

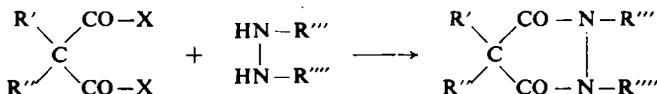
GÜNTHER HALLMANN, INGO RINGHARDTZ und ULF FISCHER
NEUE SYNTHESSEN VON PYRAZOLIDIN- UND HEXAHYDRO-
PYRIDAZIN-DERIVATEN

Aus dem Organisch-Chemischen Entwicklungslaboratorium der Firma
BYK-GULDEN Lomberg, Chemische Fabrik GmbH., Konstanz

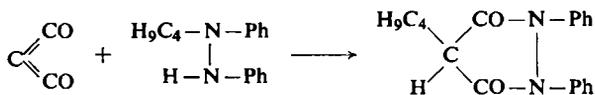
(Eingegangen am 25. Januar 1957)

Die Kondensation von Carbonsäure-*N,N'*-diphenylhydraziden mit Kohlen-säureester bzw. Trithiokohlensäureester führt zu 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo- bzw. 1.2-Diphenyl-3-thion-5-oxo-pyrazolidin-Derivaten. Diese Reaktion kann auch in zwei Stufen erfolgen, indem man zunächst mit Chlorameisensäureester die entsprechenden *N*-Carbäthoxy-Verbindungen darstellt und anschließend eine intramolekulare Esterkondensation durchführt. Bei analoger Kondensation mit Oxalsäurediester werden die entsprechenden 1.2-Diphenyl-3.4.6-trioxo-hexahydropyridazin-Derivate erhalten.

Zu den ältesten Dioxopyrazolidin-Synthesen gehört die von E. FISCHER und F. PASSMORE¹⁾ beschriebene Darstellung des 1-Phenyl-3.5-dioxo-pyrazolidins aus Malonsäure und Phenylhydrazin. Seitdem ist eine große Anzahl von Derivaten des cyclischen Malonsäurehydrazids, ausgehend von Malonsäure-Derivaten und Hydrazinen bzw. deren Substitutionsprodukten, dargestellt worden²⁾:



Eine neue Methode zur Darstellung von 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin-Derivaten aus Kohlen-suboxyd und di- bzw. trisubstituierten Hydrazinen hat J. M. QUINTILLA³⁾ beschrieben:



Im folgenden wird über einen neuen Darstellungsweg für diese heterocyclischen Verbindungen berichtet.

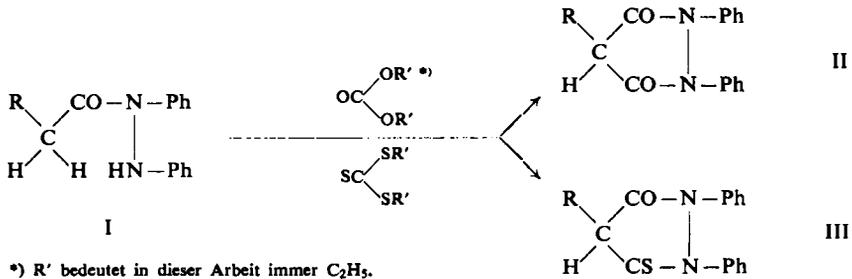
Carbonsäure-*N,N'*-diphenylhydrazide (I), die leicht und mit sehr guten Ausbeuten aus Hydrazobenzol und den entsprechenden Carbonsäurechloriden hergestellt werden können, lassen sich mit Kohlen-säure-diäthylester in Gegenwart eines alkalisch reagierenden Kondensationsmittels wie Natriumamid und Natriumhydrid direkt zu den 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin-Derivaten (II) umsetzen.

¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **22**, 2734 [1889].

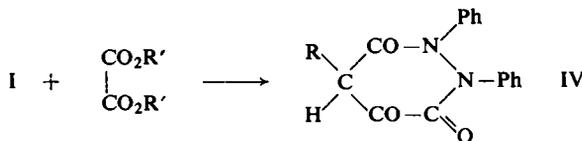
²⁾ Ausführliche Literaturhinweise siehe J. BÜCHI und Mitarbb., Helv. chim. Acta **36**, 75 [1953].

