

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1009–1015 (1985)

## Stereochemie substituierter Glutarsäuren, 1. Mitt.

### (±)-threo- und erythro-2-Methyl-3-phenylglutarsäuren

August W. Frahm

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1  
Eingegangen am 6. September 1984

Es wird die Reindarstellung und Konfigurationszuordnung der (±)-threo- und erythro-2-Methyl-3-phenyl-glutarsäuren (**5**, **6**) über die (±)-threo- und erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuren (**3**, **4**) beschrieben.

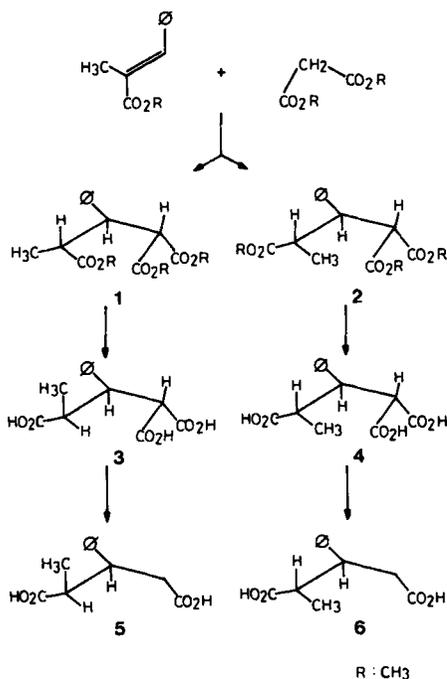
#### Stereochemistry of Substituted Glutaric Acids, I: (±)-threo- and erythro-2-Methyl-3-phenylglutaric Acids

Syntheses of (±)-threo- and erythro-2-methyl-3-phenylglutaric acids (**5**, **6**) via the (±)-threo- and erythro-2-phenylbutane-1,1,3-tricarboxylic acids (**3**, **4**) is described. The configurations of the products were determined.

Für die stereoselektive Synthese von Dihydro-isosarkomycinen<sup>1)</sup> wurden die reinen stereomeren threo- und erythro-2-Phenyl-butan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester (**1** und **2**) benötigt. Die freien 2-Phenyl-butan-1.1.3-tricarbonsäuren sind von Michael und Ross<sup>2)</sup> und Avery und Mc Grew<sup>3)</sup> ohne sterische Zuordnungen als sog. „cis-Form (Schmp. = 171°) und „trans“-Form (Schmp. = 145°) beschrieben. Ihre sterische Reinheit ist nicht gesichert<sup>4)</sup>, so daß die aus ihnen durch Decarboxylierung gewonnenen 2-Methyl-3-phenylglutarsäuren mit dem Schmp. 127°<sup>3)</sup> für die cis- und mit dem Schmp. 115°<sup>3)</sup> für die trans-Form möglicherweise nicht einheitlich sind<sup>5)</sup>.

Für die Reindarstellung der Verbindungen **1** und **2** war daher eine Überprüfung der Einheitlichkeit der bereits beschriebenen Verbindungen **3**, **4**, **5** und **6** und deren stereochemischen Zuordnung erforderlich. Dazu wurde in einer Michael-Addition das Anion des Malonsäuredimethylesters mit dem E-2-Methylzimtsäuremethylester zu 2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester umgesetzt. Man erhält in 59 proz. Ausb. ein threo/erythro-Diastereomeregemisch im Verhältnis 53 : 47. Die threo/erythro-Bezeichnung erfolgte entgegen der Regel aufgrund der Stellung der C-Methyl zur Phenylgruppe<sup>1)</sup>.

Das Gesamtdestillat von **1** und **2** wurde in Diisopropylether aufgenommen, aus dem die threo-Form **1** zu etwa 80 % auskristallisiert. **2** war dagegen aus der Mutterlauge nicht kristallin zu gewinnen. Da durch fraktionierende Destillation auch keine vollständige Abtrennung von **1** zu erreichen war, wurde das Estergemisch alkalisch verseift. Das nach vorsichtigem Ansäuern erhaltene Tricarbonsäuregemisch wurde der fraktionierenden



Kristallisation unterworfen, wobei die Reinisolierung der erythro-2-Phenyl-butan-1.1.3-tricarbonsäure (**4**) gelang, die sich durch Diazomethan zum reinen erythro-2-Phenylbutan 1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester (**2**) verestern ließ.

