

10. Synthese der diastereomeren 4-Amino- und 4-Hydroxy-3-(*p*-chlorphenyl)-valeriansäuren. Kristallstruktur von *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon

von Hans Bruderer

Pharmazeutische Forschungsabteilung

und Wolf Arnold und Willy E. Oberhänsli

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, Schweiz

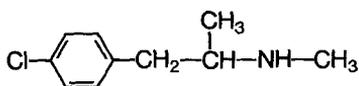
(11.VII.77)

Synthesis of 4-amino- and 4-hydroxy-3-(*p*-chlorophenyl)-valeric acids.
X-ray structure of *cis*-4-(*p*-bromophenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinone

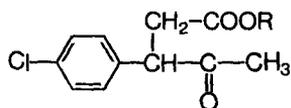
Summary

The syntheses of diastereomeric 4-amino- and 4-hydroxy-3-(*p*-chlorophenyl)-valeric acids and of their ring closure products (lactones and lactams), starting from 3-(*p*-chlorophenyl)-4-oxo-valeric acid, are described. A single-crystal X-ray structure analysis of *cis*-4-(*p*-bromophenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinone is given. Some aspects of the biochemistry of *threo*-3-(*p*-chlorophenyl)-4-amino-valeric acid are presented.

Nach Untersuchungen von Pletscher *et al.* [1] senkt *p*-Chlor-*N*-methyl-amphetamin (**1**) den Serotoningehalt im Gehirn von Ratten und Meerschweinchen selektiv, ohne den Noradrenalin- und Dopamingehalt signifikant zu beeinflussen. Zur Klärung der Frage, ob die diastereomeren Aminosäuren **3b,c** bzw. **4b,c** (siehe *Schema*) ebenfalls obige Eigenschaften besitzen, wurden diese Verbindungen und die entsprechenden Hydroxysäuren **3a** und **4a**, ausgehend von der Ketosäure **2a**, synthetisiert, die durch Kondensation von *p*-Chlorphenylaceton mit Bromessigester zu **2b** und anschließende Verseifung zugänglich ist.



1



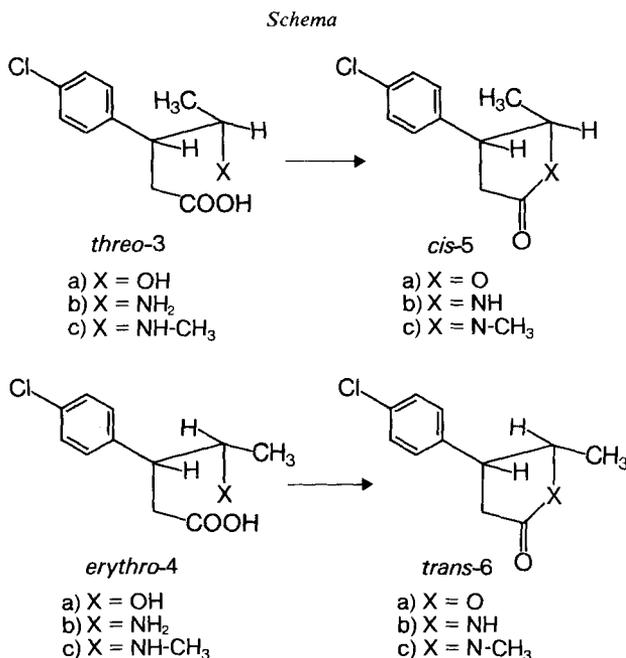
2 a) R = H
b) R = C₂H₅

Die Reduktion des Natriumsalzes von **2a** mit Natriumborhydrid führt vorwiegend zur *threo*¹⁾-Hydroxysäure **3a**, die in 66% Ausbeute isoliert wurde. Die *erythro*-Säure **4a**, welche nur zu *ca.* 10% entsteht, wurde durch alkalische Verseifung ihres

¹⁾ *threo* in Bezug auf Hydroxy- und Phenylgruppe (3 *R**, 4 *S**).

Lactons **6a** gewonnen, das durch Erhitzen des Mutterlaugenrückstandes von **3a** entstand.

Durch Umsetzung der Ketosäure **2a** mit Ammoniak und Reduktion der gebildeten Imine mit Natriumborhydrid gelangt man zu den diastereomeren Aminosäuren **3b** und **4b**, die sich durch fraktionierte Kristallisation ihrer Äthylester-hydrochloride trennen lassen. Die *threo*²⁾-Aminosäure **3b** wurde in etwa 80% Ausbeute isoliert.



Bei der analog durchgeführten reduktiven Aminierung von **2a** mit Methylamin bildet sich fast ausschliesslich die *threo*-Säure **3c**. Die *erythro*-Säure **4c** konnte nicht isoliert werden.

Da die ¹H-NMR.-Spektren keine eindeutige Zuteilung der relativen Konfiguration der erhaltenen diastereomeren Hydroxy- bzw. Aminosäuren erlaubten, wurden diese Säuren thermisch in die entsprechenden Lactone **5a** und **6a** bzw. Lactame **5b** und **6b** übergeführt (siehe *Schema*). Bei diesen Verbindungen ist die Konfigurationszuteilung aufgrund der Lage der C-Methylgruppe in den ¹H-NMR.-Spektren möglich: wegen der diamagnetischen Anisotropie des aromatischen Ringes ist die Methylgruppe in der *cis*-Form stärker abgeschirmt, also nach höherem Felde verschoben als die Methylgruppe in der entsprechenden *trans*-Form. Die Ergebnisse zeigt *Tabelle 1*³⁾. Der fast gleiche Wert der Kopplungskonstanten $J_{4,5}$ für die *cis*- und

²⁾ *threo* in Bezug auf Amino- und Phenylgruppe (3 *R*^{*}, 4 *S*^{*}).

³⁾ Auf dem gleichen Weg wurden weitere im Phenylkern unsubstituierte und substituierte Lactone und Lactame hergestellt, deren Konfiguration ebenfalls aufgrund der Lage der Methylgruppe im Protonenresonanzspektrum abgeleitet wurde (s. *Tab. 1*). Die Verbindungen geben korrekte Verbrennungswerte (C, H, N).

