

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 207/27
C 07 D 405/02
C 07 D 409/02



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

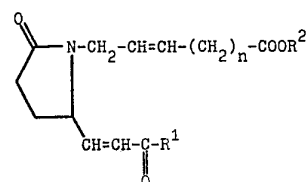
623 809

②① Gesuchsnummer:	8099/76	⑦③ Inhaber:	Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)
②② Anmeldungsdatum:	24.06.1976		
③① Priorität(en):	27.06.1975 DE 2528664	⑦② Erfinder:	Dr. Wilhelm Bartmann, Neuenhain/Taunus (DE) Dr. Rudolf Kunstmann, Breckenheim/Taunus (DE) Dr. Ulrich Lerch, Hofheim/Taunus (DE) Dr. Bernward Schölkens, Kelkheim/Taunus (DE)
②④ Patent erteilt:	30.06.1981		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	30.06.1981	⑦④ Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

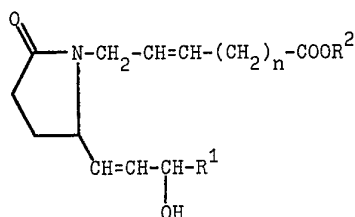
⑤④ Verfahren zur Herstellung von Pyrrolidonen.

⑤⑦ Neue Pyrrolidone der Formel I werden durch Reduktion einer entsprechenden Ketocarbonylverbindung der Formel XXVIII hergestellt. Die Symbole der Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel I zeichnen sich einerseits durch spasmogene andererseits durch spasmolytische z.B. durch bronchodilatorische sowie blutdrucksenkende, magensaftsekretionshemmende und abortive Eigenschaften aus. Sie können daher als Arzneimittel verwendet werden.



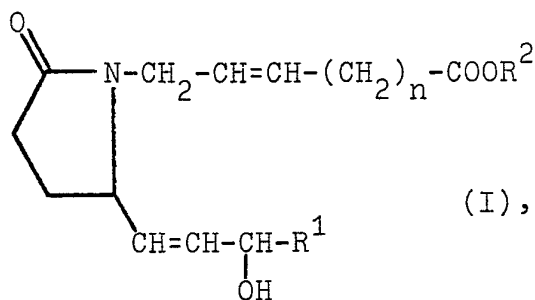
(XXVIII),



(I)

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrrolidonen der Formel I



in welcher

R¹ einen geraden, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche substituiert sein können durch

a) einen geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen;

b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, einen gegebenenfalls halogensubstituierten Phenoxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann;

c) einen Furyloxy-, Thienyloxy- oder Benzoyloxyrest, welche ihrerseits im Kern durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können;

d) eine Trifluormethyl- oder Pentafluoräthylgruppe;

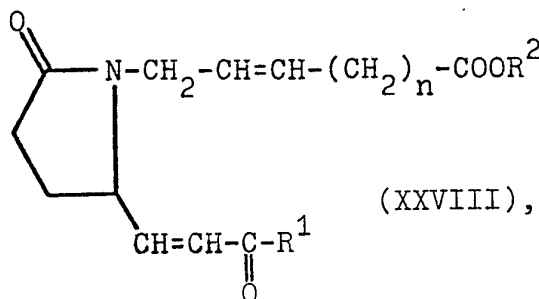
e) einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;

f) einen Phenyl-, Thienyl- oder Furylrest, welche ihrerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können;

R² Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen; und

n die Zahl 2, 3 oder 4

bedeuten, sowie von physiologisch verträglichen Metall- oder Aminsäuren der Säuren der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel XXVIII



worin R¹, R² und n die zur Formel I genannte Bedeutung haben, das Ketoncarbonyl reduziert und die Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsäure überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, in der R² Wasserstoff bedeutet, entsprechend verestert.

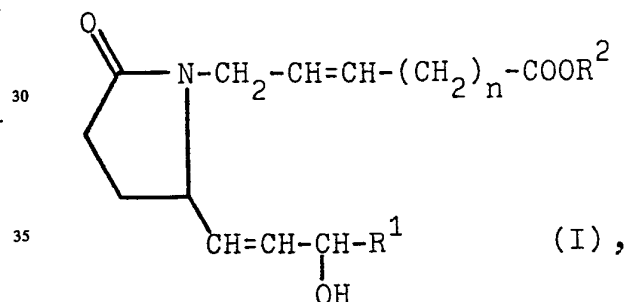
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel I, in der -COOR² für die Estergruppe steht, in die entsprechende Säure überführt.

5

Prostaglandine sind eine Gruppe von Naturstoffen, die aus verschiedenen Tiergeweben isoliert wurden. In Säugern sind sie für eine Vielzahl von physiologischen Wirkungen verantwortlich. Die natürlichen Prostaglandine besitzen ein Kohlenstoffgerüst von im allgemeinen 20 Kohlenstoffatomen und unterscheiden sich vornehmlich durch den Mehr- oder Mindergehalt von Hydroxylgruppen bzw. Doppelbindungen im Cyclopentanring [bezüglich der Struktur und Wirkung von Prostaglandinen siehe unter anderem M.F. Cuthbert «The Prostaglandins, Pharmacological and Therapeutic Advances», William Heinemann Medical Books Ltd., London (1973)].

Die Synthesen von nicht natürlich vorkommenden Analoga von Prostaglandinen, in denen die Vielzahl der pharmakologischen Wirkungen der natürlichen Prostaglandine differenziert sind, gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer, den Prostaglandinen analoger Pyrrolidone der Formel I



in welcher

R¹ einen geraden, verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen oder einen cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche substituiert sein können durch

a) einen geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen;

b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, einen gegebenenfalls halogensubstituierten Phenoxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann;

c) einen Furyloxy-, Thienyloxy- oder Benzoyloxyrest, welche ihrerseits im Kern durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können;

d) eine Trifluormethyl- oder Pentafluoräthylgruppe;

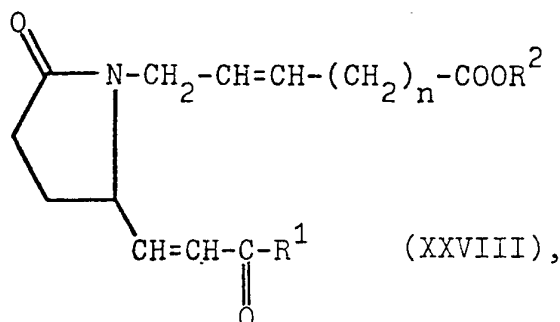
e) einen Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;

f) einen Phenyl-, Thienyl- oder Furylrest, welche ihrerseits durch eine gegebenenfalls halogensubstituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können;

R² Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen araliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen; und

n die Zahl 2, 3 oder 4 bedeuten, sowie der physiologisch verträglichen Metall- oder Aminsalze der Säuren der Formel I.

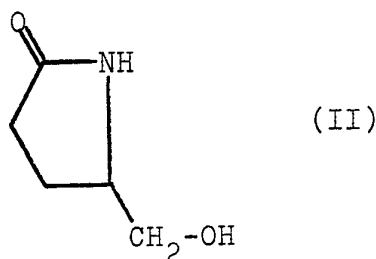
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man in einer Verbindung der Formel XXVIII



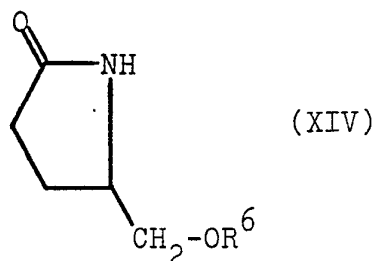
worin R¹, R² und n die zur Formel I genannte Bedeutung haben, das Ketoncarbonyl reduziert und die Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Metall- oder Aminsalt überführt. Die erhaltenen Säuren können in ihre Ester und die Ester in die Säuren übergeführt werden.

Die Verbindungen der Formel XXVIII können hergestellt werden, indem man

b₁) in das Pyrrolidon der Formel II

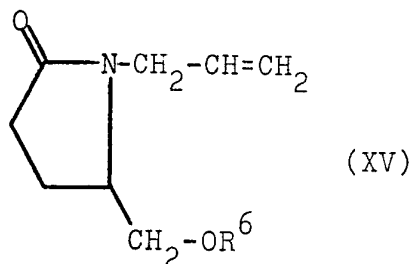


eine unter sauren Bedingungen leicht abspaltbare Alkoholschutzgruppe R⁶ einführt, wobei man die Verbindung der Formel XIV



erhält,

b₂) das Pyrrolidon der Formel XIV mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Alkylhalogenid zum Pyrrolidon der Formel XV



umsetzt,

b₃) das so erhaltene Pyrrolidon der Formel XV einer Ozonolyse unterwirft, wobei ein Aldehyd der Formel XVI

5

10 entsteht,

b₄) den erhaltenen Aldehyd der Formel XVI mit einem Ylid der Formel XVII

$$(R^7)_3P=CH(CH_2)_nCOOMe \quad (XVII),$$

15

worin n die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, R⁷ gleiche oder verschiedene, geradkettige (C₁-C₄)-Alkylreste oder Phenylreste und Me ein Alkalimetallatom bedeutet, zu einer Verbindung der Formel XVIII

20

25

(XVIII)

30

umsetzt und daraus die entsprechende Säure der Formel XIX

35

40

(XIX)

freisetzt, wobei in den Formeln XVIII und XIX n die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, oder

45

b₄') das geschützte Pyrrolidon der Formel XIV mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das entstehende Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII

$$Y-CH_2-CH=CH-(CH_2)_n-COOR^2 \quad (XII),$$

50

worin R² Wasserstoff bedeutet, umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XIX entsteht,

