

# Über die Pyrazolonringschlußreaktion

(Neue Pyrazolone, I. Mitteilung)

Von

A. Müller †, K. Kratzl und K. P. Berger

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingegangen am 30. Juli 1957)

Die Darstellung von 1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-diäthylamino-3-pyrazolin-5-on (IX) wird beschrieben. Bei der Suche nach einer besseren Synthese dieser Verbindung ergab sich, daß man bei der Kondensation von 2-Alkyl-1-phenylhydrazinen mit 3-Oxocarbonsäureestern immer 2-Phenyl-1,3-dialkyl-3-pyrazolin-5-one erhält. Dadurch ist auch *Knorrs* seinerzeitiger Befund<sup>1</sup>, aus 2-Methyl-1-phenylhydrazin (XXIV) und Acetessigester (XXIII) Antipyrin (XXVIII) erhalten zu haben — der als einer der Beweise für die Konstitution des Antipyrins in die Lehrbücher der organischen Chemie eingegangen ist —, widerlegt. Entsprechend dieser Reaktion werden einige 2-Phenyl-3-pyrazolin-5-one hergestellt und mit den entsprechenden 1-Phenyl-3-pyrazolin-5-onen verglichen.

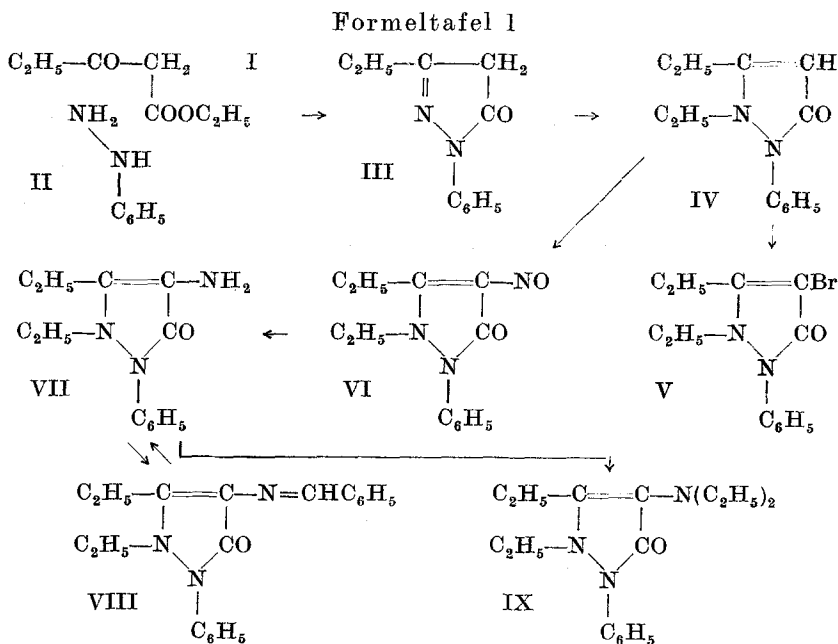
Seit der *Knorrschen* Antipyrinsynthese<sup>2</sup> sind zahlreiche pharmakologisch wirksame Pyrazolone dargestellt worden, unter denen vor allem das Pyramidon auf Grund seiner analgetischen, antipyretischen und antirheumatischen Wirkung eine hervorragende Stellung einnimmt. Da nun die bisher versuchten Änderungen am Pyramidonmolekül auf die Aminogruppe beschränkt waren und außerdem bisher überhaupt nur sehr wenige Verbindungen vom Typus des Antipyrins mit einer aliphatischen Seitenkette (ausgenommen Methyl) bekannt sind, sollte auf Vorschlag von Doz. Dr. *J. Schmid*<sup>3</sup> zum Zwecke der pharmakologischen Untersuchung das 1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-diäthylamino-3-pyr-

<sup>1</sup> *L. Knorr*, Ann. Chem. **238**, 160, 203 (1887).

<sup>2</sup> *L. Knorr*, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 549 (1884).

<sup>3</sup> Doz. Dr. *J. Schmid*, Wien, XIX., Scheibengasse 13.

azolin-5-on (IX), bei dem alle vier Methylgruppen des Pyramidons durch Äthylgruppen ersetzt sind, dargestellt werden.



Bei der Synthese dieser Verbindung arbeiteten wir im wesentlichen analog der Darstellung des Pyramidons, wie sie von *L. Knorr* und *F. Stolz*<sup>4</sup> erstmalig durchgeführt worden war. 3-Oxovaleriansäureäthylester (I) und Phenylhydrazin (II) wurden zu 1-Phenyl-3-äthyl-2-pyrazolin-5-on (III) kondensiert, dieses in Stellung 2 äthyliert und anschließend nitrosiert. Das so entstandene 1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-nitroso-3-pyrazolin-5-on (VI) wurde zur Aminoverbindung (VII) reduziert, diese über die Benzylidenverbindung (VIII) gereinigt und durch Äthylierung in IX übergeführt.

Schwierigkeiten ergaben sich hierbei vor allem bei der Darstellung reinen 3-Oxovaleriansäureäthylesters und bei der Einführung der Äthylgruppe in den Kern.