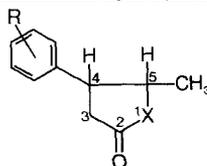
Tabelle 1. Schmelzpunkte und wichtigste $^1\text{H-NMR}$ -Daten (in CDCl_3) verschiedener Lactone und Pyrrolidinone

R	Subst. Nr.	X	Smp.	$\text{H}_{\delta\text{CH}_3}$ (ppm)	$J_{4,5}$ (Hz)	Konfig.
H		NH	140-141 ^{oa})	0,80	7,0	<i>cis</i>
H		NH	116-117 ^{oa})	1,27	7,3	<i>trans</i>
4-Cl	5b	NH	156-157°	0,82	~7	<i>cis</i>
	6b	NH	143-144°	1,25	7	<i>trans</i>
	5c	N-CH ₃	83-84°	0,80	~6-7	<i>cis</i>
	6c	N-CH ₃	Sdp. 130°/0,01 Torr	1,25	6,7	<i>trans</i>
	5a	O	80-81°	1,02	6,5	<i>cis</i>
	6a	O	97-98°	1,43	8,2	<i>trans</i>
4-Br ^{b)}		NH	156-158°	0,82	7,0	<i>cis</i>
		NH	141-142°	1,25	7,0	<i>trans</i>
4-OCH ₃		NH	115-116°	0,81	7,0	<i>cis</i>
		NH	140-141°	1,25	7,0	<i>trans</i>
		N-CH ₃	93-94°	0,80	7,0	<i>cis</i>
		N-CH ₃	Sdp. 130°/0,01 Torr	1,23	6,5	<i>trans</i>
		O	51-52°	1,02	6,5	<i>cis</i>
		O	99-100°	1,40	8,2	<i>trans</i>
3,4-di-OCH ₃		NH	143-144°	0,83	7,0	<i>cis</i>
		NH	98-99°	1,26	7,0	<i>trans</i>
		N-CH ₃	75-76°	0,83	7,0	<i>cis</i>
		N-CH ₃	99-100°	1,25	6,5	<i>trans</i>
		O } O }	Gemisch-Sdp. 140-143°/0,05 Torr	1,03 1,40	- ^{c)} - ^{c)}	{ <i>cis</i> { <i>trans</i>

a) Vergleiche Langlois & Maillard [2].

b) Von dieser Verbindung wurde eine Röntgen-Struktur-Analyse durchgeführt.

c) Im Gemisch nicht bestimmbar.



trans-Isomeren (für die Lactone gilt das weniger als für die Lactame) lässt sich damit erklären, dass der Diederwinkel $\text{H}-\text{C}(4)-\text{C}(5)-\text{H}$ im *cis*-Isomeren um etwa den Betrag von 0° abweicht, der ihm im *trans*-Isomeren an 180° fehlt, d. h. die Kopplungskonstanten beider Isomeren entsprechen zwei Punkten auf der Karplus-Kurve [3], die ungefähr symmetrisch zur Mitte der Kurve liegen. Der aus der Röntgen-Strukturanalyse abgeleitete Wert für den Diederwinkel $\text{H}-\text{C}(4)-\text{C}(5)-\text{H}$ (=Torsionswinkel $\text{C}(3)-\text{C}(4)-\text{C}(5)$, Tab. 4) im *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon beträgt etwa 30° . Beim *trans*-Isomeren müsste der entsprechende Winkel dann etwa $180^\circ - 30^\circ = 150^\circ$ betragen.

Die relative Konfiguration der Hydroxy- bzw. Aminosäuren leitet sich aus der Konfiguration der ringgeschlossenen Verbindungen ab; der *cis*-Form entspricht die *threo*-(3 *R**, 4 *S**)-, der *trans*-Form die *erythro*-(3 *R**, 4 *R**)-Konfiguration.

Zur Bestätigung der aus den NMR.-Daten abgeleiteten relativen Konfigurationen der untersuchten Lactone und Pyrrolidinone wurde vom *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (9) eine Röntgen-Strukturanalyse durchgeführt.

Diskussion der Röntgen-Strukturanalyse von 9. Die dreidimensionale Struktur der Verbindung ist durch die Koordinaten der Atome in der Elementarzelle gegeben (Tab. 2a und 2b). Figur 1 gibt eine perspektivische Darstellung der Molekel und zugleich die Numerierung der C-Atome. Die aus den Atom-Koordinaten berechneten

Tabelle 2a. Koordinaten der Atome in Bruchteilen der Zellkanten mit Standardabweichungen

Atom	x	y	z	$10^4 \sigma(x)$	$10^4 \sigma(y)$	$10^4 \sigma(z)$
C(2)	0,9676	0,3852	0,2659	6	7	19
C(3)	0,9214	0,3023	0,4807	7	7	20
C(4)	0,8127	0,2626	0,4566	7	7	18
C(5)	0,8143	0,3629	0,3453	7	8	19
C(6)	0,7548	0,1609	0,2886	6	7	17
C(7)	0,7955	0,1379	0,0890	6	6	18
C(8)	0,7396	0,0473	-0,0636	7	7	19
C(9)	0,6415	-0,0175	-0,0087	6	7	18
C(10)	0,5985	0,0028	0,1848	7	8	20
C(11)	0,6554	0,0942	0,3434	7	8	19
C(12)	0,7311	0,3426	0,1751	7	8	22
N	0,9062	0,4144	0,1955	6	6	16
O	1,0489	0,4196	0,1768	5	5	15
Br	0,5636	-0,1440	-0,2083	1	1	2

