

Die beiden stereoisomeren 3-Amino-4-phenylpyrrolidine

Von

K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

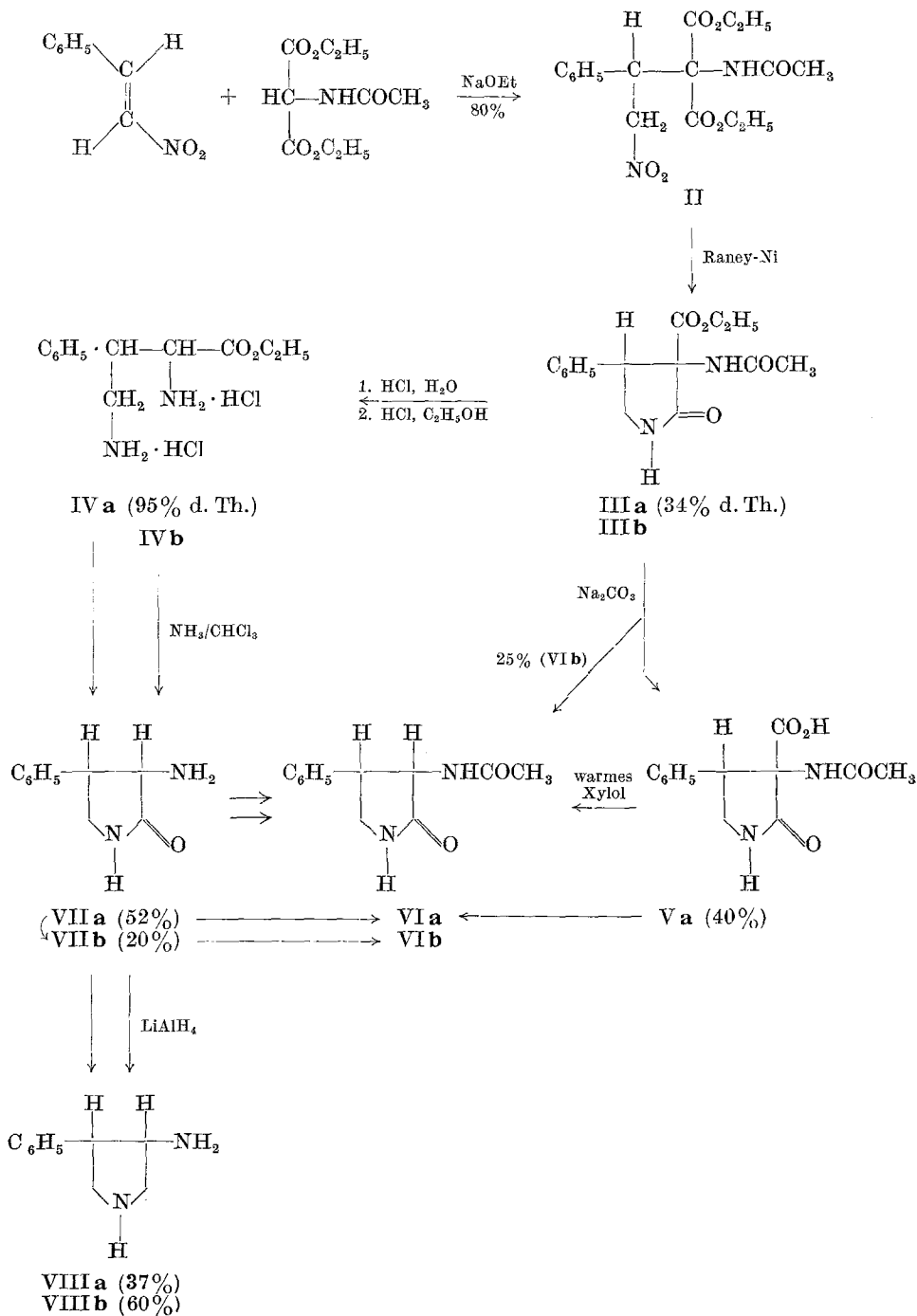
(Eingegangen am 18. September 1963)

