

Felix Zymalkowski und Peter Pachaly

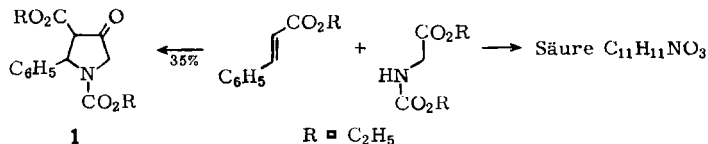
Eine stereoselektive Synthese von *cis*- und *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

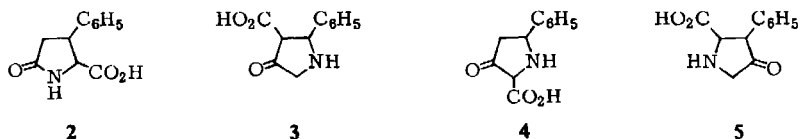
(Eingegangen am 21. Oktober 1966)

Bei der Kondensation von Zimtsäure-äthylester und *N*-Acetyl-glycin-äthylester-natrium entsteht stereoselektiv *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (**2a**), während sich durch thermische Decarboxylierung von 3-Phenyl-2.2-dicarboxy-pyrrolidon-(5) (**8**) die reine *cis*-Form bildet.

Kuhn und Osswald¹⁾ berichteten über die Entstehung von 2-Phenyl-1.3-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(4) (**1**) bei der Umsetzung von Zimtsäure-äthylester mit *N*-Äthoxycarbonyl-glycin-äthylester-natrium, eine Reaktion, die uns im Rahmen anderer Arbeiten interessierte. Bei der Nacharbeit in einer Variante von Wu, Lobek jr., Roth und Feldkamp²⁾ fanden wir zusätzlich einen zweiten, gut kristallisierenden Stoff mit sauren Eigenschaften und der Summenformel C₁₁H₁₁NO₃:



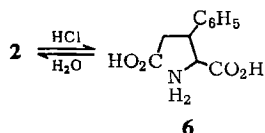
Durch Austausch von *N*-Äthoxycarbonyl-glycin-äthylester-natrium gegen die *N*-Acetylverbindung erhielten wir die gleiche Säure als einziges faßbares Umsetzungsprodukt (Ausb. 25%). Da der *N*-Acylrest offensichtlich bei der Umsetzung verloren ging, ließen Entstehungsweise und Summenformel vier Strukturformeln zu:



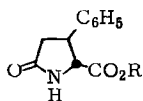
Während IR-Spektren keine eindeutige Zuordnung erlaubten, schlossen die chemischen Eigenschaften unserer Substanz die Strukturen **3**, **4** und **5** aus, da alle Reaktionen auf β -Ketosäuren, Carbonyl- und sekundäre Aminogruppen negativ ausfielen. Weiterhin sprach für **2**, daß wir bei der Hydrolyse unserer Säure C₁₁H₁₁NO₃ mit Salzsäure 3-Phenyl-glutaminsäure (**6**) erhielten:

¹⁾ R. Kuhn und G. Osswald, Chem. Ber. 89, 1423 (1956).

²⁾ Y. H. Wu, W. G. Lobek jr., H. R. Roth und R. F. Feldkamp, J. med. Chem. 5, 752 (1962).

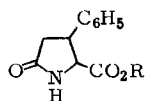


Diese anscheinend eindeutigen Hinweise auf Struktur **2** bedurften jedoch insofern einer Absicherung, als *Harington*³⁾ für eine auf anderem Wege hergestellte Verbindung dieser Struktur einen höheren Schmelzpunkt angibt, als wir ihn fanden (196.5–197.5° und 186–187°). *Haringtons* Befund läßt sich deshalb mit dem unseren nur vereinbaren, wenn die beiden Stoffe mit den unterschiedlichen Schmelzpunkten die *cis-trans*-Isomeren von **2** sind.



