

Peter Pachaly

Die stereoselektive Synthese von *cis*-3-Aryl-2-äthoxycarbonylpyrrolidonen-(5)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 12. Oktober 1970)

Aus 3-Aryl-2,2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidonen-(5) (1) lassen sich über die Dicarboxy-Verbindungen (3) oder über die Halbestere (5) durch mäßig stereoselektive Decarboxylierung *cis*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (6) gewinnen.

A Stereoselective Synthesis of *cis*-3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-pyrrolidones

cis-3-Aryl-2-ethoxycarbonyl-5-pyrrolidones (6) are obtainable from 3-aryl-2,2-bis(ethoxycarbonyl)-5-pyrrolidones(1) via their dicarboxy-derivatives (3) or their half-esters (5) by moderate stereoselective decarboxylation.

Für die gezielte Darstellung von *threo*-3-Aryl-glutaminsäuren benötigten wir *cis*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (6), die in Analogie zu Versuchen von *Abell* und *Lennon*¹⁾ aus 3-Aryl-2,2-dicarboxy-pyrrolidonen-(5) (3) durch stereoselektive Decarboxylierung besser als bisher²⁾ zugänglich sein sollten. Während uns die Übertragung der Versuchsbedingungen auf die Decarboxylierung von Pyrrolidonen 3 bereits früher an einem Beispiel gelang³⁾, versagte diese Methode jedoch bei der gezielten Darstellung von *cis*-2-Äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)⁴⁾. Nachdem nun die für neue Versuche notwendigen 3-Aryl-2,2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (1) in einfacher Weise zugänglich sind⁵⁾, wurde die stereoselektive Decarboxylierung zu *cis*-3-Aryl-2-carboxy(bzw. -2-äthoxycarbonyl)-pyrrolidon-(5) (6' bzw. 6) an weiteren Beispielen untersucht.

Um eine selektive Decarboxylierung zu ermöglichen, müssen die cyclischen Malonsäureester 1 zunächst zu den empfindlichen Dicarboxy-Verbindungen 3 hydrolysiert werden. Diese Hydrolyse läßt sich zwar in üblicher Weise mit Kalilauge durchführen³⁾, als störende Nebenreaktion tritt dabei aber die Spaltung des Lactamrings in Erscheinung, zusätzlich kommt es bereits zu unkontrollierter Decarboxylierung. Die Isolierung der Dicarboxyverbindungen 3 wird außerdem dann schwierig, wenn noch hydrophile, basische Substituenten vorliegen.

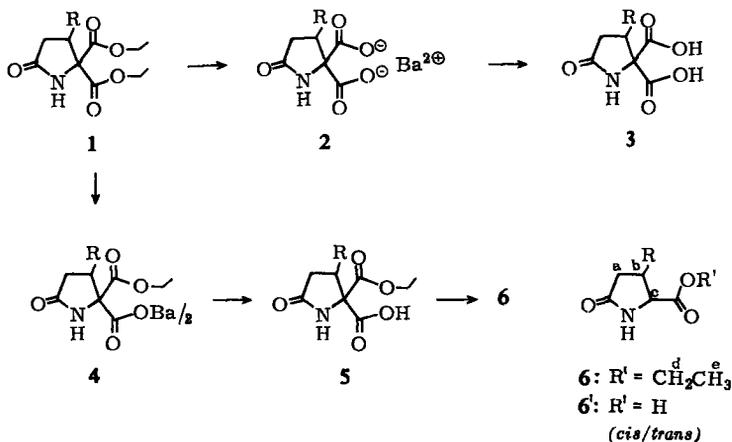
1) P. J. Abell und D. J. J. Lennon, J. org. Chemistry 30, 1206 (1965).

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

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

4) P. Pachaly, Chem. Ber. 101, 2176 (1968).

5) P. Pachaly, Chem. Ber. 104, 421 (1971), vorstehend.



Verbindung	R	% Ausbeute	
		2	3
a	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -(<i>p</i>)	64	46
b	C ₆ H ₄ -CH ₃ -(<i>p</i>)	53	46
c	C ₆ H ₅	67	58
d	Pyridyl-(3)-		61
e	Pyridyl-(4)-	79	60
f	Pyridyl-(2)-	88	67
g	C ₆ H ₄ -NO ₂ -(<i>m</i>)	94	67

