

Peter Pachaly

## Michael-Additionen mit $\beta$ -Aryl-acrylsäureestern: Die stereoselektive Synthese von *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidonen-(5)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 25. September 1970)

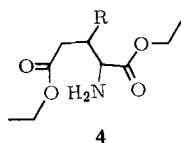
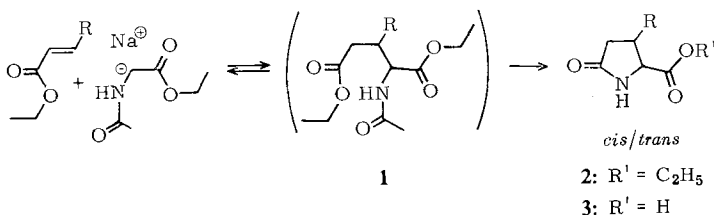
Bei der Umsetzung von  $\beta$ -Aryl-acrylsäure-äthylestern mit *N*-Acetyl-glycin-äthylester entstehen hochgradig stereoselektiv *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (*trans*-3) bzw. deren Äthylester (*trans*-2).

### Michael Additions with Ethyl $\beta$ -Arylacrylates:

#### The Stereoselective Synthesis of *trans*-3-Aryl-2-carboxy-5-pyrrolidones

Reaction of ethyl  $\beta$ -arylacrylates with *N*-acetyl-glycin ethyl ester yielded in high stereoselectivity *trans*-3-aryl-2-carboxy-5-pyrrolidones (*trans*-3) or their ethyl esters (*trans*-2).

Kürzlich berichteten wir über die Michael-Addition von *N*-Acetyl-glycin-äthylester mit Zimtsäure-äthylester, die mit hoher Stereoselektivität in einer Eintopf-synthese *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (*trans*-3d) liefert<sup>1)</sup>. Nachdem sich ganz analog 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester zu *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidone-(5) (*trans*-2e) umsetzen ließ<sup>2)</sup>, schien uns diese Synthese im Hinblick auf die Gewinnung von *erythro*-3-Aryl-glutaminsäuren von Interesse zu sein. Tatsächlich lassen sich auch andere  $\beta$ -Aryl-acrylsäureester in gleicher Weise umsetzen. Dabei macht sich der Einfluß der verschiedenen Aryl-Reste auf das Reaktionsergebnis bemerkbar.



	R
a	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -( <i>p</i> )
b	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )
c	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> -( <i>p</i> )
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
e	Pyridyl-(3)-
f	Pyridyl-(4)-
g	Pyridyl-(2)-

<sup>1)</sup> F. Zymalkowski und P. Pachaly, Chem. Ber. 100, 1137 (1967).

<sup>2)</sup> P. Pachaly, Chem. Ber. 101, 2176 (1968).

Zur Aktivierung wird der *N*-Acetyl-glycinester mit Natriumhydrid in das Anion übergeführt, das vom  $\beta$ -Aryl-acrylsäureester nach *Michael* addiert werden kann. Das Zwischenprodukt **1** ist unter den Reaktionsbedingungen nicht isolierbar, sondern reagiert unter cyclisierender Umamidierung weiter zum *cis/trans*-Gemisch der 3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**2**). Dabei dominieren die *trans*-Verbindungen bei weitem. Tab. 1 zeigt die Ausbeuten der erhaltenen 3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) **3** bzw. deren Äthylester **2** sowie den prozentualen Anteil der *trans*-Verbindungen. Das *cis/trans*-Verhältnis wurde mit Hilfe der NMR-Spektren errechnet. Man sieht, daß die Stereoselektivität ziemlich hoch ist und auch bei geringerer Ausbeute relativ konstant zwischen 85 und 98.5% liegt. Betrachtet man die Ausbeuten dieser Gleichgewichtsreaktion als Indiz für die Reaktionsbereitschaft der  $\beta$ -Aryl-acrylsäureester, erkennt man, daß die Substituenten am aromatischen Rest einen deutlichen Einfluß auf die Gleichgewichtslage ausüben. Der nicht umgesetzte Anteil an  $\beta$ -Aryl-acrylsäureester kann zurückgewonnen werden. Die minimale Ausbeute bei Einsatz des [*p*-Dimethylamino-phenyl]-acrylsäureesters überrascht nicht im Hinblick auf die

