

LDA-katalysierte diastereoselektive *Michael*-Additionen mit Glycinderivaten: Synthese von 4-substituierten 3-Aryl-2-*N*(Diphenylmethyl)-glutaminsäureestern und ihre Umwandlung in 4-substituierte 3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidine

Peter Pachaly^{*)}, Hye-Sook Kang^{a)} und Dirk Wahl^{b)}

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 27. November 1990

Es wird über die Synthese und Stereochemie von 4-substituierten 3-Aryl-*N*(diphenylmethyl)glutaminsäureestern **3** durch LDA-katalysierte *Michael*-Addition von *N*(Diphenylmethyl)glycinester mit Benzylidenmalonsäureestern und 2-Cyanzimsäureestern berichtet. Die nach Abspaltung der Schutzgruppe erhältlichen 4-substituierten β -Arylglutaminsäureester **4** lassen sich leicht zu 4-substituierten 3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidinen **5** cyclisieren.

LDA-catalyzed Diastereoselective *Michael* -Additions with Glycine Derivatives: Synthesis of 4-Substituted 3-Aryl-*N*(diphenylmethylene)glutamates Followed by Cyclization to 4-Substituted 3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidines

Synthesis and stereochemistry of 4-substituted diethyl 3-aryl-*N*(diphenylmethylene)glutamate **3** by LDA-catalyzed *Michael* addition of ethyl-*N*(diphenylmethylene)glycinate with diethylbenzylidene-malonate or ethyl-2-cyano-cinnamates, respectively, are reported. Deprotection yields diethyl-3-arylglutamates **4** which are easily cyclized to 4-substituted 3-aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidines **5**.

3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäuren, die sich in vielfältiger Weise für die Synthese von Wirkstoffanaloga eignen, sind durch einfache diastereoselektive *Michael* Addition aus *N*-Acylglycinestern mit 3-Aryl-acrylsäureestern zugänglich¹⁻⁹⁾. Trotz der erreichten Stereoselektivität erwies es sich als nachteilig, daß zur Aktivierung der eingesetzten *N*-Acetylglucinester diese mit NaH in die entspr. Natriumsalze überführt und zur gleichzeitigen Cyclisierung mit den Acrylestern als Akzeptor in der Hitze umgesetzt werden müssen. Diese für *Michael*-Additionen ungünstigen Reaktionsbedingungen sind Ursache für Nebenreaktionen, deren Unterdrückung nur durch einen Überschuß an *Michael*-Donator mit dem weiteren Nachteil erkaufte werden konnte, daß nun der Donator vermehrt mit sich selbst reagiert und unerwünschte Nebenprodukte produziert^{10,11)}.

Das seit einigen Jahren häufig verwendete Lithiumdiisopropylamid (LDA) ermöglicht Alkylierungen und *Michael*-Additionen in der Kälte bei -78°C in wasserfreiem Tetrahydrofuran^{12,13)}. Diese für *Michael*-Additionen grundsätzlich günstigeren Reaktionsbedingungen haben wir zur Synthese von 4-substituierten 3-Aryl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäuren eingesetzt. Als *N*-geschütztes Glycin-Derivat verwendeten wir *N*-(Diphenylmethyl)glycinester **2**, dessen *N*-Schutzgruppe leicht hydrolytisch als Benzophenon abzuspalten ist^{14,15)}. Anders als bei unseren bisherigen Umsetzungen können wir hier das nicht cyclisierte *Michael*-Additionsprodukt **3** in hervorragenden Ausbeuten isolieren und nach problemloser Abspaltung der Schutzgruppe zu den gewünschten 5-Oxopyrrolidinen **5** cyclisieren. In einigen Fällen war es möglich, auch die entspr. Glutaminsäureester-Hydrochloride **4** zu isolieren (Abb. 1, Tab. 1).

Die LDA-katalysierten *Michael* Additionen geben mit Benzylidenmalonsäureestern **1a-d** und 2-Cyanzimsäureestern **1e-f** stereochemisch unterschiedliche Ergebnisse. Während **1a-d** zu ca. 90% das 2,3-*erythro* Produkt **3** gibt (Abb. 2), erhält man überraschender Weise mit **1e,f** ein ca. 1:1-Gemisch aus 2,3-*erythro* und 2,3-*threo* Produkt **3** (Abb. 3), wobei das 2,3-*threo*-Produkt geringfügig überwiegt. - Aus **3a-d** läßt sich reines 2,3-*erythro* Produkt durch Umkristallisation gewinnen. Das bei der eigentlichen *Michael*-Addition anfallende *erythro/threo* Verhältnis läßt sich aus dem Rohprodukt **3** erst nach Abspaltung der Schutzgruppe und Cyclisierung NMR-spektroskopisch aus dem *cis/trans* Verhältnis der Cyclisierungsprodukte **5** bestimmen. Die 2,3-*cis/trans* Pyrrolidone **5a-d_I** und **5a-d_{III}** lassen sich s.c. an Sephadex LH 20 mit Chloroform (1% Ethanol) voneinander trennen. Die Abspaltung der *N*-Schutzgruppe gelingt sehr leicht in der Kälte mit N HCl, wobei das anfallende Benzophenon mit Ether ausgeschüttelt wird, während die entspr. Glutaminsäureester-Hydrochloride **4** (Abb. 1) aus der wäßrigen Phase erhalten werden, die auch ohne weitere Reinigung in wäßriger Lösung mit K₂CO₃ bei Raumtemp. zu **5** cyclisieren.

