

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 744–748 (1978)

Joachim Knabe und Claus-Werner Brill*)

Chirale Pyrazolidindione, 3. Mitt.¹⁾

4-Äthyl-2,4-dimethyl-1-phenyl-pyrazolidindion

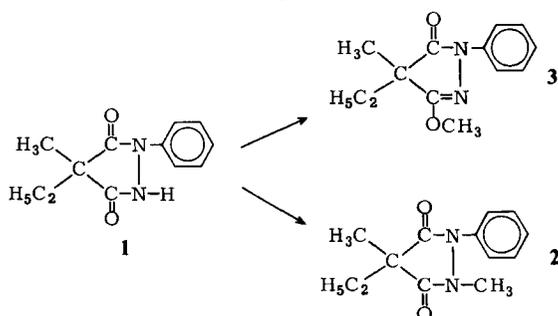
Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes
(Eingegangen am 12. September 1977)

Bei der Methylierung von 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-pyrazolidindion (1) werden in Abhängigkeit von Methylierungsmittel und der Methodik unterschiedliche Gemische der am Stickstoff und am Sauerstoff methylierten Derivate 2 und 3 erhalten. Zur Trennung der Isomere wird deren unterschiedliche Alkalistabilität ausgenutzt.

Chiral Pyrazolidinediones, III: 4-Ethyl-2,4-dimethyl-1-phenylpyrazolidinedione

On methylation of 4-ethyl-4-methyl-1-phenylpyrazolidinedione (1) different mixtures of *N*- and *O*-methylated products 2 and 3 are obtained, depending of the methylating agent and the reaction conditions. The separation of the isomers is possible due to differences in their stability towards alkali.

Die Alkylierung und Alkinylierung 4,4-disubstituierter 1-Phenyl-3,5-pyrazolidindione gelingt durch Umsetzung mit Alkyl- bzw. Alkinyhalogeniden in alkoholischer Kalilauge²⁻⁴⁾. Bei der Methylierung von 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion (1) nach²⁾ wurde neben 4-Äthyl-2,4-dimethyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindion (2) in kleinen Mengen auch der isomere Lactimäther 3 erhalten³⁾. Die Absorption einer C=N-Valenzschwingung bei 1635 cm⁻¹ im IR-Spektrum erwies sich als wichtiges Indiz für die Strukturzuordnung der Isomere.



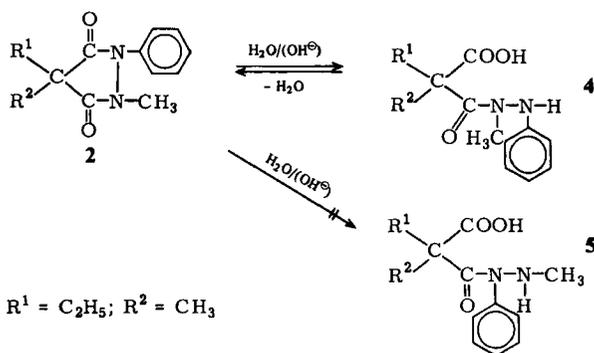
* Aus der Dissertation C.-W. Brill, Saarbrücken 1977.

1 2. Mitt.: J. Knabe und C.-W. Brill, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 595 (1978).

2 J. Büchi, J. Ammann, R. Lieberherr und E. Eichenberger, Helv. Chim. Acta 36, 75 (1953).

Da sich 2 und 3 nur schwer durch Umkristallisation trennen ließen, wurde versucht, die Methylierung so zu steuern, daß ausschließlich 2 oder 3 erhalten wurde. Dabei konnte zwar die Zusammensetzung des Gemisches verändert werden, doch gelang in keinem Fall die Synthese eines einheitlich N- oder O-methylierten Produktes (vgl. Tab. 1).

Die Abtrennung des N-methylierten Produktes 2 vom Lactimäther 3 gelang durch Ausnutzung der unterschiedlichen Alkalistabilität der Isomere. Während 3 durch verdünnte Natronlauge in der Kälte nicht angegriffen wird, ergibt 2 unter Ringöffnung das Natriumsalz des Äthyl-methyl-malonsäure-mono-(N-methyl-N'-phenyl-hydrazids) (4), das als freie Säure bei der Destillation wieder 2 liefert.