2a₁: R = H

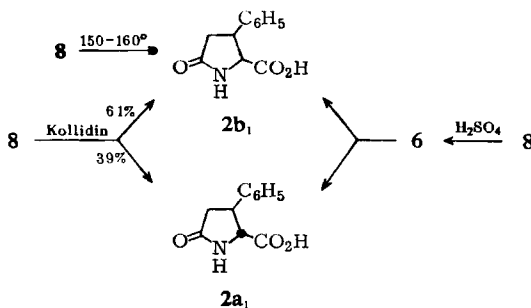
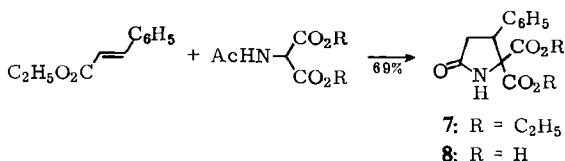
2a₂: R = C₂H₅



2b₁: R = H

2b₂: R = C₂H₅

Zur Prüfung dieser Frage synthetisierten wir **2** in Analogie zu einem von *Cocolas* und *Hartung*⁴⁾ beschriebenen Verfahren aus Zimtsäure-äthylester und Acetaminomalonester. Das zunächst entstehende 3-Phenyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**7**) ließ sich zu **8** hydrolysieren, woraus beim Erwärmen unter CO₂-Entwicklung eine Säure C₁₁H₁₁NO₃ vom Schmp. 203–206° entstand. Die Decarboxylierung in Kollidin ergab dagegen ein Gemisch dieser Substanz mit unserer Säure C₁₁H₁₁NO₃ (Schmp. 186–187°). Mit verdünnter Schwefelsäure erhielten wir aus **8** zunächst 3-Phenylglutaminsäure (**6**), die in wäßriger Lösung durch mehrstündiges Erhitzen in das Gemisch der Decarboxylierungsprodukte von **8** überging.

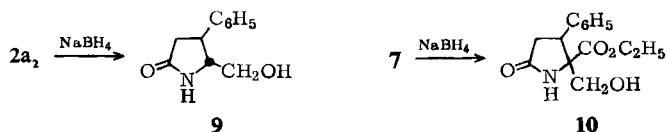


³⁾ C. R. *Harington*, J. biol. Chemistry **64**, 29 (1925), C. 1925 II, 811.

⁴⁾ G. H. *Cocolas* und W. H. *Hartung*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5203 (1957).

Zwei verschiedene Stoffe gleicher Summenformel, die durch Decarboxylierung von **8** entstanden waren, konnten nur die gesuchten *cis-trans*-Isomeren von **2** sein. Ihr Gemisch zeigte Schmelzpunktsdepression; die IR-Spektren stimmten weitgehend überein, nur im Bereich der Gerüstschwingungen traten Unterschiede auf.

Wenn die Decarboxylierung von **8** ebenso verlief, wie es *Abell* und *Lennon*⁵⁾ für Cycloalkan-tricarbonsäuren-(1.1.2) beschreiben, dann müßte die Verbindung mit Schmp. 186–187° die *trans*-Form **2a₁** sein, die höher schmelzende, die anscheinend mit der von *Harington* gefundenen identisch ist, die *cis*-Form **2b₁**. Für diese Zuordnung spricht, daß sich der Äthylester des niedriger schmelzenden Isomeren **2a₂** mit Natriumborhydrid glatt zum Carbinol **9** reduzieren läßt, der der höher schmelzenden Verbindung nicht. Das entspricht vollständig dem Verhalten von **7**, wo auch nur eine der beiden Carboxylgruppen durch Natriumborhydrid angegriffen wird und 2-Hydroxymethyl-3-phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**10**) als Reduktionsprodukt erhalten wird:



Aus sterischen Gründen sollte nur die *trans*-ständige Äthoxycarbonylgruppe mit Natriumborhydrid reduziert werden. Den klaren Beweis für die Richtigkeit unserer Zuordnung liefern die NMR-Spektren.