Tabelle 2b. Anisotrope Temperaturfaktoren. $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atom	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(2)	0,0044	0,0046	0,0424	-0,0039	-0,0074	0,0043
C(3)	0,0045	0,0055	0,0418	0,0026	-0,0039	0,0041
C(4)	0,0052	0,0050	0,0336	0,0034	0,0008	0,0044
C(5)	0,0057	0,0058	0,0360	0,0020	0,0039	0,0059
C(6)	0,0043	0,0047	0,0310	0,0063	0,0005	0,0040
C(7)	0,0038	0,0044	0,0353	0,0035	0,0045	0,0038
C(8)	0,0049	0,0052	0,0351	0,0045	0,0003	0,0052
C(9)	0,0041	0,0047	0,0309	0,0028	-0,0011	0,0029
C(10)	0,0047	0,0060	0,0396	0,0045	0,0004	0,0031
C(11)	0,0045	0,0067	0,0376	0,0032	0,0085	0,0044
C(12)	0,0052	0,0073	0,0501	-0,0037	-0,0051	0,0073
N	0,0051	0,0048	0,0436	0,0050	0,0016	0,0043
O	0,0043	0,0064	0,0581	0,0075	-0,0010	0,0044
Br	0,0060	0,0054	0,0491	-0,0006	-0,0052	0,0022

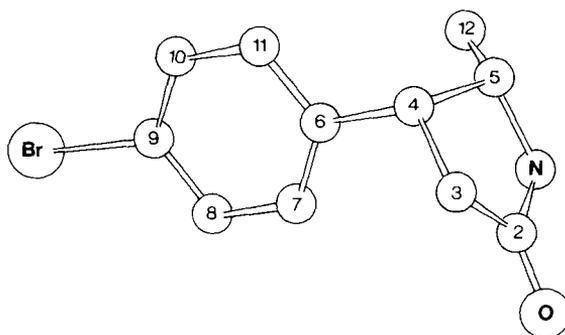


Fig. 1. Perspektivische Darstellung von cis-4-(p-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon

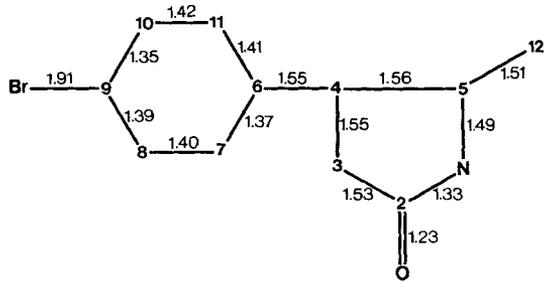


Fig. 2. Bindungslängen [Å] in *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon

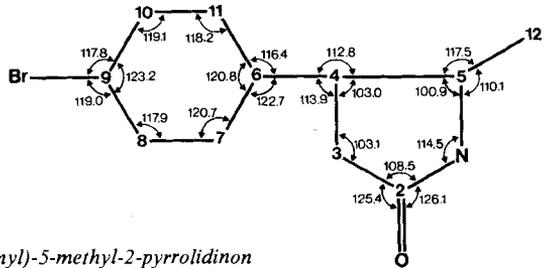


Fig. 3. Bindungswinkel [°] in *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon

Tabelle 3. Atom-Abstände (Å) von Ebenen

Positive Abstände gehören zu Atomen, die sich oberhalb der entsprechenden Ebene in *Figur 1* befinden.

a)	Ebene durch Pyrrolidinon-Ring (N, C(2), C(3), C(4), C(5))							
	N	-0,07	C(2)	-0,06	C(3)	0,16	C(4)	-0,20
	C(5)	0,17	C(6)	-1,67	C(12)	-0,64	O	-0,18
b)	Ebene durch Phenylgruppe (C(6), C(7), C(8), C(9), C(10), C(11))							
	C(6)	0,00 ₁	C(7)	-0,00 ₆	C(8)	0,00 ₅	C(9)	0,00 ₁
	C(10)	-0,00 ₆	C(11)	0,00 ₅	Br	0,05 ₈	C(4)	-0,06 ₆
c)	Ebene durch N, C(2), C(3), C(5)							
	N	-0,00 ₉	C(2)	0,00 ₉	C(3)	-0,00 ₅	C(5)	0,00 ₅
	C(4)	-0,50 ₄						
d)	Ebene durch C(5), C(3), C(6)							
	C(4)	0,50						
e)	Ebene durch N, C(4), C(12)							
	C(5)	0,50						
f)	Ebene durch C(2), C(5), N, O' ^a)							
	C(2)	0,02	C(5)	0,02	N	-0,04	O'	0,01

a) O' ist ein durch ein Inversionszentrum transformiertes Sauerstoffatom in der nächsten Molekel (vgl. *Fig. 5*).

Tabelle 4. Torsionswinkel in der Molekel [4]

C(5)-N-C(2)-C(3)	+ 1,8°	C(3)-C(4)-C(5)-N	+ 29,8°
N-C(2)-C(3)-C(4)	+ 18,2°	C(4)-C(5)-N-C(2)	- 20,6°
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	- 29,6°	C(6)-C(4)-C(5)-C(12)	+ 26,2°
C(3)-C(4)-C(6)-C(7)	+ 26,2°		

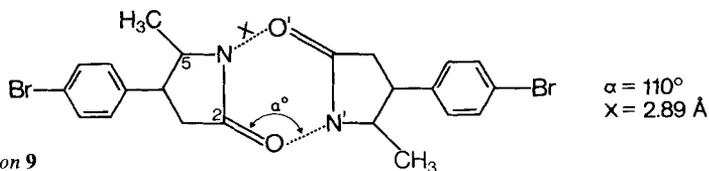


Fig. 4. Zur Kristallstruktur von 9

Atomabstände und Bindungswinkel sind in den *Figuren 2* und *3* eingezeichnet. Die Standardabweichungen (leichte Atome C, N, O) liegen zwischen 0,013–0,017 Å für Bindungslängen und zwischen 0,8–1,0° für Bindungswinkel.

Die Geometrie der Molekel ist weiter durch die Berechnung bester Ebenen durch Atomgruppen (*Tab. 3*) und durch einige Torsionswinkel (*Tab. 4*) gegeben. Die Stellung der Phenyl- und Methyl-Gruppen am Pyrrolidinon-Ring ist *cis*.

