

Literatur

- 1 20. Mitt.: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 148 (1976).
- 2 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 3 A. Kreutzberger, Chem. Ber. 99, 2237 (1966).
- 4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 115 (1979).
- 5 F. J. Ansfield, M. J. M. Schroeder und A. R. Curren, J. Ann. Med. Assoc. 181, 295 (1962).
- 6 J. S. Evans, E. A. Musser, L. Bostwick und G. D. Mengel, Cancer Res. 24, 1285 (1964).
- 7 D. J. Brown, Earl Hoerger und S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1955, 211.
- 8 D. J. Brown und S. F. Mason, J. Chem. Soc. 1957, 682.
- 9 C. L. Angell, J. Chem. Soc. 1961, 504.
- 10 R. Wagner und W. von Philipsborn, Helv. Chim. Acta 53, 299 (1970).
- 11 A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 304, 856 (1971).
- 12 C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker und J. A. van Allan, J. Org. Chem. 24, 779 (1959).
- 13 J. A. Bee und F. L. Rose, J. Chem. Soc. 1966, 2031.
- 14 T. Novinson, T. Okabe, R. K. Robins und P. Dea, J. Heterocycl. Chem. 12, 1187 (1975).
- 15 L. A. Williams, J. Chem. Soc. 1961, 3046.

[Ph 65]

Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 822–831 (1979)

Michael-Additionen mit Acylaminosäureestern, 6. Mitt.*****Substituenteneinfluß bei der Synthese von Pyrrolidon-5- bzw. Pyrrolidon-4-derivaten**

Klaus Gottschalk** und Peter Pachaly*

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, 5300 Bonn 1.
Eingegangen am 12. Dezember 1978.

Acylaminosäureester lassen sich mit substituierten Acrylsäureestern zu Pyrrolidonen umsetzen, wobei sich je nach Substitution der Reaktionspartner α - bzw. β -Pyrrolidone **3** bzw. **4** bilden. Der Substituenteneinfluß auf den Reaktionsablauf dieser Michael-Addition wird untersucht.

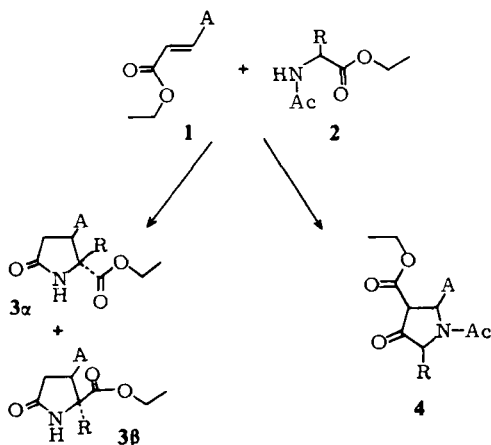
**Michael Additions with Acylamino Acid Esters, VI:
The Influence of Substituents on the Synthesis of 4- and 5-Pyrrolidones**

Acylamino acid esters react with substituted ethyl acrylates to yield pyrrolidones. Depending on the nature of the substituents α -pyrrolidones **3** or β -pyrrolidones **4** are formed. The influence of the substituents on the course of these Michael additions has been studied.

Aminosäureester bieten sich als relativ zugängliche Donatoren für Michael-Additionen an, wodurch zahlreiche interessante Zwischenprodukte für die Synthese wirkstofffählicher Heterocyclen zugänglich sind.

Führt man Michael-Additionen mit unsubstituierten oder mit N-alkylierten Aminosäureestern durch, ist erwartungsgemäß die Aminogruppe das nucleophile Reaktionszentrum und man erhält N → C-Michael-Additionsprodukte¹⁾²⁾.

Um Aminosäureester als C-H-acide Verbindungen für die Michael-Addition einzusetzen, ist es erforderlich, die Nucleophilie der Aminogruppe zu unterdrücken. Das kann durch Acylierung³⁾⁴⁾ aber auch durch Bildung Schiffscher Basen⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ oder durch Verwendung von Isocyan-carbonsäureestern¹⁰⁾ als Aminosäure-derivat erreicht werden. N-Acylaminosäureester eignen sich in Form ihrer Natriumsalze für die Synthese von Pyrrolidon-derivaten. Mit Acrylsäureestern als Akzeptoren sind dabei zwei verschiedene Syntheseprodukte – nämlich α-Pyrrolidone **3** oder β-Pyrrolidone **4** zu erhalten. Welche der beiden Möglichkeiten verwirklicht wird, hängt entscheidend von den Substituenten der Reaktionspartner ab.