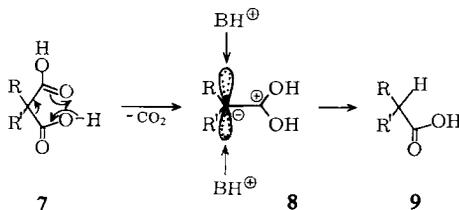
Durch Verwendung von molaren Mengen Bariumhydroxid anstelle des Kaliumhydroxids lassen sich diese Schwierigkeiten umgehen. Dabei wird der Lactamring höchstens in gerade noch nachweisbarer Menge hydrolysiert, und als stabiles Zwischenprodukt fällt das schwerlösliche Bariumsalz **2** aus. Die Dicarboxyverbindungen **3a–g** erhält man dann aus einer wäßrig-äthanolischen Suspension von **2** mit äquivalenter Menge n H₂SO₄. Trotz der vorsichtigen Hydrolyse treten als leicht abtrennbare Nebenprodukte bis zu 20% das *cis-trans*-Gemisch der 3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**6**) und ebenfalls bis zu 20% die etwas leichter löslichen Bariumsalze des Halbesters (**4**) als Vorstufe zu **6** auf. Beide Verbindungen lassen sich leicht aus dem Filtrat der Fällung der Bariumsalze **2** gewinnen. Der Halbester **5**, der erwartungsgemäß infolge der leichteren Hydrolysierbarkeit der *trans*-ständigen Estergruppe als *cis*-Halbester vorliegt, läßt sich genau wie die Dicarboxyverbindungen **3** thermisch decarboxylieren.

Der deshalb naheliegende Versuch, den Halbester **5** als Hauptprodukt der Hydrolyse von **1** zu erhalten, gelingt in guten Ausbeuten (84–93%) mit der halben Menge an Bariumhydroxid. Verfolgt man die Reaktion bei 70° konduktometrisch, so erkennt man, daß sofort nach Zugeben der Lösung von **1** zur Bariumhydroxidlösung ein steiler Leitfähigkeitsabfall auftritt. Gleichzeitig fällt das Bariumsalz **4** aus. Nach 40

bis 50 Sekunden zeigt die Leitfähigkeitskurve einen scharfen Knick, danach nimmt die Leitfähigkeit praktisch nicht mehr ab. Nach 10 Minuten kann aufgearbeitet werden.

Die für die selektiven Decarboxylierungen notwendigen Vorstufen **3** und **5** sind damit in einfacher Weise zugänglich. Bei der Decarboxylierung von Malonsäurederivaten wurde die Abhängigkeit der Reaktionsergebnisse von den benachbarten Substituenten bereits mehrfach beobachtet^{1,6-8)}.

Intermediär bildet sich bei der Decarboxylierung von Malonsäuren ein sp^2 -C-Atom (**8**), das dann ein Proton addiert.



Die Substituenten R und R' bestimmen dabei, ob und von welcher Seite das Proton bevorzugt angreifen kann. Das ist besonders wichtig bei cyclischen 2-substituierten 1,1-Dicarbonsäuren. Bei der thermischen Decarboxylierung ohne Lösungsmittel bilden sich bevorzugt *cis*-Verbindungen, — mit Collidin als Lösungsmittel praktisch zu 100% —, während aus wäßrig-salzsaurer Lösung die *trans*-Verbindungen im Überschuß erhalten werden. Die Stereoselektivität dieser Reaktion wird damit begründet, daß das weniger sperrige Hydronium-Ion im Vergleich zum voluminösen Collidinium-Ion sehr viel leichter **8** auch von der durch den benachbarten Substituenten gedeckten Seite angreifen kann und damit die thermodynamisch günstigere *trans*-Verbindung entstehen läßt. Bei der Decarboxylierung ohne Lösungsmittel begünstigen offensichtlich intermolekulare Übertragungsmechanismen die Bildung der *cis*-Verbindung¹⁾.

Diese Ergebnisse lassen sich grundsätzlich auch auf die 3-Aryl-2,2-dicarboxypyrrolidone-(5) (**3**) übertragen. Allerdings liefern alle drei Methoden (A, B, C) mäßig stereoselektiv die *cis*-Verbindungen (Tab. 1).

Tabelle 1. Proz. Anteil von **6'** bzw. **6_{cis}** bei der Decarboxylierung der Pyrrolidon-dicarbonsäuren **3**

Verbindung	Decarboxylierungsmethode		
	A	B	C
a	62	59	
b	61		62
c	67	61	68
d	25	18	35
e	20	20	
f	21	23	
g	61	56	68

⁶⁾ H. E. Zimmermann und T. W. Cuteshall, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2893 (1958).

⁷⁾ T. L. Jacobs und W. H. Florsheim, J. Amer. chem. Soc. **72**, 256 (1950).

⁸⁾ H. Musso, Chem. Ber. **101**, 3710 (1968).

Nur bei den Pyridyl-Verbindungen **3d**, **e**, **f** wird offenbar durch inter- oder intramolekulare Protonenübertragung von den benachbarten Pyridinium-Ionen auf das sp²-C-2-Atom der Übergangsform immer bevorzugt die *trans*-Verbindung gebildet. Es überrascht, daß einerseits, wenn überhaupt, auch in saurer Lösung die *cis*-Verbindung **6'** im Überschuß entsteht, andererseits durch Collidin die Stereoselektivität der Reaktion praktisch nicht beeinflußt wird. Offensichtlich ist die sterische Hinderung durch den benachbarten aromatischen Rest auch für das Hydronium-Ion zu groß, um die *trans*-Verbindung im Überschuß zu bilden. Andererseits beweist das Ergebnis mit Collidin, daß die Übertragung des Protons auf das Zwischenproduktanion **8** durch das sperrige Collidinium-Ion nicht der einzige Grund für die Stereoselektivität sein kann.