Bei dem Versuch, **4d** auf gleiche Weise durch Hydrolyse von **3d** zu gewinnen, erhielten wir überraschend als kristallinen Niederschlag aus der Etherphase reines **5d_I**. Offenbar cyclisiert also das *erythro*-**4d** in saurer Lösung direkt zu schwer löslichem **5d_I**, während der in der wäßrigen Phase

^{*)} Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

^{a)} Teil der Dissertation von H.S. Kang, Bonn 1988

^{b)} Teil der geplanten Dissertation von D. Wahl

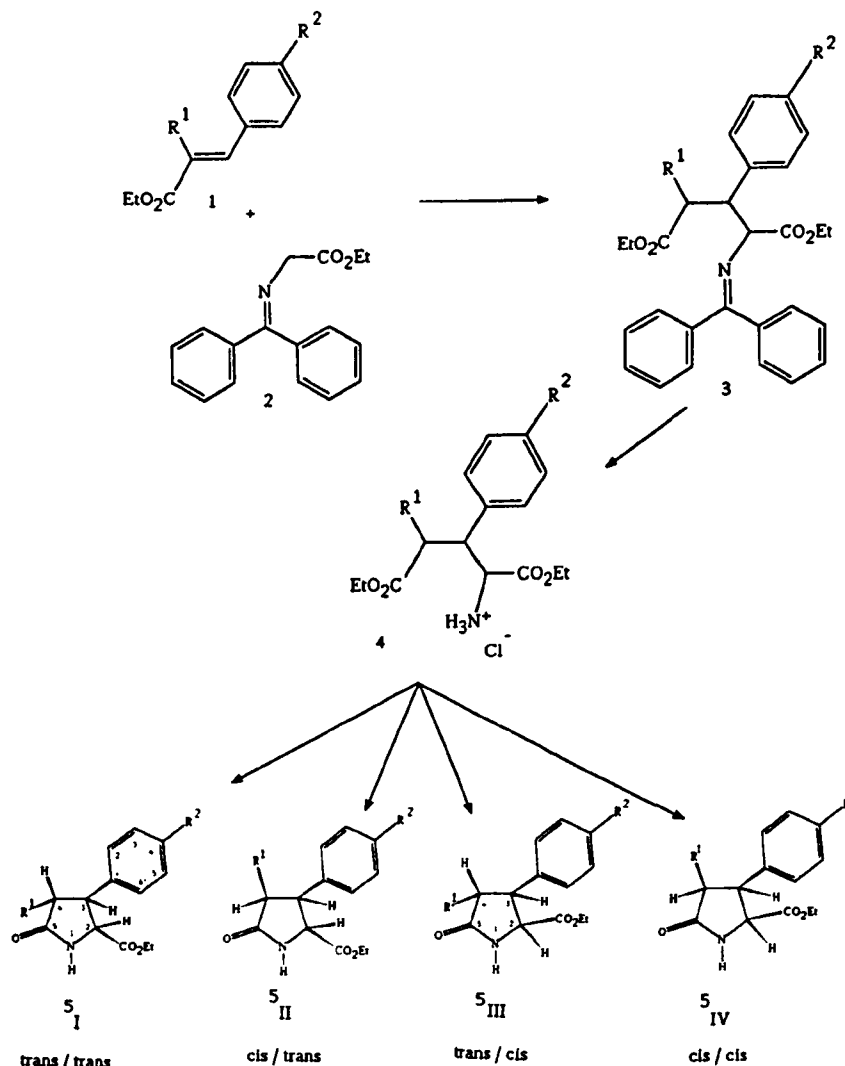


Abb. 1

Tab. 1: Ausbeuten (%) der dargestellten Verbindungen

	R ¹	R ²	3	4	5 _I	5 _{II}	5 _{III}	5 _{IV}
a	CO ₂ Et	H	99,0	*	87,0	-	9,1	-
b	CO ₂ Et	OCH ₃	99,5	91,5	88,2	-	8,9	-
c	CO ₂ Et	Cl	99,6	99,0	90,0	-	6,5	-
d	CO ₂ Et	CN	95,0	*	88,3	-	7,4	-
e	CN	H	98,3	*	23,6	2,0	21,9	10,6
f	CN	CN	62,5	*	16,8	4,1	38,6	7,7

* = nicht isoliert

bleibende Anteil an *threo*-4d erst im alkalischen Milieu cyclisiert und reines *trans/cis*-Produkt 5d_{III} liefert.

Es fällt auf, daß von 5_{a-d} nur die beiden 2,3-*cis/trans* Stereoisomere 5_{III} und 5_I gefunden werden, während sich bei 5_{e,f} auch die zu erwartenden Isomeren 5_{II} und 5_{IV} im NMR-Spektrum nachweisen lassen. Da nicht anzunehmen ist, daß die schonende Schutzgruppenabspaltung und Cyclisierung die Konfiguration der bei der *Michael* Addition verknüpften C-Atome ändert, muß das stereochemische Ergebnis 5 bereits bei der *Michael*-Reaktion festgelegt worden sein. Nach Knüpfung der C-C-Bindung zwischen Akzeptor 1 und Donator 2 ist in 3 die Konfiguration an C-2 und C-3 (*erythro* oder *threo*) bereits festgelegt, - im primären *Michael*-Additionsprodukt bestimmt dann die Anlagerung eines Protons an die negative Ladung in 3 die relative Konfiguration am C-4 in 5 (Abb. 2 und 3). Eine nachträgliche, CH-aciditätsbedingte Epimerisierung an C-4 wurde nicht beobachtet.

Bei Einsatz der Benzylidenmalonester 1_{a-d} führt diese Protonen-Anlagerung - gleichgültig von welcher Seite - zum gleichen Ergebnis (Abb. 2), während bei der Reaktion mit 1_{e,f} unterschiedliche Produkte entstehen müssen (Abb. 3). Nach Abspaltung der N-Schutzgruppe für 4_{e,f} werden vier verschiedene Produkte 4_{e,f,I-IV} erhalten, aus denen dann durch Cyclisierung entspr. *cis,trans* Isomere 5_{e,f,I-IV} resultieren.

