

d. h. die Anwesenheit des Dispergators wird rückhaltend auf die Farbstoffabsorption wirken. Wenn der Dispergator auch ein Elektrolyt ist, werden beide Effekte vorhanden sein, so dass die Wirkungsart des Dispergatorzusatzes schwer vorauszusagen ist.

## SUMMARY

After a general introduction into the thermodynamics of dyeing, the sorption problem of dispersed dyes by hydrophobic fibers is treated by use of relations developed on the basis of different absorption models. The effects of additives (salts, organic solvents and dispersing agents) are discussed.

CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,  
Zentrale für Applikationstechnik

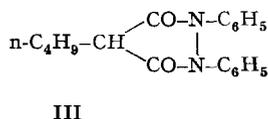
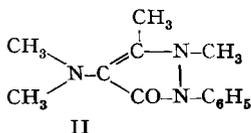
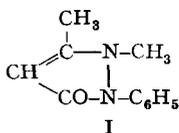
**256. Auf das Zentralnervensystem wirkende Substanzen XXVII<sup>1)</sup>  
Reaktionen mit  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Propiolactonen III<sup>2)</sup>. 4-Mono- und  
4,4-disubstituierte 3-Pyrazolidinone<sup>3)</sup>**

von Bruno J. R. Nicolaus, Luigi Mariani und Emilio Testa

(31. VIII. 61)

## Einleitung

Phenazon (Antipyrin<sup>®</sup>) (I), Aminopyrin (Pyramidon<sup>®</sup>) (II) und Phenylbutazon (III) gehören dank ihren bemerkenswerten analgetischen und antipyretischen bzw. antiphlogistischen Wirkungen zu den «klassischen» Arzneimitteln, welche immer wieder das Interesse von Chemikern und Pharmakologen auf die Substanzklasse der



Pyrazolone gelenkt haben. Dieses fruchtbare Feld wurde im Jahre 1883 durch eine Entdeckung von KNORR<sup>4)</sup> eröffnet, welcher im Bestreben, eine Chinin-ähnliche Struktur zu synthetisieren, das erste pharmakologisch interessante Pyrazolon, das Phenazon (Antipyrin<sup>®</sup>)<sup>5)</sup> erhielt. Es sind seither eine sehr grosse Anzahl Pyrazolone hergestellt und pharmakologisch geprüft worden. Aber noch nicht eingehend untersucht wurde unseres Wissens, in welchem Ausmass die Doppelbindung  $\Delta^{3,4}$  an der

<sup>1)</sup> XXVI. Mitt.: E. TESTA, L. FONTANELLA & L. MARIANI, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>2)</sup> II. Mitt.: B. J. R. NICOLAUS, L. MARIANI & E. TESTA, Helv. 44, 1076 (1961).

<sup>3)</sup> Vorgetragen an der Sommersammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft vom 23. September 1961 in Biel.

<sup>4)</sup> L. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 16, 2597 (1883); 17, 546 (1884).

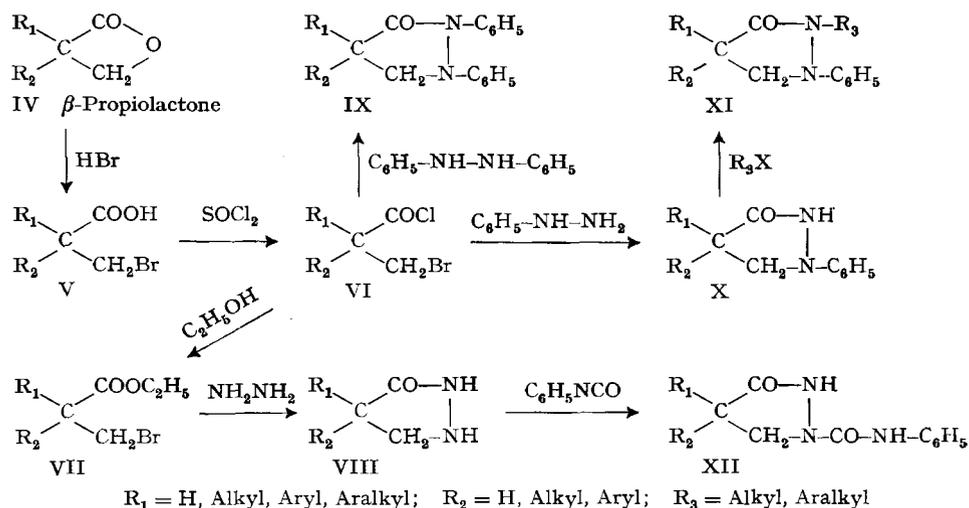
<sup>5)</sup> L. KNORR, Ber. deutsch. chem. Ges. 17, 2032 (1884); Liebigs Ann. Chem. 238, 137, 160 und 203 (1887).

pharmakologischen Wirkung mitbeteiligt ist und wie sich in den gesättigten Derivaten der Pyrazolidinreihe eine Quartärisierung des C-Atomes 4 auswirkt. Derartige Derivate sind bis heute sehr wenig untersucht worden, und es sind nur einzelne Vertreter in der Patentliteratur beschrieben worden.

Im Rahmen einer Untersuchung über Substanzen, die potentiell auf das Zentralnervensystem wirksam sind, haben wir nun eine Reihe von in 4-Stellung mono- und disubstituierten 3-Pyrazolidinonen synthetisiert, welche zum Teil auch am Stickstoff verschiedene Reste tragen.

### Synthese und Eigenschaften der 4-mono- und 4,4-disubstituierten 3-Pyrazolidinone

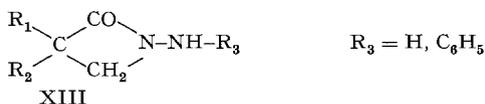
Die Herstellung erfolgte allgemein durch Umsetzung von  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Brompropionsäure-Derivaten<sup>2)</sup> mit den entsprechenden Hydrazinen sowie durch weitere Umwandlung der primär erhaltenen 3-Pyrazolidinonen; dabei liefern die Säurederivate die Substituenten in 4-Stellung, die Hydrazinderivate die Substituenten in 1- und 2-Stellung.



Die Kondensation der Säurechloride mit Phenylhydrazin (VI  $\rightarrow$  X) wurde in Äther oder Benzol unter Zusatz von Triäthylamin, diejenige mit Hydrazobenzol (VI  $\rightarrow$  IX) in Pyridin durchgeführt. Sowohl die Acylierung, die sehr wahrscheinlich primär stattfindet, wie die Ringschlussreaktion erfolgen, besonders mit Phenylhydrazin, schon unter milden Bedingungen und sind nach kurzer Zeit beendet. Dass die Cyclisierung so leicht erfolgt, ist überraschend, da das  $\beta$ -Bromatom in den  $\alpha$ -substituierten Propionsäuren sehr träge ist; dieses Ergebnis bestätigt unsere früheren Beobachtungen<sup>2)</sup>, dass dieses Halogenatom mehr zu intramolekularen Reaktionen neigt als zu jenen, die ohne Ringschluss verlaufen. Der Ringschluss wird durch die Gegenwart von Substituenten am C-Atom 4 erleichtert, wobei die Erklärung dieses Effektes noch aussteht.

Einerseits dürfte die bedeutende Änderung der Valenzwinkel in den  $\alpha, \alpha$ -disubstituierten Propionsäuren die Bildung des Ringsystems erleichtern (THORPE-INGOLD-

Effekt<sup>6)</sup>); andererseits wurde in einer neueren Arbeit<sup>7)</sup> über den Effekt der gem.-Substitution auf die Anhydridbildung darauf hingewiesen, dass gewisse Momente kinetischer Natur darin eine Rolle spielen dürften. Insbesondere schreiben die obengenannten amerikanischen Autoren: «The ring closure reaction proceeds at a greater rate on geminal (or alkyl) substitution because of the resultant decrease in unprofitable rotamer distribution». Wenn auch diese Annahme sich nur auf die Anhydridbildung bezieht, glauben wir diese Erklärung auch für die Bildung unserer Heterocyclen in Betracht ziehen zu dürfen. Noch deutlichere Zusammenhänge zwischen Substitution am C-Atom 2 der Bromester und Reaktionsfähigkeit konnte man bei der Umsetzung der Bromester VII mit Hydrazin feststellen. Die in 2-Stellung zweifach substituierten Ester sind nämlich infolge sterischer Hinderung sehr träge; um den Ringschluss zu vervollständigen, benötigt man eine Reaktionszeit von mehreren Stunden bei der Kochtemperatur des Hydrazins, wobei aber die Ausbeuten an cyclisiertem Produkt sehr hoch sind. Die monosubstituierten Ester dagegen reagieren mit Hydrazin derart exotherm, dass grosse Vorsicht beim Vermischen der Komponenten notwendig ist, um eine Explosion zu vermeiden. Die Ausbeuten an cyclischem Produkt sind hingegen sehr niedrig, da die Reaktion hauptsächlich unter Bildung offenkettiger Produkte abläuft. Im Falle der Kondensation der einfach substituierten Ester ist es durchaus möglich, dass dank der Gegenwart eines sauren Wasserstoffatoms am C-Atom 2 der Ester noch eine intramolekulare Bromwasserstoffabspaltung mit darauffolgender Polymerisation als Konkurrenzreaktion erleidet, was die sehr schlechten Ausbeuten an cyclischem Produkt erklären würde. Um diese Nebenreaktion einzudämmen, mussten wir die Kondensation in Emulsion in einem inerten Lösungsmittel (z. B. in Benzol) mit einem kleinen Überschuss an Hydrazin vornehmen, während bei den disubstituierten Estern wasserfreies Hydrazin selbst als Lösungsmittel verwendet wurde. Mit Hydrazinhydrat erhält man dieselben Endprodukte, nur sind die Ausbeuten bescheidener. Aus den bemerkenswerten Ausbeuten an 3-Pyrazolidinonen, die wir erhalten haben, muss geschlossen werden, dass, unabhängig von der Grösse der Substituenten in 4-Stellung, der Ringschluss mit Phenylhydrazin und Hydrazin mit Vorliebe zum Fünfering führt. In keinem der von uns untersuchten Fälle konnten wir nämlich die Entstehung der isomeren Azetidinone XIII feststellen,



welche sich von den fünfgliedrigen Isomeren sowohl hinsichtlich der chemischen (viel hydrolysebeständiger als die uns gut bekannten viergliedrigen Lactame<sup>8)</sup>); keine primäre Aminogruppe, auch wenn  $\text{R}_3 = \text{H}$  ist; Alkalilöslichkeit, die bei An-