Das *cis/trans*-Verhältnis der nach Methode A erhaltenen Decarboxylierungsgemische kann man bis auf das der Pyridyl-(2)-Verbindung **6'f** aus den NMR-Spektren von **6'** errechnen, da die Signale für das Proton H^c von der *cis*- und *trans*-Verbindung genügend weit auseinanderliegen.

Die Messung eines einzigen Protons im Vergleich zum Untergrund wird aber relativ ungenau, bessere Ergebnisse erhält man aus den NMR-Spektren der Äthylester **6²⁾**, da hier die weit auseinanderliegenden Triplets der Methylprotonen H^e zur Errechnung des *cis/trans*-Verhältnisses geeignet sind. Alle Angaben stellen Mittelwerte aus mehreren Messungen dar. Bei den Pyridyl-Verbindungen **6'd**, **e**, **f** und bei der Decarboxylierung in Collidin (B) oder in saurer Lösung (C) muß zur besseren Gewinnung oder Bestimmung des *cis*-Anteils das Reaktionsgemisch direkt verestert werden. Der dabei auftretende Anteil an *threo*- und *erythro*-3-Aryl-glutaminsäure bzw. deren Äthylester cyclisiert durch mehrstündiges Erwärmen zu **6**.

Das *cis/trans*-Verhältnis wird durch die Veresterung etwas zugunsten der *cis*-Verbindung verschoben, weil offenbar geringe Verluste bei der Aufarbeitung nur durch Hydrolyse des *trans*-Esters auftreten²⁾. Die nachträgliche Veresterung läßt sich aber durch Decarboxylierung der Halbestere **5** bequem umgehen, da hieraus die Ester **6** direkt entstehen. Auch wenn die Estergruppe der Halbestere **5** bereits *cis*-ständig orientiert ist, bildet sich bei der CO₂-Eliminierung wie bei den Dicarbonsäuren ein *cis/trans*-Gemisch⁷⁾.

Die Halbestere **5** werden am einfachsten ohne Lösungsmittel thermisch decarboxyliert (A), das Ergebnis zeigt Tab. 2.

Tabelle 2. Proz. Anteil von **6_{cis}** durch Decarboxylierung von **5**

Verbindung	Methode A ohne Lösungsmittel	Methode D in N(C ₆ H ₁₁) ₂ CH ₃
6a	65	65
b	65	66
c	65--68	62
d	66	63
e	35	42
f	25	--
g	63	62

Der Versuch, analog l. c.⁸⁾ durch *N*-Methyl-dicyclohexylamin anstelle des Collidins die Stereoselektivität noch zu verbessern (Methode D), brachte keine wesentliche Änderung der Ergebnisse. Bis auf **5e** und **5f** lassen sich also alle Halbestere **5** mäßig

stereoselektiv zu den *cis*-Verbindungen **6** decarboxylieren. Gegenüber der Decarboxylierung von **3** ist eine leichte Verbesserung der Stereoselektivität zu verzeichnen, besonders für die Pyridyl-(3)-Verbindung **6d**.

Die Gesamtausbeuten an **6**_{*cis/trans*} liegen zwischen 57 und 94%. Als Chloroform-unlösliches Nebenprodukt bildet sich — anscheinend durch den Kristallwassergehalt der Halbesther **5** bedingt — das *cis/trans*-Gemisch von **6'**. Tab. 3 zeigt den Zusammenhang.

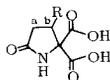
Tabelle 3. Ausbeuten an **6** und **6'** bei der Decarboxylierung von **5**

Verbindung	Mol H ₂ O in 5	% 6 <i>cis/trans</i>	% 6' <i>cis/trans</i>
a	—	94	—
b	—	93	—
c	1/4	81	—
d	1/4	66	+
e	1/2	57	~20
f	1/4	65	~14
g	—	92	—

6' wird wahrscheinlich dabei während der Decarboxylierung durch Hydrolyse durch das Kristallwasser gebildet. Für die präparative Gewinnung der *cis*-3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**6**) ist die Decarboxylierung der Halbesther **5** durch Erhitzen ohne Lösungsmittel die einfachste Methode, die Abtrennung von den *trans*-Verbindungen kann dann über Sephadex LH 20 erfolgen²⁾.

Diskussion der Spektren

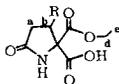
Die NMR- und IR-Spektren der Verbindungen **3** und **5** bestätigen deren Analysen und chemisches Verhalten. Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Lage der Protonen-Kernresonanzsignale für die Verbindungen **3** und **5**.

