

Die pc und gc Untersuchung ergab, daß sowohl 1 als auch 2 durch Oxidation mit Chromsäure unter den angegebenen Bedingungen (-)Hygrinsäure (7) lieferten.

(-)-Hygrinsäure (7)

Zu einer Lösung von 2,3 g (0,02 Mol) (-)Prolin in 65 ml Methanol gab man 20 ml 35proz. Formaldehydlösung und kochte 30 Min. unter Rückfluß und Rühren. Nach dem Abkühlen wurden in kleinen Anteilen unter kräftigem Rühren insgesamt 2,7 g Natriumborhydrid hinzugefügt, noch 1 Std. weitergerührt und die Reaktionslösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Wasser gelöst, filtriert und zur Isolierung der Hygrinsäure über das Kupfersalz aufgearbeitet. Ausbeute: 1,2 g (41 % d. Th.).

$C_6H_{11}NO_2 \cdot H_2O$ (147,2) Ber.: C 48,95 H 8,90 N 9,51; Gef.: C 49,01 H 8,84 N 9,75.

In allen Daten identisch mit 7 aus 4 und 5.

Methylester von 7 zur gc Untersuchung

0,74 g (0,005 Mol) 7 wurden in 25 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 6 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen dampfte man die Reaktionslösung i. Vak. ein, löste den Rückstand in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, schüttelte mit Chloroform aus, trocknete über Natriumsulfat und engte die Chloroform-Lösung auf 20 ml ein. Diese Lösung wurde für die gc Untersuchung eingesetzt. T_R 2,7 Min.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2+4.

[Ph 587]

Peter Pachaly und Hans Paul Westfeld

3-Aryl-2,2,4-trisäthoxycarbonyl-pyrrolidone-5 durch Michael-Addition von Acetaminomalonestern mit Arylidenmalonestern*)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 26. Mai 1975).

Durch Michael-Addition von Acetaminomalonensäurediäthylester mit Arylidenmalonsäure-diäthylester erhält man ein Gemisch aus 1-Acetyl-3-aryl-2,2,4-trisäthoxycarbonyl-pyrrolidonen-5 4 und den erwarteten 3-Aryl-2,2,4-trisäthoxycarbonyl-pyrrolidonen-5 3. Durch kurzes Erhitzen in Äthanol/HCl läßt sich 4 quantitativ in 3 überführen.

3-Aryl-2,2,4-trisethoxycarbonyl-pyrrolidones-5 by Michael Addition

Michael addition of diethyl-acetamido-malonate with diethyl-arylidene-malonate yields a mixture of 1-acetyl-3-aryl-2,2,4-trisethoxycarbonyl-pyrrolidone-5 4 and 3-aryl-2,2,4-trisethoxycarbonyl-pyrrolidones 3. 4 is changed to 3 by short reflux in ethanol/HCl in 100 % yield.

* Teil der geplanten Dissertation von H.P. Westfeld, Bonn 1975

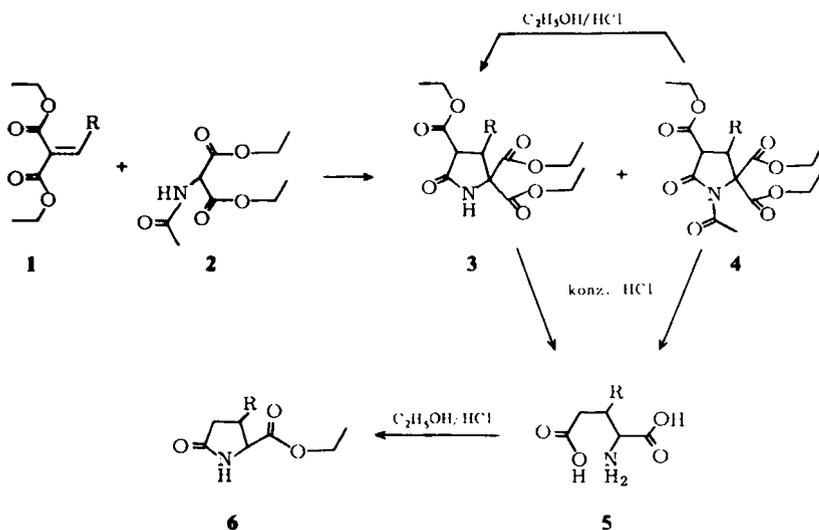
3-Aryl-2,2-bisäthoxycarbonyl-pyrrolidone-5, über deren Synthese wir vor einiger Zeit berichteten¹⁾, sind als leicht zugängliche Ausgangsstoffe für die stereoselektive Darstellung von threo-3-Aryl-glutaminsäuren von Interesse²⁾³⁾.

