

50. Über Derivate des Phenylbutazons. III.

Die Struktur der Reduktionsprodukte des γ -Keto-phenylbutazons¹⁾

von E. Girod, R. Delley und F. Häflicher^{1a)}.

(25. I. 57.)

Wie in der zweiten Mitteilung dieser Reihe²⁾ berichtet wurde, kann nach der Reduktion des γ -Keto-phenylbutazons (I) je nach den Bedingungen bei der Aufarbeitung entweder ein hoch- oder ein tiefschmelzendes Produkt erhalten werden. Es wurde bereits vorweggenommen, dass im tiefschmelzenden Produkt das gesuchte γ -Hydroxyphenylbutazon (II) vorliegt, während dem isomeren hochschmelzenden Produkt die Formel des δ -Caprolacton- α -carbonsäure-N,N'-diphenylhydrazids (V) zuzuschreiben ist. Wir haben in dieser Mitteilung die Begründung für diese Formulierungen nachzutragen.

Da einige Versuche, die Struktur der beiden Produkte durch chemische Reaktionen festzustellen, nicht zu schlüssigen Resultaten führten, mussten wir uns vor allem auf physikalisch-chemische Eigenschaften stützen. Es wurden in erster Linie die Absorptionsspektren im UV.- und im IR.-Gebiet, sowie pK-Messungen herangezogen. Dabei war es notwendig, die spektroskopischen Eigenschaften und die pK-Werte einer grössern Zahl von Malonylhydrazobenzol-Derivaten vergleichend zu untersuchen. Wir referieren im folgenden zunächst über diese Untersuchungen und schliessen den Bericht über die entsprechenden Eigenschaften des hoch- und des tiefschmelzenden Produkts und die Folgerungen für die Struktur dieser Verbindungen daran.

I. Eigenschaften der 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine.

1. pK-Werte. Die 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine sind stark sauer. Beispielsweise haben wir für Phenylbutazon in Wasser UV.-spektroskopisch einen pK-Wert von 4,5₂ (bei ca. 23°) gefunden, der etwa der Acidität einer aliphatischen Carbonsäure entspricht.

Für die vergleichende Untersuchung einer grössern Zahl von Verbindungen haben wir nicht die wahren pK-Werte, sondern die unter normierten Bedingungen³⁾ in 80-proz. Methylcellosolve durch Titration mit Tetramethylammoniumhydroxyd bestimmten pK_{MCS}[#]-Werte herangezogen (Resultate s. Tabelle 1). Man sieht, dass Malonylhydra-

¹⁾ Betr. Nomenklatur vgl. Helv. **40**, 395, Anm. 2 (1957).

^{1a)} Den Herren Dres. R. Denss und R. Pfister danken wir für die Überlassung der Präparate und der präparativ-experimentellen Angaben.

²⁾ Helv. **40**, 402 (1957).

³⁾ W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner, Helv. **37**, 1872 (1954).

Tabelle 1.

IR.-Spektren und pK_{MCS}^* -Werte von 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-R-pyrazolidinen. Lösungen in CHCl_3 , ca. 2–3%, d = 0,1 mm. NaCl-Prisma.

Nr.	R =	C=O	7,7 μ	pK_{MCS}^*	Nr.	R =	C=O	7,7 μ	pK_{MCS}^*
1	H	5,70/5,80 μ	7,69 μ	5,3 ₅	21		5,70/5,81 μ	7,69 μ	4,6 ₅
2	CH_3	5,70/5,80 μ	7,64 μ	5,4 ₅	22	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$	5,72/5,83 μ	7,69 μ	5,0 ₉
3	C_2H_5	5,71/5,81 μ	7,71 μ	5,2 ₅	23	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,81 μ	7,68 μ	5,0 ₅
4	$\text{n-C}_3\text{H}_7$	5,71/5,81 μ	7,74 μ	6,3 ₁	24	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2$ 	5,71/5,81 μ	7,71 μ	
5	$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	5,72/5,82 μ	7,72 μ	5,2 ₅	25	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2$	b) 5,80 μ	7,66 μ	4,4 ₅
6	$\text{n-C}_4\text{H}_9$	5,70/5,80 μ	7,66 μ	5,2 ₅	26	$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,82 μ^c	7,64 μ	4,6 ₀
7	$\text{sek-C}_4\text{H}_9$	5,70/5,80 μ	7,70 μ	7,3 ₈	27				5,2 ₀
8	$\text{tert-C}_4\text{H}_9$	5,72/5,82 μ	7,69 μ	5,3 ₅	28	$\text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2\text{CH}_2$	5,72/5,82 μ	7,68 μ	4,8 ₀
9	$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	5,71/5,81 μ	7,68 μ	5,4 ₀	29	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{SCH}_2\text{CH}_2$	5,72/5,82 μ	7,68 μ	
10	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}$	5,72/5,82 μ	7,72 μ	5,7 ₁	30	$\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{SCH}_2\text{CH}_2$	5,72/5,82 μ	7,68 μ	
11	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,81 μ	7,69 μ	5,4 ₀	31		5,78/5,83 μ	7,69 μ	5,1 ₀
12	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$	5,72/5,82 μ	7,71 μ	2,9 ₀	32	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,81 μ	7,65 μ	4,5 ₀
13	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$	5,72/5,82 μ	7,67 μ	5,1 ₁	33	$\text{p-CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,82 μ	7,65 μ	4,5 ₅
14	C_6H_5	5,72/5,82 μ	7,69 μ	5,1 ₉	34	$2,4-(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,82 μ	7,67 μ	4,7 ₀
15	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2$	5,70/5,81 μ	7,65 μ	4,9 ₅	35	$\text{p-Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,81 μ	7,66 μ	4,4 ₀
16	$\text{C}_6\text{H}_5-(\text{CH}_2)_3$	5,70/5,81 μ	7,65 μ	4,9 ₅	36	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-(\text{CH}_2)_3$	5,70/5,80 μ	7,70 μ	4,8 ₀
17	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2$	5,70/5,81 μ	7,65 μ	4,9 ₅	37	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}-(\text{CH}_2)_4$	5,72/5,82 μ	7,71 μ	5,1 ₀
18	$\text{n-C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2\text{CH}_2$	5,70/5,81 μ	7,64 μ	4,9 ₅	38	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{SO}-\text{CH}_2\text{CH}_2$	5,71/5,82 μ	7,68 μ	3,8 ₀
19	$\text{iso-C}_3\text{H}_7\text{OCH}_2\text{CH}_2$								
20									

a) Konz. ca. 0,3%, 1 mm.

b) Schulter, enthält noch die C=O-Bande des Acetatrests.

c) Bande der Seitenketten-Ketogruppe nicht getrennt festzustellen.

Legende zu Tabelle 1.

Die Herstellung der angeführten Verbindungen ist in folgenden Patenten und Publikationen beschrieben:

- Nr. 1: *T. Tsumaki*, Bull. chem. Soc. Japan, **6**, 1 (1931); Chem. Abstr. **25**, 2145 (1931);
 Nr. 2 bis 7, 9, 13, 14, 16: Deutsch. Pat. 814150, engl. Pat. 646597, franz. Pat. 983378, US-Pat. 2562830;
 Nr. 12: Belg. Pat. 540364, Schwed. Pat. 156619;
 Nr. 15: Franz. Pat. 1092336;
 Nr. 18 bis 20, 22, 28, 29, 32 bis 34, 36, 37: Deutsch. Pat. 903578, US-Pat. 2700671;
 Nr. 24, 26, 27: Experimenteller Teil der 2. Mitteilung²⁾;
 Nr. 25: Experimenteller Teil der vorliegenden Publikation;
 Nr. 23: Wurde hergestellt durch Hydrierung von 4-Crotyliden-malonylhydrazobenzol in 50-proz. Methanol bei Gegenwart von Nickel-Palladium-Katalysator und 1 Mol NaOH. Smp. 121—123° (aus Alkohol);
 Nr. 38: Wurde aus Substanz Nr. 28 durch Oxydation mit H₂O₂ in Eisessig hergestellt. Smp. 181—182° (aus Alkohol).

Die übrigen Verbindungen sind durch Kondensation von Hydrazobenzol mit dem entsprechenden substituierten Malonester hergestellt worden: Nr. 8, Smp. 171—173° (aus Alkohol); Nr. 10, Smp. 95—96° (aus Alkohol); Nr. 11, Smp. 193—194° (aus Alkohol); Nr. 17, Smp. 126° (aus Methanol); Nr. 21, Smp. 150° (aus Alkohol); Nr. 30, Smp. 105° (aus Alkohol); Nr. 31, Smp. 172° (aus Methanol); Nr. 35, Smp. 117° (aus Alkohol).

zobenzol und seine 4-n-Alkyl-Substitutionsprodukte pK_{MCS}^* -Werte zwischen 5,2₅ und 5,4₅ ergeben. Einführung einer O- oder S-Funktion in die γ - oder δ -Stellung der Seitenkette erhöht die Acidität auf pK_{MCS}^* 4,4 bis 5,1⁴⁾.

