

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 446–453 (1978)

Joachim Knabe*) und Claus-Werner Brill**)

Chirale Pyrazolidindione, 1. Mitt.

Regioselektive Kondensation von Cyanessigestern mit Phenylhydrazin

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes.
(Eingegangen am 22. Juni 1977)

Die basische Kondensation disubstituierter Cyanessigester **1** mit Phenylhydrazin (**2**) verläuft nicht regiospezifisch sondern nur regioselektiv. Als Hauptprodukt entstehen die 5-Iminopyrazolidinone **3**, in untergeordneter Menge die 3-Iminoverbindungen **4**. Trotzdem können nach diesem Verfahren aus optisch aktiven Cyanessigestern optisch aktive Pyrazolidindione gewonnen werden, weil die Isomere **3** und **4** sich gut trennen lassen. Die Grenzen des Verfahrens werden aufgezeigt.

Chiral Pyrazolidinediones, I: Regioselective Condensation of Cyanoacetates with Phenylhydrazine

Basic condensation of disubstituted cyanoacetates **1** with phenylhydrazine (**2**) does not occur regiospecifically but regioselectively. The main products are the 5-iminopyrazolidinones **3**. The 3-imino compounds **4** arise in lower yields. Nevertheless this method is useful to synthesize optically active pyrazolidinediones from optically active cyanoacetates, since the isomers **3** and **4** can easily be separated. The limitations of this method are discussed.

Die Synthese optisch aktiver N-Alkylbarbiturate aus disubstituierten Cyanessigestern beruht darauf, daß die Kondensation mit N-Alkylharnstoffen streng gerichtet verläuft¹⁾ Es sollte untersucht werden, ob dies auch für die Kondensation disubstituierter Cyanessigester **1** mit Phenylhydrazin (**2**) zutrifft und ob es gelingt, auf diese Weise optisch aktive Pyrazolidindione **5** zu synthetisieren. Ein 4-disubstituiertes Iminopyrazolidinon, das 4,4-Diäthyl-5-imino-1-phenylpyrazolidinon, wurde auf diesem Wege erstmals von Conrad und Zart²⁾ hergestellt.

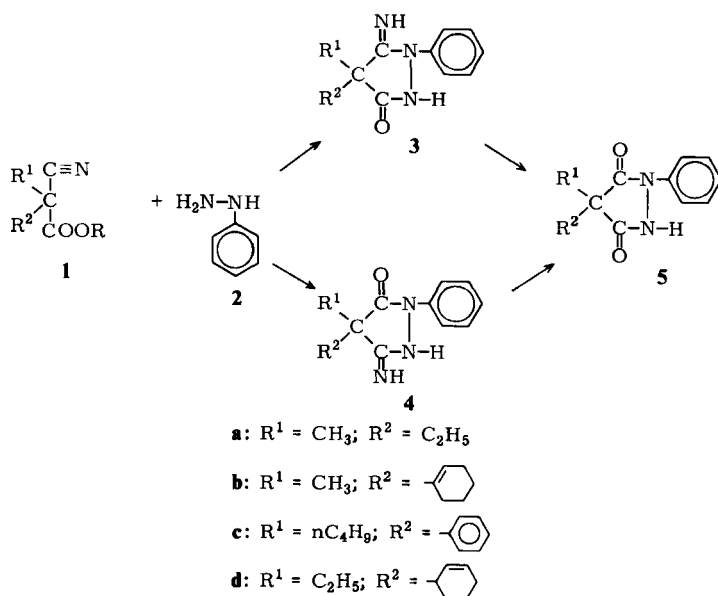
Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die basische Kondensation von **1** mit **2** regioselektiv, nicht aber regiospezifisch verläuft. Als Hauptprodukt werden die 5-Iminopyrazolidinone **3**, in untergeordneter Menge die 3-Iminopyrazolidinone **4** erhalten.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Horst Böhme zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Aus der Dissertation C.-W. Brill, Saarbrücken 1977.