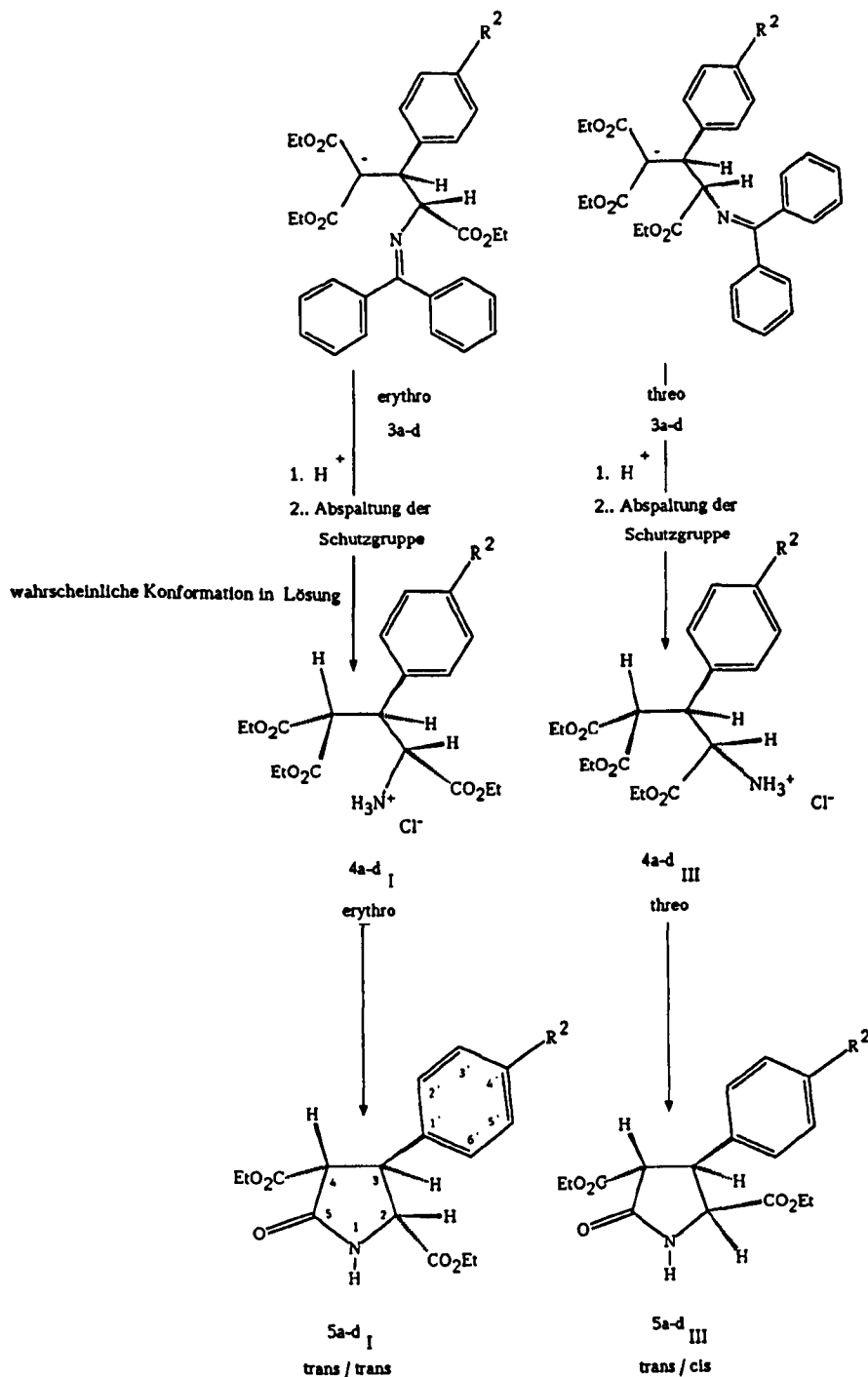


Abb. 2: Primäres Michaeladditionsprodukt

Unterstellt man für **4a-d** die in Abb. 2 gezeigten Konformationen mit anticlinalen Substituenten in größtmöglichem Abstand voneinander als wahrscheinlich, wird verständlich, daß **4d_{III}** bei der Cyclisierung relativ behindert ist und die selektive Cyclisierung bereits im sauren Milieu aus **4d_I** nur **5d_I** gibt. Die Zuordnung der Stereoisomeren **5_{I-IV}** läßt sich leicht aus den ^1H -NMR-Spektren an der Estermethyl-Signallage ablesen: *cis*-ständig zum Aromaten erscheint durch den Ringstromeffekt das Methyltriplett hochfeldverschoben zwischen δ (ppm) = 0.79 und 0.90 ppm. Eine *cis*-ständige

Cyanidgruppe an C-4 in **5e,f_{II}** und **5e,f_{IV}** verschiebt die Methylstersignale entgegengesetzt um ca. 0.01 ppm nach tieferem Feld. Im 300 MHz- ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die CH_2 -Signale der *cis*-ständigen Estergruppe als Quartett vom Quartett (ABX₃-System) durch den benachbarten aromatischen Kern.

Wir danken Frau E. Büse und Frau M. Schneider (Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn) sowie Herrn C. Schmidt (Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn) für die Messung der NMR-Spektren, Herrn Dr. G. Eckhardt (Institut für Organische Chemie