Die NMR-Spektren lassen an der Struktur von **2** keinen Zweifel und erlauben eine Zuordnung in *cis*- und *trans*-Form. Bei **2a₁** beobachtet man normale Verschiebungen:

Proton	τ mittel	
(a b)	6.88 Multiplett	J_{ab} 18 Hz, J_{ac} 9 Hz, J_{bc} 7 Hz
(c)	6.03 Multiplett	J_{cd} 5 Hz, J_{ca} 9 Hz, J_{cb} 7 Hz
(d)	5.25 Dublett	J_{dc} 5 Hz

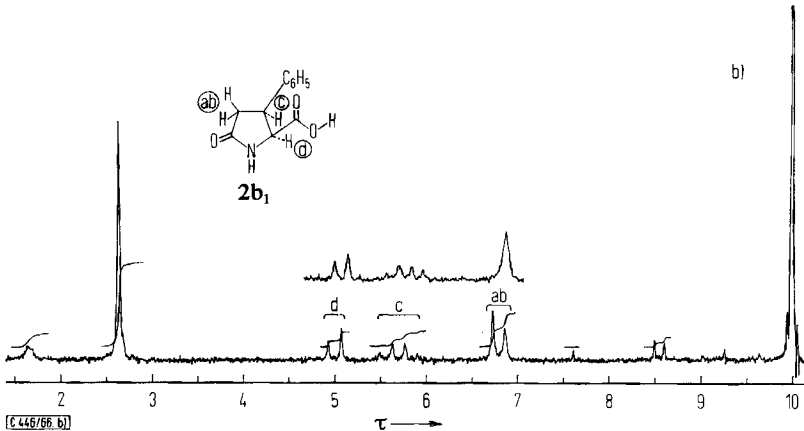
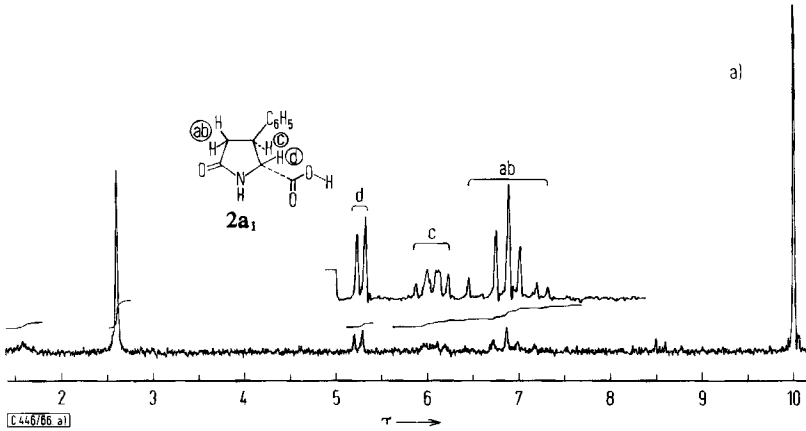
Das Multiplett (a b) deutet darauf hin, daß der Pyrrolidon-Ring wegen der beiden Substituenten wahrscheinlich nicht eben vorliegt (AB-Teil eines ABM-Spektrums). Die Kopplung des Protons (c) mit den Protonen (a b) und (d) beweist, daß nur **2** als Struktur in Frage kommt.

Bei der Verbindung **2b₁** liegt ein etwas einfacheres Spektrum vor:

Proton	τ mittel	
(a b)	6.80 Dublett	J 8 Hz
(c)	5.68 Quadruplett	J 8 Hz
(d)	5.00 Dublett	J 5 Hz

Der obere Teil des Spektrums von **2b₁** zeigt die Methylenprotonen (a b) durch Sättigung von (c) entkoppelt.

⁵⁾ P. J. Abell und D. J. J. Lennon, J. org. Chemistry 30, 1206 (1965).



NMR-Spektren von $2a_1$ und $2b_1$.