1 J. Knabe und V. Gradmann, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 515 (1977); J. Knabe und D. Strauß, Angew. Chem. 80, 483 (1968), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 463 (1968).

2 M. Conrad und A. Zart, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 39, 2282 (1906).

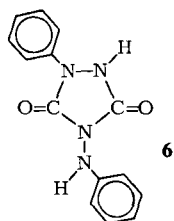


Daß es sich bei beiden Isomeren um Iminopyrazolidinone handelt, wurde durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie und durch Hydrolyse zum Pyrazolidindion 5 nachgewiesen. Ausgehend von den racemischen Estern 1 werden aus den beiden Isomeren 3 und 4 durch Hydrolyse identische Pyrazolidindione 5 erhalten. Geht man dagegen von optisch aktiven Estern 1 aus, so ergeben 3 und 4 bei der Hydrolyse die 5-Enantiomere. Obwohl die Kondensation von 1a mit 2 die 2 isomeren Iminopyrazolidinone 3a und 4a ergibt, konnten, ausgehend von R(−) 1a, auf diesem Wege R(+) 5a und S(−) 5a gewonnen werden, da die entstandenen Isomere R(+) 3a und R(−) 4a sich in ihren Eigenschaften stark unterscheiden. So löst sich ein Iminopyrazolidinon in Laugen, das andere nicht. Durch Synthese auf eindeutigem Wege³⁾ konnte gezeigt werden, daß 3a in Alkalien löslich ist, 4a dagegen nicht. Die Trennung der Isomere auf diesem Weg ist jedoch nicht erforderlich, da beide unter sehr unterschiedlichen Bedingungen zu den Pyrazolidindionen 5a hydrolysiert werden. 3a wird durch sehr verdünnte, 4a dagegen erst durch 35proz. Schwefelsäure in 5a überführt.

Das angeführte Syntheseverfahren ist jedoch nicht verallgemeinerungsfähig. Wenn nämlich der Cyanessigester räumlich anspruchsvollere Substituenten trägt, wie dies bei 1b–d der Fall ist, so nehmen die Ausbeuten an Iminopyrazolidinonen rapide ab. Eine Parallele dazu bieten erfolglose Syntheserversuche von 4,4-disubstituierten Pyra-

3 J. Knabe und C.-W. Brill, 2. Mitt., Arch. Pharm. (Weinheim), in Vorbereitung.

zolidindionen aus disubstituierten Malonestern mit größeren Substituenten⁴⁻⁷⁾. Aus den Reaktionsansätzen von **1b** und **1c** wurde eine in Laugen lösliche Verbindung isoliert, die im NMR-Spektrum keine Alkylprotonen zeigt und als 1-Phenyl-4-phenyl-amino-1,2,4-triazolidin-3,5-dion (**6**) identifiziert wurde. Die Bildung von **6** läßt sich leicht erklären.



Es ist bekannt, daß unter dem Einfluß von Natriumalkoholat einige Cyanessigester relativ leicht einer als „Esterspaltung“ bezeichneten Alkoholysereaktion unterliegen⁸⁻¹¹⁾. Dabei entsteht Kohlensäureester, der mit dem im Überschuß vorhandenen Phenylhydrazin zu **6** reagiert, wie durch direkte Synthese von **6** aus Phenylhydrazin und Diäthylcarbonat unter den Reaktionsbedingungen gezeigt werden konnte. Da der gebildete Kohlensäureester vom Phenylhydrazin abgefangen wird, kommt es nicht zu einer Rückbildung des Cyanessigesters im Sinne einer Esterkondensation, die bei optisch aktiven Estern zu einer partiellen Racemisierung führen würde.

