

221. Pyrazolidin-3,5-dione aus basischen Hydrazinen

Untersuchungen über synthetische Arzneimittel,

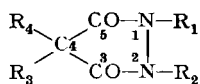
4. Mitteilung¹⁾

von A. Ebnöther, E. Jucker, E. Rissi, R. Steiner, R. Süess und A. Vogel

(20. VIII. 59)

In den letzten Jahren ist das Gebiet der Pyrazolidin-3,5-dione sowohl chemisch als auch pharmakologisch und klinisch eingehend bearbeitet worden. Die meisten Vertreter dieser Substanzgruppe leiten sich vom Hydrazobenzol oder Phenylhydrazin ab und besitzen in 4-Stellung nur einen Substituenten (z. B. Phenylbutazon I). Da für die Therapie vielfach Produkte mit guter Wasserlöslichkeit in Frage kommen, schien es uns interessant, Pyrazolidin-3,5-dione mit einem basischen Rest an einem Stickstoffatom zu synthetisieren. Von solchen Verbindungen war zu erwarten, dass sie sich mit annähernd neutraler Reaktion gut in Wasser lösen oder leicht lösliche Salze bilden würden.

Pyrazolidin-3,5-dione mit basischen Resten an C-4 sind schon bekannt²⁾. Sie entstehen durch Kondensation von mit basischen Resten substituierten Malonestern mit Hydrazinen oder durch Alkylierung von in Stellung 4 mono- oder unsubstituierten Pyrazolidin-3,5-dionen mit Aminoalkylhalogeniden. BÜCHI und Mitarbeiter³⁾ haben auch schon zwei Pyrazolidin-3,5-dione beschrieben, die basische Reste in Stellung 1 tragen, nämlich die Verbindungen II und III. Sie wurden erhalten durch Alkylierung der entsprechenden Pyrazolidin-3,5-dione mit Diäthylamino- bzw. Dimethylamino-äthylchlorid. Diese Methode eignet sich jedoch nur zur Synthese von in 4-Stellung disubstituierten Pyrazolidin-3,5-dionen, da andernfalls die Methylengruppe zuerst alkyliert wird.

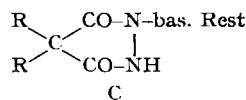
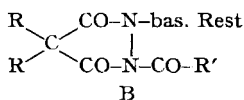
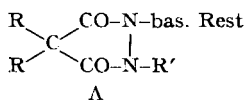


I $\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{Butyl}$
Phenylbutazon

II $\text{R}_1 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{C}_2\text{H}_5$

III $\text{R}_1 = (\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$; $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$;
 $\text{R}_3 = \text{Butyl}$; $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$

Wir benutzten für unsere Synthesen basisch substituierte Hydrazine, deren Herstellung wir kürzlich beschrieben haben⁴⁾. Sie lieferten bei der Kondensation mit reaktionsfähigen Malonsäurederivaten Pyrazolidin-3,5-dione, und zwar die Typen A–F.

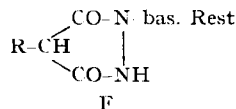
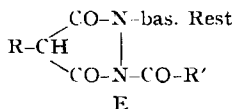
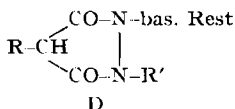


¹⁾ 3. Mitteilung: *Helv.* **42**, 1201 (1959).

²⁾ DDR Pat. 11 034; 11 071; 11 084.

³⁾ J. BÜCHI, J. AMMANN, R. LIEBERHERR & E. EICHENBERGER, *Helv.* **36**, 75 (1953).

⁴⁾ A. EBNÖTHER, E. JUCKER, A. LINDENMANN, E. RISSI, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, *Helv.* **42**, 533 (1959).



Es ist bekannt, dass vollständig substituierte Pyrazolidin-3,5-dione aus Malonestern und Hydrazinen nicht erhalten werden können³⁾. Wir stellten daher Verbindungen vom Typ A und B aus disubstituierten Malonyldichloriden und 1,2-disubstituierten Hydrazinen in Gegenwart von zwei Äquivalenten Triäthylamin her. Als Lösungsmittel verwendeten wir meistens Chloroform oder Tetrahydro-furan. Die Ausbeuten sind dann sehr gut.

Bei der Kondensation von disubstituierten Malonylchloriden mit monosubstituierten basischen Hydrazinen entstanden Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ C nur in Ausbeuten von höchstens 20%. Daneben bildeten sich Dihydraside, Azetidin-2,4-dione⁵⁾ und harzartige Produkte. Auch das sonst für die Herstellung von Pyrazolidin-3,5-dionen übliche Verfahren⁶⁾, die Kondensation von Malonestern mit Hydrazinen in Gegenwart von Alkalialkoholat, gab in diesem Fall nur sehr schlechte Resultate. Mit ausgezeichneten Ausbeuten konnten aber Verbindungen vom Typ C aus solchen vom Typ B hergestellt werden. Aus den 2-Acetyl-Verbindungen liess sich die Acetylgruppe leicht hydrolytisch, alkoholytisch, z. B. durch längeres Kochen einer alkoholischen Lösung, oder aminolytisch abspalten. Am bequemsten liess sich die Entacylierung mit Diäthylamin in Äther ausführen. In exothermer Reaktion und praktisch quantitativ bildeten sich dabei Diäthylacetamid und die entsprechenden Pyrazolidin-3,5-dione, die in vielen Fällen rein auskristallisierten. Da Verbindungen vom Typ C sowohl Basen als auch Säuren sind, wurden in einigen wenigen Fällen die Diäthylaminsalze erhalten, die aber schon beim gelinden Erwärmen im Vakuum die flüchtige Base verloren.

Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ D und E liessen sich mit befriedigenden Ausbeuten aus monosubstituierten Malonyldichloriden und 1,2-disubstituierten basischen Hydrazinen in Gegenwart von Triäthylamin herstellen. Man arbeitet am besten in Tetrahydro-furan oder Trichloräthylen, worin das entstehende Triäthylamin-hydrochlorid unlöslich ist und am Schluss abfiltriert werden kann.

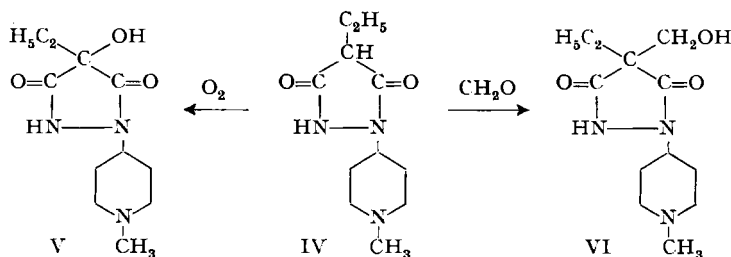
Einfacher lassen sich Verbindungen vom Typ D aus monosubstituierten Malonestern oder -amiden herstellen. Es ist dabei nicht nötig, ein alkalisches Kondensationsmittel zuzusetzen. Beim Erwärmen der Ester mit den Hydrazinen auf 150–220° destilliert langsam aus dem Reaktionsgemisch Alkohol ab, und man erhält direkt die Pyrazolidin-3,5-dione in Ausbeuten von 40–75%. Dieses Verfahren ist auch die beste Methode zur Synthese der Verbindungen vom Typ F. Verbindungen vom Typ E lassen sich so nicht herstellen. Die Acylgruppe wird bei den hohen Temperaturen mit dem entstehenden Alkohol als Ester abgespalten; es werden dann Verbindungen vom Typ F isoliert.

Die 4-Stellung in den Pyrazolidin-3,5-dionen vom Typ F ist sehr reaktionsfähig. So wird z. B. in 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')] -4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dion (IV) schon

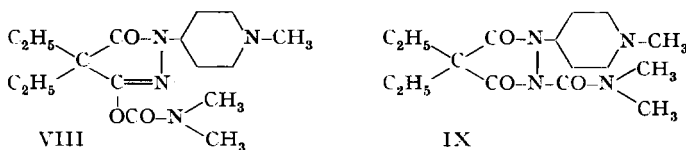
⁵⁾ A. EBNÖTHER, E. JUCKER, E. RISSI, J. RUTSCHMANN, E. SCHREIER, R. STEINER, R. SÜESS & A. VOGEL, *Helv.* **42**, 918 (1959).

⁶⁾ M. CONRAD & A. JOST, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 2282 (1906).

beim Kochen mit wässrigem Methanol, besonders wenn ein Luftstrom durch die Lösung geleitet wird, eine Hydroxylgruppe eingeführt. Auch Formaldehyd lagert sich leicht an. Auf Grund der IR.-Spektren und in Analogie zu 1-Phenylpyrazolidin-3,5-dionen⁷⁾ und zum Phenylbutazon⁸⁾⁹⁾ wird angenommen, dass dabei die 4-Hydroxy- bzw. 4-Hydroxymethyl-Verbindungen (V bzw. VI) entstehen.



Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ C geben bei der Umsetzung mit Säurechloriden O-Acylverbindungen. So entsteht z. B. aus 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')] 4,4-diäthylpyrazolidin-3,5-dion (VII) und Dimethylcarbamoylchlorid der Dimethylcarbaminsäureester VIII. Er unterscheidet sich deutlich von der isomeren Verbindung IX, die aus Diäthylmalonyldichlorid und 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')] 4,4-dimethyl-semicarbazid hergestellt wurde.



Für die Konstitution beweisend sind die IR.-Spektren. Während IX drei Carbonylbanden bei 1715, 1725 und 1770 cm^{-1} aufweist (Fig. 1), zeigt VIII neben zwei Carbonylbanden bei 1715 und 1755 cm^{-1} noch eine Bande bei 1620 cm^{-1} (Fig. 2), die der C=N-Gruppierung zugeordnet werden muss.

