

Peter Pachaly

Zur stereoselektiven Synthese von 3-substituierten 2-Carboxy-pyrrolidonen-(5):

Darstellung von *cis*- und *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 5. Januar 1968)

In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entsteht bei der Umsetzung von 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester mit *N*-Acetyl-glycin-äthylester-natrium mit 50% Ausb. stereoselektiv (90%) *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (3). Daneben bildet sich ein Kondensationsprodukt aus 2 Molekülen Pyridylacrylsäureester und einem Molekül Acetylglycinester, das als 2-[2-Äthoxycarbonyl-1-(pyridyl-(3))-äthyl]-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (5) erkannt wurde. — Die stereoselektive Synthese von *cis*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (4) durch Decarboxylierung aus 2,2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (12) gelingt nicht. Die Gründe hierfür werden diskutiert.

Vor einiger Zeit benötigten wir größere Mengen von Nornicotin (2), das aus 1-Acetyl-3-äthoxycarbonyl-2-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(4) (1) in wenigen Reaktionsschritten herstellbar sein sollte.

Die Ausgangsverbindung 1 suchten wir in Analogie zu einem früher beschriebenen Verfahren^{1,2)} aus *N*-Acetyl-glycin-äthylester und 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester zu erhalten.

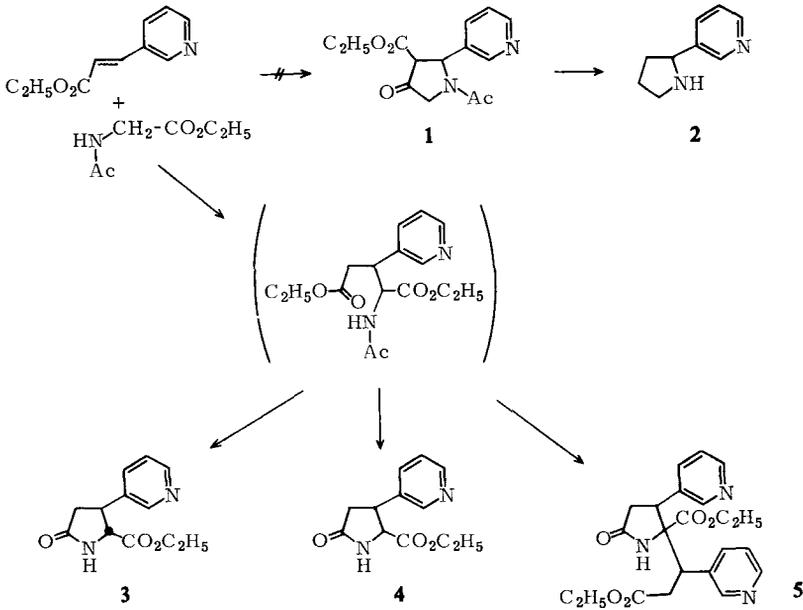
Doch schon eine Modellreaktion mit Zimtsäure-äthylester führte in stereoselektiver Synthese nur zu *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) und nicht zu dem erwarteten Pyrrolidon-(4)-Derivat³⁾. Bei der Umsetzung von 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester mit *N*-Acetyl-glycin-äthylester-natrium erhält man nun mit 50% Ausb. ganz analog stereoselektiv (90%) *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (3).

Diese Reaktion scheint demnach allgemein geeignet zur Darstellung von 3-substituierten 2-Carboxy-pyrrolidonen-(5), wenn auch der β -Pyridyl-Rest offensichtlich die

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).

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



Additionsbereitschaft des α,β -ungesättigten Esters derart steigert, daß es in erheblichem Maße zu einer zweifachen Addition des Pyridylacrylsäureesters an den *N*-Acetyl-glycin-äthylester zu **5** kommen kann.

Aus äquimolaren Mengen der Reaktionspartner entsteht zu 62% ein Kondensationsprodukt mit der Summenformel $C_{22}H_{25}N_3O_5$, das wir mit Hilfe der IR-, NMR- und Massenspektren sowie auf Grund seines chemischen Verhaltens als 2-[2-Äthoxycarbonyl-1-(pyridyl-(3))-äthyl]-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**5**) identifizierten. Daneben bilden sich 12% *cis*- und *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**4** und **3**).