³⁾ Span. Pat. 211285 [1953]; C. A. **49**, 14812 f [1955].

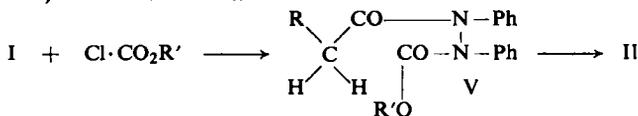
Verwendet man bei der Kondensation Trithiokohlensäurediester an Stelle des Kohlensäure-diäthylesters, so entstehen die entsprechenden 1.2-Diphenyl-3-thion-5-oxo-pyrazolidin-Verbindungen (III). In analoger Weise erfolgt bei der Konden-



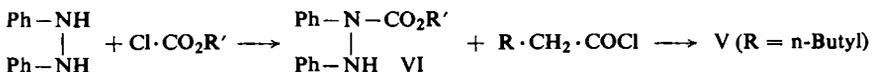
sation der Carbonsäurehydrazide mit Oxalsäure-diäthylester Ringschluß zu den entsprechenden 1.2-Diphenyl-3.4.6-trioxo-hexahydropyridazin-Derivaten (IV).



Bei der Umsetzung der Carbonsäurehydrazide mit Kohlensäureestern reagiert die zunächst gebildete *N*-Carbäthoxygruppe unter Esterkondensation mit der α -ständigen Methylengruppe des Carbonsäureanteils. Dabei werden insgesamt 2 Moll. Alkohol frei. Diese Reaktion läßt sich auch in zwei Stufen durchführen. Zu diesem Zweck erhitzt man die Carbonsäurehydrazide mehrere Stunden in überschüssigem Chlorameisensäure-äthylester. Die dabei in nahezu quantitativer Ausbeute gebildeten *N*-Carbäthoxy-Verbindungen (V) stellen zum Teil im Hochvakuum destillierbare, schwach gelb gefärbte Öle dar. Ihre Reinigung durch Hochvakuum-Destillation oder Umkristallisieren ist für den Ringschluß zu den 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidin-Verbindungen, der sich unter den Bedingungen einer intramolekularen Esterkondensation vollzieht, nicht erforderlich.



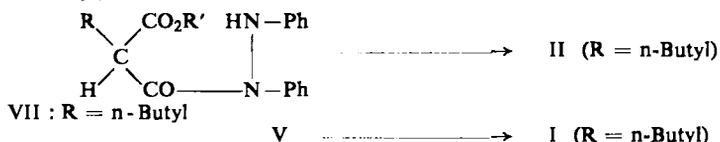
N-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenyl-*n*-capronsäure-hydrazid (V, R = *n*-Butyl) wurde auch auf dem umgekehrten Wege über *N*-Carbäthoxy-hydrazobenzol (VI) dargestellt.



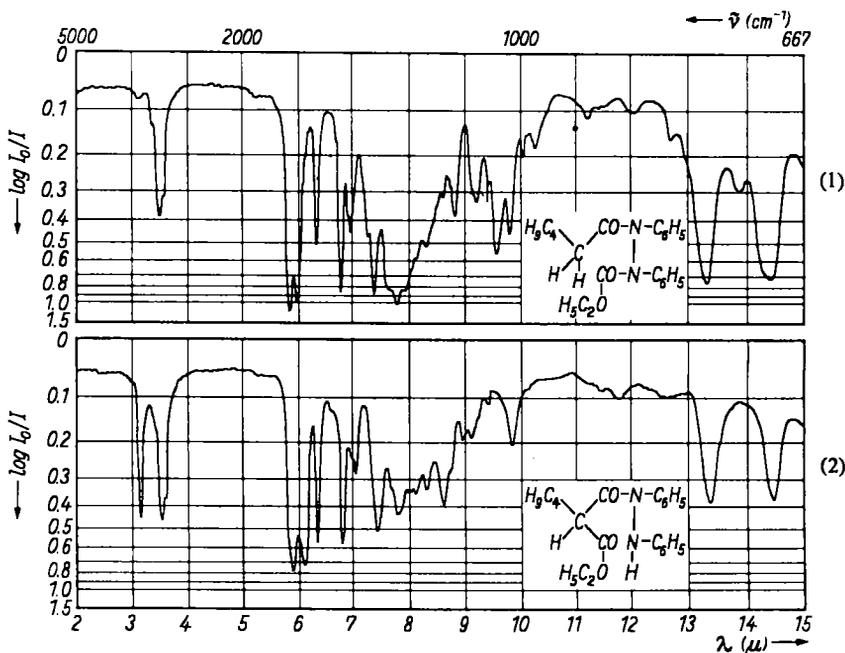
Um den Konstitutionsbeweis für V (R = *n*-Butyl) führen zu können, haben wir dessen isomere Verbindung *n*-Butylmalonsäure-äthylester-*N,N'*-diphenylhydrazid (VII), die bereits in einer Patentschrift⁴⁾ erwähnt worden ist, dargestellt. Diese stellt