Die Esterspaltung tritt nicht ein bei der Kondensation von **1a** und beim Versuch der Kondensation von **1d** mit **2**, woraus sich ableiten läßt, daß die Voraussetzung für den Eintritt der Spaltung eine Mesomeriestabilisierung des dabei gebildeten Carbanions ist. Nach 24stündiger Reaktionszeit wurde **3d** in nur 3proz. Ausbeute erhalten, 90 % des Ausgangsesters **1d** wurden zurückgewonnen. Dies zeigt, daß der drastische Rückgang der Ausbeuten bei der basischen Kondensation von **1b–1d** mit **2** auf einer sterischen Behinderung der Acylierung des Phenylhydrazins beruht. **1d** wurde durch Kondensation von 1,2-Dibromcyclohexan und Äthylcyanessigsäureäthylester mit Natriumäthylat synthetisiert

-
- 4 H. Ruhkopf, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 820 (1940).
 - 5 K.E. Schulte und J. Witt, Arch. Pharm. (Weinheim) 291, 404 (1958).
 - 6 A.M. Chaletzki, W.G. Pessin und Shun-sjan Den, J. Allg. Chem. 28, 2355 (1958); C. 1959, 15342.
 - 7 S.L. Mukerjee, P.R. Gupta, S.L. Laskar und S. Raymahasay, J. Indian Chem. Soc. 30, 481 (1953).
 - 8 H. Henecka in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, 4. Aufl. S. 617, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
 - 9 A.W. Dox und A. Thomas, J. Am. Chem. Soc. 45, 1811 (1923).
 - 10 A.C. Cope und S.M. McElvain, J. Am. Chem. Soc. 54, 4319 (1932).
 - 11 M.A. Phillips, Ind. Chem. 1945, 678.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen. Herrn Prof. Dr. H.J. Schneider und Herrn M. Schommer, Fachrichtung Organische Chemie der Universität des Saarlandes, sind wir für die Aufnahme der ^{13}C -NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

1. Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäureäthylester (1d)

Zu einer Lösung von 47,1 g (2,05 gAt) Na in 700 ml absol. Äthanol wurden 141 g (1 mol) Äthylcyanessigester gegeben und die Mischung zum Sieden erhitzt. Man tropfte unter Rühren und N_2 -Begasung 242 g (1 mol) frisch destilliertes 1,2-Dibromcyclohexan zu und erhitzte die Lösung 11 h unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgte analog¹²). Ausb. 140 g (63,3 % d. Th.), Sdp. $_{0,3}103^\circ$, $n_D^{20} = 1,4740$. Der qualitativ-elementaranalytische Halogenachweis verlief negativ. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (221,3) Ber.: C 70,6 H 8,65 N 6,3 Gef.: C 70,4 H 8,60 N 6,4.

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 2,4–1,4 (m; 8 H $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$, Ring- CH_2), 1,0 (t; 3 H $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$), 2,65 (m; 1 H aliphät. Ring-CH), 6,1–5,15 (m; 2 H olef.), 4,25 (q; 2 H O- CH_2), 1,25 (t; 3 H O- CH_2-CH_3).

2. Synthese der Iminopyrazolidinone

Allgemeines Syntheseverfahren:

1 Mol des disubstituierten Cyanessigesters und 1 Mol Phenylhydrazin werden in 400 ml absol. Methanol gelöst und unter Ausschluß von Feuchtigkeit und Kohlendioxid zum Sieden erhitzt; dazu tropft man möglichst langsam 1,3 Mol Natriummethylatlösung (aus 30 g Na und 600 ml absol. Methanol).

Variante A: Man erhitzt die Lösung unter Rückfluß bis die Reaktion beendet ist und engt zur Trockene ein.

Variante B: Man erhitzt die Mischung unter Abdestillieren des Methanols und erhält einen sich intensiv gelb färbenden Rückstand.

Der Rückstand wird in Wasser gelöst; man filtriert von kleinen Mengen des in Natronlauge unlöslichen 4,4-disubstituierten 1-Phenyl-3-imino-5-pyrazolidinons 4 ab und schüttelt die wäßrige Lösung mehrmals mit CHCl_3 aus. – Organische Phase 1 –.