Erfolgt der nucleophile Angriff des N-Atoms auf das β-C-Atom des Michael-Akzeptors, bildet sich durch nachfolgende Diekmann-Cyclisierung das Pyrrolidon-4-derivat **4**.

Diesen Reaktionsablauf beschrieben *Kuhn* und *Osswald*¹¹⁾ für N-Ethoxycarbonyl-glycinester. In gleicher Weise erhielten *Wu* und Mitarb.¹²⁾ durch Umsetzung mit verschiedenen Acrylsäureestern bzw. Zimtsäureestern eine Reihe derartiger β-Pyrrolidone **4**; ihnen gelang die Umsetzung zu **4** auch mit N-Acetyl-glycin- bzw. N-Acetylalanin-ester und unsubstituierten Acrylsäureethylestern.

Setzt man andererseits einfache N-Acetyl-aminosäureester mit β-Aryl-acrylsäureestern unter gleichartigen Reaktionsbedingungen um, erhält man durch C → C-Michael-Addition und cyclisierende Umamidierung Pyrrolidon-5-derivate **3**³⁾⁴⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾. Diese Reaktion verläuft meist hochgradig stereoselektiv und liefert bis auf wenige Ausnahmen die trans-2-Carboxy-3-aryl-pyrrolidon-5-derivate **3α**.

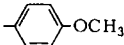
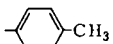
Da offenbar beide Reaktionswege unter gleichen Reaktionsbedingungen möglich sind, suchten wir die Ursache für diesen unterschiedlichen Reaktionsablauf herauszufinden.

Durch Variation der N-Acylreste des Donators konnten wir schon früher zeigen, daß mit N-Ethoxycarbonyl-glycinester beide Reaktionswege beschritten werden und man **4** neben wenig **3** erhält, während mit Benzoyl-, p-Methoxybenzoyl- bzw. Acetyl-glycinester nur C→C-Michael-Addition unter Bildung von **3** erfolgt³⁾.

Die reinen Acylreste unterdrücken offenbar die Nukleophilie des N-Atoms derart, daß nur noch C→C-Michael-Addition und damit α-Pyrrolidone **3** als Reaktionsprodukte möglich sind. Erst wenn der Stickstoff einen Alkoxycarbonylrest als Acylrest trägt, ist seine Nukleophilie durch den mesomeren Einfluß der Alkoxygruppe etwas weniger deaktiviert, so daß nun auch bzw. nur eine N→C-Michael-Addition zu β-Pyrrolidonen **4** führt. Hiermit ist allerdings nicht geklärt, warum Wu und Mitarb.¹²⁾ auch mit N-Acetyl-aminosäureestern β-Pyrrolidone **4** erhalten.

Zur weiteren Untersuchung dieser Reaktion setzten wir N-Acyl-alaninester als Donatorenkomponente ein, da im Acyl-glycinester beide H-Atome der α-Methylengruppe acide sind und deshalb störende Nebenreaktionen verursachen können³⁾¹⁵⁾²¹⁾. Das Ergebnis der neuen Versuchsreihe mit D,L-Alanin-derivaten zeigt Tab. 1.

Tab. 1: Dargestellte Pyrrolidone **3** und **4** ($R = CH_3$)

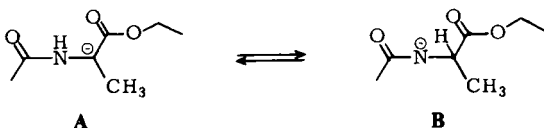
	A	Ac	% Ausb.		
			3 α	3 β	4
a		-CO ₂ C ₂ H ₅			34
b		-CO ₂ C(CH ₃) ₃			3,7
c		-CO ₂ CH ₂ - 			4,7
d		-CO-CH ₃	26		
e			35		
f			51		
g			29		
h			73	+	3)
i				42	
j					6,2
k	-CH ₃				49
l	-H				62 12)

Erwartungsgemäß erhält man mit N-Ethoxycarbonyl-, N-t-Butoxycarbonyl- oder N-Benzoyloxycarbonyl-alaninester β -Pyrrolidone **4** als einzige Reaktionsprodukte, die sich mit FeCl_3 intensiv rotviolett färben. Acetylalaninester ergibt dagegen in völliger Analogie zu unseren bisherigen Ergebnissen^{3,4,13} mit Aryl-acrylsäureestern durch C $\rightarrow$ C-Addition α -Pyrrolidone **3**. Die Stereoselektivität ist sehr hoch, allerdings haben wir für die unerwartete Bildung des cis-2-Carboxy-pyrrolidon-5-derivates **3ib** keine vernünftige Erklärung.