Durch einen Überschuß an *N*-Acetyl-glycin-äthylester und Verkürzung der Reaktionszeit läßt sich aber die Bildung von **5** zurückdrängen, so daß man bei einem Molverhältnis *N*-Acetyl-glycinester zu Pyridylacrylsäureester von 2:1 nach einer Stunde **3** als Hauptprodukt mit über 50% neben 5% **4** und ca. 30% **5** isolieren kann. Verlängerung der Reaktionsdauer auf 12 Stunden ändert zwar die Ausbeute an **3** wenig, doch entstehen **4** zu 10% und **5** zu ca. 38%.

Es liegt nahe, daß eine Enolform von **3** oder **4** mit einem sp^2 -C-2-Atom die gemeinsame Zwischenstufe von **3**, **4** und **5** darstellt. Dagegen spricht aber, daß weder aus **5** durch Zusatz von *N*-Acetyl-glycinester unter den üblichen Reaktionsbedingungen sich erneut ein Gleichgewicht einstellt und **3** sowie **4** entstehen, noch umgekehrt sich aus **3** und Pyridylacrylsäureester eine Spur **5** oder **4** erhalten läßt. So ist es wahrscheinlich, daß ein offenes Michael-Additionsprodukt die gemeinsame Vorstufe bildet.

Der Ringschluß erfolgt als Umamidierung unter Abspaltung eines Moleküls Ester, wie es *Cocolas* und *Hartung*⁴⁾ für eine ähnliche Reaktion formulieren. Der entstehende

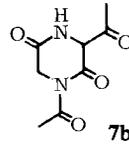
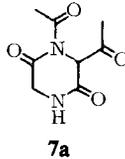
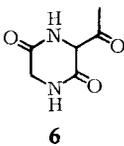
⁴⁾ G. H. Cocolas und W. H. Hartung, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5203 (1957).

Essigsäure-äthylester kann nachgewiesen werden. Verwendet man an Stelle von *N*-Acetyl-glycinester *N*-Benzoyl-glycinester, fällt erwartungsgemäß neben sonst gleichen Reaktionsprodukten Benzoesäure-äthylester an.

Die Trennung des anfallenden Reaktionsgemisches von **3**, **4** und **5** gelingt über ein Molekularsieb Sephadex LH in Chloroform. Dabei wird **5** als erste Fraktion eindeutig von **3** und **4** getrennt, während **4** nur in den letzten Fraktionen angereichert wird und durch fraktionierte Kristallisation rein gewonnen werden kann. Aus den NMR-Spektren läßt sich das Verhältnis **3** zu **4** leicht bestimmen.

Ein Teil von **3** wird beim Aufarbeiten zur Carbonsäure verseift und kann durch erneute Veresterung aus dem Trockenrückstand der wäßrigen Phase gewonnen werden.

In einer Nebenreaktion, über die später berichtet werden soll, entsteht aus dem Überschuß an *N*-Acetyl-glycinester 2-Acetyl-piperazindion-(3.6) (**6**) und 1.2- (**7a**) oder 2.4-Diacetyl-piperazindion-(3.6) (**7b**), zwei bisher nicht beschriebene Verbindungen.



Die stereoselektive Synthese von **4** sollte analog der Darstellung von *cis*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5)³⁾ durch thermische Decarboxylierung von 2.2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**12**) möglich sein.

