

2472. A. Mustafa, A. Sammour, M. Kira, M. K. Hilmy, M. Anwar und
S. N. Nakhla

Beiträge zur Chemie der 3,5-Pyrazolidindione¹⁾

Aus den chemischen Instituten der naturwissenschaftlichen und Ingenieur fakultäten der Uni-
versitäten Kairo und Ain Sham und dem Nationalen Forschungszentrum; VAR

(Eingegangen am 22. September 1964/Januar 1965)

Es werden Kondensationen zwischen 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion und Aldehyden, substituierten Benzoinen, 1,2- und 1,3-Dicarbonylverbindungen beschrieben.

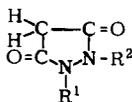
Grignardreagenzien geben nach Reaktion mit der exocyclischen Doppelbindung der stark farbigen in 4-Stellung methylierten 3,5-Pyrazolidindione nach Hydrolyse farblose Produkte der wahrscheinlichen Struktur X.

Blausäure, ebenso wie Thiole, ergeben nach Addition an die exocyclische Doppelbindung ebenfalls farblose Produkte: XI und XVII. Während die Einwirkung von Hydrazinen bei einer Anzahl substituiertes 3,5-Pyrazolidindione Ringöffnung bewirkt, führt sie bei anderen substituierten 3,5-Pyrazolidindionen zu Addition an die Doppelbindung. Substituierte 3,5-Pyrazolidindione, die an der Position 4 eine Carbonylgruppe in der Seitenkette besitzen, ergeben das Hydrazone XVI.

Reaktionen zwischen heterocyclischen Verbindungen und 4-Benzyliden-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindionen führen zu XVIII b bis c.

Es wird über die Synthese des 4,4'-Bis(1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion) (XVIII d) und 4,4'-Methyliden-bis(1-phenyl- und 1,2-diphenyl)-3,5-pyrazolidindion) (XIX) berichtet.

3,5-Pyrazolidindionderivate mit der nebenstehenden Grundstruktur, wobei R¹ und R² alkyl-, arylalkyl- und heteroatomenthaltende Gruppen bedeuten können, zeigten in Versuchen analgetische²⁾, antipyretische³⁾, entzündungshemmende⁴⁾ und antirheumatische²⁾ Eigenschaften. Da zwischen Struktur und Wirksamkeit ein Zusammenhang besteht, schien es möglich, daß einige der vielen substituierten Pyrazolidindione brauchbare pharmakodynamische oder mikrobiologische Eigenschaften zeigen.



1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion (Ia) ist ein typisches Beispiel für eine Substanz mit einer aktiven Methylengruppe. Es kondensiert mit Aldehyden oder Ketonen unter Bildung von Produkten wie IIa⁵⁾. Eine Anzahl neuer 1-Phenyl-4-arylidene-3,5-pyrazolidindione (II b-n) wurde hergestellt.

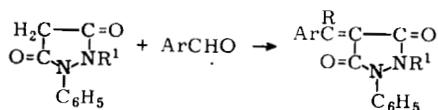
¹⁾ Übersetzt von Apotheker *Wolfram Schulz*, Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen.

²⁾ *L. Goodman* und *A. Gilman*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2. Aufl., The Mac Millan Co., New York 1958, S. 322.

³⁾ *S. Tawab*, *A. Mustafa* und *M. Kira*, *Nature* 186, 165 (1960).

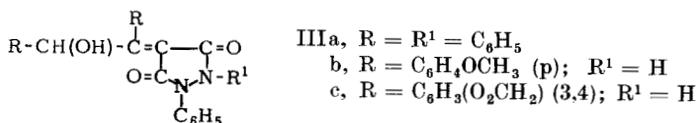
⁴⁾ *E. Bavin*, *D. Drain*, *D. Seymour* und *P. Waterhouse*, *J. Pharmacy Pharmacol.* 7, 1022 (1955).

⁵⁾ *R. C. Elderfield*, *Heterocyclic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., New York 1957. V, 148.

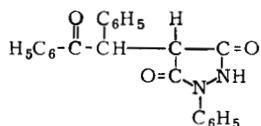


- | | |
|---|---|
| Ia, R ¹ = H | l. Ar = C ₆ H ₄ N(CH ₃) ₂ (p); R = R ¹ = H |
| b, R ¹ = C ₆ H ₅ | m, Ar = C ₁₄ H ₉ (Anthryl); R = R ¹ = H |
| IIa, Ar = C ₆ H ₅ ; R = R ¹ = H | n. Ar = C ₆ H ₄ OC ₂ H ₅ (o); R = R ¹ = H |
| b, Ar = C ₆ H ₄ CH ₃ (m); R = R ¹ = H | o. Ar = C ₆ H ₄ OCH ₃ (p); R = R ¹ = H |
| c, Ar = C ₆ H ₄ CH ₃ (p); R = R ¹ = H | p. Ar = C ₆ H ₃ (O ₂ CH ₂) (— 3,4); R = R ¹ = H |
| d, Ar = C ₆ H ₄ OH (o); R = R ¹ = H | q. Ar = R = CH ₃ ; R ¹ = H |
| e, Ar = C ₆ H ₄ OH (p); R = R ¹ = H | r. Ar = R = C ₆ H ₅ ; R ¹ = H |
| f, Ar = C ₆ H ₃ (OH) ₂ (— 2,4); R = R ¹ = H | s. Ar = R ¹ = C ₆ H ₅ ; R = H |
| g, Ar = C ₆ H ₄ Cl (o); R = R ¹ = H | t. Ar = R = R ₁ = C ₆ H ₅ |
| h, Ar = C ₆ H ₄ Cl (p); R = R ¹ = H | u. Ar = R = Furfuryl C ₄ H ₃ O; R ¹ = C ₆ H ₅ |
| i. Ar = C ₆ H ₄ NO ₂ (o); R = R ¹ = H | v. Ar = R = Cyclohexyl; R ¹ = C ₆ H ₅ |
| j. Ar = C ₆ H ₄ NO ₂ (m); R = R ¹ = H | w. Ar = C ₆ H ₄ OCH ₃ (p); R = H; R ¹ = C ₆ H ₅ |
| k, Ar = C ₆ H ₄ NO ₂ (p); R = R ¹ = H | |

Bei einem Kondensationsversuch zwischen Ia und Acyloinen konnten wir zeigen, daß Ia mit Anisoin oder Piperoin unter Bildung farbloser Produkte reagiert. Ihnen wird die Struktur III b-c zugeschrieben, so wie analog für eine Kondensation von Ib mit Benzoin von *Tsumaki*⁶⁾ Formel III a vorgeschlagen wurde.



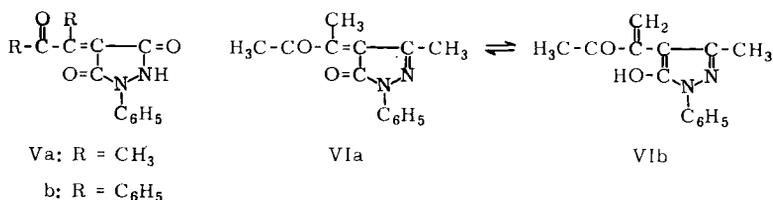
Aus Ia mit Benzoin wurde ein farbloses Produkt erhalten, für das die Struktur IV oder eine tautomere Form vorgeschlagen wurde.