Tab. 1. Ausbeute der Reaktionsprodukte **2** und **3**

Verbindung	% - Ausb.		% - Ausb. <i>cis</i> <b>2</b>	% - Anteil <i>trans</i> ( <b>2</b> + <b>3</b> )
	<b>2</b>	<b>3</b>		
<b>a</b>	4.8	—	0.8	85.0
<b>b</b>	1.7	28.0	2.1	93.5
<b>c</b>	13.0	31.5	5.7	88.0
<b>d</b>	9.9	38.0	4.9	93.0
<b>e</b>	41.0	11.6 <sup>a)</sup>	7.7	87.0
<b>f</b>	57.5	11.5 <sup>a)</sup>	0.9	98.5
<b>g</b>	22.0	13.6 <sup>a)</sup>	5.2	87.0

<sup>a)</sup> Die Ausbeuten an *trans*-**3e–g** ergeben sich aus dem Anteil *trans*-**2e–g**, der nach Veresterung des Mutterlaugen-Trockenrückstandes aus dem Öl D [siehe Versuchsteil 5.] erhalten wird. Die hier angegebenen Ausbeuten an *trans*-**2e–g** stellen nur den aus C erhaltenen Anteil dar.

negative ( $-0.66$ ) Hammett-Konstante der *p*-Dimethylamino-Gruppe, die eine nucleophile Addition durch Delokalisierung der positiven Teilladung erschwert. Andererseits wird erwartungsgemäß durch elektronenziehende Substituenten die Michael-Addition erleichtert. Trotzdem lassen sich Nitrophenyl-acrylsäureester nicht in dieser Weise umsetzen, da sie sich unter den Reaktionsbedingungen weitgehend zersetzen.

Die Michael-Addition zum nicht isolierbaren *N*-Acetyl-3-aryl-glutaminsäureester **1** ist der konfigurationsbestimmende Reaktionsschritt. Dabei erhält das C-3-Atom des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten *trans*-Esters durch den Angriff des nucleophilen Partners beim Übergang vom  $sp^2$ - in den  $sp^3$ -Hybridzustand selektiv die günstigste (*erythro*) Konfiguration, die dann im nachfolgenden Ringschluß die *trans*-Verbindung ergibt. Diese sterisch bedingte Selektivität würde man auch beim Einsatz der entsprechenden *cis*-3-Aryl-acrylsäureester erwarten müssen.

Für stereoselektive Michael-Additionen gibt es in der Literatur bereits mehrere Hinweise<sup>3–5)</sup>.

<sup>3)</sup> J. N. Stefanorsky und A. G. Bozilova, Mh. Chem. **99**, 798 (1968).

<sup>4)</sup> A. M. Baradel, R. Longera, J. Dreux und D. Longera, Bull. Soc. chim. France **1970**, 252.

<sup>5)</sup> R. A. Abramovitch und D. L. Strubl, Tetrahedron [London] **24**, 357 (1968).

Beim Neutralisieren des Reaktionsansatzes wird der entstandene Pyrrolidon-carbonsäureester **2** auch bei vorsichtiger Arbeitsweise zu ca. 80% hydrolysiert, sofern nicht basische Substituenten (z. B. Pyridyl) die Wirkung der Säure bei der Neutralisation abschwächen. Da aber nur die *trans*-Form hydrolysiert wird (die in geringer Menge entstandene *cis*-Verbindung wird hierbei nicht angegriffen), erreicht man auf diese Weise eine einfache Trennung der Isomeren durch Ausschütteln der schwach angesäuerten Reaktionslösung mit Chloroform. Danach läßt sich die *trans*-Carboxy-Verbindung **3** aus der wäßrigen Phase bei pH 2–3 kristallin ausfällen. Die Pyridyl-Verbindungen fallen dagegen zur Hauptsache als Ester **2** an. Man kann sie durch Umkristallisieren von den restlichen Ausgangsstoffen und Nebenprodukten abtrennen oder einfacher durch Gelchromatographie an Sephadex LH 20 mit Chloroform rein gewinnen. Hierbei erfolgt auch eine weitgehende Trennung von den geringen Mengen der *cis*-Verbindungen **2**.