Man säuert mit Schwefelsäure an, schüttelt nochmals mit Chloroform aus – Organische Phase 2 – und neutralisiert die Lösung mit Natronlauge oder Natriumhydrogencarbonat. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit heißem Alkohol extrahiert und der Alkohol abgezogen. Das schwach bräunlich gefärbte 4,4-disubstituierte 1-Phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon 3 wird mit Aceton/Chloroform zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen filtriert. Die Kristalle werden 24 h bei 70° über P_2O_5 getrocknet.

Zur Charakterisierung der Verbindung 3 wird eine Probe aus Wasser/Aceton oder Methanol/Aceton umkristallisiert.

12 Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum, 11. Aufl., S. 536, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1972.

2.1. *Racem. 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon (3a) und 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3-imino-5-pyrazolidinon (4a)*

Ansatz 10,9 g Äthyl-methyl-cyanessigsäureäthylester (1a), hergestellt nach¹³). 3a: Ausb. 11,4 g (74,7 % d. Th.), Schmp. 234°–236° (Wasser/Aceton).

C₁₂H₁₅N₃O (217,27) Ber.: C 66,3 H 6,96 N 19,3 Gef.: C 66,3 H 7,06 N 19,4 Mol.-Masse 217 (ms).

¹H-NMR(DDMSO): δ (ppm) = 1,16 (s; 3 H C–CH₃), 1,9–1,3 (breit; 2 H H₃C–CH₂), 0,68 (t; 3 H H₃C–CH₂), 7,45 (s; 5 H arom.), ca. 10–5 (2 NH, extrem breit). – MS (70 eV): m/e = 217 (94 % M⁺), 202 (4 %), 189 (99 %), 107 (100 %), 77 (81 %); metastabile Ionen m* = 188 (217 → 202), 165 (217 → 189); DADI-Methode¹⁴) m/e = 217 → 189, 217 → 107; Hochauflösung (peak-matching): Gef.: 189,09097 Ber. (C₁₀H₁₁N₃O): 189,09020, Gef.: 107,06046 Ber. (C₆H₇N₂): 107,06092; Interpretation: m/e = 202 (M⁺–CH₃), 189 (M⁺–C₂H₄; McLafferty-Umlagerung), 107 (C₆H₅N₂H₂), 77 (C₆H₅).

4a: Ausb. 1,1 g (7,2 % d. Th.), Schmp. 137°–138° (Äthanol/Wasser).

C₁₂H₁₅N₃O (217,27) Ber.: C 66,3 H 6,96 N 19,3 Gef.: C 66,5 H 6,87 N 19,3 Mol.-Masse 217 (ms).

¹³C-NMR(DDMSO/Dioxan): δ (ppm) = 20,7 (q; 1C a), 51,9 (s; 1C b), 30,8 (t; 1C c), 8,7 (q; 1C d), 173,3 und 163,1 (2s; 2C e u. f), 138,9 (s; 1C g), 117,9 (d; 2C h), 128,4 (d; 2C i), 123,3 (d; 1C j). – ¹H-NMR(Polysol-D): δ (ppm) = 1,26 (s; 3H a), 1,76 (q; 2H c), 0,72 (t; 3H d), 6,9–8,1 (m; 5H h–j), 5,7 (s; 2H k u. l). – IR-Daten(KBr): 3350 u. 3185 (NH), 1685 cm⁻¹(C=O); aus CH₃OD/D₂O umkristallisiert: 2540 u. 2360 cm⁻¹(ND).

2.2. *R-(+)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon [R-(+)-(3a)] und R-(-)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3-imino-5-pyrazolidinon [R-(-)-(4a)]*

Ansatz 6,8 g (48,2 mmol) R-(-)-Äthyl-methyl-cyanessigsäuremethylester, [α]_D²² = –1,43° (c = 4,4), hergestellt nach¹³).

R-(+)-3a: Ausb. 7,5 g (71,6 % d. Th.), Schmp. 226° (Wasser/Aceton).

C₁₂H₁₅N₃O (217,27) Ber.: C 66,3 H 6,96 N 19,3 Gef.: C 66,6 H 6,95 N 19,3 [α]_D²² = +11,8° (c = 3,17).