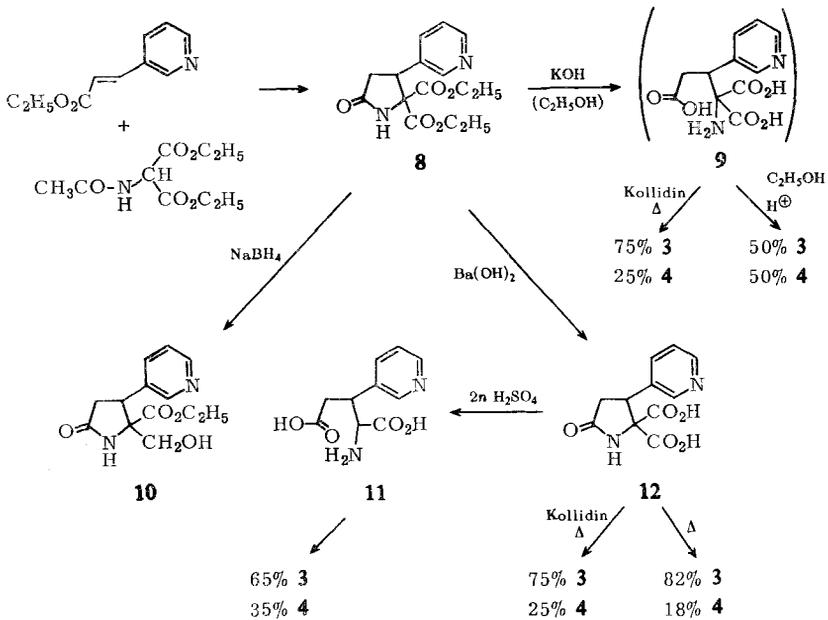
In glatter Reaktion erhält man aus Pyridylacrylsäure-äthylester mit Acetaminomalonsäure-diäthylester das Bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon **8**. Durch übliche Verseifung von **8** mit äthanolischer Kalilauge läßt sich jedoch nicht die Dicarbonsäure **12** gewinnen. Positive Ninhydrinreaktion beweist, daß in dem Reaktionsgemisch mindestens teilweise der Lactamring gespalten wurde und eine Tricarbonsäure (**9**) vorliegt.

Während man durch Decarboxylierung dieses Verseifungsgemisches in Kollidin mit nachfolgender Veresterung ein Gemisch aus 75% **3** und 25% **4** erhält, ergibt sich durch direkte Veresterung ein Gemisch aus gleichen Teilen **3** und **4**.

Durch schonende Verseifung mit Bariumhydroxid in wäßrigem Äthanol jedoch kann aus **8** ein unlösliches Bariumsalz erhalten werden, aus dem sich durch äquimolare Mengen Schwefelsäure die gewünschte Dicarbonsäure **12** freisetzen und isolieren läßt.

Die thermische Decarboxylierung von **12** liefert nach Veresterung ein Gemisch von 82% **3** und 18% **4**. Dieses Ergebnis war nach den bisherigen Befunden^{5,3)} nicht zu erwarten. Es läßt sich aber erklären, wenn der Substituent in α -Stellung, der sonst bei einer Decarboxylierung den Zutritt des Protons von der einen Seite behindert und damit die Bildung der *trans*-Verbindung vermindert, in diesem Fall selbst aktiv ein Proton auf das sp^2 -C-2-Atom der Enol-Übergangsform übertragen kann und damit die Entstehung der *trans*-Verbindung **3** zusätzlich begünstigt.

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



Die Decarboxylierung von **12** in Kollidin sollte dann einen größeren Anteil *cis*-Verbindung **4** ergeben, da ja der Pyridinring und das Kollidinium-Ion beim Übertragen des Protons auf die Enol-Übergangsform konkurrieren. Tatsächlich wird der Anteil der *cis*-Verbindung deutlich größer. Nach Veresterung des Decarboxylierungsgemisches isolierten wir ein Gemisch aus 75% **3** und 25% **4**.

Erfolgt die Decarboxylierung von **12** in saurer Lösung, die nach *Abell* und *Lennox*⁵⁾ bei 1.1.2-Cycloalkantricarbonsäuren überwiegend die *trans*-Verbindungen liefert, so sollte man wegen der leichten Ringspaltung von **12** (hier zu **11**) nur geringe Begünstigung der *trans*-Form erwarten. Das anfallende Reaktionsgemisch wurde neutralisiert und 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, um den Lactamring wieder zu schließen. Nach Veresterung ergibt das NMR-Spektrum ein *cis-trans*-Verhältnis von 35 : 65.

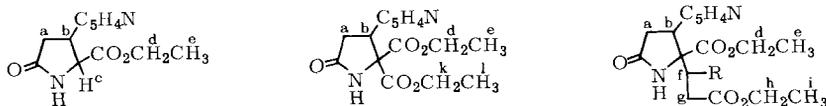
Durch Natriumborhydrid-Reduktion erhält man aus **8** in glatter Reaktion 2-Hydroxymethyl-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**10**). Aus sterischen Gründen wird nur die *trans*-ständige Äthoxycarbonylgruppe angegriffen. Das NMR-Spektrum von **10** stimmt weitgehend mit dem Spektrum des kürzlich beschriebenen 2-Hydroxymethyl-3-phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidons-(5)³⁾ überein.