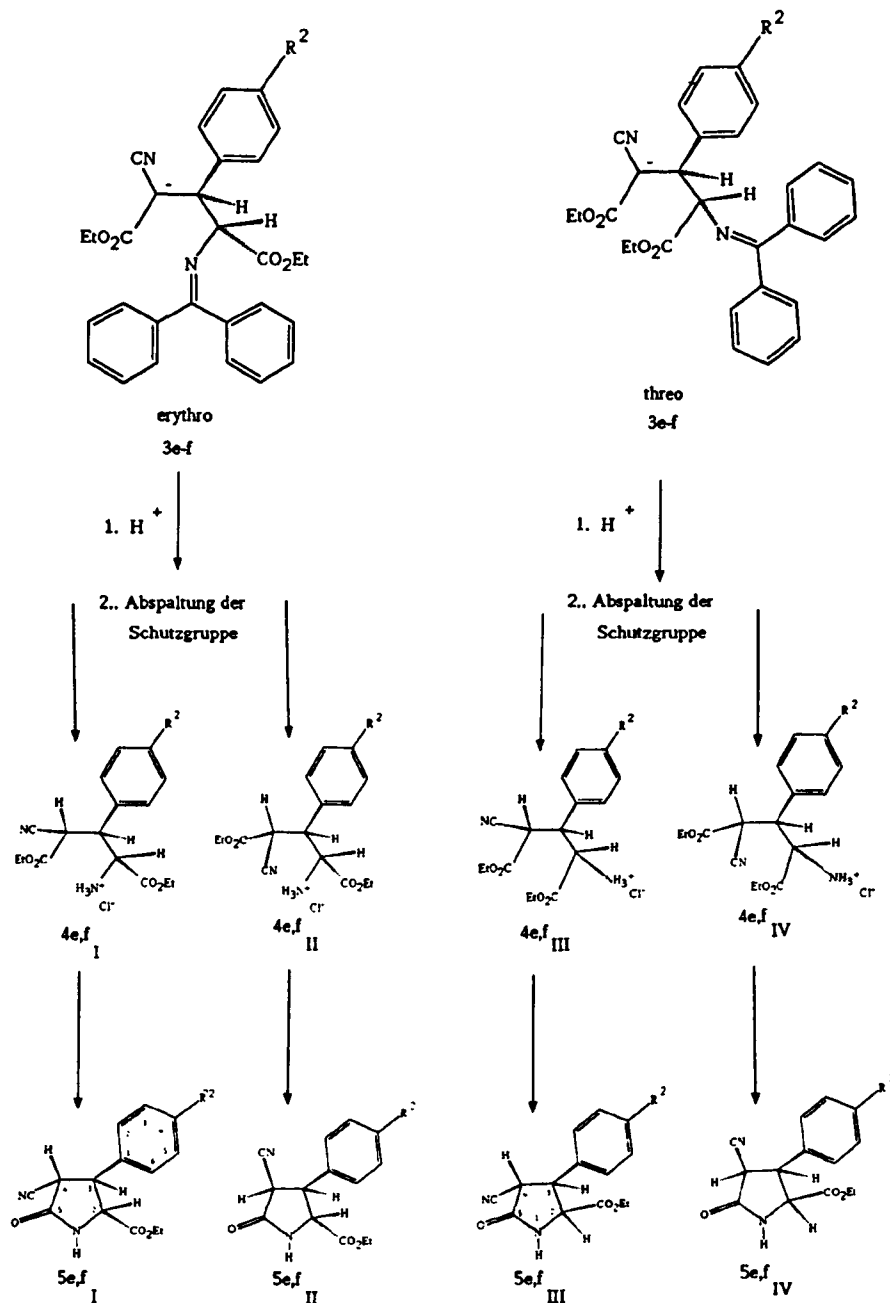


Abb. 3: Primäres Michaeladditionsprodukt

und Biochemie der Universität Bonn) für die Massenspektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.) Schmelzpunktgerät Gallenkamp.- IR: Perkin Elmer PE 298.- NMR: Bruker Physics WH 90, WM 400, Varian XL-300.- MS: Kratos MS 50.- Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Chemischen Institute, Universität Bonn.

1. 4-Substituierte 3-Aryl-N-(diphenylmethyl)glutaminsäure-diethylester (3) (Allgemeine Vorschrift)

Die Reaktion muß unter N₂ in absolut wasserfreiem Medium durchgeführt werden: In einem 250 ml Dreihalskolben mit Trockenrohr, Gaseinlei-

tungsrohr und Gummimembranverschluß werden bei 0°C mit einer Spritze zu 40 ml wasserfreiem THF 11 mmol (1.54 ml) wasserfreies Diisopropylamin und 10.5 mmol (6.56 ml einer 1.6 molaren Lösung) n-Butyllithium in Hexan durch das Septum getropft und anschließend 30 min bei 0°C gekühlt, wobei sich die Lösung hellgelb färbt. Danach wird auf -78°C gekühlt, eine Lösung von 10 mmol (2.76 g) N-(Diphenylmethyl)glycineethylester 2 in 50 ml wasserfreiem THF zugetropft und 1 h gerührt, wobei sich die Lösung tiefgelb verfärbt. Hierauf tropft man 10 mmol des Benzylidenmalonesters bzw. 2-Cyan-zimtsäureesters 1 in 30 ml THF zu, rührt 1 h bei -78°C, läßt das Gemisch auf Raumtemp. (RT) erwärmen und rührt weitere 4 h bei RT. Der Lösung werden 1 ml einer pH-7-Pufferlösung (wäßrige Lösung mit 8.6% KH₂PO₄ und 1.4% NaOH) zugegeben. Die trübe Lösung wird im Rotationsverdampfer eingedunstet, der Rückstand in Ether (3_{a,d,e}) bzw. in Ether/Ethylacetat (1:1) (3_f) gelöst und die org. Phase mit 30 ml pH-7-Pufferlösung gewaschen. Anschließend wird die wäßrige Phase mit

Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand 3 wird umkristallisiert.

4-Ethoxycarbonyl-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-phenylglutaminsäurediethylester (3a)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.48 g (10 mmol) Benzylidenmalonsäurediethylester 1a nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 5.1 g (99%) farblos kristallines 3a, Schmp. 78°C (Ethylacetat/Petrolether).- C₃₁H₃₃NO₆ (515.6) Ber. C 72.2 H 6.45 N 2.7 Gef. C 72.2 H 6.53 N 2.9.- IR (KBr): 1730; 1750 (C=O); 1630 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.02 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.05 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.80 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.00 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.20 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.35 (m, 3H, CH); 6.95-7.70 (m, 15H arom.).

4-Ethoxycarbonyl-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-(4'-methoxyphenyl)glutaminsäurediethylester (3b)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.78 g (10 mmol) p-Methoxybenzylidenmalonsäurediethylester 1b nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 5.42 g (99.5%) farblos kristallines 3b, Schmp. 78°C (Ethylacetat/Petrolether).- C₃₂H₃₅NO₇ (545.6) Ber. C 70.4 H 6.47 N 2.6 Gef. C 70.5 H 6.48 N 2.6.- IR (KBr): 1720; 1750 (C=O); 1630 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.10 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.20 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.71-4.25 (m, 6H, CH₂); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 4.40 (m, 3H, CH); 6.70-7.85 (m, 14 H arom.).

