

Fakultät für Pharmazie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Germany

## Wittig-Horner-Synthese von *N*-Acyl- $\alpha$ -yliden- $\gamma$ -aminobuttersäureestern und von 3-Yliden-2-pyrrolidonen

H. STAMM und T. BAUMANN

*Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. H. J. Roth, Tübingen, zum 70. Geburtstag gewidmet*

Wittig-Horner-Reaktion von Benzaldehyd und Ketonen mit den kürzlich beschriebenen Diethyl- $\gamma$ -amido- $\alpha$ -ethoxycarbonylphosphonaten liefert die im Titel genannten Ester und/oder Pyrrolidone, und zwar aus unsymmetrischer Carbonylkomponente sowohl das *E*- als auch das *Z*-Isomere. Ylidenpyrrolidone werden aus Diethyl-1-ethoxycarbonyl-2-pyrrolidon-3-phosphonat direkt und ohne Nebenprodukte erhalten.

### Wittig-Horner synthesis of *N*-acyl- $\alpha$ -ylidene- $\gamma$ -aminobutyrate and of 3-ylidene-2-pyrrolidones

Wittig-Horner reaction of benzaldehyde and of ketones with recently described diethyl  $\gamma$ -amido- $\alpha$ -ethoxycarbonylphosphonates provides the title esters and/or the title pyrrolidones, namely both *E*- and *Z*-isomers from unsymmetrical carbonyl components. Ylidenpyrrolidones are directly and without by-products obtained from the recently described diethyl 1-ethoxycarbonyl-2-pyrrolidone-3-phosphonate.

#### 1. Einleitung

Die erste Synthese von Acrylnitrilen des Typs  $\text{YCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CN})=\text{CR}^1\text{R}^2$  gelang mittels Wittig-Horner-Reaktion, wie kürzlich [1] hier beschrieben wurde. Die analogen, *N*-geschützten  $\gamma$ -Aminobuttersäureester sowie vor allem deren Cyclisierungsprodukte, die 3-Yliden-2-pyrrolidone, sind wegen Molekülgröße, mittlerer Polarität und Reaktivität der Doppelbindung unter verschiedenen Aspekten interessant [2, 3]. Drei derartige Ester (Typ **6**,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{Y} = \text{p-Nitrophenyl}$ ) sind früher [4] über die Wittig-Reaktion der entsprechenden Triphenylphosphonium-Verbindung mit Aldehyden synthetisiert worden, höchstwahrscheinlich als *E*-Isomere. Abgesehen von den eingehender bearbeiteten 3-Methylenpyrrolidonen [2] findet man kaum etwas über Ylidenpyrrolidone: wenige (*N*-unsubstituiert [5] oder 3,4-Dichlorphenyl am N [6]) waren bisher über Claisen-Kondensationen hergestellt worden, wobei keine *Z*-Isomere gefunden wurden. Wenn einmal bei jeglicher Mißachtung der Möglichkeit von *cis-trans*-Isomerie eine *Z*-Formel für das jeweils allein erhaltene Produkt angegeben ist [6], so kann es sich dabei nur um eine ungewollte und falsche Konfigurations-Festlegung handeln. Titelverbindungen, in denen die Yliden-Gruppierung  $=\text{CR}^1\text{R}^2$  von einem Keton ( $\text{R}^1, \text{R}^2 \neq \text{H}$ ) abzuleiten ist, scheinen völlig unbekannt zu sein.

Wir berichten nun über Erfahrungen mit der Wittig-Horner-Methode, deren Anwendungsbreite durch erstmalige Synthese von Titel-Verbindungen mit  $=\text{CR}^1\text{R}^2$  ( $\text{R}^1, \text{R}^2 \neq \text{H}$ ) und von *Z*-Isomeren belegt wird.