55

b₅) die erhaltene Verbindung der Formel XIX in den entsprechenden Ester der Formel XX

60

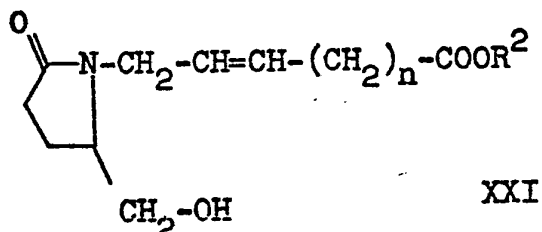
65

(XX),

worin R² und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, überführt, oder

b_{5'}) das geschützte Pyrrolidon der Formel XIV mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das entstehende Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII umsetzt, wobei direkt eine Verbindung der Formel XX entsteht,

b₆) die Schutzgruppe R⁶ in der erhaltenen Verbindung der Formel XX unter sauren Bedingungen abspaltet, wobei ein Alkohol der Formel XXI

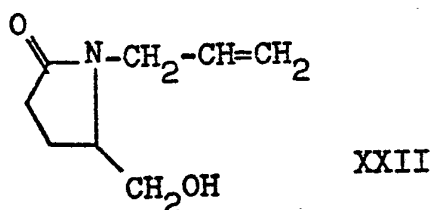


worin R² und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, entsteht, und anschliessend gewünschtenfalls die zugrundeliegende Säure freisetzt, oder

b_{6'}) die Veresterung einer Verbindung der Formel XIX sowie die Abspaltung der Schutzgruppe R⁶ in einem Schritt durchführt, oder

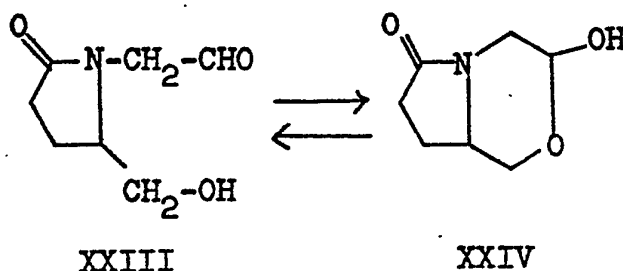
b_{6''}) das Pyrrolidon der Formel II am Stickstoff mit einer Base deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII direkt zu einer Verbindung der Formel XXI umsetzt, oder

b₆₁) das Pyrrolidon der Formel II am Stickstoff mit einer Base deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Allylhalogenid umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XXII



entsteht,

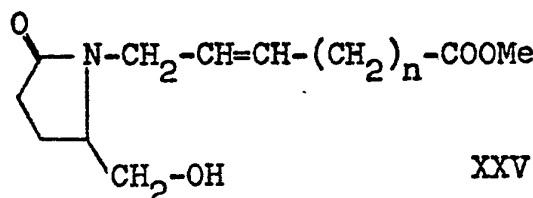
b₆₂) die so erhaltene Verbindung der Formel XXIII einer Ozonolyse unterwirft, wobei eine Verbindung der Formel XXIII, die auch in der tautomeren ringgeschlossenen Form XXIV vorliegen kann,



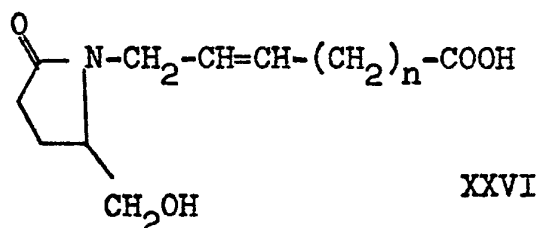
resultiert, oder

b_{62'}) aus einer Verbindung der Formel XVI die Schutzgruppe R⁶ abspaltet, wobei ebenfalls die Verbindung der Formel XXIII (oder XXIV) entsteht,

b₆₃) die Verbindung der Formel XXIII (oder XXIV) mit einem Ylid der Formel XVII umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XXV



entsteht, und daraus die zugrundeliegende Säure der Formel XXVI

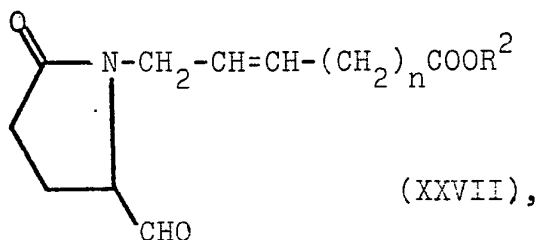


freisetzt und diese gewünschtenfalls in einen Ester der Formel XXI überführt, wobei in Verbindungen der Formeln XXV und XXVI n die zur Formel I angegebene Bedeutung hat, oder

b_{63'}) das Pyrrolidon der Formel II mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII, worin R² Wasserstoff bedeutet, umsetzt, oder

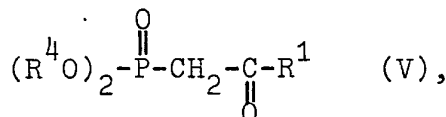
b_{63''}) aus einer Verbindung der Formel XIX die Schutzgruppe R⁶ abspaltet, wobei eine Verbindung der Formel XXVII entsteht,

b₇) den erhaltenen Alkohol der Formel XXI oxydiert, wobei ein Aldehyd der Formel XXVII

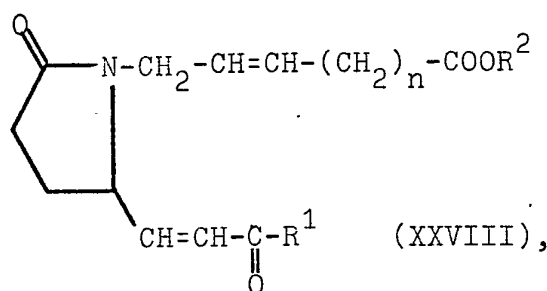


worin R² und n die zur Formel I angegebene Bedeutung haben, erhalten wird, und gewünschtenfalls daraus die zugrundeliegende Säure der Formel XXVII (R² = H) freisetzt,

b₈) den erhaltenen Aldehyd der Formel XXVII mit einem Phosphonat der Formel V

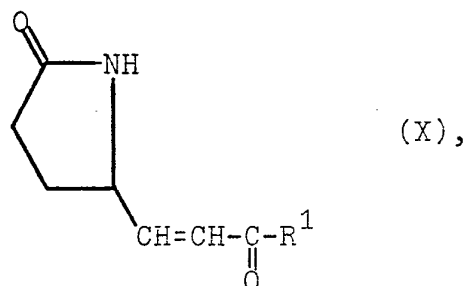


umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XXVIII



worin R¹, R² und n die zur Formel I genannte Bedeutung haben, entsteht, oder

b_{8'}) eine Verbindung der Formel X



mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII direkt zu einer Verbindung der Formel XXVIII umsetzt,

b₇₁) eine Verbindung der Formel XXVI oxydiert, wobei ein Aldehyd der Formel XXVII, worin R² Wasserstoff bedeutet, entsteht und diesen gewünschtenfalls in den Ester der Formel XXVII überführt,

b₈₁) einen Aldehyd der Formel XXVII, worin R² Wasserstoff bedeutet, mit einem Phosphonat der Formel V umsetzt, wobei eine Verbindung der Formel XXVIII (R² = H) entsteht und diese gewünschtenfalls in einen Ester der Formel XXVIII überführt, oder

b₈₁') eine Verbindung der Formel X mit einer Base am Stickstoff deprotoniert und das gebildete Anion mit einem Carbonsäurederivat der Formel XII (R² = H) direkt zu einer Verbindung der Formel XXVIII (R² = H) umsetzt.

Unter den genannten Bedeutungen für die Substituenten R¹, R² und n sind die folgenden bevorzugt:

Für R¹: ein gerader oder verzweigter, gesättigter oder ungesättigter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder ein cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche substituiert sein können durch

a) einen geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, Halogenatome, einen gegebenenfalls halogensubstituierten Phenoxyrest oder einen Alkoxyrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein kann,

c) einen Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche ihrerseits durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,

d) eine Trifluormethylgruppe

e) einen Cycloalkylrest mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

f) einen Phenyl- oder Thienylrest, welche ihrerseits durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, Halogenatome oder eine Alkoxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen mono- oder disubstituiert sein können,

für R²: ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Cycloalkylrest mit 5 oder 6 oder ein Aralkylrest mit 7 oder 8 Kohlenstoffatomen.

Insbesondere sind bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

Für R¹: ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, welche substituiert sein können durch:

a) einen geraden oder verzweigten Alkoxy-, Alkylthio-, Alkenyloxy- oder Alkenylthioest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

b) einen Phenoxyrest, der seinerseits durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor, Fluor oder einen gegebenenfalls mit Chlor oder Fluor substituierten Phenoxyrest mono- oder disubstituiert sein kann,

c) einen Thienyloxy- oder Benzyloxyrest, welche im Kern durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor oder Fluor mono- oder disubstituiert sein können,

d) eine Trifluormethylgruppe

e) einen Cycloalkylrest mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

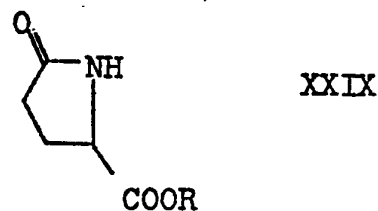
f) einen Phenyl- oder Thienylrest, welche durch eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe, Chlor oder Fluor mono- oder disubstituiert sein können, und

für R²: ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, ein verzweigter Alkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, ein geradkettiger Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, der Cyclopentyl- und Cyclohexyl- sowie der Benzylrest.

n bedeutet vorzugsweise die Zahl 3.