<sup>6)</sup> C. K. INGOLD, *J. chem. Soc.* 119, 305 und 951 (1921); M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, S. 464 und 468, New York 1956; R. M. BEESLY, C. K. INGOLD & J. F. THORPE, *J. chem. Soc.* 107, 1080 (1915); C. A. R. KON, A. STEVENSON & J. F. THORPE, *ibid.* 121, 650 (1922); C. K. INGOLD, E. W. LANFEAR & J. F. THORPE, *ibid.* 123, 3140 (1923).

<sup>7)</sup> T. C. BRUCE & U. K. PANDIT, *J. Amer. chem. Soc.* 82, 5859 (1960).

<sup>8)</sup> E. TESTA, L. FONTANELLA & F. FAVA, *Farmaco (Pavia)*, *Ed. sci.* 13, 152 (1958); E. TESTA, L. FONTANELLA, G. F. CRISTIANI & G. G. GALLO, *J. org. Chemistry* 24, 1928 (1959).

wesenheit einer tertiären Carbonamidgruppierung ungeklärt wäre) wie der physikalisch-chemischen Eigenschaften (im IR. durch Ringspannung stark verschobene Carbonylfrequenz<sup>9)</sup>) deutlich unterscheiden sollten.

*4-Mono- und 4,4-disubstituierte 3-Pyrazolidinone ohne Substituenten am Stickstoff.* Diese Verbindungen wurden durch Kondensation und Ringschluss aus den  $\beta$ -Brompropionsäureestern und Hydrazin hergestellt. Auf Grund der Bruttozusammensetzung, der UV.- und IR.-Spektren wurde den erhaltenen Verbindungen die Konstitution VIII zuerteilt. Die 3-Pyrazolidinone sind teils fest, teils flüssig. Die festen Abkömmlinge können aus Petroläther oder Ligroin umkristallisiert werden und besitzen scharfe Schmelzpunkte, die flüssigen Vertreter können ohne Zersetzung im Vakuum destilliert werden. Alle Verbindungen, die wir in Händen hatten, sind mässig bis gut löslich in Wasser und verhalten sich amphoter (vgl. Tab. 1). Die 3-Pyrazolidinone sind sehr starke Reduktionsmittel, die schon in der Kälte mit TOLLENS-Reagens, FEHLING'scher Lösung oder Kaliumpermanganat reagieren. In konzentrierter Lösung sind sie recht widerstandsfähig gegen saure oder alkalische Hydrolyse bzw. gegen Reduktionsmittel. Nach mehrstündigem Kochen in konz. Salzsäure oder 1N Natronlauge konnten wir die unveränderten Ausgangsmaterialien in guter Ausbeute zurückgewinnen. Bei der Behandlung mit durch Palladium oder Platin aktiviertem Wasserstoff tritt keine Reduktion ein. Nach Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid in kochendem Tetrahydrofuran werden nach eintägigem Erhitzen grösstenteils die unveränderten Ausgangsprodukte zurückgewonnen. Nach dreitägiger Reaktionsdauer wurden Gemische verschiedener Spaltprodukte erhalten. Während die 3-Pyrazolidinone mit Diazomethan erwartungsgemäss nicht reagieren, werden sie von Dimethylsulfat in wässrigem alkalischen Medium monomethyliert, und zwar wahrscheinlich am basischeren Stickstoffatom 1, obwohl ein endgültiger Beweis dafür noch aussteht. Das Stickstoffatom 1 ist ausgesprochen basisch und kann als einsäurige Base potentiometrisch titriert werden. Bei Behandlung mit Acetanhydrid-Pyridin wird nur eine Acetylgruppe eingeführt. Mit Phenylisocyanat reagieren die Verbindungen VIII unter Bildung der Ureide XII, für welche wir ebenfalls eine Anlagerung an das basischere Stickstoffatom 1 annehmen.

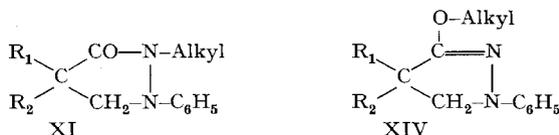
3-Pyrazolidinone werden von einer Vielfalt von Oxydationsmitteln in neuartige Verbindungen verwandelt, über welche wir demnächst berichten werden.

*4-Mono- und 4,4-disubstituierte 1-Phenyl-3-Pyrazolidinone* (durch Kondensation und Ringschluss aus den  $\beta$ -Brompropionsäurechloriden und Phenylhydrazin (VI  $\rightarrow$  X) erhalten). Auf Grund der Bruttozusammensetzung, der UV.- und IR.-Spektren wurde den erhaltenen Verbindungen die Konstitution X zuerteilt. Die 1-Phenyl-3-pyrazolidinone sind mit einer Ausnahme (Tab. 3, Nr. 6) feste Stoffe, welche aus Petroläther, Isopropyläther oder verdünntem Alkohol umkristallisiert werden können und einen scharfen Schmelzpunkt besitzen. Der flüssige Vertreter kann ohne Zersetzung im Vakuum destilliert, mehrere der festen können sublimiert werden. Alle Verbindungen, die wir in Händen hatten, sind praktisch unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren, lösen sich aber in verdünnter Natronlauge. Unser

<sup>9)</sup> W. A. GOULD, Ph. D. Dissertation, University of Michigan 1958; G. CIGNARELLA, G. F. CRISTIANI & E. TESTA, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

Befund steht in gewissem Widerspruch mit den Angaben von JACOBS<sup>10)</sup>, welcher schreibt: «the pyrazolidones are basic but not acidic», sowie mit einer Angabe deutscher Autoren<sup>11)</sup>, welche in einer Patentschrift das 1-Phenyl-3-pyrazolidinon als amphoter beschreiben. Nach unserer Erfahrung müssen diese Aussagen unter Berücksichtigung der Substituenten, welche im Pyrazolidinonkern vorhanden sind, näher präzisiert werden. Die am C-Atom 4 substituierten oder unsubstituierten 1-Phenylpyrazolidinone X sind nämlich nur alkalilöslich (vgl. Tab. 2). Die 1-Phenylgruppe ist für das Verschwinden des basischen Charakters verantwortlich, dessen Stärke von den Substituenten am C-Atom 4 bestimmt wird. Wird die Stellung 2 durch Alkylierung blockiert, so verschwindet die Alkalilöslichkeit, aber ohne dass ein basischer Charakter zum Vorschein tritt. Ist am Stickstoffatom 1 keine Phenylgruppe vorhanden, wie es in den Verbindungen vom Typ VIII der Fall ist, dann verhalten sich die Produkte amphoter. Die 1-Phenyl-3-pyrazolidinone sind schwache Reduktionsmittel; mit FEHLING'scher Lösung reagieren sie nämlich erst in der Hitze, wenn sie auch TOLLENS-Reagens schon in der Kälte reduzieren. Sie sind in konzentrierter Lösung recht widerstandsfähig gegen saure oder alkalische Hydrolyse; nach mehrstündigem Kochen einzelner repräsentativer Vertreter in konz. Salzsäure bzw. 1 N Natronlauge konnten wir die unveränderten Ausgangsprodukte in über 80% Ausbeute isolieren. Die Carbonylgruppe der 1-Phenyl-3-pyrazolidinone ist sehr widerstandsfähig gegen Reduktionsmittel. Bei der Behandlung mit katalytisch erregtem Wasserstoff (Platin oder Palladium in Alkohol) tritt keine Reduktion ein. Dieses Verhalten ähnelt demjenigen von Phenazon (Antipyrin<sup>®</sup>), welches bekanntlich gegen Reduktionsmittel ausserordentlich widerstandsfähig ist<sup>12)</sup>. Mit Lithiumaluminiumhydrid in kochendem Tetrahydrofuran werden nach eintägigem Erhitzen in guter Ausbeute die unveränderten Ausgangsprodukte zurückgewonnen. Nach dreitägiger Reaktionsdauer werden Gemische verschiedener Spaltprodukte, darunter auch Phenylhydrazin, neben unverändertem Ausgangsmaterial erhalten. Alle 3-Pyrazolidinone sind kupplungsfähig, unabhängig von der Art der Substituenten am C-Atom 4. Der Ort des Eintrittes der Azogruppe ist noch unbestimmt.

