

Aminosäuren 9. Mitt.¹⁾

Stereospezifische Synthese von heterocyclisch substituierten Dehydroaminosäurederivaten

Claus Herdeis* und Jyrki Syväri

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 1. Februar 1988

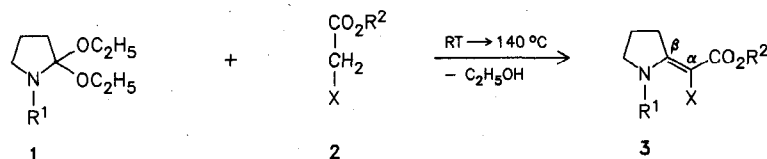
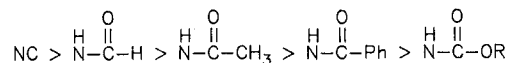
Eine stereospezifische Synthesemethode zur Darstellung chiral und achiral substituierter E- bzw. Z-konfigurierter α -Dehydroaminosäurederivate wird beschrieben. Einige der synthetisierten Verbindungen zeigen positiv inotrope Wirkung am Meerschweinchenherzen.

Amino Acids IX: Stereospecific Synthesis of Heterocyclic Substituted α -Dehydroamino acid Derivatives

A stereospecific methodology for the preparation of chiral and achiral substituted α -dehydroamino acid derivatives with E and Z configuration is presented. Some of the new compounds show positive inotrope activity at the guinea-pig heart.

Eine Reihe mikrobieller Metaboliten mit den Strukturelementen von Dehydroaminosäuren wurden in den letzten Jahren isoliert^{2,3)}. Vorherrschend sind Cyclopeptide und Cyclodepsipeptide, zum Teil mit antibiotischer Wirksamkeit. Neue präparative Methoden zur Darstellung der α -Dehydroaminosäure-Funktion und cyclischer Peptide wurden entwickelt. Prinzipiell lassen sich α -Dehydroaminosäurederivate durch Dehydratisierung von β -Hydroxyaminosäuren mit Tosylchlorid/ Et_3N ⁴⁾ oder $\text{N,N}'$ -Carbonyldiimidazol⁵⁾ darstellen. Schmidt et al. fanden mit einer Wittig-

digkeit und Ausbeuten > 80 %. Mit zunehmender Donoreigenschaft von X sinkt die Methylenaktivität von 2, die Reaktionstemp. muß bis 140 °C gesteigert werden. Die Reaktivität von 2 gegenüber 1 nimmt mit Variation von X wie folgt ab:



a: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$
b: $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$

Horner-Reaktion einen Zugang zu Dehydroaminosäuren⁶⁾. Effenberger et al. wandelten α -Azidoessigsäureester mit Re_2S_7 in Dehydroaminosäuren um⁷⁾.

Die Kondensation von α -Ketoestern mit Carbaminsäurebenzylester liefert Cbz geschützte Dehydroaminosäuren in ausgezeichneten Ausbeuten⁸⁾.

1. Achirale und chirale Dehydroaminosäuren mit Z-Konfiguration

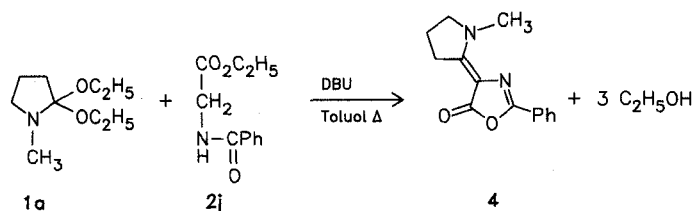
In einer vorläufigen Mitteilung⁹⁾ beschrieben wir einige der heterocyclischen Dehydroaminosäurederivate 3. In Anbetracht der pharmakologischen Testung dieser Verbindungsklasse (s. pharmakologischer Teil) und um die Stereochemie der Reduktion der Doppelbindung zu untersuchen, synthetisierten wir eine Reihe unterschiedlich substituierter Derivate von 3. Die Kondensation eines Lactamacetals 1 mit Isocyanessigsäureestern oder N-geschützten Aminosäureestern führte in allen von uns untersuchten Fällen zu den thermodynamisch stabileren Z-konfigurierten Verbindungen 3.