Das Kondensationsprodukt (II) von Nitrostyrol und Acetaminomalonester gab bei der *Raney*-Ni-Reduktion ein Stereoemengemisch der 3-Acetamino-3-carbäthoxy-4-phenylpyrrolidone-(2) (III). Saure Hydrolyse und Veresterung lieferten den α,γ -Diamino- β -phenylbuttersäureester (IV), dessen *erythro*-Form als kristallines Dihydrochlorid isoliert wurde. Mit NH_3 wurden daraus die beiden stereomeren 3-Amino-4-phenylpyrrolidone-(2) (VII) gewonnen, die mit LiAlH_4 zu den 3-Amino-4-phenylpyrrolidinen (VIII) reduziert wurden. Durch Alkalibehandlung ließ sich (VII a) in (VII b) überführen, woraus sich für die Reihe a *cis*- und für die Reihe b *trans*-Struktur ergibt.

Für vergleichende pharmakologische Untersuchungen in der Reihe der hydrierten 3-Aryl-4-amino-N-heterocyclen interessierten uns die beiden stereoisomeren 3-Amino-4-phenylpyrrolidine. Diese wurden auf dem aus den Formelbildern ersichtlichen Wege synthetisiert.

Nitrostyrol (I) kondensierte mit Acetaminomalonester in alkohol. Lösung in Gegenwart von Natriumalkoholat glatt und gab in 73% Ausbeute das *Michael*addukt (II) (Vers. 1). Reduktion mit *Raney*-Ni führte in einem Schritt zur cyclisierten Verbindung (III). Eines der beiden möglichen Stereoemeren (III a) konnte aus dem Reaktionsgemisch in 34% Ausbeute durch Kristallisation abgetrennt werden. Aus den Mutterlaugen (ML) konnte kein weiteres kristallines Material mehr gewonnen werden (Vers. 2).

Durch Hydrolyse von III sollte das 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) gewinnbar sein, welches bei der LiAlH_4 -Reduktion das gewünschte Aminopyrrolidin liefern sollte. Hydrolyse von III a durch Kochen mit Sodalösung gab neben der erwarteten Acetaminocarbonsäure (V a, 40% Ausb.) auch ein Decarboxylierungsprodukt VI b (Vers. 3). Letztere Verbindung erwies sich als stereoisomer zu dem aus V a durch Erwärmen in Xylol erhältlichen Decarboxylierungsprodukt VI a (Vers. 4).



Da bei der alkalischen Hydrolyse des einheitlichen III **a** in hohem Ausmaß Isomerisierung beobachtet wurde, gingen wir zur sauren Hydrolyse über. Behandlung von III **a** mit wäßriger, dann mit alkohol. HCl lieferte in 95% Ausbeute den β -Phenyl- α,γ -diaminobuttersäureäthylester (IV **a**), welcher durch Kristallisation des Dihydrochlorids gereinigt wurde (Vers. 5). Der ölige Rückstand der Mutterlaugen ML der Raney-Ni-Reduktion (Vers. 2) wurde analog III **a** hydrolysiert und gab neben durch Kristallisation abtrennbarem Diaminosäureester IV **a** ein nicht kristallisierbares Stereomengemisch, das hauptsächlich aus dem zweiten Isomeren (IV **b**) bestand (Vers. 5 b).

Die Diaminosäureesterdihydrochloride (IV **a**) und rohes IV **b** wurden, jedes für sich, durch Einleiten von NH_3 -Gas in ihre Suspension in CHCl_3 in die Basen übergeführt, welche beim Erwärmen am Wasserbad zu den 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VII **a** bzw. VII **b**) cyclisierten. Ausb. 52% bzw. 20% (Vers. 6 und 7). Durch Überführung in die Acetylderivate (VI **a** und VI **b**) wurde der Zusammenhang mit den Ergebnissen der alkalischen Hydrolyse geschaffen. LiAlH_4 -Reduktion der beiden stereoisomeren Pyrrolidone (VII **a** und VII **b**) lieferte die beiden möglichen Stereomeren VIII **a** und VIII **b**, welche als Dihydrochloride charakterisiert wurden (Vers. 8 und 9).

