

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 858–865 (1982)

Zur Stereochemie der 3-Oxo-5-phenyl-1-cyclopentancarbonsäuren, 5. Mitt.¹⁾

Zur stereoselektiven Synthese der stereomeren 5-Phenyl-dihydroisosarkomycine²⁾

August W. Frahm

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

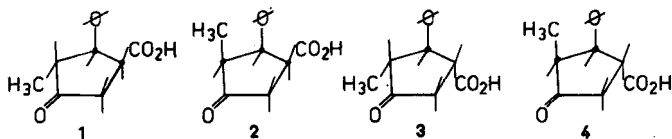
Eingegangen am 7. Oktober 1981

Im Rahmen der Arbeiten, die vier 5-Phenyl-dihydroisosarkomycine **1–4** stereoselektiv zu gewinnen, wurde die C-Methylierung des 3-Oxo-t-5-phenyl-1.1.r-4-cyclopentantricarbonsäure-trimethylesters (**5**) durchgeführt. Die Reaktion verläuft hochgradig stereoselektiv zu t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-1.1.r-4-cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (**7**). Der schrittweise Abbau von **7** durch saure bzw. basische Verseifung und Decarboxylierung wird untersucht. Über die isolierbaren Zwischenstufen t-1.t-4-Dimethoxycarbonyl-c-4-methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (**10**) und c-4-Methoxycarbonyl-t-4-methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentan-carbonsäure (**12**) erhält man stereoselektiv t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (**1**). Durch thermodynamisch gesteuerte Umlagerung von **1** wird auch die *trans*-Carbonsäure (c-4-Methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure) (**3**) zugänglich.

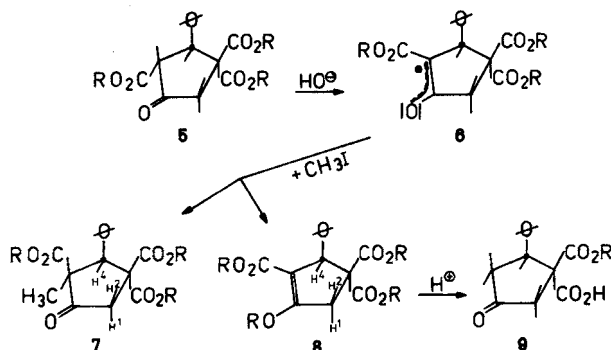
Stereochemistry of 3-Oxo-5-phenylcyclopentanecarboxylic Acids, V: On the Stereoselective Synthesis of the Stereomeric 5-Phenyldihydrosarcomycines

In connection with our attempts to synthesize stereoselectively the 5-phenyldihydrosarcomycines **1–4**, the C-methylation of 3-oxo-t-5-phenyl-1.1,r-4-cyclopentanetricarboxylic acid trimethylester (**5**) was performed. The reaction yields t-4-methyl-3-oxo-c-5-phenyl-1.1,r-4-cyclopentanetricarboxylic acid trimethylester (**7**) with a high degree of stereoselectivity. The stepwise degradation of **7** by acidic or basic saponification and decarboxylation has been examined. Via the isolated intermediates t-1,t-4-dimethoxycarbonyl-c-4-methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentanecarboxylic acid (**10**) and c-4-methoxycarbonyl-t-4-methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentanecarboxylic acid (**12**) the acid **1** (t-4-methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentanecarboxylic acid) was obtained stereoselectively. The *trans*-carboxylic acid (c-4-methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentanecarboxylic acid) (**3**) is accessible by thermodynamically controlled rearrangement.

In der vorliegenden Arbeit werden die Versuche zur Darstellung der 5-Phenyl-dihydroisosarkomycine **1–4** fortgesetzt. Als Ausgangssubstanz für einen alternativen Syntheseweg zu **1–4** bietet sich der früher³⁾ beschriebene 3-Oxo-t-5-phenyl-1.1.r-4-cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (**5**) an, in dessen Grundgerüst von der jeweils gewünschten Seite eine Methylgruppe einzuführen ist. Der gezielte Abbau der C-Methyl-Verbindungen sollte zu den 5-Phenyl-dihydroisosarkomycinen führen.