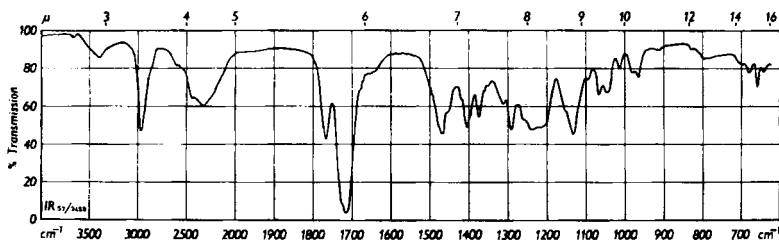


Fig. 1. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')] 2-dimethylcarbamoyl-4,4-diäthylpyrazolidin-3,5-dionhydrochlorid in Chloroform (IX·HCl)

⁷⁾ S. VEIBEL, S. LINKOLTER & P. SØRENSEN, *Scand. chem. Acta* **12**, 1359 (1958).

⁸⁾ V. N. SOKOLOVA & O. J. MAGIDSON, *Ž. obšč. Chim.* **26**, 604 (1956).

⁹⁾ C. FRANCHI, *Farmaco* **11**, 819 (1956).

Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ C, D, E und F lösen sich in Wasser mit annähernd neutraler Reaktion (siehe Tab. 1). Sie lassen sich sowohl mit Säuren als auch mit Laugen potentiometrisch titrieren. Wie die pK-Werte zeigen, handelt es sich dabei

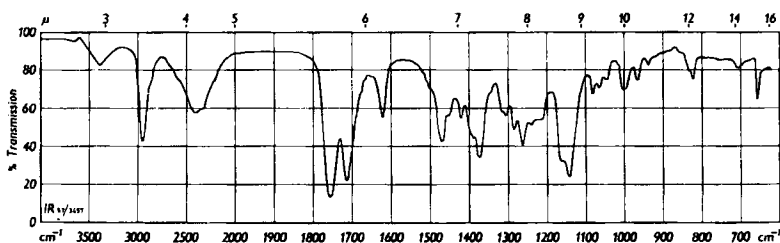
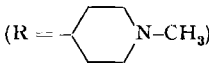
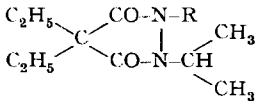
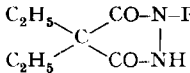
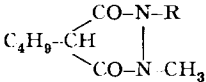
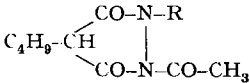
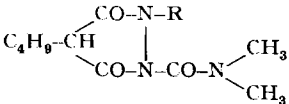
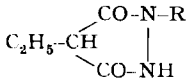


Fig. 2. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-3-dimethylcarbamoyloxy-4,4-dialhyl-pyrazolin-5-on-hydrochlorid in Chloroform (VIII·HCl)

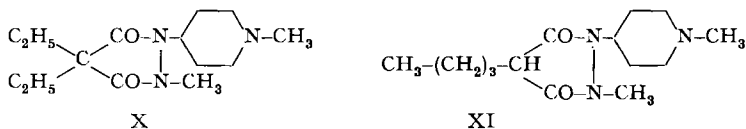
zum Teil um starke Säuren. Schon diese Befunde, die durch die noch zu besprechenden UV.-Spektren ergänzt werden, zeigen, dass die Verbindungen der Typen C-F in wässriger Lösung als Zwitterionen vorliegen.

Tabelle 1. pK-Werte einiger Pyrazolidin-3,5-dione

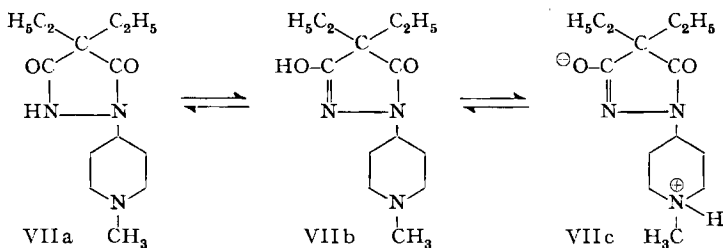
Formel (R = )	pK ₁ c = 0,01–0,015 molar	pK ₂	pH einer 10-proz. wässrigen Lösung
		8,0	
	4,3	8,85	6,6
	5,1	9,23	7,1
	ca. 2,75		5,1
	2,75	8,93	
	4,53	8,98	6,1

Mit Hilfe der UV.- und IR.-Spektren war es möglich, die Tautomerieverhältnisse genauer zu verfolgen.

Über die Verhältnisse in wässriger Lösung orientieren die UV.-Spektren. Es ist bekannt, dass Amide, ihre Iminolformen und die entsprechenden Iminoäther ähnliche UV.-Spektren besitzen¹⁰). Es sind daher auch keine grossen Unterschiede zwischen den Spektren des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dions (X), das nur in der Dicarboxylform vorkommen kann, und des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-3-dimethylcarbamoyloxy-4,4-diäthyl-pyrazolin-5-ons (VIII), das der



Dimethylcarbaminsäureester der Iminolform des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dions (VII) ist, zu beobachten (Fig. 3). Ganz ähnlich absorbiert nun auch VII in saurer Lösung; in Wasser und in verd. Natronlauge ist aber das Maximum um 15 m μ nach längeren Wellen verschoben. Da in alkalischer Lösung



sicher das Iminolat-Ion gebildet wird, das Spektrum der neutralen wässrigen Lösung sich aber bei Zusatz von Alkali nicht verändert, muss VII schon in wässriger Lösung vollständig als Zwitterion VIIc vorliegen.

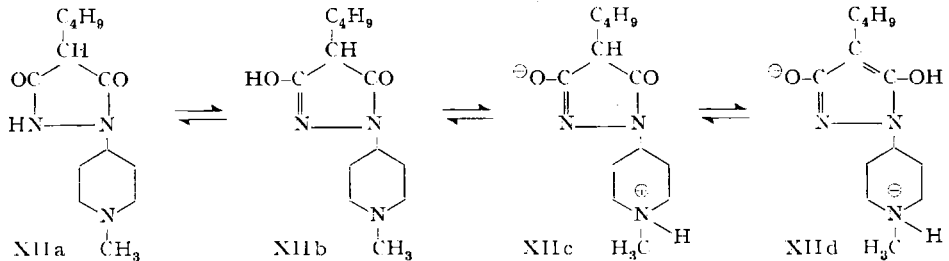
Am Beispiel des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dions (XI) werden die UV.-Spektren der Verbindungen vom Typ D diskutiert (Fig. 4). XI absorbiert in saurer Lösung ähnlich wie Verbindungen vom Typ A, d. h. es liegt hier in der Dicarboxylform vor. In reinem Wasser und in verd. Natronlauge – in beiden Lösungsmitteln werden identische Spektren erhalten – hat das Spektrum aber einen ganz andern Charakter. Da Verbindungen vom Typ D sich nicht iminolisieren, sondern nur enolisieren können, stellt Kurve 3 das Spektrum des Enolates dar. Ganz ähnliche Enolatspektren geben beim Lösen in Wasser auch Verbindungen vom Typ E (Fig. 5). Die Typen D und E liegen also in wässriger Lösung als Enolat-Zwitterionen vor.



Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ F könnten theoretisch sowohl Iminole als auch Enole bilden. Wie aber Fig. 6 zeigt, haben die Spektren des 1-[N'-Methylpiperidyl-

¹⁰) F. ARNDT & B. EISTERT, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 2040 (1938).

(4')-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dions (XII) in wässriger und alkalischer Lösung keine Ähnlichkeit mit den Enolatspektren der Typen D und E. XII verhält sich aber ganz ähnlich wie VII (Fig. 3), das in wässriger Lösung als Iminolat vorliegt. Auch hier wird das langwellige Maximum in reinem Wasser gegenüber der sauren Lösung lediglich um 20 m μ nach längeren Wellen verschoben. Durch Zusatz von Alkali wird das Spektrum aber noch weiter verändert (leichtes Ansteigen der Extinktion und Auftreten eines neuen Maximums bei 216 m μ). Neben der Iminolatform XIIc haben wir daher schon in neutraler Lösung auch noch mit der Dihydroxypyrazolform XII d zu rechnen.



Die IR.-Spektren geben uns Aufschluss über das Vorkommen der verschiedenen tautomeren Formen in wenig polaren Lösungsmitteln und im festen Zustand. Verbindungen vom Typ A, wie z. B. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion (X), besitzen im IR.-Spektrum zwei Carbonylbanden bei ca. 1735 und 1680 cm⁻¹ (Fig. 7). Das Spektrum des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dions (VII), eines Vertreters vom Typ C, weist in Chloroform-

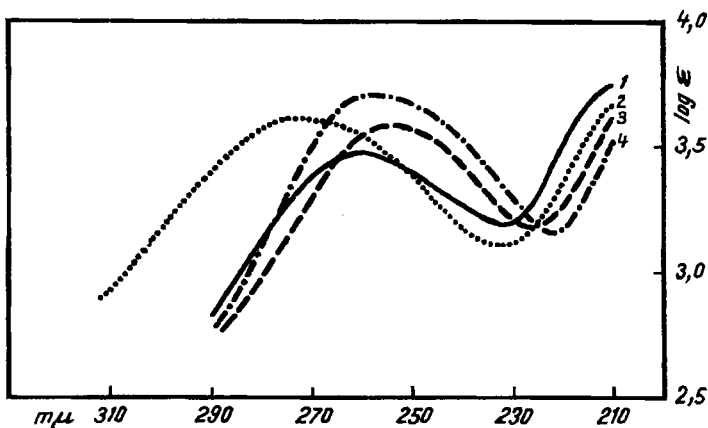


Fig. 3. UV.-Spektren

- 1) — 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in Wasser. λ_{max} 259, $\log \epsilon = 3,47$.
- 3) — 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion in 10-proz. Salzsäure. λ_{max} 257, $\log \epsilon = 3,58$.
- 2) — ditto in Wasser. λ_{max} 273, $\log \epsilon = 3,61$.
- 4) — 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-3-dimethylcarbamoyloxy-4,4-diäthyl-pyrazol-5-on-hydrochlorid in Wasser. λ_{max} 258, $\log \epsilon = 3,70$.