Das für die Herstellung der Verbindungen der Formel XXVIII als Ausgangsmaterial verwandte Hydroxymethylpyrrolidon der Formel II kann nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [J. Amer. Chem. Soc. 74, 851 (1952)].

Dabei geht man so vor, dass man Glutaminsäure in Gegenwart eines Alkohols ROH und eines sauren Katalysators am Rückfluss einige Stunden erhitzt, wobei das 5-Alkoxycarbonyl-pyrrolidon-2 der Formel XXIX resultiert



Für diese Umsetzung eignet sich besonders der Einsatz von konz. Schwefelsäure als Katalysator und n-Butanol als Alkoholkomponente, da sich dabei das Reaktionswasser mittels eines Wasserabscheiders während der Reaktion abtrennen lässt.

Die Überführung von XXIX in II durch katalytische Hydrierung ist ebenfalls in J. Amer. Chem. Soc. 74, 851 (1952) beschrieben. Als Katalysatoren für die Hydrierung können zahlreiche Metalle und Edelmetalle wie z. B. Raney-Nickel, Kupfer-Chromoxid und Rutheniumoxid auf Kohle eingesetzt werden. Die Hydrierungen werden durchweg bei 100–250° C, vorzugsweise bei 140–180° C, und 150–250 atü in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen vorzugsweise Alkohole wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol oder Äther wie Tetrahydrofuran und Dioxan in Frage.

Das oben angegebene Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel XXVIII geht von 5-Hydroxymethylpyrrolidon-2 der Formel II aus. Sie beginnt mit der Einführung der Alkoholschutzgruppe R⁶, wobei Verbindungen der Formel XIV entstehen.

Als Schutzgruppe R⁶ für das Hydroxymethylpyrrolidon kommen in erster Linie solche in Frage, die unter milden Reaktionsbedingungen, beispielsweise durch saure Hydrolyse oder durch Hydrierung, wieder abgespalten sind. Besonders der Allyl-, Benzyl-, tert.-Butyl- und Chlormethylrest sowie Enoläthergruppen erfüllen diese Bedingung [J. Org. Chem. 38 (1973) 3224; Tetrah. Lett. (1972) 107].

Auch kann die Alkoholgruppe durch Acylgruppen geschützt werden, wobei sich die Umsetzung mit Acetanhydrid in Pyridin bei –10 bis +20° C bewährt hat.

Bevorzugt ist die Bildung von Acetalen, die durch Umsetzung des Alkohols der Formel II mit Enoläthern, wie z. B. 2,3-Dihydropyran, Äthylvinyläther oder Methylisopropenyläther, in einem aprotischen Lösungsmittel in Gegenwart einer katalytischen Menge einer starken Säure hergestellt werden können. Als Säuren können Mineralsäuren, wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphoroxchlorid, Lewis-Säuren, wie z. B. Bortrifluorid-Ätherat, oder organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure oder Trifluoressigsäure, eingesetzt werden.

Als Lösungsmittel haben sich aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Pentan oder Benzol, oder Halogenkohlenwasserstoffe, wie z. B. Chloroform, Methylenchlorid,

Nitrile, wie z. B. Acetonitril, oder Äther, wie z. B. Diäthyläther oder Dioxan, bewährt. Die Reaktion wird vorzugsweise bei -10 bis $+60^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Reaktionszeiten können von 1 Stunde bis etwa 24 Stunden betragen. Zur Isolierung der Verbindungen der Formel XIV schüttelt man das Reaktionsgemisch mit einer ausreichenden Menge eines Säurefängers, vorzugsweise mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung, oder versetzt, sofern man wasserfrei arbeiten möchte, z. B. mit Triäthylamin, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und reinigt das Produkt nach Entfernung des Lösungsmittels durch Hochvakuumdestillation oder mittels Säulenchromatographie.

Die anschließende Alkylierung der Pyrrolidone der Formel XIV mit einem Allylhalogenid der Formel XV kann nach üblichen Methoden durchgeführt werden. Man geht dabei so vor, dass man mit einer geeigneten Base, wie z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, Natrium- oder Kaliumamid, Natriumhydrid, Kalium-tert.-butylat, Lithiumdiisopropylamid oder Lithiumcyclohexyl-isopropylamid, den Stickstoff deprotoniert und anschliessend das Alkylierungsmittel, in Substanz oder dem betreffenden Lösungsmittel gelöst, zugibt.

Als Allylhalogenid kommen dabei hauptsächlich Allylchlorid oder Allylbromid in Betracht.

Die Umsetzung der Base mit den Verbindungen der Formel XIV wird wegen der Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Basen und der entstehenden Carbanionen vorteilhaft unter Luft- und Feuchtigkeitsschluss durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aprotische polare Flüssigkeiten in Betracht, die auch bei tiefen Temperaturen noch eine hinreichende Lösungskraft besitzen und unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Gegebenenfalls verwendet man zur Herabsetzung des Erstarrungspunktes Gemische von zwei oder mehreren Lösungsmitteln. Bevorzugt sind z. B. Äther, wie Dimethyläther, Diäthyläther, Diisopropyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Glykoldimethyläther, ferner Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder auch Toluol. Die Reaktionstemperaturen liegen zweckmässig zwischen -30 und $+80^\circ\text{C}$, vorzugsweise zwischen -10 und $+50^\circ\text{C}$, insbesondere zwischen 0°C und Raumtemperatur. Die Umsetzung wird im allgemeinen derart durchgeführt, dass man unter Rühren zu einer tiefgekühlten Lösung der Base in einem der genannten Lösungsmittel eine Lösung des Pyrrolidons der Formel XIV derart zugibt, dass der für die Reaktion gewünschte Temperaturbereich eingehalten wird. Die Vereinigung der Komponenten kann auch in der umgekehrten Reihenfolge stattfinden.

Anschliessend gibt man zu der so erhaltenen tiefgekühlten Lösung das Allylhalogenid wiederum im allgemeinen in der Weise zu, dass der Temperaturbereich der Reaktionsmischung durch die exotherme Reaktion nicht wesentlich überschritten wird.

Nach beendeter Zugabe rührt man im allgemeinen $1/2$ bis 12 Stunden nach und arbeitet dann auf.

Die Aufarbeitung kann beispielsweise so erfolgen, dass man die Reaktionsmischung mit einer bestimmten Menge Wasser versetzt, die organische Phase abtrennt, die wässrige Phase mehrmals mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und die vereinigten organischen Phasen trocknet und eingengt. Der Rückstand kann in wenigen Fällen durch eine Hochvakuumdestillation, in den meisten Fällen jedoch durch Säulenchromatographie, gereinigt werden. Oft fallen die Produkte jedoch bereits so rein an, dass sich eine Reinigung erübrigt.

Die Überführung der Olefine der Formel XV in die Aldehyde der Formel XVI durch Ozonolyse kann analog zu Literaturvorschriften [Chem. Rev. 58, 990 (1958), Tetrah. Lett. 36, 4273 (1966)] in folgender Weise erfolgen.

Die Olefine werden, gegebenenfalls unter Ausschluss von Feuchtigkeit, in einer bestimmten Menge Methanol, dem gegebenenfalls noch ein Halogenkohlenwasserstoff wie z. B. Me-

thylenchlorid beigemischt ist, gelöst. In diese Lösung wird bei Temperaturen zwischen -100 und -50°C , vorzugsweise bei -70°C die äquivalente Menge Ozon eingeleitet. Ein geringer Ozonüberschuss hat auf die Ausbeute keinen Einfluss. Anschliessend verdrängt man das im Überschuss vorhandene Ozon durch ein Inertgas, fügt zur Reduktion der Ozonolyseprodukte Dimethylsulfid zu und rührt jeweils bei -10 , 0 und 20°C etwa eine Stunde nach.

Zur Isolierung der Aldehyde werden die Lösungen im Vakuum bei möglichst tiefen Temperaturen eingengt, der Rückstand gegebenenfalls mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung behandelt und anschliessend das Produkt mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise Benzol, extrahiert, oder es wird das Rohprodukt direkt chromatographiert.

Die Aldehyde werden entweder direkt oder nach vorheriger Reinigung, z. B. durch Säulenchromatographie, für die nachfolgende Wittig-Reaktion eingesetzt.

Die Verbindungen der Formel XIX können durch Umsetzung eines Phosphoniumylids der Formel XVII, in dem der Rest R^7 vorzugsweise Phenyl bedeutet, mit den Aldehyden der Formel XVI in einem geeigneten Lösungsmittel erhalten werden. Die Phosphoniumylide und die ihnen zugrundeliegenden Phosphoniumsalze werden nach analogen, in der Literatur beschriebenen Vorschriften hergestellt, [J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969)].

Für die Ylidherstellung können anorganische Basen, wie z. B. Natriumhydrid, Natriumamid, Lithiumamid oder Kalium-tert.-butylat, oder organische Basen, wie z. B. alkalimetallorganische Verbindungen, wie z. B. Lithiumbutyl, Lithiumdiisopropylamid oder das Natriumsalz vom Dimethylsulfoxid, eingesetzt werden.

Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykoldimethyläther, Di-niederalkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Amide von Carbonsäuren wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid.

Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylsulfoxid. Als Base wird insbesondere das Natriumsalz vom Dimethylsulfoxid eingesetzt. Unter diesen Bedingungen werden bevorzugt cis-Doppelbindungen gebildet.