[Ph. 509.1]



[Ph. 509.2]

Methylierung des β -Ketoesters 5

Neben der C-Methylierung des β -Ketoesters 5 erfolgt im basischen Milieu auch O-Methylierung; letztere kann jedoch zurückgedrängt werden⁴⁾.

Läßt man 5 in Aceton und äquimol. Menge 1 N-NaOH mit Methyljodid reagieren, so erhält man zwei in Alkali unlösliche Substanzen, die sich aufgrund ihrer sehr unterschiedlichen Löslichkeit in Methanol relativ leicht durch fraktionierte Kristallisation trennen lassen.

Die in Methanol schwer lösliche Substanz, die zu etwa 20 % der Ausbeute anfällt, ist das O-Methylierungsprodukt 3-Methoxy-5-phenyl-3-cyclopenten-1.1.4-tricarbonsäure-trimethylester (8). Das IR-Spektrum von 8 zeigt die C=C-Doppelbindungsbande bei 1630 cm^{-1} , und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind vier Methylsingulets im Bereich zwischen $\delta = 3,0\text{--}4,0\text{ ppm}$ (Tab. 1) gegenüber drei in der Ausgangsverbindung zu finden, was ebenfalls die Bildung des Enolmethylethers beweist.

Ein weiterer Strukturbeweis von 8 ist die saure partielle Verseifung und Decarboxylierung zum Halbester 9, t-1-Methoxycarbonyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure³⁾.

Aus den Mutterlaugen von 8 wird nur eins der beiden möglichen C-Methylierungsprodukte t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-1.1.r-4-cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (7) zu etwa 80 % der Ausbeute gewonnen.

Die C-Methylierung⁵⁾ muß also hochgradig stereoselektiv verlaufen sein. Die Ursache dafür wird in dem sterisch gehinderten, mesomeriestabilisierten planaren* Carbanion 6 gesehen, das nur mit der dem Phenylrest abgewandten Seite das Alkylbromid nucleophil angreift. Dabei wird die Methoxycarbonylgruppe aus der Ebene des planaren Anions in die *cis*-Stellung zum Phenyl gedrückt.

* s. dagegen Lit.⁵⁾:

Tab. 1: $^1\text{H-NMR}$ -Parameter von **8** (CDCl_3)

Protonen	δ [ppm]	J [Hz]	Protonen	δ [ppm]
H-1	3,75 (q)	$J_{1,2} = -18,5$ $J_{1,4} \text{ LR} = 1,8$	t-1-COOCH ₃	3,78 (s)
H-2	3,20 (d)		4-COOCH ₃	3,16 (s)
H-4	5,02 (d)		3-OCH ₃	3,95 (s)
c-1-COOCH ₃	3,51 (s)		ϕ	7,20 (m)

Der Beweis der *trans*-Stellung der Methylgruppe gelingt einerseits durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektren. **7** zeigt wie **5**³⁾ drei Methylsingulets zwischen $\delta = 3,0$ und $4,0$ ppm. Zusätzlich findet man ein Singulett für drei Protonen bei $\delta = 1,51$ ppm, das einer Methylgruppe am quartären C-Atom zuzuordnen ist. Dafür fehlt das Signal für das H-5-Proton der Ausgangsverbindung **5**. Infolgedessen spaltet H-4 bei $\delta = 4,39$ ppm nur noch durch Long-Range-Wechselwirkung mit dem *cis*-ständigen H-1 zum Dublett ($J_{\text{LR}} = 1,5$ Hz) auf. Für die Protonen H-1 und H-2 werden zwei Dubletts ($\delta_{\text{H-1}} = 3,30$, $\delta_{\text{H-2}} = 3,98$ ppm, $J_{1,2} = -19$ Hz) gefunden, wobei ersteres durch LR-Kopplung zum Doppeldublett weiterspaltet.