Überraschend ist jedoch das Ergebnis mit den alkyl-substituierten Acrylestern **1j** und **1k**, wo Acetylalaninester plötzlich ausschließlich die entsprechenden β -Pyrrolidone **4** liefert. Dieser Befund stimmt mit dem von Wu¹²) an unsubstituiertem Acrylester überein.

Damit kann aber eine durch die verschiedenen N-Acylreste bedingte unterschiedliche Nucleophilie des Aminosäurereststoffs nicht die alleinige Ursache dafür sein, daß einmal die C $\rightarrow$ C-Addition überwiegt und damit α -Pyrrolidone **3** entstehen, oder durch die Alkoxycarbonyl-gruppe die Nucleophilie des Stickstoffs gegenüber der des Carbanions die Oberhand gewinnt und nur bzw. auch β -Pyrrolidone **4** als Endprodukte dieser Reaktionsfolge resultieren.

Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung der Natriumverbindung von N-Acetylalaninester **2** in Deutero-benzol zeigte eindeutig¹⁶), daß nebeneinander zwei tautomere Formen existieren, wobei das Carbanion **A** mit etwa 1/3 beteiligt ist.

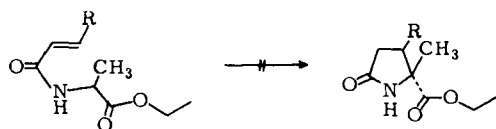


Das Vorliegen beider Formen **A** und **B** erklärt also, daß tatsächlich sowohl C $\rightarrow$ C als auch N $\rightarrow$ C-Michael-Additionen an der Natrium-Verbindung auch von Acetylalaninester ablaufen können. Für die Natriumverbindungen anderer Acylaminosäureester kann man ähnliche Verhältnisse annehmen.

Ursache für den unterschiedlichen Reaktionsort in **2** – je nach Substitution des Reaktionspartners **1** (Aryl oder Alkyl) – könnten nun verschiedene Reaktionsmechanismen sein, die jeweils zu **3** bzw. **4** als Endprodukte führen.

So ergibt sich die These, daß bei der Reaktion mit Arylacrylestern **1** als erster Reaktionsschritt eine durch die Konjugation mit dem Aromaten erleichterte Umamidierung zu Cinnamoyl-alaninester **5** ablaufen könnte, gefolgt von einer intramolekularen C $\rightarrow$ C-Michael-Addition zu **3**. Mit Alkylacrylestern **1** dagegen sollte diese postulierte Umamidierung langsamer oder gar nicht ablaufen, sondern sofort die N $\rightarrow$ C-Michael-Addition eintreten, die dann durch Diekmann-Cyclisierung weiter zum β -Pyrrolidon **4** führt.

Die zur Prüfung dieser These synthetisierten Cinnamoylalaninester **5** und Crotonoylalaninester **6** ließen sich aber unter den Reaktionsbedingungen nicht zum α -Pyrrolidon **3** umsetzen.