⁴⁾ GEIGY AG. (Erf. H. STENZL), Dtsch. Bundes-Pat. 814 150 [1951]; C. 1952, 896.

ebenfalls ein gelbes, im Hochvakuum unter geringer Zersetzung destillierbares Öl dar, das bisher nicht kristallin erhalten werden konnte. Für den Konstitutionsbeweis wurden die beiden isomeren Hydrazide (V und VII) mittels alkoholischer Kalilauge verseift. Während bei der Aufarbeitung des Verseifungsproduktes von V unter Kohlendioxyd-Entwicklung das *n*-Capronsäure-*N,N'*-diphenylhydrazid (I, R = *n*-Butyl) entstand, bildete sich aus dem *n*-Butylmalonsäure-äthylester-*N,N'*-diphenylhydrazid (VII) unter den gleichen Bedingungen 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-*n*-butyl-pyrazolidin (II, R = *n*-Butyl).



Ein Vergleich der Infrarot-Spektren beider isomerer Hydrazide (V + VII) (siehe d. Abbild.) zeigt in Übereinstimmung mit der chemischen Beweisführung, daß im Spektrum der *N*-Carbäthoxy-Verbindung (V) eine *N*-H-Valenzschwingungsbande fehlt, während diese beim Malonsäureester-Derivat (VII) bei 3.11 μ vorhanden ist.



IR-Spektren von *N*-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenyl-*n*-capronsäure-hydrazid (1) und *n*-Butylmalonsäure-äthylester-*N,N'*-diphenylhydrazid (2)

Herrn Prof. Dr. A. BUTENANDT, München, und Herrn Prof. Dr. G. WITTIG, Heidelberg, möchten wir an dieser Stelle für das Interesse danken, das sie für die vorliegende Arbeit zeigten. Herrn Dr. E. BIEKERT, München, danken wir für die Anfertigung und Deutung der Infrarot-Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Sämtliche Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Infrarot-Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden IR-Spektrophotometer PERKIN-ELMER, Modell 21, im festen Zustand, gepreßt in Kaliumbromid, aufgenommen.

n-Capronsäure-*N,N'*-diphenylhydrazid (I, *R* = *n*-Butyl): Eine Lösung von 920 g (5 Mol) Hydrazobenzol in 5.5 kg Benzol wird nach Zugabe von 2.8 kg 12-proz. Natronlauge unter Rühren und Wasserkühlung mit 0.7 kg (5.2 Mol) *n*-Capronsäurechlorid versetzt. Gegen Ende der Reaktion fällt *n*-Capronsäure-*N,N'*-diphenylhydrazid aus, das abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Durch Einengen des benzolischen Filtrats werden weitere Mengen Säurehydrazid gewonnen. Nach Umkristallisation aus Äthanol und Waschen mit Petroläther beträgt die Ausb. 1.3 kg (92% d. Th.). Farblose Blättchen; Schmp. 121–122°.

$C_{18}H_{22}ON_2$ (282.4) Ber. C 76.56 H 7.85 N 9.92 Gef. C 76.52 H 7.84 N 9.72

IR-Spektrum: Hauptbanden 3.13, 6.10, 13.55, 14.45 μ .

Über weitere analog dargestellte Carbonsäure-*N,N'*-diphenylhydrazide (I) vgl. Tab. 1.