	Ausgangsverbindung 5 δ (ppm)		Endprodukt 7 δ (ppm)
c-1-COOCH ₃	3,41	c-1	3,25
t-1-COOCH ₃	3,72	t-1	3,78
t-4-COOCH ₃	3,64	c-4	3,25

Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der Methylesterbanden von **5** und **7**, so ist festzustellen, daß ein Signal im Spektrum von **7** nach höherem Feld in den *cis*-Ester-Bereich³⁾ verschoben ist. Da die Malonesterstruktur unverändert aus der Reaktion hervorgeht, kann es sich nur um das der C-4-Methylestergruppe handeln. Steht aber dieser C-4 Substituent *cis* zum Phenylrest, dann muß folgerichtig die 4-Methylgruppe *trans*-ständig sein. Dieser Befund steht im Einklang mit ihrer chemischen Verschiebung.

Andererseits wird die *trans*-Stellung der 4-Methylgruppe chemisch über den Abbauverlauf von **7** (s.u.) evident. Aus früheren Arbeiten^{1,2,3)} war bekannt, daß die Verseifung von *cis*-ständigen Estergruppen an Phenylcyclopentanonen sterisch gehindert ist. Aus der Reihenfolge der stufenweisen Verseifung der drei Methylestergruppen von **7** sollte daher die Stellung der 4-Methoxycarbonyl- und damit auch die der 4-Methylgruppe zum Phenylrest beweisbar sein.

Stereoselektiver, stufenweiser Abbau von **7**

Verseift man **7** sauer und unterbricht die Reaktion nach 10 min, so isoliert man eine saure Substanz, die sich als t-1.t-4-Dimethoxycarbonyl-c-4-methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (**10**) erweist.

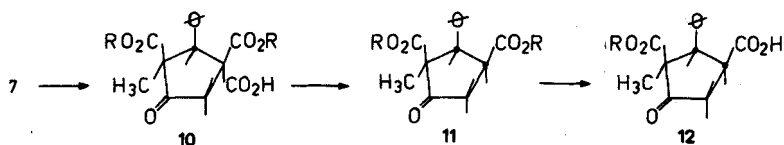
Das ^1H -NMR-Spektrum von **10** unterscheidet sich von dem der Ausgangsverbindung **7** nur durch das Fehlen der Methylesterbande bei $\delta = 3,78$ ppm, die der *trans*-ständigen Estergruppe zuzuordnen ist.

Nach weiteren 5 min Reaktionszeit wird zusätzlich ein Neutralstoff isoliert, dem aufgrund ^1H -NMR-spektroskopischer Daten die Formel *t*-4-Methyl-3-oxo-*c*-5-phenyl-*r*-1-*c*-4-cyclopentandicarbonsäure-dimethylester (**11**) zukommt.

Die Verbindung **11** zeigt im 220 MHz-Spektrum ein AMXY-System für vier Ringprotonen und zwei Methylestersingulets mit *cis*-Verschiebung neben dem C-Methylsingulett und den Aromaten-Resonanzen. Sie ist durch stereoselektive Decarboxylierung des Malonhalbesters **10** entstanden.

Tab. 2: ^1H -NMR Parameter von **11** (CDCl_3)

Protonen	δ (ppm)	J [Hz]	Protonen	δ (ppm)	J [Hz]
<i>t</i> -4-CH ₃	1,57 (s)	—	H-4	3,77 (d)	$J_{3,4} = 8,0$
H-1	2,70	$J_{1,2} = -19,0$	<i>c</i> -1-COOCH ₃	3,34 (s)	$J_{1,4} \text{ LR} \sim 2$
H-2	3,33	$J_{1,3} = 8,5$	<i>c</i> -4-COOCH ₃	3,18 (s)	
H-3	3,64	$J_{2,3} = 12,0$			



Ph 509.3

Zu keiner Zeit kann die Malonsäure *c*-4-Methoxycarbonyl-*t*-4-methyl-*c*-5-phenyl-*r*-1-*t*-1-cyclopentandicarbonsäure gefaßt werden. Dieser Befund läßt sich verstehen, wenn man annimmt, daß die Decarboxylierungsgeschwindigkeit des Malonhalbesters **10** größer ist als die Verseifungsgeschwindigkeit der *r*-1-Methoxycarbonylgruppe derselben Verbindung.