Aufgenommen mit einem NMR-Spektrometer A-60 Varian. TMS als innerer Standard, CF_3CO_2H als Lösungsmittel

Die Kopplung der vicinalen Protonen (c) und (d) ist winkelabhängig. Während die Verdrehung der normalen Dieder-Winkel bei der *trans*-Form nur abzuschätzen ist und zwischen 110 und 140° liegen sollte, kann man bei der *cis*-Form ziemlich sicher einen Winkel von 0° für die Protonen (c) und (d) annehmen. Daraus ergibt sich nach Karplus⁶⁾ eine Kopplungskonstante von 8 Hz für die *cis*-Form, die wir auch tatsächlich bei $2b_1$ fanden. $2a_1$ zeigt eine entsprechend kleinere Kopplungskonstante von 5 Hz. Ein weiterer Hinweis für diese Zuordnung ist die ungewöhnliche Verschiebung der Äthylesterprotonen bei $2b_2$ (CH_3 τ 9.16; CH_2 τ 6.26; aufgenommen in $DCCl_3$),

⁶⁾ M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959); vgl. auch H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der org. Chemie, S. 53, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1965.

die auf den starken Einfluß des benachbarten Phenylrestes hindeutet. Der *trans*-Äthylester **2a₂** dagegen zeigt für die Esterprotonen die normalen Verschiebungen ($\text{CH}_3 \tau 8.78$; $\text{CH}_2 \tau 5.8$). Das NMR-Spektrum von **10** zeigt die starke Verschiebung für das Triplett der CH_3 -Protonen wie **2b₂**, was ebenfalls beweist, daß die *cis*-ständige Äthoxycarbonylgruppe nicht angegriffen wird.

Die von uns gefaßte 3-Phenyl-glutaminsäure muß also der *erythro*-Form entsprechen, während die von *Harington*³⁾ beschriebene Säure die *threo*-Form darstellt. Beide Säuren unterscheiden sich nur geringfügig in ihren Schmelzintervallen.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* danken wir für die Förderung der Arbeit durch Sachspenden.

Für die Anfertigung der NMR-Spektren sind wir Herrn *Lander* vom Chemischen Institut der Universität Bonn zu besonderem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden von Frau *Ilse Beetz*, Mikroanalytisches Labor, Kronach, angefertigt. Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman-IR 5a-Gerät aufgenommen, die NMR-Spektren mit einem Varian A-60 Gerät (TMS als innerer Standard).

1) *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (**2a₁**): Zu einer Suspension von 4.8 g (0.1 Mol) *Natriumhydrid* (50-proz. in Paraffin) in 100 ccm absol. Benzol wird unter Rückflußerhitzen eine Lösung von 14.5 g (0.1 Mol) *N-Acetyl-glycin-äthylester* in 30 ccm absol. Benzol zuge tropft und 12 Stdn. bei 20° gerührt. Danach werden 17.6 g (0.1 Mol) *Zimtsäure-äthylester* in 20 ccm absol. Benzol und einige Tropfen Äthanol unter schwachem Erwärmen zugetropft. Unter weiterem Rühren erhitzt man nun 4–5 Stdn. unter Rückfluß. Die goldgelbe Suspension wird mit Eiswasser versetzt, die Benzolphase abgetrennt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wäbr. Phasen werden mit Äther ausgeschüttelt, um Reste des Benzols zu beseitigen. Danach wird die wäbr. Phase mit verd. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther perforiert. Man erhält 5.1 g **2a₁** (25%) in farblosen Nadeln; aus Wasser oder Aceton/Petroläther Schmp. 186–187°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (205.1) Ber. C 64.40 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.44 H 5.31 N 6.70

IR (KBr): 3220 (νNH), 1730, 1660/cm ($\text{C}=\text{O}$).