Zur Konfigurationszuordnung an die beiden stereoisomeren Reihen **a** und **b** in den Verbindungen III und V bis VIII wurden die Aminolactame (VII **a** und **b**) einer Alkalibehandlung unterworfen (Vers. 10). VII **a** ließ sich mit katalytischen Mengen Kalilauge in Äthanol in VII **b** überführen, während VII **b** unter den gleichen Bedingungen unverändert zurückgewonnen wurde. Dieses Ergebnis wird auch bestätigt durch den obenerwähnten Verlauf der alkalischen Hydrolyse des Acetaminosäureesters III **a**, wobei neben dem Hydrolyseprodukt V **a** unter Decarboxylierung und Isomerisierung das Acetaminopyrrolidon VI **b** erhalten wurde.

Damit ergibt sich für die Verbindungen der Reihe **a** *cis*-Struktur, für diejenigen der Reihe **b** *trans*-Struktur bez. 3-Amino- und 4-Phenylgruppe. Die Diaminosäure IV **a** ist dementsprechend als *erythro*-Form bez. der gleichen Gruppen anzusehen.

Für sachliche Unterstützung sei der Firma Hoffmann-La Roche A.G. (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: α -Acetamino- α -carbäthoxy- β -phenyl- γ -nitrobuttersäureäthylester (II)

2,3 g Na wurden in 100 ml Äthanol gelöst, in diese Lösung wurden 21,7 g Acetaminomalonestereingerührt, dann unter Wasserkühlung (bei 10°) 14,9 g Nitrostyrol in 200 ml Äthanol. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. bei Zimmertemp. wurde mit 10 ml Eisessig in 40 ml Äthanol vermischt, ein Teil des Lösungsmittels im

Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser gegossen und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der im Vak. erhaltene Rückstand wurde in 150 ml Äther aufgeköcht und durch Abkühlen auf 0° kristallisiert. Ausb. 26,7 g (73% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert (Schmp. 125°).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ (366,36). Ber. C 55,73, H 6,05, N 7,65.
Gef. C 55,71, H 6,24, N 7,63.

Versuch 2: 3-Acetamino-3-carbäthoxy-4-phenylpyrrolidon-(2) (III a)

30 g Michaeladdukt (II) in 150 ml Äthanol wurde mit 10 g Raney-Ni bei 40 atü und 50° Badtemp. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach 4 Stdn. wurde filtriert und der Eindampfrest 1 Stde. auf 100° im Vak. erhitzt. Schließlich wurde die Reaktionsmischung aus Äthanol—Äther kristallisiert; 8,1 g (34% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther umkristallisiert; Schmp. 184° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,31). Ber. N 9,65. Gef. N 9,66.

Versuch 3: 3-Acetamino-3-carboxy-4-phenylpyrrolidon-(2) (V a) und 3-Acetamino-4-phenylpyrrolidon (VI b)

2,7 g Acetaminoester III a wurden in Äthanol—Wasser (1:1) mit 2,2 g Na_2CO_3 8 Stdn. am Drahtnetz gekocht. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt und der Rückstand mit verd. HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde abfiltriert; Ausb. 1 g (41% d. Th.). Zur Analyse wurde V a aus Äthanol—Äther umkristallisiert, Schmp. (unter Paraffin) 128° unter CO_2 -Entwicklung, wobei sich ein neues Kristallisat bildet, welches zwischen 185 und 215° schmilzt.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262,26). Ber. C 59,53, H 5,38, N 10,68.
Gef. C 59,17, H 5,79, N 10,66.