*4-Mono- und 4,4-disubstituierte 1-Phenyl-2-alkyl-pyrazolidinone.* Wie schon erwähnt, ist der Wasserstoff am Stickstoffatom 2 sauer und kann leicht gegen Alkylreste umgetauscht werden. Die Alkylierung kann sowohl in wässriger Natronlauge wie im wasserfreien Medium bei Gegenwart eines Protonenacceptors erfolgen. Die N-Alkylderivate sind neutrale Stoffe, welche sich nur in unpolaren Lösungsmitteln lösen. Die meisten sind im Vakuum ohne Zersetzung destillierbare hochviskose Öle, einige wenige sind fest und können aus Isopropyläther umkristallisiert werden. Auf Grund des Herstellungsverfahrens, der Bruttozusammensetzung und der IR.-Spektren kommt den erhaltenen Verbindungen die Konstitution XI zu:

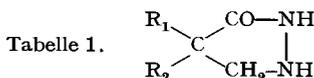


<sup>10)</sup> In R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, B. 5, S. 144, New York 1957.

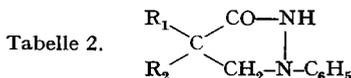
<sup>11)</sup> BOEHRINGER & SÖHNE, D. R. P. 53 834 (1889).

<sup>12)</sup> W. KROHS, *Med. u. Chem.* 3, 310 (1936).

Die isomeren, am Sauerstoff alkylierten Verbindungen XIV, welche sich von der Enolform der Pyrazolidinone ableiten würden, sind nicht erhalten worden; ihre Bildung kann hauptsächlich auf Grund der IR.-Spektren ausgeschlossen werden (s. weiter unten).



R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
Lösl. in:										
H <sub>2</sub> O	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+
NaOH 5%	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
HCl 5%	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++
+ : mässig, ++ : gut, +++ : sehr gut löslich										



R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H
Lösl. in:												
H <sub>2</sub> O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaOH 5%	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+-	+-	++
HCl 5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- : praktisch unlöslich, +- : schwach löslich, ++ : gut löslich												

4-Mono- und 4,4-disubstituierte 1,2-Diphenyl-3-pyrazolidinone (IX) wurden durch Kondensation der entsprechenden substituierten Brompropionsäurechloride mit Hydrazobenzol in Pyridin unter Stickstoffatmosphäre nach Überwindung erheblicher experimenteller Schwierigkeiten synthetisiert. Ihre Konstitution wurde ihnen auf Grund der Bruttozusammensetzung und der IR.-Spektren zugeteilt. Die 1,2-Diphenyl-3-pyrazolidinone, welche wir in Händen hatten, sind teils fest, teils flüssig; die festen Abkömmlinge sind aus Petroläther umkristallisierbar, während sich die flüssigen Vertreter im Vakuum ohne Zersetzung destillieren lassen. Alle von uns untersuchten Verbindungen sind ausgesprochen lipophil; durch die Substitution am Stickstoffatom 2 gehen die sauren Eigenschaften, welche den 1-Phenyl-3-pyrazolidinonen eigen sind, verloren; die Produkte werden dadurch neutral, lösen sich also weder in Säuren noch in Alkalien. Vom pharmakologisch-chemischen Standpunkt aus gesehen scheint uns in der Reihe der 1,2-Diphenyl-Derivate die Verbindung XV erwähnenswert, die sich vom wertvollen Phenylbutazon (III) formell durch Ersatz einer Carbonyl- durch eine Methylen-Gruppe ableitet und somit eine Art Reduktionsprodukt desselben darstellt.

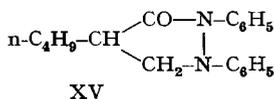
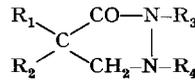


Tabelle 3. Antiphlogistische Wirkung einiger 3-Pyrazolidinone



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	Dosis in mg/kg	Hemmung (-) bzw. Verstärkung (+) der Ödembildung in %	DL <sub>50</sub> Maus in mg/kg*
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	100	-21	200
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	150	+48	500
				150	+90	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	100	-19	500
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	100	-29	250
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	H	150	-37	400
				200	-59	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	50	0	80
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	150	+16	250
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	150	+43	800
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	50	-18	500
				100	-62	
				150	-53	
				200	-89	
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	150	-35	>1000
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	10	-30	25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-22	80
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-21	50
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-35	60
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-18	80
				50	-40	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-7	100
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	-31	80
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	25	-26	80
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	-24	80
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	-9	200
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-17	250
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	50	+18	100
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-10	60
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-33	150
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-41	150
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-37	150
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	-10	100
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-16	200
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-30	300
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CO-NH-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	-6	600
Phenylbutazon (III)				50	-25	212
				100	-40	
Aminopyrin (Pyramidon®) II				100	-61	250

\*) Intraperitoneal verabreicht.

### Pharmakologische Eigenschaften einiger Pyrazolidinone<sup>13)</sup>

Der grösste Teil der beschriebenen 3-Pyrazolidinone wurde im Tierversuch auf seine entzündungshemmenden Eigenschaften untersucht; als Test diente das Formalinödem an der Rattenpfote.

Aus den in Tabelle 3 zusammengestellten Resultaten geht hervor, dass einige der geprüften Verbindungen antiphlogistische Wirkung zeigen. Diese entzündungshemmende Wirkung am Formalinödem ist in einigen Fällen mit der von Phenylbutazon und Aminopyrin (Pyramidon<sup>®</sup>) vergleichbar. In dieser Hinsicht sind am interessantesten die 4,4-disubstituierten Abkömmlinge 4-Benzyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon und 4,4-Dibutyl-3-pyrazolidinon. Phenylsubstituierung in Stellung 1 scheint ihre Toxizität und in geringem Masse auch ihre Wirksamkeit zu erhöhen (1-Phenyl-4,4-dibutyl-3-pyrazolidinon und 1-Phenyl-4-benzyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon). Die Tatsache, dass einige Verbindungen das Formalinödem verstärken (4-Äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon und in geringerem Masse 4,4-Dipropyl-3-pyrazolidinon und 4,4-Diäthyl-3-pyrazolidinon), lässt einen Einfluss auf die Kapillarpermeabilität vermuten und verdient eingehendere Untersuchung. Im Verlauf der Untersuchungen wurde beobachtet, dass die meisten 3-Pyrazolidinone (darunter auch die wirksamsten) Muskeltonus und spontane Beweglichkeit der behandelten Tiere herabsetzen.

*Methodik:* Die zu prüfende Substanz wurde in der entsprechenden Dosierung i. p. an jeweils fünf Wistar-Ratten im Gewicht von 125–135 g verabreicht. Eine gleiche Anzahl Kontrolltiere erhielt physiologische Kochsalzlösung. Nach 15 Min. erfolgte die Erzeugung des Ödems durch Einspritzung von 0,1 ml 3-proz. Formalinlösung in die Plantarfläche der rechten Hinterpfote. 30, 60, 90 und 150 Min. nach Verabreichung der Formalinlösung wurde das Volumen der Pfote durch Eintauchen in Flüssigkeit und Messung der verdrängten Flüssigkeit bestimmt. Die Hemmung der Ödembildung wurde durch Vergleich des ermittelten mittleren Pfootenvolumens mit dem der unbehandelten Kontrolltiere prozentual ausgedrückt. Phenylbutazon und Aminopyrin dienten als Vergleichspräparate.

### Analytisches Verhalten der verschieden substituierten 3-Pyrazolidinone von G. Pelizza<sup>14)</sup>

Wie im vorherigen Abschnitt bereits ausgeführt worden ist, sind die 1-Phenyl-3-pyrazolidinone vom Typ X sauer, während die am Stickstoff unsubstituierten Abkömmlinge VIII basisch und die N,N'-disubstituierten Derivate IX und XI neutral reagieren. Für das Vorhandensein des sauren Charakters in den 3-Pyrazolidinonen ist neben einem H-Atom am N-2 die Gegenwart eines acidifizierenden Substituenten am Stickstoffatom 1 notwendig, wie es in den Verbindungen X und XII der Fall ist, wobei ausserdem die Substituenten am C-Atom 4 die Stärke der Säuren deutlich beeinflussen. Die am Stickstoff unsubstituierten Pyrazolidinone VIII sind einsäurige schwache Basen und können als solche in Eisessig/Dioxan/Nitromethan (5/20/75) mit 0,1 N Perchlorsäure in Nitromethan potentiometrisch mit Hilfe einer Glas- und Kalomel-Elektrode titriert werden. Merkwürdigerweise lassen sich die am C-Atom 4 dialkylsubstituierten Abkömmlinge nur unvollständig bestimmen (zu ca. 80%).

<sup>13)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. G. MAFFII (Pharmakologische Abteilung der LEPETIT S. P. A.) für die freundliche Überlassung dieser Teilresultate bestens danken.

<sup>14)</sup> Organisch-analytisches Laboratorium der LEPETIT S. P. A., Milano.