Tab. 1: Methylierung von 1 unter verschiedenen Bedingungen^{*)}

Methylierungs- mittel	Lösungsmittel	Base	Versuch
Methyljodid	Äthanol absol.	KOH	A
Methyljodid	Äthanol absol.	NaOC ₂ H ₅	B
Methyljodid	Äthanol absol.	K ₂ CO ₃	C
Methyljodid	Aceton absol.	K ₂ CO ₃	D
Dimethylsulfat	Wasser	NaOH	E
Diazomethan	Äther	—	F
Diazomethan	Methanol/Äther	—	G
Diazomethan	CCl ₄ /Äther	—	H

—————> zunehmende O-Alkylierung
 E --- C --- A, B --- D --- F, G, H
 zunehmende N-Alkylierung <-----

^{*)} Auswertung: NMR und DC

3 A. Michaelis und H. Röhmer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 31, 3003 (1898).

4 K. E. Schulte und J. Witt, Arch. Pharm. (Weinheim) 291, 404 (1958).

5 H. J. Brabander und W. B. Wright jr., J. Heterocycl. Chem. 2, 130 (1965).

Michaelis und Schenk⁶⁾ haben dem Hydrolyseprodukt von 2 die Konstitution 5 zugeordnet. Das ¹H-NMR-Spektrum (in DMSO) des Hydrolyseproduktes spricht jedoch eher für die Struktur 4, da keine Kopplung zwischen den NH- und N-CH₃-Protonen beobachtet wird. Zur Absicherung wurde 4 auf eindeutigem Wege aus 1-Methyl-2-phenylhydrazin und Äthylmethylmalonsäuremonochlorid synthetisiert⁷⁻¹⁰⁾. Das Reaktionsprodukt ist mit dem Hydrolyseprodukt von 2 identisch.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vergl. 1)

1. Verschiedene Methoden zur Methylierung des 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindions (1)

Die Resultate sind in Tab. 1 zusammengefaßt. Auswertung: ¹H-NMR-Spektroskopie (Integralvergleich N-CH₃ und O-CH₃-Signal) und DC (Kieselgel 60 F₂₅₄-Platten; NS; Äther 35 ml + Toluol 65 ml, Laufstrecke 7 cm, dann Toluol 80 ml + Cyclohexan 20 ml, Laufstrecke 11 cm (Zweifachentwicklung); Vergleich der Fleckgrößen).

2. Methylierung des racem. 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindions (1) mit Methyljodid und Natriummethylat

Zu einer Mischung von 6,0 g (27,5 mmol) 1 und 7,8 g (55 mmol) CH₃J wurde unter Rühren und Erwärmen auf 35° eine methanolische Natriummethylatlösung (aus 820 mg (35,6 mgAt) Na und 30 ml absol. Methanol) getropft. Nach 3 h reagierte die Lösung neutral; die Umsetzung war jedoch noch unvollständig (Auswertung DC; Bedingungen wie oben). Es wurden nochmals 3,9 g (27,5 mmol) Methyljodid und Methylatlösung (aus 400 mg (17,4 mgAt) Na und 20 ml absol. Methanol) zugetropft und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man engte zur Trockne ein und nahm den Rückstand in Äther auf. Die ätherische Lösung wurde mit 10 proz. Natriumsulfitlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers bräunliches Öl; Reinigung durch Kugelrohrdestillation Ausb. 5,7 g Isomerengemisch (89,3 % d. Th.); Sdp. 0,2 ca. 105°.

Das Gemisch wurde 1 h kräftig mit 60 ml 2 proz. NaOH gerührt und zur Vervollständigung der Reaktion kurz erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Methoxy-pyrazolinon 3 in die Ätherphase geschüttelt (spektroskop. Daten vgl. 3.). Beim Ansäuern der wäßrigen Phase fiel 4 aus, es wurde aus NaHCO₃-Lösung umgefällt. Ausb. 5,1 g (74,1 % d. Th. bez. auf 1).

¹H-NMR (Aceton-d₆): δ (ppm) = 1,27 (s; 3H H₃C-C), 1,85 (q; 2H H₃C-CH₂), 0,85 (t; 3H H₃C-CH₂), 3,02 (s; 3H H₃C-N), 7,5-6,6 (m; 6H arom. u. NH), 10,4 (s; 1H COOH). - IR (KBr): 1708 u. 1610 cm⁻¹ (C=O).

6 A. Michaelis und K. Schenk, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 3865 (1908).

7 E. Enders in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. X/2, 4. Aufl., S. 355, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1967.

8 K. v. Auwers und H. Mauss, J. Prakt. Chem. 117, 311 (1927).

9 L. Knorr und A. Weidel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 3523 (1909).

10 M. H. Wuyts und A. Lacourt, Bull. Soc. Chim. Belg. 44, 395 (1935).

Aus 5,0 g (20 mmol) **4** wurden durch Kugelrohrdestillation 4,5 g (97 % d. Th.) Pyrazolidindion **2** erhalten. Sdp._{0,06} 105°. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,45 (s; 3H H₃C-C), 1,85 (q; 2H H₃C-CH₂), 0,89 (t; 3H H₃C-CH₂), 7,37 (s; 5H arom.), 3,07 (s; 3H N-CH₃). – IR (KBr): 1745 u. 1700 cm⁻¹ (C=O).

