

- 6 T. Asahara, M. Seno und T. Teshirogi, *Seisan Kenkyu* 22, 172 (1970); *C. A.* 73, 87585y (1970).
- 7 T. Asahara, M. Seno und T. Teshirogi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44, 1687 (1971); *C. A.* 75, 63329h (1971).
- 8 M. Braid und D. A. Law, *US Pat.* 3,682–980 (1972); *C. A.* 77, 126 239t (1972).
- 9 A. A. Abou-ouf, A. M. Taha und M. B. Saidhom, *J. Pharm. Sci.* 62, 1700 (1973).
- 10 N. P. Buu-Hoi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 11, 578 (1944).
- 11 G. N. Badger und R. Pettit, *J. Chem. Soc.* 1952, 1877.
- 12 R. Ott, *Monatsh. Chem.* 90, 827 (1959).
- 13 J. A. VanAllan und G. A. Reynolds, *J. Org. Chem.* 28, 1019 (1963).
- 14 H. Immer, G. Kunesch, J. Polonsky und E. Wenkert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1968, 2420.
- 15 R. Ott und R. Lachnitt, *Monatsh. Chem.* 104, 15 (1973).
- 16 R. Ott, P. Kajtna und R. Lachnitt, *Monatsh. Chem.* 107, 879 (1976).
- 17 Ringindex RRI 3393.
- 18 H. J. Kallmayer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 307, 806 (1974).
- 19 H. Ulrich und R. Richter in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. 7/3, S. 729, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
- 20 K. P. Zeller in S. Patai, *Chemistry of the Quinonoid Compounds*, S. 231, J. Wiley, London – New York 1974.
- 21 S. R. Aspinall, *J. Org. Chem.* 6, 895 (1941); s. a. S. R. Aspinall, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 852 (1941).
- 22 S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 1957, 4874.
- 23 S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 1957, 5010.
- 24 S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 1958, 674.
- 25 H. J. Kallmayer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 312, 230 (1979).

[Ph 175]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 611–619 (1980)

Reaktionen von Cyclo-Alkanon-Mannich-Basen mit Diazoalkanen: Synthese potentieller Antikonvulsiva und Lokalanästhetika

Hermann J. Roth^{*)} und Gerd Wolf^{****)}

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53 Bonn-Endenich
Eingegangen am 19. September 1979

Bei der Reaktion von Diazomethan bzw. Diazoethan mit Cycloalkanon- oder Benzocycloalkanon-Mannich-Basen entstehen unterschiedliche Produkte. Bei Einsatz der Mannichbase **1** erhält man statt der erwarteten Spiro-Epoxide bzw. Oxirane einen α,β -ungesättigten Alkohol **4**, bei Verwendung der Benzocycloalkanon-Mannich-Basen **5**, **6**, **7** und **14** enantiomere bzw. diastereomere Spiro- Δ^1 - oder/und - Δ^2 -Pyrazoline. **9** und **11** zeigen eine deutlich antikonvulsive Wirkung.

^{*)} Dem verehrten akademischen Lehrer, Professor Dr. H. Auerhoff, zum 65. Geburtstag gewidmet.

0365-6233/80/0707-0611 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

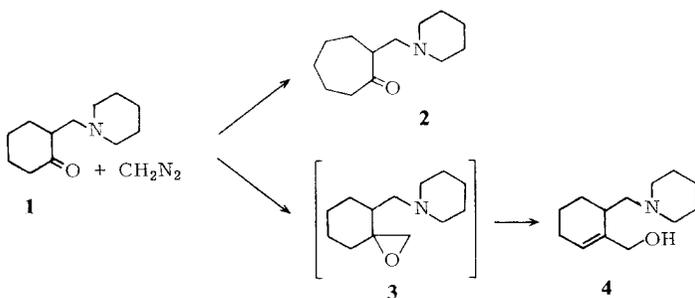
Reactions of Diazoalkanes with Cycloalkanone Mannich Bases: Synthesis of Potential Anticonvulsives and Local Anaesthetics.