2. UV.-Spektren (vgl. Tab. 2). Malonylhydrazobenzol und seine 4-substituierten Derivate zeigen in angesäuertem Methanol ein Absorptionsmaximum bei ca. 240 m μ mit $\log \epsilon = 4,2$. Diese Absorption unterscheidet sich nur geringfügig von derjenigen von Monoacyl-hydrazobenzolen. Sie dürfte der K-Bande von Anilin und seinen Derivaten entsprechen.

In alkalischer Lösung tritt das Spektrum des Enolat-Ions auf: in methanolischer Lösung bei Gegenwart von Morpholin liegt das Maximum bei 264—268 m μ , in wässriger Natronlauge einige m μ kurzwelliger. Dieses Maximum liegt ähnlich wie bei vergleichbaren α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen. Auch bei Gegenwart von nur 0,01 % Morpholin (in Methanol) tritt das Enolat-Spektrum sofort auf. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man wieder das Spektrum der Pyrazolidin-dion-Form.

3. IR.-Spektren. 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidine zeigen im infraroten Gebiet als Hauptcharakteristikum zwei Banden in der Nähe von 5,7 und 5,8 μ , die der antisymmetrischen und der symmetrischen Valenzschwingung der beiden Carbonylgruppen zuzuschreiben sind⁵⁾.

⁴⁾ Über die Deutung solcher Effekte werden die HH. Dres. *E. Heilbronner* und *W. Simon* in anderem Zusammenhang berichten.

⁵⁾ Vgl. auch *W. Logemann, F. Lauria & V. Zamboni*, Chem. Ber. **88**, 1353 (1955); **89**, 620 (1956).

Tabelle 2.

UV.-Absorptionen von Dioxypyrazolidin-Derivaten und von Vergleichspräparaten:
Maximum (log ϵ).

Dioxypyrazolidine (Formel I)	R =			Methanol + 0,001-m. HClO ₄	Wasser 0,1-n. an NaOH
	H	C ₄ H ₉ (n)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	238,5 m μ (4,19)	253 m μ (4,35)
	CH ₂ CH ₂ CH—CH ₃			239,5 m μ (4,19)	264 m μ (4,32)
	CH ₂ CH ₂ CH—CH ₃			240 m μ (4,19)	262,5 m μ (4,35)
	CH ₂ CH ₂ —CO—CH ₃			240 m μ (4,20)	
	CH ₂ CH ₂ —O—COCH ₃			240 m μ (4,19)	262,5 m μ (4,33)
				241 m μ (4,20)	262 m μ (4,32)
$\left. \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5\text{—NH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—NH—COCH}_3 \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{—NH—NH—C}_6\text{H}_5 \end{array} \right\} \text{ in Alkohol}$				233 m μ (3,88) ^{a)}	
				242 m μ (4,11) ^{a)}	
				245 m μ (4,29) ^{b)}	
$\text{C}_6\text{H}_5\text{—N—NH—C}_6\text{H}_5$ R—C=O	R =			Lösungsmittel	
	CH ₃	C ₅ H ₁₁ (n) ^{c)}	CH ₂ —CN ^{c)}	$\left. \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \\ \text{CH}_3\text{OH} + \\ 0,001\text{-m. HClO}_4 \end{array} \right\}$	237 m μ (4,25) ^{b)}
					236,5 m μ (4,26)
					234 m μ (4,27)
$\begin{array}{c} \text{R}_1\text{—N—N—R}_2 \\ \text{O}=\text{C} \quad \diagdown \quad \diagup \text{C—CH}_3 \\ \quad \quad \quad \text{C} \\ \quad \quad \quad \text{R}_4 \end{array}$	R ₁	R ₂	R ₄	Lösungsmittel	
	C ₆ H ₅	CH ₃	H	Alkohol	273 m μ (3,98) ^{d)}
	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	Alkohol	275 m μ (3,95) ^{e)}
	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	Alkohol	270 m μ (4,08) ^{f)}
^{a)} M. P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France 1949 , 134. ^{b)} M. P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France 1951 , 951. ^{c)} Vgl. Fussnoten c und e zu Tabelle 4. ^{d)} R. D. Brown, A. A. Hukins, R. J. W. Le Fèvre, J. Northcott & I. R. Wilson, J. chem. Soc. 1949 , 2812. ^{e)} D. Biquard & M. P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France 1941 , 246. ^{f)} D. Biquard & M. P. Grammaticakis, Bull. Soc. chim. France 1941 , 254.					

In Tab. 1 ist ihre Lage (in Chloroformlösung gemessen) für eine Anzahl von 4-substituierten Derivaten des Malonylhydrazobenzols zusammengestellt. Es zeigt sich, dass der Substituent in 4-Stellung nur einen ganz geringen Einfluss auf die Lage der C=O-Banden ausübt, so dass diese sehr konstant bei 5,70–5,73 μ und 5,80–5,83 μ auftreten. Auch die Aufspaltung (0,09–0,11 μ) und die Intensitätsverteilung (langwelligere Bande stärker, rund doppelt so stark wie die kurzwelligere) schwanken nur wenig.

Neben diesen beiden Banden tritt mit grosser Regelmässigkeit in der Nähe von 7,7 μ eine starke, meist deutlich komplexe Bande auf.

Diese Bande zusammen mit der charakteristischen C=O-Doppelbande hat sich als brauchbarer Hinweis für das Vorliegen des Dioxypyrazolidinrings erwiesen.

Ausserdem beobachtet man natürlich die Banden der Phenylreste. Die Ringschwingungen bei ca. 6,25 und 6,7 μ sind meist einfach, während von den beiden out of plane-Schwingungen zwischen 13 und 15 μ häufig eine oder beide verdoppelt aufzutreten scheinen (vgl. Fig. 1).

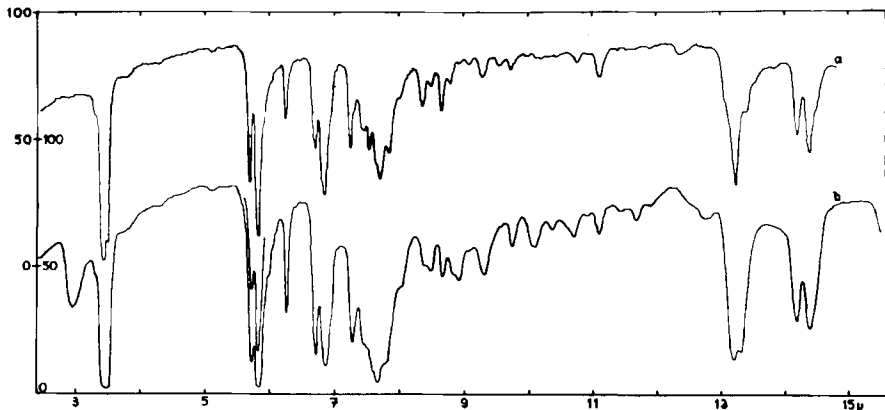


Fig. 1.

IR.-Spektren von (a) Phenylbutazon und (b) γ -Hydroxy-phenylbutazon (II), beide in Nujolverreibung.

Es ergibt sich aus den IR.- und den UV.-Spektren, dass die meisten Malonylhydrazobenzol-Derivate im Kristall und zur Hauptsache auch in Lösung als Dioxypyrazolidine vorliegen und nicht etwa in der Enolform⁶⁾.

II. Das niedrigschmelzende Produkt (Eigenschaften s. Tab.3).

Beim Vergleich mit den oben besprochenen Daten anderer Dioxypyrazolidin-Derivate und den in Tab. 3 mit aufgeführten Angaben für Phenylbutazon zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung: So entspricht der pK_{MCS}^* -Wert von 4,8₅ demjenigen anderer Phenylbutazonderivate mit einer O-Funktion in der Seitenkette. Die UV.-Absorptionen des niedrigschmelzenden Produkts und von Phenylbutazon sind in saurer wie in alkalischer Lösung fast identisch. Schliesslich findet

⁶⁾ Einige Beobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass in Lösung manche der untersuchten Verbindungen teilweise enolisiert sind. In neutralen alkoholischen und wässrig-alkoholischen Lösungen tritt ausserdem eine gewisse Dissoziation zum Enolat-Ion ein. In kristallisiertem Zustand liegt von den Verbindungen der Tab. 1 das Sulfoxyd Nr. 38 als Enol vor. Das IR.-Spektrum der Nujolverreibung zeigt nämlich nicht die charakteristische aufgespaltene C=O-Valenzschwingung des Pyrazolidindions, sondern zwei Banden bei 5,94 und 6,12 μ , die zwanglos als Valenzschwingungen der C=O-Gruppe und der C=C-Bindung des Enols aufgefasst werden können.

Tabelle 3.

Eigenschaften der beiden Reduktionsprodukte des γ -Keto-phenylbutazons, von Phenylbutazon und von N,N'-Diphenyl-n-butylmalon-säure-äthylester-hydrazid.