Tab. 1. Carbonsäure-*N,N'*-diphenylhydrazide (I)

R	Schmp.	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
H ₂ C:CH·CH ₂ —	112–113°	C ₁₇ H ₁₈ ON ₂	266.3	76.66	6.81	10.52	76.60	6.84	10.47
H ₃ C·CH ₂ ·CH ₂ —	141–142°	C ₁₇ H ₂₀ ON ₂	268.3	76.08	7.52	10.44	76.14	7.65	10.42
(CH ₂) ₅ CH—*	131–132°	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂	308.4	77.88	7.84	9.08	78.23	7.96	8.99
C ₆ H ₅ —	167–168°	C ₂₀ H ₁₈ ON ₂	302.4	79.44	6.00	9.27	79.70	6.23	8.78
C ₆ H ₅ ·CH ₂ —	151–152°	C ₂₁ H ₂₀ ON ₂	316.4	79.72	6.37	8.86	79.38	6.37	9.12

*) Cyclohexyl.

N-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenyl-*n*-capronsäure-hydrazid (V, *R* = *n*-Butyl): Man erhitzt eine Lösung von 1.3 kg (4.6 Mol) I (*R* = *n*-Butyl) in 2.5 kg Chlorameisensäure-äthylester etwa 5 Stdn. im Ölbad von 120° unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß, destilliert dann den überschüss. Chlorameisensäureester, zuletzt i. Vak., ab und befreit das zurückbleibende *N*-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenyl-*n*-capronsäure-hydrazid von Säure- und Ester-Resten durch Zugabe von 0.5 kg Benzol und erneutes Abdestillieren. Es stellt ein schwach gelb gefärbtes Öl dar, das für die folgende Kondensation im Reaktionskolben verbleibt.

Sdp._{0.001} 111°; Ausb. 1.6 kg (98% d. Th.).

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354.4) Ber. C 71.15 H 7.39 N 7.91 Gef. C 71.23 H 7.42 N 8.05

IR-Spektrum (Subst. rein): Hauptbanden 3.50, 5.83, 5.97, 13.30, 14.45 μ .

Über weitere analog dargestellte *N*-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenylhydrazide (V) vgl. Tab. 2.

Tab. 2. *N*-Carbäthoxy-*N,N'*-diphenylhydrazide (V)

R	Schmp. bzw. Sdp.	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Ber.			Gef.		
				C	H	N	C	H	N
H ₂ C:CH·CH ₂ —	Sdp. _{0.005} 125–127° Schmp. 66–67°	C ₂₀ H ₂₂ O ₃ N ₂	338.4	70.98	6.55	8.28	70.78	6.51	8.55
H ₃ C·CH ₂ ·CH ₂ —	Sdp. _{0.001} 116°	C ₂₀ H ₂₄ O ₃ N ₂	340.4	70.56	7.11	8.23	70.63	7.11	8.50
(CH ₂) ₅ CH—	Sdp. _{0.0005} 120°	C ₂₃ H ₂₈ O ₃ N ₂	380.5	72.60	7.42	7.36	72.93	7.56	7.62
C ₆ H ₅ —	Schmp. 77–78°	C ₂₃ H ₂₂ O ₃ N ₂	374.4	73.77	5.92	7.48	73.78	5.88	7.65
C ₆ H ₅ ·CH ₂ —	Schmp. 116–117°	C ₂₄ H ₂₄ O ₃ N ₂	388.5	74.20	6.23	7.21	74.46	6.34	7.45

1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin (II, R = n-Butyl): a) Die im Reaktionskolben verbliebenen 1.6 kg (4.5 Mol) *V, R = n-Butyl*, werden in 6 kg Benzol gelöst und mit 170 g (ca. 7 Mol) *Natriumhydrid* (in 50-proz. Ölsuspension) in einem Ölbad von 100–120° 12 Std. erhitzt. Hierbei fällt unter Entwicklung von Wasserstoff das Natriumsalz des 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidins aus. Anschließend werden ca. 3–4 kg Benzol durch Destillation entfernt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird mit etwas Alkohol versetzt, um über-schüss. Natriumhydrid zu zersetzen, und dann in Wasser aufgenommen. Nach Entfärbung der wäßr. Phase mit Tierkohle säuert man bis p_H 3 an. Die hierbei ausfallende *Verb. II (R = n-Butyl)* wird abgesaugt, zerrieben, mit Wasser gewaschen, aus Äthanol umkristallisiert und mit Petroläther gewaschen. Ausb. etwa 850 g (62% d. Th.); farblose Nadeln, Schmp. 105°⁴).