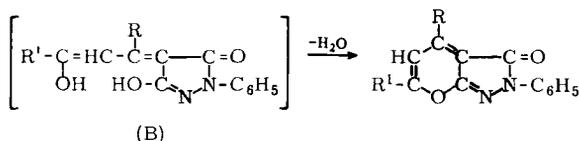
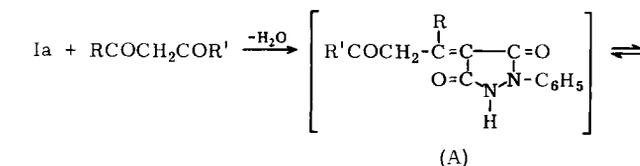
IV

Ließ man Ia mit α,β -Diketonen, insbesondere 2,3-Butandion oder Benzil reagieren, so erhielt man die gefärbten Produkte Va-b. Es ist interessant, daß *Westoo*⁷⁾ eine farblose Verbindung (VIb), ein Tautomeres der erwarteten farbigen Form (VIa), durch Behandlung von 1-Phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-on mit 2,3-Butandion erhielt.

⁶⁾ T. *Tsumaki* und S. *Hattosi*, J. chem. Soc. Japan, 62, 1022 (1947); ref. C. A. 41, 3095 (1947).
⁷⁾ G. *Westoo*, Acta chem. scand. 13, 679 (1959).



1,3-Dicarbonylverbindungen, besonders Acetylaceton, Benzoylaceton oder Dibenzoylmethan reagierten mit Ia unter Austritt von 2 Mol Wasser unter Bildung der gefärbten Verbindungen VIIa-c.

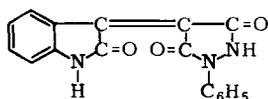


VIIa, R = R' = CH₃

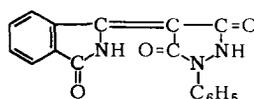
b, R = CH₃ oder C₆H₅; R' = CH₃ oder C₆H₅

c, R = R' = C₆H₅

Die gefärbten Reaktionsprodukte (VIII—IX) konnten ebenfalls durch Kondensation von Ia mit Isatin⁸⁾ und mit Phthalimid erhalten werden.



VIII



IX

Die Aufklärung der Strukturen wurde durch folgende Tatsachen unterstützt:

a) IV wurde durch eine unabhängige Synthese durch Kondensation von Desylchlorid mit Ia und durch Reduktion der Doppelbindung der Seitenkette in Vb durch Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid oder einer Mischung von Zinkstaub und Essigsäure erhalten.

b) Das IR-Spektrum von IV zeigte starke Absorption im Bereich der Carbonyl-, OH- und NH-Banden.

⁸⁾ Lindwall und Maclellan, J. Amer. chem. Soc. 54, 5739 (1932).

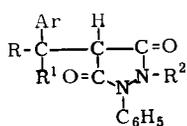
Zur Strukturaufklärung der Verbindungen VIIa-c dienten folgende Tatsachen:

- a) Analytische Werte.
- b) Die Bildung von Ia nach Behandlung von VIIa mit Piperidin und/oder äthanol. Kaliumhydroxidlösung.
- c) Das IR-Spektrum zeigt die Charakteristica der Carbonylgruppe, der Ätherbindung, sowie das Fehlen von OH- und NH-Banden. Eine Möglichkeit, das Entstehen von Ia nach Behandlung von VIIa mit Piperidin zu erklären, besteht darin, daß der sauerstoffhaltige Ring geöffnet wird, um zu dem intermediären Produkt (A) oder (B) zu führen. Die C=C-Bindung in der Seitenkette wird in dem letzteren Zwischenprodukt gespalten und man erhält Ia. Diese Vermutung wird durch die Beobachtung bewiesen, daß man Ia erhält, wenn man Vb mit Piperidin reagieren läßt.

Über die Reaktivität der exocyclischen C=C-Bindung in Stellung 4 der Verbindung II

Umsetzung mit Grignardverbindungen

Kürzlich⁹⁾ wurde gezeigt, daß die exocyclische Doppelbindung der starkgefärbten 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindione (IIa und IIr) reaktionsfähig ist und Grignardverbindungen addiert, wodurch farblose Derivate des 4-Methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindions erhalten werden. Wir fanden nun, daß man Verbindungen der Strukturen Xa-d erhält, wenn die farbigen Produkte (IIs und IIv) mit Methylmagnesiumjodid oder Phenylmagnesiumbromid behandelt wurden und eine Hydrolyse abgeschlossen wurde. Entsprechend ergab die Behandlung von Vb mit Phenylmagnesiumbromid Xe.



- Xa, Ar = R² = C₆H₅; R = H; R¹ = CH₃
 b, Ar = R¹ = R² = C₆H₅; R = H
 c, Ar = R = Cyclohexyl; R¹ = CH₃; R² = C₆H₅
 d, Ar = R = Cyclohexyl; R¹ = R² = C₆H₅
 e, Ar = R = C₆H₅; R¹ = COC₆H₅; R² = H

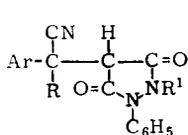
Die für Xa-e angegebene Struktur wird aus ihrer Farblosigkeit geschlossen. Xb wurde durch katalytische Hydrierung von 1,2-Diphenyl-4-diphenyl-methylen-3,5-pyrazolidindion (IIt) und auch durch Einwirkung von Diphenylchlormethan auf Ib bei Gegenwart von metallischem Natrium⁹⁾ gewonnen. Kondensation von Ia und Diphenylbenzoylmethylechlorid mit Natriumäthylat ergab ein Produkt, das mit Xe identisch war. Wir wollen die Möglichkeit tautomerer Strukturen bei diesen Additionsverbindungen nicht ausschließen⁹⁾.

Umsetzung mit Cyanwasserstoff

Die additive Eigenschaft der exocyclischen C=C-Bindung in Stellung 4, bei gleichzeitigem Vorhandensein einer Carbonylgruppe, veranlaßte uns, das Verhalten

⁹⁾ A. Mustafa, M. Kira und M. El-Essawi, J. org. Chemistry 25, 34 (1960).

dieser Verbindungen zu Kaliumcyanid zu untersuchen. So wurden durch die Behandlung der gefärbten Produkte (IIa-c, n, q, s, t, u, v, w) mit konz. wäßriger Kaliumcyanidlösung nach dem Ansäuern die farblosen Produkte XI erhalten.