Die Verseifung der *r*-1-Methoxycarbonylgruppe von **11** erfolgt dagegen sehr schnell, weil jetzt die sterische Hinderung durch die geminale Carboxygruppe fortfällt. Deshalb ist **11** jeweils nur in geringer, fast konstanter Konzentration im Ansatz zu finden, während der Anteil der Säure **12** nach etwa 35 min Reaktionszeit sein Maximum erreicht hat.

Um zu beweisen, daß **12** die *cis*-Phenyl-carbonsäure darstellt und tatsächlich durch Verseifung aus dem *cis*-Ester **11** entstanden ist, wurde **12** durch Diazomethan-Veresterung in die bereits konfigurativ zugeordnete Verbindung **11** zurückverwandelt. Damit war auch die alternative *trans*-Phenyl-carbonsäure-Konfiguration ausgeschlossen, die prinzipiell bei der Decarboxylierung des Malonhalbesters **10** über den entsprechenden *trans*-Ester hätte entstehen können^{1,2)}.

Die Säure **12** besitzt im ^1H -NMR-Spektrum nur noch eine *cis*-Methylesterbande. Da wiederum das AMXY-System für vier cyclo-aliphatische Protonen enthalten ist, muß **12** ebenso wie **11** die intakte β -Ketoesterstruktur besitzen. Die Stellung der 1-Carboxygruppe

zum Phenyl-Rest wird durch Bestimmung der Kopplungskonstanten $J_{3,4} = 8 \text{ Hz}$ ermittelt. Aufgrund der Größe⁶⁾ müssen die Protonen H-3 und H-4 *cis*-ständig sein. Damit ist auch die *cis*-Stellung der 1-Carboxygruppe zum Phenyl-Rest abgesichert.

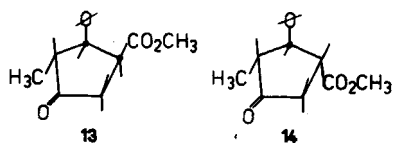
Tab. 3: $^1\text{H-NMR}$ Parameter von **12** (D_6 -Aceton)

Protonen	δ (ppm)	J (Hz)	Protonen	δ (ppm)	(Hz)
t-4-CH ₃	1,54 (s)		H-3	3,89	$J_{2,3} = 10,0$
H-1	2,65	$J_{1,2} = -19,0$	H-4	3,81 (d)	$J_{3,4} = 8,0$
H-2	3,16	$J_{1,3} = 8,5$	c-4-COOCH ₃	3,05 (s)	$J_{1,4} \text{ LR} \sim 2$

Als letzte der drei Methylestergruppen von Verbindung **7** wird die 4-Methoxycarbonylgruppe nach drei weiteren Std. Rückfluß verseift. Die entstehende β -Ketosäure decarboxyliert anschließend überwiegend zu t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (**1**).

Beim Abbau von **7** wird also zuerst die am wenigsten gehinderte *trans*-Malonester-, sodann die *cis*-Malonester- und erst als letzte die β -Ketoestergruppe angegriffen, die daher sterisch noch stärker gehindert sein muß als die zum Phenyl-Rest *cis*-ständige Malonestergruppe. Dazu muß sie aber ebenfalls die zum Aromaten *cis*-ständige Position einnehmen und zusätzlich durch den geminalen Methylsubstituenten abgeschirmt sein. Damit ist die *trans*-Stellung dieser 4-Methylgruppe aus dem chemischen Verhalten bewiesen.

Isoliert man Verbindung **12** und erhitzt sie 3 Std. sauer am Rückfluß, so erhält man ebenfalls überwiegend die Säure **1**. Zusätzlich entsteht nur in geringen Mengen die isomere *trans*-Säure **3**. Die Decarboxylierung der intermediär entstehenden β -Ketosäure an C-4 verläuft somit hochgradig selektiv. Die Säuren **1** und **3** lassen sich mit Diazomethan zu t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure-methylester (**13**) und c-4-Methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäuremethylester (**14**) verestern.



Ph 1092

Erhitzt man **12** jedoch drei Tage am Rückfluß, so stellt sich zwischen **1** und **3** ein thermodynamisches Gleichgewicht von ungefähr 1 : 1 ein. Dasselbe Ergebnis erhält man, wenn man **7** drei Tage mit Säure am Rückfluß kocht.