Different products are obtained by the reaction of diazomethane or diazoethane with cycloalkanone or benzocycloalkanone Mannich bases. From the Mannich base **1** the α,β -unsaturated alcohol **4** is obtained instead of the expected spiroepoxides or oxiranes. By reaction of the benzocycloalkanone Mannich bases **5**, **6**, **7**, and **14** enantiomeric or diastereomeric spiro- Δ^1 - or/and - Δ^2 -pyrazolines are formed. Compounds **9** and **11** show a marked anticonvulsive effect.

Einige Cycloalkanon-Mannich-Basen wie **1**, **5** und **6**^{1,2)} besitzen ausgeprägte pharmakologische Eigenschaften. Sie zeigen periphere und zentrale Wirkungen auf Atmung, Kreislauf, Stoffwechsel und Blutdruck. Durch die Umsetzung von Aminomethylcycloalkanonen mit Diazoalkanen sollten stärker wirksame oder weniger toxische neue Verbindungen gewonnen werden. Bisher wurden in der Literatur keine Umsetzungen von Diazoalkanen mit Cycloalkanonen beschrieben, die als Substituenten eine basische Seitenkette tragen.

Setzt man 2-(N-Piperidino-methyl)cyclohexanon (**1**) mit etherischer Diazomethan-Lösung unter Zusatz von Methanol um, so fällt als flüssiges Produkt das 2-(N-Piperidinomethyl)-cycloheptanon (**2**) und nach fraktionierter Destillation **4** als festes Produkt an. Das ringerweiterte Keton **2** wird durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert.

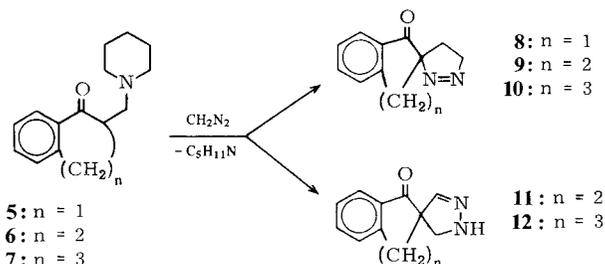
Das IR-Spektrum von **4** zeigt im Vergleich zu demjenigen von **1** keine Keto-Bande mehr, dafür jedoch zwei neue Banden bei 1640 cm^{-1} (= olefinische Doppelbindung) und zwischen 3090 und 3600 cm^{-1} (= OH-Gruppe) eine breite Bande. Der asymmetrische Bauch der letzteren Bande deutet auf eine starke Chelatisierung hin. Das Mol-Gewicht und das Aufspaltungsmuster des Massenspektrums weisen auf die Verknüpfung einer CH_2 -Gruppe mit dem Cyclohexan-Teil hin. Durch das NMR-Spektrum läßt sich eindeutig die Lage der Doppelbindung im **4** festlegen. Das erwartete, intermediär entstehende, jedoch nicht faßbare Spiro-Epoxid **3** lagert sich offenbar durch intramolekulare Katalyse, bedingt durch die Piperidinogruppe, zu einen α,β -ungesättigten Alkohol **4** um.



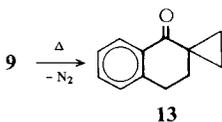
Die Umsetzung der Benzocyclohexanon-Mannich-Base **6** mit etherischer Diazomethan-Lösung unter Zusatz von Lithiumchlorid führt zu keinen faßbaren Produkten. In Gegenwart von Methanol jedoch und nach einer Reaktionszeit von 2–3 Tagen bei

Temperaturen von 0°–25° lassen sich aus dem von Lösungsmitteln befreiten Rückstand weiß-gelbliche Kristalle gewinnen, die unter Gasentwicklung schmelzen.

Das IR-Spektrum zeigt eine neue Bande bei 1550 cm⁻¹ für eine -N=N-Gruppierung. NMR- und Massenspektren sprechen für das Razemat **9**. **11** scheidet aufgrund der Aufspaltungsmuster im NMR-Spektrum aus.



Die Pyrolyse von **9** liefert das Spiro-Cyclopropan **13** und kein Olefin. Die Hypothese von *Fateen* und *Alf*³⁾, daß nach der Pyrolyse von 1-Pyrazolinen dieses Typs nur Olefine entstehen würden, konnte somit nicht bestätigt werden. Das Ergebnis stimmt eher mit der Theorie von *Huisgen*⁴⁾ überein, der die Bildung von Olefinen oder Cyclopropanen nur auf die Substituenten am jeweiligen Pyrazolin zurückführt.