Alle am C-4 substituierten 1-Phenyl-3-pyrazolidinone mit unsubstituiertem N-2 konnten potentiometrisch in wasserfreiem Dimethylformamid mit 0,1 N Kaliumhydroxidlösung (Gemisch aus Methyl- und Isopropylalkohol 10:90) mit Hilfe einer Glas- und Kalomel-Elektrode als einbasische Säuren titriert werden. Alle Titrationskurven besitzen einen ähnlichen Verlauf, sie unterscheiden sich jedoch in der Höhe des jeweiligen Potentialsprunges im signifikativem Gebiet. Setzt man den höchsten Wert gleich 100 und bezieht alle anderen auf diesen, so erhält man die folgende Reihe, in welcher die Stärke der Säuren von oben nach unten abnimmt:

*Relative Höhe des Potentialsprunges der 4-substituierten 1-Phenyl-3-pyrazolidone X*

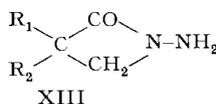
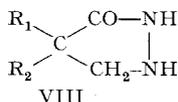
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\Delta mV$	Farbumschlag
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	100	violett
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82,65	violett
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	80,85	violett
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	74,8	braungelb
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	73,4	orangegelb
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	45,6	orangegelb
H	H	0	farblos

Alle diese 1-Phenyl-3-pyrazolidinone bilden in Dimethylformamid farblose Lösungen, welche sich im Verlauf der Zugabe von KOH gelb färben und teilweise am Ende der Titration kräftig umschlagen. Besonders bemerkenswert sind die tiefen violetten Umschlagstöne bei den ersten drei Vertretern der obigen Reihe. Dieser Farbumschlag gegen Violett, über dessen Natur vorläufig noch keine Erklärung besteht, ist an die Gegenwart von mindestens einer Phenylgruppe und eines zweiten Substituenten am C-Atom 4 und einer Phenylgruppe am Stickstoffatom 1 gebunden und erfolgt nur in Dimethylformamid. Beim Ansäuern entfärbt sich die Lösung. Der Farbumschlag gegen Violett ist so scharf, dass er bei der Säuretitration dieser Verbindungen als Indikator verwendet werden könnte. Die an beiden Stickstoffatomen substituierten Pyrazolidinone IX und XI sind neutral und können – unabhängig von den Substituenten am C-Atom 4, nach den eingangs angeführten Feststellungen – weder als Säuren noch als Basen titriert werden.

### IR.- und UV.-Spektren

von **Gian Gualberto Gallo** und **Renato Pasqualucci**<sup>15)</sup>

Bei der Reaktion der  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Brompropionsäure-äthylester (VII) mit Hydrazin könnten im Fall einer Ringbildung folgende Verbindungen entstehen:



Auf Grund der IR.-Spektren (vgl. Fig. 1) kann man zwischen diesen beiden Möglichkeiten zugunsten von VIII entscheiden. Die Gegenwart einer einzigen Absorptionsbande im Bereich von 1800–1500 cm<sup>-1</sup> lässt eine offenkettige Hydrazidstruktur aus-

<sup>15)</sup> Physikalisch-chemisches Laboratorium der LEPETIT S. P. A., Milano.

schliessen<sup>16)</sup>. Das Frequenzintervall bei 1700–1670  $\text{cm}^{-1}$  entspricht einer C=O-stretching-Schwingung eines fünfgliedrigen und nicht eines viergliedrigen Lactams. Den letzteren ordnet man nämlich eine Bande bei 1760–1730  $\text{cm}^{-1}$  zu, während die fünfgliedrigen Lactame eine Absorptionsbande bei ca. 1700  $\text{cm}^{-1}$  besitzen<sup>17)</sup>. Dieser Vergleich stützt sich auf die bekannte Ähnlichkeit zwischen den sekundären Amidn und Hydraziden, bei welchen das zusätzliche Stickstoffatom die erste und zweite Absorptionsbande des Amids nicht beeinflusst, und scheint uns somit gerechtfertigt. Ausserdem spricht auch das Fehlen der Absorptionsbande von der  $\text{NH}_2$ -Deformation für die Formulierung VIII und gegen XIII. Bekanntlich ist nämlich die  $\text{NH}_2$ -Deformation intensiver als die NH-Deformation, welche manchmal so schwach ist, dass sie nicht registriert werden kann.

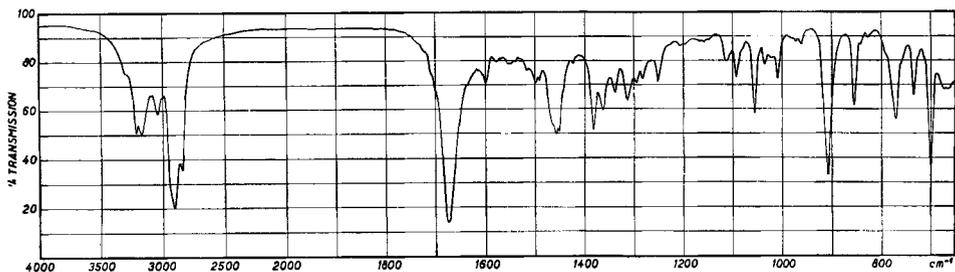


Fig. 1. IR.-Spektrum von 4-Phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon in Nujol

Die unserer Verbindung zugeschriebene Pyrazolidinon-Struktur VIII wurde bisher spektroskopisch nicht eingehend untersucht. Es sind uns nur die Arbeiten von JENSEN<sup>16)</sup> und CARPINO<sup>18)</sup> bekannt, welche die IR.-Spektren von 5-substituierten Pyrazolidinonen beschreiben. Nach diesen Autoren besitzt 5-Phenyl-3-pyrazolidinon in Nujol-Suspension zwei Absorptionsbanden bei 1724 und 1675  $\text{cm}^{-1}$ , welche auch in Chloroformlösung – wenn auch in schwächerem Ausmass – bestehen bleiben. Da das Vorhandensein zweier Absorptionsbanden, für welche allerdings keine Interpretation gegeben wird, mit den Spektren unserer Produkte nicht im Einklang steht, haben wir das 5-Phenyl-3-pyrazolidinon synthetisiert und dessen IR.-Spektren in Nujol und Chloroform aufgenommen. Das Spektrum in Nujol zeigt das obengenannte Bandenpaar, dasjenige in Chloroform besitzt hingegen eine einzige Absorptionsbande bei 1700  $\text{cm}^{-1}$ , deren Lage und spezifische Extinktion von der Konzentration der Lösung unabhängig sind. Das Spektrum in Chloroformlösung entspricht somit den Spektren unserer Verbindung und bestätigt deren Pyrazolidinon-Struktur; die beiden Absorptionsbanden von 5-Phenyl-3-pyrazolidinon in Nujol dürften eine Folge des kristallinen Aggregatzustandes desselben sein. Nachfolgend geben wir die oberen und unteren Schwingungsgrenzen der signifikativeren IR.-Absorptionsbanden der von uns hergestellten 3-Pyrazolidinone VIII an:

NH - stretching	3220–1350 $\text{cm}^{-1}$
C=O - stretching	1700–1670 $\text{cm}^{-1}$

<sup>16)</sup> J. B. JENSEN, Acta chem. scand. 10, 667 (1956).

<sup>17)</sup> L. J. BELLAMY, The Infrared Spectra of Complex Molecules, London 1958.

<sup>18)</sup> L. A. CARPINO, J. Amer. chem. Soc. 80, 601 (1958).

Als Beispiel wird in Figur 1 das IR.-Spektrum vom 4-Äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon wiedergegeben.

Durch Reaktion der  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Brompropionsäurechloride mit Phenylhydrazin dürften die N-Phenylanaloga der Verbindungen VIII oder XIII entstehen. Die IR.-Spektren der erhaltenen Körper sind in der Lage der Absorptionsbanden sowie im Verlauf der Absorptionskurve denjenigen der am Stickstoff unsubstituierten Abkömmlinge sehr ähnlich; demzufolge gelten auch für diese Derivate die vorherigen Ausführungen, und es wurden den erhaltenen Verbindungen die Pyrazolidinon-Struktur X zugesprochen. Auf Grund der sauren Eigenschaften wurde die Formulierung X einer möglichen isomeren Formulierung mit der Phenylgruppe in 2 anstatt 1 vorgezogen.

Nachfolgend werden die signifikativeren Absorptionsbanden der 1,4-disubstituierten Pyrazolidinone wiedergegeben:

NH - stretching	3300-3140 $\text{cm}^{-1}$
C=O - stretching	1690-1675 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}_6\text{H}_6$ -	1600 $\text{cm}^{-1}$ *)
C=C skeletal in plane	1490 $\text{cm}^{-1}$ *)
$\text{C}_6\text{H}_5$ -	760 - 735 $\text{cm}^{-1}$ **)
C-H out of plane	720 - 695 $\text{cm}^{-1}$ **)

\*) Nur die 1-Phenylpyrazolidinone    \*\*) Nur die phenylhaltigen Abkömmlinge

Es sei besonders hervorgehoben, dass in den 1-Phenyl-3-pyrazolidinonen X die vom Phenylkern gegen 1600 und 1500  $\text{cm}^{-1}$  hervorgerufenen Absorptionsbanden sehr gut sichtbar sind. Diese Erscheinung ist vermutlich der Wirkung des angehängten Stickstoffatoms zuzuschreiben. Die Absorptionsbanden C-H «out of plane»

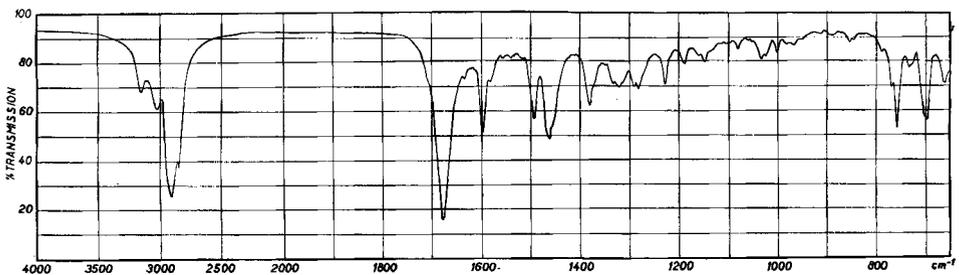


Fig. 2. IR.-Spektrum von 1-Phenyl-4-phenyl-4-ethyl-3-pyrazolidinon in Nujol

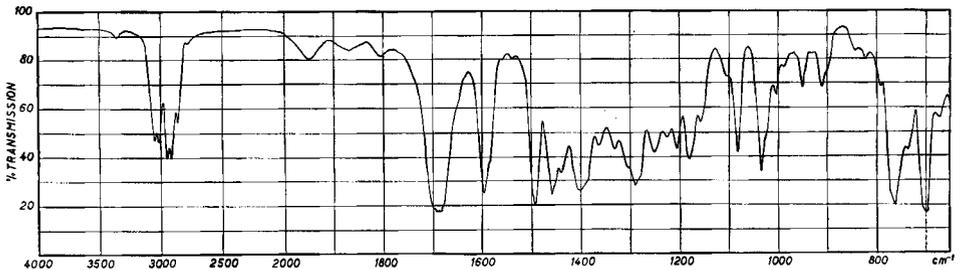


Fig. 3. IR.-Spektrum von 1-Phenyl-2-benzyl-4-phenyl-4-ethyl-3-pyrazolidinon in Nujol

vom Phenylkern erleiden hingegen keine Veränderung. In Figur 2 wird das IR.-Spektrum vom 1,4-Diphenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon als Beispiel aufgeführt.