	Phenylbutazon	„niedrigschmelzendes Produkt“ γ -Hydroxy-phenylbutazon (II)	„hochschmelzendes Produkt“ δ -Caprolacton- α -carbonsäure- (N,N'-diphenyl-hydrazid) (V) Modifikation α Modifikation β	N,N'-Diphenyl-n-butyl-malonsäure-äthyl-ester-hydrazid (XII)
<i>Schmelzpunkt</i> (Koffler-Bank)	105—106°	91—92°	zwischen 210 und 220°	flüssig
pK_{MCS}^*	5,2 ₅	4,8 ₅	(8,4 ₃)	
<i>UV-Spektrum:</i> Max. (log ϵ) CH ₃ OH + 10 ⁻³ -m.HClO ₄ CH ₃ OH + Morpholin 0,1%	239,5 m μ (4,19) 268 m μ (4,38)	238,5 m μ (4,19) stabil 267,5 m μ (4,38) ←	235,5 m μ (4,25) wandert	$\left\{ \begin{array}{l} 236 \text{ m}\mu \\ (\text{ca. } 4,3)^a \end{array} \right\}$
<i>IR-Spektren:</i> a) krist. (Nujol) $\left\{ \begin{array}{l} \text{OH/NH} \\ \text{C=O} \end{array} \right\}$ charakt. Bande b) Lösung in CH ₂ Cl ₂ ca. 0,8-proz. $\left\{ \begin{array}{l} \text{OH/NH} \\ \text{C=O} \end{array} \right\}$ charakt. Bande	5,70/5,82 μ 7,70 μ 5,72/5,81 μ ca. 7,7 μ	2,95 μ , breit 5,71/5,82 μ 7,65 μ 2,80 μ 5,72/5,82 μ ca. 7,7 μ	$\left\{ \begin{array}{l} 3,05 \mu \\ 5,88 + 6,00 \mu \\ 7,89 \mu \end{array} \right\}$ 3,05 μ 5,83 + 5,93 μ 8,27 μ 3,00 μ 5,79 + 5,94 μ (8,38 μ)	ca. 3,0 μ 5,78 + 5,93 μ 8,48 μ
c) Lösung in Dioxan ca. 2% C=O	5,71/5,80 μ	5,70/5,80 μ	5,75 + 5,91 μ	5,78 + 5,91 μ

^a) Aus 84-proz. Präparat auf 100% umgerechnet.

man im IR.-Spektrum der Nujolverreibung eine aufgespaltene C=O-Bande bei $5,71/5,82 \mu$ und eine komplexe Bande mit Maximum bei $7,65 \mu$ während die entsprechenden Banden des Phenylbutazons bei $5,70/5,82$ und $7,70 \mu$ auftreten.

Durch diese Übereinstimmungen erscheint die Struktur II des niedrigschmelzenden Produkts völlig gesichert.

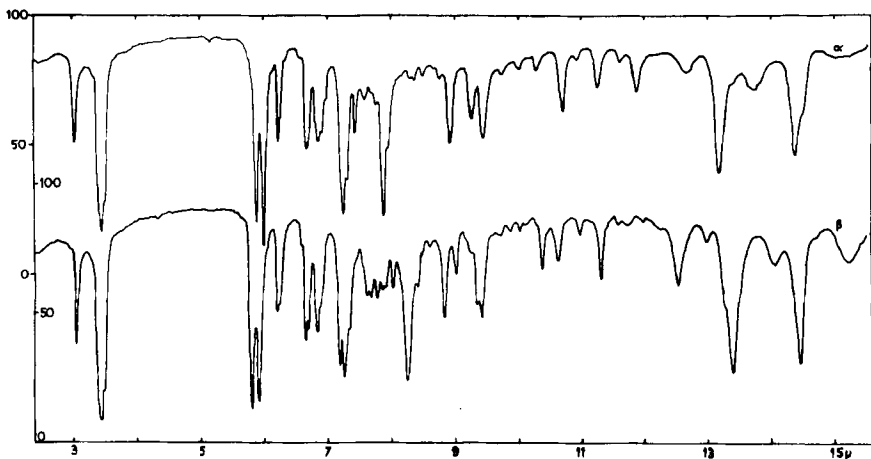


Fig. 2.

IR.-Spektren der beiden Modifikationen des Lactons V, Nujolverreibung.

III. Das hochschmelzende Produkt (Eigenschaften s. Tab. 3).

Die Daten des hochschmelzenden Produkts unterscheiden sich in mehreren Punkten stark von denjenigen des niedrigschmelzenden Produkts und von denjenigen anderer Phenylbutazon-Derivate. So tritt bei der pK_{MCS}^* -Bestimmung ein grosser Unterschied auf. Während das niedrigschmelzende Produkt ($pK_{MCS}^* = 4,8_5$) wie auch die meisten andern untersuchten Dioxypyrazolidin-Derivate gut reproduzierbare Werte ergeben, werden beim hochschmelzenden Produkt stark streuende Resultate zwischen $7,2_5$ und $8,4_3$ gefunden. Man muss mit der Möglichkeit rechnen, dass diese Werte kinetisch, durch Umlagerung in das niedrigschmelzende Produkt, bedingt sind (vgl. unter IV). Unter diesen Umständen kann man die gefundenen Werte nicht als wahren pK_{MCS}^* -Wert des hochschmelzenden Produkts ansprechen. Man kann aber daraus schliessen, dass dieser sicher nicht unterhalb von $7,2$ liegt, d. h. dass das hochschmelzende Produkt um mindestens $2,4 pK^*$ -Einheiten weniger sauer ist als das niedrigschmelzende.

Das UV.-Spektrum des hochschmelzenden Produkts ist von demjenigen des niedrigschmelzenden zwar deutlich, aber nicht stark verschieden. Dagegen unterscheiden sich die IR.-Spektren wieder beträchtlich. Das hochschmelzende Produkt zeigt z. B. nicht die charak-

teristische aufgespaltene C=O-Bande bei $5,7/5,8 \mu$, sondern zwei annähernd gleich starke Banden bei $5,79$ und $5,94 \mu$ (CH_2Cl_2 -Lösung, Fig. 3b). Auch die komplexe Bande der Dioxypyrazolidin-Derivate bei ca. $7,7 \mu$ fehlt. Anstelle der OH-Valenzschwingung des niedrigschmelzenden Produkts (ca. $2,8 \mu$) tritt eine ziemlich schmale Bande bei $3,0 \mu$ auf.

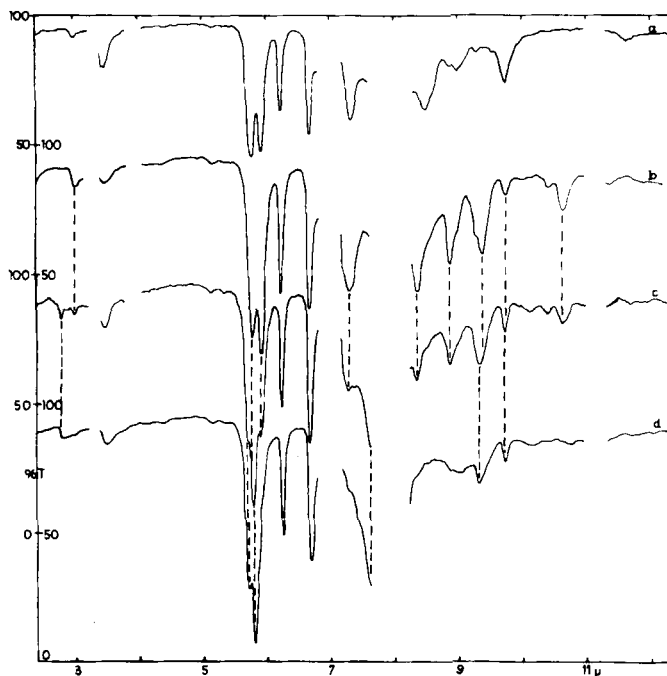


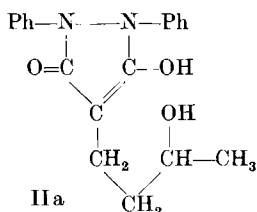
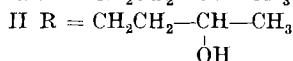
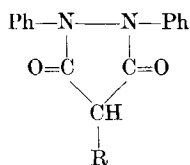
Fig. 3.

IR.-Spektren von (a) Ester XII, (b) Lacton V, (d) γ -Hydroxy-phenylbutazon II, (c) Lösungen von Kurve (b) und (d) nach 24 Std. (Lösungen in Methylenchlorid, (a) 0,5%, (b), (c) und (d) 1,0 g/100 ml. Schichtdicke 0,5 mm).

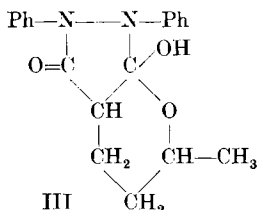
Diese Eigenschaften zeigen klar, dass im hochschmelzenden Produkt kein Dioxypyrazolidin-Derivat vorliegt. Da das hochschmelzende Produkt und das Pyrazolidin II die gleiche Summenformel haben und sie sich leicht ineinander überführen lassen, ist die Zahl der vernünftigen Formulierungsmöglichkeiten beschränkt. Wir haben im einzelnen überlegt, ob die Konstitutionen IIa, III, IV oder V vorliegen können.

Die Enolformel IIa wird vor allem durch die geringe Acidität des hochschmelzenden Produkts ausgeschlossen. Das Enol müsste etwas saurer sein als das Dioxypyrazolidin, also einen pK_{MCS}^* -Wert unter 4,8 aufweisen. Auch die UV.- und IR.-Spektren sprechen gegen die Formel IIa.