Zum Reaktionsmechanismus

Für den Reaktionsmechanismus bieten sich drei Möglichkeiten an:

1. Die Mannich-Base **6** erfährt zunächst eine Amin-Eliminierung. Das dabei entstehende 2-Methylen-Tetralon reagiert dann mit Diazomethan unter 1,3-Cycloaddition zum 1-Pyrazolin **9**.
2. Das in Position 2 vorhandene, leicht acide H-Atom der Mannich-Base **6** wird durch Diazomethan elektrophil substituiert, und zwar durch den Angriff des positivierten Diazostickstoffs. Anschließend verdrängt die verbliebene Methylene-Gruppe des Diazomethans den Amin-Rest und führt so durch Ringschluß zum 1-Pyrazolin.
3. Die Methylene-Gruppe des Diazomethans stellt, sofern man sich die negative Ladung dort lokalisiert vorstellt, ein starkes Nucleophil dar, das die Piperidino-Gruppe aus der Mannich-Base verdrängen könnte. Das verbleibende positive Ende des Diazomethans mit der Diazo-Gruppierung greift dann das C-2 elektrophil an und führt so zum Pyrazolin-Ringschluß.

Der unter 1. angegebene mögliche Reaktionsmechanismus muß im Hinblick auf die angewandten Reaktionsbedingungen als unwahrscheinlich gelten. Die bei der Reaktion über einen längeren Zeitraum angewandten Temperaturen von 0° und die nur für kurze Zeit angewandte Raumtemperatur sind nicht geeignet, in diesem Ausmaß Amin-Eliminierungen zu verursachen, wenn man die Menge des angefallenen 1-Pyrazolins **9** bedenkt.

Wahrscheinlicher dagegen ist die zweite Möglichkeit. *Jilek* und *Protiva*⁵⁾ beschreiben bei einer Indanon-Mannich-Base die Substitution des wenig aciden H-Atoms am C-2 durch eine Ethoxymethyl-Gruppe. Demnach sollte grundsätzlich eine zweite Substitution am C-2 einer Keton-Mannichbase durch einen elektrophilen Partner möglich sein. Das nur wenig Raum erfüllende Diazomethan stellt hier mit seiner positivierenden Diazo-Gruppierung einen sehr reaktionsfähigen elektrophilen Substituenten dar. Die noch freie Methylen-Gruppe verdrängt als starkes Nucleophil im zweiten Schritt den Amin-Rest und schließt so den Pyrazolin-Ring.

Die dritte Möglichkeit stellt eine Umkehr des zweiten Reaktionsweges in der zeitlichen Reihenfolge dar. Welcher Schritt zuerst erfolgt, ist mit einfachen Mitteln nicht nachzuweisen, da keine Zwischenprodukte faßbar sind. Gegen diesen Reaktionsablauf spricht jedoch folgende Überlegung: Auch die zwei dem Stickstoff benachbarten C-Atome werden durch die größere Elektronegativität des Stickstoffs ebenso leicht positiviert wie das C-9-Atom. Ein nucleophiler Angriff an diesen beiden Stellen dürfte damit prinzipiell möglich sein. Bisher konnten jedoch solche Produkte aus den Ansätzen nicht isoliert werden.

Zu erwägen wäre auch ein synchroner Mehrzentrenprozeß, wie er von *Huisgen und Mitarb.*^{5,7,8)}, jedoch nur für die Cycloaddition von Diazoalkanen an olefinische Doppelbindungen, gefordert worden ist.