#### 2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Das aus **1** und **2P** erhältliche [7] **3P** wurde in THF mit NaH zu **4P** deprotoniert. Die anschließende Reaktion mit Benzaldehyd **5a** (Tab. 1, 3.2.1.) lieferte das erwartete **6aP** als *cis-trans*-Paar, in dem das *E*-Isomere überwog. Die *E-Z*-Zuordnung ergibt sich leicht aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten, da die Ester-Carbonylgruppe auf das *cis*-ständige  $\text{C}=\text{CH}$  entschirmend wirkt. Bei allen *E-Z*-Paaren dieses Berichtes liegt das Signal eines (relativ zum  $\text{C}=\text{O}$ ) *cis*-ständigen H oder Me bei tieferem Feld als im Isomeren. Die beiden Isomeren von **6aP** sind chromatographisch trennbar, was

in 3.2.1. partiell und in 3.2.2. komplett erreicht wurde. Als drittes Produkt in 3.2.1. wurde das Pyrrolidon *E-7a* isoliert, dessen *E-Z*-Zuordnung bei zunächst fehlendem Isomeren nicht durch  $^1\text{H-NMR}$  möglich war und auf anderem Wege ermittelt wurde (s. u.). Auf jeden Fall entsteht das Pyrrolidon durch basenkatalysierte (*N*-Deprotonierung) Cyclisierung von einem der beiden **6aP**. Offensichtlich cyclisiert dabei eines der beiden Isomeren schneller als das andere. Diese Cyclisierung muß zunächst immer zu einem *N*-acylierten Pyrrolidon (analog **8** und **11**) führen, welches jedoch durch das bei der Cyclisierung entstehende Ethoxid-Ion entacyliert wird, wie von anderen *N*-Acylpyrrolidonen bekannt ist [8].

Der Ausgangsstoff **3** für unsere Synthesen wird aus **1** und **2** hergestellt. Insofern zeigt 3.2.2. in Tabelle 1 eine Synthese-Vereinfachung, bei der man von **1** ausgeht (Methode A nach Zimmer et al. [7] aber mit halbierten Mengen) und **3P** gar nicht erst isoliert sondern direkt weiter umsetzt („Eintopf-Verfahren“) wie in 3.2.1. Die bei Eintopf-Versuchen angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf eingesetztes **2P**, sind also Über-Alles-Ausbeuten. In 3.2.2. entstanden beide **6aP**-Isomeren im nahezu gleichen Verhältnis wie in 3.2.1. Irgendein **7a** wurde hier nicht gefunden, vielleicht auf Grund der kürzeren Reaktionszeit.

Bei einer Wiederholung (3.2.2.1., nicht in Tabelle 1) von 3.2.2. wurde auf die chromatographische Produkt-Trennung verzichtet und versucht, die verschiedenen Cyclisierungs-Geschwindigkeiten auszunützen. Tatsächlich war eine saubere fraktionierende Cyclisierung möglich. Aus 5.94 mmol Gemisch wurden in THF mit überschüssigem NaH bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden 4.34 mmol *E-7a* (73% bezogen auf das **6aP**-Gemisch) gebildet und durch Absaugen isoliert, wonach in der Mutterlauge kein *E-6aP* mehr zu entdecken war. Anschließendes Sieden (0.5 Stunden) der Mutterlauge ergab 1.06 mmol *Z-7a* (18%, entsprechend einem Isomeren-Verhältnis von 4.1 : 1), wiederum durch Absaugen. *E-7a* war mit dem in 3.2.1. erhaltenen Pyrrolidon identisch und sein Schmelzpunkt stimmte mit dem früher [5] ohne Konfigurationsabsicherung angegebenen überein. Sicherlich drückt die Phenylgruppe in *E-6aP* die Seitenkette und damit auch die Amidgruppe näher an das Ester-Carbonyl heran. Es

Tabelle 1: Synthese der Ester 6 und der Pyrrolidone 7 und 8 aus 3 bzw. dessen Vorstufe