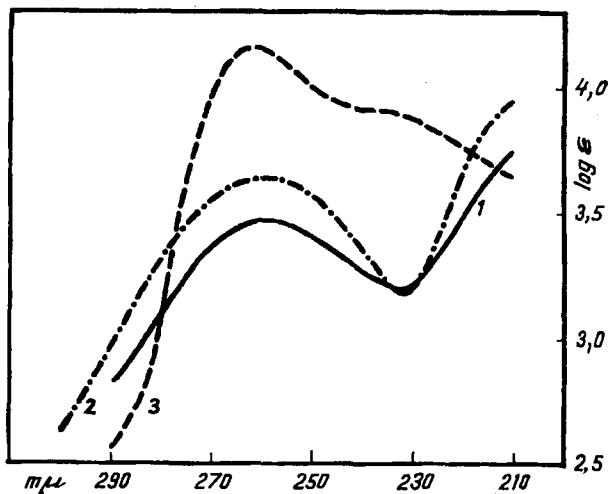


Fig. 4. UV.-Spektren

- 1) ——— 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in Wasser. λ_{\max} 259, $\log \epsilon = 3,47$.
- 2) 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in 1-proz. Salzsäure. λ_{\max} 259, $\log \epsilon = 3,64$.
- 3) - - - - ditto in Wasser. λ_{\max} 262, $\log \epsilon = 4,16$; λ_{\max} 235, $\log \epsilon = 3,90$.

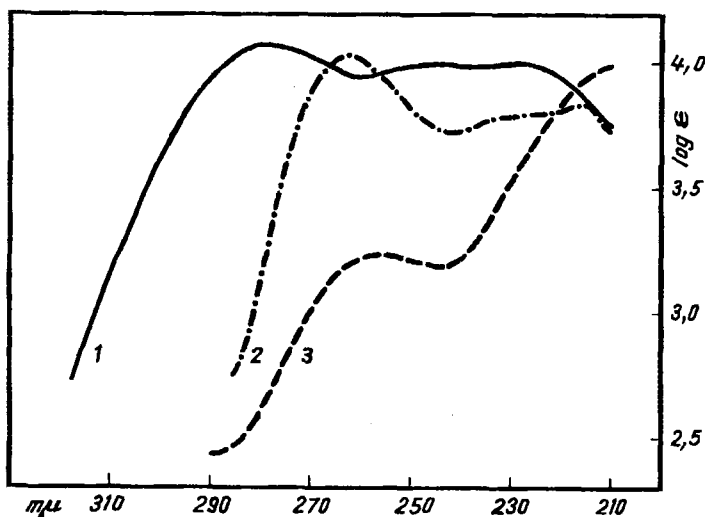


Fig. 5. UV.-Spektren

- 1) ——— 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in Wasser. λ_{\max} 279, $\log \epsilon = 4,08$; λ_{\max} 244, $\log \epsilon = 4,00$; λ_{\max} 228, $\log \epsilon = 4,01$.
- 2) 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-dimethylcarbamoyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in 0,1-n. Natronlauge. λ_{\max} 263, $\log \epsilon = 4,03$; λ_{\max} 234, $\log \epsilon = 3,78$
 λ_{\max} 217, $\log \epsilon = 3,84$.
- 3) - - - - ditto in 0,1-n. Salzsäure. λ_{\max} 255, $\log \epsilon = 3,23$.

lösung neben den beiden Carbonylbanden noch eine starke Bande bei 1600 cm^{-1} auf (Fig. 8). Diese stammt von der $\text{C}=\text{N}$ -Bindung der Iminolform, da sie auch beim Iminol-ester VIII (Fig. 2) vorhanden ist. Die Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} ist bedeutend schwächer als bei der reinen Dicarboxylverbindung X. In Chloroform besteht somit ein Gleichgewicht zwischen der Carbonylform VIIa und der Iminolform VIIb.

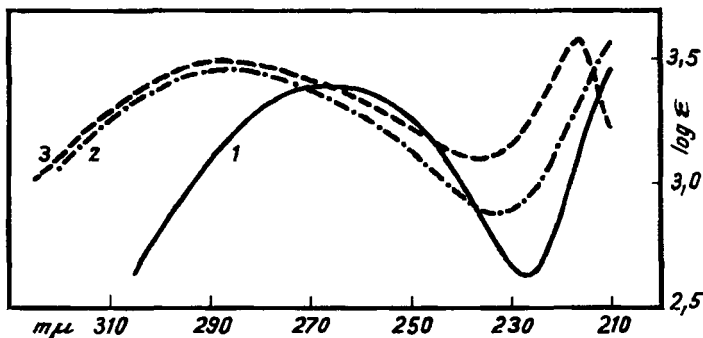


Fig. 6. UV.-Spektren

- 1) ——— 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in 1-proz. Salzsäure. $\lambda_{\text{max}} 265$, $\log \epsilon = 3,39$.
- 2) - - - - ditto in Wasser. $\lambda_{\text{max}} 286$, $\log \epsilon = 3,46$.
- 3) - · - · ditto in 0,1-n. Natronlauge. $\lambda_{\text{max}} 285$, $\log \epsilon = 3,49$; $\lambda_{\text{max}} 216$, $\log \epsilon = 3,58$.

Die Spektren im festen Zustand (in Nujol oder Kaliumbromid) (Fig. 9) variieren etwas, je nachdem aus welchem Lösungsmittel umkristallisiert und bei welcher Temperatur getrocknet wurde. Die Carbonylbande bei 1735 cm^{-1} ist jedoch immer vollständig verschwunden. VII existiert im festen Zustand also nur noch in der Iminol- oder Iminolatform VIIb bzw. VIIc.

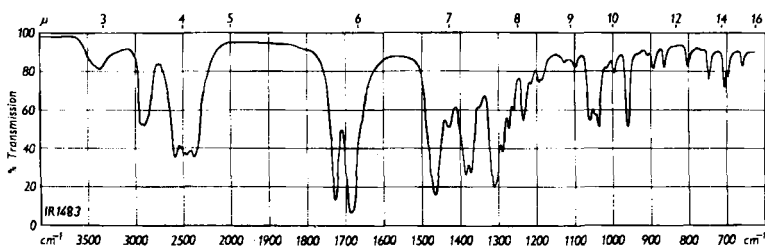


Fig. 7. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in KBr

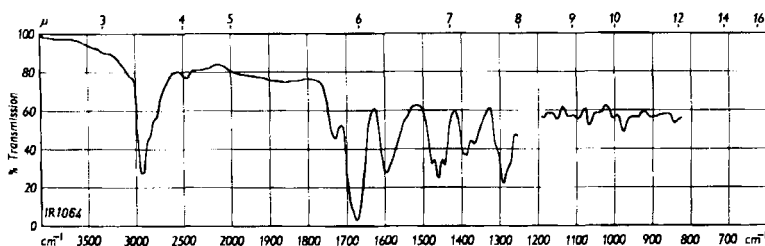


Fig. 8. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion in Chloroform

Das Hydrochlorid zeigt im allgemeinen ein reines Dicarboxylspektrum (Fig. 10). Im festen Zustand kann man aber manchmal Gemische der tautomeren Formen beobachten (Fig. 11).

Verbindungen vom Typ D liegen in wenig polaren Lösungsmitteln praktisch vollständig in der Dicarboxylform vor, wie das Spektrum des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dions (XI) zeigt (Fig. 12).

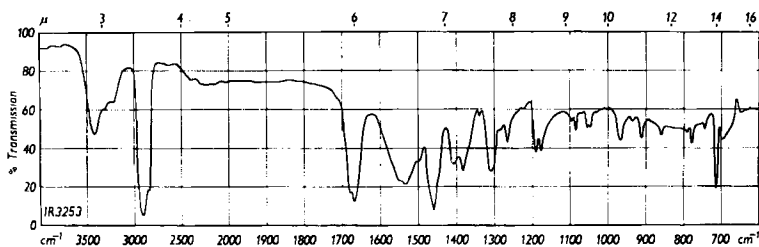


Fig. 9. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion in Nujol

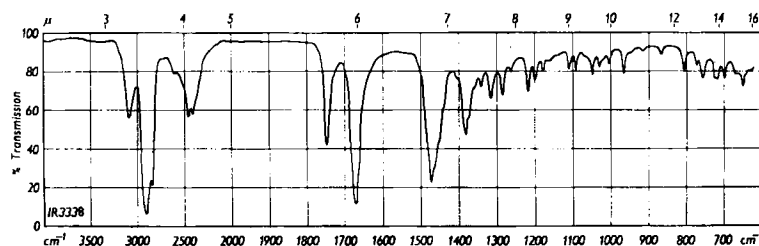


Fig. 10. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in Nujol

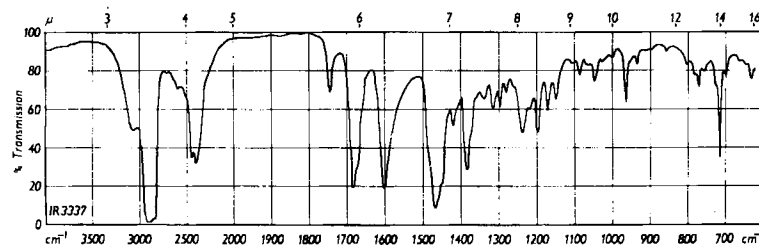
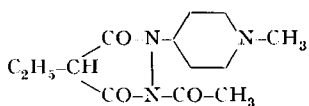