Der in Petrolether nicht lösliche Anteil des zuerst gewonnenen Kristallisats liefert nach dem Umkristallisieren in Ether weißgelbe Kristalle mit einem Schmp. von 79°. Ebenso wie bei **9** beobachtet man bei der Durchführung des Schmelzpunktes die Entwicklung von Gasblasen, jedoch in geringerem Maße. Gleich groß ist die Verschiebung des Verhältnisses von C:N bei der Elementaranalyse und das Molekulargewicht von 200. Das IR-Spektrum zeigt eine NH-Bande bei 3340 cm⁻¹. Das NMR-Spektrum bestätigt diese Beobachtung durch einen besonders breiten Peak bei $\delta = 6,27$, der einem austauschbaren Proton entspricht. Ein weiteres, nicht austauschbares, olefinisches Proton tritt als Singulett bei $\delta = 6,73$ ppm in Resonanz. Das in Benzol-d₆ vermessene NMR-Spektrum zeigt darüber hinaus ein Doppeldublett bei $\delta = 2,16$ ppm und $\delta = 2,66$ ppm mit einer großen Kopplungskonstanten von $J = 16,5$ Hz für 2 geminal stehende Protonen und mit einer kleinen, von "long range"-Kopplungen stammenden Kopplungskonstanten von knapp 1 Hz. Die Vermutung, daß es sich hier um ein Isomer von **9** handelt, wird auch durch die Pyrolyse in Xylol bestätigt. Es entsteht das Spiro-Cyclopropan **13**. Es ist also die Bildung von 2 diastereomeren Razematen denkbar: **9** und **11**. Das Razemat **9** kann durch das NMR-Spektrum ausgeschlossen werden, das Entstehen von **11** durch das Aufspaltungsmuster als bewiesen gelten.

*Parham, Blake und Theissen*⁹⁾ fanden bei der Behandlung von α,β -ungesättigten Sulfonen mit Diazomethan ein so von den Autoren bezeichnetes "normales" Δ^2 -Pyrazolin und erstmals ein "anormales" Δ^1 -Pyrazolin nebeneinander. Bei der Bildung des letzteren hat die Methylen-Gruppe des Diazomethans nicht das β -Atom, sondern das α -Atom des α,β -ungesättigten Sulfons angegriffen.

Aus den Ergebnissen der unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführten Versuche kann man folgenden Schluß ziehen:

Zunehmende Methanol-Mengen polarisieren entsprechend mehr Diazomethan und rufen so die vermehrte Bildung von **11** im Vergleich zu **9** hervor. Zusätzlich zu Methanol

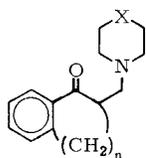
verwandtes Lithiumchlorid verstärkt offenbar diese Polarisierung des Diazomethans. Ein Methanol-Anteil von 50 % erhöht nicht mehr die Bildung "anormaler" Spiro-2- gegenüber "normalen" -1-Pyrazolinen, sondern die Ausbeute an beiden Spiro-Pyrazolinen erheblich. Hierbei dürfte die Grenze überschritten sein, an der das Methanol das Diazomethan nicht mehr genügend polarisieren kann, sondern es so rasch zersetzt, daß nur noch minimale Ausbeuten an Spiro-2-Pyrazolinen resultieren.

Dies zeigt auch die Umsetzung von **7** mit etherischer Diazomethan-Lösung, bei der entsprechende Spiro-1-Pyrazoline **10** und Spiro-2-Pyrazoline **12** gewonnen werden. Darauf weist auch die Tatsache hin, daß die Reaktionsmischung schon nach 23 Stunden vollständig entfärbt ist.

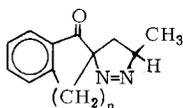
Die Umsetzung von **5** mit etherischer Diazomethan-Lösung in Gegenwart von Methanol (Ether : Methanol = 1 : 5) liefert ausschließlich das 1-Pyrazolin **8**, womit optimale Bedingungen für die Bildung von viel 1-Pyrazolin neben äußerst wenig 2-Pyrazolin bzw. für die ausschließliche Bildung von 1-Pyrazolinen gefunden sind.

Aus der Umsetzung von **14** mit etherischer Diazoethan-Lösung in Gegenwart von Methanol lassen sich erwartungsgemäß diastereomere 1-Pyrazoline isolieren. Die Struktur und Konformation der Spiro-Pyrazolin-Ringe der beiden diastereomeren Paare **15** und **18** wird durch NMR-Spektren bewiesen.

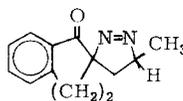
Eine Trennung der Paare gelingt mit einfachen Mitteln nicht. Stets kristallisieren **15** und **18** in einem Verhältnis von 8 : 2 aus, wie mit Hilfe der Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum berechnet werden kann.