IR-Spektrum: Hauptbanden 3.50, 5.73, 5.85, 7.75, 13.27, 14.23, 14.44 μ .

b) 564 g (2 Mol) *I (R = n-Butyl)* werden in eine Mischung von 1.5 kg Benzol und 350 g (3 Mol) *Kohlensäure-diäthylester* eingetragen und nach Zugabe von 117 g (3 Mol) *Natriumamid* wie unter a) kondensiert. Nach analoger Aufarbeitung erhält man 350 g *1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin* (60% d. Th.).

Die Darstellung der Pyrazolidin-Derivate (II) der Tab. 3 ebenso wie die der 3-Thion-pyrazolidine erfolgt analog nach a) bzw. b). Für die Kondensation von *Phenyllessigsäure-N,N'-diphenylhydrazid* mit *Kohlensäure-diäthyl-ester* nach b) kann Natriumäthylat als Kondensationsmittel und Äthanol als Lösungsmittel verwendet werden. Die Ausb. beträgt hierbei 75–80% d. Th.

Tab. 3. 1.2-Diphenyl-3.5-dioxo-pyrazolidine (II)

R	H ₂ C:CH·CH ₂ —	H ₃ C·CH ₂ ·CH ₂ —	(CH ₂) ₅ CH—	C ₆ H ₅ —	C ₆ H ₅ ·CH ₂ —
Schmp.	134–135° ⁴⁾	108–109° ⁵⁾	178–179° ⁶⁾	181–183° ⁷⁾	137–138° ⁸⁾

1.2-Diphenyl-3-thion-5-oxo-4-n-butyl-pyrazolidin (III, R = n-Butyl): Schmp. 114–115°.

C₁₉H₂₀ON₂S (324.4) Ber. C 70.33 H 6.21 N 8.64 S 9.88

Gef. C 70.33 H 6.28 N 8.85 S 10.04

IR-Spektrum: Hauptbanden 3.50, 6.30, 6.55, 6.72, 7.36, 7.09, 13.25, 14.46 μ .

1.2.4-Triphenyl-3-thion-5-oxo-pyrazolidin (III, R = C₆H₅): Farblose, sechseckige Kristalle aus Chloroform-Äther, Schmp. 136–138° (A). Aus Benzol kristallisiert die Verbindung mit 1 Mol. Benzol vom Doppel-Schmp. 95–96/ 136–138° (B).

(A) C₂₁H₁₆ON₂S (344.4) Ber. C 73.23 H 4.68 N 8.13 S 9.31

Gef. C 73.08 H 4.75 N 8.13 S 9.24

IR-Spektrum: Hauptbanden 6.02, 6.72, 7.75, 13.32, 14.43 μ .

(B) C₂₁H₁₆ON₂S·C₆H₆ (421.5) Ber. C 76.93 H 5.02 N 6.22 S 7.61

Gef. C 76.66 H 5.56 N 6.73 S 7.64

N-Carbäthoxy-hydrazobenzol (VI): Man versetzt die Lösung von 52 g (0.315 Mol) *Hydrazobenzol* in 250 ccm Chloroform nach Zugabe von 67 g (0.34 Mol) Pyridin unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit insgesamt 34 g (0.315 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* und

5) GEIGY AG., Schweiz. Pat. 269 983 [1950]; C. 1951 II, 103.

6) GEIGY AG., Schweiz. Pat. 269 987 [1950]; C. 1951 II, 103.

7) KNOLL AG., Engl. Pat. 732 820 [1953].

8) GEIGY AG., Schweiz. Zus.-Pat. 269 986 [1950]; C. 1951 II, 103.

arbeitet nach 3 stdg. Stehenlassen bei ca. 20° wie üblich auf. VI kommt aus Benzol-Petrol-äther in farblosen Blättchen vom Schmp. 70–71°. Ausb. 67 g (81% d. Th.).

$C_{15}H_{16}O_2N_2$ (256.3) Ber. C 70.26 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.21 H 6.20 N 10.87

IR-Spektrum: Hauptbanden 3.10, 5.90, 13.37, 14.50 μ .