Dass in der Reaktion der  $\alpha$ -substituierten  $\beta$ -Brompropionsäurechloride mit Hydrazobenzol 1,2,4-substituierte Pyrazolidone IX entstehen (s. Fig. 3 als Beispiel), geht spektrochemisch aus folgenden Beobachtungen hervor:

Signifikante Absorptionsbanden:

C=O - stretching	1700–1690 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}_6\text{H}_5$ -	1600 $\text{cm}^{-1}$
C=C skeletal in plane	1490 $\text{cm}^{-1}$
$\text{C}_6\text{H}_5$ -	760–740 $\text{cm}^{-1}$
C-H out of plane	710–690 $\text{cm}^{-1}$

Eine offenkettige Hydrazid-Formulierung würde mit den beobachteten IR.-Spektren nicht im Einklang stehen, einerseits wegen des Fehlens der Schwingung vom NH-stretching, andererseits wegen der Frequenz vom C=O-stretching, welche für ein tertiäres Amid zu hoch ist. Einen ähnlichen Kurvenverlauf und insbesondere das Fehlen der Schwingung vom NH-stretching trifft man auch in den IR.-Spektren der Alkylierungsprodukte XI der 1-Phenyl-4,4-disubstituierten 3-pyrazolidinone X.

Aus dem direkten Vergleich der IR.-Spektren der drei Reihen sieht man, wie ein Aryl- oder ein Alkyl-Substituent am Stickstoffatom die Frequenz der C=O-stretching-Bande nicht signifikativ verändert. Die IR.-Spektren der Hydrochloride von VIII und der Phenylureide XII von mehreren Pyrazolidinonen wurden aufgenommen; nachfolgend werden die signifikantesten Absorptionsbanden wiedergegeben (s. Fig. 4: 4-Äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon-hydrochlorid).

Hydrochloride von VIII:	$\text{NH}_2^+$ - stretching	3100–2500 $\text{cm}^{-1}$
	C=O - stretching	1730–1725 $\text{cm}^{-1}$
Phenylureide XII:	NH - stretching	3270–3100 $\text{cm}^{-1}$
	(Ring) C=O-stretching	1725–1720 $\text{cm}^{-1}$
	(Ureid) C=O-stretching	1655–1650 $\text{cm}^{-1}$
	Amid II	1560–1550 $\text{cm}^{-1}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$ -	1600 $\text{cm}^{-1}$
	C=C skeletal in plane	1500 $\text{cm}^{-1}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$ -	760–735 $\text{cm}^{-1}$
	C-H out of plane	715–690 $\text{cm}^{-1}$

(s. Fig. 5: 1-Phenylcarbamy-4,4-diäthyl-pyrazolidinon)

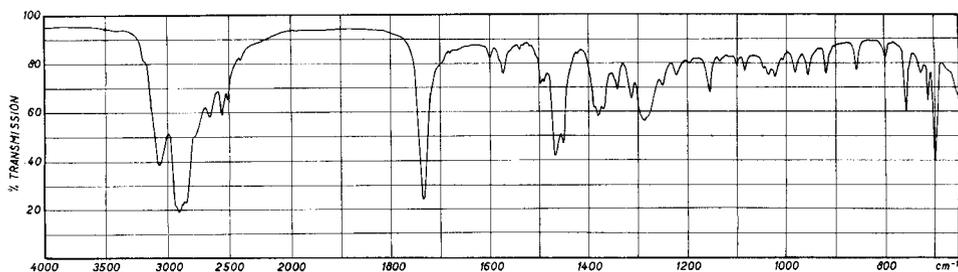


Fig. 4. IR.-Spektrum von 4-Phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon-hydrochlorid in Nujol

Die Erhöhung der Frequenz vom C=O-stretching in den Hydrochloriden ist eine Folge der Umwandlung der  $>\text{NH}$ -Gruppe in ein  $>\text{NH}_2^+$  Kation, was die Wirkung

des Stickstoffatoms 2 auf das Carbonyl herabsetzt; die Frequenz des letzteren nähert sich somit derjenigen eines fünfgliedrigen cyclischen Ketons. Eine analoge Wirkung auf die Frequenz vom C=O-stretching wird von der Ureidgruppe XII ausgeübt.

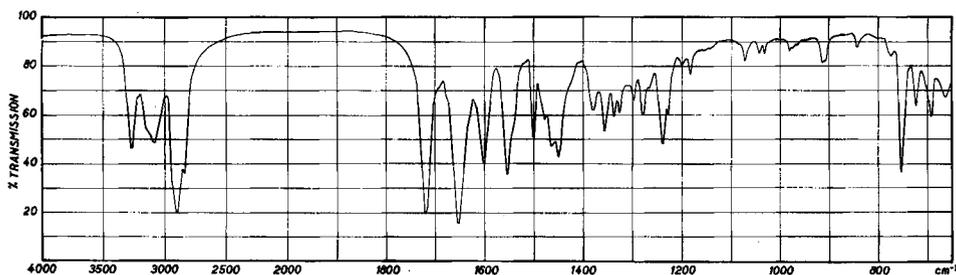


Fig. 5. IR.-Spektrum von 1-Phenylcarbonyl-4,4-diethyl-3-pyrazolidinon in Nujol

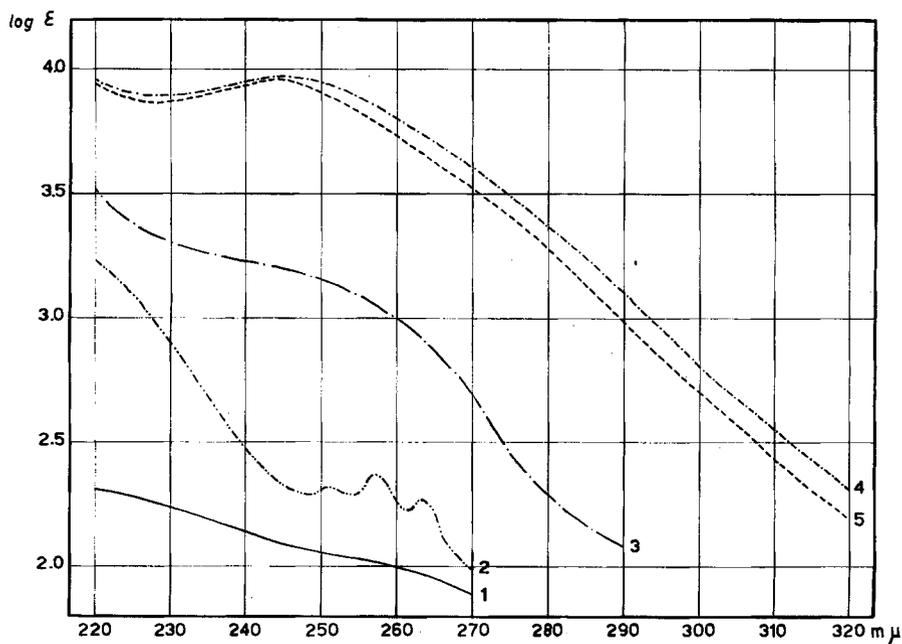


Fig. 6. UV.-Spektren ( $\log \epsilon/m\mu$ ) von

- 1) ————— 4,4-Diäthyl-3-pyrazolidinon
- 2) - - - - - 4-Äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon
- 3) ······ 1-Methyl-4-phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon
- 4) - - - - - 1-Phenyl-4-äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon
- 5) - - - - - 1-Phenyl-2-methyl-4-phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon

Die beschriebenen 3-Pyrazolidinone wurden auch durch ihre UV.-Spektren charakterisiert. In Fig. 6 wird je ein Beispiel für jede Pyrazolidinonreihe wiedergegeben. Alle Spektren wurden in 0,1N Salzsäure aufgenommen.

Die 3-Pyrazolidinone besitzen kein Absorptionsmaximum oberhalb 220  $m\mu$ , was im Einklang mit dem Spektrum des 3-Phenyl-5-pyrazolidinons steht, welches von

GOTFREDSEN & VANGEDAL<sup>19)</sup> beschrieben wurde. Es sei dabei hervorgehoben, dass dieses Spektrum demjenigen eines offenkettigen Hydrazids entspricht, wie z. B. demjenigen vom Essigsäurehydrazid<sup>20)</sup>. Aus der Figur 6 kann man die erhöhte Absorption vom 4-Äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon im Vergleich mit derjenigen vom 4,4-Diäthyl-3-pyrazolidinon entnehmen, als Folge der Anwesenheit der Phenylgruppe.