	Reagentien (mmol) und/oder Solvens (g)	Reaktion Dauer, Temperatur	Ausbeute <sup>a</sup> an Produkten
3.2.1.	5 <b>3P</b> , 5 NaH, 5 <b>5a</b> , 15 g THF	2 d, Raumtemp.	(58%) <i>E</i> - <b>6aP</b> (13%) <i>Z</i> - <b>6aP</b> 5% <i>E</i> - <b>7a</b>
3.2.2. <sup>b</sup>	10 <b>2P</b> , 30 <b>1</b> , 10 NaH, 10 <b>5a</b> , 30 g THF	18 h, Raumtemperatur	47% <i>E</i> - <b>6aP</b> 11% <i>Z</i> - <b>6aP</b>
3.2.3. <sup>b</sup>	10 <b>2A</b> , 30 <b>1</b> , 10 NaH, 10 <b>5a</b> , 30 g THF	18 h, Raumtemperatur	(65%) <i>E</i> - <b>6aA</b> (11%) <i>Z</i> - <b>6aA</b>
3.2.4.	10 <b>3P</b> , 10 NaH, 10 <b>5b</b> , 30 g THF	20 d, Raumtemperatur	17% <i>E</i> - <b>7b</b> 19% <i>Z</i> - <b>7b</b>
3.2.5.	5 <b>3P</b> , 5 NaH, —, 10 g <b>5c</b>	3 d, Raumtemperatur	68% <b>7c</b>
3.2.6.	2 <b>3P</b> , 5 NaH, —, 5 g <b>5c</b> + 5 g EtOH	3 d, Raumtemperatur	78% <b>7a</b>
3.2.7.	5 <b>3N</b> , 5 NaH, —, 10 g <b>5c</b>	20 h, Siedetemperatur	81% <b>8</b>
3.2.8.	5 <b>3N</b> , 5 NaH, —, 5 g <b>5c</b> + 5 g EtOH	20 h, Siedetemperatur	52% <b>6cN</b>

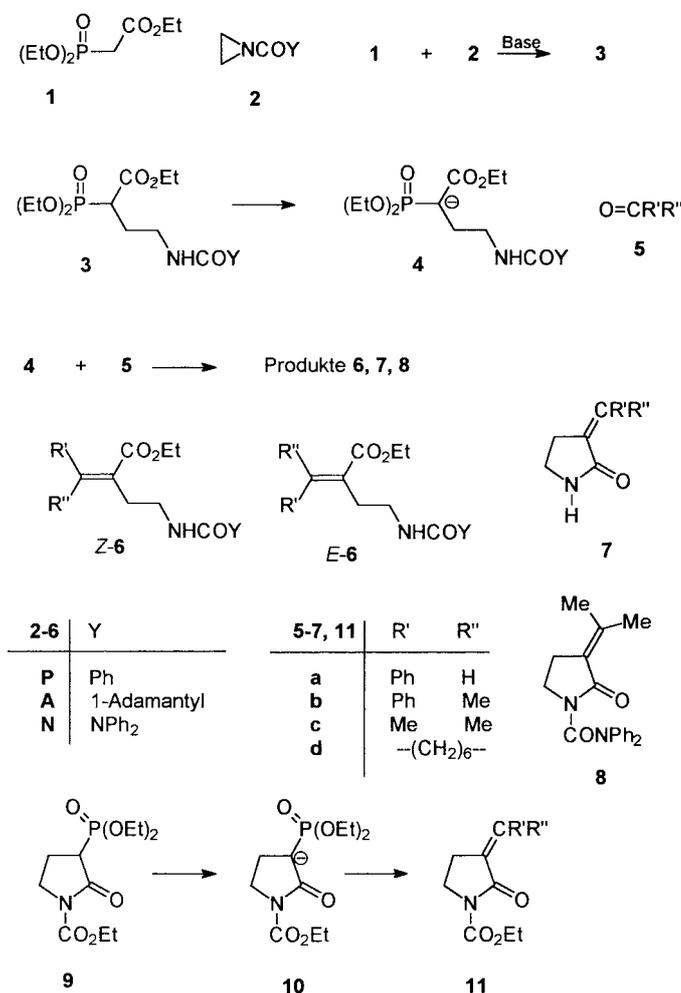
<sup>a</sup> Ausbeuten in Klammern stammen von <sup>1</sup>H-NMR-Analysen. <sup>b</sup> Synthese ausgehend von den Vorstufen (**1** und **2A,P**) von **3P,A** durchgeführt als Eintopfreaktion. Die Ausbeuten sind auf **2A,P** bezogen.

könnte aber auch der zweite Schritt der Reaktion *Z*-**6aP** → *Z*-**7a**, die unter Einebnung verlaufende Eliminierung von Ethoxid-Ion, für den Geschwindigkeitsunterschied wesentlich sein. *cis*-Stellung von Ph und CO<sub>2</sub>Et destabilisiert Produkt und Übergangszustand.