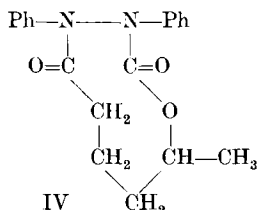
Der halbacetal-ähnliche Ringschluss nach Formel III ist wegen des IR.-Spektrums auszuschliessen. Dieses zeigt im Doppelbindungsgebiet zwei starke Banden, welche die Anwesenheit von zwei C=O-Gruppen (evtl. eine C=O-Gruppe und eine C=C-Bindung) erwarten lassen.



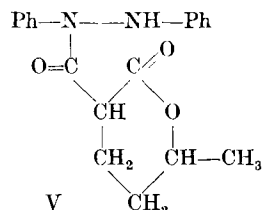
IIa



III



IV



V

Die Formel IV wird ebenfalls durch das IR.-Spektrum widerlegt, da eine Verbindung dieser Struktur keine Bande in der Nähe von 3 μ verursachen dürfte.

Damit bleibt für die Struktur des hochschmelzenden Produkts nur noch die Lactonformel V übrig. Diese ist tatsächlich, wie nachstehend gezeigt wird, mit den beobachteten Spektren und dem pK-Wert in guter Übereinstimmung:

Zunächst sind für das Malonesteramid V keine ausgeprägten sauren Eigenschaften zu erwarten. Aus den präparativen Erfahrungen ist bekannt, dass auch das „offene Analogon“ zu V, der Ester XII, keine deutlich sauren Eigenschaften aufweist, so dass man beispielsweise den rohen Ester XII durch Ausschütteln mit verdünnter Natriumcarbonatlösung von eventuell mitentstandener Phenylbutazon befreien kann. Die Beobachtung, dass das hochschmelzende Produkt keinen pK_{MCS}^{*}-Wert unter 7,2 aufweist, ist deshalb mit der Struktur V verträglich.

Unmittelbar nach dem Auflösen in saurem Methanol (bzw. extrapoliert auf diesen Zeitpunkt⁷⁾) zeigt das UV.-Spektrum des hochschmelzenden Produktes ein Maximum bei 235,5 m μ (log ϵ = 4,25). Dieser Wert entspricht nach Lage und Intensität sehr gut dem Spektrum anderer N-acylierter Hydrazobenzole (Tab. 2) und ist somit ebenfalls mit Formel V verträglich.

⁷⁾ Das Spektrum bleibt wegen der Umlagerung in das niedragschmelzende Produkt II nicht unverändert.

Schliesslich führt die Lactonformel V auch zu einer annehmbaren Deutung des IR.-Spektrums: Die Bande bei $3,0\ \mu$ (Methylenchloridlösung) ist der NH-Valenzschwingung, diejenige bei $5,93\ \mu$ der Amid-C=O-Valenzschwingung zuzuschreiben. Beide Banden liegen in vergleichbaren Monoacyl-hydrazobenzolen fast an gleicher Stelle (Tab. 4). Die Bande bei $5,79\ \mu$ muss der Lacton-C=O-Gruppe zugeordnet werden. Allerdings ist die Lage etwas langwelliger, als für ein δ -Lacton zu erwarten wäre⁸⁾. Die C=O-Valenzschwingung des entsprechenden „offenen“ Esters XII liegt jedoch ebenfalls etwas langwelliger als gewöhnlich, nämlich bei $5,78\ \mu$ (Methylenchloridlösung).

Tabelle 4.

IR.-Spektrn von Acyl-hydrazobenzolen $C_6H_5-N-NH-C_6H_5$.

R =	Lösungsmittel (Gew. %)	$\nu\ N-H^a)$	$\nu\ C=O$	Andere Banden
$CH_3^b)$	CCl_4 (0,16%)	3,02 + S 2,98 μ	5,92 μ	
C_5H_{11} (n) ^{c)}	CCl_4 (0,1%)	3,02 + S 2,97 μ	5,92 μ	
$CH_2-CO-CH_3^d)$	CCl_4 (0,2–0,7%)	ca. 3,05 μ (br)	5,92 μ	5,82 μ Keton
$CH_2-CN^e)$	$CHCl_3$ (0,2–0,7%)	3,00 μ	5,91 μ	4,43 μ CN
$CH-COOC_2H_5$ (XII)	CCl_4 (2,5%)	3,01 μ	5,92 μ	5,77 μ COOR
C_4H_9 (n)				

a) S = Schulter; br = breit.

b) *D. Stern*, Ber. deutsch. chem. Ges. **17**, 379 (1884).

c) Aus Hydrazobenzol und Caproylchlorid in Pyridin; Smp. 124° (aus Alkohol).

d) Aus Hydrazobenzol und Diketen in Äthylchlorid bei 20° ; Smp. $92-94,5^\circ$ (aus Alkohol-Benzol).

e) Aus Hydrazobenzol und Cyanessigsäure in Gegenwart von $POCl_3$ und Pyridin. Smp. $172-173^\circ$ (aus Alkohol).

IV. Gegenseitige Umlagerung von Lacton V und Pyrazolidin II.

Wie schon von der präparativen Bearbeitung her bekannt ist, lagern sich die hoch- und die tiefschmelzende Form (Lacton und Pyrazolidin) leicht ineinander um. Man kann diese Umlagerung unter verschiedenen Bedingungen spektroskopisch verfolgen.

UV.-spektroskopisch beobachtet man in saurem Methanol, ausgehend vom Lacton, eine Verschiebung des Maximums von $235,5\ m\mu$, $\log \epsilon = 4,23$, auf $238\ m\mu$, $\log \epsilon = 4,20$, wobei das letztere Maximum dem Pyrazolidin II entspricht. Die Halbwertszeit dieser Umlagerung liegt in der Grössenordnung von 1 Std. Die gleiche Umlagerung wird auch in 80-proz. Methylcellosolve beobachtet. Ob im Endzustand aus-

⁸⁾ Für gesättigte Ester und δ -Lactone ist die C=O-Valenzschwingung zwischen $5,72$ und $5,76\ \mu$ zu erwarten: *L. J. Bellamy*, *Infrared Spectra of Complex Molecules*, Methuen, London 1954, S. 153/159.

schliesslich II vorliegt, kann wegen des geringen Unterschiedes der Maxima nicht sicher festgestellt werden. Da präparativ aus (konzentrierter) saurer alkoholischer Lösung von II das Lacton V auskristallisiert, liegt wahrscheinlich ein Gleichgewicht von II mit wenig V vor. Bei genügender Konzentration scheidet sich V infolge seiner geringen Löslichkeit aus, so dass die Umlagerung weitgehend im Sinne der Lactonbildung verlaufen kann.

In basischer Lösung (mit 0,1% Morpholin) gibt das Lacton V ein Spektrum mit einem Absorptionsmaximum bei $267\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,38$. Dies entspricht dem Spektrum des Enolat-Ions des Pyrazolidinderivats II. Beim Ansäuern liefert die Lösung tatsächlich das Spektrum des Pyrazolidins II, nicht dasjenige des Lactons V. Es entsteht also aus dem Lacton V das gleiche Enolat-Ion wie aus dem Pyrazolidin II. Unter den genannten Bedingungen erfolgt diese Umwandlung so rasch, dass sie bei manueller Aufnahme der Spektren nicht verfolgt werden kann. Wenn man jedoch die Konzentration des Morpholins auf 0,01% herabsetzt, gelingt es die Umlagerung zu beobachten: Extrapoliert auf den Zeitpunkt der Auflösung findet man das gleiche Maximum wie in saurer Lösung ($235,5\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,23$); dieses verschwindet jedoch rasch unter Ausbildung des Enolat-Spektrums (Maximum $267\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,38$). Die Halbwertszeit dieser Umlagerung lässt sich auf ca. 20 Min. schätzen (Fig. 6).

Man beobachtet also im UV.-Spektrum die Umlagerung des Lactons V in das Pyrazolidin II sowohl direkt (in saurer Lösung) wie über das Enolat-Ion (in alkalischer Lösung). Die umgekehrte Umlagerung des Pyrazolidins in das Lacton liess sich UV.-spektroskopisch nicht nachweisen. Sie lässt sich jedoch im IR.-Spektrum von Lösungen beobachten.

In Methylenchloridlösung kann man gut verfolgen, wie im Spektrum des Pyrazolidins II allmählich die stärksten Banden des Lactons V auftreten und umgekehrt. Fig. 3 zeigt die IR.-Spektren des Lactons und des Pyrazolidins in frisch bereiteter Methylenchloridlösung (Kurven b und d) und den Gleichgewichtszustand, der sich nach etwa 24 Std. eingestellt hat (Kurve c). Man sieht in diesem letzteren Spektrum deutlich Banden von II und von V. Im Gleichgewicht sind nach diesen Spektren ca. 62% ($\pm 10\%$) des Pyrazolidins II enthalten⁹⁾ Neben dieser Gleichgewichtseinstellung verläuft in geringerem Umfang noch eine Zersetzung in anderer Richtung, die sich in einer zunehmenden Gelbfärbung der Lösung bemerkbar macht.