Fig. 11. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in Nujol

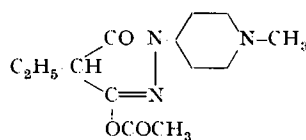
Verbindungen vom Typ E absorbieren ganz anders. Im Spektrum des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dions (XIII) (Fig. 13) finden wir nur noch eine Carbonylbande bei 1670 cm^{-1} und eine sehr starke Bande bei 1570 cm^{-1} . Diese lassen sich dem System -CO-C=C-OH zuordnen¹¹⁾, d. h. XIII ist enolisiert. Dass es sich nicht um eine durch Acetylwanderung entstandene O-Acetylverbindung wie z. B. XIV handelt, zeigt das IR.-Spektrum des Hydrochlorids (Fig. 14), das die drei Carbonylbanden der Ketoform aufweist, wie sie auch für die Verbindungen vom Typ B (vgl. Fig. 1) charakteristisch sind. Die aciditätsverstärkende Wirkung der Acylgruppe hat also zur Folge, dass Verbindungen vom Typ E schon in wenig polaren

¹¹⁾ R. B. WOODWARD & E. KOVACH, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1009 (1950).

Lösungsmitteln vollständig als Enole vorliegen, während die viel weniger sauren Verbindungen vom Typ D (XIII ist ca. 200mal saurer als XI) unter gleichen Bedingungen höchstens spurenweise enolisiert sind.



XIII



XIV

Wie das IR-Spektrum des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dions (XII) zeigt (Fig. 15), absorbieren Verbindungen vom Typ F in Chloroform ähnlich wie die Substanzen vom Typ C. Die Bande bei 1590 cm^{-1} könnte sowohl der C=N-Gruppierung der Iminolform als auch der Enolform zugewiesen werden. Da

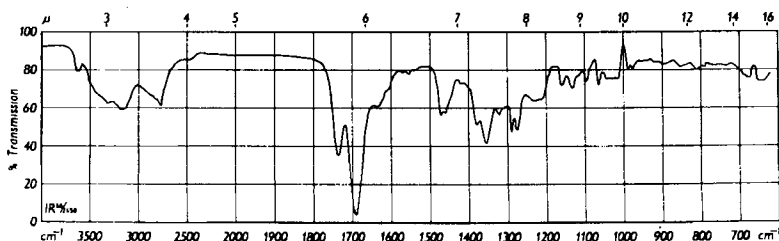


Fig. 12. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in Chloroform/Methanol 10:1

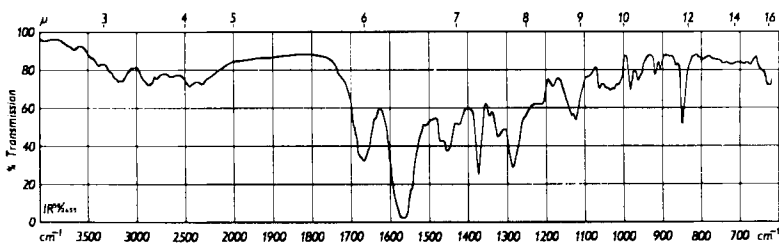


Fig. 13. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4-ethyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrat in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1

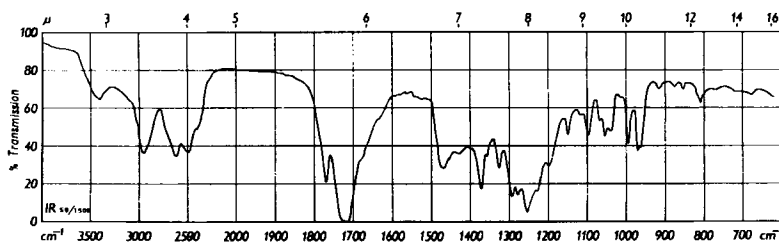


Fig. 14. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4-ethyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in KBr

aber, wie das UV.-Spektrum gezeigt hat, in wässriger Lösung die Enolform nicht existiert, wird auch in Chloroform nur das Iminol XIIb mit der Dicarboxylform XIIa im Gleichgewicht stehen.

In Nujol und in Kaliumbromid (Fig. 16) verschwindet die Bande bei 1735 cm^{-1} vollständig und die Bande bei 1675 cm^{-1} ist gerade noch angedeutet. Dafür treten zwei neue schwache Banden bei 1645 und 1625 cm^{-1} sowie eine OH-Bande bei 3100 cm^{-1} und die breite Ammoniumsalzbande bei ca. 2200 cm^{-1} auf. Dieses total andere Spektrum lässt sich nur erklären, wenn angenommen wird, dass XII im Kristall als 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-3,5-dihydroxy-pyrazol bzw. als Zwitterion XII d vorliegt.

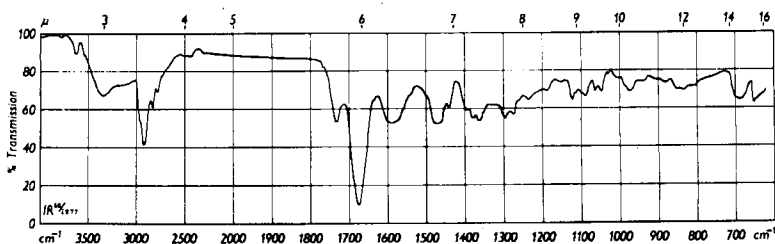


Fig. 15. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in CHCl_3

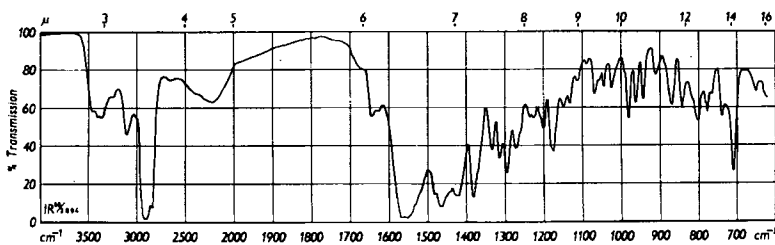


Fig. 16. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion in Nujol

Die hergestellten neuen Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate sind im Tierversuch auf antiphlogistische Wirkung geprüft worden. Als Entzündungsmodell diente die Formalin-arthritis an der Rattenpfote, eine Methode, die heute einen der meist verwendeten Standardteste für Antiphlogistica darstellt, da die Entzündung unspezifisch und ausserordentlich intensiv ist¹²⁾. Die dabei ermittelten Werte finden sich in der folgenden Tabelle 2¹³⁾.

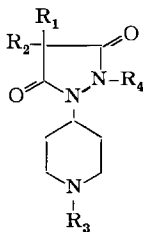
Die Autoren möchten auch an dieser Stelle Herrn Dr. J. RENZ für zahlreiche wertvolle Anregungen und Diskussionen bestens danken.

Die Spektren wurden in unseren spektralanalytischen Laboratorien (Dres. H. G. LEEMANN, M. KOHLER) aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. SCHÖNIGER) ausgeführt.

¹²⁾ H. SELYE, Brit. Med. J. 1949, II, 1129.

¹³⁾ Diese Untersuchungen wurden im pharmakologischen Laboratorium der SANDOZ A.G. Basel durchgeführt; Herrn Dr. CERLETTI und seinen Mitarbeitern sei dafür auch an dieser Stelle bestens gedankt.

Tabelle 2. *Antiphlogistische Wirkung einiger Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate*
(Prüfung am Formalinödem der Ratte; Hemmung der Pfotenschwellung in Prozent, bezogen auf unbehandelte Kontrolltiere)



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Dosen in mg/kg			
				25	50	100	200
n-Propyl	H	Methyl	i-Propyl	- 6,4	- 8,4	- 14,4	- 22,0
Cyclohexyl	H	Methyl	i-Propyl	- 3,4	- 5,7	- 8,4	- 21,4
Äthyl	Äthyl	Methyl	H	- 3,8	- 12,8	- 10,6	- 10,9
Benzyl	Benzyl	Methyl	H	- 1,9	- 4,8	- 6,8	- 15,0
Äthyl	Äthyl	Methyl	i-Propyl	- 0,5	- 10,0	- 15,0	- 22,3
n-Butyl	n-Butyl	Methyl	i-Propyl	- 6,8	- 13,0	- 20,9	- 36,5
Äthyl	Äthyl	Methyl	Acetyl	- 5,0	- 11,4	- 15,9	- 13,0
n-Butyl	H	Methyl	Dimethyl-carbamoyl	- 7,8	- 10,4	- 9,0	- 14,7
Phenylbutazon 				0	- 1,9	- 12,1	- 28,0

Experimenteller Teil

Um Wiederholungen zu vermeiden, sind die hergestellten Pyrazolidin-3,5-dione in den Tabellen 3-8 zusammengestellt. Ausführlich beschrieben wird nur die Synthese je eines Beispiels pro Typ sowie einiger im Text speziell erwähnter Verbindungen.