Tabelle 4. NMR-Signallagen der Protonen der Dicarboxyverbindungen **3**. TMS: $\tau = 10$, Lösungsmittel CF₃CO₂H, m = Multiplett, s = Singulett

Verbindung	H ^a	H ^b	
3a	m 6.77	m 5.42	—OCH ₃ s 6.00
b	6.88	5.38	—CH ₃ s 7.64
c	6.71	5.36	
d	6.62	5.09	
e	6.62	5.02	
f	6.53	5.05	
g	6.62	5.21	

Bei **3** sind erwartungsgemäß nur noch Signale der Pyrrolidinringprotonen H^a und H^b (neben den nicht tabellierten Signallagen der aromatischen Protonen) zu sehen, jegliche Signale der ursprünglich vorhandenen Estergruppen sind verschwunden. Da andererseits die Verbindungen **3** unter Zersetzung und Gasentwicklung schmelzen, außerdem keine Ninhydrinreaktion zeigen, muß der Pyrrolidinring nach erfolgter Hydrolyse intakt sein.

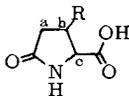
In den IR-Spektren von **3** erkennt man neben den breiten Banden der OH-Schwingung ziemlich intensive Banden für die NH-Schwingung im Bereich von 3280—3400 und 3100/cm, außerdem sprechen mehrere CO-Valenzschwingungen für die Struktur von **3**.

Tabelle 5. NMR-Signallagen der Protonen der Halbester **5**. TMS: $\tau = 10$, Lösungsmittel $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, s = Singulett, m = Multiplett, t = Triplett

Verbindung	H ^a	H ^b	H ^d	H ^e	
5a	m 6.78	m 5.42	m 5.95	t 8.96	—OCH ₃ s 5.99
b	6.76	5.42	5.95	8.96	—CH ₃ s 7.63
c	6.77	5.40	6.02	9.00	
d	6.62	5.10	5.83	8.88	
e	6.65	5.07	5.85	8.88	
f	6.57	5.01	5.86	8.93	
g	6.68	5.20	5.92	8.96	

Die Halbester **5** liegen erwartungsgemäß als *cis*-Halbester vor, die NMR-Spektren zeigen deutlich die durch den benachbarten Aromaten nach höherem Feld verschobenen Signale der Methylprotonen der Estergruppe. Da einerseits diese Verbindungen **5** alle einen Schmelzpunkt mit heftiger Gasentwicklung ergeben, andererseits im NMR-Spektrum das für ein Proton an C-2 typische Dublett bei τ 5.0—5.3 (wie z. B. bei **6**²⁾) fehlt, muß die Struktur eines *cis*-Halbesters vorliegen. Für den intakten Lactamring sprechen der negative Ausfall der Ninhydrinreaktion und die Amidbande im IR-Spektrum im Bereich von 1660—1720/cm. Außerdem lassen sich in den IR-Spektren der Halbester **5** die relativ intensiven Absorptionen bei 3220—3400 und 3100—3200/cm für die NH-Schwingung des Amids und zwei weitere Carbonschwingungen zwischen 1720 und 1755/cm deutlich erkennen.

Die NMR-Spektren der *cis*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) **6'** zeigen wieder das für diese Pyrrolidone typische Aufspaltungsmuster mit den gleichen Kopplungskonstanten der Protonen H^a, H^b und H^c (vgl. Abbildung von *cis*- und *trans*-**6'** c in l. c.³⁾). Die NMR-Signallagen der Protonen aller bisher bekannten *cis*- und *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) **6'** sind in Tab. 6 aufgeführt.

Tabelle 6. NMR-Signallagen der wichtigsten Protonen der *cis*- und *trans*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (**6'**). TMS: $\tau = 10$, Lösungsmittel $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, d = Dublett, m = Multiplett, s = Singulett

Verbindung	H ^a	H ^b	H ^c	($J_{\text{H}^b\text{H}^c}$)	
6'a cis	d 6.87	m 5.75	d 5.08	($J = 8$ Hz)	—OCH ₃ s 6.01
b	6.82	m 5.72	5.03	($J = 8.5$ Hz)	—CH ₃ s 7.66
c	6.80	q 5.68	5.00	($J = 8$ Hz)	
g	6.72	m 5.51	4.91	($J = 8$ Hz)	
a trans	m 6.88	m 6.00	d 5.27	($J = 5.5$ Hz)	—OCH ₃ s 5.97
b	6.89	6.07	5.26	($J = 5.5$ Hz)	—CH ₃ s 7.63
c	6.87	6.10	5.24	($J = 5$ Hz)	
g	6.77	5.82	5.14	($J = 6$ Hz)	

Bei den NMR-Spektren aller Verbindungen **3**, **5** und **6'** läßt sich wieder²⁾ der Zusammenhang zwischen *Hammett*-Konstanten und der chemischen Verschiebung der dem Aromaten benachbarten Pyrrolidinringprotonen beobachten. Dabei verschieben Substituenten am

Aromaten mit negativen σ -Konstanten die Protonensignale H^a , H^b und H^c nach höherem Feld, während die elektronenziehenden Substituenten eine Verschiebung nach niedrigerem Feld bewirken. Der von anderen Autoren^{9,10} beobachtete lineare Zusammenhang läßt sich nicht erkennen, da die NMR-Spektren nicht mit gleichen Konzentrationen aufgenommen wurden.