Obwohl bereits mehrere Verfahren zur Darstellung von 3-Oxovaleriansäureäthylester in der Literatur beschrieben sind<sup>5</sup>, ergab die Nacharbeitung, daß man — mit einer Ausnahme — immer ein Gemisch verschiedener Ketoverbindungen erhält, aus dem man erst mühsam den gewünschten Ester isolieren muß. So resultiert z. B. bei der katalytischen Zersetzung von Propionylmalonsäurediäthylester<sup>5a</sup> wohl eine farblose Flüssigkeit, deren physi-

<sup>4</sup> *L. Knorr* und *F. Stolz*, *Ann. Chem.* **293**, 66 (1896).

<sup>5</sup> a) *B. Riegel* und *W. M. Lilienfeld*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 1273 (1945). — b) *A. Brändström*, *Acta Chem. Scand.* **5**, 820, 1413 (1945). — c) *D. S. Breslow*,

kalische Eigenschaften (Siedepunkt, Brechungsindex) mit den von den Verfassern angegebenen übereinstimmen, aber die Kondensation dieses Produktes mit Phenylhydrazin gestaltete sich über Erwarten schwierig. Da sich durch mehrfache fraktionierte Destillation weder der Brechungsindex noch der Siedepunkt ändern ließen, nahmen wir eine Reinigung über das Cu-Salz vor, wobei sich ergab, daß das ursprünglich vorhandene Produkt nur zu zirka 65% aus 3-Oxovaleriansäureäthylester bestand; den Rest bildeten verschiedene Ketoverbindungen, die naturgemäß ihrerseits auch mit Phenylhydrazin reagierten und so die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes sehr erschwerten. Auch alle anderen bisher beschriebenen Darstellungsverfahren führten zu ähnlich unbefriedigendem Ergebnis, einzig bei der katalytischen Zersetzung von Propionylmalonsäure-äthyl-tert.-butyl-ester<sup>5b</sup> konnten wir den reinen Ester erhalten. Dieser ergab dann, wie erwartet, bei der anschließenden Kondensation mit Phenylhydrazin in nahezu quantitativer Ausbeute ein für die Weiterverarbeitung ausreichend reines Produkt.

Die Alkylierung in Stellung 2 des Pyrazolonkernes bietet deshalb größere Schwierigkeiten, da bei der Anwendung selbst schwach alkalischer Mittel, wie Calciumcarbonat oder Natriumacetat, Substituierung am O- bzw. C-4-Atom erfolgt, und andererseits in neutralem Medium die bei der Verwendung von Äthyljodid in Freiheit gesetzte Jodwasserstoffsäure durch die gleichzeitig entstehende Base nur ungenügend abgeunden wird und so die Einstellung eines ungünstigen Gleichgewichtes bewirkt. Außerdem verläuft die Äthylierung nur bei hoher Temperatur (Zersetzung).

Es war nun naheliegend, an Stelle von 3-Oxovaleriansäureäthylester und Phenylhydrazin den leicht erhältlichen Propionylmalonsäure-diäthylester (X) mit 2-Äthyl-1-phenylhydrazin (XI) zu kondensieren und, im Falle, daß tatsächlich der erwartete 1-Phenyl-2,3-diäthyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester entstehen sollte, durch Verseifung und Decarboxylierung zu 1-Phenyl-2,3-diäthyl-3-pyrazolin-5-on (IV) zu gelangen, oder die Carboxylgruppe durch eine der bekannten Abbaumethoden direkt in eine Aminogruppe überzuführen. An diesbezüglichen Literaturstellen lagen die Behauptung *Knorrs*<sup>1</sup>, aus Acetessigester (XXIII) und 2-Methyl-1-phenylhydrazin (XXIV) Antipyrin (XXVIII) erhalten zu haben, und eine Arbeit von *H. Schott*<sup>6</sup> vor, der aus Acetyl- bzw. Phenacetylmalonester und Phenylhydrazin 1-Phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester bzw. 1-Phenyl-3-benzyl-2-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester erhielt.

Wir versuchten daher zuerst, Propionylmalonester (X) und Phenylhydrazin (II) miteinander zu kondensieren, erhielten jedoch sowohl bei Verwendung der Reinkomponenten als auch in ätherischer Lösung

*E. Baumgarten* und *Ch. R. Hauser*, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 1286 (1944). — d) *G. W. Anderson*, *I. F. Halverstadt*, *W. H. Miller*, *R. O. Roblin jr.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **67**, 2197 (1945). — e) *B. Abramovitch* und *Ch. R. Hauser*, *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 2273 (1942). — f) *R. Levine* und *Ch. R. Hauser*, *J. Amer. Chem. Soc.* **66**, 1768 (1944). — g) *L. Bouveault* und *A. Bongert*, *Bull. soc. chim. France* [3], **27**, 1089 (1902).

<sup>6</sup> *H. Schott*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **29**, 1985 (1896).

quantitativ die entsprechende Menge 2-Propionyl-1-phenylhydrazin; irgendwelche Pyrazolonkörper ließen sich nicht einmal mit der empfindlichen Eisenchloridreaktion nachweisen. Eine Wiederholung des Versuches mit Acetylmalonester ergab tatsächlich das von *H. Schott* angegebene Resultat — es besteht also in diesem Fall ein ziemlich drastischer Unterschied in der Reaktionsweise von Acetyl- und Propionylgruppe.