Die Mutterlauge der Säurefällung wurde mit K_2CO_3 alkalisiert und dann mit CHCl_3 extrahiert. Der CHCl_3 -Rückstand wurde aus Äthanol—Äther zur Kristallisation gebracht; 0,5 g (25% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther gereinigt. Schmp. 195° (VI b).

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,25). Ber. C 66,03, H 6,47, N 12,84.
Gef. C 65,99, H 6,51, N 12,78.

Versuch 4: 3-Acetamino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VI a)

0,4 g (V a) wurden in 10 ml Xylol 30 Min. auf 140° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und mit Äther gewaschen. Schmp. 175 — 230° . Durch Umkristallisation aus Alkohol wurden 250 mg (75% d. Th.) VI a vom Schmp. 237° erhalten.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,25). Ber. N 12,84. Gef. N 12,76.

Versuch 5:

a) α,γ -Diamino- β -phenylbuttersäureäthylester $\cdot 2\text{HCl}$ (IV a)

13 g 3-Acetamino-3-carbäthoxyl-4-phenyl-pyrrolidon-(2) (III a) wurden mit 300 ml verd. HCl (2:1) 6 Stdn. am Drahtnetz erhitzt. Der im Vak. erhaltene Eindampfrest wurde in 200 ml absol. Äthanol gelöst und die Lösung mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Anschließend wurde 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Schon während des Kochens kristallisierte allmählich das in äthanol. HCl schwer lösliche Dihydrochlorid des Diaminosäureesters (IV a)

aus. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und mit Äther gewaschen; 12,5 g (95% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther umkristallisiert. Schmp. 230° u. Zers.

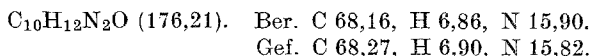


Das Dihydrochlorid ist sehr leicht in Wasser löslich. Die aus der konz. wäßrigen Lösung des Dihydrochlorids mit überschüssiger gesätt. Sodalösung freigesetzte Base ist in dieser wäßrigen Salzphase noch sehr leicht löslich und kann deshalb daraus nicht abgeschieden werden.

b) Der Mutterlaugenrückstand aus Vers. 2 (15 g) wurde analog Vers. 5a behandelt und liefert neben 4,5 g aus Äthanol—Äther kristallisierbarem Dihydrochlorid (IV a) als öligen Mutterlaugenrückstand 11 g des Stereoisomerengemisches der Dihydrochloride IV a und IV b, in welchem IV b den Hauptbestandteil darstellt, wie sich aus Vers. 7 ergibt.

Versuch 6: 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VII a)

12 g Aminosäureester IV a wurden in 250 ml alkoholfreiem, trockenem CHCl_3 suspendiert; in die gerührte Suspension wurde während 45 Min. bei 20° NH_3 -Gas eingeleitet. Das Filtrat vom ausgeschiedenen (4 g) NH_4Cl wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand (6,2 g) 1 Stde. am sied. Wasserbad gehalten und dann aus Äthanol—Äther zur Kristallisation gebracht; 3,77 g (52% d. Th.). Zur Analyse wurde VII a aus Äthanol—Äther umkristallisiert; Schmp. 140°.



Das Pyrrolidon VII a ist in Wasser sehr leicht, in Äthanol leicht und in Äther sehr schwer löslich. Das aus alkohol. Lösung mit Äther—HCl gefällte *Hydrochlorid* ist in Äthanol schwer löslich und schmilzt bei 265° u. Zers.

Die durch kurzes Erwärmen mit Essigsäureanhydrid gewonnene *N-Acetylverbindung* wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 237°, und war ident mit der aus V a gewonnenen Acetylverbindung VI a (Vers. 4); Mischschmp. 237°.