5: R = $-\text{C}_6\text{H}_5$

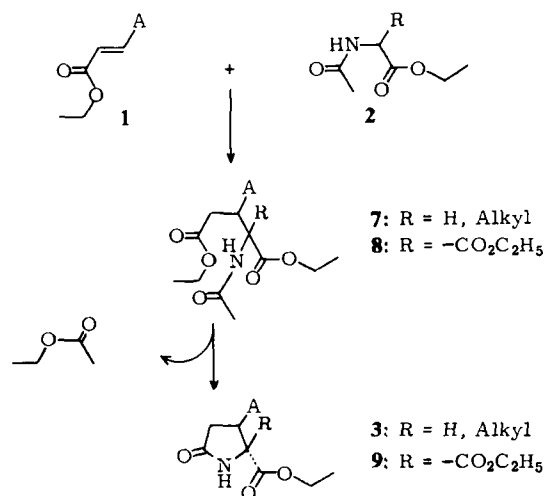
6: R = $-\text{CH}_3$

3

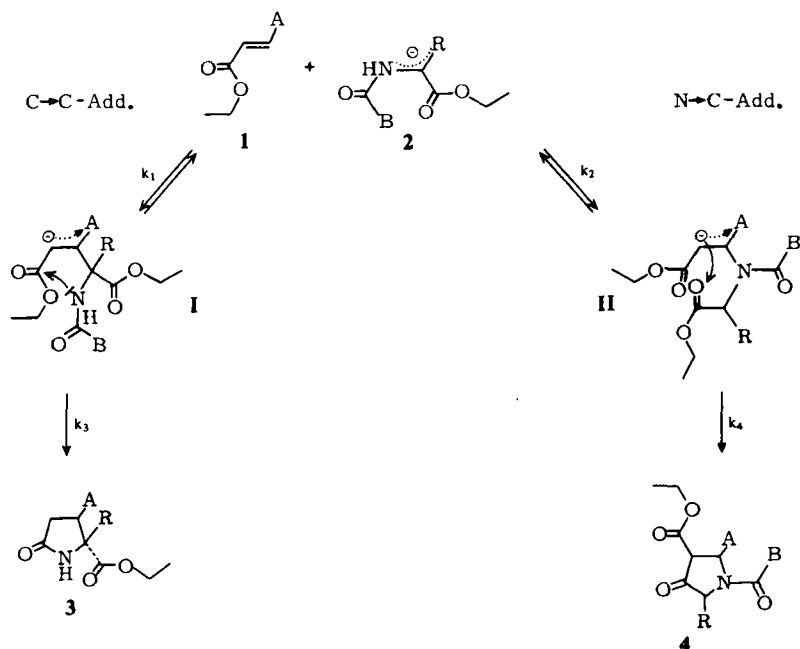
Dieses Ergebnis entspricht einem ebenso erfolglosen Versuch von Golik¹⁷⁾, α -Phenylacryloyl-aminomalonester zu cyclisieren. Eine Umamidierung kommt also als erster Reaktionsschritt nicht in Frage.

Andererseits lassen sich aber schon 15 Minuten nach Vereinigung der Reaktionspartner 1 (A = C_6H_5) und dem Na-Salz von Acetylalaninester 2 NMR-spektroskopisch im Reaktionsgemisch Ethylacetat als Spaltprodukt bei der Cyclisierung, α -Pyrrolidon 3fa und eine gleichsinnige Abnahme der Konzentration von 1 nachweisen. Die direkte NMR-Vermessung des zweiphasigen Reaktionsgemisches erwies sich als schwierig, erlaubte aber den Nachweis von Ethylacetat. Für die Bestimmung von 3 wurde in bestimmten Zeitabständen ein aliquoter Teil des Reaktionsgemisches aufgearbeitet und das erhaltene Rohprodukt vermessen¹⁶⁾.

C $\rightarrow$ C-Addition und Cyclisierung durch Abspaltung von Ethylacetat müssen also in dieser Reihenfolge ablaufen. Die C $\rightarrow$ C-Addition stellt hierbei den geschwindigkeitsbestimmenden Reaktionsschritt dar, die Cyclisierung erfolgt dann mehr oder weniger synchron, so daß das eigentlich als Zwischenprodukt zu erwartende Glutaminsäure-derivat 7 nicht gefaßt werden kann. Die analoge Reaktion von Acetaminomalonester mit substituiertem Acrylsäureester 1 führt in jedem Fall zu 2,2-Bis-ethoxycarbonyl-pyrrolidon-5 9, wobei aber das entsprechende offenkettige Zwischenprodukt 8 isoliert werden kann¹⁸⁾¹⁹⁾.



Nach diesen Ergebnissen läßt sich der Gesamtreaktionsablauf der Michael-Addition von Acylaminosäureestern an Acrylsäureester wie im Formelbild 5 angegeben formulieren.



Die eigentliche Michael-Addition ist als Gleichgewichtsreaktion aufzufassen, wobei offenbar beide Additionsmöglichkeiten (C→C-Addition zum Zwischenprodukt **I** bzw. N→C-Addition zum Zwischenprodukt **II**) nebeneinander auftreten.