- 14**: $n = 1$, $X = \text{O}$
6: $n = 2$, $X = \text{CH}_2$
7: $n = 3$, $X = \text{CH}_2$



15-17



18-20

- 15/18**: $n = 1$
16/19: $n = 2$
17/20: $n = 3$

Die Umsetzung der Mannich-Basen **6** und **7** mit Diazoethan liefert ebenfalls Gemische der diastereomeren Spiro-Pyrazolin-Paare **16/19** und **17/20**, die bisher nicht getrennt werden konnten. Die ausschließliche Gewinnung von Spiro-1-Pyrazolinen bei Einsatz von Diazoethan als Reaktionspartner der Mannich-Basen dürfte wohl auf die Struktureigenschaften des Diazoethans zurückzuführen sein. Die im Diazoethan-Molekül gegenüber dem Diazomethan zusätzlich vorhandene Methylgruppe erhöht die Nucleophilie der Methylengruppe, erschwert dadurch eine Polarisierung durch Methanol und verhindert damit offenbar auch die Bildung eines **11**-analogen Spiro-2-Pyrazolins. Weitere Ursachen

dürften in der größeren Instabilität des Diazoethan-Moleküls und in der sterischen Behinderung durch die Methylgruppe beim Angriff auf die Mannich-Base zu suchen sein.

Unseres Wissens stellen die erhaltenen Verbindungen die ersten, nicht auf dem Wege der Addition von Diazoalkanen an exocyclische Doppelbindungen, sondern via Mannich-Basen gewonnenen Spiro-Pyrazoline dar. Aus diesem Grunde muß auch ein anderer als der bei der Cycloaddition von Diazomethan an Doppelbindungen geforderte Reaktionsmechanismus diskutiert werden. Daher läßt sich auch nicht die von v. Auwers¹⁰⁾ für die Addition von Diazomethan an α,β -ungesättigten Ketone aufgestellte Regel auf die beschriebenen Reaktionen anwenden.

Zur Pharmakologie der Pyrazoline

β -Dialkylaminoethyl- und β -Piperidinoethyl-1,5-diaryl-2-pyrazoline werden in der Literatur als relativ untoxische Lokalanästhetika beschrieben¹¹⁾. Als toxisch hat sich dagegen ein 3-Carboxy-1,5-diphenyl-2-pyrazolin¹²⁾ erwiesen.

Von Valyashko und Depeshko¹³⁾ wird die anästhesierende Wirkung von 1-Phenyl-5-(*o*-butoxyphenyl)-3-(piperidinoethyl)-pyrazolin auf die Atomgruppen zwischen der 5-(Butoxy)-Gruppe und dem Piperidinring und auf den dem Phenylhydrazin entsprechenden Teil im Pyrazolinring zurückgeführt. Crawford und Mitarbeiter¹⁴⁾ fanden beim 1-Phenyl-5-(3'-methoxy-4'-*n*-propoxy-phenyl)3- β -diethyl-aminoethyl-2-pyrazolin die stärkste lokalanästhetische Wirkung im Vergleich zu einer Reihe verwandter Pyrazoline, in denen nur das sekundäre Amin verändert wurde.

Daher war anzunehmen, daß auch die isolierten Δ^1 - und Δ^2 -Pyrazoline ähnliche Wirkungen aufweisen, was sich im pharmakologischen Test bestätigte. Das vorläufige Ergebnis zeigt, daß die beiden Spiro-Pyrazoline **9** und **11** im Vergleich mit bekannten Lokalanästhetika keine überragende Wirkung besitzen.

Auf antikonvulsive Wirksamkeit wurde das Racemat **9** im Elektroschock-Test nach oraler Applikation an der Maus untersucht. Die DE_{50} für **9** beträgt 41,6 mg/kg (23,8–59,9), die für **11** 62,9 mg/kg (48,2–75,9). Zum Vergleich sei darauf hingewiesen, daß in diesem Test Diazepam eine DE_{50} von 5,4 mg/kg (3,8–8,0) besitzt. Die untersuchten Spiro-Pyrazoline sind keine hochwirksamen Antikonvulsiva, können aber Ausgangspunkte für eine gezielte Synthese in dieser Richtung darstellen.****)

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckmann IR-20-A und IR 33 (in KBr); *¹H-NMR-Spektren:* Varian T 60 (TMS als inn. Stand., wenn nicht anders angegeben in $CDCl_3$).