4-Ethoxycarbonyl-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-(4'-Chlorphenyl)glutaminsäurediethylester (3c)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.82 g (10 mmol) p-Chlorbenzylidenmalonsäurediethylester 1c nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 5.47 g (99.6%) farblos kristallines 3c, Schmp. 94°C (Ethylacetat/Petrolether).- C₃₁H₃₂NO₆Cl (549.5) Ber. C 67.7 H 5.86 N 2.6 Gef. C 67.6 H 5.75 N 2.6.- IR (KBr): 1720; 1750 (C=O); 1625 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.10 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.16 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.88 (m, 2H, CH₂); 3.90 (m, 2H, CH₂); 4.06 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.35 (m, 3H, CH); 7.16 (m, 4H arom.); 6.95-7.70 (m, 10 H arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, APT): δ (ppm) = 171.7; 170.0; 167.8; 167.5 (3 C=O, 1 C=N); 138.8; 137.6; 135.7; 132.9 (4 quart. C arom.); 130.6; 130.3; 128.9; 128.5; 128.3; 128.1; 127.9; 127.3 (14 CH arom.); 61.6; 61.2; 60.9; (3 CH₂); 68.6; 54.3; 47.9 (3 CH aliph.); 14.0; 13.9; 13.7 (3 CH₃).

4-Ethoxycarbonyl-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-(4'-Cyanphenyl)glutaminsäurediethylester (3d)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.73 g (10 mmol) p-Cyanbenzylidenmalonsäurediethylester 1d nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 5.4 g 3d als gelbes, zähes Öl, das nach dem Umkristallisieren 5.13 g (95%) 3d gibt, Schmp. 82-84°C (Ethylacetat/Petrolether).- C₃₂H₃₂N₂O₆ (540.6) Ber. C 71.1 H 5.97 N 5.2 Gef. C 70.7 H 6.09 N 5.0.- IR (KBr): 2220 (Nitril); 1720; 1750 (C=O); 1625 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.94 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.09 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.16 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.83-3.94 (m, 2H, CH₂); 3.99 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3.95-4.15 (m, 2H, CH₂); 4.30 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H-2); 4.32 (dd, 1H, J = 6.5 und 4.5 Hz, H-3); 4.34 (d, 1H, J = 5 Hz, H-4); 6.90-7.70 (m, 14 H arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, APT): δ (ppm) = 171.9; 169.5; 167.3; 167.1 (3 C=O, 1 C=N); 144.6; 138.5; 135.4; 110.8 (4 quart. C arom.); 118.4 (Nitril); 131.5; 130.6; 129.7; 128.7; 128.5; 128.2; 127.8; 127.0 (14 CH arom.); 61.6; 61.2; 60.9 (3 CH₂); 67.8; 53.7; 48.4 (3 CH aliph.); 13.8; 13.7; 13.6 (3 CH₃).

4-Cyan-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-phenylglutaminsäurediethylester (3e)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.01 g (10 mmol) α-Cyanzimtsäureethylester 1e nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 4.6 g (98 %) 3e als farblose Kristalle, Schmp. 114°C (Methanol).- C₂₉H₂₈N₂O₄ (468.5) Ber. C 74.3 H 6.02 N 6.0 Gef. C 74.0 H 6.19 N 5.9.- IR (KBr): 2250 (C≡N); 1740 (C=O); 1625 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.10 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.75 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.05 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.10-4.7 (m, 3H, CH); 7.0-8.0 (m, 15H arom.).

4-Cyan-2-*N*-(Diphenylmethyl)-3-(4-cyanphenyl)glutaminsäurediethylester (3f)

2.67 g (10 mmol) 2 werden mit 2.26 g (10 mmol) α-Cyan-p-cyanzimtsäureethylester 1f in 100 ml THF gelöst, nach der allgem. Vorschrift 1.) umgesetzt und aufgearbeitet: 4.3 g (87% Rohausbeute) 3f als gelbes, zähes Öl, das aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 3.06 g (62.5%), Schmp. 124-126°C.- C₃₀H₂₇N₃O₄ (493.5) Ber. C 73.0 H 5.51 N 8.5 Gef. C 72.6 H 5.68 N 8.2.- IR (KBr): 2230 (C≡N); 1740 (C=O); 1620 (C=N) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.00 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.03 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.84-3.95 (m, 2H, CH₂); 4.01 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.02 (dd, 1H, J = 11.0 und 4.5 Hz, H-3); 4.11 (d, 1H, J = 11.0 Hz, H-2); 4.75 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H-4); 7.19-7.78 (m, 14 H arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, APT): δ (ppm) = 174.7; 168.7; 164.1 (2 C=O, 1 C=N); 141.2; 138.6; 135.2; 112.5 (4 quart. C arom.); 131.9; 131.8; 131.0; 130.5; 130.4; 128.9; 128.7; 128.3; 128.1; 128.0; 127.8; 127.3 (14 CH arom.); 65.4; 48.7; 40.6 (3 CH aliph.); 118.3; 114.9 (2 C≡N); 13.9; 13.7 (2 CH₃).

2. 4-substituierte 3-Aryl-glutaminsäurediethylester-Hydrochloride 4 (Allgemeine Vorschrift)

5.0 mmol der β-Aryl-*N*-(diphenylmethyl)glutaminsäurediethylester (3) werden in 50 ml Ether gelöst, unter Eiskühlung innerhalb von 30 min tropfenweise mit 6 ml 6N HCl versetzt und anschließend 12 h bei RT gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit Ether gewaschen und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (4) wird aus Wasser umkristallisiert oder direkt zu den Pyrrolidonon 5 nach der allgem. Vorschrift 3.) weiter umgesetzt.