Bei der Kondensation von 2-Äthyl-1-phenylhydrazin (XI) und Propionylmalonester (X) erhält man jedoch neben 2-Äthyl-2-propionyl-1-phenylhydrazin (XIa) in relativ guter Ausbeute eine Verbindung, deren Analyse einem 1-Phenyl-2,3-diäthyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester entsprach, die sich zu der entsprechenden Säure verseifen und dann zu einer Base decarboxylieren ließ, deren Pikrat jedoch nach Schmp. und Mischschmp. mit dem auf dem Wege der Antipyrynsynthese erhaltenen Produkt nicht identisch war.

Zur Klärung dieses unerwarteten experimentellen Befundes überprüften wir nun *Knorrs* Behauptung<sup>1</sup> und fanden, wie auch bei allen anderen Kondensationen, die wir daraufhin vornahmen — sowohl 2-Methyl- als auch 2-Äthyl-1-phenylhydrazin mit Acetyl-, Propionyl- und Benzoylmalonester bzw. mit Acetessigester, 3-Oxovaleriansäureäthylester und Benzoylessigester —, daß man in allen Fällen Verbindungen erhält, die sich vom 2-Phenyl-3-pyrazolin-5-on ableiten, das heißt vom Typus des sogenannten „3-Antipyryns“ (XXV) — mit Ausnahme des Falles Acetylmalonester mit 2-Methyl-1-phenylhydrazin. Hierbei erhält man tatsächlich Antipyryn-4-carbonsäureäthylester, also ein Derivat des 1-Phenyl-3-pyrazolin-5-ons. Die entsprechenden 1-Phenyl-3-pyrazolin-5-one wurden auf dem eindeutigen Wege der Antipyrynsynthese dargestellt (analog der Synthese von IV) und die so erhaltenen Verbindungen bzw. deren Pikrate mit den bei den Kondensationen erhaltenen Produkten bzw. deren Pikraten verglichen. *Knorr* unterlag daher einem Irrtum (wahrscheinlich deshalb, weil Antipyryn und „3-Antipyryn“, das ist 1,3-Dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on, den gleichen Schmelzpunkt haben bzw. eine Schmelzpunktdifferenz von nur 1,5° besteht), wenn er als Konstitutionsbeweis des Antipyryns angab, daß aus 2-Methyl-1-phenylhydrazin und Acetessigester Antipyryn entsteht — es bildet sich das 3-Antipyryn.

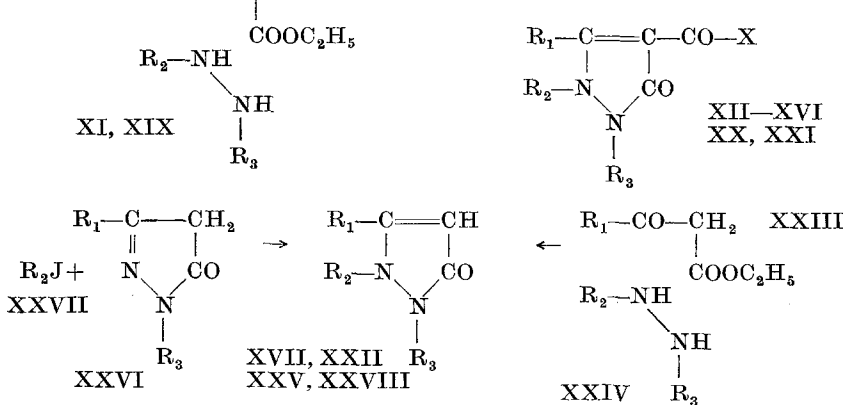
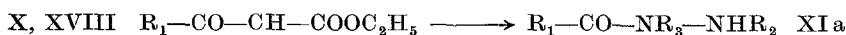
Bei der oben erwähnten Kondensation von 2-Äthyl-1-phenylhydrazin (XI) mit Propionylmalonester (X) erhält man also den 1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester (XII). Außer der freien Säure (XIV) wurde von uns noch das entsprechende Hydrazid (XIII), Säurechlorid (XV) und Amid (XVI) dargestellt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß 2-Alkyl-1-phenylhydrazine<sup>7</sup>

<sup>7</sup> Über die Darstellung dieser Verbindungsklasse siehe folgende Mitteilung.

mit 3-Oxocarbonsäureäthylestern völlig anders reagieren als in 2-Stellung unsubstituierte Phenylhydrazine: letztere spalten zuerst mit der CO-Gruppe der Ketoester spontan unter starker Erwärmung und sichtbar Wasser ab (analog einem gewöhnlichen Keton) und der Ringschluß tritt erst bei mehrstündiger Erwärmung auf 100° ein. Auf diese Weise entstehen daher nur Derivate des 1-Phenyl-3-pyrazolin-5-ons. Anders bei den 2-Alkyl-1-phenylhydrazinen. Hier ist, da am N-2 keine zwei Wasserstoffatome mehr verfügbar sind, die Wasserabspaltung sehr erschwert, daher wirkt der Ester zunächst acylierend (Phenylhydrazine werden, wenn möglich, zuerst immer in Stellung 2 acyliert) — wozu aber bereits eine Temperatur von zirka 120° notwendig ist — und der Ringschluß unter Wasserabspaltung tritt dann erst langsam und bei noch höherer Temperatur ein (130 bis 140°). Hierbei können nur Derivate des 2-Phenyl-3-pyrazolin-5-ons entstehen. Im Falle der Reaktion des Acetessigesters mit Phenylhydrazin konnte das entsprechende Phenylhydrazon als Zwischenprodukt bereits isoliert werden<sup>8</sup>, das analoge Zwischenprodukt bei der Reaktion von 3-Oxocarbonsäureäthylestern mit 2-Alkyl-1-phenylhydrazinen, nämlich ein 2-(2-Acylacetyl)-2-alkyl-1-phenylhydrazin konnte