Die Abstände der Atome⁴⁾ C(12) (–0,64 Å) und C(6) (–1,67 Å) von der besten Ebene durch den Fünfring zeigen, dass diese Atome angenähert äquatorial bzw. axial zum Ring liegen (*Tab. 2a* und *2b*).

Die Konformation des Pyrrolidinon-Ringes kann am besten als «C(4)-Envelope» beschrieben werden. Die Atome C(5), N, C(2) und C(3) liegen innerhalb $\pm 0,01$ Å in einer Ebene, während C(4) (–0,50 Å) von dieser Ebene abweicht (*Tab. 3*). Die Torsionswinkel im Fünfring sind ebenfalls mit dieser Klassifizierung im Einklang [5].

Die C, C-Bindungslängen im Pyrrolidinon-Ring entsprechen der Norm für Einfachbindungen. Die N, C(5)-Einfachbindung liegt mit 1,49 Å im normalen Bereich. Die Bindung N, C(2) hingegen besitzt mit 1,33 Å teilweisen Doppelbindungscharakter, wie aufgrund der Mesomerie der Amidgruppe zu erwarten.

Im Kristallverband sind jeweils zwei durch ein Inversionszentrum verwandte Molekeln durch zwei N...H...O-Wasserstoffbrücken miteinander verbunden (*Fig. 4*).

Eine Berechnung der besten Ebene durch C(5), N, C(2), O' (*Fig. 4*) ergab, dass diese Atome innerhalb von 0,04 Å in einer Ebene liegen (*Tab. 3*). Das ist ein Hinweis darauf, dass das N-Atom planar ist. Dieser Schluss beruht auf der Annahme, dass das H-Atom auf der Verbindungslinie N–O' liegt.

Stickstoffatome, welche zu C, O-, C, S- und C, C-Doppelbindungen benachbart sind, scheinen im allgemeinen in der planaren Konfiguration mit kurzen C, N-Bindungslängen vorzuliegen [6].

Die weiteren Bindungslängen in der Molekel entsprechen innerhalb den Fehlergrenzen den zu erwartenden Werten. Die C, O-Doppelbindung liegt bei 1,23 Å, während die durchschnittliche Länge der konjugierten Doppelbindungen im Phenyl 1,39 Å beträgt. Intermolekulare Abstände kleiner als 3,5 Å sind ausser den bereits erwähnten Wasserstoffbrücken keine vorhanden.

4) Negative Abstände gehören zu Atomen, welche sich unterhalb der betreffenden Ebene in *Figur 1* befinden.

Tabelle 5. Einfluss von **3b** auf das Rattenhirn

Die Werte in der Tabelle sind angegeben als % der Kontrollen (= 100%) und stellen Mittelwerte \pm Standardfehler von 6-8 Einzelwerten dar.

Zeit nach Injektion	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std.
Dopamin	62,0 \pm 5,0	64,0 \pm 3,0	86,0 \pm 6,0	121,3 \pm 1,0
Noradrenalin	78,0 \pm 4,0	90,6 \pm 6,0	102,0 \pm 3,0	121,0 \pm 6,0
Serotonin	108,0 \pm 4,0	133,0 \pm 5,0	140,1 \pm 2,0	152,0 \pm 6,0
5-Hydroxyindolessigsäure		81,0 \pm 8,0	73,3 \pm 3,0	72,0 \pm 0,0

Von den Bindungswinkeln sind nur die Unterschiede der Winkel C(4)-C(5)-C(12), N-C(5)-C(12), C(4)-C(6)-C(7) und C(4)-C(6)-C(11) zu erwähnen (Fig. 3). Diese Differenzen sind ausserhalb der Fehlergrenzen der Bestimmung und könnten ihre Ursache in einer sterischen Hinderung innerhalb der Molekel haben.

Zur Biochemie von threo-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-amino-valeriansäure (**3b**)⁵. Das **3b**-Hydrochlorid bewirkt in einer Dosierung von 107 mg/kg i.p. eine Erhöhung des Serotoningehaltes unter gleichzeitiger Abnahme des Dopamin- und Noradrenalin-Gehaltes im Rattenhirn (s. Tab. 5). Diese Effekte können durch eine Hemmung der Monoaminoxidase (Abnahme der 5-Hydroxyindolessigsäure bei Serotoninanstieg), spezifische Ausschüttung der Catecholamine und Hemmung der Tyrosinhydroxylase erklärt werden.

Die Autoren danken den Kollegen der Abteilung Zentrale Forschungseinheiten für die Aufnahme und Interpretation der Spektren und die Durchführung der Mikroanalysen und den Herren U. Brombacher und H. Wilhelm für die Durchführung der Versuche.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Smp.: in einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt, nicht korrigiert. Dünnschichtchromatographie (DC.) auf Kieselgel F₂₅₄-Platten (*Merck*). Abdestillieren der Lösungsmittel erfolgte im Rotationsverdampfer (RV.) bei 40° im Wasserstrahlvakuum (i.V.); Trocknung der Extraktionslösungen über wasserfreiem Magnesiumsulfat (*Siegfried*). Die ¹H-NMR.-Spektren wurden auf den Geräten A 60 oder HA 100 der Firma *Varian* gemessen; chemische Verschiebungen der Signalzentren sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard angegeben, Kopplungen (*J*) in Hz. Die Banden der IR.-Spektren (in KBr; *Beckman*-Apparat IR 9) sind in cm⁻¹ angegeben.