Durch fraktionierende Kristallisation aus Wasser gewinnt man zuerst **1**. Säure **3** läßt sich aus den Mutterlaugen isolieren. Die C-1-Konfiguration der beiden Säuren **1** und **3** wird über die jeweiligen Methylester **13** und **14** bestimmt. **13** zeigt *cis*- und **14** *trans*-Methylesterverschiebung.

Die chemische Verschiebung der C-Methylgruppe von **13** entspricht der vicinalen *trans*-Stellung zum Phenyl-Rest ($\delta \text{ CH}_3 = 1,17 \text{ ppm}$ für 2-Methyl-1-oxo-cyclopentan, δ

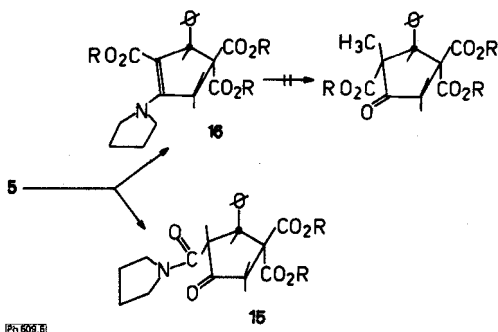
Verbdg.	COOCH ₃ δ (ppm)	CCH ₃ δ (ppm)
13	3,29	1,08
14	3,56	1,03

CH₃ = 0,9 ppm für *cis*-2-Methyl-1-oxo-3-phenylcyclopentan). In **14** sind C-Methyl- und Phenylgruppe ebenfalls *trans*-ständig; die geringfügige Verschiebung des Methyl dubletts nach höherem Feld gegenüber **13** wird auf gleichzeitige *trans*-Stellung der 1-Methoxycarbonylgruppe zurückgeführt.

Die *trans*-Stellung der C-Methylgruppe wird nachgewiesen über die Kopplungskonstante von H-4 und H-5. J_{4,5} liegt für die Verbindungen **1**, **3**, **13** und **14** zwischen 11,5 und 12,0 Hz. Damit ist die Stereochemie dieser Verbindungen vollständig abgesichert.

Die beschriebene Synthese liefert nur zwei der möglichen vier Diastereomerenpaare des 5-Phenyl-dihydroisosarkomycins. Die Säuren **2** und **4** sind auch auf diesem Wege nicht zugänglich²⁾. Der Versuch, die umgekehrte C-4 Methyl-Konfiguration über die *cis*-Methylierung des Enamins **16** zu erreichen, schlug ebenfalls fehl. **5** läßt sich zwar mit Pyrrolidin in 64proz. Ausbeute zu **16** umsetzen, wobei als Nebenprodukt 3-Oxo-c-5-phenyl-t-4-pyrrolidinocarbonyl-r-1.1-t-1-cyclopentandicarbonsäuredimethylester (**15**) entsteht. Die nachfolgende Methylierung von **16** versagt dagegen vollständig.

Das steht in Einklang mit Literaturangaben⁷⁾, daß die Methylierung des Pyrrolidinenamins von α-Tetralon nur mit 12proz. Ausbeute verläuft und erst beim Übergang zum entsprechenden Pyrrolidinenamin des α-Benzosuberons auf 43 % steigt.



Ich danke dem Fonds der Chemischen Industrie für Meßgeräte und Sachspenden.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben vgl.¹⁾.

t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-1.1.r-4-cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (**7**)

10 g (0.03 mol) **5** werden in 170 ml Aceton gelöst und nacheinander mit der Lösung von 1.2 g (0.03 mol) Natriumhydroxid in 120 ml Wasser und 17 g (0.12 mol) Methyljodid versetzt. Der Ansatz wird 3 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Entfernen des Acetons i. Vak. scheidet sich ein Öl aus der wäbr.

Phase ab, das in Ether aufgenommen wird. Die jetzt zwischen den Phasen schwimmenden Kristalle, die als Nebenprodukt später beschrieben werden, werden abfiltriert. Die wäßr. Phase wird noch 2mal mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der kristalline Rückstand (8.3 g) wird durch mehrfache fraktionierende Kristallisation gereinigt. Die Ausb. an **7** beträgt 6.4 g (61 %), Schmp. 97° (Methanol). – IR (KBr): 1752 (sh), 1735 (C=O-Keton, -Ester), 759, 706 cm^{-1} (monosubstit. Phenyl). $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (348.4) Ber. C 62.1 H 5.79 Gef. C 62.2 H 5.75.