Die IR-Spektren der *cis*-3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (**6'**) unterscheiden sich ebenfalls deutlich von den Spektren der *trans*-Verbindungen. Bei allen *cis*-Verbindungen **6'** ist die NH-Valenzschwingung im Vergleich zu den entsprechenden *trans*-Verbindungen von 3200/cm nach kürzeren Wellenlängen (3250–3300/cm) bei gleichzeitig deutlich verstärkter Intensität verschoben. Die Carbonylschwingungen erscheinen bei den *cis*-Verbindungen **6'** im Bereich zwischen 1720 und 1730/cm bzw. 1650 und 1660/cm, bei den entsprechenden *trans*-Verbindungen dagegen bei kürzeren Wellenlängen zwischen 1655 und 1670/cm. Nur die *cis*- und *trans*-3-Phenyl-Verbindungen zeigen diesen Unterschied nicht.

Die NMR- und IR-Spektren der *cis*- und *trans*-Verbindungen **6** wurden bereits beschrieben². Die hier neu dargestellten *cis*- und *trans*-Verbindungen **6g** ergeben die für diese Verbindungen typischen Spektren.

Herrn Prof. Dr. F. Zymalkowski danke ich 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. 3-Aryl-2,2-dicarboxy-pyrrolidone-(5) (**3**)

Allgemeine Vorschrift: 6.5 mMol der 3-Aryl-2,2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**1**) in 35 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser werden mit 2.1 g (6.5 mMol) $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ in 15 ccm Wasser versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Bariumsalz **2** der Dicarboxyverbindung **3** abfiltriert, getrocknet und gewogen. Danach wird es in 50proz. Äthanol suspendiert, unter heftigem Rühren mit der äquiv. Menge $n H_2SO_4$ versetzt und 1 Stde. gerührt. Der Bariumsulfat-Niederschlag wird abzentrifugiert und zweimal mit 50proz. Äthanol digeriert, wobei jedesmal abzentrifugiert wird. Aus den vereinigten klaren Lösungen erhält man durch Eindampfen bei 40° i. Vak. die *Pyrrolidone* **3**.

Aus dem Filtrat des Ba-Salzes **2** erhält man durch Eindampfen i. Vak. bei 40° einen Rückstand, der aus den Nebenprodukten **4** und **6_{cis/trans}** besteht. Das *cis/trans*-Estergemisch **6** wird mit Chloroform herausgelöst, das zurückbleibende Bariumsalz **4** ergibt — getrocknet und mit der äquivalenten Menge $n H_2SO_4$ versetzt — den Halbeste **5** als Nebenprodukt, der sich durch Eindampfen des klaren Filtrats bei 40° i. Vak. isolieren läßt.

2. 3-[*p*-Methoxy-phenyl]-2,2-dicarboxy-pyrrolidon-(5) (**3a**): 2.18 g (6.5 mMol) 3-[*p*-Methoxy-phenyl]-2,2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**1a**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 0.83 g (46%) **3a**, Schmp. (Aceton/Äthanol/Petroläther) 165° (Zers.).

$C_{13}H_{13}NO_6$ (279.1) Ber. C 55.95 H 4.69 N 5.02 Gef. C 55.72 H 4.94 N 5.19

IR (KBr): 3380 (NH), 1712, 1650 (C=O), 1260, 1230, 1186, 1038, 846, 745/cm.

⁹) C. Heathcock, Canad. J. Chem. **40**, 1862 (1962).

¹⁰) B. Unterhalt, Arch. Pharmaz. **303**, 661 (1970).

3. *3-p-Tolyl-2.2-dicarboxy-pyrrolidon-(5)* (**3b**): 2.07 g (6.5 mMol) *3-p-Tolyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1b**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 0.79 g (46%) **3b**, Schmp. (Aceton/Äther/Petroläther) 155–160° (Zers.).

$C_{13}H_{13}NO_5$ (263.1) Ber. C 59.30 H 4.98 N 5.32 Gef. C 59.55 H 5.26 N 5.36

IR (KBr): 3400, 3280 (NH), 1725, 1690, 1655 (C=O), 1245, 1155, 1040, 695, 645/cm.

4. *3-Phenyl-2.2-dicarboxy-pyrrolidon-(5)* (**3c**): 1.95 g (6.5 mMol) *3-Phenyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1c**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 0.95 g (58%) **3c**, Schmp. (Aceton/Petroläther) 148–149° (Zers.)³⁾.