2) *trans*-3-Phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**2a₂**): 2.0 g **2a₁** werden mit 200 ccm absol. Äthanol und 2 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Übliche Aufarbeitung ergibt 2.3 g hellbraunen, teils kristallinen Rückstand, der sich i. Vak. ($3 \cdot 10^{-3}$ Torr/Badtemp. 180–200°) destillieren läßt: 1.7 g (75%) **2a₂**. Schmp. 94–95°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233.1) Ber. C 66.90 H 6.48 N 6.01 Gef. C 66.88 H 6.45 N 5.95

IR (KBr): 3180 (νNH), 1730 ($\text{C}=\text{O}$), 1690 (Amid I), 1215 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1025/cm ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

3) *trans*-3-Phenyl-2-methoxycarbonyl-pyrrolidon-(5): Den *Methylester* von **2a₁** gewinnt man analog 2). Schmp. (Äthylacetat/Petroläther) 109–110.5°.

IR (KBr): 3180 (νNH), 1730, 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1215/cm ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

NMR (CDCl_3): 5.72 Dublett (J 5 Hz), 6.25 Multiplett, überlagert Singulett CH_3 , 7.33 τ Multiplett (J 9 Hz, 7 Hz, 18 Hz).

4) *trans*-2-Hydroxymethyl-3-phenyl-pyrrolidon-(5) (**9**): 1.2 g (5 mMol) **2a₂** in 35 ccm Methanol werden mit 25 ccm Wasser versetzt. Unter Eiskühlung und Rühren fügt man in

kleinen Portionen 1.2 g *Natriumborhydrid* hinzu. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wird die Mischung 24 Stdn. bei 20° gerührt. Man schüttelt mit Chloroform aus und erhält 1.0 g gelblichen Rückstand (9), der allmählich kristallisiert. Schmp. (Äthylacetat/Petroläther) 92–94°.

$C_{11}H_{13}NO_2$ (191.1) Ber. C 69.10 H 6.85 N 7.32 Gef. C 68.98 H 6.94 N 7.20

IR (KBr): 3380 (OH), 3270 (ν NH), 1700 u. Schulter, 1670/cm (C=O). In CH_2Cl_2 eine Bande bei 1695/cm.

5) *erythro-3-Phenyl-glutaminsäure* (6): 1.0 g **2a₂** wird mit 30 ccm konz. *Salzsäure* 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Eindampfen der Lösung i. Vak. ergibt 1.3 g Rückstand, von dem 0.8 g in 3 ccm Wasser gelöst werden. Die nach kurzer Zeit ausfallenden Kristalle (ca. 50 mg **2a₁**) werden abfiltriert. Das Filtrat wird mit 2n NaOH neutralisiert und mit Essigsäure angesäuert. Diese Lösung (ca. 10 ccm) bringt man auf eine Säule (2.5 cm \varnothing) mit Sephadex G 25 (30 g trockene Substanz) und eluiert mit Wasser. 10-ccm-Fractionen werden über einen Radirac-Fraktionssammler aufgefangen. Positive Ninhydrin-Reaktionen ergeben die Fraktionen 12–17. Fraktion 15, pH 2–3, ergibt 0.2 g **6**, das aus Wasser/Aceton ein Schmelzintervall von 168–180° zeigt (Lit.: *threo-3-Phenyl-glutaminsäure*, Schmp. 170–179°, Zers.).

IR (KBr): 3180 (ν NH), 1690 (C=O), 1590/cm.

6) *3-Phenyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (7): Zu einer Lösung von 10.8 g (0.05 Mol) *Acetaminolonsäure-diäthylester* in 40 ccm absol. Äthanol wird eine Lösung von 0.35 g Natrium in 10 ccm absol. Äthanol gegeben. Unter Rühren tropft man 14.1 g (0.08 Mol) *Zimtsäure-äthylester* zu und erhitzt 12 Stdn. unter Rückfluß. Danach versetzt man mit 60 ccm Chloroform, neutralisiert mit Eisessig und schüttelt 5mal mit Wasser aus. Die Chloroformphase wird getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Aceton gelöst und durch viel Petroläther zum Kristallisieren gebracht: 10.5 g (69%) **7** in farblosen Nadeln vom Schmp. 98–100° (Aceton/Petroläther).