3-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxo-valeriansäure-äthylester (**2b**). 184 g (3,84 mol) einer 50proz. Natriumhydrid-Ölsuspension wurden 3mal mit Hexan gewaschen. Nach jeweiligem Abdekantieren des Lösungsmittels wurde das Natriumhydrid in 2 l abs. Dimethylformamid vorgelegt. Bei 10-20° (gelegentliches Kühlen) wurde eine Lösung von 635 g (3,75 mol) *p*-Chlorphenylaceton in 500 ml abs. Dimethylformamid so zuge tropft, dass die Temperatur 30° nicht überstieg. Nach 1 Std. wurden 630 g (3,77 mol) Bromessigsäure-äthylester bei RT. zuge tropft, wobei das Gemisch 2 Std. weitergerührt wurde. Nach Zugabe von 50 ml Äthanol wurde die Lösung durch Destillation stark eingeeengt, mit 3N HCl kongosauer gestellt und 2mal mit je 1 l Äther ausgezogen. Durch Eindampfen der Auszüge und Vakuumdestillation erhielt man 475 g (49,8% d.Th.) Ester als schwach hellgelbes Öl vom Sdp. 120-126°/0,01 Torr. - IR. (fl.): u.a. 1725, 1594, 1489, 1240, 828 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 1,21 t, *J* = 7, CH₃CH₂-; 2,11, s, -COCH₃; 2,47 und 3,18, A- und B-Teil eines ABX-Teilspektrums, *J*_{AB} = 17, *J*_{AX} = 5,5, *J*_{BX} = 9,2, 2H-C(2); 4,08, q, -OCH₂CH₃; 4,16, *d* × *d*, X-Teil des ABX-Teilspektrums, H-C(3); 7,24, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₃H₁₅ClO₃ (254,7) Ber. C 61,3 H 5,9 Cl 13,9% Gef. C 61,4 H 6,1 Cl 13,9%

⁵) Wir danken den Drs. G. Bartholini und W. Burkard für die Durchführung dieser Versuche.

3-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxo-valeriansäure (**2a**). 111 g (0,44 mol) Ester **2b** wurden mit 925 ml (0,925 mol) 1N NaOH 105 Min. gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung durch 2maliges Ausschütteln mit je 500 ml Äther von Neutralteilen befreit, dann mittels 3N HCl kongosauer gestellt und 3mal mit je 300 ml Essigester ausgeschüttelt. Der kristalline Rückstand des Auszuges ergab aus 550 ml Isopropyläther 77 g **2a** in farblosen Kristallen vom Smp. 117–118°; aus der Mutterlauge wurden weitere 9,5 g erhalten (insgesamt 86,5 g; 87,6%). - IR.: u.a. 2662, 1710, 1595, 1490, 838 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 2,10, *s*, CH₃CO-; 2,52 und 3,23, *A*- und *B*-Teil eines *ABX*-Teilspektrums, $J_{AB}=17,5$, $J_{AX}=5,3$, $J_{BX}=9,2$, 2H-C(2); 4,12, *d* × *d*, *X*-Teil des *ABX*-Teilspektrums, H-C(3); 7,25, Zentrum eines *AA'**BB'*-Teilspektrums, arom. H; 10,16, br., -COOH.

C₁₁H₁₁ClO₃ (226,65) Ber. C 58,3 H 4,9 Cl 15,6% Gef. C 58,4 H 5,2 Cl 15,4%

threo-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-hydroxy-valeriansäure (**3a**). 45 g (0,20 mol) 3-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxo-valeriansäure (**2a**) wurden in 600 ml 0,375N (0,225 mol) Natriumhydroxyd gelöst und bei 5–10° unter Rühren portionenweise mit 7,6 g (0,20 mol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 3 Std. weiterem Rühren bei RT. wurde das Ganze durch Zugabe von 3N HCl kongosauer gestellt und 2mal mit je 500 ml Essigester ausgezogen. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand bestand nach DC. (Laufmittel: Methylenchlorid/Eisessig 99:1 oder Äthanol/Eisessig 99,5:0,5; Entwickeln: 20proz. Schwefelsäure, Erhitzen) aus einem Gemisch von ca. 90% *threo*- und 10% *erythro*-Form. Er wurde in 400 ml Isopropyläther gelöst. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank resultierten 30 g (66%) **3a** in farblosen Kristallen vom Smp. 117–118°; nach Umkristallisation aus Äthanol/(tiefs.) Petroläther Smp. von 118–119°. - IR.: u.a. 3440, 2614, 1717, 1601, 1576, 1494, 817 cm⁻¹. - NMR. (SO(CD₃)₂, 60 MHz): 0,88, *d*, *J* = 6, H₃C-C(5); 2,4–3,2, *m*, 2H-C(2) und H-C(3); 3,82, *d* × *q*, $J_{3,4}=4,5$, $J_{4,5}=6$, H-C(4); 7,30, ~ *s*, arom. H.

C₁₁H₁₃ClO₃ (228,7) Gef. C 57,8 H 5,7 Cl 15,5% Gef. C 57,9 H 5,7 Cl 15,6%

trans-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-tetrahydro-2-furanon (**6a**). Die nach Abtrennung der *threo*-Säure **3a** verbleibende Isopropylätherlösung wurde auf 200 ml eingengt, wobei 5,0 g eines Gemisches von **3a** und **4a** ausfielen, und dann vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde 10 Min. im Ölbad von 150° erhitzt und nach Abkühlen mit 50 ml Isopropyläther versetzt. Die ausgefallenen Kristalle, aus Äther umkristallisiert, ergaben 1,5 g **6a** in farblosen Kristallen vom Smp. 97–98°. - IR.: u.a. 1785, 1576, 1491, 1214, 824 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 1,43, *d*, *J* = 6,2, H₃C-C(5); 2,6 bis 3,5, *m*, 2H-C(2) und H-C(4); 4,51, *d* × *q*, $J_{4,5}=8,2$, H-C(5); 7,3, Zentrum eines *AA'**BB'*-Teilspektrums, arom. H.