$C_{12}H_{11}NO_5$ (249.1) Ber. N 5.61 Gef. N 5.45

5. *2.2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)* (**3d**): 2.0 g (6.5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)* (**1d**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.0 g (61%) **3d**, das identisch mit der in l. c.⁴⁾ beschriebenen Verbindung ist.

6. *2.2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(4)]-pyrrolidon-(5)* (**3e**): 2.0 g (6.5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(4)]-pyrrolidon-(5)* (**1e**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 0.98 g (60%) **3e** mit Schmp. (Wasser/Aceton) 146–148° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2O_5 \cdot 1/4 H_2O$ (254.5) Ber. C 51.78 H 4.12 N 11.00 Gef. C 51.76 H 4.18 N 11.11

IR (KBr): 3200 (NH), 1750, 1690 (C=O), 1230, 1090, 945, 714/cm.

7. *2.2-Dicarboxy-3-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5)* (**3f**): 2.0 g (6.5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5)* (**1f**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.09 g (67%) **3f**, Schmp. (Wasser/Aceton) 130–132° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2O_5 \cdot H_2O$ (268.1) Ber. C 49.25 H 4.47 N 10.45 Gef. C 48.83 H 4.58 N 10.00

IR (KBr): 3180, 3090 (NH), 1695 (C=O), 1185, 780/cm.

8. *3-[m-Nitro-phenyl]-2.2-dicarboxy-pyrrolidon-(5)* (**3g**): 2.28 g (6.5 mMol) *3-[m-Nitro-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1g**) werden nach 1. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.29 g (67%) **3g** mit Schmp. (Aceton/Petroläther) 148–152° (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_2O_7 \cdot 1/4 H_2O$ (298.6) Ber. C 48.20 H 3.50 N 9.37 Gef. C 47.66 H 3.49 N 9.80

IR (KBr): 3300 (NH), 1720, 1690 (C=O), 1540, 1350 (NO₂), 1220 (breit), 806, 736/cm.

9. *3r-Aryl-2t-carboxy-2c-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5)* (**5**)

Allgemeine Vorschrift: Eine Lösung von 1.05 g (3.25 mMol) $Ba(OH)_2 \cdot 8 H_2O$ in 10 ccm Wasser werden bei 70° Badtemp. mit 10 ccm Äthanol verdünnt und anschließend unter Rühren mit einer Lösung von 6.5 mMol *3-Aryl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1**) in 15 ccm Äthanol versetzt. Man rührt noch 10 Min., kühlt dann im Eisbad ab und versetzt unter Rühren mit 6.50 ccm *n* H₂SO₄. Wenn dabei ein käsiger, weißer Niederschlag auftritt, wird mit 200 ccm Äthanol versetzt. Das Bariumsulfat wird abzentrifugiert, mehrfach mit Äthanol digeriert und jedesmal abzentrifugiert. Die klare Lösung wird bei 40° i. Vak. eingedampft und gibt als Rückstand **5**. Falls kein käsiger Niederschlag auftritt, kann auf die Zugabe des Äthanol verzichtet werden.

10. *3r-[p-Methoxy-phenyl]-2t-carboxy-2c-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**5a**): 2.2 g (6.5 mMol) *3r-[p-Methoxy-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1a**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.66 g (84%) **5a**, Schmp. (Äthanol/Petroläther) 145–147° (Zers.).

$C_{15}H_{17}NO_6$ (307.1) Ber. C 58.60 H 5.54 N 4.56 Gef. C 58.30 H 5.85 N 4.83

IR (KBr): 3275 (NH), 1755, 1720, 1660 (C=O), 1300, 1245, 1180, 1155, 1085, 1035, 700/cm.

11. *3r-p-Tolyl-2t-carboxy-2c-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**5b**): 2.06 g (6.5 mMol) *3p-Tolyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1b**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.7 g (90%) **5b**, Schmp. (Aceton/Petroläther) 165–170° (Zers.).

$C_{15}H_{17}NO_5$ (291.1) Ber. C 61.80 H 5.87 N 4.81 Gef. C 61.70 H 5.69 N 4.77

IR (KBr): 3280 (NH), 1755, 1720, 1660 (C=O), 1300, 1245, 1085, 700/cm.

12. *3r-Phenyl-2t-carboxy-2c-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**5c**): 1.98 g (6.5 mMol) *3-Phenyl-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1c**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.6 g (89%) **5c**, Schmp. (Aceton/Petroläther) 171–173° (Zers.).

$C_{14}H_{15}NO_5 \cdot 1/4 H_2O$ (283.6) Ber. C 59.30 H 5.51 N 4.94 Gef. C 59.59 H 5.36 N 5.13

IR (KBr): 3280 (NH), 1750, 1715, 1660 (C=O), 1295, 1240, 1080, 695/cm.