Dass die Umlagerung keineswegs in allen Lösungsmitteln eintritt, haben Beobachtungen an Acetonlösungen gezeigt. Es wurden die IR.-Spektren von durch Verdunsten erhaltenen Kristallfilmen aufgenommen. Dabei zeigt das Lacton auch nach 40 Std. keine

⁹⁾ Bei geeigneter Konzentration kristallisiert aus der Methylenchloridlösung des Pyrazolidins II das Lacton V allmählich aus, so dass die Isomerisierung auch präparativ nachgewiesen ist.

deutlichen Änderungen. In der gleichen Zeit tritt ausgehend vom Pyrazolidin keine Bande auf, welche für das Lacton charakteristisch wäre; dagegen werden hier andere Veränderungen beobachtet, die eine Zersetzung in unbekannter Richtung aufdecken.

Sogar in festem Zustand lagert sich das Dioxypyrazolidin II langsam um. Das IR.-Spektrum (Fig. 4) und der Smp. zeigen, dass nach ca. 11 Monaten zum grössten Teil das Lacton V (α -Form) vorliegt.

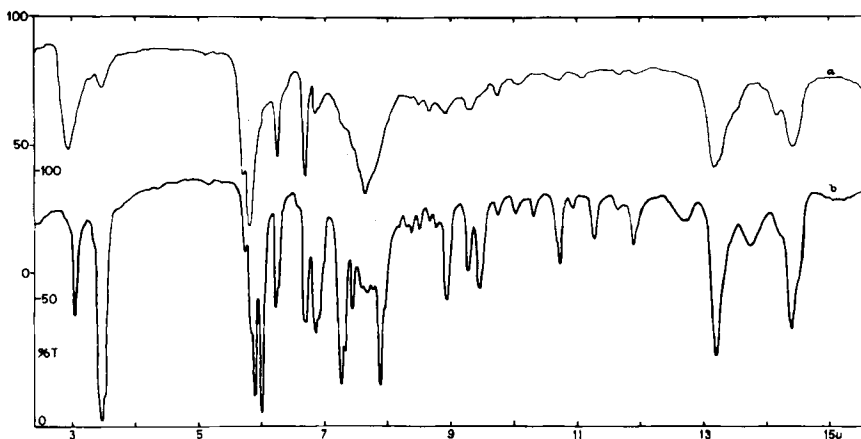
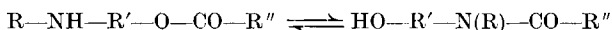


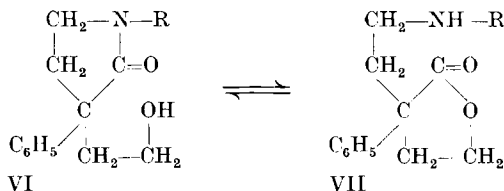
Fig. 4.

IR.-Spektrn desselben Präparates von γ -Hydroxy-phenylbutazon II (a) am 30. November 1954 (KBr-Tablette) und (b) am 25. Oktober 1955 (Nujolverreibung).

Die hier beobachtete gegenseitige Umwandlung des Pyrazolidins II und des Lactons V ist als Sonderfall der seit langem bekannten¹⁰⁾ gegenseitigen Umlagerung von Aminoalkylestern und Hydroxyalkylamiden



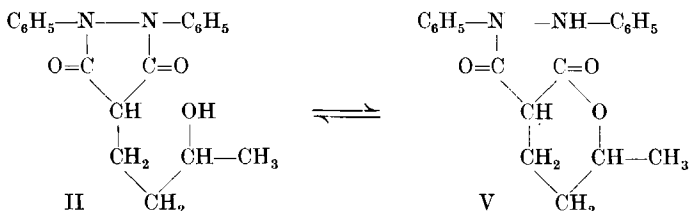
aufzufassen. Eine besonders nahe formale Analogie zum vorliegenden Beispiel zeigt die von *E. Walton & M. B. Green*¹¹⁾ beschriebene Umlagerung (VI $\rightleftharpoons$ VII):



¹⁰⁾ Z. B. *S. Gabriel & J. Colman*, Ber. deutsch. chem. Ges. **47**, 1866 (1914); *F. Wolfheim*, *ibid.*, S. 1440; *S. Gabriel*, Liebigs Ann. Chem. **409**, 305 (1915); *T. Immediata & A. R. Day*, J. org. Chemistry **5**, 512 (1940); *E. Wenkert & Th. L. Reid*, Experientia **10**, 417 (1954); *T. Wieland & W. Maul*, Biochem. Z. **326**, 18 (1954).

¹¹⁾ J. chem. Soc. **1945**, 315.

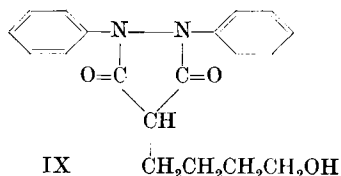
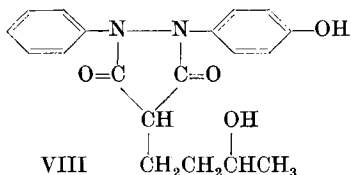
Es scheint, dass bei den bisher bekannten Beispielen meist das Hydroxyalkyl-amid die stabilere Form ist. Der Aminoalkyl-ester bildet sich nur unter dem Einfluss starker Säuren und wird offenbar durch die Salzbildung stabilisiert. Im vorliegenden Fall wird in Gegenwart von (verdünnter) Säure ebenfalls das „Hydroxyalkyl-amid“ II in den „Amino-ester“ V umgelagert; wegen der zu geringen Basizität der



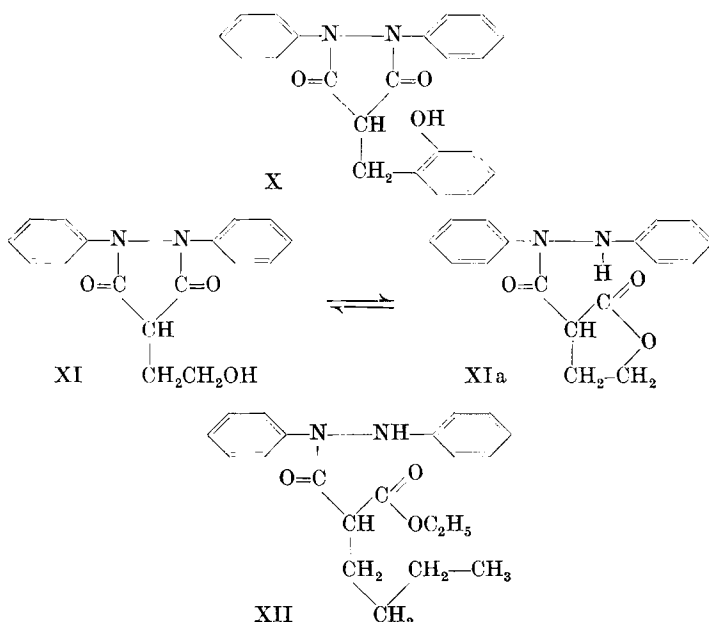
entstehenden Aminogruppe wird jedoch kein Salz isoliert. Umgekehrt bildet sich aber beim Behandeln des Amino-lactons mit Alkalien (schon mit Morpholin) nicht das freie Pyrazolidin-dion II, sondern dessen Enolat-Ion. Die Salzbildung ist dabei kein notwendiger, sondern nur ein zufälliger Umstand. Man beobachtet nämlich die Umlagerung des Lactons in das Pyrazolidin-dion auch in neutralen Lösungsmitteln wie Alkohol und Methylenchlorid. In Lösung scheint i. a. das Pyrazolidinderivat begünstigt zu sein. Andererseits verläuft die Umwandlung fast einsinnig zugunsten des Lactons, sobald dieses kristallisiert in Erscheinung tritt, nämlich bei der Kristallisation aus Lösungsmitteln und bei der Umwandlung im festen Zustand. Hier spielt wahrscheinlich der Energiegewinn durch günstigere Anordnung des Lactons im Kristall und die damit verbundene Schwerlöslichkeit die ausschlaggebende Rolle.

V. Verwandte Verbindungen.

Es liegt nahe zu untersuchen, ob eine ähnliche Ester-Amid-Umlagerung auch bei anderen in der Seitenkette hydroxylierten Dioxopyrazolidinderivaten auftritt. Es wurden deshalb folgende Verbindungen in die Untersuchung einbezogen: p, γ -Dihydroxy-phenylbutazon (VIII) (mit gleicher Seitenkette wie die schon besprochene Verbindung), sowie drei Verbindungen mit veränderter Seitenkette, nämlich δ -Hydroxy-phenylbutazon (IX), 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(o-hydroxybenzyl)-pyrazolidin (X) und 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -hydroxyäthyl)-pyrazolidin (XI).



Von diesen Verbindungen zeigt nur XI eine mit der Umlagerung zwischen II und V vergleichbare Isomerisierung zum Lacton XIa:



Aus alkalischer Lösung durch Säurezusatz gefällte Präparate besitzen die Pyrazolidinstruktur XI. Sie zeigen das für Pyrazolidindione charakteristische IR.-Spektrum mit der C=O-Doppelbande bei 5,6/5,7 μ und einer komplexen Bande nahe 7,6 μ (Fig. 5 b). Diese Verbindung lässt sich unverändert aus Aceton umkristallisieren.