4-Ethoxycarbonyl-3-(4'-methoxy-phenyl)glutaminsäurediethylester-Hydrochlorid (4b)

Aus 2.7 g (5 mmol) 3b erhält man 1.91 g (91.5%) 4b als farblose Kristallnadeln, Schmp. 149°C (Wasser).- C₁₉H₂₈NO₇Cl (417.5) Ber. C 54.6 H 6.75 N 3.4 Gef. C 54.7 H 6.72 N 3.5.- IR (KBr): 2650-3000 (NH₃⁺); 1740 (C=O) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.81 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.19 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.26 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (m, 2H, CH₂); 4.19 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.20 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 3.91 (dd, 1H, J = 12.0 und 4.5 Hz, H-3); 4.38 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H-4); 4.65 (d, 1H, J = 12.0 Hz, H-2); 7.03 (m, 4H arom.); 8.6 (bs, 3H, NH₃⁺, austauschb.).- ¹³C-NMR (75 MHz, d₆-DMSO): δ (ppm) = 168.0; 167.0; 159.0 (3 C=O); 125.0 (2 quart. C arom.); 130.2; 114.0 (4 CH arom.); 62.3; 62.0; 61.5 (3 CH₂); 55.0 (OCH₃); 54.5; 52.5; 44.0 (3 CH aliph.); 13.5; 13.0 (3 CH₃).

4-Ethoxycarbonyl-3-(4'-chlorphenyl)glutaminsäurediethylester-Hydrochlorid (4c)

Aus 2.75 g (5 mmol) 3c erhält man 2.10 g (99%) 4c als farblose Kristallnadeln, Schmp. 94°C (Wasser).- C₁₈H₂₅NO₆Cl₂ (422.3) Ber. C 51.2 H 5.97 N 3.3 Gef. C 51.1 H 6.01 N 3.3.- IR (KBr): 2840-3000 (NH₃⁺); 1725; 1740 (C=O) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz, d₆-DMSO): δ (ppm) = 0.80 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.24 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.26 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.80 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂); 4.00-4.45 (m, 7H, CH und CH₂); 7.38 (m, 4H arom.); 8.88 (bs, 3H, NH₃⁺).

3. 4-substituierte-3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-pyrrolidine (5a-d)
(Allgemeine Vorschrift)

5 mmol 3-Aryl-glutaminsäure-diethylester-Hydrochlorid 4 werden in 50 ml H₂O gelöst, mit 50 ml CHCl₃ und mit 0.69 g (5 mmol) K₂CO₃ versetzt und bei RT 12 h gerührt. Aus der CHCl₃-Phase erhält man nach Trocknen über NaSO₄ das Cyclisierungsprodukt 5, das sc über Sephadex LH 20 (2.5 x 90 cm) mit CHCl₃ (1% Ethanol) in die Diastereomere getrennt wird. Mit einem Ve 160-210 ml erscheint zuerst das 2,3-trans-Produkt 5_I und mit Ve 210-240 das 2,3-cis-Produkt 5_{III}. Die Produkte werden durch Umkristallisation aus Ether/Petrolether gereinigt.

trans,trans-2,4-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl(r)-pyrrolidin(5a_I)

Nach 3.) 1.33 g (87%) 5a_I als farblose Kristallnadeln, Schmp. 98°C.-C₁₆H₁₉NO₅ (305.3) Ber. C 62.9 H 6.27 N 4.6 Gef. C 62.5 H 6.21 N 4.4.- IR (KBr): 3360 (NH); 1700; 1750 (C=O Ester, CO-Lactam) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 1.26 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃); 3.60 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H-4); 4.17 (q, 4H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 4.25 (dd, 1H, J = 8.5 und 7 Hz, H-3); 4.25 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2); 6.93 (bs, 1H, NH); 7.32 (m, 5H arom.).

2-cis,4-trans-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl(r)-pyrrolidin(5a_{III})

Nach 3.) 0.14 g (9%) 5a_{III} als farblose Kristallnadeln, Schmp. 127°C.-C₁₆H₁₉NO₅ (305.3) Ber. C 62.9 H 6.27 N 4.6 Gef. C 62.9 H 6.65 N 4.5.- IR (KBr): 3110-3200 (NH); 1700 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 1.32 (t, 3H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 3.80 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 3.90 (bq, 2H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 4.22 (q, 2H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 4.33 (dd, 1H, J = 8.0 und 8.0 Hz, H-3); 4.65 (d, 1H, J = 8 Hz, H-2); 6.90 (bs., 1H, NH); 7.28 (m, 5H arom.).

trans,trans-2,4-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-methoxyphenyl(r))-pyrrolidin(5b_I)

Nach 3.) 1.48 g (88%) 5b_I als farblose Kristallnadeln, Schmp. 85°C.-C₁₇H₂₁NO₆ (335.4) Ber. C 60.9 H 6.31 N 4.2 Gef. C 60.9 H 6.30 N 4.1.- IR (KBr): 3100-3200 (NH); 1690 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.23 (t, 6H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 3.55 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 4.20 (m, 4H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 4.08 (dd, 1H, J = 8 und 7 Hz, H-3); 4.21 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2); 6.57 (bs, 1H, NH); 7.05 (m, 4H arom.).

2-cis,4-trans-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-methoxyphenyl(r))-pyrrolidin(5b_{III})

Nach 3.) 0.15 g (9%) 5b_{III} als farblose Kristallnadeln, Schmp. 130°C.-C₁₇H₂₁NO₆ (335.4) Ber. C 60.9 H 6.31 N 4.2 Gef. C 60.9 H 6.58 N 4.1.- IR (KBr): 3100-3200 (NH); 1720 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.89 (t, 3H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.79 (m, 2H, cis-CH₂-CH₃); 3.83 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 4.22 (q, 2H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 4.29 (dd, 1H, J = 8 und 8 Hz, H-3); 4.58 (dd, 1H, J = 8 und 1 Hz, H-2); 6.52 (bs, NH); 6.98 (m, 4H arom.).

trans,trans-2,4-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-chlorphenyl(r))-pyrrolidin(5c_I)

Nach 3.) 1.53 g (90%) 5c_I als farblose Kristallnadeln, Schmp. 93°C.-C₁₆H₁₈ClNO₅ (339.5) Ber. C 56.6 H 5.34 N 4.1 Gef. C 56.8 H 5.42 N 3.92.- IR (KBr): 3300 (NH); 1700 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.22 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 1.25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 3.54 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 4.20 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 4.21 (m, 2H, CH₂-CH₃); 4.10 (dd, 1H, J = 8.5 und 7 Hz, H-3); 4.23 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2); 7.14 (bs, NH); 7.28 (m, 4H arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 60.6 (C-2); 47.0 (C-3); 55.7 (C-4);

170.6 (C-5); 169.9 (C=O); 62.0 (CH₂-CH₃); 14.0 (CH₂-CH₃); 137.9 (C-1'); 129.2 (C-2' und C-6'); 128.7 (C-3' und C-5'); 133.74 (C-4'); 167.9 (C=O); 62.1 (CH₂-CH₃); 14.0 (CH₂-CH₃).