3-Methoxy-5-phenyl-3-cyclopenten-1.1.4-tricarbonsäure-trimethylester (8)

3.3 g (0.01 mol) **5** werden in 20 ml Ether/Methanol angeschlemmt und mit einer etwa 1M ether. Diazomethan-Lösung unter Eiskühlung bis zum Ende der Gasentwicklung versetzt. Dabei gehen die Kristalle langsam in Lösung. Nach kurzer Zeit scheiden sich erneut Kristalle ab. Nach 24stdg. Stehen wird überschüssiges Diazomethan und Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 2.1 g (64.5 %) **8**. Schmp. 156–158°. – IR (KBr): 1750 (sh), 1740, 1698 (C=O-Keton, -Ester), 1640 (C=C-O-Doppelbindung), 1240, 1055 (=C-O-C-Enol-ether), 757, 700 cm^{-1} (monosubstit. Phenyl). $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (348.4) Ber. C 62.1 H 5.79 Gef. C 62.0 H 5.72.

t-1.4-Dimethoxycarbonyl-c-4-methyl-3-oxo-t-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (10)

Zu 150 ml siedender 18proz. Salzsäure wird eine heiße Lösung von 3.5 g (0.01 mol) **7** in 50 ml Eisessig gegeben und genau 20 min refluxiert. Danach wird die Lösung sofort abgekühlt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und 3mal mit 10proz. Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern der wäßr. Phase wird mit Ether erschöpfend extrahiert. Der Etherrückstand (2.5 g = 83 %) wird in wenig Diisopropylether aufgenommen. Die ausfallenden Kristalle werden abfiltriert. Auf Zusatz von Petrolether zur Mutterlauge fällt **10** aus, das durch wiederholte Umkristallisation aus Diisopropylether/Petrolether 40/60° und danach mit Methanol/Wasser gereinigt wird. Schmp. 141–142°. Ausb. 2.1 g (63 %). – IR (KBr): 1750 (sh), 1730, 1690 (sh) (C=O-Keton, -Ester, -Säure), 763, 698 cm^{-1} (monosubstit. Phenyl). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (334.3) Ber. C 61.1 H 5.43 Gef. C 61.4 H 5.70.

t-4-Methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-c-4-cyclopentandicarbonsäure-dimethylester (11)

280 mg (1 mmol) **12** werden in 5 ml Ether gelöst und mit etwa 1M ether. Diazomethan-Lösung verestert. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 280 mg (96 %) **11**. Schmp. 146° (Methanol). – IR (KBr): 1740, 1730 (Doppel-sh), 766, 709 cm^{-1} (monosubstit. Phenyl). $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (290.3) Ber. C 66.2 H 6.25 Gef. C 66.0 H 6.13.

c-4-Methoxycarbonyl-t-4-methyl-3-oxo-c-5-phenyl-r-1-cyclopentancarbonsäure (12)

3.5 g (0.01 mol) feingepulvertes **7** werden in 50 ml Eisessig zum Sieden erhitzt und mit 150 ml heißer 18proz. Salzsäure versetzt. Der Ansatz wird genau 35 min am Rückfluß gekocht, schnell abgekühlt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mit Natriumcarbonat-Lösung erschöpfend extrahiert. Die wäßr. Phase wird vorsichtig angesäuert und mit Ether 4mal ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird der Ether i. Vak. abgezogen. Der Rückstand (2.6 g) besteht zu 92 % d. Th. aus **12**. Durch fraktionierende Kristallisation aus Diisopropylether und wenig Petrolether erhält man Kristalle vom Schmp. 200–202°, der durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser auf 203–204° erhöht wird. Ausb. 2.1 g **12** (76 %). – IR (KBr): 1750 (sh), 1730, 1700 (C=O-Keton, -Ester, -Säure), 819 (-OH-Deformation), 749, 704 cm^{-1} (monosubstit. Phenyl). $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (276.3) Ber. C 65.2 H 5.84 Gef. C 65.3 H 5.84.