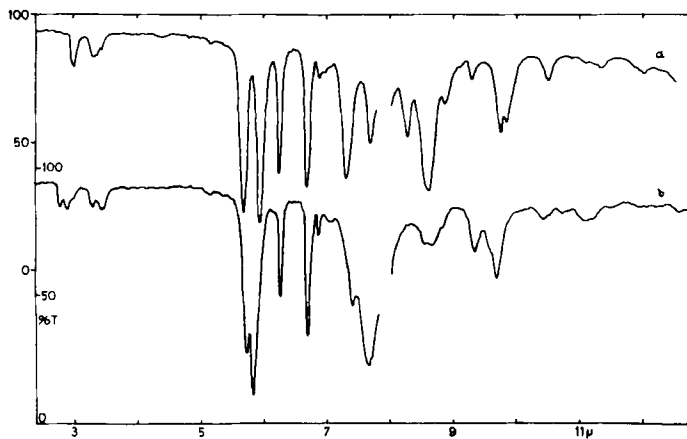


Fig. 5.

IR.-Spektrum von β -Hydroxyäthyl-malonylhydrazobenzol (XI), Kurve b, und entsprechendem Lacton XIa, Kurve a. Methylenchloridlösungen, ca. 3%. Schichtdicke 0,1 mm.

Nach längerem Stehen in mineralsaurer, verdünnt-alkoholischer Lösung oder nach mehrfachem Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln erhält man andere Präparate, die in CH_2Cl_2 -Lösung zwei $\text{C}=\text{O}$ -Banden bei 5,68 und 5,92 μ und eine NH -Bande bei 3,00 μ zeigen (Fig. 5a). Hier liegt sehr wahrscheinlich die Lacton-amid-Struktur XIa vor. Die Bande bei 5,92 μ entspricht sehr gut der Amid- $\text{C}=\text{O}$ -Bande eines acylierten Hydrazobenzols (Tab. 4). Diejenige bei 5,68 μ geht auf die Lacton- $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe zurück. Dass diese Bande kurzweiliger liegt als beim Amid-Lacton V (dort 5,79 μ), entspricht der bekannten Tatsache, dass γ -Lactone um ca. 0,1 μ kurzweiliger absorbieren als δ -Lactone. Man darf wohl gerade diese Verschiebung als zusätzliche Stütze für die Lacton-amid-Strukturen auffassen.

Der pK_{MCS}^* -Wert wurde nur an einem Präparat A (s. exper. Teil) bestimmt, das nach dem IR.-Spektrum aus einem Gemisch von Lacton- und Pyrazolidin-Derivat (XIa + XI) besteht. Damit steht in völliger Übereinstimmung, dass zwei pK_{MCS}^* -Werte gefunden wurden, nämlich 4,8₅ (Pyrazolidin) und 7,5₀ (unterer Grenzwert für das Lacton).

Die UV.-spektroskopischen Beobachtungen stützen diese Befunde. Das Lacton (Präparat B) zeigt unmittelbar nach dem Lösen in saurem Methanol ein mit der Struktur XIa verträgliches Spektrum (Max. bei 234,5 m μ , $\log \epsilon = 4,25$). Dieses ist hier über mehrere Std. stabil. Ob die im Verlauf von 24 Std. beobachtete schwache Veränderung von einer gerinfügigen Umlagerung ins Pyrazolidinderivat oder von einer anderweitigen Zersetzung herrührt, kann nicht entschieden werden. In Methanol mit 0,01% Morpholin bildet sich das Enolat-Ion der Pyrazolidinform mit einer Halbwertszeit von ca. 15 Min. Beim Ansäuern erhält man zunächst das Spektrum des Pyrazolidindions (Max. 239,5 m μ , $\log \epsilon = 4,22$). Im Verlaufe von 18 Std. verschiebt sich das Maximum auf 236,5 m μ , $\log \epsilon = 4,18$, in die Nähe des Maximums des Lactons, wobei jedoch nicht auszuschliessen ist, dass ganz oder teilweise eine andere Zersetzung vor sich geht. Die gegenseitige Umlagerung von Pyrazolidindion und Lacton verläuft hier offenbar wesentlich langsamer als diejenige zwischen II und V. Man darf diese Erscheinung wohl in Parallele setzen mit der bekannten Tatsache, dass γ -Lactone sich langsamer bilden und viel langsamer verseift werden als δ -Lactone¹²⁾.

In bezug auf die anfallenden Modifikationen ist die Situation hier komplizierter als bei den entsprechenden Lactonen der γ -Hydroxybutyl-Verbindung V. Die isolierten Präparate des Lactons XIa wiesen meist unscharfe Smp. auf und zeigten in fester Form (Nujolverreibung) im IR.-Spektrum vier Banden im Gebiet der $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingungen (5,64 μ , 5,76 μ , 5,99 μ , 6,02 μ), in Methylenchlorid-

¹²⁾ W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 2. Band, 6./7. Auflage, S. 672/673, Leipzig 1954, Akademische Verlagsgesellschaft Geest & Portig K.-G.

lösung jedoch nur zwei Maxima bei 5,68 und 5,92 μ . Wir nehmen an, dass ein Gemisch zweier Modifikationen vorlag.

Bei VIII, IX und X konnte keine Isomerisierung zu den entsprechenden Lactonen nachgewiesen werden. Es wurde stets nur je ein Produkt erhalten. Nach den IR.-Spektren (Tab. 5) und – soweit untersucht – nach den UV.-Spektren und den pK_{MCS}^* -Werten (Tab. 6) kommt diesen Produkten (wenigstens in Lösung) sicher die Dioxo-pyrazolidin-Struktur zu. Dass aus IX kein Lacton erhalten wurde,

Tabelle 5.

IR.-Spektren von weiteren 1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-pyrazolidinen mit einem hydroxylhaltigen Substituenten in 4-Stellung.

Substanz Nr.	Lösung			
	Lösungsmittel (Konzentration)	O—H (N—H)	C=O	7,7 μ
VIII	Dioxan (2,4 %)		5,71/ <u>5,81</u> μ	7,74 μ
IX	CCl ₄ (0,2 %)	2,75 μ , 2,88 μ	5,69/ <u>5,78</u> μ	
X	CCl ₄ (0,03%)	2,93 μ br	5,70/ <u>5,84</u> μ	
XI	CCl ₄ (0,06%)	2,75 μ , <u>2,77</u> μ	5,69/ <u>5,80</u> μ	
XIa	CH ₂ Cl ₂ (0,25%)	3,00 μ	5,68 μ , 5,92 μ	
Substanz Nr.	fest (Nujolverreibung bzw. KBr-Tablette)			
	O—H (N—H)	C=O	7,7 μ	
VIII	2,98 μ	5,75 μ , 5,92 μ	7,69 μ 7,59 μ 7,56/ <u>7,63</u> μ , 7,68 μ	
IX	3,04 μ br	5,70/ <u>5,81</u> μ		
X	3,08 μ br	5,66/ <u>5,90</u> μ		
XI	2,86 μ	5,74/ <u>5,87</u> μ		
XIa	3,06 μ	5,64 μ , 5,76 μ 5,99 μ , 6,02 μ		
br = breit				
Bei mehrfachen Banden ist das stärkste Maximum unterstrichen.				

überrascht nicht, weil sich hier ein Vertreter der ε -Lactone bilden müsste, die bekanntlich¹²⁾ weniger begünstigt sind als γ - und δ -Lactone. Dagegen leuchtet es nicht ohne weiteres ein, warum auch bei den Verbindungen VIII und X kein entsprechendes Lacton beobachtet wurde. Da systematische Versuche zur Isomerisierung dieser Verbindungen nicht durchgeführt wurden, kann aus den vorliegenden Unterlagen allerdings nicht geschlossen werden, dass die Lactone nicht unter geeigneten Bedingungen doch entstehen könnten. Sie fallen aber nicht – wie V und IXa – beim Versuch zur Herstellung der entsprechenden Pyrazolidine spontan an. Möglicherweise ist das auf Eigenschaften der festen Verbindungen, insbesondere auf die Löslichkeitsverhältnisse, zurückzuführen.

Tabelle 6. pK_{MCS}^* -Werte und UV.-Spektren der Verbindungen von Tabelle 5.

	pK_{MCS}^*	CH_3OH , 10^{-3} -m. $HClO_4$ Maxima und $\log \epsilon$	CH_3OH , 0,01% Morpholin Maxima und $\log \epsilon$
VIII	5,4 ₁ ^{a)}	240 $m\mu$ (4,26)	265 $m\mu$ (4,39)
IX	5,0 ₅	240 $m\mu$ (4,19)	262,5 $m\mu$ (4,35) ^{b)}
X	3,9 ₈ ^{c)}		
XI	4,8 ₅ ^{d)}	239,5 $m\mu$ (4,22) ^{e)}	264 $m\mu$ (4,38) ^{f)}
XIa	7,5 ₀ ^{d)}	234,5 $m\mu$ (4,25)	↑

^{a)} Die Reduktion der Acidität gegenüber γ -Hydroxy-phenylbutazon (II) rührt von der p-ständigen Hydroxylgruppe her. p-Hydroxy-phenylbutazon selbst gibt $pK_{MCS}^* = 5,8_5$.
^{b)} In wässriger 0,1-n. NaOH.
^{c)} 4-Benzyl-malonylhydrazobenzol gibt $pK_{MCS}^* = 5,1_1$.
^{d)} Im Gemisch bestimmt.
^{e)} An der angesäuerten Lösung des Enolats gemessen.
^{f)} An einer Lösung des Lactons XIa gemessen, extrapoliert auf vollständige Umlagerung.