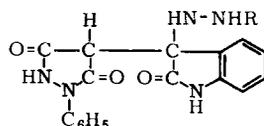
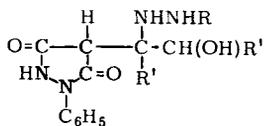


- XI a. Ar = C₆H₅; R = R¹ = H
 b. Ar = C₆H₄CH₃ (m); R = R¹ = H
 c. Ar = C₆H₄CH₃ (p); R = R¹ = H
 d. Ar = C₆H₄OC₂H₅ (o); R = R¹ = H
 e. Ar = R = CH₃; R¹ = H
 f. Ar = R¹ = C₆H₅; R = H
 g. Ar = R = R¹ = C₆H₅
 h. Ar = R = Furfuryl C₄H₃O; R¹ = C₆H₅
 i. Ar = C₆H₄OCH₃ (p); R = H; R¹ = C₆H₅
 j. Ar = R = Cyclohexyl; R¹ = C₆H₅

Die angegebene Struktur wird durch die Analogie bekräftigt, die sich aus dem Additionsprodukt von Cyanwasserstoff mit 2-Vinyldihydro-1,3-oxazin¹⁰) und dem des Pyrazolblaus mit Kaliumcyanid ergibt¹¹). Wir wollen die Möglichkeit einer tautomeren Struktur für diese Verbindungen nicht außer Acht lassen; XI a-f geben Farbreaktionen mit Eisen(III)-chloridlösung, sie sind löslich in verd. Natriumhydroxidlösung und werden nach dem Ansäuern wieder zurückerhalten.

Umsetzung mit Hydrazin

Kürzlich haben *Mustafa* und Mitarb.¹²) die Einwirkung von Hydrazinen auf eine Anzahl substituierter 3,5-Pyrazolidindione untersucht und gezeigt, daß sich der heterocyclische Ring unter Bildung von Malonsäurehydraziden öffnet. Außerdem wurde dasselbe Reagens an der exocyclischen Doppelbindung in 4-Stellung bei einer Anzahl dieser Verbindungen addiert. So wurde durch die Behandlung von III b mit Hydrazinhydrat und/oder Phenylhydrazin XII a-b erhalten. Das gleiche war der Fall wenn VIII mit Phenylhydrazin oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin reagiert und XIII a-b ergab.



- XII a, R = H; R' = C₆H₄OCH₃ (p)
 b, R = C₆H₅; R' = C₆H₄OCH₃ (p)

- XIII a, R = C₆H₅
 b, R = C₆H₃(NO₂)₂ (2,4)

Es ist interessant, daß die C—C-Bindung in Stellung 4 bei XIII a schwach ist. Sie wurde bereits durch Einwirkung einer Mischung von Acetanhydrid und wasserfreiem Natriumacetat unter Bildung von N-Acetylisatinphenylhydrazon gespalten.

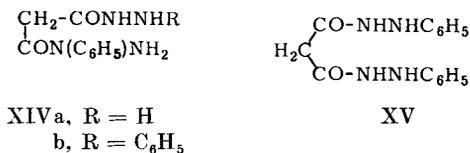
¹⁰) A. I. Meyers, J. org. Chemistry 25, 145 (1960).

¹¹) G. Westoo, Acta chem. scand. 9, 797 (1955).

¹²) A. Mustafa, M. Kira und S. Nakhla, J. org. Chemistry 26, 3389 (1961).

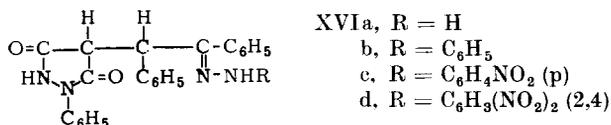
Eine Möglichkeit, die Bildung dieser Verbindung zu erklären, besteht in der Annahme, daß Phenylhydrazin eliminiert wird unter intermediärer Bildung des N-Acetylderivates von VIII, das nach Spaltung N-Acetylisatin ergibt. Dieses reagiert mit dem in Freiheit gesetzten Phenylhydrazin unter Bildung des Hydrazinderivates. Isatinphenylhydrazon wurde nach Einwirkung von Piperidin auf XIIIa erhalten.

Öffnung des heterocyclischen Ringes wurde auch beobachtet, wenn II d-g, n-p, V b und VII a nach Behandlung mit Phenylhydrazin XIV b ergaben; im Falle V b wurde gleichzeitig Benzilosazon erhalten. Andererseits reagierte II k mit demselben Reagens unter Bildung von XV.



Eine ähnliche Spaltungsreaktion des Hydrazinhydrates konnte durch die Isolierung von XIV a und m-Nitrobenzaldehydazin nach Behandlung von II j mit demselben Reagens gezeigt werden. Hydrazone oder die entsprechenden Aldehydazine wurden ebenfalls nach Behandlung von II c-d, o-q, V b, VII a und VIII mit Hydrazinhydrat erhalten.

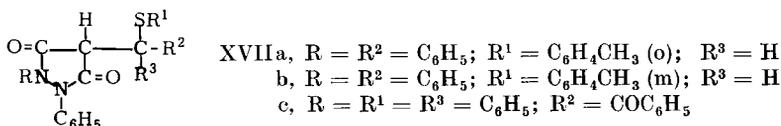
Während sich der heterocyclische Ring bei den 3,5-Pyrazolidindionen leicht durch Phenylhydrazin¹²⁾ öffnen läßt, scheint er bei IV unter den gleichen Bedingungen stabil zu sein. So ergibt, nach Reaktion von IV mit Phenylhydrazin, letzteres Reagens mit der Desylcarbonylgruppe das Kondensationsprodukt XVI b. Auf ähnliche Weise bewirkten p-Nitrophenylhydrazin, 2,4-Dinitrophenylhydrazin oder Hydrazinhydrat die Bildung von XVI c-d und XVI a.



Einwirkung von Thiolen

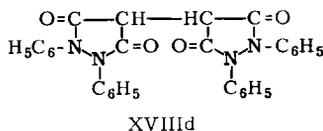
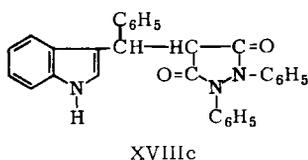
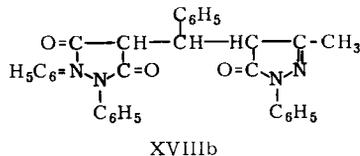
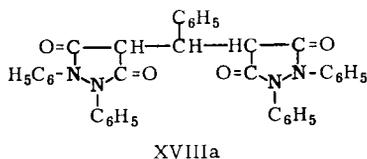
II s reagiert leicht mit o-Thiokresol oder m-Thiokresol bei Gegenwart von Piperidin und ergibt die farblosen Produkte XVII a-b. II u-w schienen das Reagens ebenfalls anzulagern, da sie während der Reaktion farblos wurden. Aufarbeitung der Reaktionsprodukte führte indessen nur zur Isolierung des stark gefärbten Ausgangsmaterials. Es ist verständlich, daß solche Additionsprodukte vergleichsweise instabil gegen den Einfluß von Säure und Hitze sind und sich bei der Aufarbeitung verändern. Es erscheint bemerkenswert, daß mehrmaliges Umkristallisieren von XVII a-b zur Bildung von II s führte. V b reagiert unter den

gleichen Bedingungen leicht mit Thiophenol unter Bildung von XVIIc. Die vorgeschlagene Strukturformel XVII findet eine Stütze in der Analogie, die sich bei den gut untersuchten Reaktionsmechanismen der Thiole in Bezug auf die α,β -ungesättigten Verbindungen findet¹³).