13. *2t-Carboxy-2c-äthoxycarbonyl-3r-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)* (**5d**): 1.53 g (5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(3)]-pyrrolidon-(5)* (**1d**) werden analog 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.3 g (93%) **5d**, Schmp. (Äthanol/Petroläther) 128–133° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_2O_5 \cdot 1/4 H_2O$ (282.6) Ber. C 55.10 H 5.16 N 9.90 Gef. C 55.18 H 5.11 N 9.70

IR (KBr): 3220 (NH), 1740, 1710 (C=O), 1290, 1240, 1090/cm.

14. *2t-Carboxy-2c-äthoxycarbonyl-3r-[pyridyl-(4)]-pyrrolidon-(5)* (**5e**): 1.53 g (5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(4)]-pyrrolidon-(5)* (**1e**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.3 g (93%) **5e**, Schmp. (Wasser/Äthanol/Äther) 120–122° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_2O_5 \cdot 1/2 H_2O$ (287.1) Ber. C 54.30 H 5.26 N 9.76 Gef. C 54.20 H 5.13 N 9.18

IR (KBr): 3400, 3180, 3080 (NH), 1740, 1720, 1690 (C=O), 1320, 1225, 1080, 860, 700/cm.

15. *2t-Carboxy-2c-äthoxycarbonyl-3r-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5)* (**5f**): 1.53 g (5 mMol) *2.2-Bis-äthoxycarbonyl-3-[pyridyl-(2)]-pyrrolidon-(5)* (**1f**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 1.3 g (93%) **5f**, Schmp. (Äthanol/Petroläther) 118° (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_2O_5 \cdot 1/4 H_2O$ (282.6) Ber. C 55.20 H 5.13 N 9.91 Gef. C 55.98 H 5.25 N 9.67

IR (KBr): 3220 (NH), 1740, 1710 (C=O), 1225, 1050, 790/cm.

16. *3r-[m-Nitro-phenyl]-2t-carboxy-2c-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**5g**): 2.28 g (6.5 mMol) *3-[m-Nitro-phenyl]-2.2-bis-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5)* (**1g**) werden nach 9. umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 1.6 g (91%) **5g**, Schmp. (Äthanol/Petroläther) 152° (Zers.).

$C_{14}H_{14}N_2O_7$ (322.1) Ber. C 52.15 H 4.37 N 8.70 Gef. C 51.98 H 4.34 N 8.55

IR (KBr): 3200, 3080 (NH), 1755, 1740, 1660 (C=O), 1535, 1350 (NO₂), 1250, 1210, 1176, 1080, 1040, 736, 708, 690/cm.

17. Decarboxylierung der 3-Aryl-2.2-dicarboxy-pyrrolidone-(5) (**3**), allgemeine Vorschrift

Methode A: Decarboxylierung ohne Lösungsmittel: Das Reaktionsgefäß mit **3** wird in ein Ölbad von 170–190° getaucht, bis die Gasentwicklung beendet ist (5–15 Min.). Eine Probe des Rohprodukts kann zur Bestimmung des *cis/trans*-Verhältnisses direkt NMR-spektroskopisch vermessen werden. Das *cis/trans*-Gemisch **6'** wird durch Umkristallisieren aufgetrennt. Liegen basische Arylsubstituenten vor, so wird das Rohprodukt in üblicher Weise verestert, das erhaltene *Äthylester*-Gemisch wird 12 Stdn. auf 70° erwärmt und anschließend über Sephadex LH 20 aufgetrennt²⁾ bzw. zur Bestimmung des *cis/trans*-Verhältnisses NMR-spektroskopisch vermessen.

Methode B: Decarboxylierung in Collidin: 1 mMol **3** wird in 100 ccm symm. *Collidin* 15–20 Min. im Ölbad auf 160–180° erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. im

Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mehrfach in Äthanol gelöst und erneut eingedampft, bis der Geruch nach Collidin fast verschwunden ist. Anschließend wird wie bei Methode A verestert und weiterverarbeitet.

Methode C: Decarboxylierung in saurer Lösung: 1 mMol **3** wird in 20 ccm 2 *n* H₂SO₄ 30–50 Min. in einem 160° heißen Ölbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung neutralisiert, i. Vak. eingedampft und der Trockenrückstand wie bei Methode A verestert und weiterverarbeitet.

18. *cis*-3-[*p*-Methoxy-phenyl]-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (**6'a**) erhält man nach 17., Methode A, aus 3-[*p*-Methoxy-phenyl]-2,2-dicarboxy-pyrrolidon-(5) (**3a**) zu 62% neben 38% der *trans*-Verbindung **6'a**²). **6'a**_{cis}: Schmp. (Äthanol/Petroläther) 252–253°.

C₁₂H₁₃NO₄ (235.1) Ber. C 61.25 H 5.57 N 5.96 Gef. C 61.52 H 5.41 N 6.03

IR (KBr): 3300 (NH), 1730, 1655 (C=O), 1515, 1360, 1310, 1250, 1240, 1190, 1040, 900 (breit), 835, 745, 655/cm.