Die Herstellung des Ylids und die anschliessende Umsetzung mit dem Aldehyd geschieht vorteilhaft in einer Eintopfreaktion.

Im einzelnen wird beispielsweise wie folgt verfahren:

Die Lösung des Phosphoniumsalzes fügt man bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Feuchtigkeit und unter Inertgas zu einem Äquivalent einer Base, die ebenfalls in einem aprotischen Lösungsmittel, meist Dimethylsulfoxid, gelöst ist. Nach etwa 1stündigem Nachrühren fügt man eine Lösung von $0,30$ bis $0,95$ Äquivalenten des Aldehyds hinzu. Die Reaktion ist nach 2–24 Stunden beendet. Man säuert mit einer Mineralsäure bei -5 bis $+5^\circ\text{C}$ an, extrahiert die Säure aus der Reaktionsmischung mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Äther, Methylenchlorid oder Benzol, trocknet die organische Phase und engt ein. Um Nebenprodukte und das Phosphinoxid abzutrennen, überführt man die Säure wieder in ihr Alkalimetallsalz und extrahiert die wässrige Phase mit einem geeigneten Lösungsmittel. Aus der wässrigen Phase isoliert man dann durch erneutes Ansäuern und Extrahieren mit einem geeigneten Lösungsmittel die Carbonsäuren der Formel XIX.

Zur Abtrennung des Triphenylphosphinoxides und des bei der Hydrolyse des überschüssigen Ylids entstandenen Diphenyl- ω -hydroxycarbonylalkyl-phosphinoxides kann man auch so vorgehen, dass man das Rohmaterial in Äther, vorzugsweise Diäthyläther, löst und die Phosphinoxide bei Temperaturen unter -20°C auskristallisieren lässt. Die gewünschten Reaktionsprodukte bleiben unter diesen Bedingungen gelöst und werden mit dem Lösungsmittel von den Verunreinigungen abgetrennt.

Die Ester der Formeln XX und XXI können nach analogen, in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden. So kann man z. B. die Säuren mit dem betreffenden Alkohol in Gegenwart einer starken Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure, p-Toluolsulfonsäure, Trifluoressigsäure u. a., gegebenenfalls in Anwesenheit eines Schleppers für das entstehende Wasser, verestern. Der Alkohol wird dabei im Überschuss angewandt. Unter diesen Bedingungen wird gleichzeitig die Schutzgruppe R^6 abgespalten, und man erhält direkt die Verbindungen mit der Formel XXI. Dagegen wird bei einer Veresterung mit Alkoholen in Gegenwart von Carbodiimiden die Schutzgruppe R^6 nicht angegriffen. Auch die Umsetzung mit Diazoalkanen, vorzugsweise Diazomethan, in einem inerten Lösungsmittel führt zu dem gleichen Ergebnis, ebenso die Umsetzung des Natriumsalzes der Säure mit einem Alkylhalogenid in einem polaren Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid.

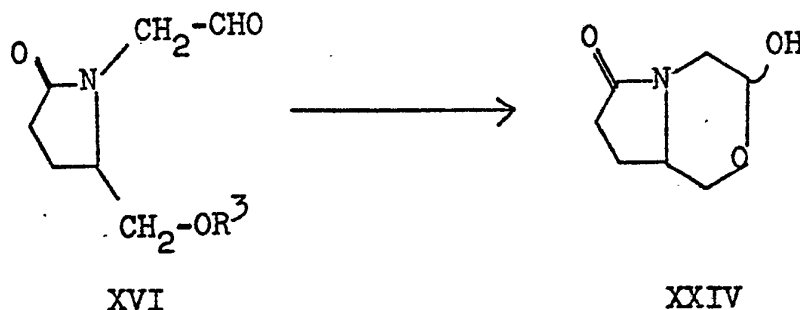
Die Abspaltung der Schutzgruppe R^6 und die Veresterung können, wie oben dargelegt wurde, in einem Schritt durchgeführt werden. Andernfalls werden die Ester der Formel XX zwecks Abspaltung der Schutzgruppe in Gegenwart von sauren Katalysatoren in einem Alkohol wie Methanol, Äthanol oder

Isopropanol auf 50 bis 80° C etwa 30 Minuten lang erhitzt. Anschliessend neutralisiert man und isoliert die Verbindung der Formel XXI durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Methylenchlorid, Chloroform oder Diäthyläther.

Arbeitet man bei der Abspaltung der Alkoholschutzgruppe aus XIX in hauptsächlich wässrigem Medium unter Anwendung der oben angeführten sauren Katalysatoren, so gelangt man zu den Hydroxycarbonsäuren XXVI, die entweder wiederum verestert oder auch für die weiteren Reaktionsschritte eingesetzt werden können.

Die Verbindungen XIX, XX, XXI und XXVI können auch erhalten werden, wenn man die Verbindungen XIV bzw. II einer Alkylierung mit einem Carbonsäureesterderivat XII oder einem Carbonsäurederivat XII ($R^2=H$) unterzieht. Die für die Alkylierung von Verbindungen der Formel XI angegebenen Bedingungen werden dabei sinngemäss auf diese Reaktionsschritte angewandt.

Die Aldehyde XVI können bei Raumtemperatur langsam zu den Laktolen XXIV unter Abspaltung der betreffenden Schutzgruppe cyclisieren:



Generell lässt sich diese Cyclisierung in Lösungsmitteln wie aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffen wie z. B. Pentan oder Toluol, halogenierten Kohlenwasserstoffen wie z. B. Chloroform, Äthern wie z. B. Diäthyläther, Dioxan, oder Alkoholen wie z. B. Methanol oder Äthanol mit oder ohne sauren Katalysator wie z. B. konz. Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluorid-Ätherat bei Temperaturen zwischen -10° C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels durchführen.

Zur Verbindung XXIII bzw. XXIV gelangt man auch dann, wenn man das 5-Hydroxymethylpyrrolidon-2 (II), ohne Einführung einer Alkoholschutzgruppe R^3 , direkt einer Alkylierungsreaktion mit einem Allylhalogenid unterwirft. Die für die Überführung von Verbindungen der Formel XI in solche der Formel XIII angegebenen Bedingungen können auch für die Einführung des Allylrestes in (II) angewandt werden, wobei von den genannten Ausführungsbedingungen bevorzugt der Einsatz von Kaliumhydroxid als Base in Dimethylsulfoxid bei Temperaturen zwischen +10 und +40° C in Frage kommt.

Die bei dieser Reaktion resultierende Verbindung der Formel XXII ist dann einer analogen Ozonolyse, wie sie für Verbindungen der Formel XV beschrieben wurde, zugänglich, wobei der entsprechende Aldehyd XXIII entsteht, der jedoch in der offenen Form nur sehr wenig beständig ist und im allgemeinen bereits bei der Aufarbeitung zu XXIV cyclisiert. Diese Cyclisierung lässt sich gegebenenfalls durch Anwendung der für die Überführung von XVI in XXIV angegebenen Bedingungen vervollständigen. Die Verbindungen der Formel XXIII bzw. XXIV sind einer entsprechenden Wittig-Reaktion zugänglich, wie oben bereits für die Verbindungen XVI beschrieben wurde. Man gelangt dann sofort zu den Verbindungen der Formel XXVI.

Die bereits angegebenen Bedingungen für die Reaktionsfolge Oxydation, Horner-Reaktion, Reduktion des Ketoncarbonyls zur Überführung der Verbindung der Formel II bzw. III

in Verbindungen der Formel XIII lässt sich sinngemäss auch auf die Umsetzung der Verbindungen der Formel XXI bzw. XXVI zu den Verbindungen der Formel I übertragen. Es ist daher unerheblich, ob mit dem Ester XXI oder der freien Säure XXVI gearbeitet wird oder im Verlauf dieser drei Stufen auf einer Stufe eine Säure verestert oder ein Ester zur Säure verseift wird. Es hat sich jedoch bewährt, eine entsprechende Überführung in verschiedene Derivate, sofern sie nicht durch die angewandten Reaktionsbedingungen verursacht wird, erst am Endprodukt vorzunehmen.

Eine Veresterung wird im allgemeinen nach den literaturbekannten Verfahren, wie sie beispielsweise für die Überführung von Verbindungen der Formel XIX in Verbindungen der Formel XX bzw. XXI bereits beschrieben wurden, durchgeführt.

Die Reduktion der Ketogruppe, die durch die Horner-Reaktion eingeführt werden kann, liefert ein Gemisch aus α - und β -Isomeren bezüglich der resultierenden sekundären Hydroxylgruppe. Die Trennung in die beiden Antipoden kann entweder am Reaktionsprodukt des Reduktionsschrittes erfolgen, oder aber nach einer der sich daran anschliessende Reaktionsstufen. Das bedeutet, dass sich alle Reaktionen, die sich an die Reduktion dieses Ketocarbonyls anschliessen, z. B. Überführung in die freie Säure bzw. Veresterung bzw. Umwandlung in Metall- oder Aminsälsalze, sowohl an den reinen α - und β -Isomeren als auch an einem Gemisch aus α - und β -Isomeren durchführen lassen.

Sofern die einzelnen Reaktionsprodukte nicht bereits in reiner Form anfallen, so dass sie für den folgenden Reaktionsschritt eingesetzt werden können, empfiehlt sich eine Reinigung mittels z. B. Säulen-, Dünnschicht- oder auch Hochdruckflüssigkeitschromatographie.