Addition von heterocyclischen Verbindungen

Kürzlich haben *Mustafa* und Mitarb.¹²) über die Anlagerung von Ib an IIs berichtet, die zur Bildung von XIXb führte. Diese Untersuchung wurde jetzt an anderen Beispielen fortgeführt. So wurde durch Reaktion zwischen IIs und 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon oder Indol bei Gegenwart von Natriumäthylat XVIII b-c erhalten. Diese Reaktion findet ihre Parallele in der Addition von heterocyclischen Verbindungen an Methylacetylendicarboxylat¹⁴) und von Pyrrol und 2-Methylpyrrol an β -Benzoylacrylsäure¹⁵). Andererseits resultiert aus der Addition von Ib an 1,2-Diphenyl-4-isonitroso-3,5-pyrazolidindion in Gegenwart von Natriumäthylat die Bildung von Bis(1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion) (XVIII d). Letzteres wurde auch durch Einwirkung von Jod auf das Mononatriumderivat von Ib gewonnen.



XVIII b-c wurden nach Behandlung von Benzalazin und Ib mit 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon bzw. -indol erhalten¹²). Die Bildung von XVIII b-c entspricht der Reaktion von einem Mol Benzaldehyd mit zwei Mol 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon; sie ist abhängig von den Reaktionsbedingungen¹⁶).

¹³) A. *Mustafa*, A. H. *Harhash* und M. *Kamal*, J. Amer. chem. Soc. 77, 3860 (1955).

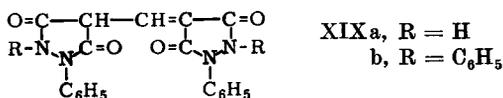
¹⁴) R. H. *Acheson* und P. W. *Poulter*, J. chem. Soc. (London) 1960, 2138.

¹⁵) E. *Buchta* und H. *Schamberger*, Chem. Ber. 92, 1363 (1959).

¹⁶) L. *Knorr*, Liebigs Ann. Chem. 238, 137 (1887); J. *Tambor*, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 864 (1900).

Kondensationen mit Chloroform bei Gegenwart von Alkali

Das bisher unbekannte 4,4'-Methylen-bis(1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion) (XIXb) wurde jetzt nach einer Vorschrift von *Asher*¹⁷⁾ hergestellt. 4,4'-Methylen-bis(1-phenyl-3,5-pyrazolidindion) (XIXa) wurde durch Erhitzen von Ia mit Ameisensäure in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. Die Bildung letzterer Verbindung entspricht der Bildung des 4,4'-Methylen-bis(1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolons¹⁸⁾).



Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden in einem Perkin-Elmer Spektrophotometer (Modell 137B) in KBr bei einer Konzentration von 0,1 und 0,5% gemessen. Die Analysen wurden von *Alfred Bernhardt*, Max-Planck-Institut Mülheim/Ruhr, ausgeführt.

Kondensation von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion mit Aldehyden

Die Kondensation wurde durch 3stdg. Erhitzen eines äquimol. Gemisches von Ia¹⁹⁾ mit dem Aldehyd auf dem Dampfbad erreicht. Eine andere Methode besteht darin, die äquimol. Mengen, in Äthanol gelöst, mit einigen Tropfen Pyridin zu versetzen und dann das Gemisch 3 Std. unter Rückflußkühlung zu erhitzen. Die Ausbeute ist immer quantitativ. Die kristallinen Kondensationsprodukte (II) wurden aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 1).

Tabelle I
Kondensationen von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindionen mit Aldehyden

Kondensationsprodukt	Farbe	Schmp. °	Formel	Analysen %		
IIb	braun	231	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber.: C 73,36	H 5,07	N 10,07
				Gef.: C 73,24	H 5,08	N 10,21
IIc	orange	233	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	Ber.: C 73,36	H 5,07	N 10,07
				Gef.: C 73,36	H 5,36	N 9,83
II d	rot	238	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	Ber.: C 68,56	H 4,32	N 10,00
				Gef.: C 68,53	H 4,48	N 9,94
IIe	orange	291	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	Ber.: C 68,56	H 4,32	N 10,00
				Gef.: C 68,41	H 4,30	N 9,82
II f	rot	249	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₄	Ber.: C 64,86	H 4,08	N 9,46
				Gef.: C 64,54	H 4,23	N 9,13

¹⁷⁾ *Th. Asher*, Ber. dtsh. Ges. 30, 1018 (1897).

¹⁸⁾ *L. Knorr*, Liebigs Ann. Chem. 238, 137 (1887); *S. Hünig*, ebenda 574, 99 (1951); *T. Ogata*, *R. Tanno* und *Nishida*, Repts. Sci. Research I (Japan) 23, 259 (1952), C. A. 47, 5284 (1953); *M. Ridi* und *S. Checchi*, Gazz. chim. ital. 83, 36 (1953), C. A. 48, 4522 (1954).

¹⁹⁾ *A. Michaelis* und *R. Burmeister*, Ber. dtsh. chem. Ges. 25, 1502 (1892).

Fortsetzung von Tabelle 1

Konden- sations- produkt	Farbe	Schmp. °	Formel	Analysen %							
				C		H		N			
IIg	braun	204	$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$	Ber.:	64,32	H	3,69	Cl	11,82	N	9,38
				Gef.:	64,24	H	3,70	Cl	11,68	N	9,07
IIh	rot	280	$C_{16}H_{11}ClN_2O_2$	Ber.:	64,32	H	3,69	Cl	11,82	N	9,38
				Gef.:	64,40	H	3,83	Cl	11,69	N	9,15
IIi	braun	230	$C_{16}H_{11}N_3O_4$	Ber.:	62,13	H	3,59	N	13,59		
				Gef.:	62,64	H	3,94	N	13,69		
IIj	dunkelr.	251	$C_{16}H_{11}N_3O_4$	Ber.:	62,13	H	3,59	N	13,59		
				Gef.:	61,93	H	3,73	N	13,70		
IIk	braun	280	$C_{16}H_{11}N_3O_4$	Ber.:	62,13	H	3,59	N	13,59		
				Gef.:	62,10	H	3,87	N	13,60		
IIl	orange	281	$C_{18}H_{17}N_3O_2$	Ber.:	70,34	H	5,58	N	13,67		
				Gef.:	69,96	H	5,52	N	13,54		
IIm	rot	280	$C_{24}H_{16}N_2O_2$	Ber.:	79,10	H	4,43	N	7,69		
				Gef.:	79,23	H	4,53	N	7,84		
IIn	orange	210	$C_{18}H_{16}N_2O_3$	Ber.:	70,11	H	5,23	N	9,09		
				Gef.:	70,45	H	5,31	N	9,07		

Kondensation von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion mit Acyloinen

Die Kondensation wurde nach folgendem allgemeinem Verfahren durchgeführt: Eine äthanol. Lösung von Ia und dem entsprechenden Acyloin in äquimol. Verhältnis wurde nach dem Versetzen mit einigen Tropfen Pyridin 24 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Nahm man n-Butanol an Stelle des Äthanol, so reichte ein 12stdg. Erhitzen aus. Die Kondensationsprodukte wurden nach dem Abkühlen erhalten und aus Äthanol auskristallisiert; Ausbeute 75% (Tab. 2).