Formeltafel 2



- |   |  |
|---|--|
| $  \left. \begin{array}{l}  R_1 = R_3 = C_2H_5 \\  R_2 = C_6H_5 \\  R_1 = R_2 = C_6H_5 \\  R_3 = CH_3 \\  R_1 = R_3 = CH_3 \\  R_2 = C_6H_5 \\  R_1 = R_2 = CH_2 \\  R_3 = C_6H_5  \end{array} \right\} \begin{array}{l}  X-XVII \\  XVIII-XXII \\  XXIII-XXV \\  XXVI-XXVIII  \end{array}  $ | $  \begin{array}{ll}  X = OC_2H_5 & XII, XX \\  X = NHNH_2 & XIII \\  X = OH & XIV, XXI \\  X = Cl & XV \\  X = NH_2 & XVI  \end{array}  $ |
|---|--|

<sup>8</sup> J. U. Nef, Ann. Chem. **266**, 71 (1891).

bisher noch nicht isoliert werden, da die Reaktion, einmal angesprungen, von selbst unter Temperaturerhöhung weiterläuft. Unterbricht man sie, entweder sofort oder nach kurzer Zeit, erhält man bei der Aufarbeitung zum Teil unumgesetzten Ester (als Cu-Salz identifiziert) und 2-Alkyl-1-phenylhydrazin (als Oxalat bestimmt), zum Teil Pyrazolon (als Pikrat bestimmt).

Acyalmalonester reagieren analog den 3-Oxocarbonsäureäthylestern, nur tritt hier teilweise Hydrazinolyse des Esters zu 2-Acyl-2-alkyl-1-phenylhydrazinen und Malonester ein; der Propionylmalonester wird durch unsubstituiertes Phenylhydrazin sogar quantitativ gespalten.

### Experimenteller Teil

#### Versuche zur Darstellung reinen 3-Oxovaleriansäureäthylesters

Aus der großen Zahl prinzipiell möglicher Synthesen für 3-Oxocarbonsäureäthylester sind für den Spezialfall des 3-Oxovaleriansäureäthylesters bis jetzt sieben verschiedene Methoden in der Literatur beschrieben worden<sup>5</sup>. Zwei davon, nämlich die Umsetzung von Methyläthylketon mit Kohlen säurediäthylester<sup>5f</sup> und die Acylierung von Acetessigester mit darauf folgender Ammonolyse<sup>5g</sup> sind wegen ihrer geringen Ausbeuten (12 bzw. 15%) ohne präparatives Interesse, die restlichen Methoden, nämlich

- katalytische Spaltung von Propionylmalonsäurediäthylester mit Naphthalin-2-sulfonsäure-monohydrat<sup>5a</sup>,
- Spaltung von Propionylmalonsäurediäthylester mit Propionsäure<sup>5b</sup>,
- katalytische Spaltung von Propionylmalonsäure-äthyl-tert.-butylester mit p-Toluolsulfonsäure<sup>5c</sup>,
- nach *Grignard* aus Cyanessigester und Äthylmagnesiumjodid<sup>5d</sup>,
- gemischte *Claisen*-Kondensation von Propionsäure-p-diphenylester mit Essigester<sup>5e</sup>

wurden von uns entsprechend den Angaben der Verfasser nachgearbeitet und die jeweils erhaltenen Endprodukte einer Reinigung über das Cu-Salz unterzogen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1

Methode	Literatur		Eigene Ergebnisse		daraus rohes Cu-Salz %	vom Schmp.	daraus gerein. Cu-Salz %	vom Schmp.	daraus Ester-ausb. %	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Sdp. ° (12 Torr)
	Ausb. %	Sdp. ° (Torr)	Ausb. %	Sdp. ° (12 Torr)							
a	57	100—105 (22)	53	79—85	51	135—140	31	147—148	29,5	1,4340	83—84
b	50	68—69 (7,5)	62	74—83	57	134—139	32	148	30	1,4337	83—84
		72—73 (7,5)									
c	33	88—93 (17)	31	81—84	30,5	146—148	28	147—148	27	1,4345	83—84
d	58	77 (8,5)	54	82—84	52	145—148	43	148	41	1,4343	83—84
e	44	91—92 (17)	38	79—84	36	144—146	28	148	26	1,4346	83—84

Als Schmelzpunkt des Cu-Salzes ist in der Literatur 143 bis 144<sup>°sb</sup> und 148 bis 149<sup>°sd</sup> angegeben.

Ketoform:  $M_D$  theor. = 36,19; Enolform:  $M_D$  theor. = 37,24.

Der Enolgehalt des reinen Esters wurde von uns nach der Bromierungsmethode<sup>9</sup> zu 5,8% festgestellt, daraus ergibt sich für den Ester:  $M_D$  theor. = 36,25.