C₁₁H₁₁ClO₂ (210,66) Ber. C 62,7 H 5,3 Cl 16,8% Gef. C 62,8 H 5,3 Cl 16,8%

erythro-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-hydroxy-valeriansäure (**4a**). 0,5 g Lacton **6a** wurden mit 40 ml 1N NaOH 10 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung unter Eiszugabe und Rühren mittels 3N HCl auf pH 4,0 gebracht und mit Essigester ausgezogen. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Essigester/(tiefs.) Petroläther ergab 0,4 g farblose Kristalle von **4a**, Smp. 109–111°. - IR.: u.a. 3220, 2546, 1686, 1602, 1497, 818 cm⁻¹. - NMR. (SO(CD₃)₂, 60 MHz): 0,87, *d*, *J* = 6, H₃C-C(5); 2,18–3,11, *m*, 2H-C(2) und H-C(3); 3,66, *d* × *q*, $J_{3,4}=7$, $J_{4,5}=6$, H-C(4); 7,29, Zentrum eines *AA'**BB'*-Teilspektrums, arom. H.

C₁₁H₁₃ClO₃ (228,68) Ber. C 57,8 H 5,7 Cl 15,5% Gef. C 57,9 H 5,7 Cl 15,6%

cis-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-tetrahydro-2-furanon (**5a**). 5 g *threo*-Säure **3a** wurden 1 Std. im Ölbad von 150° erhitzt. Nach Abkühlen wurde der Rückstand aus Isopropyläther umkristallisiert: 3,9 g farblose Kristalle von **5a**, Smp. 80–81°. - IR.: u.a. 1792, 1592, 1490, 1187, 837 cm⁻¹. - NMR.: Siehe Tabelle 1.

C₁₁H₁₁ClO₂ (210,66) Ber. C 62,7 H 5,3 Cl 16,8% Gef. C 62,9 H 5,4 Cl 17,0%

threo-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-amino-valeriansäure (**3b**). In eine Lösung von 40 g (0,18 mol) 3-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxo-valeriansäure (**2a**) in 400 ml abs. Methanol wurde bei 5–10° 5 Std. lang Ammoniakgas eingeleitet. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurden unter Eiskühlung und Rühren portionenweise 10 g (0,26 mol) Natriumborhydrid eingetragen. Nach 4 Std. Rühren bei RT. und Eindampfen i.V. wurde der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt, durch Zugabe von 3N HCl kongosauer gestellt und 3mal mit je 500 ml Essigester ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von 3N NaOH

auf pH 5,0 gebracht, sodass die Aminosäure ausfiel. Sie wurde abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen: 30,7 g Diastereomergemisch vom Smp. 202–204°.

Zur Veresterung wurde in eine Lösung von 53 g Aminosäuregemisch in 1 l abs. Äthanol unter Kühlen während 8 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Stehen bei RT. über Nacht wurde die Lösung i.V. eingedampft. Der kristalline Rückstand ergab aus 500 ml Äthanol 42 g (81,4%) *threo*-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-amino-valeriansäure-äthylester-hydrochlorid (**3b**-Ester-HCl) in farblosen Kristallen vom Smp. 222–223°. Dieser Ester wurde 1½ Std. in 220 ml konz. Salzsäure/Wasser 10:1 gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand in 500 ml Wasser aufgenommen. Durch Zugabe von konz. NaOH-Lösung wurde auf pH 5,0 gestellt, so dass die Aminosäure **3b** ausfiel. Sie wurde abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen: 32 g (79,4%) **3b** in farblosen Kristallen vom Smp. 220–221°. - NMR.: (D₂O + CF₃COOH, 60 MHz): 1,44, *d*, *J* = 6,2, H₃C–C(5); 2,65 bis 3,85, *m*, 2H–C(2), H–C(3) und H–C(4), aus 100-MHz-Spektrum und Doppelresonanz folgt *J*_{3,4} = 9; 7,4, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₁H₁₄ClNO₂ (227,7) Ber. C 58,0 H 6,2 N 6,1% Gef. C 57,8 H 6,3 N 6,0%

erythro-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-amino-valeriansäure (**4b**). Die Mutterlauge des **3b**-Ester-HCl wurde auf 100 ml eingengt, von den ausgefallenen Kristallen abgesaugt und zum Sirup eingengt. Dieser wurde 1½ Std. mit 200 ml konz. Salzsäure/Wasser 1:1 gekocht. Dann wurde eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in 200 ml Wasser wurde 3mal mit je 500 ml Äther ausgeschüttelt, dann mit Aktivkohle behandelt und mittels konz. NaOH-Lösung auf pH 5,0 gestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen: 7,5 g farblose Kristalle vom Smp. 164–166°. Die Lösung dieser Kristalle in 1N HCl wurde über Aktivkohle filtriert und durch Zugabe von Diäthylamin auf pH 5,0 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und nacheinander mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen: 6,0 g farbloser **4b** vom Smp. 172–173°. - NMR. (D₂O + CF₃COOH, 60 MHz): 1,18, *d*, *J* = 6,5, H₃C–C(5); ~2,9, *m*, 2H–C(2); 3,2–3,85, *m*, H–C(3), H–C(4); aus 100-MHz-Spektrum und Doppelresonanz folgt *J*_{3,4} = 7,0; 7,35, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₁H₁₄ClNO₂ (227,7) Ber. C 58,0 H 6,2 Cl 15,6% Gef. C 57,6 H 6,2 Cl 15,7%

4b-Hydrochlorid aus Äthanol/Äther, Smp. 216–217°.

C₁₁H₁₅Cl₂NO₂ (264,2) Ber. C 50,0 H 5,7 N 5,3 Cl 26,8% Gef. C 50,0 H 5,6 N 5,2 Cl 26,8%

cis-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (**5b**). - a) 140 g (0,55 mol) *threo*-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-amino-valeriansäure-äthylester-hydrochlorid (**3b**-Ester-HCl) wurden mit 500 ml 3N NaOH versetzt und 1 Std. bei 80° gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde 2mal mit je 500 ml Chloroform ausgeschüttelt und die organische Phase neutral gewaschen. Der kristalline Rückstand ergab aus Äthanol umkristallisiert 80 g (69,7%) **5b** in farblosen Kristallen vom Smp. 156–157°. DC.: Essigester/Toluol 1:1, Entwickeln: Chlorgas/*o*-Tolidin. - IR.: u. a. 3180, 3140, 1718, 1592, 1492, 1485, 820 cm⁻¹. - NMR.: (CDCl₃, 100 MHz): 0,82, *d*, *J* = 6,5, H₃C–C(5); 2,66, *d*, *J*_{3,4} = 7,5, 2H–C(3); 3,71, *d* × *t*, *J*_{4,5} ~ 7, H–C(4); 4,06, *d* × *q*, H–C(5); arom. H und NH in CDCl₃ nicht gemessen.