Tab. 2.  $K_{av}$ -Werte<sup>6)</sup> der *cis*- und *trans*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**2**)

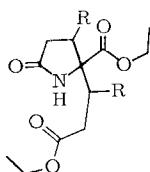
Verbindung	<i>cis</i>	<i>trans</i>	
<b>2a</b>	0.52	0.42	
<b>2b</b>	0.54	0.45	
<b>2c</b>	0.52	0.42	$K_{av} = \frac{V_e - V_o}{V_t - V_o}$
<b>2d</b>	0.62	0.48	$V_o =$ äußeres Volumen
<b>2e</b>	0.79	0.64	$V_t =$ Gesamtvolumen der Gelpackung
<b>2f</b>	0.79	0.55	$V_e =$ Elutionsvolumen
<b>2g</b>	0.92	0.69	

Bei allen bisher untersuchten 3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidonen **2** haben die *trans*-Verbindungen ein kleineres Elutionsvolumen als die entsprechenden *cis*-Verbindungen. Tab. 2 zeigt als Maß für die erfolgte Trennung der *cis/trans*-Isomeren die  $K_{av}$ -Werte<sup>6)</sup>, an einer Sephadex LH 20-Säule (2.5 × 90 cm) gemessen.

Aus der wäßrigen Phase läßt sich der hydrolysierte Anteil der *trans*-3-Pyridyl-(2, 3 oder 4)-Verbindungen **3** wegen seines amphoteren Charakters nicht direkt isolieren, sondern nur nach erneuter Veresterung des Trockenrückstandes. Dabei wird zum Teil durch Alkoholyse der Lactamring gespalten, so daß man neben den gewünschten Estern der Pyrrolidon-carbonsäuren (**2**) auch die der entsprechenden *erythro*-Aryl-glutaminsäuren (**4**) isoliert. Durch mehrstündiges Erhitzen auf 70° cyclisiert dieser Anteil wieder zum Pyrrolidon-carbonsäureester **2**.

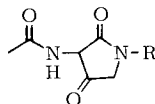
Außer den geringen Mengen an *cis*-Verbindung tritt bei der Umsetzung von Pyridyl-(2)-acrylsäure-äthylester analog der Reaktion mit Pyridyl-(3)-acrylsäureester<sup>2)</sup> als weiteres Nebenprodukt durch zweifache Michael-Addition des *N*-Acetyl-glycinesters 2-[2-Äthoxycarbonyl-1-(pyridyl-(2))-äthyl]-2-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5) (**5g**) auf. Die entsprechende Pyridyl-(4)-Verbindung wurde dagegen nicht gefunden.

<sup>6)</sup> T. C. Laurent und J. Kiliander, J. Chromatogr. [Amsterdam] **14**, 317 (1964).



5e: R = Pyridyl-(3)-

5g: R = Pyridyl-(2)-



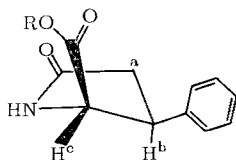
	R
6	H
7	COCH <sub>3</sub>
8	COCH <sub>2</sub> -NH-COCH <sub>3</sub>

Diese Nebenreaktion wird weitgehend zurückgedrängt durch Verwendung der doppelten Menge *N*-Acetyl-glycinester, wodurch andererseits die Ausbeute von **2** bzw. **3** gesteigert wird. Als weitere Nebenprodukte treten die bereits beschriebenen<sup>7)</sup> 3-Acetamino-pyrrolidindione-(2.4) (**6**–**8**) auf.

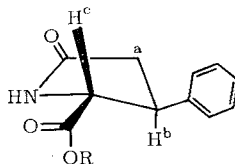
### Diskussion der Spektren

Die Strukturen der gefundenen *cis/trans*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**2**) wurden bereits chemisch und spektroskopisch am Beispiel **2d** und **2e** (R = Phenyl bzw. Pyridyl(3))<sup>1,2)</sup> abgesichert. Alle *cis*-Verbindungen zeigen charakteristische NMR- und IR-Spektren und unterscheiden sich darin von den ebenfalls charakteristischen Spektren der *trans*-Verbindungen.

Es fällt auf, daß bei allen *cis*-Verbindungen die Signale der Methylprotonen H<sup>c</sup> durch den Ringstromeffekt des benachbarten Aromaten nach höherem Feld verschoben sind. Das Signal des Protons H<sup>c</sup> zeigt bei allen *cis*-Verbindungen eine Kopplungskonstante von 8 Hz, während bei den *trans*-Verbindungen das Signal des Protons H<sup>c</sup> eine Kopplungskonstante von 5 bis 5.5 Hz aufweist und nach höherem Feld verschoben ist (vgl. Tab. 3). Wegen der Amid-Mesomerie liegt der Pyrrolidinring fast eben vor und kann durch die Substituenten allenfalls in die „Briefumschlag“-Form gedrängt werden. Dadurch ergibt sich bei den *cis*-Verbindungen **2** für die Protonen H<sup>b</sup> und H<sup>c</sup> ein Torsionswinkel von ca. 0–20°, während die *trans*-Verbindungen einen Winkel für H<sup>b</sup> und H<sup>c</sup> von ca. 120–130° aufweisen. Die beobachteten Kopplungskonstanten erfüllen die Karplus-Gleichung<sup>8)</sup> befriedigend.