R-(-)-4a: Ausb. 0,86 g (8,2 % d. Th.); Schmp. 137°–138° (Äthanol/Wasser). [α]_D²⁰ = –55,5° (c = 2,25).

2.3. *S-(-)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon [S-(-)-(3a)]*

Ansatz 15,6 g (111 mmol) S-(-)-Äthyl-methyl-cyanessigsäuremethylester [α]_D²³ = +1,4° (c = 4,4). Ausb. 16,9 g (70,4 % d. Th.), Schmp. 224°–226° (Wasser/Aceton). [α]_D²² = –11,4° (c = 3,18).

13 J. Knabe und N. Franz, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 173 (1976).

14 U.P. Schlunegger, Angew. Chem. 87, 731 (1975).

2.4. 4-(1'-Cyclohexenyl)-4-methyl-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon (3b) und 1-Phenyl-4-(phenylamino)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion (6)

Synthesen: Varianten A und B; Reaktionstemp. 50°–180°; Reaktionszeiten 6 h–50 h. 3b konnte nur in geringer Menge erhalten werden. Auf eine Reinigung des Rohproduktes wurde daher verzichtet und die Identität von 3b durch dc-Vergleich mit einer authentischen Probe (nach³) hergestellt) nachgewiesen. Beide Substanzen besaßen den gleichen RF-Wert und gleiche UV-Spektren*. 6: Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fielen schwach bräunlich gefärbte Kristalle aus, die mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen wurden.

Schmp. 268°–269°, Lit.¹⁵ Schmp. 266°–267°. C₁₄H₁₂N₄O₂ (268,3) Ber.: C 62,7 H 4,51 N 20,9 Gef.: C 62,6 H 4,53 N 21,0 Mol.-Masse 268 (ms).

¹H-NMR (DDMSO): δ (ppm) = 7,8–6,6 (m; 10 H arom.), 11,3 u. 8,7 (2s; 2 H NH). – IR (KBr): 3280 u. 3005 (NH), 1760 u. 1685 cm⁻¹ (C=O).

1-Phenyl-4-(phenylamino)-1,2,4-triazolidin-3,5-dion (6)

Eine alkoholische Natriumalkoholatlösung aus 3 g (130,5 mg At) Na und 50 ml absol. Äthanol wurde mit 10,8 g (100 mmol) frisch destilliertem 2 unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man tropfte langsam 11,8 g (100 mmol) Kohlensäurediäthylester zu. Nach 36 h wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt; die beim Ansäuern der wäßrigen Phase ausfallenden Kristalle wurden mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 4,1 g (30,4 % d. Th.). Identisch mit dem oben beschriebenen Produkt 6 (Mischschmp., NMR, DC).

2.5. 4-n-Butyl-1,4-diphenyl-5-imino-3-pyrazolidinon (3c) und Nebenprodukte

Variante A; Reaktionszeit 36 h; Ansatz 5,0 g (20,4 mmol) n-Butyl-phenyl-cyanessigsäureäthylester (1c); Isolierung und Identifizierung von 3c und 6 analog 2.4. In der Organischen Phase 1 fielen 1,2 g (35,4 % d. Th.) 2-Phenylhydrazincarbon säuremethylester an. Dieser Ester ist eine Vorstufe des cyclischen Kondensationsproduktes 6. Schmp. 116°; Lit.¹⁶ Schmp. 113°.

C₈H₁₀N₂O₂ (166,18) Ber.: C 57,8 H 6,07 N 16,9 Gef.: C 58,2 H 6,11 N 16,9 Mol.-Masse 166 (ms).

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 7,4–6,5 (m; 5H arom.), 8,05 u. ca. 7 (2s; 2H NH), 3,56 (s; 3H CH₃). – IR (KBr): 3390 u. 3230 (NH), 1720 cm⁻¹ (C=O).