Die 1-substituierten-3-Pyrazolidinone besitzen verschiedene Spektren, je nachdem ob der Substituent eine Aryl- oder eine Alkyl-Gruppe ist. Während nämlich die Einführung einer Alkylgruppe in 1-Stellung keine signifikative Veränderung bewirkt (s. Fig. 6), verursacht die Gegenwart einer Phenylgruppe die Bildung eines neuen Chromophors mit einem Absorptionsmaximum bei ca. 245 m $\mu$ . In der 1-Phenyl-Verbindung ist das Wasserstoffatom ionisierbar, und die sauren Eigenschaften dieser Verbindung kommen in den UV.-Spektren bei verschiedenen pH-Werten in gepufferter Lösung besonders zum Ausdruck (vgl. Fig. 7). Die UV.-Spektren bei pH-Werten über 9 werden wegen der Unbeständigkeit der Verbindung unter diesen Bedingungen nicht wiedergegeben. Aus diesem Grund konnte man auch nicht die Dissoziationskonstante spektrophotometrisch bestimmen. Die Verbindungen der 1-Phenyl-2-alkyl-Reihe besitzen ein Absorptionsmaximum bei 245 m $\mu$ , welches sich erwartungsgemäss bei Änderung des pH-Wertes nicht ändert.

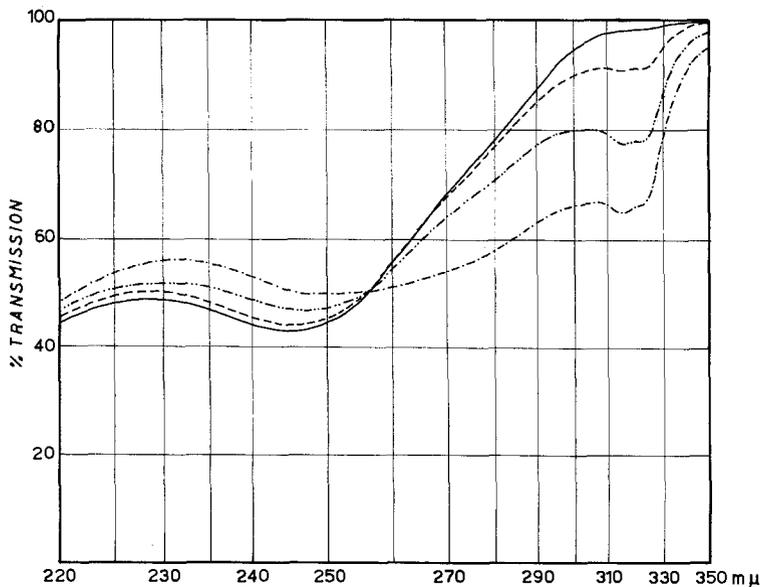


Fig. 7. UV.-Spektren ( $E/m\mu$ ) bei verschiedenen pH-Werten von 1-Phenyl-4-äthyl-4-phenyl-3-pyrazolidinon

- |    |             |          |
|----|-------------|----------|
| 1) | —————       | pH 1-4,1 |
| 2) | - - - - -   | pH 7,3   |
| 3) | .....       | pH 8,0   |
| 4) | - · - · - · | pH 9,0   |

<sup>19)</sup> W. O. GOTFREDSEN & S. VANGEDAL, Acta chem. scand. 9, 1948 (1955).

<sup>20)</sup> P. GRAMMATICAKIS, Bull. Soc. chim. France [5] 20, 86 (1953).

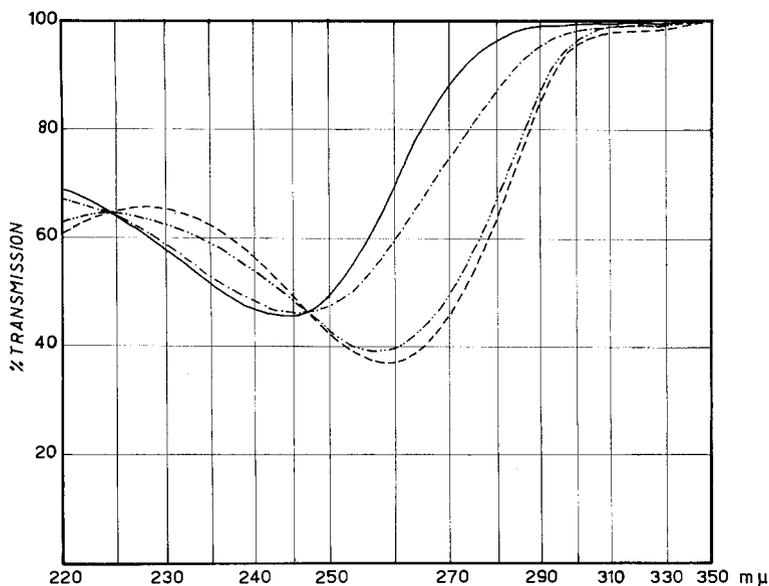


Fig. 8. UV.-Spektren bei verschiedenen pH-Werten von 1-Phenylcarbonyl-4,4-diethyl-3-pyrazolidinon ( $E/m\mu$ )

- 1) ————— pH 1-4,1
- 2) - - - - - pH 6,0
- 3) ········ pH 7,3
- 4) - - - - - pH 10,0

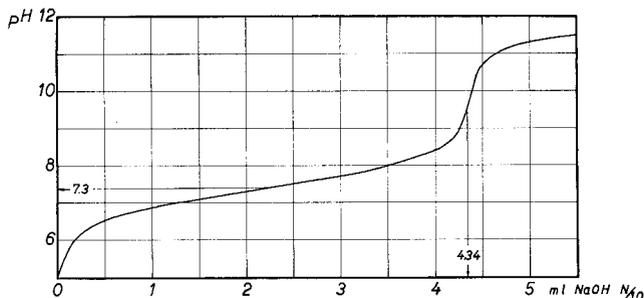


Fig. 9. Potentiometrische Titration von 1-Phenylcarbonyl-4,4-diethyl-3-Pyrazolidinon (pH/ml)

Stärker saure Eigenschaften besitzen die Ureide XII. In Fig. 8 wird das Spektrum vom 1-Phenylcarbonyl-4,4-diethyl-3-pyrazolidinon in wässriger Lösung bei verschiedenen pH-Werten wiedergegeben. Die undissoziierte Säure besitzt ein Absorptionsmaximum bei  $242 m\mu$ , das beim entsprechenden Anion bei  $259 m\mu$  liegt. Die aus spektrophotometrischen Daten berechnete<sup>21)</sup> Dissoziationskonstante des obengenannten Ureids beträgt 6,4. Bei der Titration desselben Produktes in Wasser mit 0,1N Natronlauge (vgl. Fig. 9) erreicht das pH bei halber Neutralisation den Wert 7,3, welcher mit dem spektrophotometrisch erhaltenen Wert genügend übereinstimmt.

<sup>21)</sup> A. K. LUNN & R. A. MORTON, *Analyst* 77, 718 (1952).

Die IR.-Spektren wurden im Bereich von 4000 bis 650  $\text{cm}^{-1}$  mittels eines PERKIN-ELMER-Spektrophotometers Mod. 21, double beam mit Natriumchlorid-Optik, in Nujol-Aufschlammung, wenn fest, ohne Lösungsmittel, wenn flüssig, aufgenommen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in wässriger Lösung mittels eines PERKIN-ELMER-Spektrophotometers, Mod. 4000 A, aufgenommen. Die Aufnahmen im kurzwelligeren UV.-Gebiet geschahen mittels eines BECKMAN-Spektrophotometers D. U.

Wir danken Prof. R. Fusco für die wertvollen Diskussionen während der Ausführung dieser Arbeit. Die Analysen sind in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Herrn A. RESTELLI durchgeführt worden. Für geschickte experimentelle Mitarbeit danken wir Herrn B. PORELLI.

### Experimenteller Teil

Die hergestellten 3-Pyrazolidinone sind in den Tabellen 4–7 zusammengestellt. Ausführlich beschrieben wird nur die Synthese je eines Beispiels pro Typ, sowie einiger im Text speziell erwähnter Verbindungen.

1. *4-Monosubstituierte 3-Pyrazolidinone VIII ohne Substituenten am Stickstoff (Tabelle 4).* – Beispiel: *4-Phenyl-3-pyrazolidinon (Nr. 1)*. In einem Rundkolben von 100 ml Inhalt werden 6,1 g  $\alpha$ -Phenyl- $\beta$ -brompropionsäure-methylester<sup>2)</sup> in 30 ml trockenem Benzol gelöst und mit 1,8 g wasserfreiem Hydrazin versetzt. Die Mischung wird 6 Std. unter Rückfluss erhitzt und hierauf nach dem Abkühlen vom abgeschiedenen Hydrazin-hydrobromid abgetrennt. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird unter vermindertem Druck eingedampft und der ölige Rückstand im Kugelrohr<sup>22)</sup> destilliert. Ausbeute 0,90 g; Sdp. 170–180°/0,4 Torr. Das destillierte Öl erstarrt und wird aus Benzol umkristallisiert; Smp. 89–91°.