Der Schmp. der Säure **4** lag bei 159–160° und stimmte mit keinem in der Lit.<sup>2,3)</sup> beschriebenen Schmp. für die 2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuren überein. Verseift man den reinen threo-Ester **1** alkalisch, so erhält man die threo-Tricarbonsäure **3**, deren Schmp. von 172° nicht wesentlich vom Schmp. 171° der bereits beschriebenen Form abweicht. Danach müßte die reine Säure **4** der *trans*-Säure<sup>2,3)</sup> entsprechen, die ihrerseits nicht einheitlich gewesen sein kann.

Die thermische Decarboxylierung der Tricarbonsäuren **3** und **4** führt zu den reinen threo- und erythro-2-Methyl-3-phenyl-glutarsäuren (**5** und **6**). Während die threo-Säure **5** mit der in der Literatur als *cis*-Säure bezeichneten Verbindung mit dem Schmp. 128° nahezu übereinstimmt, weicht der Schmp. 127° der erythro-Säure **6** von dem entsprechenden der *trans*-Säure ab (Lit.<sup>3)</sup> Schmp.: 115°).

### Konfigurations- und Konformationsanalyse der Verbindungen 1–6 durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten der Verbindungen **1** und **2** sind in Tab. 1 zusammengefaßt.



Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Kopplungskonstanten von **1** und **2** sich jeweils um nicht mehr als 1 Hz unterscheiden und damit zur Konfigurationszuordnung untauglich sind. Zusammen mit den  $\delta$ -Werten lassen sie aber Aussagen über die Konformation zu.

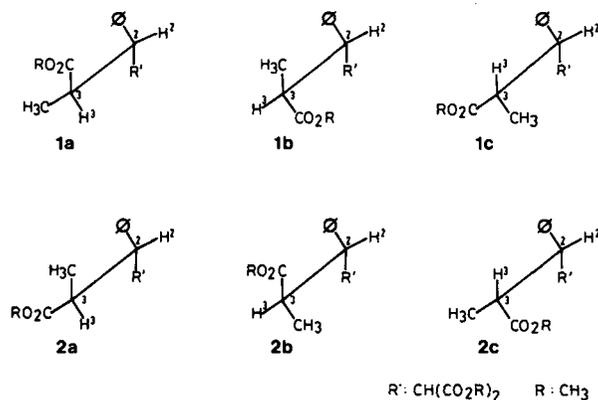
Die Zuordnung des Esters **1** zur threo- und des Esters **2** zur erythro-Reihe erfolgt aufgrund der chemischen Verschiebungen der C-CH<sub>3</sub>- und der Ester-Methyl-Signale. In allen drei Lösungsmitteln liegt das Methyl-Dublett von **1** aufgrund diamagnetischer Abschirmung durch den Aromaten hochfeldverschoben gegenüber dem in **2**, das im normalen Verschiebungsbereich von  $\delta = 1.1$  ppm erscheint. Umgekehrt verhalten sich die 3-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-Estersignale von **1** und **2**. Hier wird für das Methyl-Singulett von **2** aufgrund der *syn*-Stellung zum Aromaten eine relative Hochfeldverschiebung beobachtet.

Die Summen der chemischen Verschiebungen  $\delta$  CH<sub>3</sub> +  $\delta$  COOCH<sub>3</sub> für **1** bzw. **2** stimmen in allen Lösungsmitteln gut überein, z.B. in CDCl<sub>3</sub>:

### Aufstellung

	$\delta$ CH <sub>3</sub>	+	$\delta$ COOCH <sub>3</sub>	= $\Sigma\delta$
für <b>1</b> :	0.98	+	3.67	= 4.65
für <b>2</b> :	1.11	+	3.57	= 4.68

Der diamagnetische Einfluß des Aromaten macht sich jeweils nur bei einem der vicinalen Substituenten am C-1 bemerkbar und ist in beiden Verbindungen etwa gleich groß.



Für die Konfigurationsanalyse scheidet damit von den jeweils drei gestaffelten Konformationen **1a** und **2a** als bevorzugte aus.