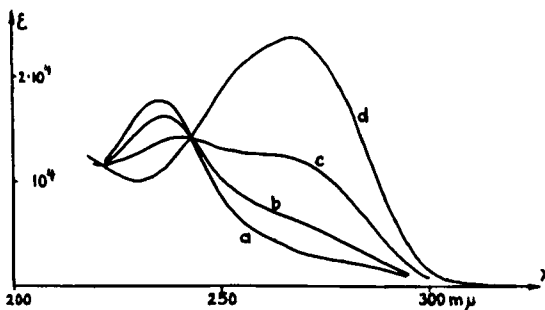


Fig. 6.

UV.-Spektrum von Lacton V in Methanol mit 0,01% Morpholin, a) extrapoliert auf den Zeitpunkt der Auflösung, b) nach ca. 5 Min., c) nach 18 Min., d) nach einem Tag.

VI. Bildung intramolekularer Wasserstoff-Brücken.

Bei den in der Seitenkette hydroxylierten Dioxypyrazolidin-Derivaten II, XI, X und XI besteht im Prinzip die Möglichkeit zur Ausbildung einer H-Brücke zwischen der Hydroxylgruppe der Seitenkette und einer Carbonylgruppe des Rings. Obwohl diese Erscheinung mit der Problemstellung der vorliegenden Arbeit nicht direkt zusammenhängt, möchten wir hier noch kurz über einige Nebenfunde berichten, welche auf die Existenz solcher H-Brücken hinweisen. Wir stützen uns dabei auf die langwellige Verschiebung der OH- und C=O-Valenzschwingungen im IR.-Spektrum verdünnter Lösungen, welche bekanntlich als Folge von H-Bindungen auftritt.

Bei der Verbindung IX konnte keine intramolekulare H-Bindung festgestellt werden. In ca. 0,01-m. Lösung in CCl_4 tritt zwar neben der scharfen Bande bei $*2,75 \mu^{13)}$ noch eine wesentlich schwächere bei ca. $2,88 \mu$ auf. Diese verschwindet jedoch beim Verdünnen auf 0,003-m. fast völlig und muss deshalb einer zwischenmolekularen Assoziation zugeschrieben werden. Dieses Resultat entspricht ganz der Erwartung, da sich ein Brückenring mit 9 Gliedern (H-Atom mitgezählt) bilden müsste.

Im Gegensatz dazu lässt sich bei der Verbindung X eindeutig eine H-Brücke nachweisen. In verdünnter CCl_4 -Lösung (0,0015-m.) findet man hier eine breite Bande bei $*2,93 \mu$. Diese ist wesentlich langwelliger als die Valenzschwingung einer „freien“ OH-Gruppe. Gleichzeitig kann man auch eine gewisse langwellige Verschiebung der symmetrischen C=O-Valenzschwingung feststellen. Die C=O-Banden treten nämlich bei X bei $*5,70$ und $*5,84 \mu$ auf, bei 4-Benzyl-malonylhydrazobenzol dagegen bei $*5,70$ und $*5,78 \mu$.

Die Verbindungen II und XI nehmen eine Zwischenstellung ein. Man beobachtet bei beiden Verbindungen an 0,01-m. CCl_4 -Lösungen eine kurzwellige OH-Valenzschwingung bei $*2,76 \mu$ (II) bzw. $*2,77 \mu$ mit einer Schulter bei ca. $2,75 \mu$ (XI). Diese muss wohl einer freien OH-Gruppe zugeschrieben werden. Daneben tritt eine breitere und etwa gleich starke Bande bei $2,87 \mu$ (II) bzw. eine breitere und etwas stärkere Bande bei $2,88 \mu$ (XI) in Erscheinung. Es kann nicht mit völliger Sicherheit angegeben werden, ob diese langwelligen OH-Banden durch intramolekulare oder durch zwischenmolekulare H-Bindungen hervorgerufen werden. Die Extinktion dieser Maxima scheint beim Verdünnen – soweit das beurteilt werden kann¹⁴⁾ – etwas zurückzugehen. Selbst bei der grössten untersuchten Verdünnung (0,003-m. bei II, 0,002-m. bei XI) bleibt die Absorption jedoch deutlich grösser als bei der Verbindung IX. Wir halten es deshalb für wahrscheinlich, dass an diesen Banden bei $2,88 \mu$ sowohl eine zwischenmolekulare wie auch eine intramolekulare H-Bindung beteiligt ist. Man hätte danach anzunehmen, dass in den Verbindungen II und XI eine schwache und deshalb nur partielle intramolekulare H-Brücke auftritt, während der grössere Teil der Substanz – je nach der Konzentration der Lösung – freie oder zwischenmolekular assoziierte Hydroxylgruppen aufweist. Sicher ist jedenfalls, dass auch II und XI keine starke intramolekulare H-Brücke ausbilden, obwohl die Grösse des zu bildenden Brückenrings hier mit 7 bzw. 8 Atomen (das H-Atom mitgezählt) günstiger ist als bei IX. Erst die Ersetzung der

¹³⁾ Durch einen vorgesetzten Stern gekennzeichnete Wellenlängen sind mit dem CaF_2 -Prisma gemessen. Abgelesen aus der Registrierkurve im Maßstab $1 \mu = 20 \text{ cm}$.

¹⁴⁾ Die Absorption beträgt bei dieser Konzentration in 5 mm-Schichtdicke nur einige Prozent, weshalb die Intensitätsmessung ungenau ist.

alkoholischen durch die stärker saure phenolische Hydroxylgruppe (Verbindung X) führt zu einer bevorzugten H-Brücke.

Für wertvolle Diskussionen und Hinweise danken wir auch an dieser Stelle herzlich den Herren Dr. E. Heilbronner, Dr. W. Simon, Dr. W. Steidle und Herrn Prof. Dr. H. Schmid. Den Herren Dres. E. Heilbronner und W. Simon verdanken wir ausserdem die Bestimmung der pK_{MCS}^* -Werte und Herrn Dr. W. Steidle die Aufnahme eines Teils der IR.-Spektren.

Experimenteller Teil¹⁵⁾.

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -hydroxyäthyl)-pyrazolidin (XI) und Lacton XIa. Eine Lösung von 8 g NaOH und 50,2 g Malonylhydrazobenzol in 150 cm³ Wasser wurde bei 0—5° mit 11 cm³ Äthylenoxyd auf einen Guss versetzt und dann 4 Std. bei 0—5° und 12 Std. bei Raumtemperatur gehalten. Die Lösung wurde wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt und unter Essigester mit der berechneten Menge 6-n. HCl bei 0—5° angesäuert. Die Essigesterlösung wurde zweimal mit je 200 cm³ 0,5-n. Kaliumhydrogencarbonatlösung ausgezogen und diese bei 0—5° unter Rühren kongosauer gestellt. Die Kristalle wurden nach 10 Min. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über KOH/H₂SO₄ im Vakuum getrocknet. Die erhaltenen hellgelben Kristalle (54 g, Smp. 100—170°) wurden 5 Min. mit 100 cm³ Methanol gekocht; man filtrierte heiss vom ungelösten Malonylhydrazobenzol ab und liess bei Raumtemperatur stehen, wobei eine weitere Menge Malonylhydrazobenzol auskristallisierte (total 6,3 g). Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad auf die Hälfte eingengt und über Nacht stehengelassen. Es kristallisierten 16,7 g (28%) Lacton XIa, Smp. 108—120°. Das Präparat zeigt im IR.-Spektrum in festem Zustand (Nujolverreibung) Absorptionsmaxima bei 3,06, 5,64, 5,76 und 6,02 μ (breit), in CH₂Cl₂-Lösung solche bei 3,01, 5,67 und 5,93 μ (Fig. 5, Kurve a). Auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol und aus Aceton-Äther blieb der Smp. (135—145°) unscharf und das IR.-Spektrum fast unverändert (Präparat B).

C ₁₇ H ₁₆ O ₃ N ₂	Ber. C 68,90	H 5,44	N 9,45%
	Gef. „ 69,13	„ 5,50	„ 9,47%

Bei einem Vorversuch wurde nach dem gleichen Verfahren ein Präparat (A) erhalten, das bei ca. 100—110° schmolz. Das IR.-Spektrum der Methylenchloridlösung zeigte Maxima bei 2,78 und 3,00 μ (beide schwach), sowie 5,69, 5,82 und 5,93 μ . Es ist anzunehmen, dass ein Gemisch von Pyrazolidin XI und Lacton XIa vorlag (im Maximum bei 5,69 μ fallen wahrscheinlich die Banden bei 5,72 μ von XI und bei 5,67 μ von XIa zusammen).