Diskussion der Strukturzuordnungen

Die Zuordnung der *cis-trans*-Isomeren **4** und **3** ergibt sich aus der großen Ähnlichkeit der NMR-Spektren mit den Spektren der analogen *cis*- und *trans*-3-Phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5)³⁾. Die Protonen H^a und H^b (s. Tab.) geben ein typisches ABM-Spektrum, wobei der AB-Teil bei **4** zum Dublett zusammenfällt ($\nu_A = \nu_B$). Aus der Kopplungskonstanten $J = 5 \text{ Hz}$ für das Proton H^c bei **3** und von $J =$

8 Hz bei **4** ergibt sich folgende Zuordnung: in **3** müssen wegen der kleineren Kopplungskonstanten die beiden vicinalen Protonen H^b und H^c einen Dieder-Winkel von etwa 110 bis 140° bilden, also *trans*-ständig stehen. Dagegen ergibt sich bei **4** die große Kopplungskonstante von 8 Hz durch die Kopplung zweier *cis*-ständiger vicinaler Protonen mit einem Dieder-Winkel von etwa 0°. Für diese Zuordnung spricht weiter die Verschiebung des Methylsignals der Äthylestergruppe bei **4**: Durch den *cis*-ständigen, benachbarten Pyridinkern wird das Triplett nach höherem Feld ($\tau = 9.12$) verschoben, während bei der *trans*-Verbindung dieser Einfluß fehlt, und das Methylsignal ganz normal bei $\tau = 8.75$ erscheint.

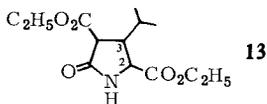
NMR-Signal-Lagen der Protonen der 2-substituierten 3-[Pyridyl-(3)]-pyrrolidone-(5). TMS: $\tau = 10$, *J* in Hz, s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett



Verb.	Solvens	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	H ^e	H ^f	H ^g	H ^h	H ⁱ	H ^k	H ^l
3	CDCl ₃	m 7.28	m 6.22	d 5.68 <i>J</i> _{cb} 5	q 5.75	t 8.75	—	—	—	—	—	—
4	CDCl ₃	d 7.22	(m 6.02)	d 5.36 <i>J</i> _{cb} 8	q 6.18	t 9.12	—	—	—	—	—	—
5	CDCl ₃	m 7.17	(m 6.22)	—	m 6.55	t 9.22	m 6.07	d 7.03	q 6.00	t 8.91	—	—
8	CDCl ₃	m 7.18	m 5.63	—	m 6.16	t 9.11	—	—	—	—	q 5.66	t 8.69
12	CF ₃ CO ₂ D	d 6.63	t 5.04	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	CDCl ₃	m 7.18	(m 6.20)	—	m 6.22	t 9.12	s 5.96	—	—	—	—	—

Die gleiche Verschiebung des Methylsignals H^e beobachtet man bei den Verbindungen **8** und **10** (vgl. Tab). Für die Verbindung **10** ist dieses gleichzeitig der Beweis, daß bei der Borhydrid-Reduktion nur die *trans*-ständige Estergruppe reduziert wird.

Kim und Cocolas⁶⁾ beschrieben kürzlich das NMR-Spektrum einer ähnlichen Substanz, nämlich 3-Isopropyl-2.4-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**13**).



Sie beobachteten für das Proton am C-2 ein Dublett bei $\tau = 5.75$ mit $J = 7.6$ Hz, ohne eine sterische Zuordnung zu treffen. In Analogie zu unseren Befunden sollte es sich auch hier um die *cis*-Form in Bezug auf die beiden Substituenten am C-2 und C-3 handeln.

Für **5** ergab sich zunächst aus Analyse und Molekulargewichtsbestimmung nach Rast die Summenformel C₂₂H₂₅N₃O₅, die Protonenzahl wurde durch Integration des NMR-Spektrums bestätigt. Außerdem ergab die Integration den Beweis für zwei Pyridinringe. Durch Hydrolyse mit Salzsäure erhält man aus **5** eine Aminosäure, die im Dünnschichtchromatogramm einen anderen R_F-Wert als die entsprechend aus **3** isolierte *erythro*-3-[Pyridyl-(3)]-glutaminsäure aufweist. Das NMR-Spektrum zeigt

⁶⁾ Y. C. Kim und G. H. Cocolas, *Canad. J. Chem.* **45**, 83 (1967).