Allgemeine Bemerkungen zur Darstellung der eingesetzten Mannich-Basen. Sie wurden als freie Basen eingesetzt (da die schwach sauren Basenhydrochloride die Diazoalkane bereits spontan zersetzten) und wegen der geringen Haltbarkeit erst kurz vor der Umsetzung mit den jeweiligen Diazoalkanen aus den Hydrochloriden hergestellt.

****) Den Troponwerken, insbesondere Herrn Dr. H. Jacobi, danken wir für die Durchführung und Diskussion der pharmakologischen Tests.

Zur Darstellung der Diazoalkane

Es wurden etherische Diazomethan- bzw. Diazoethanolösungen verwendet, die nicht mehr als 0,138 mol des jeweiligen Diazoalkans enthielten. Kleine Mengen Diazomethan in etherischer Lösung wurden nach *Arndt* und *Amende*¹⁵⁾ hergestellt, größere Mengen dagegen nach *Arndt*, *Noller* und *Bergsteinsson*¹⁶⁾ und durch Destillation gereinigt. Diazoethanolösungen wurden nach *Arndt* und *Scholz*¹⁷⁾ in Anlehnung an die Vorschrift von *Arndt* und *Amende*¹⁵⁾ dargestellt.

2-Hydroxymethyl-3-piperidinomethyl-1-cyclohexen (4)

19,5 g 2-Piperidinomethyl-cyclohexanon (**1**) (0,1 mol) werden in 19 ml Methanol gelöst und mit (0,15 mol) etherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Das mit einem Bunsen-Ventil verschlossene Reaktionsgefäß wird ca. 3 h in einem Eisbad gekühlt. Währenddessen ist eine leichte Stickstoffentwicklung zu beobachten. Nachdem die Reaktionslösung Raumtemp. angenommen hat, rührt man bis zum Ende der Gasentwicklung weiter und zieht das Lösungsmittel zwischen 20 und 25° ab. Der braune, zähflüssige Rückstand wird zweimal i. Vak. destilliert. Die zwei zuletzt erhaltenen, öligen Fraktionen (Sdp.₁₆ = 153°, Sdp.₁₆ = 155–158°) kristallisieren im Tiefkühlfach nahezu vollständig durch. Die Kristalle werden scharf abgenutscht, zwischen Filterpapier gepreßt und zweimal aus Petrolether umkristallisiert. 6,0 g (28,7 %) farblose Kristalle, Schmp.: 48°. C₁₃H₂₃NO (209,33) Ber.: C 74,6 H 11,08 N 6,7; Gef.: C 75,1 H 11,24 N 6,9. IR (KBr): 1640 (C=C), 3090–3600 cm⁻¹ (OH, chelatisiert).

2-Acetoxyethyl-3-piperidinomethyl-1-cyclohexen

Farbloses Öl, Sdp.₁₀ = 161°. C₁₅H₂₅NO₂ (251,36). Ber.: C 71,7 H 10,03 N 5,6; Gef.: C 70,8 H 10,10 N 5,5.

2-(3,5-Dinitrobenzoyloxymethyl)-3-piperidinomethyl-1-cyclohexen

Gelbliche Kristalle, Schmp. 75–76°. C₂₀H₂₅N₃O₆ (403,42) Ber.: C 59,5 H 6,25 N 10,4; Gef.: C 59,6 H 6,29 N 10,4.

1-Tetralon-2-spiro-3'-(-1-pyrazolin) (9)

24,3 g **6**¹⁷⁾ (0,1 mol) werden in 60 ml eines Gemisches von Methanol : Ether = 1 : 1 gelöst und unter Rühren mit 210 ml (0,15 mol) etherischer Diazomethanolösung versetzt. Man verschließt mit einem Bunsen-Ventil, hält die Lösung 11 h bei 0° und läßt sie dann auf Raumtemp. erwärmen. Nach insgesamt 48 h Reaktionszeit wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der honigartige, zähe, rotbraune Rückstand wird in 15 ml Ether aufgenommen und zur Kristallisation ins Tiefkühlfach gestellt. Die ausfallenden weiß-gelblichen Kristalle werden zunächst aus Petrolether, dann aus Ether umkristallisiert. Ausb.: 4,2 g (21 %), Schmp. 58°, C₁₂H₁₂N₂O (200,24). Ber.: C 72,0 H 6,04 N 14,0; Gef.: C 71,8 H 6,06 N 14,2. IR (KBr): 1550 cm⁻¹ (N=N).