2. *4,4-Disubstituierte 3-Pyrazolidinone VIII ohne Substituenten am Stickstoff (Tabelle 4).* – Beispiel: *4-Phenyl-4-butyl-3-pyrazolidinon (Nr. 8)*. In einem Rundkolben von 100 ml Inhalt werden 9,5 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -butyl- $\beta$ -brompropionsäure-äthylester<sup>2)</sup> und 27 ml wasserfreies Hydrazin unter Rückfluss erhitzt. Die nach einiger Zeit entstandene homogene Lösung wird noch 18 Std. erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in einem CLAISEN-Kolben unter leichtem Vakuum und unter Stickstoffatmosphäre eingengt. Der Rückstand wird in wasserfreiem Äther aufgenommen und vom Hydrazin-hydrobromid bzw. -hydrochlorid abfiltriert. Man verdampft den Äther und destilliert im Vakuum im Kugelrohr<sup>22)</sup>. Ausbeute 4,59 (81,5% d. Th.); Sdp. 170–175°/0,2 Torr.

Die Verbindungen Nr. 5, 6, 9 und 10, welche nach Eindampfen des Äthers in fester Form anfielen, wurden direkt aus Ligroin umkristallisiert. Sie sind jedoch unter vermindertem Druck ohne Zersetzung destillierbar.

Zur Herstellung der *Hydrochloride* werden die 3-Pyrazolidinone mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äther angerieben, das gesammelte Salz wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

3. *1,4,4-Trisubstituierte 3-Pyrazolidinone.* – Beispiele: a) *1-Methyl-4,4-diäthyl-3-pyrazolidinon*<sup>23)</sup>. 0,5 g Natrium wird in 30 ml absolutem Äthanol gelöst. Zur Alkoholatlösung fügt man 2,8 g 4,4-Diäthyl-3-pyrazolidinon; sobald eine klare Lösung entstanden ist, tropft man bei 10–20° 2,77 g Dimethylsulfat hinzu. Die Reaktionsmischung wird noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht und hierauf eingedampft. Der Rückstand wird durch Kochen mit Äther von harzigen Nebenprodukten gereinigt und hierauf in wasserfreiem Aceton aufgenommen. Man filtriert von anorganischen Salzen ab, dampft ein und destilliert das erhaltene Öl im Kugelrohr<sup>22)</sup>. Ausbeute 1 g; Sdp. 140–150°/0,4 Torr.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{ON}_2$  (156,23) Ber. C 61,49 H 10,32 N 17,93% Gef. C 61,19 H 10,01 N 18,02%

b) *1-Methyl-4-phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon*<sup>23)</sup>. 0,38 g Natrium wird in 25 ml absolutem Äthanol gelöst. Zur Alkoholatlösung fügt man 2,85 g 4-Phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon; sobald eine klare Lösung entstanden ist, tropft man bei 10–20° 2,1 g Dimethylsulfat hinzu. Die Reaktionsmischung wird noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht und hierauf eingedampft. Der Rückstand wird durch Kochen mit Äther von anorganischem Material getrennt. Die ätherische Lösung wird

<sup>22)</sup> K. RONCO, B. PRIJS & H. ERLIENMEYER, *Helv.* 39, 2088 (1956).

<sup>23)</sup> Es ist wahrscheinlich, dass die Alkylierung am basischeren der zwei Stickstoffatome stattfindet.

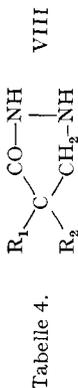


Tabelle 4.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	M. G.	Smp. in °C (Krist. aus) bzw. Sdp. in °C/Torr	Ausbeute % d. Th.	Elementaranalyse					
							Berechnet			Gefunden		
							C	H	N	C	H	N
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub>	162,19	89–91 (Benzol)	6,4	66,64	6,21	17,27	66,67	6,25	17,15
2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>2</sub>	143,21	120–125/0,2	75	58,70	10,56	19,56	58,82	10,12	19,77
3 <sup>a)</sup>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	170,25	165–170/0,6	85	63,49	10,66	16,46	63,78	10,68	16,60
4	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	198,30	135–145/0,6	75	66,62	11,18	14,13	66,91	11,15	14,30
5 <sup>b)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>	176,21	125–127 (Ligroin)	89,5	68,16	6,86	15,89	68,02	6,65	15,95
6 <sup>c)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	190,24	105–107 (Ligroin)	78	69,44	7,42	14,73	69,85	7,41	14,54
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	204,26	175–180/0,4	74	70,56	7,89	13,72	70,25	7,99	13,58
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	218,27	170–175/0,4	81,5	71,53	8,31	12,84	71,74	8,48	12,87
9 <sup>d)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	252,30	164–166 (Ligroin)	72	76,16	6,39	11,10	76,47	6,50	11,16
10 <sup>e)</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	238,28	165–167 (Ligroin)	78	75,60	5,92	11,76	75,57	5,74	11,89

a) Hydrochlorid Smp. 158–159°

b) Hydrochlorid Smp. 198–200°

c) Hydrochlorid Smp. 176–179°

d) Hydrochlorid Smp. 154–156°

e) Hydrochlorid Smp. 163–165°

Gef. Cl 17,21%.

Gef. Cl 16,40 N 6,47%.

Gef. Cl 15,80%.

Gef. Cl 12,51%.

Gef. Cl 12,67%.

Ber. Cl 17,15%

Ber. Cl 16,67% N 6,59%

Ber. Cl 15,64%

Ber. Cl 12,28%

Ber. Cl 12,90%

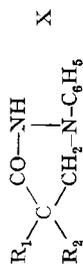


Tabelle 5.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	M. G.	Smp. in °C (Krist. aus) bzw. Sdp. in °C/Torr	Ausbeute % d. Th.	Elementaranalyse					
							Berechnet			Gefunden		
							C	H	N	C	H	N
1	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub>	218,29	94-96 (Isopropyläther)	12	71,52	8,31	12,83	71,60	8,45	12,86
2	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> *)	H	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	244,33	144-146 (Isopropyläther)	11,2	73,76	8,25	11,47	73,58	8,25	11,27
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>	238,29	161-163 (Äthanol)	41,5	75,60	5,92	11,76	76,40	6,30	11,90
4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub>	218,29	148-150 (Isopropyläther)	70	71,52	8,31	12,83	71,59	8,41	12,60
5	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	n-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	246,34	80-81 (Petroläther)	68	73,13	9,00	11,37	72,82	9,09	11,14
6**)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>2</sub>	274,33	180-190/0,2	77	74,41	9,55	10,21	73,86	10,01	10,10
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	252,30	123-124 (Isopropyläther)	75	76,16	6,39	11,10	75,71	6,71	10,98
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	266,33	113-115 (Isopropyläther)	79,5	76,66	6,81	10,52	76,60	7,16	11,04
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	280,36	72-74 (Petroläther)	68,5	77,11	7,19	9,99	77,29	7,44	9,90
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	294,38	84-85 (Petroläther)	85,5	77,52	7,53	9,51	77,43	7,54	9,90
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	328,40	133-135 (Isopropyläther)	86	80,46	6,14	8,53	80,20	6,21	8,80
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	314,37	151-152 (Äthanol)	74	80,23	5,77	8,91	80,05	6,01	8,75

\*) Cyclohexyl.

\*\*) Im Kugelrohr destilliert<sup>22)</sup>.

\*\*\*) Diese Verbindung ergab merkwürdigerweise bei der Elementaranalyse schwankende N-Werte.

mit Wasser ausgeschüttelt und über Calciumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen wird der ölige Rückstand im Kugelrohr<sup>22)</sup> destilliert. Ausbeute 0,9 g; Sdp. 160–170°/0,2 Torr.

$C_{12}H_{16}ON_2$  (204,27) Ber. C 70,55 H 7,89 N 13,72% Gef. C 70,61 H 7,71 N 13,51%

4. *4,4-Disubstituierte-1-phenyl-3-pyrazolidone X (Tabelle 5).* – Beispiel: *1,4-Diphenyl-4-n-propyl-3-pyrazolidinon (Nr. 9).* In einem Sulfierkolben von 250 ml Inhalt werden 3,5 g Phenylhydrazin und 7,4 g Triäthylamin in 60 ml wasserfreiem Äther gelöst. Bei 0 bis –5° tropft man eine Lösung von 8,7 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -propyl- $\beta$ -brom-propionsäurechlorid<sup>23)</sup> in 20 ml abs. Äther zu. Nach Abklingen der exothermen Reaktion rührt man noch eine halbe Stunde bei 0° und kocht schliesslich 1 Std. unter Rückfluss. Man filtriert die abgekühlte Lösung und wäscht den aus Triäthylamin-hydrochlorid bestehenden Rückstand mit Äther gut aus. Die ätherische Lösung wird mit 10-proz. Salzsäure, Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zum Schluss mit Wasser gut geschüttelt. Die ätherische Lösung wird über Calciumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird beim Anreiben fest; man kristallisiert ihn aus Petroläther. Ausbeute 8,3 g; Smp. 74°.

5. *Herstellung der Alkalisalze der verschiedenen substituierten 1-Phenyl-3-pyrazolidinone.* – Beispiel: *1,4-Diphenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon-K-Salz.* 0,5 g Pyrazolidinon wird in 2 ml abs. Isopropylalkohol gelöst und mit 4,7 ml einer 2,25-proz. Lösung von Kaliumhydroxid in Isopropanol versetzt. Man erhitzt 5 Min. unter Rückfluss, dampft im Vakuum ein, löst den Rückstand in wenig Äthanol, sättigt die alkoholische Lösung mit Äther und kühlt ab. Nach einiger Zeit filtriert man vom ausgefallenen Niederschlag, wäscht ihn mit Äther aus und trocknet ihn im Vakuum. Das Produkt ist sehr hygroskopisch. Beim Ansäuern seiner wässrigen Lösung gewinnt man das unveränderte Pyrazolidinon zurück.