Typ A: 1-[N'-Isopropylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-di-n-butyl-pyrazolidin-3,5-dion. Zu einer Lösung von 9,26 g Di-n-butyl-malonyldichlorid in 100 ml Methylenchlorid tropfte man unter Rühren und Eiskühlung zuerst eine Lösung von 6,49 g 1-[N'-Isopropylpiperidyl-(4')]-2-methylhydrazin in 25 ml Methylenchlorid, dann 10,7 ml Triäthylamin. Darauf wurde 8 Std. bei Zimmertemperatur weiter gerührt, die Lösung mit 20-proz., auf -15° abgekühlter, mit Kochsalz gesättigter Natronlauge ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das ölige Produkt wurde in Benzol gelöst und an 350 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit Benzol-Äther (1:1) liessen sich 10,42 g ölige Substanz eluieren. Das Öl wurde mit der berechneten Menge ca. 2-n. methanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und dieses aus Aceton kristallisiert. Man erhielt so 1-[N'-Isopropylpiperidyl-(4')]-2-methyl-4,4-di-n-butyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid vom Smp. 237-240° in einer Ausbeute von 51% (Analyse siehe Tab. 3, Nr. 10).

Typ B: 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion. Zu einer Lösung von 15,0 g Diäthylmalonyldichlorid in 100 ml Methylenchlorid tropfte man unter Rühren und Eiskühlung zuerst eine Lösung von 13,0 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetylhydrazin in 50 ml

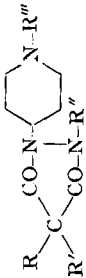
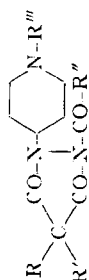


Tabelle 3. *Pyrazolidin-3,5-dione* vom Typ A

Nr.	R; R'	R''	R'''	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ , HCl (275,78)	261-262° Äthanol/Äther	Ber. C 52,3 H 8,0 N 15,2 Cl 12,9% Gef. „ 52,3 „ 7,8 „ 15,2 „ 13,1%
2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl (303,83)	220-221° Äthanol-Äther	Ber. C 55,3 H 8,6 O 10,5 N 13,8 Cl 11,7% Gef. „ 55,6 „ 8,7 „ 10,8 „ 14,0 „ 12,0%
3	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	C ₁₈ H ₃₃ O ₂ N ₃ , HCl (359,93)	200-202° Aceton/Äther	Ber. C 60,1 H 9,5 N 11,7 Cl 9,9% Gef. „ 60,3 „ 9,4 „ 11,7 „ 9,7%
4	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₂₂ H ₃₅ O ₂ N ₃ (363,44) C ₂₂ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl (399,91)	112-113° Äther/Petroläther 243-246° Äthanol/Äther	Ber. C 72,7 H 6,9 O 8,8 N 11,6% Gef. „ 72,6 „ 6,8 „ 9,0 „ 11,8% Ber. C 66,1 H 6,6 O 8,0 N 10,5% Gef. „ 66,0 „ 6,5 „ 8,5 „ 10,4%
5	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl (303,83)	261-262° Aceton/Äther	Ber. C 55,3 H 8,6 O 10,5 Cl 11,7% Gef. „ 55,4 „ 8,6 „ 10,5 „ 12,0%
6	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₆ H ₂₉ O ₂ N ₃ , HCl (333,88)	238-262° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 57,9 H 9,1 O 9,6 N 12,7 Cl 10,7% Gef. „ 57,4 „ 8,4 „ 9,7 „ 12,6 „ 11,3%
7	n-C ₄ H ₉	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₀ H ₃₇ O ₂ N ₃ , HCl (387,98)	234-236° Aceton/Äther	Ber. C 61,9 H 9,9 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 61,8 „ 9,9 „ 10,5 „ 9,4%
8	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₄ H ₂₉ O ₂ N ₃ (391,49) C ₂₄ H ₂₀ O ₂ N ₃ , HCl (427,96)	124-125° Äther/Petroläther 247-252° Äthanol/Äther	Ber. C 73,6 H 7,5 O 8,2 N 10,7% Gef. „ 73,5 „ 7,3 „ 7,9 „ 10,7% Ber. C 67,4 H 7,1 O 7,5 N 9,8 Cl 8,3% Gef. „ 67,2 „ 7,3 „ 7,7 „ 9,5 „ 8,4%
9	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₃ , HCl (365,90)	251-254° Isopropanol	Ber. C 62,4 H 7,7 O 8,7 N 11,5 Cl 9,7% Gef. „ 62,7 „ 7,9 „ 9,3 „ 11,4 „ 10,0%
10	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₂₀ H ₃₇ O ₂ N ₃ , HCl (387,98)	237-240° Äthanol/Äther	Ber. C 61,9 H 9,9 O 8,3 N 10,8% Gef. „ 61,9 „ 9,8 „ 9,0 „ 10,9%
11	C ₆ H ₅	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₂₄ H ₂₉ O ₂ N ₃ (391,49) C ₂₄ H ₂₀ O ₂ N ₃ , HCl (427,96)	119-120° Äther/Petroläther 235-239° Äthanol/Äther	Ber. C 73,6 H 7,5 O 8,2 N 10,7% Gef. „ 74,1 „ 7,4 „ 8,2 „ 11,0% Ber. C 67,4 H 7,1 N 9,8 Cl 8,3% Gef. „ 67,5 „ 7,3 „ 9,7 „ 7,9%

Tabelle 4. *Pyrazolidin-3,5-dione* vom Typ B

Nr.	R; R'	R''	R'''	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₃ , HCl (303,79)	187-190° Aceton/Äther	Ber. C 51,4 H 7,3 O 15,8 N 13,8 Cl 11,7% Gef. „ 51,6 „ 7,4 „ 15,8 „ 14,0 „ 11,7%
2	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₁₅ H ₂₅ O ₃ N ₃ (295,37) C ₁₃ H ₂₅ O ₃ N ₃ , HCl (331,84)	77-79° Aceton 195-199° Äthanol/Äther	Ber. C 61,0 H 8,5 O 16,3 N 14,2% Gef. „ 61,1 „ 8,9 „ 16,6 „ 14,4% Ber. C 54,3 H 7,9 O 14,5 N 12,7% Gef. „ 54,3 „ 8,0 „ 14,5 „ 12,7%
3	n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	C ₁₉ H ₃₃ O ₃ N ₃ , HCl (387,94)	177-180° Aceton/Äther	Ber. C 58,8 H 8,8 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 58,8 „ 8,9 „ 10,8 „ 8,9%
4	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	C ₂₆ H ₃₂ O ₃ N ₃ J (561,46) (Jodmethylat)	230-232° Äthanol/Äther	Ber. C 55,6 H 5,8 O 8,6 N 7,5 J 22,6% Gef. „ 55,7 „ 5,5 „ 8,8 „ 7,5 „ 22,6%
5	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	C ₃₃ H ₂₅ O ₃ N ₃ , HBr (472,38)	207-211° Äthanol/Äther	Ber. C 58,5 H 5,6 O 10,2 N 8,9 Br 16,9% Gef. „ 58,3 „ 5,6 „ 10,4 „ 8,9 „ 16,9%
6	C ₂ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	C ₁₈ H ₃₁ O ₃ N ₃ , HCl (373,92)	213-216° Aceton	Ber. C 57,8 H 8,6 O 12,8 N 11,2 Cl 9,5% Gef. „ 57,6 „ 8,7 „ 13,0 „ 11,7 „ 9,0%
7	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃₀ H ₂₇ O ₃ N ₃ (357,44) C ₃₀ H ₂₇ O ₃ N ₃ , HCl (393,90)	104-105° Äther/Petroläther 227-229° Äthanol/Äther	Ber. C 67,2 H 7,6 O 13,4 N 11,8% Gef. „ 67,2 „ 7,7 „ 13,6 „ 11,8% Ber. C 61,0 H 7,2 N 10,7 Cl 9,0% Gef. „ 61,1 „ 7,0 „ 10,6 „ 9,0%
8	CH ₃	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₄ H ₂₄ O ₃ N ₄ (296,36) C ₁₄ H ₂₄ O ₃ N ₄ , HCl (332,83)	134-136° Äthanol/Äther 267-270° (Zers.) Äthanol	Ber. C 56,7 H 8,2 O 16,2 N 18,9% Gef. „ 57,0 „ 8,3 „ 16,3 „ 18,8% Ber. N 16,8 Cl 10,7% Gef. „ 17,0 „ 10,7%
9	C ₂ H ₅	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₁₆ H ₂₈ O ₃ N ₄ , HCl (360,88)	255-257° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 53,2 H 8,1 O 13,3 N 15,5 Cl 9,8% Gef. „ 63,4 „ 7,9 „ 13,5 „ 15,1 „ 9,8%
10	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂₄ H ₂₈ O ₃ N ₄ (420,49) C ₂₄ H ₂₈ O ₃ N ₄ , HCl (456,96)	179-182° (Zers.) Äthanol 267-272° (Zers.) 95-proz. Äthanol	Ber. C 68,6 H 6,7 O 11,4 N 13,3% Gef. „ 68,4 „ 6,3 „ 11,6 „ 13,0% Ber. N 12,3 Cl 7,8% Gef. „ 12,4 „ 8,0%

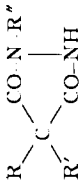


Tabelle 5. *Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ C*

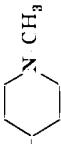
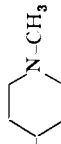
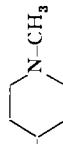
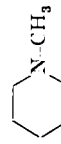
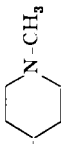
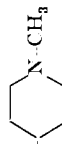
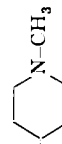
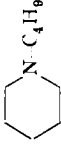
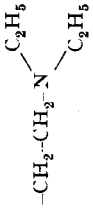

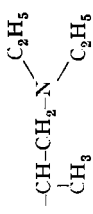
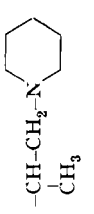