1-Tetralon-2-spiro-1'-cyclopropan (13)

Methode I: 0,5 g **9** (25 mmol) werden im Ölbad so lange etwas über den Schmp. erhitzt, bis die Gasentwicklung aufhört. Von dem in Petrolether löslichen Teil des gelben, öligen Rückstandes wird ein IR- und ein NMR-Spektrum angefertigt.

Methode II: 3 g **9** (0,015 mol) werden in 30 ml Xylol gelöst. Die Lösung erhitzt man so lange am Rückfluß, bis **9** dc nicht mehr nachzuweisen ist. Die Reaktionsmischung wird dreimal i. Vak.

destilliert. Gelbe Flüssigkeit, $\text{Sdp.}_{13} = 158^\circ$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0,8 (m, CH_2), 1,35 (m, CH_2 , Cyclopropan-Ring).

1-Tetralon-2-spiro-4'-(2-pyrazolin) (11)

Die bei der Darstellung von **9** zuerst erhaltenen, mit Petrolether ausgelaugten Kristalle werden aus Ether umkristallisiert. Weitere Mengen von **11** werden aus den auf pH 6 gebrachten Filtraten bzw. Mutterlaugen gewonnen. Ausb.: 4,39 g (21,9 %), Schmp. 77–79°, $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200,24) Ber.: C 72,0 H 6,04 N 14,0; Gef.: C 71,7 H 6,00 N 14,1. IR (CHCl_3) 3340 cm^{-1} (NH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) = 6,27 (s, NH), 6,73 (=CH-); $^1\text{H-NMR}$ (Benzol- d_6) δ (ppm) = 6,33 (s, NH u. =CH-), 2,16 (dd, CH_2), 2,66 (dd, CH_2 , beide Pyrazolin-Ring).

1-Benzosuberone-2-spiro-3'-(1-pyrazolin) (10)

Reaktionsansatz: 11,4 g **7**¹⁹) (0,0444 mol), 100 ml Methanol, 100 ml ether. Diazomethanlösung (0,0666 mol); Reaktionszeit: 3 h bei 0°, ca. 20 h bei Raumtemp. Durchführung wie unter **9**; Ausb.: 1 g (10,5 %), 49,5 % bei Einsatz von 20 ml Methanol. Schmp. 91–92°, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214,27) Ber.: C 72,9 H 6,59 N 13,1; Gef.: C 72,9 H 6,49 N 13,1.

1-Benzosuberone-2-spiro-4'-(2-pyrazolin) (12)

Die bei der Darstellung von **10** erhaltene, salzsaure, mit Ether extrahierte, wäßrige Phase wird mit verd. Ammoniak auf pH 6,5 gebracht und mit Ether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ether-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Nach starker Kühlung fallen kleine, farblose Nadeln an. Ausb.: 0,97 g (10,2 %), Schmp. 57–58°. Bei Einsatz von nur 20 ml Methanol sinkt die Ausb. auf 4,7 %. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214,27) Ber.: C 72,9 H 6,59 N 13,1; Gef.: C 73,1 H 6,52 N 13,4.

1-Indanon-2-spiro-3'-(1-pyrazolin) (8)

Reaktionsansatz: 5 g **5** (0,0218 mol), 30 ml Methanol, 150 ml ether. Diazomethanlösung (0,0327 mol). Reaktionszeit: 3 1/2 Tage bei Raumtemp. Durchführung wie unter **9**. Kleine, weiße Nadeln, Ausb.: 2,4 g (59,1 %), Schmp. 62°. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186,21) Ber.: C 71,0 H 5,41 N 15,1; Gef.: C 71,0 H 5,46 N 15,0.