Die beiden isomeren **6aA** (3.2.3.) wurden nach dem Eintopf-Verfahren in hoher Gesamtausbeute erhalten bei einem *E*:*Z*-Verhältnis von 5.9 gegenüber *E*:*Z* = 4.5 in 3.2.1. und *E*:*Z* = 4.3 in 3.2.2.. Die hohe Gesamtausbeute geht wohl auf den Schritt **1** → **3aA** zurück [5]. Das *E*:*Z*-Ver-

hältnis in der Wittig-Horner-Reaktion [7] beruht auf der Reversibilität des ersten Schrittes (der Aldol-Kondensation von **4** mit **5**) und auf sterischen Faktoren in der für den zweiten Schritt notwendigen Konformation des anionischen Aldolates, in der O<sup>-</sup> und O=P(OEt)<sub>2</sub> ekliptisch stehen müssen. Wie bereits bei den Nitrilen (Produkt-Verhältnis *E*:*Z* ca. 2:1) dargelegt, ist die (bevorzugte) Bildung des *E*-Isomeren erklärbar mit einer Wasserstoffbrücke im Aldolat (siehe analoge Nitril-Formeln unten im Schema von [1]). Nur dann ist die intramolekulare Ab-

### Schema 1



stoßung des Phenylrestes durch CN bzw. CO<sub>2</sub>Et größer ist als die durch CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCOY. Das bei den Estern vergrößerte Verhältnis ist angesichts des verschiedenen Raumbedarfs von CN und CO<sub>2</sub>Et direkt zu erwarten. Der *E*:*Z*-Unterschied zwischen **6aP** und **6aA** wird auf dieser Basis ebenfalls verständlich, da die Stärke einer solchen Bindung mit der Partialladung des N zunehmen muß. Zweifellos ist die Amid-Mesomerie und damit die positive Partialladung bei **6aP** gegenüber **6aA** vermindert durch die Konjugation innerhalb der Benzoylgruppe von **6aP**.

Es ist bekannt [9], daß Wittig-Horner-Kondensationen mit Ketonen weit schlechter verlaufen als mit Aldehyden (sterischer Effekt). Bei der Umsetzung (3.2.4.) von **3P** mit Acetophenon **5b** wurden trotz sehr langer Reaktionszeit nur kleine Ausbeuten erzielt, wobei die erwarteten beiden **6bP** komplett zu *E*-**7b** und *Z*-**7b** cyclisierten. Ob die vollständige Cyclisierung ausschließlich eine Folge der langen Reaktionszeit ist, muß offen bleiben. In beiden **6bP** wird ja die Seitenkette durch R' oder R'' zur Estergruppe hin gedrückt.

Selbst mit dem kleinsten und damit reaktionsfähigsten Keton (Aceton **5c**) wurde nach nur 3 Tagen ausschließlich cyclisiertes Produkt gefunden (**7c**, Tabelle 1, 3.2.5.). Bei Verwendung von **5c** einfach als Lösungsmittel war die Ausbeute an **7c** erstaunlich hoch, vielleicht nicht nur durch den Einfluß der Keton-Konzentration. Auch die weitere Ausbeute-Erhöhung an **7c** in Vers. 6 bei Verwendung von Aceton-Ethanol-Gemisch könnte nämlich auf einen günstigen Einfluß der Lösungsmittel-Polarität hindeuten.

Es ist von anderen Pyrrolidonen bekannt [8], daß ein *N,N*-Diphenylcarbamoylrest am N ziemlich widerstandsfähig gegenüber Angriff durch Alkoholat ist. Tatsächlich wurde so aus **3N** ein nicht entacyliertes Pyrrolidon (**8**) durch Reaktion in siedendem **5c** mit sehr guter Ausbeute erhalten (3.2.7.).

Ersetzt man in 3.2.7. die Hälfte des Acetons durch Ethanol (3.2.8.), erhält man **6cN** in brauchbarer Ausbeute. Bekanntlich kann der Übergang von einem polaren aber aprotischen zu einem protischen Lösungsmittel die Basizität von Anionen mit gut lokalisierter Ladung stark vermindern (Stabilisierung von RO<sup>-</sup> durch Wasserstoffbrücken). Offenbar gilt das auch für das im zweiten Schritt der Wittig-Horner-Reaktion eliminierte (EtO)<sub>2</sub>PO<sub>2</sub><sup>-</sup>, womit dieses weniger fähig ist zur N-Deprotonierung von **6cN**. Da in 3.2.6 die Cyclisierung nicht unterblieb, müssen aber in 3.2.8. noch andere Faktoren hinzukommen, zumindest ist eine Verlangsamung der Cyclisierung durch das sperrige NPh<sub>2</sub> zu erwarten [8].