C₁₁H₁₂ClNO (209,7) Ber. C 63,0 H 5,8 N 6,7% Gef. C 63,0 H 5,8 N 7,0%

b) Eine Lösung von 17 g (74,65 mmol) *threo*-Säure **3b** in 200 ml Dimethylformamid wurde nach 1 Std. Kochen eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Chloroform wurde nach Waschen mit 3N HCl und Wasser eingedampft. Der kristalline Rückstand, aus Äthanol umkristallisiert, ergab 8,7 g (55,5%) **5b** in farblosen Kristallen vom Smp. 156–157°.

trans-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (**6b**)⁶. 7,5 g *erythro*-Säure **4b** wurden wie für die Herstellung von **5b** beschrieben behandelt. Umkristallisation aus Äthanol ergab 3,5 g **6b** in farblosen Kristallen vom Smp. 143–144°. - IR.: u. a. 3206, 1709, 1595, 1490, 834 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz, z. T. 100 MHz): 1,25, *d*, *J* = 6,2, H₃C–C(5); 2,2–3,3, *m*, 2H–C(3), H–C(4); 3,74, *d* × *q*, *J*_{4,5} = 7 (bewiesen durch Doppelresonanz), H–C(5); 7,1–7,4, *m*, arom. H und –NH–.

C₁₁H₁₂ClNO (209,7) Ber. C 63,0 H 5,8 N 6,7% Gef. C 63,0 H 5,7 N 6,7%

⁶) Zu einem Diastereomeren-Gemisch von **5b** und **6b** gelangt man auch auf einem anderen Weg [7].

threo-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-methylamino-valeriansäure (**3c**). In eine eiskalte Lösung von 45 ml (1,1 mol) Methylamin in 500 ml abs. Methanol wurden unter Kühlen und Rühren portionenweise 22,5 g (0,1 mol) 3-(*p*-Chlorphenyl)-4-oxo-valeriansäure (**2a**) so eingetragen, dass die Temp. 10° nicht überstieg. Nach völliger Lösung wurde über Nacht bei RT. weitergerührt. Dann wurden bei 5–10° (Eiskühlung) portionenweise 5 g (0,13 mol) Natriumborhydrid zugegeben. Nach weiterem Rühren während 5 Std. wurde eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Durch Zugabe von 3N HCl wurde die Lösung kongosauer gestellt, 2mal mit je 250 ml Essigester ausgeschüttelt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit 300 ml Äthanol aufgeköcht. Die heiss filtrierte Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in 200 ml Äthanol gelöst. In diese Lösung wurde während 3 Std. Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das zurückbleibende Äthylester-hydrochlorid 2mal aus je 70 ml Äthanol umkristallisiert: 13 g (42,5%) *threo*-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-methylamino-valeriansäure-äthylester-hydrochlorid in farblosen Kristallen vom Smp. 160–161° (Zers.).

C₁₄H₂₁Cl₂NO₂ (306,2) Ber. C 54,9 H 6,9 Cl 23,1% Gef. C 55,1 H 7,0 Cl 23,1%

3 g Hydrochlorid wurden in 50 ml konz. Salzsäure/Wasser 1:1 1½ Std. gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 20 ml Wasser gelöst und die Lösung durch Zugabe von Diäthylamin auf pH 5,0 gestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus 30 ml Wasser umkristallisiert: 1,5 g **3c** in farblosen Kristallen vom Smp. 136–137°. - IR.: u.a. 2744, 2438, 1660, 1595, 1491, 1385, 842 cm⁻¹. - NMR. (D₂O + CF₃COOH, 60 MHz): 1,42, *d*, *J* = 6, H₃C–C(5); 2,70, *s*, –N–CH₃; ~2,7–3,1, *m*, 2H–C(2); ~3,5, *m*, H–C(3), H–C(4); 7,39, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₂H₁₆ClNO₂ (241,7) Ber. C 59,6 H 6,7 N 5,8% Gef. C 59,7 H 6,7 N 5,9%

cis-4-(*p*-Chlorphenyl)-1,5-dimethyl-2-pyrrolidinon (**5c**). - a) Eine Lösung von 12,0 g (49,6 mmol) *threo*-3-(*p*-Chlorphenyl)-4-methylamino-valeriansäure (**3c**) in 200 ml abs. Dimethylformamid wurde nach 3 Std. Kochen eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert: 8,2 g (74%) **5c** in Kristallen vom Smp. 83–84°, die sich im DC. (Laufmittel Essigester, Entwickeln: Chlogas/*o*-Tolidin) als einheitlich erwiesen. - IR.: u.a. 1681, 1596, 1575, 1493, 836 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 0,80, *d*, *J* = 6,2, H₃C–C(5); 2,67, ~*d*, *J* = 8, 2H–C(3); 2,85, *s*, –N–CH₃; 3,63, ~*d* × *t*, *J*_{4,5} = 7 (aus 100-MHz-Spektrum, Doppelresonanz), H–C(4); 3,87, ~*d* × *q*, H–C(5); 7,2, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₂H₁₄ClNO (223,7) Ber. C 64,4 H 6,3 N 6,3 Cl 15,8% Gef. C 64,4 H 6,4 N 6,5 Cl 15,8%

b) Eine Lösung von 1,0 g *cis*-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (**5b**) in 20 ml abs. Dimethylformamid wurde mit 250 mg einer ca. 50proz. Natriumhydrid-Suspension versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei 70° wurde 1 ml Methyljodid zugegeben, 1 Std. bei 70° weitergerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde nach Zusatz von Wasser in Äther aufgenommen. Diese Lösung wurde nacheinander mit 3N NaOH und Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Isopropyläther umkristallisiert: 680 mg **5c** vom Smp. 83–84°.

