

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 577–582 (1980)

## Chirale Pyrazolidindione, 4. Mitt.<sup>1)</sup>

### Synthese und Konfiguration von optisch aktiven Pyrazolidindionen

Joachim Knabe<sup>\*)\*\*)</sup> und Wolfgang Wunn<sup>2)</sup>

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 6600 Saarbrücken

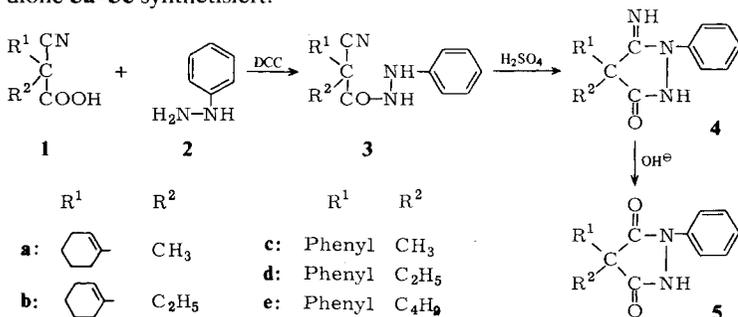
Eingegangen am 1. August 1979

Die Racemate und die Enantiomere der 1-Phenylpyrazolidindione **5a–5e** werden mit Hilfe der Dicyclohexylcarbodiimidmethode synthetisiert. Ihre Konfiguration und die der Zwischenprodukte wird abgeleitet.

#### Chiral Pyrazolidinediones, IV: Synthesis and Configuration of Optically Active Pyrazolidinediones

The racemates and the enantiomers of the 1-phenylpyrazolidinediones **5a–5e** are synthesized by the dicyclohexylcarbodiimide method. Their configurations and the configurations of the intermediates are determined.

In Anlehnung an ein vor einiger Zeit in unserem Arbeitskreis ausgearbeitetes Syntheseverfahren<sup>3)</sup> wurden die Racemate und die Enantiomere der 1-Phenylpyrazolidindione **5a–5e** synthetisiert.



<sup>\*\*) Harry Auterhoff in freundschaftlicher Verbundenheit zum 65. Geburtstag gewidmet.</sup>

Da die Kondensation der Cyanessigsäuren **1** mit Phenylhydrazin (**2**) gerichtet erfolgt, kann die Konfiguration der Pyrazolidindione **5** und der Zwischenprodukte **3** und **4** aus der Konfiguration der Cyanessigsäuren, die bekannt ist, abgeleitet werden. Aus den *S*(+)-Cyanessigsäuren **1a–1e** werden die *S*(+)-Phenylhydrazide **3a–3e** erhalten. Hieraus entstehen die *S*(-)-Iminopyrazolidinone **4a–4e**, die bei der Hydrolyse die *R*(-)-Pyrazolidindione **5a–5e** ergeben. Die Iminopyrazolidinone **4** ließen sich im Gegensatz zu den entsprechenden 6-Imino-1-methylbarbitursäuren mit verdünnten Mineralsäuren gar nicht oder nur sehr schwer hydrolysieren. Dagegen lieferte die Hydrolyse mit verdünnter Natronlauge<sup>4)</sup> die racemischen und die optisch aktiven Pyrazolidindione **5a–5e** in teils guten, teils mäßigen Ausbeuten.

### Pharmakologische Untersuchungen\*)

Der Einfluß der Hydrazide **3a–3e** und der Pyrazolidindione **5a–5e** sowie der Enantiomere von **5a** und **5e** auf die Spaltung von Rinderalbumin und verschiedener synthetischer Substrate durch Trypsin und Chymotrypsin wurde *in vitro* untersucht.

Die Hydrazide **3a–3d** bewirkten eine konzentrationsabhängige Steigerung der Spaltung von *N*- $\alpha$ -Benzoyl-D,L-arginin-*p*-nitroanilid-HCl (BAPA) durch Trypsin. Die Pyrazolidindione **5a–5e**, *R*(-)**5a** und die Enantiomere von **5e** zeigten eine konzentrationsabhängige Hemmung der Spaltung von Glutaryl-L-phenylalanin-*p*-nitroanilid (GLUPHEPA) durch Chymotrypsin. Einen konzentrationsabhängigen Anstieg der Spaltung von L-Lysin-*p*-nitroanilid durch Trypsin bewirkten die Hydrazide **3a–3e**. Die Spaltung von Rinderalbumin wurde von allen untersuchten Substanzen, außer **3c** und **3d**, konzentrationsabhängig gehemmt.