Nr.	R; R'	R''	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
1	CH ₃		C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N ₃ (225,28)	264-266° Methanol/Äther	Ber. C 58,6 H 8,5 O 14,2 N 18,7% Gef. „ 58,5 „ 8,3 „ 14,4 „ 18,6%
2	C ₂ H ₅		C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N ₃ (253,33) C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N ₃ , HCl (289,80)	188-189° Methanol/Äther 209-214° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 61,6 H 9,2 O 12,6 N 16,6% Gef. „ 61,5 „ 9,1 „ 13,0 „ 16,5% Ber. C 53,9 H 8,4 N 14,5 Cl 12,2% Gef. „ 54,2 „ 8,5 „ 14,5 „ 12,2%
3	n-C ₃ H ₇		C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N ₃ (281,39)	149-151° Aceton/Petroläther	Ber. C 64,0 H 9,7 O 11,4 N 14,9% Gef. „ 64,1 „ 9,7 „ 11,7 „ 14,8%
4	n-C ₄ H ₉		C ₁₇ H ₃₁ O ₂ N ₃ (309,44)	116-118° Äther/Petroläther	Ber. C 66,0 H 10,1 O 10,3 N 13,6% Gef. „ 66,4 „ 9,8 „ 10,6 „ 13,9%
5	C ₆ H ₅ , CH ₂		C ₂₃ H ₂₇ O ₂ N ₃ (377,47)	210-212° CH ₂ Cl ₂ /Aceton	Ber. C 73,2 H 7,2 O 8,5 N 11,1% Gef. „ 73,5 „ 7,0 „ 8,7 „ 11,2%
6	C ₆ H ₅		C ₂₁ H ₂₃ O ₂ N ₃ (349,41)	258-263° Methanol/Äther	Ber. C 72,2 H 6,6 O 9,2 N 12,0% Gef. „ 71,9 „ 6,7 „ 9,4 „ 12,4%
7	C ₂ H ₅ ; C ₆ H ₅		C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ (301,37)	238-240° Methanol/Wasser	Ber. C 67,8 H 7,7 O 10,6 N 13,9% Gef. „ 67,1 „ 7,8 „ 11,1 „ 14,2%
8	C ₂ H ₅		C ₁₆ H ₂₉ O ₂ N ₃ (295,41)	176-178° CH ₂ Cl ₂ /Aceton	Ber. C 65,1 H 9,9 O 10,8 N 14,2% Gef. „ 64,8 „ 9,8 „ 11,0 „ 14,2%

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	R, R'	R''	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
9	C ₂ H ₅		C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N ₃ , H ₂ O (281,39)	117-119° Hexan	Ber. C 64,0 H 9,7 O 11,4 N 14,9% Gef. „ 64,3 „ 9,5 „ 11,5 „ 15,2%
10	C ₂ H ₅		C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N ₃ (241,33) C ₁₂ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl (277,79)	105-107° Hexan 150-154° (Zers.) Isopropanol/Äther	Ber. C 59,7 H 9,6 O 13,3 N 17,4% Gef. „ 60,1 „ 9,8 „ 13,2 „ 17,8% Ber. C 51,9 H 8,7 O 11,5% Gef. „ 52,1 „ 8,9 „ 11,5%
11	C ₂ H ₅		C ₁₄ H ₂₇ O ₂ N ₃ (269,38)	85-87° Äther/Petroläther	Ber. C 62,4 H 10,1 O 11,9% Gef. „ 62,4 „ 10,1 „ 12,0%
12	C ₂ H ₅		C ₁₅ H ₂₉ O ₂ N ₃ (281,39)	117-119° Hexan	Ber. C 64,0 H 9,7 O 11,4 N 14,9% Gef. „ 64,3 „ 9,5 „ 11,5 „ 15,2%
13	C ₂ H ₅		C ₁₇ H ₃₃ O ₂ N ₃ (311,46)	167-179° Essigester	Ber. C 65,6 H 10,7 O 10,3 N 13,5% Gef. „ 65,7 „ 10,3 „ 10,3 „ 13,8%
14	C ₂ H ₅		C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N ₃ (255,35)	144-146° CH ₂ Cl ₂ /Essigester	Ber. C 61,1 H 9,9 O 12,5% Gef. „ 61,4 „ 9,7 „ 12,7%

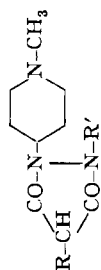


Tabelle 6. Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ D und E

Nr.	R	R'	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
1	CH ₃	CH ₃	C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N ₃ (225,29) C ₁₁ H ₁₈ O ₂ N ₃ , 1 1/2 H ₂ O (252,31)	165-168° od. 195-199° Äthanol/Äther; hydr.	Ber. C 58,6 H 8,5 O 14,2% Gef. „ 57,7 „ 8,3 „ 15,7% Ber. C 52,4 H 8,8 O 22,2 N 16,7% Gef. „ 52,9 „ 8,5 „ 21,7 „ 16,3%
2	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ , 2 H ₂ O (275,34) C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ , HCl (275,78)	80-115° Aceton-5% H ₂ O/Äther 242-245° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 52,3 H 9,2 O 23,2 N 15,3% Gef. „ 51,7 „ 8,5 „ 23,4 „ 14,7% Ber. C 52,3 H 8,0 O 11,6 N 15,2 Cl 12,9% Gef. „ 51,9 „ 8,2 „ 12,6 „ 15,4 „ 13,0%
3	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N ₃ , HCl (289,80)	235-242° (Zers.) Wasser/Aceton 1:20	Ber. C 53,9 H 8,4 O 11,0 N 14,5 Cl 12,2% Gef. „ 53,9 „ 8,1 „ 11,3 „ 14,3 „ 12,6%
4	n-C ₄ H ₉	CH ₃	C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃ (267,36) C ₁₄ H ₂₅ O ₂ N ₃ , 3 H ₂ O (321,41)	hygroskop. Isopropanol/Äther 90-98° Wasser/Aceton 1:5	Ber. C 62,9 H 9,4 O 12,0 N 15,7% Gef. „ 63,6 „ 9,4 „ 12,3 „ 15,8% Ber. C 52,3 H 9,7 O 24,9% Gef. „ 52,9 „ 9,6 „ 24,0%
5	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ , H ₂ O (319,39) C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ , HCl, 1/2 H ₂ O (346,88)	155-165° (Zers.) Methanol/Wasser 20:1 200-210° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 63,9 H 7,9 O 15,0 N 13,2% Gef. „ 64,1 „ 8,2 „ 15,3 „ 13,3% Ber. C 58,9 H 7,3 O 11,5 N 10,2% Gef. „ 59,4 „ 7,4 „ 11,2 „ 9,9%
6	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N ₃ , HCl (323,82)	198-203° (Zers.) Äthanol	Ber. C 59,3 H 6,9 O 9,9 N 13,0 Cl 11,0% Gef. „ 59,6 „ 7,1 „ 10,3 „ 13,0 „ 10,7%
7	C ₆ H ₅ -S-CH ₂ CH ₂	CH ₃	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃ S, HBr (428,39)	200-204° (Zers.) Methanol	Ber. C 50,5 H 6,1 O 7,5 Br 18,7% Gef. „ 50,3 „ 6,3 „ 7,7 „ 18,8%
8	n-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N ₃ , HCl (317,86) C ₁₅ H ₂₇ O ₂ N ₃ , HCl, H ₂ O (335,87)	183-187° (Zers.) hygroskop. Äthanol	Ber. C 56,7 H 8,9 O 10,1 Cl 11,2% Gef. „ 56,5 „ 9,0 „ 10,5 „ 10,8% Ber. C 53,6 H 9,0 O 14,3 N 12,5% Gef. „ 53,4 „ 8,9 „ 14,2 „ 12,0%

Tabelle 6 (Fortsetzung)


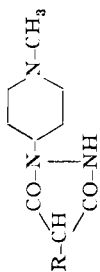
Nr.	R	R'	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
9	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_3$	C_3H_5	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (301,38)	124–126° Aceton	Ber. C 55,8 H 9,0 O 21,2 N 14,0% Gef. „ 55,0 „ 9,2 „ 21,5 „ 13,3%
10	C_6H_5	C_3H_5	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$ (301,38) $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (337,41)	247–252° hygroskop. Methanol	Ber. C 67,8 H 7,7 O 10,6 N 13,9% Gef. „ 67,3 „ 7,9 „ 10,8 „ 13,9% Ber. C 60,5 H 8,1 O 19,0 N 12,5% Gef. „ 60,1 „ 8,0 „ 19,0 „ 12,3%
11	CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$ (253,34) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ (280,36)	140–150° hygroskop. Äthanol/Äther 120–130°	Ber. C 61,6 H 9,2 N 16,6% Gef. „ 61,8 „ 9,0 „ 15,9% Ber. C 55,7 H 9,4 O 20,0 N 15,0% Gef. „ 55,4 „ 9,4 „ 20,2 „ 15,3%
12	C_2H_5	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HBr}$ (348,29)	208–214° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 48,3 H 7,5 N 12,1 Br 22,9% Gef. „ 47,9 „ 7,5 „ 11,9 „ 23,9%
13	n-C ₄ H ₉	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (362,31)	201–205° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 49,7 H 7,8 N 11,6 Br 22,1% Gef. „ 49,7 „ 7,7 „ 11,4 „ 22,0%
14	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$(\text{CH}_3)_3\text{CH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HBr}$ (362,31)	222–226° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 49,7 H 7,8 O 8,8 N 11,6 Br 22,1% Gef. „ 49,4 „ 7,6 „ 9,1 „ 11,3 „ 22,4%
15	n-C ₄ H ₉	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HBr}$ (376,34)	195–199° (Zers.) Isopropanol/Äther	Ber. C 51,1 H 8,0 O 8,5 N 11,2 Br 21,2% Gef. „ 50,8 „ 8,2 „ 8,8 „ 11,4 „ 21,5%
16	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}$ CH_3	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HBr}$ (376,34)	207–209° (Zers.) Aceton	Ber. C 51,1 H 8,0 O 8,5 N 11,2 Br 21,2% Gef. „ 51,0 „ 8,1 „ 8,7 „ 11,3 „ 22,0%
17	n-C ₆ H ₁₃	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (359,93)	170–178° (Zers.) Aceton	Ber. C 60,1 H 9,5 O 8,9 N 11,7 Cl 9,9% Gef. „ 59,7 „ 9,1 „ 9,2 „ 11,8 „ 10,1%
18		$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (357,92)	245–250° (Zers.) Isopropanol	Ber. C 60,4 H 9,0 O 8,9 N 11,7 Cl 9,9% Gef. „ 60,3 „ 9,0 „ 9,4 „ 12,0 „ 10,1%