6. *2,4,4-Trisubstituierte 1-Phenyl-3-pyrazolidinone XI (Tabelle 6).* – a) *Alkylierung durch Dimethylsulfat.* Beispiel: *1-Phenyl-2-methyl-4,4-diäthyl-3-pyrazolidinon (Nr. 1).* 2,8 g 1-Phenyl-4,4-diäthyl-3-pyrazolidinon werden bei Zimmertemperatur in einer Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser gelöst. Man tropft 1,83 g Dimethylsulfat hinzu, wobei die Lösung vorübergehend trüb wird. Nach wenigen Minuten ist die Ölabscheidung praktisch beendet und die wässrige Phase wird wieder klar. Man rührt noch 30 Min. bei Zimmertemperatur und 1 Std. bei 50°; hierauf kühlt man ab und extrahiert mit Äther. Nach dem Eindampfen wird der ölige Rückstand (600 mg) im Kugelrohr<sup>22)</sup> destilliert (Sdp. 150–160°/0,2 Torr) und hierauf aus Isopropyläther umkrist. Smp. 60–61°.

Aus den wässrigen Mutterlaugen werden mit Chloroform 1,2 g einer festen Verbindung isoliert, welche eine saure Funktion besitzt und sich vermutlich durch Ringöffnung bildet. Sie ist nicht näher untersucht worden.

b) *Alkylierung durch Alkylhalogenide.* Beispiel: *1,4-Diphenyl-2-methyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon (Nr. 5).* 5,26 g 1,4-Diphenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon, 6,9 g Pottasche, 7,1 g Methyljodid und 50 ml Aceton werden 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Man filtriert vom anorganischen Material ab und dampft ein. Der Rückstand wird in Äther gelöst, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Das zurückbleibende Öl wird im Kugelrohr<sup>22)</sup> destilliert. Sdp. 170–180°/0,2 Torr; Ausbeute 3,7 g.

7. *4-Mono- und 4,4-disubstituierte 1,2-Diphenyl-3-pyrazolidinone IX (Tabelle 7).* – Beispiel: *1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3-pyrazolidinon (Nr. 1).* In einem Dreihalskolben von 250 ml Inhalt werden 100 ml wasserfreies Pyridin mit Stickstoff gesättigt. Nach Verdrängung der Luft löst man 18,4 g Hydrazobenzol auf und tropft hierauf 22,4 g 2-n-Butyl-3-brompropionsäurechlorid<sup>24)</sup> bei 0° hinzu. Die anfänglich exotherme Reaktion wird durch zweistündiges Erhitzen auf 100° beendet. Die Reaktionsmasse wird kalt filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Chlorwasserstoff versetzt. Man filtriert ab und wäscht die ätherische Lösung mit Wasser, verd. Natronlauge und zuletzt nochmals mit Wasser aus. Die über  $Na_2SO_4$  getrocknete ätherische Lösung wird filtriert und eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird durch Destillation im Kugelrohr<sup>22)</sup> bei 170–180°/0,2 Torr vorgereinigt; das erhaltene Öl (6,7 g) wird an 430 g neutralem Aluminiumoxid (MERCK) chromatographiert (Säule 60,5 × 4,5 cm). Das Produkt wird in petrolätherischer Lösung der Säule zugeführt und mit Petroläther (I), Petroläther-Benzol-(1:2) (II) und Benzol (III) eluiert. Die Fraktion III ergibt 5 g eines Öles, welches nach Destillation bei 170–180°/0,2 Torr analysenrein ist. Die Fraktion II



Tabelle 6.

XI

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Bruttoformel	M. G.	Smp. in °C (Krist. aus) bzw. Sdp. in °C/Torr	Ausbeute % d. Th.	Elementaranalyse					
								Berechnet			Gefunden		
								C	H	N	C	H	N
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	60-61 (Isopropyläther)	64,5	72,37	8,67	12,06	72,15	8,58	12,13
2	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	260,37	165-170/1,5	69,0	73,80	9,29	10,76	74,02	9,50	11,01
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	252,30	93-94 (Isopropyläther)	52,0	76,16	6,39	11,10	76,03	6,67	11,25
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub>	266,33	160-165/0,5	61,0	76,66	6,81	10,52	76,50	6,83	10,66
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	280,36	170-180/0,2	67,3	77,11	7,19	9,99	76,91	7,28	10,03
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	294,38	165-175/0,5	66,0	77,51	7,53	9,51	77,81	7,42	9,54
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	308,41	175-180/0,5	62,5	77,88	7,84	9,08	78,03	7,85	8,98
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ON <sub>2</sub>	342,42	115-116 (Isopropyläther)	68,0	80,67	6,47	8,18	80,44	6,55	8,12
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>2</sub>	328,40	220-230/0,8	61,0	80,46	6,13	8,53	80,30	6,05	8,74
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	294,38	150-160/0,6	70,5	77,52	7,53	9,51	77,30	7,69	9,55
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	308,41	150-160/0,4	70,0	77,88	7,84	9,08	77,70	7,78	9,31
12	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> ON <sub>2</sub>	322,43	165-175/0,4	77,5	78,22	8,13	8,69	77,75	8,25	8,79
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	356,45	210-220/0,6	80,0	80,86	6,79	7,85	80,60	6,75	7,57
14	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub>	308,41	170-180/0,2	81,0	77,88	7,84	9,08	77,62	7,93	9,30
15	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	232,32	140-150/0,2	60,5	72,37	8,67	12,06	72,14	8,76	12,10

enthält 0,4 g eines esterartigen Nebenproduktes, während weitere stickstoffhaltige, vermutlich offenkettige Nebenprodukte mit Essigester eluiert werden können.

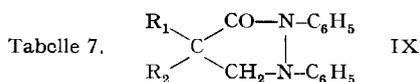
Beim 4,4-Diäthyl- und 4,4-Diphenyl-Abkömmling hat sich die chromatographische Reinigung erübrigt, da diese Produkte erstarrten und unkristallisiert werden konnten.

8. *Herstellung der 1-Phenylcarbamyl-Derivate XII der 3-Pyrazolidinone.* – Beispiel: *1-Phenylcarbamyl-4,4-diäthyl-3-pyrazolidinon*. 4,26 g 4,4-Diäthyl-3-pyrazolidinon und 3,39 g Phenylisocyanat werden in 100 ml wasserfreiem Benzol unter Rückfluss gekocht. Nach 2stdg. Erhitzen kühlt man ab und filtriert vom ausgefallenen Niederschlag ab. Ausbeute 2,3 g vom Smp. 180–182°.  $C_{14}H_{19}O_2N_3$  (261,32) Ber. C 64,34 H 7,33 N 16,08% Gef. C 64,22 H 7,17 N 16,31%

Auf ähnliche Weise wurden das *1-Phenylcarbamyl-4-phenyl-4-n-propyl-3-pyrazolidinon*, Smp. 149–150°,

$C_{19}H_{21}O_2N_3$  (323,28) Ber. C 70,56 H 6,54 N 12,99% Gef. C 70,70 H 6,57 N 12,91% und das *1-Phenylcarbamyl-4-phenyl-4-äthyl-3-pyrazolidinon*, Smp. 155–157°, erhalten.

$C_{18}H_{19}O_2N_3$  (309,36) Ber. C 69,88 H 6,19 N 13,58% Gef. C 69,40 H 6,30 N 13,65%



Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Bruttoformel	M. G.	Smp. in °C (Krist. aus) bzw. Sdp. in °C/Torr	
1	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub>	294,38	170–180/0,2	
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub>	328,40	190–195/0,2	
3	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	294,38	99–100 (Petroläther)	
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub>	390,46	144–146 (Äthanol)	

Nr.	Ausbeute % d. Th.	Elementaranalyse					
		Berechnet			Gefunden		
		C	H	N	C	H	N
1	13,0	77,52	7,53	9,52	77,63	7,42	9,48
2	34,5	80,46	6,14	8,53	80,40	6,06	8,62
3	46,7	77,52	7,53	9,52	77,37	7,52	9,37
4	0,06	83,05	5,68	7,17	82,63	5,48	6,96

9. *Titrationsmethoden.* – *Titration als Säuren:* 0,0005 Mcl Pyrazolidinon wird in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid mit einer 1/10N Kaliumhydroxid-Lösung in Isopropanol-Methanol (90:10) mit Hilfe einer Glas- und Kalomel-Elektrode titriert.

*Titration als Basen:* 0,0005 Mol Pyrazolidinon wird in 30 ml Eisessig-Dioxan-Nitromethan (5:20:75) gelöst. Man titriert mit einer 0,1N Lösung von Perchlorsäure in Nitromethan mit Hilfe einer Glas- und Kalomel-Elektrode. Der Titer der Perchlorsäure wird mit einer Lösung von Monokaliumphthalat in Eisessig eingestellt.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Es werden Synthese, chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften sowie IR.- und UV.-Spektren einer Reihe von 4-mono- und 4,4-disubstituierten 3-Pyrazolidinonen, welche zum Teil auch an den Stickstoffatomen 1 und/oder 2 substituiert sind, beschrieben. Die vorläufigen Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung werden mitgeteilt.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der LEPETIT S.P.A., Milano (Italia)