zwei Methyltriplets zweier Äthylestergruppen, wobei eines wieder nach höherem Feld (τ 9.22) verschoben ist. Diese Verschiebung deutet auf eine zum Pyridinkern *cis*-ständige Estergruppe. Da das sonst zu beobachtende Dublett am C-2 zwischen τ 5.4 und 5.7 fehlt, muß der [2-Äthoxycarbonyl-1-(pyridyl-(3))-äthyl]-Rest am C-2 gebunden sein. Das IR-Spektrum zeigt eine Absorptionsbande bei 3120/cm, im NMR-Spektrum erscheint unter den Signalen der Pyridin-Protonen bei τ 2.9 ein zusätzliches Signal. Beides spricht für ein Proton am Stickstoff des Pyrrolidon-Ringes. Die Substitution am C-3 oder C-4 scheint von den Ausgangsstoffen her schon ausgeschlossen, die eine Hälfte des AB-Teiles der Signale der H⁴-Protonen ist außerdem deutlich zu erkennen, so daß der Pyrrolidonring am C-3 und C-4 unverändert sein muß. Das Massenspektrum schließlich beweist zusätzlich die Struktur von **5**, die gefundenen Fragmente stehen im Einklang mit der geforderten Struktur.

Die als Nebenprodukte isolierten Verbindungen **6** und **7** geben eine starke Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Während sich aus Analyse, chemischem Verhalten, aus dem IR- und NMR-Spektrum die Struktur von **6** eindeutig ableiten läßt, bleibt für **7** die Stellung der *N*-Acetyl-Gruppe vorläufig unklar. Das UV-Spektrum von **7** in Äthanol oder Wasser zeigt ein Maximum bei 227 m μ ($\log \epsilon = 4.415$), das durch Protonenzusatz verschwindet. Stattdessen erscheint ein Maximum bei 244 m μ ($\log \epsilon = 4.146$). Der Vergleich mit dem UV-Spektrum von **6**, das ebenfalls ein auf Protonenzusatz verschwindendes Maximum bei 259 m μ zeigt, deutet auf Struktur **7b**. Das NMR-Spektrum von **6** in Trifluoressigsäure zeigt 3 Singulets bei τ 7.55, 5.72 und 1.25 im Flächenverhältnis 3 : 2 : 1. Die Stellung der Acetylgruppe am Piperazindion-Ring wird durch die starke Eisen(III)-chlorid-Reaktion bewiesen. Ein *N*-Acetyl-piperazindion-(3.6) wurde mit Schmp. 180° beschrieben⁷⁾, während **6** bei 267–270° unter Zersetzung schmilzt. Verbindung **7** zeigt im NMR-Spektrum mit Deuteriochloroform 4 Singulets bei τ 7.77, 7.45, 5.73 und –2.22 im Flächenverhältnis 3 : 3 : 2 : 1.

Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski danke ich herzlich für die Förderung dieser Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für großzügige Sachspenden, Herrn Dr. H. W. Fehlhaber vom Chemischen Institut der Universität Bonn und Herrn Dr. H. Feltkamp von den Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld, für Aufnahme und Diskussion der Massenspektren, Herrn H. Lander vom Chemischen Institut der Universität Bonn für die Aufnahme von NMR-Spektren und Fräulein W. Kramer für sorgfältige experimentelle Mitarbeit und Aufnahme weiterer NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Die Analysen wurden von Frau Ilse Beetz, Mikroanalytisches Labor, Kronach, angefertigt. Sämtliche Schmelzpunkte sind mit dem Schmelzpunktmikroskop nach Opfer-Schaum gemessen und nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Beckman IR 5a-Gerät, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60A-, Varian A 60- sowie Varian HA 100-Gerät und die UV-Spektren mit einem Gerät von Bausch und Lomb, Spectronic 505, aufgenommen.

1) *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**3**): 2.4 g (0.05 Mol) Natriumhydrid (50proz. Suspension in Öl) werden zweimal mit absol. Benzol gewaschen und in 50 ccm absol. Benzol aufgeschwemmt. Unter Rühren und Erwärmen wird eine Lösung von 7.25 g

⁷⁾ R. G. Petrova, L. N. Akimova und N. J. Gavrilov, J. allg. Chem. (russ.) **24**, 2230 (1954); C. A. **50**, 359 g (1956).