Erhalten wurden:

Temp.	$n_D$	$d_4$	$M_D$
15°	1,4372	1,018	37,14
20°	1,4345	1,012	37,15
25°	1,4319	1,007	37,13

*Anderson*<sup>5d</sup> behauptete, daß sich nur 20 bis 25% des entsprechenden Oxocarbonsäureesters mit Cu-Acetat als Cu-Salz fällen ließen, was mit der schon früher festgestellten Tatsache<sup>10</sup> übereinstimmt, daß sich in wäßr. Lösung folgendes Gleichgewicht einstellt: 2 Oxoester + Cu-Acetat  $\rightleftharpoons$  Cu-(Oxoester)<sub>2</sub> + 2 Essigsäure,  $K \approx 20$ . Wenn man aber die entstehende Essigsäure auf geeignete Weise abbindet und gleichzeitig den gebildeten Cu-Oxoester aus dem Gleichgewicht entfernt, gelangt man zu nahezu quantitativer Ausbeute:

Man löst das bei der betreffenden Synthese entstehende Endprodukt in dem dreifachen Volumen Tetrachlorkohlenstoff auf und fügt unter stetigem Schütteln eine Suspension von frisch gefälltem Cu(OH)<sub>2</sub> in der fünffachen Menge Wasser portionsweise zu. Die organische Phase färbt sich sofort dunkelgrün, die wäßrige Schicht bleibt zunächst klar und farblos. Die Zugabe der Suspension wird nun so lange fortgesetzt, bis in der wäßr. Schicht unumgesetztes Cu(OH)<sub>2</sub> zurückbleibt. Es wird nun filtriert, die wäßr. Schicht abgetrennt und einmal mit Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt. Die vereinigten Tetrachlorkohlenstofflösungen werden mit verdünnter Sodalösung gewaschen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende dunkelgrüne Kristallkuchen wird aus einem Gemisch von Essigester, Alkohol und Wasser (1:1:1,8), in dem die Cu-Salze der Diketone relativ leicht und die der 3-Oxoester relativ schwer löslich sind, umkristallisiert. Die Mutterlauge muß nochmals aufgearbeitet werden. Das Cu-Salz wird nun durch verdünnte (1:1) Schwefelsäure zersetzt, der Ester in Chloroform aufgenommen und die saure Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die Lösung wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der zurückbleibende Ester langsam im Vak. destilliert. Wie ein Versuch mit reinem Acetessigester bewies, gelingt es nach diesem Verfahren 94% des ursprünglich vorhandenen Esters wiederzugewinnen. *M. Conrad* und *M. Guthzeit*<sup>11</sup> erreichten mit Ammoniak als Neutralisationsmittel in wäßr. Phase allein zirka 80% Ausbeute.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß derzeit c die einzige Methode zur Gewinnung annähernd reinen 3-Oxovaleriansäureäthylesters darstellt.

<sup>9</sup> *K. H. Meyer* und *P. Kappelmeier*, Ber. dtsch. chem. Ges. **44**, 2720 (1911).

<sup>10</sup> *W. Dieckmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2251 (1921).

<sup>11</sup> *M. Conrad* und *M. Guthzeit*, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 21 (1886).

## Synthese von

## 1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-diäthylamino-3-pyrazolin-5-on (IX)

1-Phenyl-3-äthyl-2-pyrazolin-5-on (III): 144 g reinen 3-Oxovaleriansäureäthylesters (1 Mol) und 108 g Phenylhydrazin (1 Mol), gelöst in 100 ml 50proz. Essigsäure, werden rasch miteinander vermischt, worauf sofort heftige Erwärmung des Gemisches eintritt. Man erhitzt nun noch 3 Stdn. auf 110 bis 120°, kühlt ab, wobei die Masse zu einem dicken Kristallbrei erstarrt, verdünnt mit 300 ml 50proz. Alkohol und filtriert. Bei Verwendung reinen Oxooesters erhält man 173 g III vom Schmp. 99<sup>°</sup><sub>56</sub>, das für die weitere Verwendung genügend rein ist. Ausbeute 92,1%.

1-Phenyl-2,3-diäthyl-3-pyrazolin-5-on (IV): 169 g obiger Verbindung (0,9 Mol), 312 g Äthyljodid (2 Mol) und 300 ml absol. Alkohols werden in einem 1-l-Rührautoklaven 6 Stdn. auf 150 bis 160° erhitzt, wobei sich ein Druck von zirka 22 at einstellt. Es resultieren zwei dunkel gefärbte Schichten, die sich auf Zusatz von zirka 100 ml Alkohol vereinen. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vak. (Wasserbad) abdestilliert, die Base mit verd. Salzsäure herausgelöst, die saure Lösung mit Chloroform gewaschen und anschließend stark alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen, über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet und der Äther abgedampft. Läßt sich das resultierende hellgelbbraune Öl nicht zur Kristallisation bringen, muß obige Reinigung nochmals wiederholt werden. Man erhält 69 g IV (34% d. Th.) vom Schmp. 69° (aus Benzol-Petroläther).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> (MG 216,28). Ber. N 12,95. Gef. N 12,36, 12,39.

Pikrat: Schmp. 139° unter Zers. (aus Wasser-Alkohol).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub> · C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (MG 445,38).

Ber. C 51,24, H 4,31, N 15,73.

Gef. C 51,35, 51,40. H 4,47, 4,21, N 15,59, 15,71.