2-cis,4-trans-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-chlorphenyl(r))-pyrrolidin(5c_{III})

Nach 3.) 0.11 g (6.5%) 5c_{III} als farblose Kristallnadeln, Schmp. 107°C.-C₁₆H₁₈ClNO₅ (339.5) Ber. C 56.6 H 5.34 N 4.1 Gef. C 56.8 H 5.38 N 4.0.- IR (KBr): 3100-3200 (NH); 1700 (C=O Lactam), 1730 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.90 (t, 3H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 1.28 (t, 3H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 3.81 (m, 2H, cis-CH₂-CH₃); 3.82 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 4.23 (q, 2H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 4.31 (dd, 1H, J = 8 und 8 Hz, H-3); 4.61 (d, 1H, J = 8 Hz, H-2); 6.72 (bs, NH); 7.25 (m, 4H, arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 59.5 (C-2); 46.5 (C-3); 52.5 (C-4); 172.0 (C-5); 169.6 (C=O); 62.2 (CH₂-CH₃); 14.1 (CH₂-CH₃); 134.0 (C-1'); 129.0 (C-2' und C-6'); 128.9 (C-3' und C-5'); 134.1 (C-4'); 168.4 (C=O); 61.5 (CH₂-CH₃); 13.6 (CH₂-CH₃).

trans,trans-2,4-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-cyanphenyl(r))-pyrrolidin(5d_I) und

2-cis,4-trans-Bisethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-cyanphenyl(r))-pyrrolidin(5d_{III})

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.7 g (5.0 mmol) 3d in 50 ml Ether werden innerhalb von 30 min 6 ml N-HCl getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12 h bei RT gerührt, wobei sich 5d_I als weißer Niederschlag abscheidet. Die Mutterlauge wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Aus der abgetrennten Etherphase erhält man durch Einengen auf wenige ml weiteres kristallines 5d_I. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit K₂CO₃ auf pH 10 gestellt, mit 50 ml CHCl₃ versetzt und 12 h bei RT gerührt. Danach wird die CHCl₃-Phase abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Man erhält kristallines 5d_{III}.

5d_I: Ausb. 1.46 g (88%), Schmp. 108°C (Ether/Petrolether).- C₁₇H₁₈N₂O₅ (330.3) Ber. C 61.8 H 5.49 N 8.5 Gef. C 61.5 H 5.61 N 8.2.- IR (KBr): 3100-3200 (NH); 2200 (C≡N); 1700 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 1.20 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 3.56 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H-4); 4.13 (dd, 1H, J = 8.5 und 7 Hz, H-3); 4.16 (p, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃); 4.16 (m, 2H, CH₂-CH₃); 4.26 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2); 7.51 (bs, NH); 7.53 (m, 4H arom.).- ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 60.3 (C-2); 47.3 (C-3); 55.4 (C-4); 170.4 (C-5); 169.6 (C=O); 61.9 (CH₂-CH₃); 13.8 (CH₂-CH₃); 144.5 (C-1'); 128.2 (C-2' und C-6'); 132.7 (C-3' und C-5'); 111.7 (C-4'); 167.5 (C=O); 62.1 (CH₂-CH₃); 13.8 (CH₂-CH₃); 118.2 (C Nitril).

5d_{III}: Ausb. 0.13 g (8%).- C₁₇H₁₈N₂O₅ (330.3).- Schmp. 160°C (Ether/Petrolether).- IR (KBr): 3100-3200 (NH); 2220 (Nitril); 1710 (C=O Lactam); 1730 (C=O Ester) cm⁻¹.- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 3.66-3.90 (qq, 2H, J = 7 Hz, cis-CH₂-CH₃); 3.85 (d, 1H, J = 8.25 Hz, H-4); 4.22 (q, 2H, J = 7 Hz, trans-CH₂-CH₃); 4.39 (dd, 1H, J = 8.25 und 8.25 Hz, H-3); 4.61 (d, 1H, J = 8.25 Hz, H-2); 7.23 (bs, NH); 7.49 (m, 4H arom.).

4-(cis,trans)-Cyan-2-trans-ethoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl(r)-pyrrolidin(5e_{I,II}) und

4-(cis,trans)-Cyan-2-cis-ethoxycarbonyl-5-oxo-3-phenyl(r)-pyrrolidin(5e_{III,IV})

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.35 g (5.0 mmol) 3e in 50 ml Ether/Ethylacetat (1:1) werden innerhalb von 30 min 6 ml N-HCl getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag abscheidet (0.4 g; 30.5%), der nach dem ¹H-NMR-Spektrum zu 74.5% aus 5e_I besteht. Die Mutterlauge wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit K₂CO₃ auf pH 10 gestellt, mit 50 ml CHCl₃ versetzt und 12 h bei RT

geführt. Danach wird die CHCl_3 -Phase abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Man erhält ein Gemisch aus 5e_{III} und 5e_{IV} als gelbbraunen Rückstand (0.51 g; 39.5%), der aus Ether/Petrolether 0.47 g (36%) kristallines Gemisch aus 85% 5e_{III} und 15% 5e_{IV} gibt. Insgesamt werden aus den NMR-Spektren die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuten errechnet.