Die Prüfung der Racemate und der Enantiomere der Pyrazolidindione **5a** und **5e** auf antiphlogistische Wirkung *in vivo* (Carrageenin-Ödem-Test bei der Ratte) ergab im Vergleich mit Phenylbutazon<sup>5)</sup> nur eine schwache Wirksamkeit.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen. Der Stiftung Volkswagenwerk danken wir für die Bereitstellung eines ORD/CD-Gerätes JASCO J-20, Japan Spectroscopic Co. Ltd.

### Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl. <sup>6)</sup>

#### *Racem. und optisch aktive Cyanessigsäure-(N'-phenylhydrazide) 3a–3e*

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von 0,1 mol disubst. Cyanessigsäure **1** und 0,1 mol frisch dest. **2** in 75 ml absol. THF wurde unter Rühren im Eisbad eine Lösung von 0,1 mol DCC in 30 ml absol. THF langsam zutropft.

<sup>4)</sup> Die pharmakologischen Untersuchungen wurden im Pharmakologischen Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Leitung von Prof. Dr. K. Mörsdorf durchgeführt. Wir danken Herrn Prof. Dr. Mörsdorf für die Untersuchungen und für die Überlassung der Ergebnisse.

Nach 3 d Stehen im Kühlschrank wurde nach Abfiltrieren des Niederschlags die Lösung i. Vak. eingengt. Dabei kristallisierten die racem. Produkte. Sie wurden aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Die optisch aktiven Hydrazide **3** kristallisierten nicht, sie wurden als Rohprodukte weiterverarbeitet.

**Tab. 1:** Disubstituierte Cyanessigsäure-(*N'*-phenylhydrazide) **3**

Verbdg.	Ansatz mmol/Säure	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Ber.: Gef.:	C (spezif. Drehung, Ethanol)	H	N
<i>S</i> (+) <b>3a</b>	73/(+) <b>1a</b>	87	Rohprodukt		$[\alpha]_D^{21} = \text{ca. } +32^\circ$		*)
<i>R</i> (-) <b>3a</b>	73/(-) <b>1a</b>	100	Rohprodukt				
<b>3b</b>	109/ <b>1b</b>	77	123	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (283,4)	72,1 72,0	7,47 7,61	14,8 14,5
<i>S</i> (+) <b>3b</b>	36/(+) <b>1b</b>	88	Rohprodukt		$[\alpha]_D^{21} = \text{ca. } +48,5^\circ$		
<i>R</i> (-) <b>3b</b>	50/(-) <b>1b</b>	89	Rohprodukt				
<b>3c</b>	63/ <b>1c</b>	80	127	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (265,3)	72,4 72,7	5,70 5,65	15,8 15,6
<i>S</i> (+) <b>3c</b>	39/(+) <b>1c</b>	92	Rohprodukt		$[\alpha]_D^{22} = \text{ca. } +7,5^\circ$		
<i>R</i> (-) <b>3c</b>	49/(-) <b>1c</b>	87	Rohprodukt				
<b>3d</b>	58/ <b>1d</b>	89	121	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O (279,3)	73,1 73,3	6,13 6,17	15,0 15,1
<i>S</i> (+) <b>3d</b>	37/(+) <b>1d</b>	92	Rohprodukt		$[\alpha]_D^{22} = \text{ca. } +15^\circ$		
<i>R</i> (-) <b>3d</b>	49/(-) <b>1d</b>	89	Rohprodukt				
<i>S</i> (+) <b>3e</b>	28/(+) <b>1e</b>	94	Rohprodukt		$[\alpha]_D^{23} = \text{ca. } +19^\circ$		*)
<i>R</i> (-) <b>3e</b>	28/(-) <b>1e</b>	94	Rohprodukt				

\*) Racemat, vgl.<sup>3)</sup>

In den IR-Spektren liegen die Banden für NH zwischen 3340–3295 cm<sup>-1</sup>, für die C≡N-Gruppierung zwischen 2260–2230 cm<sup>-1</sup> und für die CO-Gruppe zwischen 1710–1680 cm<sup>-1</sup>. Die NMR-Spektren stimmen mit der Struktur **3** überein.