1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-nitroso-3-pyrazolin-5-on (VI): 61 g (0,28 Mol) der Base IV werden in 100 ml Wasser und 14 g Schwefelsäure gelöst, auf 0° gekühlt und sehr vorsichtig unter starkem Rühren und Kühlen eine ebenfalls auf 0° vorgekühlte konzentrierte wäßr. Lösung von 18,6 g (0,27 Mol) Natriumnitrit zuge tropft. Ein Überschuß an Säure oder Nitritlösung ist streng zu vermeiden. Man erhält einen dicken, grünen Brei der Nitrosoverbindung. Eine geringe Menge davon wurde zwecks Identifizierung abfiltriert, mit 50proz. Essigsäure, Wasser und Alkohol gut gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Feine, blaugrüne Kristalle vom Schmp. 120 bis 135° unter Zersetzung.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (MG 245,28). Ber. N 17,14. Gef. N 17,22, 17,26.

1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-amino-3-pyrazolin-5-on (VII): Zur weiteren Verarbeitung setzt man zu oben erhaltenem Brei 30 g Natriumacetat und 100 ml Essigsäure (1:1) zu und trägt unter weiterem Rühren und Kühlen (Temperatur nicht über 35°!) allmählich Zinkstaub ein, bis die grüne Suspension verschwindet und die Lösung erst violett und dann farblos wird. Diese Lösung wird nun unter Rühren in ein Gemisch von 35 g Benzaldehyd, 100 ml Wasser und 150 ml Alkohol einfiltriert, worauf sich bald ein Niederschlag von 1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-benzalamino-3-pyrazolin-5-on (VIII) abscheidet. Man kühlt nun mehrere Stunden auf 0°, filtriert ab und kristallisiert aus Alkohol um. Ausbeute 73 g (81,5% d. Th.) vom Schmp. 162°.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>3</sub> (MG 319,39). Ber. N 13,16. Gef. N 13,64, 13,58.



Zur Zersetzung der *Schiffschen* Base übergießt man sie in einem Scheidetrichter mit zirka 150 ml Benzol, setzt unter dauerndem kräftigem Schütteln konzentrierte Salzsäure bis zur völligen Lösung zu (zirka 100 ml), trennt die salzsaure Schicht ab, macht alkalisch, schüttelt mit Äther aus und dampft den Äther ab. Man erhält 40,8 g (77,5% d. Th.) des Amins VII vom Schmp. 82 bis 84° (aus Benzol-Petroläther).

$C_{13}H_{17}ON_3$  (MG 231,29). Ber. C 67,50, H 7,41, N 18,18.  
Gef. C 67,43, 67,50, H 7,40, 7,39, N 18,16, 18,09.

*1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-diäthylamino-3-pyrazolin-5-on (IX)*: 40 g (0,17 Mol) des obigen Amins werden mit 94 g (0,6 Mol) Äthyljodid, 60 g trockenem Natriumacetat und 50 ml absolutem Alkohol im Autoklaven 3 Stdn. auf 120 bis 130° erhitzt. Man gießt den Inhalt in 300 ml Wasser, trennt das Öl ab, alkalisiert stark, schüttelt mit Benzol aus und vereinigt die Benzol-schichten mit dem Öl. Die Base wird nun mit zweimal 50 ml konzentrierter Salzsäure extrahiert, die saure Lösung wiederum alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen und der Äther abgedampft. Der Rückstand wird in möglichst wenig Petroläther aufgenommen und die Lösung auf - 20° abgekühlt, worauf sich bald gelbe Kristalle abscheiden, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Ligroin farblos werden. Ausbeute 15,8 g IX (32,4% d. Th.) vom Schmp. 71 bis 72°.

$C_{17}H_{25}ON_3$  (MG 287,39). Ber. C 71,04, H 8,77, N 14,62,  
Gef. C 70,81, 70,73, H 8,42, 8,38, N 14,49, 14,56.

*Chlorhydrat*: In die Lösung des tertiären Amins IX in absolutem Äther wird sehr vorsichtig bei 0° gut getrocknetes HCl-Gas eingeleitet, der gebildete Niederschlag abfiltriert und aus Azeton-Alkohol umkristallisiert. Man erhält das Chlorhydrat in nahezu quantitativer Ausbeute als amorphe Kristall-masse vom Schmp. 184 bis 185° (Zers.).

$C_{17}H_{25}ON_3 \cdot HCl$  (MG 323,85). Ber. Cl 10,95. Gef. Cl 11,12, 11,14.

*1-Phenyl-2,3-diäthyl-4-brom-3-pyrazolin-5-on (V)*: 5 g 1-Phenyl-2,3-di-äthyl-3-pyrazolin-5-on (IV) werden in 15 ml Chloroform gelöst und unter Kühlen und Schütteln 2,5 g Brom in 10 ml Eisessig zugetropft. Nach Be-  
endigung der Reaktion macht man mit konz. Sodalösung alkalisch, trennt die Chloroformschicht ab, trocknet und destilliert das Chloroform ab, worauf sich die zurückbleibende Bromverbindung V als dicker Kristallbrei abscheidet. Man erhält 4 g (70% d. Th.) vom Schmp. 106° (aus Wasser-Azeton).

$C_{13}H_{15}ON_2Br$  (MG 295,19). Ber. Br 27,07. Gef. Br 27,09, 27,20.