Die Verbindungen der Formel I besitzen zwei asymmetrische Zentren, nämlich das Kohlenstoffatom, welches die se-

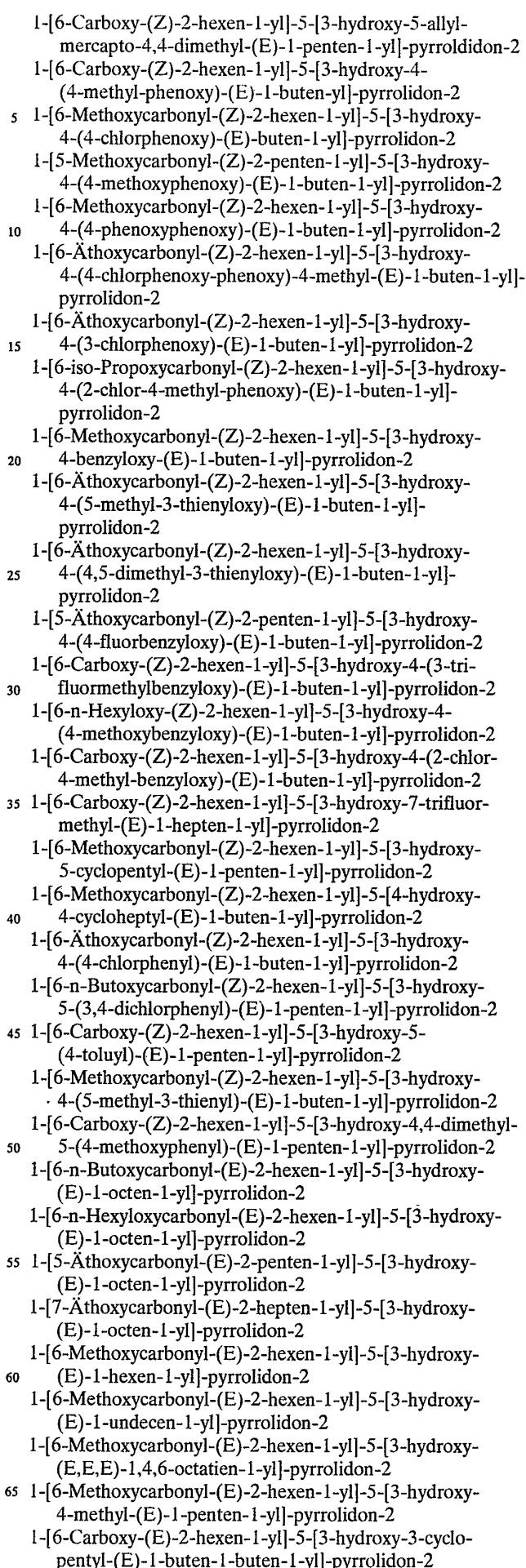
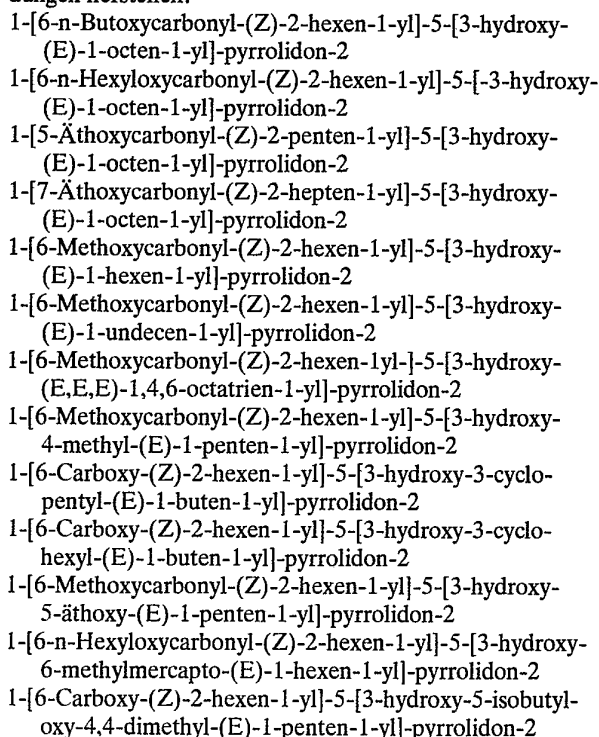
kundäre Hydroxygruppe trägt, und das im Fünfring dem Stickstoff benachbarte Kohlenstoffatom, das der 5-Stellung im Pyrrolidonring entspricht.

Da keiner der angegebenen Reaktionswege sterisch einheitliche Produkte liefert, stellt die Formel I alle Verbindungen unabhängig von der sterischen Anordnung an den verschiedenen Kohlenstoffatomen dar. Dies gilt neben den beiden oben bereits erwähnten optisch isomeren Kohlenstoffatomen auch für die geometrisch isomeren Verbindungen bezüglich der beiden Doppelbindungen. Im allgemeinen kann man jedoch davon ausgehen, dass bei der Horner-Reaktion, durch die Reaktionsführung bedingt, hauptsächlich eine Transverknüpfung erhalten wird und das nur in geringem Umfang entstehende entsprechende cis-Produkt durch chromatographische Reinigungsschritte entfernt wird. Ähnlich wird bei der Wittig-Reaktion zur Einführung der Carboxylseitenkette hauptsächlich das entsprechende cis-Olefin gebildet. Auch hier kann das als Nebenprodukt auftretende trans-Olefin durch entsprechende Reinigungsoperationen abgetrennt werden.

Die in den Carbonsäurederivaten XII vorgegebene Geometrie der Doppelbindung wird durch den Alkylierungsschritt auf die späteren Endprodukte übertragen. Das bedeutet, dass beim Einsatz des entsprechenden trans-Derivates von XII das spätere Endprodukt trans-Doppelbindung in der Carboxylseitenkette trägt. Sinngemäß gilt das gleiche für den Einsatz des cis-Derivats von XII.

Aufgrund der Möglichkeiten zur Einführung der beiden Doppelbindungen kann man davon ausgehen, dass die Geometrie der beiden Doppelbindungen einheitlich ist. Das aufgrund der beiden optisch isomeren Kohlenstoffatome vorliegende Gemisch zweier Diastereomere lässt sich bei kristallisierbaren Derivaten durch fraktionierte Kristallisation oder auch mit Hilfe chromatographischer Methoden, wie z. B. Säulen-, Gas-, Dünnschicht- oder auch Mittel- oder Hochdruckflüssigkeitschromatographie, in die beiden racemischen Diastereomeren trennen. Die Aufspaltung der Racemate in die optisch aktiven Verbindungen gelingt nach allgemein üblichen Verfahren, wie z. B. Behandlung der Verbindungen der Formel I ($R^2=H$) mit optisch aktiven Basen wie z. B. Brucin.

Nach den erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich ausser den in den Beispielen genannten auch die folgenden Verbindungen herstellen:



1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-3-cyclohexyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-n-Hexyloxy-carbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-6-methylmercapto-(E)-1-hexen-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-isobutyloxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-allylmercapto-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methylphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[5-Methoxycarbonyl-(E)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxyphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-phenoxyphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Äthoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy-phenoxy)-4-methyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Äthoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-chlorphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-iso-Propoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-phenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-benzyloxy-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Äthoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Äthoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4,5-dimethyl-3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[5-Äthoxycarbonyl-(E)-2-penten-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-fluorbenzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluor-methylbenzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-n-Hexyloxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-methoxy-benzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(2-chlor-4-methyl-benzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-7-trifluor-methyl-(E)-1-hepten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-cyclopentyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-cycloheptyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Äthoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenyl)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-n-Butoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-(3,4-dichlorphenyl)-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-5-(4-toluy)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4-(5-methyl-3-thienyl)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2
 1-[6-Carboxy-(E)-2-hexen-1-yl]-5-[3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-(4-methoxyphenyl)-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zeichnen sich einerseits durch spasmogene, andererseits durch spasmolytische, z. B. bronchodilatatorische, ferner blutdrucksenkende, magensaftsekretionshemmende und abortive Eigenschaften aus. Sie können daher als Arzneimittel angewandt werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I können als freie Säuren, in Form ihrer physiologisch unbedenklichen anorganischen oder organischen Salze oder als

Ester von aliphatischen, cycloaliphatischen oder araliphatischen Alkoholen zur Anwendung kommen.

Als organische Salze kommen beispielsweise in Betracht Alkali-, Erdalkali- oder Ammoniumsalze, während für die Salzbildung mit organischen Basen solche in Betracht kommen, die sich von primären, sekundären oder tertiären Aminen ableiten, wobei auch noch weitere hydrophile Gruppen im Amin vorhanden sein können. Es kommen beispielsweise Salze mit Methyl-, Triäthyl-, Benzyl-, Phenyläthyl-, Allylamin oder auch mit Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin oder mit Äthanolamin, Triäthanolamin, Tromethamin in Frage, als Ester vorzugsweise die Ester von niedrigen aliphatischen Alkoholen wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- oder Hexylester sowie Benzylester.

Säuren und Salze bzw. Ester können in Form ihrer wässrigen Lösungen oder Suspensionen oder auch gelöst oder suspendiert in pharmakologisch unbedenklichen organischen Lösungsmitteln wie ein- oder mehrwertige Alkoholen wie z. B. Äthanol, Äthylenglykol oder Glycerin, Ölen wie z. B. Sonnenblumenöl oder Lebertran, Äthern wie z. B. Diäthylenglykoldimethyläther oder auch Polyäthern wie z. B. Polyäthylenglykol oder auch in Gegenwart anderer pharmakologisch unbedenklicher Polymerträger wie z. B. Polyvinylpyrrolidon zur Anwendung gelangen.