2.6. 4-Äthyl-4-(2'-cyclohexenyl)-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon (3d) und Nebenprodukte

Ansätze jeweils 11 g (49,7 mmol) Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäureäthylester (1d). Ausb.: 1. Versuch (Variante A, Reaktionszeit 22 h): 3,2 g (31,1 % d. Th.) Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäuremethylester, 5,5 g (57,2 % d. Th.) Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäure, 0,45 g (3,2 % d. Th.) Iminopyrazolidinon 3d. 2. Versuch (Variante B, Reaktionstemp. 125°, Reaktionszeit 4–5 Tage): 2,8 g (19,9 % d. Th.) Iminopyrazolidinon 3d. 3. Versuch (Variante B, Reaktionstemp. 160°, Reaktionszeit 5–6 Tage): 1,9 g (13,5 % d. Th.) Iminopyrazolidinon 3d.

* Die UV-Spektren wurden auf dem Chromatogramm-Spektralphotometer Zeiss KM3 aufgenommen.

15 J.A. Lenoir und B.L. Johnson, Tetrahedron Lett. 51, 5123 (1973).

16 H.J. Timpe und H.G.O. Becker, J. Prakt. Chem. 314, 325 (1972).

1. Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäuremethylester fällt in der Organischen Phase 1 an, wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch identifiziert und grob quantitativ bestimmt.

2. Äthyl-(2'-cyclohexenyl)-cyanessigsäure

fällt in der Organischen Phase 2 an, wurde aus Natriumhydrogencarbonatlösung umgefällt und aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Schmp. 101° .

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,25) Ber.: C 68,4 H 7,82 N 7,2 Gef.: C 68,4 H 7,81 N 6,9.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 2,4–1,3 (m; 8H CH_3 – CH_2 , Ring- CH_2), 1,09 (t; 3H CH_3), 6,2–5,2 (m; 2H olefin.), 2,71 (m; 1H aliph. CH), 11,18 (s; 1H COOH). – IR (KBr): 2940 (OH), 2255 (CN), 1693 cm^{-1} (C=O).

3. 4-Äthyl-4-(2'-cyclohexenyl)-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon (3d)

Schmp. 193° (Wasser/Aceton).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (283,4) Ber.: C 72,1 H 7,47 N 14,8 Gef.: C 71,9 H 7,43 N 14,8.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) = 3,0–1,3 (breit; 9H CH_3 – CH_2 , aliph. Ringprotonen), 0,92 (t; 3H H_3C), 5,77 (m; 2H olefin.), 4,91 (s; 2H NH-Austausch gegen CD_3OD), 7,50 (s; 5H arom.).

3. Verseifung der Iminopyrazolidinone

3.1. Racem. 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion (5a)

a) Aus dem 5-Imino-3-pyrazolidinon 3a

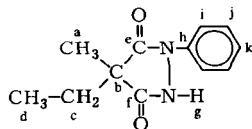
12,0 g (55,2 mmol) 3a wurden in 280 ml 1 proz. Schwefelsäure gelöst und 30 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen weiße Kristalle. Ausb. 10,9 g (90,4 % d. Th.); Schmp. 103° – 104° (Äthanol/Wasser).

b) Aus dem 3-Imino-5-pyrazolidinon 4a

7,0 g (32,2 mmol) 4a wurden in 50 ml 35 proz. Schwefelsäure gelöst und so lange auf 90° erwärmt (2–3 Tage), bis da kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar war. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde angesäuert und das Öl in Äther aufgenommen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Äthers wurde der Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 4,7 g (66,9 % d. Th.). Schmp. 103° – 104° (Äthanol/Wasser); Sdp._{0,07} ca. 135° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,26) Ber.: C 66,0 H 6,47 N 12,8 Gef.: C 66,2 H 6,53 N 12,5.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 /Frigen 11; $\{^1\text{H}\}$ -breitband- und off-res.-entkoppelt): δ (ppm) = 19,95 (q; 1C a), 50,63 (s; 1C b), 29,57 (t; 1C c), 9,03 (q; 1C d), 170,6 u. 175,7 (2s; 2C e u. f), 135,78 (s; 1C h), 118,94 (d; 2C i), 129,28 (d; 2C j), 125,83 (d; 1C k). – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ (ppm) = 1,40 (s; 3H a), 1,88 (q; 2H c), 0,95 (t; 3H d), 7,9–7,0 (m; 5H i–k), 11,1 (s; 1H g). – IR (KBr): 3100 (NH), 1740 u. 1675 cm^{-1} (C=O).