Im Phosphonopyrrolidon **9** ist der Pyrrolidonring schon vorgebildet, so daß keine acyclischen Produkte zu erwarten sind. Umsetzung mit **5a** (Tabelle 2, 3.2.9.) lieferte dementsprechend quantitativ *E*-**11a**. Mit dem Keton **5b** (3.2.10.) war die Ausbeute am entsprechenden *E*-**11b** deutlich geringer, zumal die kristalline Verbindung schon gegen Luftfeuchtigkeit empfindlich war. Als nach einigen Tagen eine Elementaranalyse durchgeführt werden sollte,

war das zunächst erhaltene Produkt schon deutlich zu *E*-**7b** zersetzt. Die Reaktion von **9** mit Cycloheptanon **5d** (3.2.11.) brachte trotz erhöhter Temperatur auch nur eine kleine Ausbeute an **11d**. Dagegen wurde **7c** in überschüssigem Aceton (3.2.12.) mit noch besserer Ausbeute erhalten als in Tabelle 1 angegeben. Anders als bei den Versuchen von Tabelle 1 steht hier kein Ethanolat für eine Entacylierung des Pyrrolidons zur Verfügung. Das zunächst entstehende **11c** muß daher durch das Aceton-Anion entacyliert werden, das im thermodynamischen Gleichgewicht mit dem Diethylphosphat-Ion steht.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Allgemeine Angaben

Zu THF, NaH, IR und <sup>1</sup>H-NMR siehe Lit. [1]. Zufriedenstellende Mikroanalysen (C, H, N) wurden für alle Produkte erhalten, ausgenommen das zersetzliche *E*-**11b**. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel Merck, 0.067–0.2 mm oder 0.2–0.5 mm (bei Angabe „grob“ im Zusammenhang mit Chromatographie) verwendet. Die Ausgangsstoffe sind früher beschrieben [7]. *E*-**7a** ist bekannt [5], allerdings ohne IR und <sup>1</sup>H-NMR.

#### 3.2. Allgemeines Verfahren für die Versuche in Tabellen 1 und 2.

Mengenangaben, Lösungsmittel, Reaktionsbedingungen und andere Details sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen. Die Lösung von **3** wurde mit NaH bis zum Ende der Gas-Entwicklung gerührt, die Carbonyl-Komponente **5** zugegeben und weitere 5 min gerührt.

Nach der angegebenen Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit Wasser gewaschen und wieder eingedampft. Im Normalfall folgte eine Chromatographie, wobei die Säulen-Dimensionen (in cm) und andere Details bei jedem Versuch genannt werden.

Beim „Eintopf-Verfahren“ wurde zunächst **1** mit 10 mmol NaH und **2** in 10 g THF umgesetzt [7], dann weitere 20 g THF und weitere 20 mmol NaH und danach **5** zugesetzt. Vor dem Entfernen des THF im Rotationsverdampfer wurde vom gallertigen Bodensatz abdekantiert.

##### 3.2.1. 4-Benzamido-2-benzylidenbuttersäureethylester

Chromatographie (3 × 15, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 9:1) entfernte etwas Benzaldehyd, brachte dann 680 mg *E*-**6aP** und 335 mg einer Mischung bestehend (<sup>1</sup>H-NMR) aus 260 mg *E*-**6aP** (zusammen 940 mg = 58%) und 75 mg *Z*-**6aP**. Es folgten 142 mg *Z*-**6aP** (zusammen 217 mg = 13%). Elution mit Ethylacetat ergab 41 mg (5%) *E*-**7a** (Charakterisierung in 3.2.2.1.)

*E*-**6aP**: Schmp. 73–74 °C; IR (KBr): 3240, 1703, 1631, 1544 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.35 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 2.87 (t, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 6.6 Hz), 3.68 (m<sub>c</sub>, nahezu q, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.29 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.0 Hz), 7.21–7.48 (m, 9H, NH + C=CPh + m-H von CPh + p-H von CPh), 7.74 (m<sub>c</sub>, 2H, o-H von CPh), 7.82 (s, 1H, C=CH).