Als Zubereitungen können die üblichen galenischen Infusions- oder Injektionslösungen und Tabletten sowie örtlich anwendbare Zubereitung wie Cremes, Emulsionen, Suppositorien, insbesondere auch Aerosole in Frage kommen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen werden zur Anwendung in Aerosolform mit üblichen, physiologisch unbedenklichen, geschmacklich nicht irritierenden Lösungsmitteln wie z. B. Wasser oder Äthanol in Lösung gebracht oder z. B. in niederen Alkylestern von höheren Fettsäuren, wie Myristinsäureisopropylester, gegebenenfalls unter Zusatz von grenzflächenaktiven Stoffen als Stabilisatoren, z. B. Sorbitan- oder Pentaerythritfettsäureester, suspendiert und zusammen mit einem üblichen inerten Treibgas in Aerosolbehälter abgefüllt. Die genannten Zubereitungen können jedoch auch mit einem üblichen Zerstäubungsgerät mit Hilfe von Druckluft appliziert werden.

Eine weitere Anwendung der neuen Verbindungen liegt in der Kombination mit anderen Wirkstoffen. Neben anderen geeigneten Substanzen gehören dazu vor allem:

Diuretika, wie z. B. Furosemid, Antidiabetika, wie z. B. Glycodiazin, Tolbutamid, Glibenclamid, Phenformin, Buformin, Metformin, oder Kreislaufmittel im weitesten Sinne, wie z. B. Coronardilatatoren wie Chromonar oder Prenylamin, blutdrucksenkende Stoffe wie Reserpin, α -Methyl-Dopa oder Clonidine oder Antiarrhythmika, Lipidsenker oder Geriatrika und andere stoffwechselwirksame Präparate, Psychopharmaka, wie z. B. Chlordiazepoxid, Diazepam oder Meprobamat, sowie Vitamine, oder andere Prostablandine oder prostaglandinähnliche Verbindungen sowie auch Prostaglandinantagonisten.

Für die verschiedenen möglichen Indikationen kommen folgende Einheits- bzw. Tagesdosen in Betracht:

Bronchodilatatorische Wirkung (als Aerosol):

Einheitsdosis:	0,3–3000 μ g	} (pro Sprühstoss)
bevorzugt:	3 – 600 μ g	
Tagesdosis:	0,3– 30 mg	

Blutdrucksenkende Wirkung:

Einheitsdosis:	5–5000 μ g	parenteral (i. v.)
bevorzugt:	5– 500 μ g	
Tagesdosis:	5– 50 mg	

oral	Einheitsdosis:	1–100 mg	oral
	bevorzugt:	1– 50 mg	
	Tagesdosis:	10–500 mg	

Die Dosen bei der Anwendung gegen gastro-intestinale Störungen entsprechen denjenigen, die für eine Anwendung als Blutdrucksenker genannt sind.

Die Bezugsbeispiele A, B und C betreffen die Herstellung von Ausgangsstoffen und Vorprodukten.

Bezugsbeispiel A

Verbindungen der Formel XIX

a_I) 5-Tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl-pyrrolidon (XIV)

0,1 Mol 5-Hydroxymethyl-pyrrolidon werden zusammen mit 0,15 Mol Dihydropyran und 0,25 g p-Toluol-sulfonsäure in 150 ml Dioxan 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Säure wird hernach mit Triäthylamin neutralisiert und das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt.

Chromatographische Reinigung an Silicagel mit Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:1 als Elutionsmittel.

NMR: $\delta = 6,5$ ppm (breites Singulett) NH 1 Prot.

$\delta = 4,6$ ppm (verbreitertes Singulett) O-CH-O 1 Prot.

b_I) 1-Allyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 (XV)

0,25 Mol 5-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in 150 ml getrocknetem Dimethylsulfoxyd gelöst und mit 0,3 Mol gepulvertem Kaliumhydroxyd versetzt. Unter Eiskühlung tropft man 0,3 Mol Allylbromid innerhalb von 30 Minuten zu. Man rührt noch 2 Stunden nach, wobei sich die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Man versetzt mit Wasser und extrahiert das Produkt mit Äther, trocknet, engt ein und destilliert.

Chromatographie an Silicagel. Elutionsmittel: Chloroform/Aceton 8:2. NMR: $\delta = 5,0-6,2$ ppm (mehrere Multipletts) CH=CH₂ 3 Prot.

$\delta = 4,7$ ppm (verbreitertes Singulett) O-CH-O 1 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ ν C=O

c_I) 1-Formylmethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 (XVI)

0,02 Mol 1-Allyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 10 ml Methanol versetzt. Man kühlt auf -78° C ab und leitet bei dieser Temperatur Ozon ein, bis die blaue Lösung sich nicht mehr entfärbt. Das Reaktionsgemisch wird auf -20° C erwärmt. Bei dieser Temperatur lässt man 0,2 Mol Dimethylsulfid zutropfen. Anschliessend entfernt man das Kühlbad und belässt den Reaktionskolben 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird eingengt und anschliessend chromatographiert.

(Silicagel, Elutionsmittel Chloroform/Aceton 8:2)

NMR: $\delta = 9,6$ ppm (s) CHO 1 Prot.

$\delta = 4,6$ ppm (verbreitertes Sing.) O-CH-O 1 Prot.

d_I) (XIX)

1. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2

0,1 Mol Natriumhydrid werden in 45 ml Dimethylsulfoxyd bei 60° C solange gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Dann kühlt man auf Raumtemperatur ab und gibt 0,05 Mol 3-Carboxy-butyl-triphenylphosphoniumbromid gelöst in 40 ml Dimethylsulfoxyd zu. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend lässt man 0,02 Mol 1-Formylmethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 gelöst in 25 ml Dimethylsulfoxyd zulaufen und erwärmt anschliessend auf 50° C. Bei dieser Temperatur rührt man 3 Stunden.

Nach dem Abkühlen auf 10° C werden 400 ml Wasser hinzugefügt und mit 5%iger wässriger Natriumhydrogensulfatlösung auf pH = 2 gestellt. Man äthert nochmals aus, trocknet und engt ein. Der Rückstand wird chromatographisch an Silicagel gereinigt. Elutionsmittel Chloroform/Methanol 95:5. NMR: $\delta = 9,0$ ppm (breites Singulett) COOH 1 Prot.

$\delta = 5,2-5,7$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,62$ ppm (verbreitertes Singulett) O-CH-O 1 Prot.

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2

5 Umsetzung analog der oben angegebenen Vorschrift aus 1-Formylmethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 und 4-Carboxy-butyl-triphenylphosphoniumbromid Chromatographie an Silicagel. Eluieren mit Chloroform/Methanol 95:5.

10 NMR: $\delta = 9,1$ ppm (breites Singulett) COOH 1 Prot.

$\delta = 5,2-5,7$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,64$ ppm (verbreitertes Sing.) O-CH-O 1 Prot.

3. 1-(7-Carboxy-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2

15 Aus 1-Formyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 und 5-Carboxy-pentyl-triphenylphosphoniumbromid analog der oben angegebenen Vorschrift. Chromatographie an Silicagel. Lösungsmittel: Chloroform/Methanol 95:5.

NMR: $\delta = 9,0$ ppm (breites Singulett) COOH 1 Prot.

$\delta = 5,1-5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,60$ ppm (s) O-CH-O 1 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ ν C=O

1700 cm⁻¹ ν C=O

a_{II}) 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon (XIX)

25 Aus 5-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäure nach der im Beispiel 1 b_I) angegebenen Vorschrift.

Physikalische Daten siehe oben.

30

Bezugsbeispiel B

Verbindungen der Formel XX

a_I) 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 (XX)

35 0,03 Mol 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in 75 ml Diäthyläther gelöst und mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbe Farbe bestehen bleibt. Überschüssiges Diazomethan wird mit einer Spur Eisessig zerstört. Man engt ein und erhält nach dem Vertreiben aller Lösungsmittel das reine Endprodukt.

Chromatographie an Silicagel. Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7:3.

NMR: $\delta = 5,15-5,70$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

45 $\delta = 4,7$ ppm (breites Sing.) O-CH-O 1 Prot.

IR: 1680 cm⁻¹ ν C=O

1735 cm⁻¹ ν C=O

a_{II}) 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 (XX)

50 Aus 5-(Tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäuremethylester nach der in Beispiel 1 b_I) angegebenen Vorschrift.

Physikalische Daten identisch mit den oben angegebenen.

55

Bezugsbeispiel C

Verbindungen der Formel XXI

a_I) 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxy-methyl-pyrrolidon-2 (XXI)

60 0,01 Mol 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in 50 ml Methanol gelöst und zusammen mit einigen Körnchen p-Toluolsulfonsäure 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Man versetzt mit einem Tropfen Triäthylamin zur Neutralisation der Säure, engt ein und chromatographiert. (Silicagel, Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:1).

NMR: $\delta = 5,2-5,8$ ppm (m) CH=CH 2 Prot.

$\delta = 4,1$ ppm ABX-Spektrum CH₂-OH

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH₃

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1735 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

a_{II} : (XXI)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxy-methyl-pyrrolidon-2

Man behandelt 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 in Methanol mit p-Toluolsulfonsäure wie in Beispiel 3 a_1) angegeben. Chromatographie und physikalische Daten siehe dort.

2. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Analog der obigen Vorschrift (a_{II} 1.) unter Verwendung von Äthanol statt Methanol. Chromatographie: Silicagel, Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:1,5.