$C_{16}H_{19}NO_5$ (305.1) Ber. C 63.00 H 6.28 N 4.59 O 26.20
Gef. C 62.94 H 6.28 N 5.14, 4.91 O 25.94

IR (KBr): 3180 (ν NH), 1770 (C=O Ester), 1700 (CO Amid), 1220 (C–O–C Ester), 1040/cm (C–O–C).

7) *3-Phenyl-2.2-dicarboxy-pyrrolidon-(5)* (8): 2.0 g (6.5 mMol) **7** werden mit einer Lösung von 2.8 g *Kaliumhydroxid* in 7 ccm Wasser und 28 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach entfernt man das Äthanol i. Vak., verdünnt mit Wasser und nimmt **8** nach dem Ansäuern mit Salzsäure in Äther auf. Einen dabei ausfallenden Kristallbrei von **8** kann man direkt gewinnen. Gesamtausb. 1.4 g (86%) farblose Kristalle vom Schmp. (Aceton/Petroläther) 148–149° (Gasentwicklung).

IR (KBr): 3220 (ν NH), 1700, 1650/cm (C=O).

8) a) *cis-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5)* (**2b₁**): 0.9 g (3.6 mMol) **8** werden im Ölbad auf 150–160° erhitzt. Dabei setzt heftige Gasentwicklung ein, die nach etwa 15 Min. beendet ist. Der Rückstand wird aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Schmp. 203–206°.

$C_{11}H_{11}NO_3$ (205.1) Ber. C 64.40 H 5.40 N 6.83 Gef. C 64.30 H 5.47 N 7.14

IR (KBr): 3220 (ν NH), 1720, 1650/cm (C=O).

b) *cis,trans-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5)* (**2a₁** und **2b₁**): 2.0 g **8** werden mit 36 ccm *Kollidin* 15 Min. auf 140° erhitzt. Das Kollidin wird abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Dabei kristallisiert das *cis-trans-Isomere*gemisch aus. Der Kristallbrei wird abgesaugt und i. Vak. bei 80° getrocknet.

Aus dem NMR-Spektrum ergibt sich 61% *cis*- und 39% *trans*-Verbindung ($\pm 2\%$). Beim Kristallisieren aus Aceton/Petroläther fällt zuerst die *cis*-Verbindung **2b₁** aus, aus der Mutterlauge erhält man die *trans*-Verbindung.

c) Die Decarboxylierung kann auch mit $2n$ H_2SO_4 durchgeführt werden. Die Reaktionslösung bringt man nach beendeter CO_2 -Entwicklung mit $2n$ NaOH auf pH 3, dampft ein und extrahiert den Kristallbrei mit Äthanol. Das Äthanol wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst und 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird i. Vak. zur Trockne eingedampft und umkristallisiert. Man erhält ebenfalls ein Gemisch der *cis-trans*-Isomeren.

9) *cis*-3-Phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**2b₂**): Aus **2b₁** wird der Äthylester analog **2a₂** gewonnen. Man erhält **2b₂** als Öl, das schnell kristallisiert. Schmp. (Aceton/Petroläther) $139 - 141^\circ$.

$C_{13}H_{15}NO_3$ (233.1) Ber. C 66.90 H 6.48 N 6.01 O 20.6
Gef. C 66.27 H 6.53 N 6.24 O 20.8

IR (KBr): 3120 (ν NH), 1740, 1720, 1670 (C=O), 1200/cm (C—O—C).

10) 2-Hydroxymethyl-3-phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**10**): 4.7 g **7** (15.6 mMol) werden analog **4**) mit 5.8 g $NaBH_4$ in 150 ccm Methanol und 100 ccm Wasser umgesetzt. Man erhält 3.8 g (95%) farblosen, kristallinen Rückstand (**10**). Schmp. (Aceton/Petroläther) $141 - 143^\circ$.

$C_{14}H_{17}NO_4$ (263.1) Ber. C 63.90 H 6.52 N 5.32 O 24.35
Gef. C 63.85 H 6.49 N 5.23 O 24.80

IR (KBr): 3250 (ν NH und OH, ss), 1720, 1700 (C=O), 1045/cm (OH).

[446/66]