Wenn als Donator Acetamino-malonester **2** ($R = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) vorliegt, ist die C-H-Acidität gegenüber der Nucleophilie des Acylstickstoffs so erhöht, daß $k_1 > k_2$; unabhängig vom Substituenten **A** im Akzeptor **1** resultieren dann entweder die Glutaminsäure-derivate **I** oder die α -Pyrrolidone **3**.

Wenn im Donator **2** **R** einen Alkylrest (oder H) und **B** einen Alkoxyrest darstellen, gewinnt die Nucleophilie des Stickstoffs $\pm$ die Oberhand, $k_2 \geq k_1$, so daß sowohl β -Pyrrolidon **4** über das Zwischenprodukt **II** als auch α -Pyrrolidone **3** über **I** entstehen können, wobei **4** überwiegt.

Liegt aber in **2** eine Acetyl-Verbindung vor ($R = \text{Alkyl}$ oder H), entscheidet der Rest **A** der Akzeptormolekel **1** den endgültigen Reaktionsweg:

a) Wenn **A** einen Arylrest darstellt, kann einerseits durch den -I-Effekt der Aromaten die negative Ladung in **I** am α -C-Atom des ursprünglichen Akzeptors dessen Carbonylaktivität nicht vermindern, so daß beim zweiten Reaktionsschritt der nucleophile Angriff des N-Atoms unter Abspaltung von Ethylacetat relativ schnell zum α -Pyrrolidon **3** führt,

während andererseits im ebenso wahrscheinlichen Zwischenprodukt **II** durch den gleichen aromatischen -I-Effekt die Diekmann-Kondensation zu **4** erschwert ist ($k_3 \gg k_4$; $k_1 \sim k_2$).

b) Ist A im Akzeptor ein Alkylrest (oder H), wird einerseits k_3 sehr klein, da der nukleophile Angriff des Stickstoffs auf die Carbonylgruppe in **I** durch die negative Ladung am α -C-Atom gestört ist, während andererseits gerade das analoge Carbanion in **II** die Diekmann-Kondensation ermöglicht, so daß β -Pyrrolidone **4** als Endprodukt resultieren ($k_4 \gg k_3$).

Nach diesem Schema lassen sich alle bisher bekannten Ergebnisse von Michael-Additionen mit Acylaminosäureestern erklären.

Wir danken Herrn Prof. Dr. A. W. Frahm für seine Hilfe bei der Messung der NMR-Spektren, Frau I. Simons, Frau D. Amborn und Frau B. Schley für die Aufnahme der Spektren, dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung und der Bayer AG für die freundliche Überlassung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum, *Analysen*: Dr. F. und E. Pascher, Bonn, und I. Beetz, Kronach. *IR*: Beckmann IR 5 a und IR 33. *NMR*: Varian A 60 A und CFT 20.

1.) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Pyrrolidone **3** und **4**

68 mmol Acylaminosäureester **2** werden in 100 ml absol. Benzol gelöst, mit 1,57 (68 mgat) zerkleinertem Natrium versetzt und unter kräftigem Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach etwa 3 Std. hat sich unter Wasserstoffentwicklung die Natriumverbindung von **2** als voluminöser Niederschlag oder rot-orangerote Lösung gebildet. Hierzu läßt man 34 mmol des Acrylsäureesters **1**, in 50 ml absol. Benzol gelöst, innerhalb 30 min zutropfen und erhitzt weitere 10 Std. unter Rühren und Rückfluß, wobei nach 3 Std. noch 2 ml absol. Ethanol zugefügt werden.

Das rot-gelbe Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten mit Eiswasser versetzt und mit 2 N-H₂SO₄ neutralisiert. Die Benzolphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden mit der Benzolphase vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält ein gelbbraunes Öl, das sc mit CHCl₃ (1 proz. Ethanol) als Elutionsmittel in seine Bestandteile aufgetrennt wird.