Tabelle 2

Kondensationen von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindionen mit Acyloinen

Konden- sationsprodukt	Farbe	Schmp.	Formel	Analysen					
				C		H		N	
				Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:
IIIb	orange	249°	$C_{25}H_{22}N_2O_5$	69,76	69,81	5,11	4,92	6,51	6,45
IIIc	schwach gelb	250°	$C_{25}H_{18}N_2O_7$	65,50	65,59	3,96	4,15	6,11	6,37
IV	farblos	241°	$C_{23}H_{18}N_2O_3$	74,58	74,48	4,90	5,13	7,56	7,38

Kondensation von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion mit Diketonen

Äquimol. Mengen von Ia und dem Diketon, in n-Butanol gelöst, wurden mit einigen Tropfen Pyridin versetzt und die Mischung unter Rückfluß 12 Std. erhitzt. Das nach dem Abkühlen erhaltene Kondensationsprodukt wurde aus Äthanol auskristallisiert; Ausbeute 80% (Tab. 3).

Kondensation von Ia mit Phthalimid

Eine Mischung aus 3 g Ia und 3 g Phthalimid wurde 3 Std. erhitzt (Metallbad 170—180°). Die abgekühlte Mischung wurde aus n-Butanol umkristallisiert und ergab IX; Ausbeute 71% (Tab. 3).

Tabelle 3

Kondensationen von 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindionen mit Diketonen (a) und Phthalimid (b)

Konden- sationsprodukt	Farbe	Schmp. °	Formel	Analysen					
				C		H		N	
				Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:
a) Va	dunkel- braun	252	$C_{13}H_{12}N_2O_3$	63,92	64,10	4,95	4,80	11,47	11,99
Vb	dunkel- rot	233	$C_{23}H_{16}N_2O_3$	74,99	74,53	4,38	4,42	7,61	7,90
VIIa	dunkel- rot	183	$C_{14}H_{12}N_2O_2$	69,99	70,03	5,05	5,15	11,66	11,75
VIIb	braun	215	$C_{19}H_{14}N_2O_2$	75,48	75,48	4,67	4,78	9,27	9,34
VIIc	braun	203	$C_{24}H_{16}N_2O_2$	79,12	78,88	4,37	4,65	7,69	8,08
VIII	violett	287	$C_{17}H_{11}N_3O_3$	66,88	67,15	3,63	3,73	13,77	13,67
b) IX	braun	260	$C_{17}H_{11}N_3O_3$	66,88	66,48	3,63	3,83	13,77	14,16

Einwirkung von Desylechlorid auf 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindion

Zu einer Lösung von 0,23 g Natrium in 10 ml absol. Äthanol wurde ein Lösung von 1,78 g Ia in 15 ml absol. Äthanol gefügt. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,28 g Desylechlorid in 15 ml absol. Äthanol behandelt. Es wurde über Nacht stehengelassen und darauf 1 Std. auf dem Dampfbad unter Rückflußkühlung erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in eisgekühltes Wasser gegossen. Der sich abscheidende feste Körper wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert; Ausbeute 1,9 g; Schmp. 241°. Das Reaktionsprodukt erwies sich als identisch mit IV; (Schmp. und Mischschmp. mit einer Probe von IV, die wie oben erhalten wurde).

Tabelle 4

Nummer der Ver- bindung	Schmp. °	Lösungs- mittel zum Umkristal- lisieren	Aus- beute %	Formel	Analysen					
					C		H		N	
					Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:
Xa ²²⁾	152	A	63	$C_{28}H_{22}N_2O_2$	80,38	80,35	5,26	5,37	—	—
Xb	143	A	62	$C_{23}H_{20}N_2O_2$	77,74	77,47	5,34	5,78	7,86	7,54
Xc	137	M	52	$C_{27}H_{26}N_2O_2$	79,02	79,22	6,34	6,53	6,83	6,87
Xd ²³⁾	180	A	68	$C_{22}H_{24}N_2O_2$	75,86	75,50	6,89	6,97	8,04	8,31
Xe	130	B	73	$C_{29}H_{22}N_2O_3$	78,01	77,70	4,97	5,29	6,27	5,88

²²⁾ T. Tsumaki, Bull. Chem. Soc. Japan 7, 45 (1932); C. A. 26, 2977 (1932).

²³⁾ Brit. Pat. 646, 597 (22. Nov., 1950); C. A. 45, 7602 (1951).

Tabelle 5
Addition von Cyanwasserstoff an II

Additions- produkt	Lösungs- mittel zur Kristal- lisation	Schmp. °	Formel	Analysen					
				C		H		N	
				Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:	Ber.:	Gef.:
XIa	M	211	$C_{17}H_{12}N_2O_2$	70,10	70,2	4,46	4,72	14,43	14,36
XIb	B	152	$C_{18}H_{15}N_3O_2$	70,80	71,12	4,95	5,10	13,76	13,61
XIc	B	105	$C_{18}H_{15}N_3O_2$	70,80	70,95	4,95	5,14	13,76	13,36
XId	B	85	$C_{19}H_{17}N_3O_3$	68,05	68,15	5,11	5,27	12,53	12,58
XIe	B	146	$C_{15}H_{13}N_3O_2$	64,18	64,52	5,39	5,75	17,28	16,97
XIf	Ch/A	230	$C_{23}H_{17}N_3O_2$	75,20	75,29	4,63	4,72	11,44	11,58
XIg	Ch/A	185	$C_{22}H_{21}N_3O_3$	73,53	73,65	5,84	5,74	11,69	11,73
XIh	A	160	$C_{21}H_{15}N_3O_3$	70,58	70,74	4,20	4,41	11,76	12,19
XIi	Ch/A	193	$C_{24}H_{19}N_3O_3$	72,54	72,35	4,78	4,93	10,57	10,57
XIj	Ch/A	211	$C_{29}H_{21}N_3O_3$	78,55	78,41	4,74	4,74	9,48	9,57

A = Äthanol; M = Methanol; Ch = Chloroform; B = Benzol

Tabelle 6
Reduktion von V b

Verfahren	Nr. der Ver- bindung	Schmp. und Misch- schmp.	Ausbeute	Formel	Analysen
a)	IV	241°	86%	$C_{23}H_{18}N_2O_3$	Ber.: 74,58 4,90 7,56 Gef.: 75,10 5,20 7,40
b)	IV	241°	70%	$C_{23}H_{18}N_2O_3$	Gef.: 74,78 5,11 7,27