Da bei der Michael-Addition von Acetamino-malonsäure-diäthylester mit Acrylsäurederivaten im allgemeinen β -Arylreste die Michael-Akzeptor-Eigenschaften verschlechtern, lag der Versuch nahe, diesen desaktivierenden Einfluß durch die Einführung einer zusätzlichen aktivierenden Gruppe in α -Stellung des Akzeptors teilweise wettzumachen.

Als Modells-substanzen boten sich hierfür die Arylidenmalonsäure-diäthylester 1 an.

Mit entsprechenden Alkyliden-malonsäureestern 1 (R = Alkyl) hatten schon Kim und Cocolas⁴⁾ einige 3-Alkyl-2,2,4-trisäthoxycarbonyl-pyrrolidone-5 als Vorstufen von 3-Alkyl-glutaminsäuren dargestellt.

Überraschenderweise ergab die Umsetzung von Aryliden-malonsäure-diäthylestern 1a-e mit Acetaminomalonester 2 neben den erwarteten 3-Aryl-2,2,4-trisäthoxycarbonyl-pyrrolidonen-5 3 auch die entsprechenden N-Acetyl-pyrrolidon-5-Derivate 4:



Offenbar konkurriert also der üblicherweise bei derartigen Pyrrolidonsynthesen ablaufende Ringschluß unter Acyläthylat-Abspaltung¹⁾⁴⁾⁵⁾ mit einer einfachen Äthy-

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

2 P. Pachaly, Chem. Ber. 104, 429 (1971).

3 P. Pachaly, Arch. Pharmaz. 305, 176 (1972).

4 Y.C. Kim und G.H. Cocolas, J. Med. Chem. 8, 509 (1965).

5 G.H. Cocolas und W.H. Hartung, J. Amer. chem. Soc. 79, 5203 (1957).

Tabelle 1: Synthetisierte Verbindungen

	R	% 3	% 4
a	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (p)	16,5	18,7
b	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (p)	17,0	26,4
c	-C ₆ H ₅	13,3	17,0
d	-C ₆ H ₄ -Cl (p)	15,1	48,2
e	-Pyridyl-(4)	11,1	42,0

latabspaltung durch den nucleophilen Angriff des Acylamidstickstoffs auf die für den Ringschluß günstigste Estercarbonylgruppe.

Dem zunächst naheliegenden Schluß, daß das im Reaktionsmilieu teilweise vorliegende Natriumsalz an der Malonesterhalbamid-partialstruktur – der linken Hälfte des Pyrrolidonringes – die Carbonylaktivität der exocyclischen N-Acyl-gruppe in **4** verringert und damit einen nucleophilen Angriff eines Äthylatans auf diese Gruppe verhindert, widersprechen Befunde von *Kim* und *Coccolas*⁴⁾, die unter analogen Bedingungen lediglich die nichtacylierten Verbindungen **3** (R = Alkyl) isoliert haben.

Andererseits wird aber diese Überlegung gestützt durch Beobachtungen von *Stamm* und *Schneider*⁶⁾, die bei Ringschlüssen zu derartigen Pyrrolidonen auf anderem Wege über gleichartige Zwischenstufen mit äquimolaren Natrium-mengen lediglich die N-Acyl-pyrrolidone analog **4** erhielten.

Widersprüchlich in dieser Hinsicht ist aber auch der Befund von *Kishida* und *Terada*⁷⁾, die bei der analogen Reaktion von β -Chlor-acrylsäureester mit Acetaminomalonsäureester nur 1-Acetyl-2,2-bisäthoxycarbonyl-pyrrolin-3-on-5 isolierten. Allerdings könnte hier auch die Abspaltung des N-Acylrestes durch das von ihnen als Base verwendete Kalium-t-butylat sterisch behindert sein. Zur Absicherung der postulierten Strukturen setzten wir sowohl **3c** als auch **4c** mit konzentrierter Salzsäure um und veresterten die erwartete 3-Phenylglutaminsäure (**5c**) ohne Isolierung direkt mit äthanolischer Salzsäure. In beiden Fällen erhielten wir erwartungsgemäß cis-2-Äthoxycarbonyl-3-phenyl-pyrrolidon-5 (**6c**), das in allen Eigenschaften mit dem früher beschriebenen **6c** übereinstimmt⁸⁾. Um zu prüfen, ob der N-Acetylrest in **4** nur etwa bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zum Teil abgespalten wurde, rührten wir eine Lösung von **4a** in Chloroform vier Stunden mit 15-proz. Natronlauge bei Raumtemperatur. Weder hierbei, noch bei zweistündigem Erhitzen von **4a** in einer 3-proz. Natriumäthylatlösung zum Sieden ließen sich mehr als Spuren von **3a** neben unverändertem **4a** und Zersetzungsprodukten **dc** nachweisen. Dieser Befund entspricht den Beobachtungen von *Kishida* und *Terada*⁷⁾, die aus dem