1,3-Bisethoxycarbonyl-5-methyl-2-(pyridyl-3)-pyrrolidon-4 (**4a**)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (82 x 2,5 cm) sc gereinigt. Bei Ve = 195–240 ml erhält man **4a** als hellgelbes, viskoses Öl. Ausb.: 3,8 g (34,9 % d. Th.). C₁₆H₂₀N₂O₅ (320,3) Ber.: C 60,0 H 6,29 N 8,7 Gef.: C 59,1 H 5,93 N 8,6.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,75–1,40 (m, 6H); 1,62 (d, J₆, 3H); 3,70–4,30 (m 5H); 4,80 (m, 1H); 5,60 (m, 1H); 7,10–8,30 (m, 4H arom.).

1-t-Butoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-(pyridyl-3)-pyrrolidon-4 (**4b**)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (82 x 2,5 cm) sc gereinigt. Bei Ve = 225–265 ml erhält man kristallines **4b**. Ausb.: 0,44 g (3,7 % d. Th.), Schmp. (Aceton/Petrolether):

123–127°. $C_{18}H_{24}N_2O_5$ (348,4) Ber.: C 62.1 H 6.94 N 8.0 Gef.: C 61.3 H 6.68 N 8.3.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.20 (m, 12H); 1.55 (d, 3H); 4.00 (m, 3H); 4.90 (m, 1H); 5.60 (m, 1H); 7.55 (m, 2H arom.); 8.50 (m, 2H arom.).

1-Benzoyloxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-5-methyl-2-(pyridyl-3)-pyrrolidon-4 (4c)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 ($82 \times 2,5$ cm) sc gereinigt; bei $V_e = 215$ – 270 ml erhält man **4c** als viskoses Öl. Ausb.: 0,61 g (4,7 % d.Th.). $C_{21}H_{22}N_2O_5$ (382,4) Ber.: C 66,0 H 5,80 N 7,3 Gef.: C 65,8 H 5,81 N 6,8.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 0,70–1,60 (m, 6H); 4,10 (m, 2,5H); 4,60–5,40 (m, 4H); 6,70–7,80 (m, 7H arom.); 8,60 (m, 2,5H).

trans-2-Ethoxycarbonyl-cis-2-methyl-3-(p-methoxy-phenyl) (r)-pyrrolidon-5 (3d_a)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 ($90 \times 2,5$ cm) sc gereinigt; bei $V_e = 220$ – 240 ml erhält man kristallines **3d_a**. Ausb.: 2,45 g (26 % d.Th.), Schmp.: (Aceton/Petrol-ether) 92–94°. $C_{15}H_{19}NO_4$ (277,4) Ber.: C 64,9 H 6,90 N 5,0 Gef.: C 65,0 H 6,94 N 5,0.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,10 (s, 3H); 1,35 (t, J7, 3H); 2,73 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,90 (m, 1H); 4,30 (q, J7, 2H); 6,55 (vs, 1H); 7,08 (m, 4H arom.).

trans-2-Ethoxycarbonyl-cis-2-methyl-3-(p-methyl-phenyl) (r)-pyrrolidon-5 (3e_a)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (130×5 cm) sc gereinigt; bei $V_e = 710$ – 610 ml erhält man kristallines **3e_a**. Ausb.: 3,14 g (35,4 % d.Th.), Schmp. (Aceton/Petrol-ether) 121–122°. $C_{15}H_{19}NO_3$ (261,1) Ber.: C 68,9 H 7,33 N 5,4 Gef.: C 69,4 H 7,41 N 5,3.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,10 (s, 3H); 1,30 (t, J7, 3H); 2,35 (s, 3H); 2,75 (m, 2H); 3,90 (m, 1H); 4,30 (q, J7, 2H); 6,58 (vs, 1H); 7,20 (s, 4H arom.).

trans-2-Ethoxycarbonyl-cis-2-methyl-3-phenyl-(r)-pyrrolidon-5 (3f_a)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (130×5 cm) sc gereinigt; bei $V_e = 720$ – 810 ml erhält man kristallines **3f_a**. Ausb.: 4,32 (51,4 % d.Th.), Schmp.: (Aceton/Petrol-ether) 107–109°. $C_{14}H_{17}NO_3$ (247,1) Ber.: C 68,0 H 6,93 N 5,7 Gef.: C 67,5 H 6,97 N 5,6.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,11 (s, 3H); 1,35 (t, J7, 3H); 2,75 (m, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,30 (q, J7, 2H); 6,90 (vs, 1H); 7,30 (s, 5H arom.).