trans-4-(*p*-Chlorphenyl)-1,5-dimethyl-2-pyrrolidinon (**6c**). 1,0 g *trans*-4-(*p*-Chlorphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (**6b**), wie für **5b** angegeben mit Natriumhydrid/Dimethylformamid und Methyljodid umgesetzt, ergab 0,5 g **6c** als farbloses Öl vom Sdp. 130°/0,01 Torr. - IR.: u.a. 1695, 1599, 1578, 1494, 833 cm⁻¹. - NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 1,25, *d*, *J* = 6, H₃C–C(5); 2,15–3,7, *m*, 2H–C(3), H–C(4), H–C(5), *J*_{4,5} = 6,7 folgt aus 100-MHz-Spektrum und Doppelresonanz-Experiment; 2,83, *s*, H₃C–N; 7,22, Zentrum eines AA'BB'-Teilspektrums, arom. H.

C₁₂H₁₄ClNO (223,7) Ber. C 64,4 H 6,3 N 6,3% Gef. C 64,0 H 6,4 N 6,3%

Röntgen-Strukturanalyse von *cis*-4-(*p*-Bromphenyl)-5-methyl-2-pyrrolidinon (**9**). - Kristalldaten: Monokline Kristalle, die aufgrund der Auslöschungsbedingungen (für 00*l* wenn *l* = 2*n*, *hk*0 wenn *k* = 2*n*) der Raumgruppe *P*₂¹/₁*b*(C₂²_h) zugeordnet werden können. Zellkonstanten (auf einem Vierkreis-Diffraktometer⁷) bestimmt, Genauigkeit der Werte ca. 0,1%): *a* = 16,24 Å, *b* = 14,56 Å, *c* = 5,24 Å: *α* = 90,0°, *β* = 90,0°, *γ* = 121,60°. Dichte: 1,61 g/cm³, gegenüber einer berechneten Dichte von 1,60 g/cm³, erhalten unter Annahme von 4 Molekeln pro Elementarzelle. Linearer Absorptionskoeffizient für Mo-Kα-Strahlung: 39 cm⁻¹.

Die *Intensitätsmessungen* der Beugungsreflexe wurden mit einem Computer-gesteuerten Vierkreis-Diffraktometer⁷⁾ durchgeführt ($\omega-2\theta$ scan., Mo-K α -Strahlung, Zr β -Filter). Es wurden die Reflexe innerhalb des Bereichs $\sin\theta \leq 0,48$ an einem Kristall von ca. $0,5 \times 0,4 \times 0,3$ mm gemessen. Von insgesamt 1921 gemessenen Reflexen wurden 1394 Reflexe als beobachtet angenommen, deren Intensität I grösser war als die zweifache Standardabweichung σ_I ⁸⁾. Absorptionskorrekturen wurden keine angebracht.

*Strukturanalyse und Verfeinerung*⁹⁾. Die für Lorentz- und Polarisierungseffekte korrigierten Intensitäten dienten zur Berechnung einer Patterson-Synthese, welche die Lagen der Bromatome in der Elementarzelle festlegte. Eine mit Hilfe der Schweratommethode erfolgte Elektronendichte-Berechnung lieferte die Koordinaten der übrigen Atome in der Elementarzelle (Wasserstoff ausgenommen). Nach 13 Verfeinerungs-Runden der Struktur mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate wurde ein R -Wert von 7,2% für 1362 beobachtete Reflexe erhalten¹⁰⁾. Die Verfeinerung der Atome (ohne Wasserstoff) geschah während der letzten drei Runden mit anisotropen Temperaturfaktoren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Pletscher, G. Bartholini, H. Bruderer, H. P. Burkard & K. F. Gey, J. Pharmacol. & exp. Therap. 145, 344 (1964).
 [2] M. Langlois & J. Maillard, Bull. Soc. chim. France 1971, 2976.
 [3] M. Karplus, J. chem. Physics 30, 11 (1959).
 [4] W. Klyne & V. Prelog, Experientia 16, 521 (1960).
 [5] C. Altona, H. J. Geise & C. Romers, Tetrahedron 24, 13 (1968).
 [6] J. Karle & I. L. Karle, J. Amer. chem. Soc. 89, 804 (1967).
 [7] Deutsche Offenlegungsschrift No. 2 136571 [Chem. Abstr. 76, 113055 (1972)].

⁷⁾ Hilger & Watts-Vierkreisdiffraktometer Y 290/PDP-8.

⁸⁾ $\sigma_I = \sigma_{II} + \sigma_B$, wobei σ_{II} die Standardabweichung der totalen Intensität ($I + B$) und σ_B die Standardabweichung des Untergrundes darstellt.

⁹⁾ Die Berechnungen wurden am IBM 1130 und 360/40 durchgeführt. LP-Korrekturen, block diagonale kleinste Quadrate, Elektronendichte-Berechnungen sowie Bindungslängen und -Winkel wurden mit Programmen von F. R. Ahmed *et al.* (National Research Council, Ottawa, Canada) gerechnet. Für die Kleinste-Quadrate-Verfeinerung wurde folgendes Gewichtsschema verwendet:

$$\sqrt{w} = 1 / (11,9 + |F_0| + 0,004 |F_0|^2 + 0,0001 |F_c|^3)^{1/2}$$

(F_0 = beob. Strukturfaktor).

¹⁰⁾ 32 der beobachteten Reflexe zeigten Werte von $|F_0 - F_c| / F_0 > 0,6$ und wurden in den letzten drei Kleinste-Quadrate-Runden nicht mehr mitgeführt (F_0 , F_c = beobachtete bzw. berechnete Struktur faktoren).