(0.05 Mol) *N*-Acetyl-glycin-äthylester in 15 ccm absol. Benzol zugetropft. Die Gasentwicklung ist nach etwa 1.5 Stdn. abgeklungen. Darauf werden 0.5 ccm absol. Äthanol, dann unter weiterem Erhitzen 4.4 g (0.025 Mol) 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester in 50 ccm absol. Benzol in etwa 30 Min. zugetropft und weitere 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Eiswasser versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die Benzolphase (I) wird abgetrennt und einmal mit 2*n* HCl ausgeschüttelt. Die sauren wäßrigen Phasen (II) werden vereinigt, zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformphasen mit I vereinigt. Dann wird II mit Kaliumcarbonatlösung auf pH 8–9 gestellt und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen geben nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren 4.9 g öligen Rückstand (III), der allmählich kristallisiert. 4.5 g davon liefern aus Aceton/Petroläther 2.3 g Plättchen (3), Schmp. 124–126°.

C₁₂H₁₄N₂O₃ (234.1) Ber. C 61.50 H 6.02 N 11.97
Gef. C 61.21, 61.02 H 6.07, 6.20 N 11.96, 12.10

IR (KBr): 3170 (νNH), 1735, 1710, 1680 Schulter, 1235, 1035, 845, 715/cm.

II wird i. Vak. eingedampft, der trockene Rückstand mit 100 ccm absol. Äthanol und 5 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und mit Kaliumcarbonatlösung auf pH 8–9 gestellt. Der Kristallbrei wird abgenutscht und das Filtrat gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält 1.35 g braunes Öl, daraus durch Umkristallisieren weitere 0.4 g 3, Gesamtausb. >50%.

2) Auftrennung von III aus 1) über Sephadex LH: 0.3 g des öligen Rückstands werden in 5 ccm Chloroform gelöst und auf eine mit Sephadex LH (in Chloroform) beschickte Säule (31 × 2.5 cm) gegeben. Mit Chloroform wird eluiert. Die 2-ccm-Fractionen 40 bis 50 enthalten 0.12 g (Gesamtausb. ca. 30%) 2-[2-Äthoxycarbonyl-1-(pyridyl-(3))-äthyl]-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (5) (*V*_e = 92 ccm, *K*_{av} = 0.36*), die Fractionen 53 bis 68 0.18 g Gemisch von 3 und 4 (*V*_e 114 ccm, *K*_{av} 0.58). 5 wird aus Aceton/Petroläther umkristallisiert: Schmp. 162–164°.

C₂₂H₂₅N₃O₅ (411.4) Ber. C 64.22, H 6.12 N 10.21 O 19.44
Gef. C 64.16, 64.07 H 6.21, 5.94 N 10.47, 10.32 O 19.34, 18.99

IR (KBr): 3120 (νNH), 1725 (C=O), 1695 (Amid I), 1240, 1025, 715/cm.

Massenspektrum (Atlas-CH 4, TO-4, 70°, 70 eV, 23 μA): Spitzen u. a. bei *m/e* 411 (M⁺), 366 (M – OC₂H₅⁺), 338 (M – CO₂C₂H₅⁺), 292 (388 – HOC₂H₅⁺), 233 (M – C₅H₄N-CHCH₂CO₂C₂H₅⁺), 179 (Spitze größter Intensität) (C₅H₄N-CH₂CH₂CO₂C₂H₅⁺), 106 (C₅H₄N-CH₂CH₂⁺).

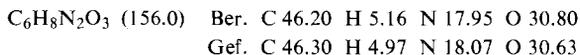
Das Gemisch aus 3 und 4 besteht laut NMR-Spektrum zu 90% aus 3 und 10% aus 4. 4 wurde durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton/Petroläther abgetrennt. Aus den ersten Fractionen läßt sich schließlich *cis*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (4) durch mehrfaches Umkristallisieren rein gewinnen. Gesamtausb. 0.3 g (5%) Nadeln, Schmp. 142–144°.

C₁₂H₁₄N₂O₃ (234.1) Ber. C 61.50 H 6.02 N 11.97 O 20.50
Gef. C 61.34 H 5.86 N 11.96 O 20.91

IR (KBr): 3150 (νNH), 1720 (C=O Ester), 1690 (Amid I), 1225, 1035, 845, 715/cm.