Versuch 7: 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VII b)

11 g des öligen Rückstandes aus Vers. 5b (Stereoisomerengemisch der Dihydrochloride IV a und IV b) wurden in 50 ml Wasser gelöst und bei 50° Badtemp. mit überschüss. pulveris. Na_2CO_3 versetzt. Vom ausgefallenen NaCl wurde abfiltriert, mit CHCl_3 gewaschen und das wäßrige Filtrat 3mal mit 150 ml CHCl_3 extrahiert. Der Rückstand der vereinigten CHCl_3 -Lösungen wurde aus Äthanol—Äther fraktioniert kristallisiert. Es wurden 3 Fraktionen gesammelt:

- a) 1 g, Schmp. 137—139°, erwies sich als Verbindung VII a.
- b) 0,8 g, Schmp. 89—137°; daraus konnten durch weitere Umkristallisation 0,5 g VII a, Schmp. 137—140°, erhalten werden.
- c) 2 g, Schmp. 89—122°.

Fraktion c) lieferte bei der weiteren Reinigung aus Äthanol—Äther 1,4 g (20% d. Th.) der mit VII a stereoisomeren Verbindung VII b, Schmp. 103—105°.

Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther umkristallisiert. Schmp. 105°.

$C_{10}H_{12}N_2O$ (176,21). Ber. C 68,16, H 6,86, N 15,90.

Gef. C 68,11, H 7,04, N 15,79.

Die durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid gewonnene *N-Acetyl-*verbindung wurde aus Äthanol—Äther kristallisiert. Schmp. 195°; Mischschmp. mit VI b aus Versuch 3: 195°.

Versuch 8: 3-Amino-4-phenylpyrrolidin (VIII a)

3,5 g 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VII a) wurden feingepulvert in eine Suspension von 6 g $LiAlH_4$ in 400 ml Äther innerhalb 30 Min. eingetragen; anschließend wurde 10 Stdn. gekocht. Es wurde mit Wasser zersetzt, die äther. Suspension noch $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt und anschließend der Niederschlag durch Zugabe von konz. KOH zusammengeballt. Die dekantierte Ätherlösung wurde mit überschüss. Äther—HCl versetzt und der schmierige Niederschlag der *Dihydrochloride* aus Äthanol zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1,85 g (37% d. Th.), Schmp. 260—290° u. Zers.

Zur Analyse wurde aus Wasser—Äthanol—Äther umkristallisiert. Schmp. 305—315° u. Zers.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2 HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 49,18, H 7,01, N 11,47, Cl 29,05.

Gef. C 49,45, H 6,74, N 11,62, Cl 29,57.

Versuch 9: 3-Amino-4-phenylpyrrolidin (VIII b)

2,7 g 3-Amino-4-phenylpyrrolidon-(2) (VII b) wurden analog Versuch 8 mit $LiAlH_4$ reduziert. Die mit Äther—HCl gefällten *Hydrochloride* (3,4 g) wurden aus Äthanol—Äther umkristallisiert. Ausb. 2,17 g (60% d. Th.), Schmp. 250—255°; nach einer Umwandlung Schmp. II 280°.

Zur Analyse wurde das in absol. Äthanol unlösliche Dihydrochlorid aus Wasser—Äthanol—Äther umkristallisiert (unveränderter Schmp.).

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot 2 HCl$ (235,16). Ber. C 51,07, H 6,86, N 11,92, Cl 30,15.

Gef. C 50,86, H 6,74, N 11,77, Cl 30,14.

Versuch 10: Umwandlung des cis-3-Amino-4-phenylpyrrolidons (VII a) in die trans-Verbindung VII b

300 mg der *cis*-Verbindung VII a (Schmp. 140°) wurden in 10 ml Äthanol mit 1 ml 10proz. KOH 90 Min. gekocht. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt, der Rückstand mit $CHCl_3$ versetzt, durch tropfenweise Zugabe von Äther—HCl gerade neutralisiert und der Rückstand der $CHCl_3$ -Phase aus Äthanol—Äther zur Kristallisation gebracht. 180 mg, Schmp. 96—103°. Es wurde noch 2mal aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert; Schmp. 103—104°. Mischprobe mit VII b aus Vers. 7: 103—104°.

Analoge Behandlung der Verbindung VII b ergab nur Ausgangsmaterial VII b.