#### Racem. und optisch aktive Iminopyrazolidinone **4**

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol Phenylhydrazid **3** wurde in 200 ml Aceton gelöst, die Lösung mit 0,1 mol conc. Schwefelsäure versetzt und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieb ein Öl zurück, das in 250 ml Wasser gelöst und mit CHCl<sub>3</sub> und Ether extrahiert wurde. Anschließend wurde mit NaOH und

NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit heißem Ethanol extrahiert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand nach Extraktion mit Aceton aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

**Tab. 2:** 4,4-Disubstituierte 5-Imino-1-phenyl-3-pyrazolidinone **4**

Verbdg.	Ansatz mmol/ Hydrazide	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Ber.: Gef.:	C	H	N
<i>R</i> (+) <b>4a</b>	74/(-) <b>3a</b>	75	214–215	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O (269,4)	71,4 71,3	7,11 7,26	15,6 15,7 *)
<i>S</i> (-) <b>4a</b>	63/(+) <b>3a</b>	75	215–216		71,1	7,26	15,4
<b>4b</b>	78/ <b>3b</b>	93	200–201	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (283,4)	72,1 72,1	7,47 7,56	14,8 14,6
<i>R</i> (+) <b>4b</b>	45/(-) <b>3b</b>	91	202		72,2	7,37	14,9
<i>S</i> (-) <b>4b</b>	32/(+) <b>3b</b>	92	201–202		71,8	7,30	15,1
<b>4c</b>	48/ <b>3c</b>	92	228	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (265,3)	72,4 72,1	5,70 5,78	15,8 15,5
<i>R</i> (+) <b>4c</b>	42/(-) <b>3c</b>	84	234–235		72,5	5,85	15,5
<i>S</i> (-) <b>4c</b>	35/(+) <b>3c</b>	86	233–234		72,6	5,70	16,1
<b>4d</b>	48/ <b>3d</b>	91	203–204	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O (279,3)	73,1 73,1	6,13 6,00	15,0 15,2
<i>R</i> (+) <b>4d</b>	44/(-) <b>3d</b>	91	217–218		73,3	6,11	14,7
<i>S</i> (-) <b>4d</b>	34/(+) <b>3d</b>	88	218		73,4	6,17	15,3
<i>R</i> (+) <b>4e</b>	26/(-) <b>3e</b>	59	207	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O (307,4)	74,2 74,2	6,89 6,94	13,7 13,6 *)
<i>S</i> (-) <b>4e</b>	26/(+) <b>3e</b>	64	207–208		73,9	7,00	13,4

\*) Racemat, vgl. <sup>3)</sup>

In den IR-Spektren liegen die Banden für NH zwischen 3450–3420 und bei 3080–2900 cm<sup>-1</sup>, die Banden für die C=O-Gruppe zwischen 1700–1665 cm<sup>-1</sup> und für die C=N-Gruppierung zwischen 1640–1625 cm<sup>-1</sup>. Die NMR-Spektren stimmen mit der Struktur **4** überein.

#### Racem. und optisch aktive Pyrazolidindione **5**

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0,1 mol Iminopyrazolidinon **4** wurde mit 200 ml 5proz. Natronlauge unter dc Kontrolle n Std. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das NH<sub>3</sub> i. Wasserstrahlvak. entfernt und die Lösung mit

$\text{CHCl}_3$  und Ether ausgeschüttelt und mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert. Das abgeschiedene **5** wurde aus Ether/Petrolether umkristallisiert. Die **5b**-Enantiomere fielen ölig an, nach Destillation im Kugelrohr trat Erstarrung ein.

**Tab. 3:** 4,4-Disubstituierte 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindione **5**

Verbdg.	Ansatz mmol	n	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Ber.: Gef.:	C	H	N
<b>5a</b>	43	27	90	148 <sup>*)</sup>	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (270,3)	71,1 70,9	6,71 6,63	10,4 10,2
<i>S</i> (+) <b>5a</b>	52	27	80	112–113		71,4	6,64	10,1
<i>R</i> (-) <b>5a</b>	41	27	92	113		71,4	6,65	10,1
<b>5b</b>	64	35	47	107–108	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (284,4)	71,8 71,7	7,09 6,99	9,9 9,7
<i>S</i> (+) <b>5b</b>	38	35	37	Harz		72,0	7,11	9,6
<i>R</i> (-) <b>5b</b>	26	35	37	Harz		71,5	6,97	9,6
<b>5c</b>	42	23	69	171–172	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266,3)	72,2 72,4	5,30 5,34	10,5 10,2
<i>S</i> (+) <b>5c</b>	30	23	31	108–109		72,5	5,31	10,5
<i>R</i> (-) <b>5c</b>	26	23	32	110		72,3	5,40	10,4
<b>5d</b>	36	29	77	172	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (280,3)	72,8 73,0	5,75 5,75	10,0 10,0
<i>S</i> (+) <b>5d</b>	37	29	56	98		72,9	5,86	9,8
<i>R</i> (-) <b>5d</b>	28	29	64	97–98		73,2	5,58	9,9
<b>5e</b>	34	28	63	108 <sup>**)</sup>	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (308,4)	74,0 73,8	6,54 6,44	9,1 9,0
<i>S</i> (+) <b>5e</b>	13	28	58	90		74,1	6,63	9,0
<i>R</i> (-) <b>5e</b>	14	28	61	88–89		73,9	6,39	8,8