3.2. S-(+)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion [S-(+)-(5a)]

Synthese analog 3.1.; Ansatz 8,3 g (38,2 mmol) R-(+)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-5-imino-3-pyrazolidinon [R-(+)-(3a)], $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11,8^\circ$. Ausb. 7,3 g (87,6 % d. Th.), Schmp. 101° (Äthanol/Wasser).

$C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218,26) Ber.: C 66,0 H 6,47 N 12,8 Gef.: C 66,0 H 6,44 N 12,8. $[\alpha]_D^{23} = +36,2^\circ$ ($c = 2,27$).

3.3. R-(-)-4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion [R-(-)-(5a)]

Synthesen analog 3.1.;

a) Aus dem 5-Imino-3-pyrazolidinon S-(-)-3a:

Ansatz 13,3 g (61,2 mmol) S-(-)-3a; Ausb. 12,1 g (90,6 % d. Th.).

b) Aus dem 3-Imino-5-pyrazolidinon R-(-)-4a:

Ansatz 2,3 g (10,6 mmol) R-(-)-4a; Ausb. 1,5 g (64,9 % d. Th.). Schmp. 101° (Äthanol/Wasser); $[\alpha]_D^{22} = -35,1^\circ$ ($c = 2,2$). IR(KBr): 3110(NH), 1745 u. 1680 cm^{-1} (C=O).

Elementaranalysen: Fachrichtung Organische und Instrumentelle Analytik der Universität des Saarlandes. *Schmp.:* Kofler-Heiztisch-Mikroskop sowie Mettler FP 1. *Spez. Drehung:* LEP A 2, Carl Zeiss, in absol. Äthanol. *IR-Spektren:* Beckmann IR 20 A. *1H -NMR-Spektren:* R 24, Hitachi-Perkin-Elmer. *^{13}C -NMR-Spektren:* Bruker HX 90 und Bruker WH 90. *MS:* CH 7 Varian MAT.

Anschrift: Prof. Dr. J. Knabe, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken.

[Ph 876]

Kurzmitteilungen

Karl-Artur Kovar^{*)} und Renate Weber¹⁾

Zur Anfärbung von Benzylpenicillin mit rauchender Salpetersäure

Bei früheren Untersuchungen zur Spezifität der *Vitali-Morin*-Reaktion²⁾ fiel unter anderem auf, daß sich Benzylpenicillin und Phenoxymethylpenicillin nach der Behandlung mit rauchender Salpetersäure in acetonger Lösung auf Zugabe von äthanol. KOH anfärben lassen. Das Nitrierungsergebnis und damit auch die Farbgebung von Benzylpenicillin hängen im wesentlichen von der Menge und der Dichte der verwendeten rauchenden Salpetersäure ab. So wird mit 0,5 ml rauchender Salpetersäure der Dichte 1,52 nach Aufnahme des erkalteten Rückstandes in Aceton mit äthanol. KOH eine dunkelgrüne, mit 2–3 Tropfen derselben rauchenden Salpetersäure eine intensiv rosa-rote³⁾ und mit 0,5 ml einer rauchenden Salpetersäure der Dichte $\leq 1,5$ eine braune

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Horst Böhme zum 70. Geburtstag gewidmet.

1 Aus der Dissertation Renate Weber, Tübingen 1977, Fachbereich Pharmazie.

2 K.-A. Kovar, Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 1509 (1970).

3 N. Nowikowa, Aptechn. Delo 9, 19 (1960); ref. in Pharm. Zentralhalle Dtschl. 100, 533 (1961).