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (323.4)

*Z*-**6aP**: Öl; IR (Film): 3340, 1710, 1639, 1535 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.10 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 2.73 (t, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 6.8 Hz), 3.70 (m<sub>c</sub>, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.15 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 6.80 (s, 1H, C=CH), 6.95 (s br, 1H, NH), 7.29 (s, 5H, C=CPh), 7.30–7.50 (m, 3H, m-H und p-H von CPh), 7.76 (m<sub>c</sub>, 2H, o-H von CPh); NOE (6.80 → 2.73) bestätigt die *Z*-Konfiguration.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (323.4)

##### 3.2.2. 4-Benzamido-2-benzylidenbuttersäureethylester

Chromatographie („grob“, 3 × 60, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 9:1) entfernte zunächst **5a** und Zimtsäureethylester. Danach wurden 665 mg *E*-**6aP** eluiert und 1.211 g *E*-*Z*-Gemisch, dessen erneute Chromatographie (3 × 30, Ethylacetat) 855 mg (zusammen 1.515 g = 47%) *E*-**6aP** und 355 mg (11%) *Z*-**6aP**.

Tabelle 2: Synthese der Pyrrolidone **7** und **11** aus Phosphonopyrrolidon **9**

Nr.	Reagentien (mmol) und Solvens (g)	Reaktion Dauer, Temperatur	Ausbeute an Produkten
3.2.9.	5 <b>9</b> , 5 NaH, 5 <b>5a</b> , 15 g THF	1 h, Raumtemperatur	99% <i>E</i> - <b>11a</b>
3.2.10.	5 <b>9</b> , 5 NaH, 5 <b>5b</b> , 15 g THF	21 d, Raumtemperatur	11% <i>E</i> - <b>11b</b> *
3.2.11.	5 <b>9</b> , 5 NaH, 5 <b>5d</b> , 15 g THF	3 d, Siedetemperatur	10% <b>11d</b>
3.2.12.	3 <b>9</b> , 3 NaH, –, 10 g <b>5c</b>	18 h, Raumtemperatur	87% <b>7c</b>

\* Hydrolysiert zu *E*-**7b** bereits an der Luft; Identifizierung nur durch <sup>1</sup>H-NMR.

### 3.2.2.1. 3-Benzyliden-2-pyrrolidon durch fraktionierende Cyclisierung eines *E-Z*-Gemisches von **6aP**.

Das bei einer Wiederholung von 3.2.2. erhaltene Produkt-Gemisch (1.92 g = 5.94 mmol) wurde in 36 g THF gelöst. Unter Rühren wurden 12 mmol (Überschuß) NaH zugegeben. Nach 3 h kräftigen Rührens wurden die festen Bestandteile unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt und mit wenig hydroxyloffreiem THF ausgewaschen. 30 min Erhitzen der Mutterlauge zum Sieden ergab wenig weitere Fällung, die genauso abgesaugt und nach Vereinigung mit der Hauptmenge in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O geschüttelt wurde. Eindampfen der (getrockneten) organischen Phase ergab 752 mg (73% bezogen auf das *E-Z*-Gemisch **6aP**) *E-7a*. Die oben erhaltene, *E-7a*-freie (DC) Mutterlauge wurde eingedampft. Der in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommene Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und wieder eingedampft. Aus Cyclohexan/Aceton wurden durch partielles Eindunsten 183 mg (18% bezogen auf das *E-Z*-Gemisch **6aP**) *Z-7a* erhalten.

*E-7a*: Schmp. (nach Umkrist. aus EtOH) 174–175 °C (Lit. [3] 174–175 °C); IR (KBr): 3205, 1704, 1650 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 3.15 (dt, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 2.8/6.4 Hz), 3.56 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 6.4 Hz), 7.29–7.52 (m, 6H, C=CH + Ph, darin s bei 7.36 für C=CH), 7.05 (s br, 1H, NH).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.2)

*Z-7a*: Schmp. 126–128 °C; IR (KBr): 3210, 1680, 1644 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 3.00 (m<sub>c</sub>, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.46 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 6.5 Hz), 6.58 (s br, 1H, NH), 6.74 (s, 1H, C=CH), 7.25–7.46 (m, 5H, Ph).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO (173.2)

### 3.2.3. 4-*N*-(1-Adamantylcarbonyl)amino-2-benzylidenbuttersäureethylester

Chromatographie („grob“ 3 × 60, Ethylacetat) lieferte zuerst **5a** und Zimtsäureethylester, danach 2.025 g *E-6aA* und 605 mg einer Mischung aus (<sup>1</sup>H-NMR) 450 mg (zusammen 2.475 g = 65% bezogen auf **2A**) *E-6aA* und 155 mg *Z-6aA*. Schließlich wurden 250 mg (zusammen 405 mg = 11% bezogen auf **2A**) *Z-6aA* eluiert.