*cis*-2



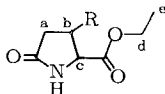
*trans*-2

Tab. 3 zeigt die Signal-Lagen der Ringprotonen H<sup>a</sup>, H<sup>b</sup>, H<sup>c</sup> und der Esterprotonen H<sup>d</sup> und H<sup>e</sup> von allen *cis*- und *trans*-Verbindungen **2**. Obwohl die Werte mit unterschiedlichen Konzentrationen gemessen wurden, erkennt man, daß elektronenziehende Substituenten am Aromaten auch die Signale der Pyrrolidinring-Protonen H<sub>a</sub> und H<sup>c</sup>

<sup>7)</sup> P. Pachaly, Chem. Ber. **102**, 2153 (1969).

<sup>8)</sup> M. Karplus, J. chem. Physics **30**, 11 (1959).

Tab. 3. NMR-Signal-Lagen der wichtigsten Protonen der *cis*- und *trans*-3-Aryl-2-äthoxy-carbonyl-pyrrolidone-(5) **2**; TMS  $\tau = 10$ ;  $J$  in Hz; Lösungsmittel  $\text{CDCl}_3$ ; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett



Verbindung	$\text{H}^{\text{a}*})$	$\text{H}^{\text{b}}$	$\text{H}^{\text{c}}$	$\text{H}^{\text{d}}$	$\text{H}^{\text{e}}$		
<i>cis</i> :	<b>2a</b>	d 7.27	m 5.75	$J$ 8 d 5.47	m 6.18	t 9.07	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s 7.07
	<b>2b</b>	d 7.26	m 6.00	$J$ 8 d 5.44	m 6.18	t 9.10	$-\text{OCH}_3$ s 6.20
	<b>2c</b>	d 7.26	m 6.02	$J$ 8 d 5.45	m 6.20	t 9.12	$-\text{CH}_3$ s 7.68
	<b>2d</b>	d 7.25	m 6.08	$J$ 8 d 5.42	m 6.26	t 9.13	
	<b>2e</b>	dd 7.22	m 6.02	$J$ 8 d 5.36	m 6.18	t 9.12	
	<b>2f</b>	d 7.25	m 6.02	$J$ 8 d 5.38	m 6.17	t 9.13	
	<b>2g</b>	m 7.17	m 5.87	$J$ 8 d 5.40	m 6.18	t 9.12	
<i>trans</i> :	<b>2a</b>	m 7.36	m 6.33	$J$ 5 d 5.82	q 5.77	t 8.73	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ s 7.04
	<b>2b</b>	m 7.35	m 6.33	$J$ 5.5 d 5.81	q 5.76	t 8.73	$-\text{OCH}_3$ s 6.20
	<b>2c</b>	m 7.36	m 6.32	$J$ 5 d 5.80	q 5.78	t 8.75	$-\text{CH}_3$ s 7.66
	<b>2d</b>	m 7.32	m 6.31	$J$ 5 d 5.75	q 5.78	t 8.75	
	<b>2e</b>	m 7.31	m 6.22	$J$ 5 d 5.68	q 5.75	t 8.75	
	<b>2f</b>	m 7.30	m 6.29	$J$ 5 d 5.74	q 5.74	t 8.74	
	<b>2g</b>	d 7.22	m 6.20	$J$ 5 d 5.37	q 5.80	t 8.78	

\*<sup>9)</sup> Bei den Verschiebungen für die Signale der Protonen  $\text{H}^{\text{a},\text{a}'}$  =  $\text{H}^{\text{a}}$  wurden, sofern nicht  $\nu^{\text{a}}$  =  $\nu^{\text{a}'}$  und deshalb die Signale als Dublett erscheinen, lediglich die Schwerpunkte  $\nu^0$  der Multiplletts angegeben. Das gilt auch für die Angaben in den Tab. 4 und 5. Genaue Berechnung am Beispiel *trans*-**2f** ergibt:  $\nu^0 = 7.30$ ,  $\nu^{\text{a}}$  7.12,  $\nu^{\text{a}'}$  7.49;  $J_{\text{aa}'}$  17.5 Hz,  $J_{\text{ab}}$  9.18 Hz,  $J_{\text{a'b}}$  6.82.