Reduktion von V b

a) Mit Lithiumaluminiumhydrid. — Zu einer Lösung von 1,9 g (0,05 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 60 ml Äther wurden 2 g einer Lösung von V b in 30 ml wasserfreiem Benzol so zugefügt, daß ein schwaches Sieden hervorgerufen wurde. Das Gemisch wird in 200 ml Eiswasser gegossen und mit 100 ml 10proz. Schwefelsäure angesäuert. Nach Abtrennen der Ätherschicht wurde die wäßrige Phase 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers erhielt man eine feste Masse, die als IV identifiziert wurde; Ausbeute 86%; Schmp. und Mischschmp. mit einer Probe von IV, die wie oben erhalten wurde. (Tab. 6)

b) Mit Zink und Essigsäure. — Eine Lösung von 5 g V b in 15 ml Essigsäure und 100 ml Äthanol wurde während der portionsweisen Zugabe (10 Min.) von 2 g Zinkstaub unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert. Das sich beim Abkühlen ausscheidende Reduktionsprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert. Es wurde als IV identifiziert (Tab. 6).

Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf IIs, v, und Vb

Zu einer Grignardlösung (bereitet aus 0,9 g Mg und 8 g Brombenzol oder Methyljodid in 40 ml absol. Äther) wurde eine Suspension von 1,0 g IIs, v oder Vb in 30 ml wasserfreiem Benzol gefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. auf dem Dampfbad unter Rückflußkühlung erhitzt, darauf über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen und am anderen Tag mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, der 3 ml konz. Salzsäure zugesetzt waren, zersetzt. Die Äther-Benzolschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel auf dem Wasserbad abgedampft und der so erhaltene Rückstand mehrere Male mit Petroläther (Sdp. 40—60°) gewaschen. Nach dem Umkristallisieren ergab der Rückstand X.

Einwirkung von Cyanwasserstoff auf II. — Allgemeines Verfahren

Zu einer Suspension des entsprechenden 3,5-Pyrazolidindionderivates (IIa-f) (0,01 Mol) in 5 ml Methanol wurde unter häufigem Umschütteln eine Lösung von 0,01 Mol Natriumcyanid in 2 ml Wasser gegeben. Mit zunehmender Auflösung der Suspension schwand die Färbung. Die Reaktionszeit lag zwischen 20 Min. und 6 Std. Die kalte klare und farblose Reaktionslösung wurde vorsichtig mit 5proz. Salzsäure angesäuert (Abzug, HCN). Das weiße Präzipitat wurde gesammelt, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und kristallisiert. Schmp., Ausbeuten, Lösungsmittel zum Umkristallisieren und analytische Daten siehe Tab. 5.

Einwirkung von Piperidin auf VIIa

Eine Äthanol. Lösung von 1 g VIIa wurde mit 1 ml Piperidin behandelt und 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der gelbe feste Körper, der sich beim Abkühlen abschied, wurde als Ia identifiziert; Schmp. und Mischschmp. 192°; Ausbeute 60%.

Einwirkung von Piperidin auf Vb

1 g Vb wurde in 10 ml Äthanol gelöst, mit 1 ml Piperidin behandelt, und das Reaktionsgemisch 3 Std. auf dem Dampfbad unter Rückfluß erhitzt. Der feste Körper, der sich beim Einengen und Abkühlen ausschied, wurde aus Äthanol umkristallisiert und als Benzil identifiziert; Ausbeute 62%.

Einwirkung von Diphenylbenzoylmethylchlorid auf Ia

Zu einer Lösung von 0,23 g Natrium in 10 ml absol. Äthanol wurde eine Lösung von 1,78 g Ia in 15 ml absol. Äthanol zugegeben. Unter Rühren wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,68 g Diphenylbenzoylmethylchlorid in 15 ml absol. Äthanol versetzt. Es wurde über Nacht stehengelassen und dann auf dem Dampfbad 1 Std. erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde in eisgekühltes Wasser gegossen. Der sich abscheidende feste Stoff wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus Benzol umkristallisiert; Ausbeute 1,8 g; Schmp. 130°. Das Reaktionsprodukt erwies sich als identisch mit Xe (Schmp. und Mischschmp. mit einer Probe von Xe).

Einwirkung von Phenylhydrazin. — Allgemeine Vorschrift

Eine Äthanol. Lösung äquimol. Mengen der entsprechenden substituierten 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindionderivate und des Phenylhydrazins wurde 3 Std. unter Rückflußkühlung erhitzt. Die sich abscheidenden Produkte wurden aus Äthanol umkristallisiert (Tab. 7).

Tabelle 7

Einwirkung von Phenylhydrazin auf substituierte 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindione

Ausgangs- stoff	Reaktions- produkt	Schmp. °	Misch- schmp. °	Formel	Analysen		
					C	H	N
IIg	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Ber.: 63,36 Gef.: 63,72	5,63 5,95	19,71 19,40
II n	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 62,99	5,81	19,49
II e	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 62,98	5,65	19,88
II d	XIV b	166		$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 63,63	5,12	19,86
II o	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 63,63	5,42	19,37
II p	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 63,26	5,43	19,61
II k	XV	186	186	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 63,51	5,60	19,65
VII a	XIV b	166	166	$C_{15}H_{16}N_4O_2$	Gef.: 63,78	5,65	19,79
V b	Benzil- osazon	225	225	$C_{26}H_{22}N_4$	Ber.: 79,97 Gef.: 79,95	5,68 5,72	14,35 14,00
IV	XVI b ¹⁾	259		$C_{29}H_{24}N_4O_2$	Ber.: 75,65 Gef.: 75,25	5,21 4,98	12,17 11,72
III b	XII b ²⁾	241		$C_{31}H_{30}N_4O_4$	Ber.: 71,24 Gef.: 71,15	5,79 5,49	10,72 10,52
VIII	XII a ³⁾	178		$C_{25}H_{19}N_5O_3$	Ber.: 66,82 Gef.: 67,17	4,63 4,70	16,94 16,71

1) Farblose Kristalle; 2) Farblose Kristalle; 3) Gelbe Kristalle

Einwirkung von Acetanhydrid und Natriumacetat auf XIIIa

Eine Mischung von 1 g XIIIa, 5 ml Acetanhydrid und 2 g wasserfreiem Natriumacetat wurde 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das heiße Gemisch wurde in eisgekühltes Wasser gegeben und der sich ausscheidende gelbe feste Stoff aus Äthanol kristallisiert. Er wurde als N-Acetylisatinphenylhydrazon identifiziert. Schmp. und Mischschmp. 131°²⁰⁾.