N-Carbäthoxy-N,N'-diphenyl-n-capronsäure-hydrazid (V, R = n-Butyl): Man versetzt die Lösung von 26 g (0.1 Mol) VI in ca. 100 ccm Chloroform nach Zugabe von 9 g (0.11 Mol) Pyridin unter Schütteln und Wasserkühlung mit 13.5 g (0.1 Mol) *n-Capronsäurechlorid* und erhitzt. Die abgekühlte Chloroformlösung wird 3 mal mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Es bleibt ein gelb gefärbtes Öl zurück, welches mit der oben beschriebenen Verbindung identisch ist.

n-Butylmalonsäure-äthylester-N,N'-diphenylhydrazid (VII): Eine Lösung von 18.8 g (0.1 Mol) *n-Butylmalonsäure-monoäthylester* in ca. 50 ccm Benzol wird mit 18 g (0.15 Mol) Thionylchlorid 30 Min. auf 60° erwärmt. Nach dem Entfernen des überschüss. Thionylchlorids und Benzols bei 30° i. Vak. wird das zurückbleibende *n-Butylmalonsäure-äthylesterchlorid* in 50 ccm Benzol gelöst und in eine Lösung von 18.4 g (0.1 Mol) *Hydrazobenzol* und 11 g (0.11 Mol) Triäthylamin langsam unter Schütteln eingetragen. Es werden 25 g eines schwach rot gefärbten öligen Produktes erhalten. Sdp._{0.001} 161° (teilw. Zers.), Ausb. 70% d. Th.

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ (354.4) Ber. C 71.15 H 7.39 N 7.91 Gef. C 70.85 H 7.22 N 7.76

IR-Spektrum (Subst. rein): Hauptbanden 3.10, 3.48, 5.83, 6.05, 6.28, 6.75, 7.37, 7.75, 8.56, 9.78, 13.35, 14.48 μ .

Verseifung von N-Carbäthoxy-N,N'-diphenyl-n-capronsäure-hydrazid (V): 7 g (0.02 Mol) V werden durch 12 stdg. Einwirkung von 25 ccm 2 n alkohol. KOH bei 20° verseift. Die alkoholische Lösung wird mit Wasser verdünnt und mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, wobei unter CO₂-Entwicklung ein teilweise öliges Produkt ausfällt. Nach Umkristallisation aus Alkohol werden farblose Blättchen vom Schmp. 121–122° erhalten, welche mit I (*R = n-Butyl*) identisch sind.

Verseifung von n-Butylmalonsäure-äthylester-N,N'-diphenylhydrazid (VII): 7 g (0.02 Mol) VII werden wie oben verseift. Beim Ansäuern fällt ein öliges Produkt aus, welches, aus Alkohol umkristallisiert, mit II (*R = n-Butyl*) identisch ist.

1,2-Diphenyl-3,4,6-trioxo-5-n-butyl-hexahydropyridazin (IV, R = n-Butyl): Die Kondensation von 141 g (0.5 Mol) *n-Capronsäure-N,N'-diphenylhydrazid (I, R = n-Butyl)* mit 146 g (1 Mol) *Oxalsäure-diäthylester* in alkohol. Natriumäthylat-Lösung (hergestellt aus 11.5 g (0.5 Mol) Natrium und 200 ccm Äthanol) wird in üblicher Weise durchgeführt. Nach Umkristallisation aus Benzol werden 100 g IV (*R = n-Butyl*) in farblosen Prismen erhalten. Schmp. 134°. Ausb. 60% d. Th.

$C_{20}H_{20}O_3N_2$ (336.4) Ber. C 71.42 H 5.99 N 8.33 Gef. C 71.56 H 5.94 N 8.52

1,2,5-Triphenyl-3,4,6-trioxo-hexahydropyridazin (IV, R = C₆H₅) wird analog dargestellt. Umkristallisation aus Alkohol oder Benzol. Schmp. 217–218°; Ausb. 60% d. Th.

$C_{22}H_{16}O_3N_2$ (356.4) Ber. C 74.14 H 4.54 N 7.86 Gef. C 74.21 H 4.48 N 7.99

IR-Spektrum: Hauptbanden 3.40, 6.15, 6.25, 6.34, 6.76, 7.47, 13.29, 13.70, 14.55 μ .