19. *cis*-3-*p*-Tolyl-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (**6'b**): Aus 3-*p*-Tolyl-2,2-dicarboxy-pyrrolidon-(5) (**3b**) nach 17., Methode A, zu 61% neben 39% der *trans*-Verbindung²). **6'b**_{cis}: Schmp. (Aceton/Petroläther) 212–216°.

C₁₂H₁₃NO₃ (219.1) Ber. C 65.70 H 5.99 N 6.38 Gef. C 65.43 H 5.76 N 6.74

IR (KBr): 3300 (NH), 1726, 1655 (C=O), 1230, 1220, 900 (breit), 812, 740, 645/cm.

20. *cis*- und *trans*-3-[*m*-Nitro-phenyl]-2-carboxy-pyrrolidon-(5) (**6'g**): **6'g**_{cis} erhält man nach 17., Methode A, aus 3-[*m*-Nitro-phenyl]-2,2-dicarboxy-pyrrolidon-(5) (**3g**) zu 61% neben 39% **6'g**_{trans}.

6'g_{cis}: Schmp. (Methanol/Aceton/Petroläther) 285–287° (Zers.).

C₁₁H₁₀N₂O₅ (250.1) Ber. C 52.80 H 4.04 N 11.20 Gef. C 52.82 H 4.20 N 10.90

IR (KBr): 3300, 3120 (NH), 1720, 1650 (C=O), 1540, 1350 (NO₂), 1260, 1235, 935 (breit), 733, 690, 680/cm.

6'g_{trans}: Schmp. (Methanol/Aceton/Petroläther) 240–241°.

C₁₁H₁₀N₂O₅ (250.1) Ber. C 52.80 H 4.04 N 11.20 Gef. C 52.47 H 3.95 N 10.34

IR (KBr): 3200, 3100 (NH), 1735, 1655 (C=O), 1530, 1350 (NO₂), 1235, 1205, 928 (breit), 820, 740, 682/cm.

21. Decarboxylierung der 3*r*-Aryl-2*t*-carboxy-2*c*-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**5**)

Methode A: Ohne Lösungsmittel: Die Halbeste **5** werden nach 17., Methode A, decarboxyliert. Man erhält das *cis*/*trans*-Gemisch der 3-Aryl-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidone-(5) (**6**)² neben geringen Mengen der Chloroform-unlöslichen 3-Aryl-2-carboxy-pyrrolidone-(5) (**6**). Die Ester **6** werden mit Chloroform aus dem Rückstand gelöst und über Sephadex LH 20 aufgetrennt²).

Methode D: Decarboxylierung in *N*-Methyl-dicyclohexylamin: 1 mMol des Halbesters **5** wird in 10 ccm *N*-Methyl-dicyclohexylamin gelöst und unter Rühren 15 Min. auf 170° erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand analog 17., Methode B, weiterverarbeitet.

cis- und *trans*-**6a**–**f** sind bereits beschrieben²).

22. *cis*- und *trans*-3-[*m*-Nitro-phenyl]-2-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**6g**): Aus 3-*m*-Nitro-phenyl]-2*t*-carboxy-2*c*-äthoxycarbonyl-pyrrolidon-(5) (**5g**) erhält man nach 21., Methode A, 92% *cis*/*trans*-Estergemisch **6g**, das zu 63% aus **6g**_{cis} besteht. Die Trennung erfolgt über Sephadex LH 20²).

6g_{cis}: Schmp. (Aceton/Petroläther) 122–123°.

C₁₃H₁₄N₂O₅ (278.1) Ber. C 56.10 H 5.07 N 10.07 Gef. C 56.27 H 5.24 N 10.40

IR (KBr): 3180, 3080 (NH), 1735, 1710 (C=O), 1535, 1350 (NO₂), 1230, 1100, 1090, 1040, 737/cm.

NMR (TMS: τ = 10, Lösungsmittel CDCl₃, relat. Intensitäten): dd τ 7.18 (2) H^a, m 5.87 (1) H^b, d (J = 8 Hz) 5.31 (1) H^c, m 6.16 (2) H^d, t 9.14 (3) H^e.

6g_{trans}: Breite Nadeln, Schmp. (Aceton/Petroläther) 121–122°.

C₁₃H₁₄N₂O₅ (278.1) Ber. C 56.10 H 5.07 N 10.07 Gef. C 56.19 H 5.07 N 10.00

IR (KBr): 3210, 3110 (NH), 1740, 1715, 1685 (C=O), 1535, 1355 (NO₂), 1240, 1230, 1170, 1018, 822, 740, 690, 680/cm.

NMR (TMS: τ = 10, CDCl₃, relat. Intensitäten): m τ 7.22 (2) H^a, m 6.18 (1) H^b, d (J = 5 Hz) 5.73 (1) H^c, q 5.74 (2) H^d, t 8.77 (3) H^e.

[354/70]