Die Umsetzung von V mit Diäthylamin zu IX ist uns bisher nicht ge-lungen.

#### Kondensationen der 2-Alkyl-1-phenylhydrazine mit Acylmalonestern bzw. 3-Oxocarbonsäureestern

Die Kondensationen mit den substituierten Malonestern wurden alle auf die gleiche Weise durchgeführt: Erhitzen der Komponenten in molarem Verhältnis auf 150° in offenem Gefäß bis zum Ende der Gasentwicklung (zirka 1/2 Std.). Als Beispiel für die weitere Aufarbeitung sei die Kondensation von 2-Äthyl-1-phenylhydrazin mit Propionylmalonester angeführt.

Tabelle 2.

Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Ausb. %	Derivat	Schmp.	Formel
XXVIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	Base	113	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	188	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXV	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	—	Base	113	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	171—172	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXIX	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	38	Base	72	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	179	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXX	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	Pikrat	134—135	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXXI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	56	Pikrat	159—160	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
					Oxalat	126	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>
XXXII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	42	Pikrat	129—130	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
IV	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	32	Base	71—72	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	139	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XVII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	40	Pikrat	153	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXXIII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	Base	150	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	170	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>
XXII	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	36	Base	132	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub>
					Pikrat	184	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> O <sub>8</sub> N <sub>5</sub>

*1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester (XII)*: Das Reaktionsprodukt wird mit der doppelten Menge verd. Salzsäure und der gleichen Menge Chloroform versetzt, die saure Schicht mit Chloroform gewaschen, alkalisch gemacht, das ausgeschiedene Öl wieder in Chloroform aufgenommen, das Chloroform abdestilliert und der Rückstand mit dem fünffachen Volumen Äther versetzt. Der nach längerer Zeit im Eiskasten auskristallisierte Ester XII schmilzt nach Umkristallisieren aus Azeton bei 120 bis 121°.

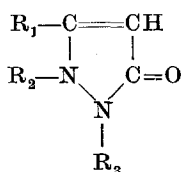
C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> (MG 288,34). Ber. C 66,64, H 6,99, N 9,72,  
Gef. C 66,98, 66,92, H 7,09, 7,15, N 9,77, 9,65.

Aus den Chloroformextrakten der sauren Lösung erhält man nach dem Eindampfen einen Rückstand, der nach Umkristallisieren aus Petroläther

<sup>13</sup> P. Gaubert, C. r. acad. sci., Paris 175, 1415 (1922).

<sup>14</sup> C. Mannich und W. Krösche, Arch. Pharmaz. 250, 664 (1912).

<sup>15</sup> L. Knorr und C. Klotz, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 2549 (1887).



MG	Analysen					
	C		H		N	
	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
188,23				13		
417,33				1		
188,23				12		
417,33				12		
202,26				14		
431,36	50,12	50,12, 50,24	3,97	4,06, 4,17	16,24	16,22, 16,21
431,36	50,12	50,23, 50,48	3,97	4,10, 4,13	16,24	16,11, 16,26
431,36	50,12	50,38, 50,30	3,97	3,96, 3,89	16,24	16,34, 16,43
494,54	63,14	63,29, 63,26	6,12	6,00, 6,10	11,33	11,90, 12,01
431,36	50,12	50,16, 50,09	3,97	4,06, 4,01	16,24	16,43, 16,23
216,29					12,95	12,36, 12,33
445,38	51,24	51,35, 51,40	4,31	4,47, 4,21	15,72	15,59, 15,71
445,38	51,24	51,61, 51,63	4,31	4,39, 4,62	15,72	15,53, 15,58
250,29				15		
479,40				15		
250,29					11,19	11,21, 11,15
479,40	55,11	55,41, 55,35	3,58	3,63, 3,75	14,61	14,63, 14,53

bei 76° schmilzt und — durch Analyse und Synthese bestätigt — *2-Äthyl-2-propionyl-1-phenylhydrazin* ist.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_2$  (MG 192,26). Ber. C 68,71, H 8,39, N 14,57,  
Gef. C 68,89, 69,03, H 8,34, 8,23, N 14,55, 14,62.

Ausbeute an Ester 50%, an Hydrazid 30%.

Der Ester XII wird mit 20proz. Kalilauge bis zum Klarwerden der Lösung gekocht (zirka 5 Stdn.) und die Lösung vorsichtig angesäuert, worauf die *1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäure* (XIV) ausfällt. Schmp. 151° (aus Benzol oder Äther), Ausbeute 85%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$  (MG 260,29). Ber. C 64,60, H 6,20, N 10,77.  
Gef. C 64,80, 64,76, H 6,26, 6,17, N 10,80.

Beim Erhitzen des Esters XII mit 80proz. Hydrazin (zirka 2 Stdn.) erhält man das *1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäurehydrazid* (XIII) vom Schmp. 159° (aus Wasser), Ausbeute 68%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$  (MG 274,31). Ber. C 61,29, H 6,61, N 20,42,  
Gef. C 61,74, 61,70, H 6,57, 6,70, N 20,31, 20,32.

Die freie Säure XIV gibt mit Thionylchlorid nach halbstündigem Erwärmen am Wasserbad das *1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäurechlorid* (XV) vom Schmp. 125° (roh), das sich mit wäbr. Ammoniaklösung sofort zum *1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureamid* (XVI) umsetzt. Schmp. 220° (aus Wasser-Alkohol), Ausbeute 62%.