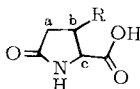
nach tieferem Feld verschieben, während die Signale dieser Protonen durch Substituenten mit negativen Hammett-Konstanten bei höherem Feld auftreten. Ein linearer Zusammenhang zwischen den  $\sigma$ -Werten und der chemischen Verschiebung der dem Aromaten benachbarten Protonen wurde schon öfter beobachtet<sup>9,10)</sup>. Für R = Pyridyl-(2) (**2g**) wird dieser Effekt durch sterische und induktive Wechselwirkung zusätzlich verstärkt. Aus dem gleichen Grund erscheint offensichtlich hier auch anders als sonst das Signal der Protonen  $\text{H}^{\text{a}}$  der *trans*-Verbindung **2g** als Dublett und bei *cis*-**2g** als typischer AB-Teil eines ABX-Spektrums. Die NMR-Spektren der

<sup>9)</sup> C. Heathcock, Canad. J. Chem. **40**, 1862 (1962).

<sup>10)</sup> B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. **303**, 661 (1970).

*trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (**3**) (Tab. 4) zeigen wieder das typische Aufspaltungsmuster für die Protonen H<sup>a</sup>, H<sup>b</sup> und H<sup>c</sup> (vgl. Abbild. 1. c. <sup>1)</sup>) mit den gleichen Kopplungskonstanten  $J_{cb}$  wie die *trans*-Ester **2**.

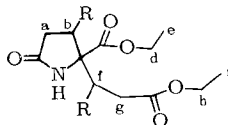
Tab. 4. NMR-Signal-Lagen der wichtigsten Protonen der *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (**3**); TMS  $\tau = 10$ ;  $J$  in Hz; CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H als Lösungsmittel



Verbindung	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>c</sup>	
<i>trans</i> - <b>3b</b>	m 6.88	m 6.00	d ( $J$ 5.5) 5.27	—OCH <sub>3</sub> s 5.97
<i>trans</i> - <b>3c</b>	m 6.89	m 6.07	d ( $J$ 5.5) 5.26	—CH <sub>3</sub> s 7.63
<i>trans</i> - <b>3d</b>	m 6.87	m 6.10	d ( $J$ 5) 5.24	

Die Struktur des durch zweifache Michael-Addition entstandenen Nebenproduktes **5** wurde für R = Pyridyl-(3) (**5e**) bereits bewiesen<sup>2)</sup>. Die analoge Verbindung **5g** gleicht ihr in charakteristischer Weise. Tab. 5 zeigt die Lage der NMR-Signale dieser beiden Verbindungen **5**.

Tab. 5. NMR-Signal-Lagen der Protonen der Nebenprodukte **5e** und **g**; TMS  $\tau = 10$ , Lösungsmittel CDCl<sub>3</sub>



Verbindung	H <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>g</sup>	H <sup>h</sup>	H <sup>i</sup>
<b>5e</b>	m 7.17	m (6.22)	m 6.55	t 9.22	m 6.07	d 7.03	q 6.00	t 8.91
<b>5g</b>	m 7.17	m (6.20)	m 6.50	t 9.35	m (5.92)	d (7.14)	q 5.89	t 8.91

Die IR-Spektren der *cis*- und *trans*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**2a–g**) ergeben die zu erwartenden typischen Banden für die NH-Valenzschwingung (3180 und 3100/cm), für Estercarbonylgruppen (zwischen 1720 und 1750/cm) und für die Carbonylgruppe des Lactamrings bei ca. 1700/cm und bei einigen Beispielen noch bei 1660–1690/cm. Zusätzlich treten im fingerprint-Bereich immer einige Banden auf, die sich als typisch für die *cis*- bzw. *trans*-Verbindungen erweisen. So absorbieren alle *cis*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**2**) im Bereich 1090 bis 1120/cm, die Intensität dieser Bande beträgt  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{2}$  der Intensität der sehr intensiven Absorptionsbande für die C—O—C-Schwingung bei ca. 1200/cm; die *trans*-Verbindungen **2** haben dagegen bei ca. 1100/cm keine oder nur sehr viel schwächere Absorptionsbanden. Die IR-Spektren der *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone (**3**) ergeben Absorptionsbanden für die NH-Valenzschwingung bei 3200–3230/cm, für die CO-Valenzschwingung zwei Banden bei 1725–1755 und 1650–1670/cm.

Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski danke ich sehr herzlich für die ständige Förderung, Fräulein I. Dreesen für sehr sorgfältige experimentelle Mitarbeit und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung einer Sachbeihilfe.

## 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- und IR 8-Gerät, die NMR-Spektren mit einem Varian A 60 A-Gerät aufgenommen.

1. *Allgemeine Vorschrift für die Reaktion mit neutralen 3-Aryl-acrylsäure-äthylestern*: 4.8 g (0.1 Mol) Natriumhydrid (50proz. Suspension in Öl) werden durch mehrfaches Digerieren mit absol. Benzol vom Öl befreit und schließlich in 40 ccm absol. Benzol suspendiert. Unter kräftigem Rühren und Erwärmen läßt man eine Lösung von 14.5 g (0.1 Mol) *N-Acetyl-glycin-äthylester* in 20 ccm absol. Benzol zutropfen. Dabei bildet sich unter heftiger Gasentwicklung ein dicker Kleister von *N-Acetyl-glycin-äthylester-natrium*. Nach dem Abklingen (5–10 Min.) tropft man unter gleichzeitigem Erhitzen innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 0.05 Mol des betreffenden *3-Aryl-acrylsäure-äthylesters* in 100 ccm absol. Benzol unter Zusatz von 0.15 ccm absol. Äthanol zu, erhitzt weitere 10 Stdn. unter Rückfluß, versetzt mit 75 ccm Eiswasser und bringt unter Schütteln mit 2 *n*  $H_2SO_4$  auf pH 6–7. Die wäßrige Phase (A) wird abgetrennt, die Benzolphase (B) zweimal mit Wasser gewaschen, das Washwasser mit A vereinigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformphasen werden mit B vereinigt, getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (B<sub>R</sub>) besteht aus dem *cis/trans*-Gemisch der *3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5)* (**2**) und den Resten der Ausgangsstoffe.

Die wäßrige Phase A wird mit 2 *n*  $H_2SO_4$  auf pH 2 gebracht. Dabei fällt das *trans-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidon-(5)* (*trans-3*) zunächst ölig bis schmierig aus, kristallisiert aber nach kürzerem Reiben und Kühlen allmählich und kann aus Wasser oder Aceton/Petroläther (40–60°) umkristallisiert werden. Aus der Mutterlauge kann man durch Perforation mit Äther das Gemisch der *3-Acetamino-pyrrolidindione-(2.4)* (**6–8**) erhalten<sup>7)</sup>.

Der Rückstand B<sub>R</sub> wird mehrfach mit Petroläther digeriert. Dabei löst sich der nicht umgesetzte Aryl-acrylsäureester und kann so zurückgewonnen werden. Danach wird B<sub>R</sub> in Chloroform gelöst, auf eine mit Sephadex LH 20 beschickte Säule gegeben und mit Chloroform eluiert. Auf einer Säule von 90 × 2.5 cm lassen sich auf einmal bis zu 2.5 g B<sub>R</sub> auftrennen. In den Rückständen der 5-ccm-Fractionen findet man in der Reihenfolge ihrer Elution: *3-Aryl-acrylsäureester*, *trans-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5)* (*trans-2*), *N-Acetyl-glycin-äthylester*, *cis-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5)* (*cis-2*). Da sich die Elutionsvolumina überlappen, müssen die Verbindungen umkristallisiert werden.

2. *trans-3-[p-Methoxy-phenyl]-2-carboxy-pyrrolidon-(5)* (*trans-3b*) und *cis- und trans-3-[p-Methoxy-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (*cis- und trans-2b*): 10.3 g (0.05 Mol) *3-[p-Methoxy-phenyl]-acrylsäure-äthylester* ergeben nach 1. aus A 3.3 g (28%) *trans-3b*, Schmp. (H<sub>2</sub>O) 246–248°.

$C_{12}H_{13}NO_4$  (235.1) Ber. C 61.25 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.16 H 5.57 N 6.00  
IR (KBr): 3200 (NH), 1745, 1665, 1520, 1380, 1300, 1250, 1230, 1200, 1020, 833, 695/cm.  
Aus dem Rückstand B<sub>R</sub> werden 0.22 g (1.7%) *trans-2b* und 0.27 g (2.1%) *cis-2b* isoliert.  
*trans-2b*: Schmp. (Aceton/Petroläther) 102–103°.