NMR: $\delta = 5,2\text{--}5,8$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1730 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

3. 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 1-(7-Carboxy-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 durch Behandlung mit Äthanol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure analog der obigen Vorschrift (a_{II} 1.). Chromatographie an Silicagel mit Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:1,5 als Elutionsmittel.

NMR: $\delta = 5,2\text{--}5,85$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

$\delta = 1,35$ ppm (Z) $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1735 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

a_{III} : (XXI)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 5-Hydroxymethyl-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäuremethylester analog Beispiel 1 b_1).

Reinigung und physikalische Daten siehe oben.

2. 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 5-Hydroxymethyl-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Brom-(E)-4-hexen-1-carbonsäuremethylester analog Beispiel 1 b_1).

Chromatographie an Silicagel, Lösungsmittel Toluol/Essigester/Methanol 5:4:1.

NMR: $\delta = 5,2\text{--}5,9$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

$\delta = 3,65$ ppm (s) COOCH_3

IR: 1738 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

a_{IV} : 1-Allyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 (XXII)

Durch Alkylierung von 5-Hydroxymethyl-pyrrolidon-2 mit Allylbromid analog Beispiel 1 b_1).

K_p 0,3 mm: 161 bis 169°C

NMR: $\delta = 5,0\text{--}6,3$ ppm (mehrere Multipletts) $\text{CH} = \text{CH}_2$ 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

b_{IV} : 1-Formylmethyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2- δ -lactol (XXIV)

Durch Ozonolyse des 1-Allyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog der Vorschrift in Beispiel 3 c_1).

Nach dem Einengen des Reaktionsgemisches wird der kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Fp.: 152 bis 154°C.

b_{IV} : 1-Formylmethyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2- δ -lactol (XXIV)

0,01 Mol 1-Formylmethyl-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in 50 ml Äthanol 7 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsprodukt kristallisiert beim Einengen. Fp.: 151 bis 154°C.

c_{IV} : (XXVI)

1. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 1-Formylmethyl-5-hydroxy-methyl-pyrrolidon-2- δ -lactol und 3-Carboxy-propyl-triphenylphosphoniumbromid analog der Vorschrift Beispiel 1 d_1).

Chromatographie an Silicagel, Lösungsmittel Chloroform/Methanol 8:2.

NMR: $\delta = 5,15\text{--}5,85$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1703 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 1-Formylmethyl-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2- δ -lactol und 4-Carboxy-butyl-triphenylphosphoniumbromid analog Beispiel 1 d_1).

Chromatographie an Silicagel, Elutionsmittel Chloroform/Methanol 85:15.

NMR: $\delta = 5,2\text{--}5,8$ ppm (m) $\text{CH}=\text{CH}$ 2 Prot.

IR: 1700 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$
1680 cm^{-1} $\nu\text{C}=\text{O}$

$c_{IV'}$: 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Aus 5-Hydroxymethyl-pyrrolidon durch Alkylieren mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäure nach Vorschrift Beispiel 1 b_1). Physikalische Daten siehe oben.

$c_{IV'}$: 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

0,05 Mol 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(tetrahydropyran-2-yl-oxy-methyl)-pyrrolidon-2 werden in einem Gemisch aus 100 ml Äthanol und 50 ml 6%iger wässriger Oxalsäure 4 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 4 Stunden bei 40°C gerührt. Die Säure wird mit Triäthylamin neutralisiert und das Reaktionsgemisch eingengt. Chromatographische Reinigung an Silicagel mit Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,3.

Physikalische Daten siehe oben.

d_{IV} : 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2

Durch Veresterung von 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 mit Methanol. Umsetzung analog Beispiel 3 a_{II}).

Physikalische Daten entsprechen denen von Verbindung Beispiel 3 a_1).

Beispiel 1

Verbindungen der Formel I

a_1 : (XXVII)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

0,15 Mol Pyridin in 160 ml Methylenchlorid werden mit 0,075 Mol Chrom-(VI)-oxyd versetzt und anschließend wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 0,01 Mol 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2, gelöst in 40 ml Methylenchlorid, zu und rührt 40 Minuten unter Eiskühlung weiter. Man versetzt mit 0,3 Mol gepulvertem Natriumhydrogensulfatmonohydrat und rührt weitere 30 Minuten unter Eiskühlung. Es wird abgesaugt, mit Natriumsulfat getrocknet und bei +5 bis +10°C unter Vakuum eingengt.

2. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

Durch Oxydation von 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3 a_1 1.

3. 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

Durch Oxydation von 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3 a_1 1.

4. 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

Durch Oxydation von 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3 a₁ 1. Die so hergestellten Verbindungen der Formel XXVII 1 bis 4 werden wegen ihrer Unbeständigkeit ohne zusätzliche Reinigung als Rohprodukt für die nächste Stufe eingesetzt.

b₁) (XXVIII)

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

0,03 Mol Dimethyl-2-oxoheptyl-phosphonat werden in 140 ml absolutem Dimethoxyäthan mit 0,033 Mol Natriumhydrid versetzt und die Suspension 1½ Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man 0,03 Mol 6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 gelöst in 10 ml Dimethoxyäthan zu und rührt 2½ Stunden bei Raumtemperatur nach. Man neutralisiert mit Eisessig und engt ein.

NMR: $\delta = 5,2-5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,05-7,0$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

Ganz analog werden die folgenden Verbindungen synthetisiert:

2. 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und dem Dimethyl-2-oxo-heptyl-phosphonat.

Chromatographie: Toluol/Essigester/Methanol 5:4:0,3.
NMR: $\delta = 5,1-5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans, nicht konjugiert) 2 Prot.

$\delta = 6,0-6,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans, konjugiert) 2 Prot.

$\delta = 3,75$ ppm (s) COOCH_3

3. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 2-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-2-oxo-nonyl-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,1.

NMR: $\delta = 5,2-5,85$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,0-6,7$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

$\delta = 3,75$ ppm (s) COOCH_3

4. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-4-äthoxy-3,3-dimethylbutyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

$\delta = 5,2-5,8$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

5. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-allyl-oxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-4-allyloxy-3,3-dimethylbutyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: $\delta = 5,0-7,0$ ppm (m) alle olefinischen Protonen 6 Prot.

$\delta = 3,65$ ppm (s) COOCH_3

6. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-3-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-3,3-dimethyl-propyl]-phosphonat. Chromatographie: Chloroform/Äthylacetat 4:1.

NMR: $\delta = 1,05$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 6,9-7,9$ ppm (m) aromatische Protonen 8 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

7. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 2-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-3-(3-thienyloxy)-propyl]-phosphonat. Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7:3.

5 NMR: $\delta = 5,2-5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,0-6,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

8. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-6-pentafluoräthyl-(E)-1-hexen-1-yl)-pyrrolidon-2

10 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-5-pentafluoräthyl-pentyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,5.

NMR: $\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

15 $\delta = 5,2-5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,0-6,7$ ppm (ABX-Spektr.) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

9. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-cyclopentyl-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

20 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-4-cyclopentyl-3,3-dimethyl-butyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:5.

25 NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

$\delta = 6,0-7,0$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

10. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-phenyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

30 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-4-phenyl-butyl)-phosphonat. Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7:3.

NMR: $\delta = 7,3$ ppm (s) aromatische Protonen 5 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) COOCH_3

35 $\delta = 5,15-5,75$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

11. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl)-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

40 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-4-(4-methyl-2-chlorphenyl)-3,3-dimethyl-butyl]-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.

45 $\delta = 6,1-6,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

12. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-7-methyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

50 Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-6-methyl-heptyl)-phosphonat. Chromatographie: Chloroform/Äthylacetat 4:1.

NMR: $\delta = 1,05$ ppm (d) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,3$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.

$\delta = 5,2-5,9$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

13. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

55 Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-3,3-dimethyl-heptyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:0,3.

60 NMR: $\delta = 0,95$ ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,25$ ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.

$\delta = 5,15-5,95$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,0-7,05$ ppm (m) $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$ (trans) 2 Prot.

14. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-3-(3-trifluormethylphenoxy)-

xy)-propyl]-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: δ = 1,2 ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.

δ = 4,6 ppm (s) $\text{CH}_2\text{-O}$ 2 Prot.

δ = 6,0–6,95 ppm (m) CH=CH 2 Prot.

15. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(4-chlorbenzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formylpyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-3-(4-chlorbenzyloxy)-propyl]-phosphonat. Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7:3.

NMR: δ = 4,4 ppm und 4,6 ppm (2 Sing.) $\text{CH}_2\text{-O}$ 4 Prot.

δ = 1,2 ppm (t) $\text{COOH}_2\text{-CH}_3$ 3 Prot.

δ = 7,0–7,5 ppm (m) aromatische Prot. 4 Prot.

16. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(2-thienyl)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formylpyrrolidon-2 und Dimethyl-[2-oxo-3-(2-thienyl)-propyl]-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:0,1.

NMR: δ = 3,9 ppm (s) $-\text{CH}_2$ 2 Prot.

δ = 7,1–7,3 ppm (m) Thiophenprotonen 3 Prot.

δ = 6,0–6,90 ppm (m) CH=CH (trans) 2 Prot.

17. 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(3-oxo-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-formylpyrrolidon-2 und Dimethyl-(2-oxo-4-äthoxy-3,3-dimethyl-butyl)-phosphonat. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: δ = 1,0 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

δ = 1,2 ppm (t) $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 3 Prot.

δ = 6,0–6,95 ppm (m) CH=CH (trans) 2 Prot.

b₁') 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 (XXVIII)

Durch Alkylierung von 5-(3-Oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäuremethylester nach der in Beispiel 1 b₁ angegebenen Vorschrift.

