2-Methyl-1-phenyl-3.4-cyclotetramethylen-3.4-dichlor-pyrazolon-(5): 22.8 g 2-Methyl-1-phenyl-3.4-cyclotetramethylen-pyrazolon-(5) werden in 100 ccm Chloroform gelöst, 7.1 g Chlor eingeleitet und die Lösung zur Trockne gebracht. Beim Verreiben mit Aceton krystallisiert die Masse durch und wird dann aus Alkohol-Äther 1:5 umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 183° unter Zersetzung. Ausb. 60%.

5.013 mg Sbst.: 10.425 mg CO₂, 2.450 mg H₂O. — 3.239 mg Sbst.: 0.262 ccm N (24°, 762 mm). — 9.811 mg Sbst.: 9.060 mg AgCl.

C₁₄H₁₆ON₂Cl₂ (299.06). Ber. C 56.18, H 5.39, N 9.37, Cl 23.71.

Gef. „ 56.73, „ 5.49, „ 9.32, „ 22.82.

Die Analysenzahlen stimmen nicht sehr gut, zeigen jedoch, daß das Dichlorprodukt vorliegt. Es ist sehr unbeständig, durch Lösungsmittel wird Chlorwasserstoff abgespalten, aber leider so unvollständig, daß bisher noch kein reines Monochlor-Produkt entstanden ist.

14) Verbindung C₂₆H₂₆O₂N₄: 5 g Brom-Substitutionsprodukt nach 8) werden in 100 ccm Methanol gelöst, mit 5 ccm 10-proz. Ammoniak (oder der entsprechenden Menge Diäthylamin) versetzt, 2 Stdn. am Rückflußkühler gekocht und nach dem Erkalten die abgeschiedenen Krystalle abgesogen. Die Mutterlauge liefert beim Eindampfen, Aufnehmen in Chloroform und Abtrennen des gebildeten Ammoniumbromids einen bromhaltigen zähen Sirup, der jeder Weiterbehandlung widersteht. Die Krystalle müssen mehrfach (zur Analyse etwa 10-mal) aus Methanol umkrystallisiert werden. Farblose Prismen, Schmp. 174° unter Zersetzung. Sehr schwer löslich in Methanol. Ausb. 20—25%.

5.232 mg Sbst.: 14.035 mg CO₂, 2.860 mg H₂O. — 2.965 mg Sbst.: 0.340 ccm N (22°, 750 mm). — 0.223 mg, 0.281 mg Sbst.: 3.136 mg, 4.698 mg Campher, 8.6°, 7.2° Δ.

C₂₆H₂₆O₂N₄ (426.24). Ber. C 73.20, H 6.15, N 13.15, Mol.-Gew. 426.

Gef. „ 73.16, „ 6.12, „ 13.10, „ 331 u. 333.

31 g Cyclohexanon-carbonsäureäthylester werden unter Eiskühlung mit 32 g Brom versetzt. Das Reaktionsprodukt wird 2-mal destilliert (Sdp.₇₆₀ 180—220°), in Äther aufgenommen, säurefrei gewaschen, die Lösung eingedampft und wieder destilliert (Sdp.₇₆₀ 220°). Ausb. 30%.

15.2 g dieses Cyclohexanon-carbonsäureäthylesters werden mit 10.8 g Phenylhydrazin in 100 ccm Alkohol versetzt. Starke Wärmentwicklung. Beim Eindampfen hinterbleibt ein tiefbrauner Sirup, der beim Verreiben mit Methanol und Äther Krystalle abscheidet, die sich aus Methanol umkrystallisieren lassen. Schmp. 173° unt. Zers., Mischschmp. mit Verb. C₂₆H₂₆O₂N₄ 174° unt. Zers. Ausb. bis zu 20%.