$C_{14}H_{17}NO_4$  (263.1) Ber. C 63.95 H 6.49 N 5.33 Gef. C 64.12 H 6.37 N 5.12  
IR (KBr): 3210, 3105 (NH), 1724, 1695 (C=O), 1385, 1376, 1285, 1250, 1180, 1020, 838/cm.  
*cis-2b*: Nadeln, Schmp. (Aceton/Petroläther) 129–131°.

Gef. N 5.20

IR (KBr): 3210, 3100 (NH), 1743, 1700 (C=O), 1386, 1370, 1255, 1233, 1185, 1118, 1035, 852/cm.

3. *trans*-3-*p*-Tolyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (*trans*-3c) und *cis*- und *trans*-3-*p*-Tolyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (*cis*, *trans*-2c): 9.5 g (0.05 Mol) *p*-Methyl-zimtsäure-äthylester werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält aus A 3.5 g (31.5%) *trans*-3c, aus B<sub>R</sub>: 1.6 g (13.0%) *trans*-2c und 0.7 g (5.7%) *cis*-2c.

*trans*-3c: Schmp. (Aceton/Petroläther) 205–207°.

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> (219.1) Ber. C 65.70 H 5.99 N 6.38 Gef. C 65.38 H 6.17 N 6.15  
IR (KBr): 3220 (NH), 1755, 1670 (C=O), 1210, 1165, 870 (breit), 827, 770, 712, 666/cm.

*trans*-2c: Zähes Öl, Sdp.<sub>12</sub> 250°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (247.1) Ber. C 68.00 H 6.91 N 5.66 Gef. C 67.47 H 6.86 N 5.78  
IR (KBr): 3200, 3100 (NH), 1740, 1705 (C=O), 1375, 1200, 1112, 1020, 815/cm.

*cis*-2c: Schmp. (Aceton/Petroläther) 97–98°.

Gef. C 68.04 H 6.97 N 5.78

IR (KBr): 3170, 3100 (NH), 1740, 1705 (C=O), 1380, 1225, 1150, 1118, 1040, 850, 800/cm.

4. *trans*-3-Phenyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (*trans*-3d) und *cis*- und *trans*-3-Phenyl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (*cis*, *trans*-2d): 8.8 g (0.05 Mol) Zimtsäure-äthylester ergeben aus A 3.9 g (38.0%) *trans*-3d, aus B<sub>R</sub> 1.15 g (9.9%) *trans*-2d und 0.6 g (4.9%) *cis*-2d. Die erhaltenen Verbindungen stimmen mit den beschriebenen<sup>1)</sup> vollständig überein.

5. *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5) (*trans*-2e): 7.3 g (0.05 Mol) *N*-Acetyl-glycin-äthylester in 10 ccm absol. Benzol werden mit 2.4 g (0.05 Mol) Natriumhydrid (50proz. Suspension in Öl) in 20 ccm absol. Benzol und 4.4 g (0.025 Mol) 3-[Pyridyl-(3)]-acrylsäure-äthylester in 100 ccm absol. Benzol unter Zusatz von 0.15 ccm Äthanol analog 1. umgesetzt. Dann wird in eine Mischung aus 5 ccm konz. Salzsäure und 50 ccm Eiswasser gegossen. Nach dem Umschütteln wird die Benzolphase B abgetrennt und zweimal mit 2 *n* HCl ausgeschüttelt. Die salzsauren Phasen A werden vereinigt und fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt. Diese Chloroformphasen und B enthalten die Nebenprodukte 6–8. Die salzsaure Phase A wird auf pH 9 gebracht und gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Diese Chloroformphasen C ergeben 4.8 g ölig-kristallines Rohprodukt, das aus *cis*, *trans*-2e, 5e und den Resten der Ausgangsstoffe besteht und über Sephadex LH 20 nach 1. in seine Komponenten aufgetrennt wird. Die Phase A wird nach dem Ausschütteln mit Chloroform neutralisiert und i. Vak. eingedampft. Der Trockenrückstand ergibt mit 150 ccm absol. Äthanol und 5 ccm konz. Schwefelsäure verestert, nach üblichem Aufarbeiten 2.7 g Öl D, das aus *trans*-2e und *N*-Acetyl-glycin-äthylester besteht und über Sephadex LH 20 analog 1. aufgetrennt wird. Insgesamt erhält man aus C und D 3.1 g (52.6%) *trans*-2e, 0.45 g (7.7%) *cis*-2e, 0.33 g (6.5%) Nebenprodukt 5e.