trans-2-Ethoxycarbonyl-cis-2-methyl-3-(p-chlor-phenyl) (r)-pyrrolidon-5 (3g_a)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (130×5 cm) sc gereinigt; bei $V_e = 780$ – 880 ml erhält man kristallines **3g_a**. Ausb.: 2,8 g (29,2 % d.Th.), Schmp.: (Aceton/Petrol-ether) 119–121°. $C_{14}H_{16}NO_3Cl$ (281,6) Ber.: C 59,7 H 5,72 N 5,0 Gef.: C 58,9 H 5,84 N 5,0.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1,10 (s, 3H); 1,38 (t, J7, 3H); 2,75 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,32 (q, J7, 2H); 6,86 (vs, 1H); 7,32 (m, 4H arom.).

cis-2-Ethoxycarbonyl-trans-2-methyl-3-(pyridyl-4) (r)-pyrrolidon-5 (3i_p)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 (130×5 cm) sc gereinigt; bei $V_e = 620$ – 630 ml erhält man kristallines **3i_p**. Ausb.: 3,54 g (42 % d.Th.), Schmp.: (Aceton/Petrol-ether): 137–138°. $C_{13}H_{16}N_2O_3$ (248,1) Ber.: C 62,9 H 6,50 N 11,3 Gef.: C 62,6 H 6,55 N 11,0.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 0.93 (t, J7, 3H); 1.70 (s, 3H); 2.70 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.75 (dq, 2H); 6.80 (vs, 1H); 7.10 (m, 2H arom.); 8.50 (m, 2H arom.).

1-Acetyl-2-(cyclohexen-3-yl)-3-ethoxycarbonyl-5-methyl-pyrrolidon-4 (4j)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird über Sephadex LH 20 ($73 \times 2,5$ cm) sc gereinigt, bei $V_E = 255\text{--}300$ ml erhält man hellgelbes, öliges Diastereomerenmischung **4j**.

Ausb.: 0.62 (6.2 % d.Th.). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (293.2) Ber.: C 65.5 H 7.92 N 4.8 Gef.: C 65.1 H 8.06 N 5.2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.1–2.5 (m, 16H); 3.45 (vs, 1H); 4.35 (m, 3H); 5.75 (m, 2H).

1-Acetyl-2,5-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-pyrrolidon-4 (4k)

Das nach 1.) anfallende Rohprodukt wird entweder durch Destillation oder sc über Sephadex LH 20 (82×2.5 cm) ($V_E = 240$ ml) gereinigt. Ausb.: 3.8 g (49.2 % d.Th.) **4k**, $\text{Sdp}_{0.2}$ $125\text{--}127^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (227.1) Ber.: C 58.1 H 7.54 N 6.2 Gef.: C 58.1 H 7.43 N 6.1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.40 (m, 9H); 2.16 (m, 3H); 3.30 (m, 0,35 H); 4.40 (m, 3H); 4.80 (m, 1H); 9–10,2 (m. sehr flach, 0.65 H (austauschbar)).

2.) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der N-Acryloyl-alaninethylester 5 und 6²⁰⁾

15 g (0,12 mol) D,L-Alaninethylesterhydrochlorid werden in einer Mischung aus 7.5 ml H_2O und 50 ml Diethylether gelöst und mit 5 ml 33proz. NaOH versetzt und 2 Std. bei 20° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Die getrocknete Etherphase wird mit 0,12 mol der entsprechenden Acrylsäure und 25 g (0,12 mol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Nach kurzer Zeit fällt unter leichter Erwärmung Dicyclohexylharnstoff aus. Das Reaktionsgemisch wird mit 900 ml getrocknetem Ether verdünnt und 12 Std. gerührt, filtriert und das Filtrat i.Vak. eingedampft. Das ölige, schnell kristallisierende Rohprodukt wird in CHCl_3 aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung gewaschen. Der Rückstand der getrockneten Chloroformphase wird anschließend sc über Sephadex LH 20 (135×5) mit CHCl_3 (1proz. Ethanol) als Elutionsmittel gereinigt.