*E-6aA*: Schmp. (Ethanol) 121–123 °C; IR (KBr) 3365, 1698, 1639, 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.33 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 1.68 (m<sub>c</sub>, 6H, 3 CH<sub>2</sub> von Adamantyl), 1.75 (m<sub>c</sub>, 6H, 3 CH<sub>2</sub> von Adamantyl), 2.00 (m<sub>c</sub>, 3H, 3 CH von Adamantyl), 2.78 (t, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 6.6 Hz), 3.47 (m<sub>c</sub>, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.29 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 6.16 (t br, 1H, NH, J = 6.0 Hz), 7.26–7.43 (m, 5H, Ph), 7.79 (s, 1H, C=CH).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (381.5)

*Z-6aA*: Schmp. 114 °C; IR (KBr): 3380, 1706, 1642, 1527 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.11 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 1.69 (m<sub>c</sub>, 6H, 3 CH<sub>2</sub> von Adamantyl), 1.84 (m<sub>c</sub>, 6H, 3 CH<sub>2</sub> von Adamantyl), 2.02 (m<sub>c</sub>, 3H, 3 CH von Adamantyl), 2.60 (Dt, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 1.5/6.0 Hz), 3.46 (q, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 6.0 Hz), 4.16 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 6.09 (t br, 1H, NH, J = 6.0 Hz), 6.70 (s, 1H, C=CH), 7.20–7.33 (m, 5H, Ph).

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> (381.5)

### 3.2.4. 3-(*α*-Methylbenzyliden)-2-pyrrolidon

Chromatographie (3 × 15, Ethylacetat) ergab zuerst **5b**, dann 318 mg (17%) *E-7b* und 354 mg (19%) *Z-7b*.

*E-7b*: Schmp. 140–142 °C; IR (KBr): 3205, 1667, 1632 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.56 (t, 3H, Me, J = 2.1 Hz), 2.71 (m<sub>c</sub>, 2H, NCCH<sub>2</sub>); 3.29 (m<sub>c</sub>, nahe zu t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.33 (s br, 1H, NH), 7.21–7.42 (m, 5H, Ph).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187.2)

*Z-7b*: Schmp. 190–192 °C; IR (KBr): 3200, 1698, 1682, 1651 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.09 (t, 3H, Me, J = 1.4 Hz), 2.90 (m<sub>c</sub>, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.39 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 6.8 Hz), 6.48 (s br, 1H, NH), 7.21–7.36 (m, 5H, Ph).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO (187.2)

### 3.2.5. 3-Isopropyliden-2-pyrrolidon

Ohne Chromatographie. Umkristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan/Aceton ergab 424 mg (68%) **7c**.

**7c**: Schmp. 93–95 °C; IR (KBr): 3205, 1690, 1655 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.78 (s, 3H, Me *trans* zu CO), 2.22 (t, 3H, Me *cis* zu CO, J = 2.0 Hz), 2.70 (m<sub>c</sub>, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.38 (m<sub>c</sub>, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.48 (s br, 1H, NH).

C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO (125.2)

### 3.2.6. 3-Isopropyliden-2-pyrrolidon

Durch Aufarbeitung analog 3.2.5 wurden 486 mg (78%) **7c** erhalten.

### 3.2.7. 1-Diphenylcarbamoyl-3-isopropyliden-2-pyrrolidon

Ohne Chromatographie. Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol ergab 1.29 g (81%) **8**.

**8**: Schmp. 162 °C; IR (KBr): 1715, 1670, 1598, 1492 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.74 (s, 3H, Me *trans* zu CO), 2.03 (t, 3H, Me *cis* zu CO, J = 2.0 Hz), 2.59 (m<sub>c</sub>, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.74 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 7.4 Hz), 7.13–7.35 (m, 10H, 2 Ph).

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (320.4)

### 3.2.8. 4-(Diphenylcarbamoylamino)-2-isopropylidenbuttersäureethylester

Ohne Chromatographie. Umkristallisieren des Rückstandes aus Cyclohexan/Aceton ergab 951 mg (52%) **6cN**.