1-Indanon-2-spiro-3'-(5-methyl-1-pyrazolin) (15/18)

Reaktionsansatz: 6,95 g **14** (0,03 mol), 40 ml Methanol, 150 ml ether. Diazoethanlösung (0,06 mol), 1 Tag bei 0°. Durchführung wie unter **9**. Kleine, abgeplattete Nadeln, Ausb.: 0,62 g (10,5 %). In Gegenwart von 20 ml Methanol nur 7,3 %. Schmp. 78–79°. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200,23). Ber.: C 72,0 H 6,04 N 14,0; Gef.: C 71,4 H 5,99 N 14,1. $^1\text{H-NMR}$: 1. Diastereomer: δ (ppm) = 4,85 (q, H), 3,1 (dd, CH_2), 3,54 (dd, CH_2), 1,65 (d, CH_2), 1,78 (d, CH_3), (Benzol- d_6), 1,44 (d, CH_3), 1,2 (d, CH_2). 2. Diastereomer: δ (ppm) = 4,93 (q; H), 3,17 (d; CH_2), 3,87 (d; CH_2), 1,18 (q; H), 2,44 (q; H), 1,57 (d; CH_3).

1-Tetralon-2-spiro-3'-(5-methyl-1-pyrazolin) (16/19)

Reaktionsansatz: 7,3 g **6** (0,03 mol), 30 ml Methanol, 150 ml ether. Diazoethanlösung (0,06 mol). Durchführung wie unter **15**. Gelbes Öl, 2,0 g (31,1 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (214,26) Ber.: C 72,9 H 6,59 N 13,0; Gef.: C 72,8 H 6,52 N 13,3.

1-Benzosuberone-2-spiro-3'-(5-methyl-1-pyrazolin) (17/20)

Reaktionsansatz: 7,73 g **7** (0,03 mol), 50 ml Methanol, 200 ml ether. Diazoethanolösung. Durchführung wie unter **15**. Kleine, würfelförmige Kristalle (Ether), Ausb.: 1,24 g (18,1 %), Schmp. 98°. C₁₄H₁₆N₂O (228,28) Ber.: C 73,7 H 7,06 N 12,3; Gef.: C 73,6 H 7,18 N 12,2.

Literatur

***) Auszug aus der Dissertation G. Wolf, Bonn 1975.

- 1 J. Pórszáz und K. Nádór, *Arzneim. Forsch.* **6**, 695 (1956).
- 2 K. Nádór und J. Pórszáz, *Arzneim. Forsch.* **6**, 696 (1956).
- 3 A. K. Fateen und M. M. Ali, *Indian J. Chem.* **10**, 968 (1972).
- 4 R. Huisgen, *Angew. Chem.* **67**, 439 (1955).
- 5 J. O. Jilek und M. Protiva, *Chem. Listy* **46**, 493 (1952); *C. A.* **47**, 3850 (1953).
- 6 R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 604 (1963).
- 7 R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742 (1963).
- 8 R. Huisgen, H. Stangl, H. Sturm und M. Wagenhofer, *Angew. Chem.* **73**, 170 (1961).
- 9 W. E. Parham, F. D. Blake und D. R. Theissen, *J. Org. Chem.* **27**, 2415 (1962).
- 10 K. v. Auwers und F. König, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **496**, 27, 252 (1932).
- 11 L. C. Behr, R. Fusco und C. H. Jarboe, *The Chemistry of Heterocyclic compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and condensed rings*, S. 227, Interscience Publ., New York – Sydney – London 1967.
- 12 F. H. Schultz und R. H. Hill, *J. Pharmacol.* **64**, 324 (1940).
- 13 N. A. Valyashko und I. T. Depeshko, *Zh. Obshch. Khim.* **23** 320 (1953); *C. A.* **48** 2690 (1954).
- 14 T. B. B. Crawford, H. B. Nisbet und D. Ritchie, *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 294 (1952).
- 15 F. Arndt und J. Amende, *Angew. Chem.* **43**, 444 (1930).
- 16 F. Arndt, C. R. Noller und I. Bergstinson in *Org. Synth. Coll. Vol.* **2**, 165, J. Wiley & Sons, New York 1959.
- 17 F. Arndt und H. Scholz, *Angew. Chem.* **46**, 48 (1933).
- 18 C. Mannich, F. Borkowsky und Wan Ho Li, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **275**, 59 (1937).
- 19 D. S. Tarbell, H. F. Wilson und E. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 6263 (1952).

[Ph 176]