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Nr.	R	R'	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
19	C ₆ H ₅ -CH ₂	(C ₆ H ₅) ₂ CH	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₃ (329,43)	185-186° Methanol	Ber. C 69,3 H 8,3 O 9,7 N 12,8% Gef. „ 69,0 „ 7,6 „ 9,9 „ 12,6%
20	C ₆ H ₅	(C ₆ H ₅) ₂ CH	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃ (315,40) C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃ , H ₂ O (333,42)	248-250° hygroskop. Wasser oder Methanol	Ber. C 68,5 H 8,0 O 10,2 N 13,3% Gef. „ 67,7 „ 8,0 „ 10,8 „ 13,2% Ber. C 64,8 H 8,2 O 14,4 N 12,6% Gef. „ 64,4 „ 8,1 „ 14,7 „ 12,3%
21	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₃₂ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl (399,91)	248-250° (Zers.) Methanol	Ber. C 66,1 H 6,6 O 8,0 N 10,5 Cl 8,9% Gef. „ 65,8 „ 6,7 „ 8,2 „ 10,0 „ 9,2%
22	n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₃ (329,43)	200-201° Methanol/Äther	Ber. C 69,3 H 8,3 O 9,7 N 12,7% Gef. „ 69,5 „ 8,4 „ 10,0 „ 12,6%
23	C ₂ H ₅	CH ₃ -CO	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₃ (267,32) C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₃ , H ₂ O (285,34)	220-225° (Zers.) Isopropanol Wasser/Aceton 1:5	Ber. C 58,4 H 7,9 O 18,0 N 15,7% Gef. „ 57,8 „ 8,0 „ 18,1 „ 15,6% Ber. C 54,7 H 8,1 O 22,4% Gef. „ 54,8 „ 8,0 „ 22,0%
24	n-C ₄ H ₉	CH ₃ CO	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₃ (295,37) C ₁₅ H ₂₅ O ₃ N ₃ , 2 H ₂ O (331,41)	210-217° hygroskop. Wasser/Aceton	Ber. C 61,0 H 8,5 O 16,3 N 14,2% Gef. „ 61,1 „ 8,9 „ 15,9 „ 14,6% Ber. C 54,4 H 8,8 O 24,1% Gef. „ 53,6 „ 8,8 „ 24,5%
25	C ₆ H ₅	CH ₃ CO	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N ₃ (315,36)	245-250° (Zers.) Wasser	Ber. C 64,8 H 6,7 O 15,2 N 13,3% Gef. „ 64,5 „ 7,0 „ 15,7 „ 14,0%
26	n-C ₄ H ₉	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO	C ₁₈ H ₂₉ O ₃ N ₄ , HCl (360,88)	225-232° (Zers.) Äthanol	Ber. C 53,2 H 8,1 O 13,2 N 15,5 Cl 9,8% Gef. „ 53,4 „ 8,1 „ 13,1 „ 14,8 „ 10,2%
27	C ₆ H ₅ -CH ₂	(C ₆ H ₅) ₂ N-CO	C ₁₉ H ₂₆ O ₃ N ₄ (358,43) C ₁₉ H ₂₆ O ₃ N ₄ , HCl (394,90)	246-250° (Zers.) Methanol/Äther 218-222° (Zers.) Äthanol	Ber. C 63,7 H 7,3 O 13,4 N 15,6% Gef. „ 63,6 „ 7,3 „ 14,1 „ 15,1% Ber. C 57,8 H 6,9 O 12,2 Cl 9,0% Gef. „ 57,6 „ 6,9 „ 12,6 „ 9,6%

Tabelle 7. *Pyrazolidin-3,5-dione vom Typ F*

Nr.	R	Bruttoformel	Smp. / krist. aus	Analyse
1	CH ₃	C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N ₃ (211,26) C ₁₀ H ₁₇ O ₂ N ₃ , H ₂ O (229,27)	207–214° hygroskop.	Ber. C 56,9 H 8,1% Gef. „ 56,6 „ 8,6%
			Wasser	Ber. C 56,6 H 8,3 O 20,9 N 18,3% Gef. „ 52,2 „ 8,2 „ 21,2 „ 18,7%
2	C ₂ H ₅	C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N ₃ (225,29) C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N ₃ , H ₂ O (243,30) C ₁₁ H ₁₉ O ₂ N ₃ , HCl (261,76)	194–199° hygroskop.	Ber. C 58,6 H 8,5 O 14,2 N 18,7% Gef. „ 58,2 „ 8,4 „ 14,9 „ 18,5%
			Isopropanol/Äther	Ber. C 54,3 H 8,7 O 19,7 N 17,3% Gef. „ 53,7 „ 8,8 „ 20,7 „ 17,2%
			160–162° (Zers.)	Ber. Cl 13,5% Gef. „ 13,4%
			Isopropanol	Ber. C 60,2 H 8,9 O 13,4 N 17,6% Gef. „ 59,8 „ 8,6 „ 14,3 „ 17,6%
3	n-C ₃ H ₇	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ (239,31) C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ , H ₂ O (257,33)	182–188° hygroskop.	Ber. C 56,0 H 9,0 O 18,7% Gef. „ 56,2 „ 8,6 „ 18,3%
			Äthanol	Ber. C 60,2 H 8,9 O 13,4 N 17,6% Gef. „ 60,3 „ 8,9 „ 13,2 „ 18,0%
4	CH(CH ₃) ₂	C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₃ (239,31)	188–192°	Ber. C 61,6 H 9,2 O 12,6 N 16,6% Gef. „ 62,0 „ 9,1 „ 12,9 „ 16,7%
			Äthanol	Ber. C 57,5 H 9,3 O 17,7% Gef. „ 57,3 „ 9,3 „ 17,0%
5	n-C ₄ H ₉	C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N ₃ (253,34) C ₁₃ H ₂₃ O ₂ N ₃ , H ₂ O (271,35)	144–147° hygroskop.	Ber. C 59,3 H 6,9 O 9,9 N 13,0 Cl 11,0% Gef. „ 59,2 „ 7,3 „ 10,9 „ 12,7 „ 11,2%
			Äthanol	Ber. C 65,9 H 7,0 O 11,7 N 15,4% Gef. „ 66,2 „ 7,0 „ 11,9 „ 15,3%
6	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N ₃ , HCl (323,82)	235–245° (Zers.)	Ber. C 58,2 H 6,5 N 13,6 Cl 11,5% Gef. „ 58,6 „ 6,8 „ 13,3 „ 11,4%
			Methanol/Äther	Ber. C 55,0 H 6,8 O 14,6 N 12,8% Gef. „ 54,8 „ 6,8 „ 15,0 „ 12,6%
7	C ₆ H ₆	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₃ (273,33) C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₃ , HCl (309,79) C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₃ , HCl, H ₂ O (327,81)	~320° (Zers.)	Ber. C 55,2 H 6,5 O 8,7 Cl 9,9% Gef. „ 55,3 „ 6,7 „ 9,4 „ 9,6%
			Wasser hygroskop. Isopropanol ab 134° (Zers.)	Ber. C 52,6 H 6,8 O 12,4 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 52,9 „ 6,5 „ 12,4 „ 10,6 „ 9,3%
8	CH ₂ -CH ₂ -S-C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ , HCl (369,91) C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ , HCl, H ₂ O (387,93)	207–212° (Zers.)	Ber. C 55,2 H 6,5 O 8,7 Cl 9,9% Gef. „ 55,3 „ 6,7 „ 9,4 „ 9,6%
			hygroskop. Methanol/Wasser/Äther 4:1:5	Ber. C 52,6 H 6,8 O 12,4 N 10,8 Cl 9,1% Gef. „ 52,9 „ 6,5 „ 12,4 „ 10,6 „ 9,3%

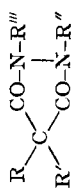

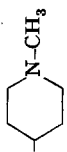
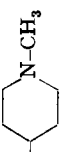
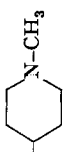


Tabelle 8. *Verschiedene Pyrazolidin-3,5-dione*

Nr.	R	R'	R''	R'''	Bruttoformel	Smp. krist. aus	Analyse
1	C ₆ H ₅	H	H		C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃ , HCl, H ₂ O (369,89)	180–187° (Zers.) Äthanol/Äther	Ber. C 58,5 H 7,6 O 13,0 N 11,4 Cl 9,6% Gef. „ 58,5 „ 7,5 „ 13,3 „ 11,4 „ 10,7%
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₆	-CH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₈ O ₂ N ₃ , HCl (367,91)	170–172° (Zers.) Aceton	Ber. C 62,0 H 8,2 O 8,7 N 11,4 Cl 9,6% Gef. „ 62,5 „ 8,3 „ 9,1 „ 11,6 „ 10,2%
3	n-C ₃ H ₇	H	(CH ₃) ₂ -CH	-CH-CH ₂ -N(CH ₃) ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₂₇ O ₂ N ₃ (269,38)	Pentan; hygrosk. Sdp. 0,02 Torr: 130–135°*	Ber. C 62,4 H 10,1 O 11,9 N 15,6% Gef. „ 61,6 „ 10,3 „ 12,4 „ 16,4%
4	C ₂ H ₅	OH	H		C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N ₃ (241,29)	245–255° (Zers.) Methanol/Isopropanol; hygrosk.	Ber. C 54,8 H 7,9 N 17,4% Gef. „ 54,6 „ 7,8 „ 17,3%
5	n-C ₄ H ₉	OH	H		C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N ₃ , 1/2 H ₂ O (250,30)	175–200° (Zers.) Äthanol	Ber. C 52,8 H 8,1 O 22,4 N 16,8% Gef. „ 52,5 „ 8,0 „ 22,4 „ 16,7%
6	C ₂ H ₅	CH ₂ OH	H		C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N ₃ (269,34)	194–200° (Zers.) Methanol/Äther; hygrosk.	Ber. C 56,5 H 8,3 O 18,8 N 16,5% Gef. „ 56,2 „ 8,4 „ 19,8 „ 16,0%
					C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N ₃ , 1/2 H ₂ O (264,32)		Ber. C 54,5 H 8,4 O 21,2 N 15,9% Gef. „ 54,9 „ 8,5 „ 20,6 „ 15,9%

* Badtemperatur. Destilliert im Kugelrohr.