t-4-Methyl-3-oxo-*c*-5-phenyl-*r*-1-cyclopentancarbonsäure (**1**)²⁾

3.5 g (10 mmol) **7** werden in 75 ml Eisessig und 150 ml 18proz. Salzsäure 72 h am Rückfluß erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird nach dem Kochen mit Kohle heiß filtriert und i. Vak. zur Trockene eingedampft. Trockenrückstand roh: 1.9 g = 100 % d. Th. (Schmelzintervall 102–105°). Durch fraktionierende Kristallisation aus Wasser erhält man Rhomben vom Schmp. 137–142°, der durch Umkristallisation aus Diisopropylether auf 143–144° erhöht wird. Ausb. an **1** 0,7 g (37 %). C₁₃H₁₄O₃ (218.2) Ber. C 71.6 H 6.47 Gef. C 71.6 H 6.36.

c-4-Methyl-3-oxo-*t*-5-phenyl-*r*-1-cyclopentancarbonsäure (**3**)²⁾

a) Aus den wäßr. Mutterlaugen von **1** werden Nadeln mit dem Schmelzintervall 105–119° gewonnen. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Diisopropylether/Petrolether 40/60° erhält man **3** mit einem Schmp. von 129–131°. Ausb. 0.4 g (21 %). C₁₃H₁₄O₃ (218.2) Ber. C 71.6 H 6.47 Gef. C 71.4 H 6.80.

b) Durch thermische Umlagerung von **1** 1 h bei 220° im Ölbad.

5-Phenyl-3-pyrrolidino-3-cyclopenten-1.1.4-tricarbonsäure-trimethylester (**16**)

33.4 g (0.1 mol) **5** werden in 50 ml absol. Benzol gelöst und mit 10.0 g (0.14 mol) Pyrrolidin 6 h am Wasserabscheider erhitzt, in dem 50 ml Benzol vorgelegt werden. Anschließend werden Benzol und überschüssiges Pyrrolidin i. Vak. abdestilliert. In wenig Methanol aufgenommen kristallisiert **16**. Schmp. 141–142° (Methanol). Ausb. 24.8 g (64 %). – IR (KBr): 1742 breit, 1682 (–C=O-Keton, –Ester), 1578 (–C=C-Enamin), 755, 710 cm^{–1} (monosubst. Phenyl). C₂₁H₂₅NO₆ (387.4) Ber. C 65.1 H 6.50 N 3.6 Gef. C 65.4 H 6.52 N 3.6.

3-Oxo-*c*-5-phenyl-*t*-4-pyrrolidinocarbonyl-*r*-1-*t*-1-cyclopentandicarbonsäure-dimethylester (**15**)

Als Nebenprodukt von **16** wird 3-Oxo-*c*-5-phenyl-*t*-4-pyrrolidinocarbonyl-*r*-1-*t*-1-cyclopentandicarbonsäure-dimethylester (**15**) isoliert. Schmp. 181–182° (Methanol). – IR (KBr): 1755, 1730 (–C=O-Keton, –Ester), 1648 (–C=O-Amid tertiär), 758, 707 cm^{–1} (monosubst. Phenyl). C₂₁H₂₅NO₆ (387.4) Ber. N 3.6 Gef. 3.4.

Literatur

- 1 4. Mitt.: A. W. Frahm, Justus Liebigs Ann. Chem. 735, 835 (1976).
- 2 2. Mitt.: A. W. Frahm, Justus Liebigs Ann. Chem. 735, 600 (1976) und die dort zit. Lit.
- 3 A. W. Frahm, Justus Liebigs Ann. Chem. 728, 21 (1969).
- 4 H. Stetter und W. Dierichs, Chem. Ber. 85, 62 (1952).
- 5 H. O. House und M. J. Umen, J. Org. Chem. 38, 1000 (1973) und die dort zit. Lit.
- 6 eigene unveröffentlichte Untersuchungen.
- 7 L. H. Hellberg, R. J. Milligan und R. Wilke, J. Chem. Soc. C 1970, 35.