

1690. K. E. Schulte und J. Witt*)

Notiz über die Darstellung einiger alkinyl-substituierter Pyrazolidine

Mitteilung aus der Abteilung II des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 15. März 1958)

Dioxo-pyrazolidin-Derivate, die am C 4 einen Alkinylrest tragen, sollten nach *M. Conrad* und *A. Zart*¹⁾ durch Umsetzung der entsprechenden mono- bzw. disubstituierten Malonsäureester mit N-Acetyl-hydrazobenzol bzw. Phenylhydrazin zugänglich sein. Diesbezügliche Versuche mit Monobutynyl-, Monopropargyl- und Propargyl-butyl-malonsäureester führten aber nicht zu den erwarteten Pyrazolidinen. Trotz Variation der Versuchsbedingungen konnten auf diesem Wege keine einheitlichen Verbindungen erhalten werden.

Dagegen gelingt die nachträgliche Einführung des Alkinylrestes in dreifach substituierte Dioxo-pyrazolidine mit guter Ausbeute zum Teil schon bei Zimmer-temperatur, wenn letztere in absolut alkoholischer Lösung in Gegenwart von Alkalihydroxyd mit den Alkinylhalogeniden zur Reaktion gebracht werden. Dabei geht der Alkinylrest an das C 4, wenn als Ausgangssubstanz ein 1,2,4-substituiertes Dioxo-pyrazolidin vorliegt, und an den N 2, wenn die übrigen Substituenten in 1,4,4-Stellung stehen. Durch partielle Hydrierung mit dem Lindlar-Katalysator sind die Alkenyl- und durch vollständige Hydrierung der Dreifachbindung die zugehörigen Alkyl-Derivate zugänglich (Tab.). Bei der Hydrierung entsteht aus dem 1-Phenyl-2-butynyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin das 2-Butyl-Derivat, dessen Darstellung *J. U. Ammann*²⁾ durch Einführung des Butylrestes in das 1-Phenyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin nicht gelang. Die partielle Hydrierung des 1-Phenyl-2-propargyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin führte zu dem 2-Allyl-Derivat. Letzteres ist ein farbloses Öl (Kp._{0,35}, 130°), das schon früher von *H. P. Kaufmann*³⁾ als gelbes Öl (nicht ganz rein, Kp.₁₀, 190—200°) und von *J. U. Ammann*²⁾ als eine beim Abkühlen erstarrende Verbindung (Fp. 41—42°, Kp._{0,35}, 125—135°) beschrieben wurde.

Arbeitsweise

Es wurden als Ausgangsverbindungen die folgenden dreifach substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidine verwendet:

a) Substituenten in 1,4,4-Stellung:

1-Phenyl-4,4-dimethyl-3,5-dioxo-pyrazolidin⁴⁾ ⁵⁾

1-Phenyl-4,4-diäthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin¹⁾ ⁶⁾

*) Teil der Dissertation *Jürgen Witt*, Freie Universität Berlin, 1958.

¹⁾ *M. Conrad* und *A. Zart*, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 2282 (1906).

²⁾ *J. U. Ammann*, Dissertation ETH Zürich (1952).

³⁾ *H. P. Kaufmann*, Z. angew. Chem. 40, 73 (1927).

⁴⁾ *W. H. Perkin*, J. Chem. Soc. [London] 83, 1251 (1903).

⁵⁾ *A. Michaelis*, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 3569 (1907).

⁶⁾ *A. W. Dox*, J. Am. Chem. Soc. 54, 3674 (1932).

b) Substituenten in 1,2,4-Stellung:

- 1,2-Diphenyl-4-äthyl-3,5-dioxo-pyrazolidin⁷⁾
- 1,2-Diphenyl-4-n-propyl-3,5-dioxo-pyrazolidin⁸⁾
- 1,2-Diphenyl-4-n-butyl-3,5-dioxo-pyrazolidin⁹⁾
- 1,2-Diphenyl-4-benzyl-3,5-dioxo-pyrazolidin¹⁰⁾

Die Darstellung der alkinyl-substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidine

Sowohl die in 2-Stellung als auch die in 4-Stellung alkinyl-substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidine wurden nach der folgenden Methode dargestellt:

Zu einer Lösung von Kaliumhydroxyd in absolutem Äthanol wurde das entsprechende dreifach substituierte 3,5-Dioxo-pyrazolidin und dann das Alkinyl-bromid hinzugefügt (Molverhältnis 1 : 1 : 1,5). Nach mehrtägigem Stehen im verschlossenen Gefäß bei Zimmertemperatur wurde vom ausgeschiedenen Kaliumbromid abfiltriert, der Alkohol verdampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mehrmals ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Auszüge wurden mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand mehrmals aus Ligroin umkristallisiert.

Die partielle Hydrierung der alkinyl-substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidin

Genau eingewogene Mengen der alkinyl-substituierten Verbindungen wurden in Methanol gelöst und mit Hilfe des Lindlar-Katalysators (verbleitem Pd-CaCO₃-Katalysator) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert bzw. aus Ligroin umkristallisiert.

Die vollständige Hydrierung der alkinyl-substituierten 3,5-Dioxo-pyrazolidin

Eingewogene Mengen der alkinyl-substituierten Verbindungen wurden in Methanol gelöst, mit Hilfe von Pd-CaCO₃-Katalysator hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet war und in der oben beschriebenen Weise aufgearbeitet.

⁷⁾ Geigy, Brit. Pat 646 597 (1950).

⁸⁾ Geigy, Schw. Pat. 269 983 (1950).

⁹⁾ Geigy, Schw. Pat 266 236, 267 222, 269 980 (1950).

¹⁰⁾ Geigy, Schw. Pat. 269 982, 269 986 (1950).

Prof. Dr. K. E. Schulte, Pharmazeutisches Institut der FU Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2—4.

PROBLEME DES ARZNEIBUCHES

Ergometrinhydrogenmaleinat und Ergotaminhydrogentartrat.

Vorschläge für einen Nachtrag zum DAB 6 bzw. das DAB 7

von Karl-Heinz Renneberg und Georg L. Szendey

Aus den Forschungslaboratorien der Dr. Schwarz Arzneimittelfabrik GmbH,
Monheim bei Düsseldorf

(Eingegangen am 20. März 1958)

Die früher offizinellen galenischen Mutterkornzubereitungen sind inzwischen, wegen der Instabilität ihres Alkaloidgehaltes und der damit verbundenen schwierigen Standardisierung, aus den meisten Arzneibüchern wieder gestrichen worden.