$C_{14}H_{17}O_2N_3$  (MG 259,30). Ber. C 64,48, H 6,61, N 16,21,  
Gef. C 64,97, 64,95, H 6,46, 6,50, N 16,16, 16,32.

Die Säure XIV wird entweder durch 12stünd. Kochen mit konz. Salzsäure oder durch Erhitzen mit Kupferpulver decarboxyliert. Die entstehende Base ist ein dunkelgelbes Öl, das auf keine Weise zur Kristallisation zu bringen war und das daher als Pikrat bestimmt wurde. Man erhält in 80% Ausbeute (zirka 40% über alle Stufen) das Pikrat des *1,3-Diäthyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-ons* (XVII) vom Schmp. 153°.

$C_{13}H_{16}ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$  (MG 445,38).

Ber. C 51,24, H 4,31, N 15,72.  
Gef. C 51,63, 51,61, H 4,39, 4,62, N 15,53, 15,58.

Weitere 4 Kondensationen wurden von uns nur zwecks Konstitutionsbestimmung des entstehenden Pyrazolons vorgenommen, daher verzichteten wir teilweise auf die Isolierung der Zwischenprodukte.

Die Kondensationen mit den 3-Oxocarbonsäureestern wurden auf analoge Weise durchgeführt, man erhält hierbei direkt das entsprechende *1,3-Dialkyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on*. Als Beispiel sei die Kondensation von Acetessigester (XXIII) mit 2-Methyl-1-phenylhydrazin (XXIV) angeführt.

*1,3-Dimethyl-2-phenyl-3-pyrazolin-5-on* (XXV): 12,2 g (0,1 Mol) 2-Methyl-1-phenylhydrazin und 13 g (0,1 Mol) Acetessigester werden miteinander vermischt, langsam bis zum Beginn der Reaktion erhitzt (zirka 110°) und bei dieser Temperatur bis zum Ende der Gasentwicklung gehalten. Das resultierende dunkelrotbraune Öl wird in n-HCl gelöst, die saure Lösung mehrmals mit Chloroform gewaschen, stark alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in Chloroform aufgenommen. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig Äther. Man erhält 12,5 g (68% d. Th.) vom Schmp. 113° (aus Petroläther).

*Pikrat*: Schmp. 169 bis 170° (aus Alkohol)<sup>12</sup>.

Das Pikrat des Antipyrens schmilzt bei 188°<sup>1</sup>.

Die zum Vergleich benötigten entsprechenden *1-Phenyl-2,3-dialkyl-3-pyrazolin-5-one* bzw. ihre Pikrate wurden, soweit sie noch nicht bekannt waren, analog der oben beschriebenen Synthese von *1-Phenyl-2,3-dialkyl-3-pyrazolin-5-on* (IV) dargestellt.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen sind in Tabelle 2 mehrere isomere *3-Pyrazolin-5-one* bzw. ihre Pikrate zusammengestellt.

Da bei der Kondensation von 2-Methyl-1-phenylhydrazin mit Acetylmalonester — als einziger Ausnahme — ein Derivat des *1-Phenyl-3-pyrazolin-5-on*, nämlich der Antipyren-4-carbonsäureäthylester, entsteht, der bereits von *H. P. Kaufmann* und *L. S. Huang*<sup>16</sup> dargestellt worden war, konnten wir die Übereinstimmung der Schmelzpunkte nicht nur des Äthylesters,

<sup>12</sup> *L. Lederer*, J. prakt. Chem. (N. F.) 45, 91 (1892).

<sup>13</sup> *H. P. Kaufmann* und *L. S. Huang*, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 1214 (1942).

sondern auch verschiedener anderer Derivate (freie Säure, Amid, Methyl-ester) feststellen.

An weiteren Zwischenprodukten wurden von uns noch isoliert:

*1-Methyl-2,3-diphenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäureäthylester* (XX), Schmp. 223 bis 224° (aus Tetrachlorkohlenstoff).

$C_{19}H_{18}O_3N_2$  (MG 322,35). Ber. C 70,79, H 5,63, N 8,69,  
Gef. C 70,64, 70,60, H 5,48, 5,36, N 8,68, 8,53.

*1-Methyl-2,3-diphenyl-3-pyrazolin-5-on-4-carbonsäure* (XXI), Schmp. 219° (aus Benzol).

$C_{17}H_{14}O_3N_2$  (MG 294,30). Ber. C 69,37, H 4,80, N 9,52,  
Gef. C 68,96, 68,78, H 4,68, 4,88, N 9,35, 9,32.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind korrigiert.

Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium des I. Chemischen Universitätsinstitutes von Herrn Dr. *Padowetz* und Herrn *Zak* durchgeführt.

Über die pharmakologische Untersuchung der neuen Verbindungen wird an anderer Stelle von Doz. Dr. *J. Schmid*<sup>3</sup> berichtet werden.

Auch an dieser Stelle sei besonders den Österreichischen Heilmittelnwerken gedankt, durch deren finanzielle Unterstützung diese Arbeit ermöglicht wurde.

Nähere experimentelle Einzelheiten siehe Dissertation *K. P. Berger*, Universität Wien 1957.