2.1. *Synthese des Äthyl-methyl-malonsäure-mono-(N-methyl-N'-phenyl-hydrazids (4) aus 1-Methyl-2-phenyl-hydrazin und Äthyl-methyl-malonsäuremonochlorid*

Die Synthese von **4** gelang durch Acylieren von 1-Methyl-2-phenylhydrazin mit dem Äthyl-methyl-malonsäuremonochlorid; das Monochlorid wurde in roher Form durch Umsetzung der di-substituierten Malonsäure mit Thionylchlorid (Molverhältnis 1 : 1,1) erhalten. Bei der Synthese des Monochlorids kann als Nebenprodukt auch das Dichlorid entstehen; die Acylierung mit dem Dichlorid führt jedoch zu Verbindungen, die keine Carbonsäuren sind und sich deshalb im Gegensatz zu **4** nicht aus NaHCO₃-Lösung umfällen lassen.

Tab. 2: Schmelzpunkte und elementaranalytische Daten

Verbindung	Schmp.	Schmp. Lit. ⁶⁾	Ber.: Gef.:	C	H	N
2	63,5° (Cyclohexan Petroläther)	62° (Ligroin)	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,3)	67,2 67,4	6,94 7,06	12,1 11,8
S-(+)- 2	Viskoses Öl	–	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,3)	67,2 67,2	6,94 6,99	12,1 12,0
R-(–)- 2	Viskoses Öl	–	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,3)	67,2 67,1	6,94 6,95	12,1 12,0
3	51,5° (Äthanol/ Wasser)	–	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,3)	67,2 67,6	6,94 6,84	12,1 12,0
R-(–)- 3	Viskoses Öl	–	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (232,3)	67,2 66,8	6,94 6,86	12,1 12,0
4	147° (Äthanol/ Wasser)	149° (Äthanol/ Wasser)	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ (250,3)	–	–	–
S-(+)- 4	151–152° (Äthanol/ Wasser)	–	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ (250,3)	–	–	–
R-(–)- 4	151,3° (Äthanol/ Wasser)	–	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ (250,3)	–	–	–

14,6 g (0,1 mol) Äthyl-methyl-malonsäure wurden mit 13,1 g (0,11 mol) SOCl_2 und 50 ml absol. Äther 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wurde zur Trockene eingengt und der Rückstand zur Abtrennung von Spuren der nicht umgesetzten Säure in wenig absol. Cyclohexan aufgenommen.

Eine Mischung aus 12,2 g (100 mmol) 1-Methyl-2-phenyl-hydrazin, 100 ml trockenem Pyridin und 50 ml absol. Äther wurde im Eisbad gekühlt und unter Rühren die Lösung des rohen Monochlorids in Cyclohexan zugetropft. Es wurde 1 h unter Kühlung und 3 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in gekühlter halbkonz. Salzsäure suspendiert und ausgeäthert.

Das nach Abziehen des Äthers verbleibende Gemisch wurde aus NaHCO_3 -Lösung umgefällt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 9,8 g (39,2 % d. Th.); identisch mit dem Ringöffnungsprodukt 4 (Mischschmp., IR, NMR).

3. Methylierung des racem. 4-Äthyl-4-methyl-1-phenyl-3,5-pyrazolidindions (1) mit ätherischer Diazomethanlösung

6,5 g (29,8 mmol) 1 wurden unter Rühren mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt bis die Gelbfärbung bestehen blieb. Der nach dem Abziehen des Äthers verbleibende Rückstand wurde durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Das Gemisch aus 57 % Methoxy-pyrazolinon 3 und 43 % Pyrazolidindion 2 wurde wie unter 2. beschrieben in seine Bestandteile zerlegt. Ausb. 2,7 g (39 % d. Th.) 2 und 3,7 g (53,5 % d. Th.) 3.

3: Sdp._{0,1} ca. 115°. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1,3 (s; 3H $\text{H}_3\text{C-C}$), 1,75 (q; 2H $\text{H}_3\text{C-CH}_2$), 0,8 (t; 3H $\text{H}_3\text{C-CH}_2$), 3,95 (s; 3H O- CH_3), 8,1–6,9 (m; 5H arom.). – IR (KBr): 1730 (C=O), 1635 cm^{-1} (C=N).

4. Synthese der optisch aktiven Verbindungen

Analog 2. und 3. wurde aus R(-)-1 [$[\alpha]_D^{22} = -35,1^\circ$ (c = 2,3)] erhalten:

1. R(-)-2 [$[\alpha]_D^{19} = -13,0^\circ$ (c = 4,9)].

2. R(-)-3 [$[\alpha]_D^{24} = -66,2^\circ$ (c = 2,1)].

3. R(-)-4 [$[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$ (c = 2,0)].

Analog 2. wurde aus S-(+)-1 [$[\alpha]_D^{23} = +36,2^\circ$ (c = 2,3)] erhalten:

1. S-(+)-2 [$[\alpha]_D^{19} = +13,2^\circ$ (c = 2,9)].

2. S-(+)-4 [$[\alpha]_D^{20} = +7,2^\circ$ (c = 2,1)].