Methylgruppen in „*anti*“-Stellung und 3-Estergruppen in „*syn*“-Stellung zum Phenyl-Rest haben die threo-Form **1c** und die erythro-Form **2b**. Die Kopplungskonstante

$J_{H-2H-3} = 6\text{Hz}$  ist nach der Karplus-Gleichung für vicinale Kopplungskonstanten einem Dihedralwinkel von  $30^\circ$  oder  $140\text{--}150^\circ$  zuzuordnen. Das Ausweichen aus der ideal gestaffelten Form mit dem Winkel von  $60^\circ$  oder  $180^\circ$  ist am ehesten für **2b** zu verstehen, in der die sperrigen Substituenten einander ausweichen und sich jeweils den Protonen nähern. In **1c** dagegen würden sich die sperrigen Reste nähern. **2** sollte daher die erythro-Konfiguration besitzen und bevorzugt in der Konformation **2b** vorliegen. Methylgruppen in „syn“-Stellung und 3-Estergruppen in „anti“-Stellung zum Phenyl-Rest weisen die threo-Form **1b** und die erythro-Form **2c** auf. Aufgrund analoger Überlegungen besitzt **1** threo-Konfiguration und liegt bevorzugt in der Konformation **1b** vor.

In beiden Konfigurationsisomeren befinden sich die Protonen H-1 und H-2 in anti-Stellung zueinander ( $J_{H-1H-2} = 11\text{ Hz}$ ).

Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **3** und **4** sind in Tab. 2 zusammengefaßt, die die für **1** und **2** getroffene Zuordnung für die Tricarbonsäuren **3** und **4** bestätigen.

Tab. 2:  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **3** und **4** (in  $d_6$ -Aceton)

$\delta$ (ppm)	threo-3 <sup>+</sup>		J (Hz)	erythro-4		
	M			$\delta$ (ppm)	M	J (Hz)
CH <sub>3</sub>	1.01	d	7	1.13	d	7
H-3	3.07	d,d,q	3.5	3.19	d,q	5.5
H-2	4.06	d,d	10.5	3.63	d,d	10.5
H-1	4.07	d,d	1.6	4.41	d	
$\phi$	7.29			7.29	m	
+) 90 MHz						

Da bei der Decarboxylierung von **3** bzw. **4** die Chiralitätszentren C-1 und C-2 nicht beeinflußt werden, gilt die Konfigurationszuordnung auch für die entstehenden Glutarsäuren **5** bzw. **6**, deren  $^1\text{H-NMR}$ -Daten in Tab. 3 zusammengestellt sind.

Tab. 3:  $^1\text{H-NMR}$ -Daten von **5** und **6** (in  $\text{CDCl}_3$ )

	threo-5		erythro-6	
	$\delta$ (ppm)	M	$\delta$ (ppm)	M
CH <sub>3</sub>	0.92	d	1.12	d
H-3	2.4 – 3.0	m	2.6 – 3.3	m
H-2	3.1 – 3.6	m	3.5 – 3.9	m
2H-1	2.4 – 3.0	m	2.6 – 3.3	m
$\phi$	7.0 – 7.5	m	7.3	

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.<sup>1)</sup>

### (±)-threo-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäure-trimethylester (1)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, KPG-Rührer und Tropftrichter werden 6.9 g (0.3 mol) Natrium in 100 ml absol. Methanol gelöst. Zu der noch heißen Lösung gibt man unter Rühren 79.2 g (0.6 mol) Malonsäuredimethylester. Bei 40–50° werden sodann 52.8 g (0.3 mol) E-2-Methylzimtsäuremethylester hinzugegeben. Nach 24stdg. Rückflußhitzen wird auf 20 g Eisessig/200 g Eis zersetzt. Die ölige Phase wird in Ether aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Ether i. Vak. abgezogen. Die Destillation bei Sdp<sub>2</sub> 141–143° ergibt 54 g (59 %) schwach gelbes Öl, aus dem auf Zusatz von wenig Diisopropylether 22 g (24 %) threo-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester (1) auskristallisieren. Schmp. 78–79° (Diisopropylether/Petrolether 40–60°). C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (308.3) Ber.: C 62.3 H 6.54 Gef.: C 62.4 H 6.41.

### (±)-erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester (2)

Die Mutterlauge von threo-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester (1) wird eingedampft und fraktionierend destilliert. Auf diesem Wege erhält man erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuremethylester (2) in 83proz. Reinheit (<sup>1</sup>H-NMR) aus dem Vorlauf. Die alkalische Verseifung des Estergemisches und fraktionierende Kristallisation des entstehenden Tricarbonsäuregemisches ergibt reine erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäure (4) vom Schmp. 159–160°, die mit Diazomethan zu erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäuretrimethylester verestert wird, Sdp<sub>0,1</sub> 141–142°. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (308.3) Ber. C 62.3 H 6.54 Gef. C 62.5 H 6.64.