6 H. Stamm und L. Schneider, Chem. Ber. 108, 500 (1975).

7 Y. Kishida und A. Terada, Chem. Pharmac. Bull. (Tokyo) 17, 2417 (1969).

8 F. Zymalkowski und P. Pachaly, Chem. Ber. 100, 1137 (1967).

N-Acetyl-2,2-bisäthoxycarbonyl-pyrrolin-3-on-5 durch Erhitzen mit wässriger Natronlauge ohne Verlust der N-Acyl-gruppe lediglich den Lactamring spalteten. Für die übliche Bildung von 3 ist damit also die bloße Acetylgruppen-abspaltung von 4 bei der Aufarbeitung ziemlich sicher ausgeschlossen. Durch kurzes Erhitzen einer äthanolischen mit Chlorwasserstoff gesättigten Lösung von 4 gelingt dagegen die Umwandlung zu 3 in quantitativer Ausbeute.

3 als Vorstufe zur Gewinnung von threo-3-Arylglytaminsäuren ist damit zwar nur unwesentlich besser zugänglich als die früher beschriebenen 3-Aryl-2,2-bisäthoxycarbonyl-pyrrolidone-5¹⁾, doch bieten sich Verbindungen vom Typ 3 oder 4 als leicht darstellbare Ausgangsstoffe für weitere Ringschlüsse an.

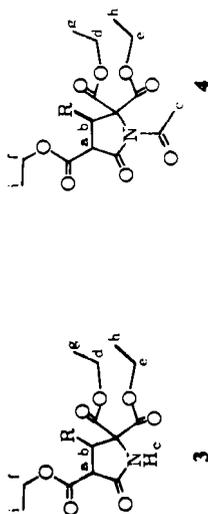
Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der Arbeit durch Sachbeihilfen.

Beschreibung der Versuche

Analysen: Dr. F. und E. Pascher, Bonn, Schmp.: Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum (nicht korr.), NMR-Spektren: Varian A 60 A

Tabelle 2: Physikalische Konstanten von 3 und 4

Verbindung	Schmp. ^o (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-G.)	Analysen		Ber.: Gef.: N
			C	H	
3a	149–152 (CHCl ₃ /Äther)	C ₂₀ H ₂₅ NO ₈ (407.4)	58.96	6.18	3.44
			58.28	6.19	3.44
3b	169–172 (CHCl ₃ /Petroläther)	C ₂₀ H ₂₅ NO ₇ (391.5)	61.37	6.44	3.58
			61.20	6.43	3.61
3c	186–187 (CHCl ₃ /Petroläther)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₇ (377.4)	60.47	6.14	3.71
			60.35	6.14	3.80
3d	164–166 (CHCl ₃ /Petroläther)	C ₁₉ H ₂₂ ClNO ₇ (411,9)	55.41	5.38	3.40
			55.59	5.24	3.38
3e	173–174 (CHCl ₃ /Petroläther)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₇ (378.4)	57.14	5.86	7.40
			56.69	5.70	7.11
4a	76–78 (Methanol)	C ₂₂ H ₂₇ NO ₉ (449.5)	58.79	6.05	3.11
4b	91–93 (Methanol)	C ₂₂ H ₂₇ NO ₈ (433.5)	58.81	6.00	3.11
			60.96	6.28	3.23
4c	87–88 (Methanol)	C ₂₁ H ₂₅ NO ₈ (419.5)	61.09	6.24	3.25
			60.14	6.00	3.34
4d	113–114 (Methanol)	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₈ (453.9)	60.05	5.98	3.25
			55.57	5.33	3.08
4e	145–146 (Methanol)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₈ (420.5)	55.87	5.24	3.10
			57.14	5.75	6.66
			56.51	5.60	6.51

Tabelle 3: ¹H-NMR-Signallagen (CDCl₃, τ, TMS)