Physikalische Daten und Chromatographie siehe unter Beispiel 3 b₁ 1.

c₁) (I)

Die Reduktion der vorstehend beschriebenen α,β -ungesättigten Ketone (XXVIII) zu den Verbindungen der Formel I wird wie im folgenden Beispiel beschrieben durchgeführt.

Ganz analog werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

1. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

0,2 Mol wasserfreies Zinkchlorid werden in 300 ml Dimethoxyäthan suspendiert und 0,8 Mol Natriumborhydrid vorsichtig zugegeben. Anschließend rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur. Man filtriert und tropft zu der so erhaltenen Lösung 0,08 Mol 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 in 50 ml Dimethoxyäthan innerhalb von 10 Minuten zu und rührt anschließend 2½ Stunden bei Raumtemperatur nach. Man säuert mit Eisessig an und engt ein. Chromatographische Reinigung an Silicagel mit Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,3.

NMR: δ = 5,3–5,8 ppm (m) CH=CH 4 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1735 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

2. 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(E)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2.

NMR: δ = 5,3–5,8 ppm (m) CH=CH 4 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3 3 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1735 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

3. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2

5 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,5.

NMR: δ = 5,2–5,85 ppm (m) CH=CH 4 Prot.

δ = 3,75 ppm (s) COOCH_3

10 IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1735 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

4. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

15 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2.

NMR: δ = 0,9 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3 6 Prot.

20 IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1735 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

5. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-allyloxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

25 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-allyloxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:1.

NMR: δ = 5,0–6,5 ppm (m) alle olefinischen Prot. 6 Prot.

δ = 3,65 ppm (s) COOCH_3

30 IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1735 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

6. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

35 Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2. Chromatographie: Chloroform/Äthylacetat 4:1.

40 NMR: δ = 1,05 ppm (s) $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 6 Prot.

δ = 6,9–7,9 ppm (m) aromatische Protonen 8 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3

IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1733 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

45 7. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(3-thienyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Äthanol 6:4:0,2.

NMR: δ = 5,3–5,6 ppm (m) CH=CH 4 Prot.

δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3

50 IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1738 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

8. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-6-pentafluoräthyl-(E)-1-hexen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-6-pentafluoräthyl-(E)-1-hexen-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,5.

NMR: δ = 3,7 ppm (s) COOCH_3

δ = 5,2–5,6 ppm (m) CH=CH 4 Prot.

65 IR: 1680 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

1730 cm^{-1} $\nu\text{C=O}$

9. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-cyclopentyl-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-cyclopentyl-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,3.

NMR: $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$

$\delta = 5,3-5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu C=O$

1740 cm^{-1} $\nu C=O$

10. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-phenyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-5-phenyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Methanol 5:4:0,1.

NMR: $\delta = 7,3$ ppm (s) aromatische Protonen 5 Prot.

$\delta = 3,7$ ppm (s) $COOCH_3$

$\delta = 5,15-5,50$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1730 cm^{-1} $\nu C=O$

1680 cm^{-1} $\nu C=O$

11. 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl)-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl)-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat 5:4.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.

$\delta = 5,3-5,7$ ppm $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1740 cm^{-1} $\nu C=O$

1680 cm^{-1} $\nu C=O$

12. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-7-methyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-7-methyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Chloroform/Äthylacetat/Äthanol 8:2:0,5.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (d) $CH(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,25$ ppm (Z) $COOCH_2CH_3$ 3 Prot.

$\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1730 cm^{-1} $\nu C=O$

1675 cm^{-1} $\nu C=O$

13. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2.

NMR: $\delta = 5,3-5,8$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

$\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu C=O$

1740 cm^{-1} $\nu C=O$

14. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(3-trifluormethylphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(3-trifluormethylphenoxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2.

NMR: $\delta = 5,2-5,7$ ppm $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu C=O$

1730 cm^{-1} $\nu C=O$

15. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorbenzyloxy)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2. Chromatographie: Tetrachlorkohlenstoff/Aceton 7:3.

NMR: $\delta = 5,1-5,4$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

$\delta = 1,1$ ppm (t) $COOCH_2-CH_3$ 3 Prot.

$\delta = 7,0-7,5$ ppm (m) aromatische Prot. 4 Prot.

IR: 1735 cm^{-1} $\nu C=O$

1680 cm^{-1} $\nu C=O$

16. 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(2-thienyl)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-oxo-4-(2-thienyl)-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2.

Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:0,5.

NMR: $\delta = 7,1-7,3$ ppm (m) Thiophenprotonen 3 Prot.

$\delta = 5,2-5,6$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 2 Prot.

IR: 1740 cm^{-1} $\nu C=O$

1680 cm^{-1} $\nu C=O$

17. 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(3-hydroxy-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(7-Äthoxycarbonyl-(Z)-2-hepten-1-yl)-5-(3-oxo-5-äthoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Äthanol 5:4:0,5.

NMR: $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 1,2$ ppm (t) $COOCH_2CH_3$ 3 Prot.

$\delta = 5,15-5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1738 cm^{-1} $\nu C=O$

1680 cm^{-1} $\nu C=O$

c_{11} (I, $R^2 = H$)

1. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

Durch Oxydation von 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3 a₁ 1.

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2

Durch Oxydation von 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-hydroxymethyl-pyrrolidon-2 analog Beispiel 1 b₁.

Die beiden so dargestellten Aldehyde werden ohne weitere Reinigung als Rohprodukt für die nächste Stufe eingesetzt.

b_{11} (XXVIII, $R^2 = H$)

1. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

0,03 Mol Dimethyl-(2-oxo-3,3-dimethyl-4-äthoxy-butyl)-phosphonat werden in 140 ml absolutem Dimethoxyäthan mit 0,033 Mol Natriumhydrid versetzt und die Suspension 1½ Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann gibt man 0,03 Mol 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 gelöst in 10 ml Dimethoxyäthan zu und rührt 2½ Stunden bei Raumtemperatur nach. Man neutralisiert mit Eisessig und engt ein. Der Rückstand wird an Silicagel mit Chloroform/Äthyl-

acetat 4:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98:2.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,1-6,9$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ (trans) 2 Prot.

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-formyl-pyrrolidon-2 und Dimethyl-2-oxo-heptyl-phosphonat analog obigem Beispiel. Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98:2.

NMR: $\delta = 5,2-5,85$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ (cis) 2 Prot.

$\delta = 6,0-6,95$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ (trans) 2 Prot.

b_{11}' 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 (XXVIII, $R^2 = H$)

Aus 5-(3-Oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 durch Alkylierung mit 6-Brom-(Z)-4-hexen-1-carbonsäure nach Beispiel 1 b₁. Physikalische Daten und Reinigung siehe vorstehend.

c_{11} (I, $R^2 = H$)

1. 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(3-hydroxy-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(5-Carboxy-(Z)-2-penten-1-yl)-5-(3-oxo-4,4-dimethyl-5-äthoxy-(E)-1-penten-1-yl)-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3c₁ 1. Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98:2.

NMR: $\delta = 1,0$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 5,2-5,5$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1705 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1680 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-oxo-(E)-1-octen-1-yl)-pyrrolidon-2 analog Beispiel 1 d_I).

Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 97,5:2,5.

NMR: $\delta = 5,3-5,7$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1700 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1682 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

a_{III}) (I, R² = H)

1. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2

0,01 Mol 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-(E)-1-decen-1-yl)-pyrrolidon-2 werden mit 30 ml einer 0,5molaren wässrigen Natronlauge versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Man säuert mit verdünnter Salzsäure an und äthert die wässrige Phase mehrmals aus. Der nach dem Trocknen und Einengen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand kann wie üblich chromatographisch gereinigt werden. Chromatographie: Äthylacetat/Eisessig 98:2.

NMR: $\delta = 5,2-5,65$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1705 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

2. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-4-(4-chlorphenoxy)-phenoxy-4,4-dimethyl-(E)-1-buten-1-yl]-pyrrolidon-2 analog obigem Beispiel.

Chromatographie: Cyclohexan/Äthylacetat/Eisessig 6:4:0,1.

5 NMR: $\delta = 1,05$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 6,9-7,9$ ppm (m) aromatische Protonen 8 Prot.

IR: 1680 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1700 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

3. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-6-pentafluoräthyl-(E)-1-hexen-1-yl)-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-(3-hydroxy-6-pentafluoräthyl-(E)-1-hexen-1-yl)-pyrrolidon-2 analog Beispiel 3 a_{III} 1. Chromatographie: Toluol/Äthylacetat/Eisessig 5:4:0,1.

15 NMR: $\delta = 5,2-5,45$ ppm (m) $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1685 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1705 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

4. 1-(6-Carboxy-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl)-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2

Aus 1-(6-Methoxycarbonyl-(Z)-2-hexen-1-yl)-5-[3-hydroxy-5-(4-methyl-2-chlor-phenyl)-4,4-dimethyl-(E)-1-penten-1-yl]-pyrrolidon-2. Chromatographie: Cyclohexan/Äthylacetat/Eisessig 6:4:0,1.

25 NMR: $\delta = 0,9$ ppm (s) $C(CH_3)_2$ 6 Prot.

$\delta = 2,3$ ppm (s) CH_3 3 Prot.

$\delta = 5,3-5,7$ ppm $\underline{CH=CH}$ 4 Prot.

IR: 1705 cm^{-1} $\nu_{C=O}$

1680 cm^{-1} $\nu_{C=O}$