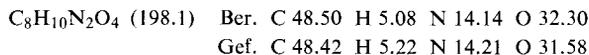
*) *V*_e = Elutionsvolumen, $K_{av} = \frac{V_e - V_0}{V_t - V_0}$, *V*₀ = äußeres Volumen, *V*_t = Gesamt-Volumen der Gelpackung. *K*_{av} siehe auch T. C. Laurent und J. Kiliander, J. Chromatogr. **14**, 317 (1964).

3) 2-Acetyl-piperazindion-(3.6) (6): Aus der wäbr. Phase II aus 1) erhält man, nachdem 3, 4 und 5 ausgeschüttelt worden sind, durch vorsichtiges Einengen der erneut angesäuerten Lösung 250 mg 6 (6.4%), Schmp. (Isopropylalkohol/Wasser) 267–270° (Zers.).



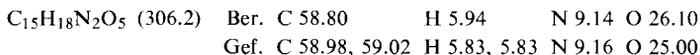
IR (KBr): 3250 (νNH), 1680, 1600/cm.

4) 1.2- (7a) oder 2.4-Diacetyl-piperazindion-(3.6) (7b): Aus der vereinigten Benzol/Chloroform-Phase I aus 1) erhält man nach Trocknen über Na_2SO_4 1.6 g (32%) 7, das sich aus Äthanol/Petroläther umkristallisieren läßt. Schmp. 220–221°.



IR (KBr): 3250 (νNH), 1740, 1680 Schulter, 1660, 1640/cm Schulter.

5) 2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (8): Zu einer Lösung von 10.85 g (0.05 Mol) Acetamino-malonsäure-diäthylester in 60 ccm absol. Äthanol wird eine Lösung von 0.35 g Natrium in 10 ccm absol. Äthanol gegeben. Zu dieser Mischung tropft man langsam unter Rühren 9.70 g (0.055 Mol) 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester, wobei die Temp. langsam um etwa 2° ansteigt. Steigt die Temperatur nicht, werden weitere 0.1 g Natrium zugefügt. Danach wird 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit Eisessig neutralisiert, ein Teil des Äthanol's i. Vak. abdestilliert, mit Wasser versetzt und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält ca. 14 g öligen Rückstand, der allmählich kristallisiert. Mit Äther löst man einen Teil des überschüssigen Pyridylacrylsäureesters heraus und erhält schließlich aus Aceton/Petroläther 6 bis 8 g (40–50%) reines 8. Schmp. 121–123°.



IR (KBr): 3150 Schulter (νNH), 1750, 1740 (C=O), 1702 (Amid I), 1220, 714/cm.

6) Eine Lösung von 2.0 g (6.5 mMol) 8 wird mit 9 ccm einer 20proz. äthanolischen Kalilauge 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der kristalline Rückstand abgetrennt, mit Äthanol gewaschen, in wenig Wasser aufgenommen und bei 5° mit Salzsäure auf pH 5 gestellt. Nach Eindampfen i. Vak. bei 60° wird der Rückstand mit Methanol digeriert. Das Filtrat ergibt nach Eindampfen i. Vak. 1.48 g weiße, feste Masse, die zwischen 180 und 220° unter Gasentwicklung schmilzt und positive Ninhydrinreaktion zeigt. Dieses Gemisch aus 9 und evtl. 12 wird ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Decarboxylierungsversuche eingesetzt:

a) Decarboxylierung in Kollidin und Veresterung zu 3 und 4: 0.26 g des Verseifungsproduktes werden mit 5 ccm Kollidin 30 Min. im Ölbad auf 160° erhitzt. Die CO_2 -Entwicklung wird im Gährrohr mit Bariumhydroxid-Lösung nachgewiesen. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit Eiswasser versetzt, mit einer wäbr. Kaliumcarbonat-Lösung auf pH 5 gestellt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Man erhält nach Trocknen über Natriumsulfat 0.2 g langsam kristallisierendes Gemisch, das laut NMR-Spektrum aus 75% 3 und 25% 4 besteht.

b) Direkte Veresterung des Verseifungsgemisches: 0.5 g des Verseifungsgemisches werden mit 50 ccm absol. Äthanol und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie unter 6a) aufgearbeitet. Man erhält 0.3 g farbloses, langsam kristallisierendes Gemisch, das laut NMR-Spektrum aus 50% 3 und 50% 4 besteht.