Verbindung	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i
3a	d 5.31 J 9	d 6.13 J 9	bs 3.35	dq 6.11 J 7	q 5.80 J 7	q 5.68 J 7	t 9.10 J 7	t 8.75 J 7	t 8.70 J 7
3b	d 5.33 J 9	d 6.13 J 9	bs 3.03	dq 6.28 J 7	q 5.83 J 7	q 5.72 J 7	t 9.15 J 7	t 8.77 J 7	t 8.70 J 7
3c	d 5.26 J 8	d 6.11 J 8	bs 2.75	dq 6.18 J 7	q 5.82 J 7	q 5.70 J 7	t 9.18 J 7	t 8.77 J 7	t 8.72 J 7
3d	d 5.28 J 9	d 6.11 J 9	bs 2.70	dq 6.10 J 7	q 5.82 J 7	q 5.70 J 7	t 9.10 J 7	t 8.77 J 7	t 8.70 J 7
3e	d 5.28 J 9	d 6.08 J 9	bs 2.30	dq 6.11 J 7	q 5.80 J 7	q 5.66 J 7	t 9.12 J 7	t 8.75 J 7	t 8.70 J 7
4a	s 5.82	s 5.82	s 7.45	dq 6.08 J 7	q 5.82 J 7	q 5.70 J 7	t 9.01 J 7	t 8.77 J 7	t 8.72 J 7
4b	s 5.77	s 5.77	s 7.43	dq 6.10 J 7	q 5.80 J 7	q 5.68 J 7	t 9.05 J 7	t 8.77 J 7	t 8.69 J 7
4c	s 5.75	s 5.75	s 7.43	dq 6.14 J 7	q 5.80 J 7	q 5.68 J 7	t 9.08 J 7	t 8.77 J 7	t 8.69 J 7
4d	s 5.77	s 5.78	s 7.42	dq 6.05 J 7	q 5.77 J 7	q 5.66 J 7	t 9.02 J 7	t 8.75 J 7	t 8.70 J 7
4e	s 5.72	s 5.73	s 7.42	dq 6.05 J 7	q 5.77 J 7	q 5.65 J 7	t 9.03 J 7	t 8.73 J 7	t 8.68 J 7

s. 6.23
(Aryl-OCH₃)s. 7.68
(Aryl-CH₃)s. 6.22
(Aryl-OCH₃)s. 7.70
(Aryl-CH₃)

1) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 3 und 4

Zu den vereinigten Lösungen von 0,4 g (17 mgat) Na in 10 ml absol. Äthanol und 10,8 g (50 mmol) 2 in 40 ml absol. Äthanol wird unter Rühren bei Raumtemp. eine Lösung von 53 mmol 1 in 60 ml absol. Äthanol während 1 h zuge tropft und eine weitere h gerührt. Der Reaktionsbeginn gibt sich durch Temperaturanstieg um ca 1° und Farbvertiefung nach Gelb zu erkennen (andernfalls werden noch 0,1 g Na in kleinen Anteilen zugefügt), anschließend wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. fast vollständig abgedampft und die Restlösung mit 200 ml Chloroform versetzt, mit Essigsäure schwach angesäuert und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingedampft.

Zur Darstellung von 3e und 4e wäscht man zunächst mit 10 proz. Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Wasser.

Der ölige Rückstand wird mit wenig siedendem Methanol versetzt, wobei in der Kälte 4 auskristallisiert. Der Mutterlaugenrückstand wird mit Petroläther in der Wärme digeriert, dabei geht der größte Teil von unverändertem 1 und 2 in Lösung und kann rückgewonnen werden. Das Restöl wird in wenig Chloroform gelöst und mit Äther/Petroläther bis zur ersten Trübung versetzt, wobei 3 und das restliche 2 auskristallisieren, und durch Umkristallisation (Chloroform/Petroläther) oder über Sephadex LH 20 (90 x 2,5 cm) sc mit Chloroform als Elutionsmittel getrennt werden können. Man erhält in der Reihenfolge der Elution 3 (Ve 270–290 ml) und 2 (Ve 300–340 ml).

2) Saure Hydrolyse von 3c und 4c und Veresterung zu 6c

0,3 mmol 3c (115mg) bzw. 4c (130 mg) werden mit 5 ml konz. Salzsäure (38 %) 12 h unter Rückfluß erhitzt und i. Vak. eingedampft. Salzsäurereste werden durch zweimalige azeotrope Destillation mit Äthanol/Benzol entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml absol. Äthanol gelöst, in der Siedehitze mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man aus 3c ca. 50 mg (68 % d. Th.) bzw. aus 4c ca. 75 mg (79 % d. Th.) 6c. Farblose Nadeln, Schmp.: 138–142° (Aceton/Petroläther); Lit.⁸⁾: 139–141°.

3) Darstellung von 3 aus 4

Eine Lösung von 2,5 mmol 4 in 50 ml absol. Äthanol wird mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt und anschließend 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand zweimal in Äthanol gelöst und erneut eingedampft. Man erhält 3 zu 100 % d. Th..