Eine Probe des Präparates A wurde in der berechneten Menge Natronlauge gelöst, mit Kohle filtriert und das Filtrat mit der berechneten Menge n. HCl unter Rühren gefällt. Die Kristalle wurden mit Wasser neutralgewaschen und 12 Std. über P₂O₅ bei 50°/0,01 mm getrocknet. Smp. 120—128°. Nach dem IR.-Spektrum (Fig. 5, Kurve b) liegt das Pyrazolidinderivat XI vor: 2,88, 5,74 und 5,87 μ (fest in Nujol) bzw. 2,78, 2,90, 5,72 und 5,82 μ (CH₂Cl₂-Lösung).

Gef. C 68,99	H 5,51	N 8,95%
--------------	--------	---------

Nach mehrtägigem Stehen kristallisierte aus der Mutterlauge noch eine geringe Menge des Lactons XIa vom Smp. 140—143°; IR.-Spektrum: 3,03, 5,71 und 6,01 μ (fest in KBr) bzw. 3,00, 5,67 und 5,93 μ (CH₂Cl₂-Lösung).

Gef. C 68,68	H 5,52	N 9,53%
--------------	--------	---------

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(β -acetoxyäthyl)-pyrazolidin. 19,4 g Lacton XIa (Smp. 108—120°) wurden in 97 cm³ Essigsäureanhydrid in Gegenwart von 9,7 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Std. im Ölbad von 150—160° erhitzt. Man gab dann bei 50—60° Wasser zu, hielt 2 Std. bei dieser Temperatur und dampfte im Vakuum zur

¹⁵⁾ Die Smp. sind auf dem Kofler-Block mit Thermolement bestimmt.

Trockene ein. Man nahm den Rückstand in Essigester und Wasser auf, führte das Produkt aus der Essigesterlösung in n. Sodalösung über, fällte mit Säure und extrahierte mit Chloroform. Nach Kristallisation aus Methanol wurden 11 g (48%) vom Smp. 103–104° erhalten. IR.-Spektrum und pK_{MCS}^* -Wert (Tab. 1, Nr. 25) zeigen, dass ein Dioxopyrazolidin-Derivat vorliegt.

$C_{19}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 67,50 H 5,37% Gef. C 67,30 H 5,47%

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-(o-hydroxybenzyl)-pyrazolidin (X). 3,6 g nach T. Tsumaki¹⁶⁾ erhaltenes Salicylidenmalonyl-hydrazobenzol vom Smp. 193° werden in 100 cm³ Essigester in Gegenwart von 1 cm³ Eisessig und 0,2 g PtO₂ bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat auf die Hälfte eingengt und über Nacht stehengelassen: 2,5 g farblose Nadeln (70%) vom Smp. 173–175°.

$C_{22}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 73,65 H 5,02 N 7,82%
Gef. „ 73,29 „ 4,99 „ 7,85%

N,N'-Diphenyl-n-butyl-malonsäure-äthylester-hydrazid (XII). *Methode A.* Eine Lösung von 14,7 g Hydrazobenzol und 16 cm³ abs. Pyridin in 200 cm³ Chloroform wurde bei 0–5° mit 20,6 g Butylmalonsäure-äthylesterchlorid (Sdp. 97–98°/11 mm) in 60 cm³ abs. Chloroform versetzt. Nach 5-std. Stehen bei 25° wurde die orangefarbene Lösung unter Rühren in 200 cm³ Wasser filtriert. Die organische Phase wurde mehrfach mit 0,1-n. HCl und mit 0,5-n. Natriumcarbonat ausgezogen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Es wurden 33 g eines Produkts erhalten, das ca. 50% des Esters XII¹⁷⁾ enthält.

Zur Entfernung von Spuren Hydrazo- und Azobenzol wurde in Essigester in Gegenwart von Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zum Stillstand hydriert und nach Abfiltrieren vom Katalysator mit 2-n. HCl und 2-n. Natriumcarbonatlösung gewaschen. Aus dem erhaltenen Öl wurden durch 18-std. Kurzwegdestillation bei 85° Badtemperatur noch einige flüchtige Verunreinigungen entfernt. Das zurückbleibende Öl ergab bei der UV.-spektroskopischen Bestimmung¹⁷⁾ einen Gehalt von ca. 68% XII. (Präparativ wurden durch Ringschluss mit NaOCH₃ 86% Roh-Phenylbutazon erhalten.)

$C_{21}H_{26}O_3N_2$ Ber. C 71,16 H 7,41 N 7,91%
Gef. „ 70,33 „ 7,74 „ 7,10%

Das IR.-Spektrum war qualitativ mit demjenigen des Produkts nach Methode B identisch.

Methode B. 8,50 g Diketo-dibutyl-dicarbäthoxy-cyclobutan¹⁸⁾ wurden mit 9,25 g Hydrazobenzol und 130 mg Natrium in 50 cm³ abs. Toluol 5 Min. unter gutem Rühren zum Sieden erhitzt. Dann wurde rasch auf 5° abgekühlt und bei dieser Temperatur vorsichtig 100 cm³ Wasser zugetropft. Es wurde im Scheidetrichter getrennt, die organische Phase mehrmals mit 2-n. Sodalösung und dann mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand liess sich die Hauptmenge des nicht umgesetzten Hydrazobenzols durch Versetzen mit tiefsiedendem Petroläther kristallin abscheiden. Nach Absaugen wurde die Mutterlauge wieder schonend eingedampft und das Rohprodukt durch Kurzwegdestillation von Lösungsmittel und andern flüchtigen Anteilen befreit. Der Rückstand ergab bei der UV.-spektroskopischen Bestimmung¹⁷⁾ einen Gehalt von ca. 84% XII und folgende Analysenwerte:

Gef. C 70,59 H 7,40 N 7,07%

IR.-Spektrum: Fig. 3, Kurve a.

¹⁶⁾ Bull. chem. Soc. Japan 7, 45 (1932).

¹⁷⁾ Die Bestimmung erfolgte UV.-spektroskopisch nach Überführung in Phenylbutazon mit 0,1-n. alkoholischer Natronlauge.

¹⁸⁾ Hergestellt analog der von H. Staudinger & St. Bereza beschriebenen Diäthylverbindung, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 4908 (1909).

Die Mikroanalysen verdanken wir unserm mikroanalytischen Laboratorium unter Leitung von Herrn Dr. H. Wagner.

Die UV.-Spektren wurden zum Teil auf einem *Beckman*-DK-2-Spektrographen registriert, zum Teil mit einem *Beckman*-DU-Spektrographen punktweise gemessen.

Die IR.-Spektren wurden auf einem Spektrographen *Perkin-Elmer*, Modell 21, aufgenommen (NaCl-Prisma, Resolution 927, Speed 1 Min./ μ , Suppr. 2, Response 1—1).

SUMMARY.

The pK values (in methylcellosolve), the ultraviolet and infrared spectra of a number of pyrazolidine-3,5-dione derivatives and some related compounds have been measured and are discussed.

These data are used to prove the structure of γ -hydroxy-phenyl-butazone [1,2-diphenyl-4-(γ -hydroxy-n-butyl)-pyrazolidine-3,5-dione] (II). This compound rearranges easily and reversibly to δ -caprolactone- α -carboxy-N,N'-diphenylhydrazide (V).

Wissenschaftliche Laboratorien und analytisches Laboratorium
der Firma *J. R. Geigy AG.*, Basel.

51. Über eine Methode zur Analyse ^{14}C -markierter Verbindungen durch nasse Verbrennung

von J. Rutschmann und W. Schöniger.

(25. I. 57.)

Vor einigen Jahren hat eine Arbeitsgruppe des Brookhaven National Laboratory¹⁾ eine Methode zur Analyse von ^{14}C -markierten Verbindungen beschrieben, bei der man die Substanz im Sauerstoffstrom verbrennt, aus den Verbrennungsgasen das Wasser und das Kohlendioxyd unter vermindertem Druck fraktioniert kondensiert und nacheinander manometrisch bestimmt. Die Radioaktivität des Kohlendioxyds wird anschliessend z. B. in einem Gaszählrohr gemessen. Wir haben nun diese elegante Methode, die sich in unserem Laboratorium in leicht abgeänderter Form²⁾ ausserordentlich bewährt hat, für die Analyse von biologischem Material und von Lösungen durch Kombination mit der nassen Verbrennung nach *van Slyke* abgeändert

¹⁾ R. C. Anderson, Y. Delabarre & A. A. Bothner-By, *Anal. Chemistry* **24**, 1298 (1952).

²⁾ Wir benützen die in der C-H-Mikroanalyse allgemein verwendete Verbrennungsröhr-Füllung nach *Pregl*. Es erwies sich, dass die darin zur Reduktion der Stickoxyde enthaltene Bleidioxydzone bei 180° auch unter den Bedingungen der vorliegenden Methode (Hochvakuum) ihren Zweck zufriedenstellend erfüllt und dass gute C,H-Werte erhalten werden. Durch diese Änderung wird der von *Anderson* für die Verbrennung von stickstoffhaltigen Substanzen vorgeschriebene, relativ komplizierte Kupferreduktor überflüssig; sämtliche Substanzen können nach der selben Technik verbrannt werden, und die Analysen werden wesentlich abgekürzt und vereinfacht.