$C_{16}H_{13}N_3O_2$ (279,3)	Ber.: C 68,81	H 4,65	N 15,05
	Gef.: C 69,15	H 4,61	N 15,27

Einwirkung von Piperidin auf XIIIa

Eine äthanol. Lösung von 1 g XIIIa und 1 ml Piperidin wurde unter Rückflußkühlung 3 Std. erhitzt. Der gelbe Stoff, der sich beim Abkühlen ausschied, wurde als Isatinphenylhydrazon identifiziert; Schmp. und Mischschmp. 211°.

Einwirkung von p-Nitrophenylhydrazin. — Allgemeines Verfahren

Eine äthanol. Lösung äquimol. Mengen des betreffenden substituierten 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindionderivates und p-Nitrophenylhydrazins wurden unter Rückfluß 3 Std. erhitzt. Die Produkte wurden aus Äthanol kristallisiert (Tab. 8).

Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin

Es wurde nach demselben Verfahren gearbeitet wie bei Einwirkung von Phenylhydrazin (Tab. 8).

20) E. Schunck und L. Marchlewski, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 543 (1895).

Tabelle 8
Einwirkung von p-Nitrophenylhydrazin (a) und 2,4-Dinitrophenylhydrazin (b)

Ausgangs- stoff	Reaktions- produkt	Schmp. °	Misch- schmp. °	Formel	Analysen		
					C	H	N
a) IV	XVIc ¹⁾	210		$C_{29}H_{23}N_5O_4$	Ber.: 68,90 Gef.: 68,36	4,59 4,75	13,86 13,54
Vb	p-Nitrophenyl- hydrazon des Benzils	192	192	$C_{20}H_{16}N_3O_3$	Ber.: 69,55 Gef.: 69,99	4,38 4,86	12,17 12,34
IIp	p-Nitrophenyl- hydrazon des Piperonals	202	202	$C_{14}H_{11}N_3O_4$	Ber.: 58,94 Gef.: 59,04	3,89 3,93	14,73 14,80
b) IV	XVI d ¹⁾	211		$C_{29}H_{22}N_6O_6$	Ber.: 63,27 Gef.: 63,63	4,03 4,38	15,27 15,74
VIII	XIII b ²⁾	über 300		$C_{23}H_{17}N_7O_7$	Ber.: 54,87 Gef.: 54,36	3,38 3,34	19,47 19,79
IIc	p-Toluolalde- hyd-2,4-dinitro- phenylhydrazon	232	232	$C_{14}H_{12}N_4O_4$	Ber.: 56,00 Gef.: 56,21	4,03 4,36	18,66 18,12

1) Gelbe Kristalle; 2) Orange Kristalle

Einwirkung von Hydrazinhydrat

Es wurde dasselbe Verfahren, wie oben beschrieben, angewandt (Tab. 9).

Tabelle 9
Einwirkung von Hydrazinhydrat

Ausgangs- stoff	Reaktions- produkt	Schmp. °	Misch- schmp. °	Formel	Analysen		
					C	H	N
IV	XVI a ¹⁾	146		$C_{23}H_{20}N_4O_2$	Ber.: 71,86 Gef.: 71,38	5,24 4,92	14,58 14,14
IIIb	XII a ²⁾	205		$C_{25}H_{26}N_4O_4$	Ber.: 67,25 Gef.: 67,29	5,87 5,57	12,55 12,46
IIj	XIV a	140	140	$C_9H_{12}N_4O_2$	Ber.: 51,91 Gef.: 51,38	5,81 5,42	26,92 26,45
II d	Salicylaldehyd- hydrazon	96	96	$C_7H_8N_2O$	Ber.: 61,75 Gef.: 62,13	5,92 5,83	20,58 20,04
IIc	p-Toluylalde- hydrazin	154	154	$C_{16}H_{16}N_2$	Ber.: 81,32 Gef.: 81,26	6,83 7,17	11,86 11,52
IIp	Piperonalazin	207	207	$C_{16}H_{12}N_2O_4$	Ber.: 64,86 Gef.: 65,12	4,08 4,07	9,46 9,99

1) Braune Kristalle; 2) Farblose Kristalle

Fortsetzung von Tabelle 7

Ausgangsstoff	Reaktionsprodukt	Schmp. °	Mischschmp. °	Formel	Analysen		
					C	H	N
Vb	Benzildihydrazon	152	152	$C_{14}H_{14}N_4$	Ber.: 70,56 Gef.: 70,16	5,92 5,78	23,53 23,43
VIII	Isatinmonohydrazon	232	232	$C_6H_7N_3O$	Ber.: 59,62 Gef.: 59,55	4,83 4,55	26,07 26,00
VIIa	XIVa	140	140	$C_9H_{12}N_4O_2$	Ber.: 51,92 Gef.: 51,96	5,76 6,05	26,92 26,76

Reaktionen mit Thiolen

a) IIs. — Zu einer Natriumäthylatlösung (hergestellt aus 0,23 g Na und 50 ml absol. Äthanol) wurden 1,24 ml (0,01 Mol) o-Thiokresol zugefügt. Darauf wurden 3,4 g (0,01 Mol) IIs zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen, wobei Entfärbung eintrat. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 20 ml 2 n HCl angesäuert. Die feste Substanz wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Farblose Kristalle von XVIIa aus einem Chloroform-Äthanolgemisch (Tab. 10).

Behandlung von 0,62 ml (0,005 Mol) m-Thiokresol mit 1,7 g (0,005 Mol) IIs bei Gegenwart einer Spur Piperidin, führte zur Entfärbung von IIs. Das Reaktionsgemisch wurde mit Petroläther (Sdp. 30—50°) behandelt. Der so gewonnene feste Stoff (etwa 1,7 g) wurde mit 5 ml kaltem Äthanol gewaschen und getrocknet. XVIIb wurde in farblosen Kristallen durch Ausfällen aus Äthanol erhalten (Tab. 10).

Tabelle 10

Nummer der Verbindung	Schmp. °	Farbe	Ausbeute	Formel	Analysen			
					C	H	N	S
XVIIa	214 ¹⁾	farblos		$C_{29}H_{24}N_2O_2S$	Ber.: 75,00 Gef.: 74,92	5,17 5,38	6,03 6,20	6,89 6,64
XVIIb	140 ¹⁾	farblos		$C_{29}H_{24}N_2O_2S$	Ber.: 75,00 Gef.: 74,73	5,17 4,85	6,03 6,00	6,89 7,15
XVIIc	206	blaßgelb	68%	$C_{29}H_{22}N_2O_3S$	Ber.: 72,79 Gef.: 73,19	4,63 4,90	5,86 6,01	
XVIIIb	245 ¹⁾		quantitativ	$C_{32}H_{26}N_4O_3$	Ber.: 74,71 Gef.: 74,35	5,05 5,29	10,89 10,80	
XVIIIc	213– 214 ¹⁾	farblos	quantitativ	$C_{30}H_{23}N_3O_2$	Ber.: 78,77 Gef.: 78,82	5,03 5,18	9,19 9,35	
XVIII d	240– 242	farblos	quantitativ	$C_{30}H_{22}N_4O_4$	Ber.: 71,71 Gef.: 71,76	4,38 4,69	11,15 11,03	
XIX b	325 ¹⁾	gelb		$C_{31}H_{22}N_4O_4$	Ber.: 72,37 Gef.: 72,13	4,28 4,41	10,89 11,16	

b) mit Vb. — 0,5 g Vb und 0,5 g Thiophenol wurden 2 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit Petroläther (Sdp. 40—60°) behandelt. Durch diese Behandlung wurde es fest. XVIIc wurde aus Benzol in blaßgelben Kristallen gewonnen (Tab. 10).