Methylenchlorid, dann 21,3 ml Triäthylamin. Darauf wurde 6 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt, die Lösung mit 20-proz., auf -15° abgekühlter, mit Kochsalz gesättigter Natronlauge ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 21,8 g Substanz (97%). Eine Probe wurde zur Analyse mehrmals aus Aceton umkristallisiert, wobei mit Trockeneis gekühlt wurde. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion schmilzt bei $77-79^{\circ}$. Eine weitere Probe wurde mit der berechneten Menge methanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid übergeführt und dieses zur Analyse mehrmals aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Blättchen vom Smp. $195-199^{\circ}$ (Analyse siehe Tab. 4, Nr. 2).

Typ C: 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion. 20,5 g des durch Hochvakuum-Destillation gereinigten 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-acetyl-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dions wurden in 100 ml Chloroform mit 9,0 ml Diäthylamin 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Äther verrieben und die kristalline Substanz abgenutscht. Ausbeute 92%. 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion schmilzt nach Umkristallisieren aus Methanol-Äther bei $188-189^{\circ}$ (Analyse siehe Tab. 5, Nr. 2).

Typ D: 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-isopropyl-4-n-hexyl-pyrazolidin-3,5-dion. Ein Gemisch von 12,2 g n-Hexylmalonsäure-diäthylester und 8,55 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-isopropylhydrazin wurde in einer Stickstoffatmosphäre zuerst $\frac{1}{2}$ Std. auf 150° , dann 3 Std. auf 180° und zum Schluss 1 Std. auf 200° erwärmt, wobei langsam Alkohol abdestillierte und das Gemisch allmählich zäh wurde. Dann wurde im Kugelrohr destilliert. Bei 0,05 Torr destillierten bei einer Badtemperatur von $120-140^{\circ}$ 13,1 g viskoses Öl. Dieses wurde in Methanol gelöst, die Lösung mit 20,2 ml 2-n. Salzsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit Äther versetzt, bis beim Anreiben 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-isopropyl-4-n-hexyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid kristallisierte. Man kristallisierte zweimal aus Aceton um, wobei Plättchen erhalten wurden, die bei $170-178^{\circ}$ unter Zersetzung schmolzen. Ausbeute 56% (Analyse siehe Tab. 6, Nr. 17).

Typ E: 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-dimethylcarbamoyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion. Zu einer Lösung von 8 g n-Butylmalonyldichlorid in 50 ml Trichloräthylen tropfte man unter Rühren bei 5° zuerst eine Lösung von 8 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-dimethyl-semicarbazid in 50 ml Trichloräthylen und dann 11 ml Triäthylamin. Man rührte darauf 1 Std. bei Zimmertemperatur und kochte dann 3 Std. unter Rückfluss. Nach Erkalten wurde das ausgefallene Triäthylamin abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, die Lösung mit ätherischem Chlorwasserstoff angesäuert und wieder eingedampft. Aus Aceton-Äther kristallisierte dann 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-2-dimethylcarbamoyl-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion-hydrochlorid in einer Ausbeute von 44%. Nach Umkristallisieren aus Äthanol Smp. $225-232^{\circ}$ unter Zers. (Analyse siehe Tab. 6, Nr. 26).

Typ F: 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion. Ein Gemisch von 5,16 g [N'-Methylpiperidyl-(4')]-hydrazin und 8,64 g n-Butylmalonsäure-diäthylester wurde in einer Stickstoffatmosphäre 3 Std. auf 180° erwärmt, wobei langsam Alkohol abdestillierte. Man löste in 15 ml Äthanol, woraus in der Kälte 5,85 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-butyl-pyrazolidin-3,5-dion kristallisierten. Aus der Mutterlauge wurden aus Alkohol-Äther nochmals 0,92 g erhalten (Ausbeute 62%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurden Plättchen erhalten, die bei $144-147^{\circ}$ schmolzen, an der Luft jedoch rasch in das Monohydrat übergingen (Analyse siehe Tab. 7, Nr. 5).

1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dion. Eine Lösung von 2,3 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dion in 15 ml Methanol und 5 ml Wasser wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei ein schwacher Luftstrom durch die Lösung geleitet wurde. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der schaumige Rückstand mit Isopropanol aufgekocht. Dabei kristallisierte 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-hydroxy-4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dion. Es wurde zweimal aus Isopropanol-Methanol umkristallisiert. Die Verbindung färbt sich ab 210° langsam braun und schmilzt dann unter Zersetzung von $245-255^{\circ}$. An der Luft geht sie in ein Hemihydrat über. Ausbeute 55% (Analyse siehe Tab. 8, Nr. 4).

1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-äthyl-4-hydroxymethyl-pyrazolidin-3,5-dion. Eine Lösung von 6,75 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-äthyl-pyrazolidin-3,5-dion in 15 ml Wasser wurde mit 6 ml Formalin versetzt und die Lösung 15 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann dampfte

man im Vakuum ein und löste den Rückstand in Äthanol, wobei 4,3 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4-äthyl-4-hydroxymethyl-pyrazolidin-3,5-dion sofort kristallisierten. Man kristallisierte zweimal aus Methanol-Äther um. Die Verbindung schmilzt dann bei 194–200° unter Zersetzung. Sie ist hygroskopisch und bildet ein Hemihydrat (Analyse siehe Tab. 8, Nr. 6).

Umsetzung von 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion mit Dimethylcarbamoylchlorid. Zu einer Lösung von 5,06 g 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-4,4-diäthyl-pyrazolidin-3,5-dion in 50 ml abs. Chloroform tropfte man bei Zimmertemperatur eine Lösung von 2,15 g Dimethylcarbamoylchlorid in 10 ml Chloroform und erwärmte die Lösung anschliessend 6 Std. zum Sieden. Dann dampfte man die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und kristallisierte den Rückstand mehrmals aus Äthanol um. Das Hydrochlorid des 1-[N'-Methylpiperidyl-(4')]-3-dimethylcarbamoyloxy-4,4-diäthyl-pyrazolin-5-ons (VIII) wurde so in einer Ausbeute von 75% erhalten. Smp. 226–231° (Zers.).

$C_{16}H_{28}O_3N_4 \cdot HCl$	Ber. O 13,3	N 15,5	Cl 9,8%
(360,88)	Gef. „ 13,7	„ 15,2	„ 9,6%

Zusammenfassung

In der vorliegenden Mitteilung wird eine neue Gruppe von Pyrazolidin-3,5-dionen beschrieben. Diese unterscheiden sich von den bisher bekannten Pyrazolidin-dionen dadurch, dass sie am Stickstoffatom 1 eine basische heterocyclische oder basische aliphatische Funktion besitzen. Verschiedene Vertreter dieser Gruppe zeichnen sich im pharmakologischen Versuch durch antiphlogistische und zum Teil auch analgetische Wirkungen aus.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel

222. Über die Oxydation von Magnetit zu $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ¹⁾

Vorläufige Mitteilung

von W. FEITKNECHT und H. W. LEHMANN

(20. VIII. 59)

1. Einleitung. – Kürzlich hat der eine von uns²⁾ darüber berichtet, dass in wässriger Lösung hergestellter Magnetit schon bei Zimmertemperatur unter Erhaltung der äusseren Form und des Gitters weiteroxydiert wird. Dabei erwies sich die Geschwindigkeit der Oxydation und der erreichte Oxydationsgrad stark abhängig von der Grösse der Magnetitkriställchen. Im folgenden soll über die Ergebnisse von Versuchen berichtet werden, in denen Magnetite verschiedener Herstellungsart bei Temperaturen zwischen ca. 100° und 200° mit molekularem Sauerstoff zu $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ oxydiert wurden. Es wurde vor allem die Geschwindigkeit der Oxydation gemessen und die damit parallel gehenden strukturellen Änderungen röntgenographisch verfolgt. Über die technische Herstellung von $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ hat kürzlich ROBL³⁾ zusammenfassend berichtet.

¹⁾ 8. Mitt. über die Oxydation von Oxyden, Hydroxyden und Hydroxysalzen; 7. vgl. ²⁾.

²⁾ W. FEITKNECHT, Z. Elektrochem. **63**, 34 (1959); hier weitere Literaturangaben über den Gegenstand.

³⁾ R. ROBL, Angew. Chem. **70**, 367 (1958).