a) Das Rohprodukt 5e_1 aus dem Niederschlag wird aus Ether/Petrolether umkristallisiert, Schmp. 110°C , laut ^1H -NMR-Spektrum bestehend aus 74.5% 5e_1 , 6.3% 5e_{II} , 2.5% 5e_{III} und 16.6% 5e_{IV} .- $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (258.3) Ber. C 65.1 H 5.46 N 10.8 Gef. C 65.9 H 5.75 N 10.8.- IR (KBr): 3250 (NH); 2250 (Nitril); 1740 (C=O Ester); 1700 (C=O Lactam) cm^{-1} .- ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 5e_1 : δ (ppm) = 1.19 (t, 3H, J = 7 Hz, *trans*- CH_2 - CH_3); 3.78 (d, 1H, J = 10 Hz, H-4); 3.90 (m, 2H, J = 10 und 7.8 Hz, H-3); 4.16 (qq, 2H, J = 7 Hz, *trans*- CH_2 - CH_3); 4.43 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-2); 7.2-7.45 (m, 5H arom.); 7.6 (bs, NH).- 5e_{II} : δ (ppm) = 1.27 (t, 3H, J = 7 Hz, *trans*- CH_2 - CH_3); 4.55 (d, 1H, J = 7 Hz, H-2).

b) Gemisch aus 85% 5e_{III} und 15% 5e_{IV} : Schmp. 120°C (Ether/Petrolether).- $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (258.3) Ber. C 65.1 H 5.46 N 10.8 Gef. C 65.8 H 5.86 N 10.8.- IR (KBr): 3250 (NH); 2240 (C≡N); 1730 (C=O Ester); 1700 (C=O Lactam) cm^{-1} .- ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) 5e_{III} : δ (ppm) = 0.79 (t, 3H, J = 7 Hz, *cis*- CH_2 - CH_3); 3.62-3.86 (qq, 2H, J = 7 Hz, *cis*- CH_2 - CH_3); 4.21 (d, 1H, J = 11 Hz, H-4); 4.26 (dd, 1H, J = 11 und 7.5 Hz, H-3); 4.55 (d, 1H, J = 7.5 Hz, H-2); 7.2-7.5 (m, 5H arom.); 7.88 (bs, NH).- 5e_{IV} : δ (ppm) = 0.84 (t, 3H, J = 7 Hz, *cis*- CH_2 - CH_3); 3.81 (m, 2H, *cis*- CH_2 - CH_3); 4.23 (d, 1H, J = 8 Hz, H-4); 4.15 (dd, 1H, J = 8 und 6.5 Hz, H-3); 4.75 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H-2); 7.2-7.4 (m, 5H arom.); 7.72 (bs, NH).

4-Cyan-2-ethoxycarbonyl-5-oxo-3-(4'-cyanphenyl)-pyrrolidin (5f)

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.47 g (5.0 mmol) 3f in 50 ml Ether/Ethylacetat (1:1) werden innerhalb von 30 min 6 ml N-HCl getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 12 h bei RT gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag abscheidet (0.72 g; 51%); Gemisch aus 16.8% 5f_1 , 4.1% 5f_{II} , 25.6% 5f_{III} und 4.4% 5f_{IV} .- Die Mutterlauge wird mehrfach mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit K_2CO_3 auf pH 10 gestellt, mit 50 ml CHCl_3 versetzt und 12 h bei RT gerührt. Danach wird die CHCl_3 -Phase abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt: Gemisch aus 5f_{III} und 5f_{IV} als gelb-grünes Öl (0.19 g; 13%), das aus Ether/Petrolether 0.17 g (12%) kristallines Gemisch aus 81%

5f_{III} und 19% 5f_{IV} gibt. Insgesamt werden aus den NMR-Spektren die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuten errechnet.

Gemisch aus 5f_{III} und 5f_{IV} : Schmp. 228°C (Z) (H_2O /Methanol).- $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (283.3) Ber. C 63.6 H 4.63 N 14.83 Gef. C 63.1 H 4.65 N 14.2.- IR (KBr): 3200-3300 (NH); 2220 und 2230 (Nitril); 1720 (C=O Lactam); 1750 (C=O Ester) cm^{-1} .- ^1H -NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): 5f_1 : δ (ppm) = 1.06 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_2 - CH_3).

5f_{II} : δ (ppm) = 1.19 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_2 - CH_3).

5f_{III} : δ (ppm) = 0.72 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_2 - CH_3); 3.67 (qq, 2H, J = 7 Hz, *cis*- CH_2 - CH_3); 4.49-4.58 (m, 2H, H-3), 4.82 (m, 1H, H-2); 7.75 (m, 4H arom.); 8.80 (bs, NH).

5f_{IV} : δ (ppm) = 0.78 (t, 3H, J = 7 Hz, *cis*- CH_2 - CH_3); 4.33 (dd, 1H, J = 7 und 8 Hz, H-3); 4.73 (d, 1H, J = 8 Hz); 7.63 (4H arom.); 9.0 (bs, NH).

Literatur

- 1 P. Pachaly, Chem. Ber. 104, 412, 421 und 429 (1971).
- 2 P. Pachaly, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 98 (1976).
- 3 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 385 (1976).
- 4 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 334 (1977).
- 5 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 939 (1977).
- 6 P. Pachaly und D. Schleypen, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 344 (1979).
- 7 K. Gottschalk und P. Pachaly, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 822 (1979).
- 8 P. Pachaly, St. Daskalakis und K.S. Sin, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 588 (1984).
- 9 P. Pachaly und K.S. Sin, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 624 (1984).
- 10 P. Pachaly, Chem. Ber. 102, 2153 (1969).
- 11 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 629 (1978).
- 12 G. Stork, A.Y.W. Leong und A.M. Touzin, J. Org. Chem. 41, 3491 (1976).
- 13 Y. Kuo, J.A. Yahner und C. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc. 93, 6321 (1971).
- 14 M.J. O'Donnel, J.M. Boniece und S.E. Earp, Tetrahedron Lett. 1978, 2641.
- 15 M.J. O'Donnel und R.L. Polt, J. Org. Chem. 47, 2663 (1982).

[Ph884]