4-(3-Methyl-5-oxo-1-phenyl-pyrazolin-4-yl-benzyl) — 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidindion (XVIIIb)

a) Zu einer siedenden Lösung von 5,04 g (0,02 Mol) 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon in 80 ml absol. Äthanol wurde eine Natriumalkoholatlösung (hergestellt aus 0,46 g Na und 10 ml absol. Äthanol) zugegeben. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren 6,8 g (0,2 Mol) IIs zugefügt. Das Rühren wurde 1 Std. bei 100° fortgesetzt. Während dieser Zeit löste sich die rote Suspension von IIs unter gleichzeitiger Entfärbung auf. Die schwach gelb gefärbte äthanol. Lösung wurde auf die Hälfte ihres Vol. eingengt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 4 ml 50proz. Essigsäure angesäuert. Die Kristalle (etwa 9 g) wurden abfiltriert und einige Male mit Äthanol gewaschen. XVIIIb ist in den meisten Lösungsmitteln schwer löslich.

b) Eine Mischung aus 2,52 g (0,01 Mol) Ib, 2,1 g (0,01 Mol) 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon und 1,04 g (0,005 Mol) Benzalazin, gelöst in 30 ml Benzol, wurde 15 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Körper abfiltriert und durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert; Ausbeute nahezu quantitativ (Tab. 10).

1,2-Diphenyl-4-[α -(3-indolyl)-benzyl]-3,5-pyrazolidindion (XVIIIc)

Entsprechend obiger Vorschrift (a und b) wurde XVIIIc hergestellt. Es wurde aus einer Chloroform-Äthanolmischung in farblosen Kristallen erhalten (Tab. 10).

4,4-Bis(1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion) (XVIIIId)

a) Nach der Vorschrift, die bei XVIIIb beschrieben worden ist, wurde Ib mit 1,2-Diphenyl-4-isonitroso-3,5-pyrazolidindion bei Gegenwart von Natriumäthylat zur Reaktion gebracht. Aus einer Methylenchlorid-Methanolmischung wurden farblose Kristalle erhalten (Tab. 10).

b) Zu einer siedenden Lösung von 1,26 g (0,005 Mol) Ib in 400 ml absol. Äthanol wurde Natriumäthylatlösung (hergestellt aus 0,115 g Na und 10 ml absol. Äthanol) zugegeben. Darauf wurde 0,64 g (0,005 g At) Jod zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 7 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die äthanol. Lösung wurde auf das halbe Vol. eingengt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 20 ml 2 n HCl angesäuert. Der sich abscheidende feste Stoff (etwa 0,5 g) wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Er wurde nach der Kristallisation als XVIIIId identifiziert (Schmp. und Mischschmp.).

4,4-Methyliden-bis(1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidindion) (XIXb)

a) Eine Lösung von 2,5 g 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidindion²¹) in 30 ml 5proz. Natriumhydroxidlösung wurde mit 2 ml Chloroform 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Das unlösliche gelbe Natriumsalz wurde gesammelt, mit 10 ml 5proz. Salzsäure angesäuert, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und aus einem Chloroform-Äthanolgemisch kristallisiert; Ausbeute 2 g gelbe Nadeln (Tab. 10).

b) Eine Lösung von 2,5 g 1,2-Diphenyl-3,5-pyrazolidindion in 7 ml wasserfreier Ameisensäure wurde unter Rückfluß 2 Std. erhitzt; während dieser Zeit entstand ein vol. gelbes Präzipitat. Die Ameisensäure wurde i. Vak. abdestilliert und der gelbe kristalline Rückstand aus einem Chloroform-Äthanolgemisch umkristallisiert; Schmp. 325° (Zers.); Ausbeute 2,3 g. Die Identität mit XIXb wurde durch Schmp. und Mischschmp. bestimmt.

Ergebnisse pharmakologischer und toxikologischer Experimente

Die Verbindungen wurden im Kaolin-Ödemtest untersucht. Phenylbutazon wurde als Vergleichssubstanz verwendet. Alle Verbindungen wurden oral, 2 Std. vor der

²¹) H. Rukhopf, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 820 (1940).

Injektion gegeben. Die Schwellung der Pfote wurde 4 Std. nach der Injektion gemessen.

Verbindung	Dosis mg/kg	Schwellung	Hemmung %	95% Ver- fahrensgrenze	Signifikanz
Phenylbutazon	50	0,54	14	9 20	X
	100	0,80	24	18 29	X
XI f	50	0,17	4	— 2 10	
	100	0,23	6	0 10	
XI j	50	0,61	17	11 22	X
	100	0,82	24	19 30	X
XI i	50	— 0,02	0	— 10 8	
	100	0,24	7	— 2 15	
XI h	50	0,26	6	— 2 12	
	100	0,14	3	— 5 10	
XVIII c	50	0,20	4	— 3 11	
	100	0,13	3	— 5 10	

Verbindung (XIj) zeigte die gleiche Wirksamkeit wie Phenylbutazon. XIj wurde an Mäusen in Bezug auf die orale akute Toxizität im Vergleich zum Phenylbutazon untersucht. Mortalität nach 48 Std.; Maßeinheit mg/kg:

Phenylbutazon DL_{10} : 400, DL_{50} : 650; XIj DL_{10} 800, DL_{50} 110.

XIj ist ebenso wirksam wie Phenylbutazon, aber etwas weniger toxisch. Die orale Dosis von 300 mg/kg der Verbindungen IIs, XVIIIa–b und XVIIa–b zeigte bei Ratten keine wahrnehmbare Wirksamkeit und die Tiere erschienen 24 Std. nach der Gabe normal. Es wurde kein Nebeneffekt beobachtet. Die orale Gabe von 300 mg/kg der Verbindung IIw zeigte nur wenig Effekte bei den getesteten Ratten, bei einem der Tiere wurde eine leichte Hypertonie beobachtet. Die Tiere zeigten sich 24 Std. nach der Gabe normal. Andererseits verursachte die intraperitoneale Verabreichung von 100 mg/kg XVIIIc eine mäßige Schwächung der motorischen Aktivität, mäßige Hypertonie und verminderte Respiration bei einem Tier, während die beiden anderen Tiere ein normales Verhalten zeigten.

Die Autoren schulden Dank Dr. W. L. C. Veer vom N. V. Organon-oss-Holland und Dr. M. Gordon vom Smith Kline u. French Laboratorium, Philadelphia, Pa. für ihre pharmakologischen Untersuchungen.