7) 2,2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**12**): 2.0 g (6.5 mMol) **8** werden in 12 ccm Wasser und 12 ccm Äthanol gelöst, mit einer Lösung von 2.1 g (6.5 mMol) $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ in 15 ccm Wasser versetzt und 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dabei fällt **12** als *Bariumsalz* aus. Die Suspension wird darauf mit 6.50 ccm 2*n* H_2SO_4 versetzt, das entstehende $BaSO_4$ abzentrifugiert und der Niederschlag zweimal mit Wasser gewaschen. Dann werden die vereinten wäßr. Phasen bei 40° i. Vak. eingedampft. Man erhält 1.6 g (97%) **12**, Schmp. (Wasser/Aceton) 190–192° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2O_5$ (250.0) · 1/2 H_2O Ber. C 50.90 H 4.24 N 10.80
Gef. C 50.50, 50.43 H 4.25, 4.38 N 10.45, 10.31

IR (KBr): 3200 (νNH), 1730 Schulter, 1700/cm.

8) *Thermische Decarboxylierung von 12 und Veresterung zu 3 und 4*: 0.48 g (1.9 mMol) **12** werden ohne Lösungsmittel im Ölbad 30 Min. auf 180 bis 190° erhitzt. Nach Abklingen der CO_2 -Entwicklung wird der Rückstand mit 50 ccm absol. Äthanol und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie unter 6a) aufgearbeitet. Man erhält 0.33 g (73%) kristallines Gemisch, das laut NMR-Spektrum aus 82% **3** und 18% **4** besteht.

9) *Decarboxylierung von 12 in Kollidin und Veresterung zu 3 und 4*: 0.4 g (1.6 mMol) **12** werden mit 10 ccm Kollidin 30 Min. im Ölbad auf 180° erhitzt und wie unter 6a) aufgearbeitet und verestert. Man erhält 0.23 g (61%) Gemisch, das laut NMR-Spektrum zu 75% aus **3** und zu 25% aus **4** besteht.

10) *Decarboxylierung von 12 in 2n H₂SO₄, erneuter Ringschluß und Veresterung zu 3 und 4*: 0.4 g (1.6 mMol) **12** werden mit 15 ccm 2*n* H_2SO_4 50 Min. im Ölbad auf 150 bis 160° erhitzt. Die Lösung wird nach dem Abkühlen mit 2*n* NaOH neutralisiert und 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach zeigt die Lösung nur noch eine schwach positive Ninhydrin-Reaktion. Das Wasser wird i. Vak. abdestilliert, der gut getrocknete Rückstand mit 70 ccm Äthanol und 1 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie unter 6a) aufgearbeitet. Man erhält 0.16 g (43%) Gemisch, das laut NMR-Spektrum aus 65% **3** und 35% **4** besteht.

11) 2-Hydroxymethyl-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (**10**): 0.4 g (1.3 mMol) **8**, in 13 ccm Methanol und 9 ccm Wasser gelöst, werden unter Eiskühlung und Rühren portionsweise mit 0.5 g $NaBH_4$ versetzt und 24 Stdn. bei 20° gerührt. Danach wird mit Chloroform ausgeschüttelt, der Auszug getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält 0.27 g (83%) **10** als farblosen, harzigen Rückstand, aus Äthanol/Aceton/Petroläther Kristalle, Schmp. 131–133°.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264.1) Ber. C 59.10 H 6.07 N 10.60 O 24.25
Gef. C 59.20 H 6.05 N 10.60 O 24.18

IR (KBr): 3150, 1730, 1700, 1690 Schulter, 1250, 1125, 1075, 1040, 711/cm.

UV (Äthanol): λ_{max} 210 m μ (log ϵ 3.796), 257 Schulter, 263 (3.47), 269 Schulter.

Massenspektrum (Atlas CH 4, TO-4, 70°, 70 eV, 23 μ A): Spitzen unter anderem bei m/e 264 (M^+), 234 ($M - CH_2O^+$), 233 ($M - CH_2OH^+$), 205 ($233 - C_2H_5^+$), 191 (Spitze größter Intensität) ($M - CO_2C_2H_5^+$), 161 ($191 - CH_2O^+$), 133 ($C_5H_4N - CHCH_2CO^+$), 132 ($C_5H_4N - CH = CH = O^+$), 105 ($C_5H_4N - CH = CH_2^+$).

[4/68]