Die erhaltenen Verbindungen stimmen mit den beschriebenen<sup>2)</sup> vollständig überein.

6. *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(4)]-pyrrolidon-(5) (*trans*-2f): Aus 4.4 g (25 mMol) 3-[Pyridyl-(4)]-acrylsäure-äthylester erhält man analog 5. aus C und D 4.1 g (69%) *trans*-2f und 0.05 g (0.9%) *cis*-2f.

*trans*-2f: Schmp. (Aceton/Petroläther) 137–138°.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (234.1) Ber. C 61.50 H 6.02 N 11.97 Gef. C 61.65 H 5.95 N 11.37  
IR (KBr): 3200, 3080 (NH), 1755, 1750, 1710 (C=O), 1250, 1210, 1170, 1160, 1005, 838/cm.

*cis*-2f: Schmp. (Aceton/Petroläther) 200–201°.

Gef. C 61.78 H 6.10 N 11.94

IR (KBr): 3200, 3080 (NH), 1740, 1695 (C=O), 1195, 1100, 1025, 1000, 833/cm.



7. *trans*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5) (*trans*-2g): 4.4 g (25 mMol) 3-[Pyridyl-(2)]-acrylsäure-äthylester ergeben analog 5. aus C und D 2.1 g (35.6 %) *trans*-2g, 0.3 g (5.2%) *cis*-2g und 1.1 g (22.2%) Nebenprodukt 5g.

*trans*-2g: Schmp. (Aceton/Petroläther) 98–101°.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (234.1) Ber. C 61.50 H 6.02 N 11.97 Gef. C 61.49 H 6.11 N 12.08  
IR (KBr): 3220, 3080 (NH), 1745, 1720 (C=O), 1220, 1175, 1120, 1030, 1000, 794, 750/cm.

*cis*-2g: Schmp. (Aceton/Petroläther) 116–121°.

Gef. C 61.21 H 6.03 N 11.18

IR (KBr): 3180, 3080 (NH), 1745, 1720, 1660 (C=O), 1200, 1111, 1020, 815, 775, 755/cm.

5g: Schmp. (Aceton/Petroläther/Äther) 170–172°.  $K_{av}$  0.21 (Sephadex LH 20, Säule 90 × 2.5 cm, Chloroform).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (411.2) Ber. C 64.30 H 6.14 N 10.21 Gef. C 64.04 H 6.25 N 10.07

IR (KBr): 3400 (NH), 1733, 1705 (C=O), 1380, 1240, 1170, 1145, 1088, 1020, 750, 660, 630, 618/cm.

8. *trans*-3-[*p*-Dimethylamino-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (*trans*-2a): 11.0 g (0.05 Mol) *p*-Dimethylamino-zimtsäure-äthylester werden analog 1. umgesetzt und 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 90 ccm Eiswasser und 5 ccm konz. Salzsäure versetzt und umgeschüttelt. Die Benzolphase wird noch zweimal mit 2*n* HCl gewaschen und dann verworfen. Die vereinigten salzsauren Phasen werden gründlich mit Chloroform ausgeschüttelt. Die getrockneten Chloroformphasen A geben 7.0 g *p*-Dimethylamino-zimtsäure-ester zurück. Danach werden die salzsauren Phasen auf pH 8 gebracht und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt (B). Die vereinigten Chloroformphasen B werden zur Hälfte eingengt und fünfmal mit 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ausgeschüttelt. Die schwefelsauren Phasen schließlich werden auf pH 8 gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt (C). Die wäßrigen Phasen werden i. Vak. eingedampft, der Trockenrückstand ergibt nach Veresterung ca. 4.0 g Öl D.

Aus C und D erhält man über Sephadex LH 20 nach 1. 0.65 g (4.8%) *trans*-2a und ca. 0.1 g (0.8%) *cis*-2a.

*trans*-2a: Schmp. (Aceton/Petroläther) 130–134°.

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (276.1) Ber. C 65.20 H 7.29 N 10.13 Gef. C 64.58 H 7.15 N 10.07  
IR (KBr): 3200, 3100 (NH), 1738, 1690, (C=O) 1390, 1365, 1200, 1170, 1030, 810/cm.

*cis*-2a: Schmp. (Aceton/Petroläther) 184–188°.

IR (KBr): 3180, 3105 (NH), 1742, 1705 (C=O), 1380, 1350, 1195, 1160, 1100, 1022, 829/cm.

[337/70]