N-Cinnamoyl-alaninethylester (5)

Aus 17.9 g (0,12 mol) Zimtsäure erhält man nach 2.) 5.5 g (18.5 % d.Th.) **5**. Schmp.: (Aceton/Petrolether): $107\text{--}108^\circ$. $V_E = 450\text{--}470$ ml. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (247.2) Ber.: C 68.0 H 6.93 N 5.7 Gef.: C 67.6 H 6.72 N 5.7.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.10 (t, J7, 3H); 1.30 (d, J7, 3H); 4.15 (q, J7, 2H); 4.60 (m, 1H); 6.2 (vs, 1H); 6.30 (d, J16, 1H); 7.30 (m, 5H arom.); 7.50 (d, J16, 1H).

N-Crotonoyl-alaninethylester (6)

Aus 10.4 g (0,12 mol) Crotonsäure erhält man nach 2.) 5.73 g (25.6 % d.Th.) **6**. Schmp.: (Aceton/Petrolether) $45\text{--}46^\circ$. $V_E = 420\text{--}450$ ml. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (185.1) Ber.: C 58.3 H 8.16 N 7.6 Gef.: C 58.3 H 8.03 N 7.6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.15 (t, J7, 3H); 1.35 (d, J7, 3H); 1.70 (dd, J7, 3H); 4.15 (q, J7, 2H); 4.55 (m, 1H); 5.80 (dd, 1H); 6.25 (vs, 1H); 6.80 (m, 1H).

3.) 3-Cyclohexenyl-(3)-acrylsäureethylester (1j)

27.5 g (0.25 mol) Cyclohexen-(3)-aldehyd werden mit 2.1 g Piperidin, 1.8 g Eisessig und 33.0 g (0.25 mol) Malonsäuremonoethylester in 100 ml absol. Benzol 5 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingedampft. Das ölige, braune Reaktionsprodukt wird destilliert und ergibt 35.6 g (71.2 % d.Th.) farbloses 1j.

Sdp._{1.5} 97°, $n^{20}_D = 1,4874$. C₁₁H₁₆O₂ (180.25) Ber.: C 73.3 H 9.0 Gef.: C 73.0 H 8.9.

Literatur

** Teil der Dissertation K. Gottschalk, Bonn 1977.

*** 5. Mitt.: P. Pachaly und D. Schleypen, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 344 (1979).

1 K. Morita, F. Irreverre, F. Sakiyama und B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 85, 2832 (1963).

2 E. Campaigne und G.M. Slutske, J. Heterocycl. Chem. 11, 929 (1974).

3 P. Pachaly, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 98 (1976).

4 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 334 (1977).

5 Yu.N. Belokon, B.M. Belikov, N.J. Kurznetsova und M.M. Dolgaya, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim 1972, 1338; C.A. 77, 88817v. (1972).

6 Yu.N. Belokon, N.J. Kurznetsova, R.M. Murtazin, M.M. Dolgaya, Ts.B. Knorchemnaya und V.M. Belikov, Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim 1972, 2772; C.A. 78, 84777e (1973).

7 Yu.N. Belokon, N.G. Faleev, V.M. Belikov, V.A. Maksakov, P.V. Petrovskii und V.A. Tsyryapkin, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim 1977, 890; C.A. 88, 7317j (1978).

8 G. Stork, A.Y.W. Leong und A.M. Touzin, J. Org. Chem. 41, 3491 (1976).

9 P. Bey und J.P. Vever, Tetrahedron Lett. 1977, 1455.

10 U. Schöllkopf und K. Hantke, Angew. Chem. 82, 932 (1970).

11 R. Kuhn und G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 (1956).

12 Y.H. Wu, W.G. Lobeck und R.F. Feldkamp, J. Med. Chem. 5, 752, 762 (1962).

13 P. Pachaly, Chem. Ber. 104, 412 (1971).

14 P. Pachaly und H.P. Westfeld, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 939 (1977).

15 P. Pachaly und D. Schleypen, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 344 (1979).

16 Dissertation K. Gottschalk, Bonn 1977.

17 U. Golik, J. Heterocycl. Chem. 9, 21 (1972).

18 P. Pachaly, Chem. Ber. 104, 421 (1971).

19 G.H. Cocolas und W.H. Hartung, J. Am. Chem. Soc. 79, 5203 (1957).

20 J.C. Sheehan, M. Goodman und C.P. Hess, J. Am. Chem. Soc. 78, 1367 (1956).

21 P. Pachaly, Chem. Ber. 102, 2153 (1969).

[PH 66]