<sup>\*)</sup> Lit.<sup>3)</sup>: 147° <sup>\*\*)</sup> Lit.<sup>3)</sup>: 104–105°

In den IR-Spektren liegen die Banden für die NH-Gruppierung zwischen 3220–3050  $\text{cm}^{-1}$  und für die C=O-Gruppen zwischen 1765–1735 und 1695–1670  $\text{cm}^{-1}$ . Die NMR-Spektren stimmen mit der Struktur **5** überein.

**Tab. 4:** Spezifische Drehungen der Iminopyrazolidinone **4** und der Pyrazolidindione **5** in Ethanol

Verbdg.	$[\alpha]_D^{20}$	X	c	Verbdg.	$[\alpha]_D^{20}$	X	c
R(+) <b>4a</b>	+35,6	20	1,125	S(+) <b>5a</b>	+41,5	20	1,732
S(-) <b>4a</b>	-34,7	21	1,068	R(-) <b>5a</b>	-41,2	20	2,069
R(+) <b>4b</b>	+30,8	20	1,376	S(+) <b>5b</b>	+24,8	20	0,781
S(-) <b>4b</b>	-31,4	20	1,582	R(-) <b>5b</b>	-24,3	21	0,731
R(+) <b>4c</b>	+109,0*	22	0,731	S(+) <b>5c</b>	+76,9	21	0,993
S(-) <b>4c</b>	-109,7*	21	0,832	R(-) <b>5c</b>	-78,8	23	0,459
R(+) <b>4d</b>	+84,8	20	1,451	S(+) <b>5d</b>	+49,9	20	1,403
S(-) <b>4d</b>	-85,2	21	1,215	R(-) <b>5d</b>	-50,5	21	1,127
R(+) <b>4e</b>	+91,5	22	1,776	S(+) <b>5e</b>	+40,5	20	1,973
S(-) <b>4e</b>	-92,3	21	1,374	R(-) <b>5e</b>	-39,7	21	1,850

\*) in 0,1N-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Die Drehungen wurden im lichtelektrischen Präzisionspolarimeter LEP A2, Carl Zeiss, gemessen.

**Literatur**

3. Mitt.: J. Knabe und C.-W. Brill, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 744 (1978).
- Aus der Dissertation W. Wunn, Saarbrücken 1979.
- J. Knabe und C.-W. Brill, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 595 (1978).
- P. E. Gagnon, J. L. Boivin und P. A. Boivin, Canad. J. Res. **28B**, 720 (1950).
- K. Mörsdorf und G. Wolf, Arzneim. Forsch. **22**, 2105 (1972).
- J. Knabe und C.-W. Brill, Arch. Pharm. (Weinheim) **311**, 446 (1978).

[Ph 147]

Arch Pharm. (Weinheim) **313**, 582–587 (1980)**Zur Entstehung von Pyrrolo[2,3-f]indolen bei der Nenitzescu-Reaktion**

Uwe Kuckländer\* und Edoho John Edoho

Institut für Pharmazie der Philipps-Universität Marburg, Marbacher Weg 6, 3550 Marburg/Lahn  
Eingegangen am 17. September 1979

Die Addition des Enamins **5** an das cyclische Chinon-Halbaminol **2** führt unter neutralen Bedingungen zum Reaktionsprodukt **6a**, das bei der SC zum Keton **6b** hydrolysiert. Die Synthese des Pyrrolo[2,3-f]indols<sup>1)</sup> gelingt durch Umsetzung des Enamins **5** mit dem Aminovinylchinon-Derivat **7**. Der Reaktionsverlauf wird diskutiert.

0365-6233/80/0707-582 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980