**6cN**: Schmp. 83 °C; IR (KBr): 3320, 1704, 1649, 1517 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.15 (t, 3H, OMe, J = 7.1 Hz), 1.84 (s, 3H, Me *trans* zu CO), 1.98 (s, 3H, Me *cis* zu CO), 2.53 (t, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 7.3 Hz), 3.33 (m<sub>c</sub>, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.16 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 4.84 (s br, 1H, NH), 7.30 (s br, 10H, 2 Ph).

### 3.2.9. *E-1*-Ethoxycarbonyl-3-benzyliden-2-pyrrolidon

Ohne Chromatographie. Umkristallisieren des Rückstandes aus Ethanol ergab 1.21 g (99%) *E-11a*.

*E-11a*: Schmp. 149 °C; IR (KBr): 1775, 1685, 1646, 1500, 1498 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.36 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 3.05 (dt, 2H, NCCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J = 2.8 Hz), 3.90 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 7.0 Hz), 4.36 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz), 7.36 (s br, 1H, C=CH), 7.39 (s br, 5H, Ph).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (245.2)

### 3.2.10. *E-1*-Ethoxycarbonyl-3-(*α*-methylbenzyliden)-2-pyrrolidon

Chromatographie (3 × 15, Ethylacetat) brachte **5b** und dann 142 mg (11%) *E-11b* als sehr hydrolyseempfindliche Verbindung (Hydrolyse zu *E-7b*). Schmp., IR-Spektrum und Elementaranalyse konnten deshalb nicht durchgeführt werden.

*E-11b*: <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz): δ = 1.36 (t, 3H, OMe, J = 7.0 Hz), 2.58 (s, 3H, C=Me), 2.72–2.84 (m, 2H, NCCH<sub>2</sub>), 3.66 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 7.0 Hz), 4.35 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.0 Hz), 7.2–7.4 (m, 5H, Ph).

### 3.2.11. 1-Ethoxycarbonyl-3-cyclopentyliden-2-pyrrolidon

Chromatographie (3 × 15, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat 9:1) ergab **5d** und dann 124 mg (10%) **11d**.

**11d**: Öl; IR (Film): 1775, 1721, 1650, 1531 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.35 (t, 3H, Me, J = 7.1 Hz), 1.58 (m<sub>c</sub>, 8H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-), 2.32 (m<sub>c</sub>, 2H, 1 mal C=C-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t, 2H, NCCH<sub>2</sub>, J = 7.5 Hz), 3.07 (m<sub>c</sub>, 2H, 1 mal C=C-CH<sub>2</sub>), 3.75 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, J = 7.5 Hz), 4.35 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>, J = 7.1 Hz).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

### 3.2.12. 3-Isopropyliden-2-pyrrolidon

Ohne Chromatographie. Umkristallisieren des Eindampfrückstandes aus EtOH ergab 324 mg (87%) **7c**.

Wir danken für die Förderung dieser Arbeit durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie.

### Literatur

- 1 Stamm, H.; Baumann, T.: Pharmazie **52**, 441 (1997)
- 2 Tanaka, K.; Yoda, H.; Kaji, A.: Synthesis **84** (1985)
- 3 „Geöffnete Ylidenpyrrolidone“: Balsamo, A.; Crotti, P.; Lapucci, A.; Macchia, F.; Cuttica, A.; Passerini, N.: J. Med. Chem. **24**, 525 (1981)
- 4 Heine, H. W.; Lowrie, G. B.; Irving, K. C.: J. Org. Chem. **35**, 444 (1970)
- 5 Zimmer, H.; Armbruster, D.; Traut, L. J.: J. Heterocycl. Chem. **2**, 171 (1965)
- 6 Seidel, M. C.; Cook, R. S.: J. Heterocycl. Chem. **3**, 311 (1966)
- 7 Baumann, T.; Buchholz, B.; Stamm, H.: Synthesis **44** (1995)
- 8 Stamm, H.; Schneider, L.: Chem. Ber. **108**, 500 (1975)
- 9 Wadsworth, W. S., Jr.: Org. Reactions **25**, 73 (1977)

Eingegangen am 4. Mai 1999  
Angenommen am 15. Juni 1999

Prof. Dr. H. Stamm  
Tannenweg 26  
D-69190 Walldorf