### (±)-threo-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäure (3)

3.08 g (0.01 mol) 1 in 30 ml Methanol werden mit 50 ml 1N-NaOH 1.5 h unter Rückfluß verseift, das Methanol wird i. Vak. entfernt und der Ansatz unter Kühlung mit 50 ml 1N-HCl tropfenweise versetzt. Dreimalige Etherextraktion ergibt 2.6 g 3 (Ausb. 97 % d. Th.), Schmp. 172° aus Aceton/CHCl<sub>3</sub>/Petrolether (40–60°) (Lit.<sup>2)</sup> Schmp. 171°).

### (±)-erythro-2-Phenylbutan-1.1.3-tricarbonsäure(4)

Die Säure 4 wird analog 3 aus Ester 2 gewonnen. Ausb. 95 %, Schmp. 159–160° (CHCl<sub>3</sub>/Aceton/Ligroin) (Lit.<sup>2)</sup> Schmp. 145°).

### (±)-threo-2-Methyl-3-phenylglutarsäure (5)

0.54 g (2 mmol) 3 werden in einem Kölbchen mit aufgesetztem Trockenrohr, das mit Ba(OH)<sub>2</sub>-Lsg. beschickt ist, bei 190° im Ölbad bis zur Beendigung der CO<sub>2</sub>-Entwicklung erhitzt. Der Rückstand wird aus Diisopropylether/Petrolether (40–60°) umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (91 % d. Th.) Schmp. 128–129° (Lit.<sup>3)</sup> Schmp. 127°, aus H<sub>2</sub>O).

### (±)-erythro-2-Methyl-3-phenylglutarsäure (6)

Die Säure 6 wird analog 5 aus der Tricarbonsäure 4 bei einer Decarboxylierungstemp. von 160° gewonnen. Ausb. 90 % d. Th., Schmp. 126–127° (Diisopropylether/Petrolether (40–60°)) (Lit.<sup>3)</sup> Schmp. 115–117°).

**Literatur**

- 1 A. W. Frahm, *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 602.
- 2 A. Michael und J. Ross, *J. Am. Chem. Soc.* 52, 4609 (1930).
- 3 S. Avery und F. C. McGrew, *J. Am. Chem. Soc.* 57, 208 (1935).
- 4 Beilstein, *Handbuch der Org. Chemie*, 4. Aufl., E III 9, S. 4318, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1971.
- 5 Beilstein, *Handbuch der Org. Chemie*, 4. Aufl., E III 9, S. 4809, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1971.

[Ph 993]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 1015–1021 (1985)

**Basisch substituierte Pyrrolidin-2,5-dione, 1. Mitt.****Synthese racem. und optisch aktiver N-Methylpyrrolidindione**Joachim Knabe\* und Horst Konrad<sup>†</sup>)

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

Eingegangen am 11. September 1984

---

Ausgehend von Phenyl- (**1**) und 2-Thienylbernsteinsäure (**2**) wurden über die 3-monosubstituierten Pyrrolidindione **3/4** die basisch substituierten Pyrrolidindione **5/6** synthetisiert. Durch katalytische Hydrierung der 3-Phenylverbindungen **5** wurden die 3-Cyclohexylpyrrolidindione **7** hergestellt. Die Enantiomere von **5a**, **5b**, **6a** und **6b** wurden durch Racematspaltung mit Binaphthylphosphorsäure, die von **5c** und **5d** durch Spaltung mit Camphersulfonsäure gewonnen. Die Enantiomere von **7a–7c** lieferte die katalytische Hydrierung der Enantiomere von **5a–5c**.

**Pyrrolidine-2,5-diones with Basic Substituents, I: Syntheses of Racemic and Optically Active N-Methylpyrrolidinediones**

Starting from phenyl- (**1**) or 2-thienylsuccinic acid (**2**) the pyrrolidinediones **5/6** with basic substituents are synthesized *via* the 3-monosubstituted pyrrolidinediones. By catalytic hydrogenation of the 3-phenyl compounds **5** the 3-cyclohexylpyrrolidinediones **7** are obtained. The enantiomers of **5a**, **5b**, **6a** and **6b** are obtained by resolution with binaphthylphosphoric acid, those of **5c** and **5d** with camphorsulfonic acid. The enantiomers of **7a–7c** are obtained by catalytic hydrogenation of the enantiomers of **5a–5c**.