Die Kondensation der Lactamacetale mit den Isocyanessigsäureestern verläuft bei Raumtemp. mit hoher Geschwin-

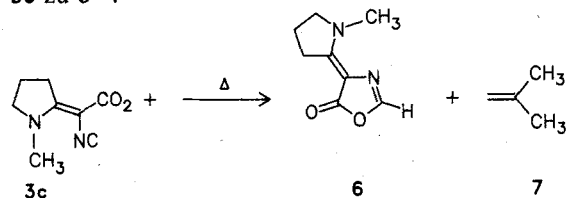
	X	R ²		R ¹	X	R ²
a	NC	CH ₃	a	CH ₃	NC	CH ₃
b	NC	C ₂ H ₅	b	CH ₃	NC	C ₂ H ₅
c	NC	t-Bu	c	CH ₃	NC	t-Bu
d		C ₂ H ₅	d	CH ₂ Ph	NC	CH ₃
e		C ₂ H ₅	e	CH ₂ Ph	NC	C ₂ H ₅
f		CH ₃	f	CH ₃		C ₂ H ₅
g		C ₂ H ₅	g	CH ₃		C ₂ H ₅
h	H	CH ₃	h	CH ₃		CH ₃
i	H	C ₂ H ₅	i	CH ₃		C ₂ H ₅
j		C ₂ H ₅	j	CH ₂ Ph		CH ₃
k		(-)-Menthyl	k	CH ₂ Ph	H	C ₂ H ₅
			l	CH ₂ Ph	H	CH ₃
			m	CH ₃		C ₂ H ₅
			n	CH ₃		(-)-Menthyl

* Herrn Prof. Dr. H.-D. Stachel zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Reaktion von **2k** mit **1a** wird von DBU in Toluol beschleunigt, aus **2j** entsteht mit DBU das Azlacton **4**.

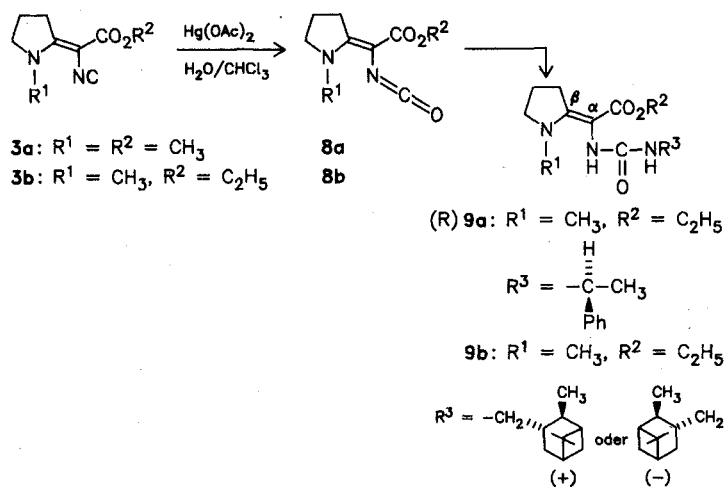


Diese Reaktion hat ihre Parallele in der früher von uns gefundenen thermischen „Azlactonisierung“ der Verbindung **3c** zu **6**¹⁰⁾.



Die Azlactonisierung von **3n** unterbleibt, da der Menthylrest sterisch zu anspruchsvoll ist, um eine intramolekulare Cyclisierung zuzulassen. Mit **3n** haben wir ein chirales Derivat unserer heterocyclisch substituierten Dehydroaminosäuren **3** vorliegen.

Chirale Verbindungen **3** erhalten wir auch, wenn die funktionelle Gruppe $X = NC$ in eine chirale Gruppe umgewandelt wird. Mit Hilfe der von uns gefundenen oxidativen Umwandlung eines vinylogenen Aminoisocyanids in ein vinyloges Aminoisocyanat mit $Hg(OAc)_2/H_2O$ ¹¹⁾ im Zweiphasensystem $CHCl_3/H_2O$ lassen sich chirale Amine an das entstehende Isocyanat **8** addieren.



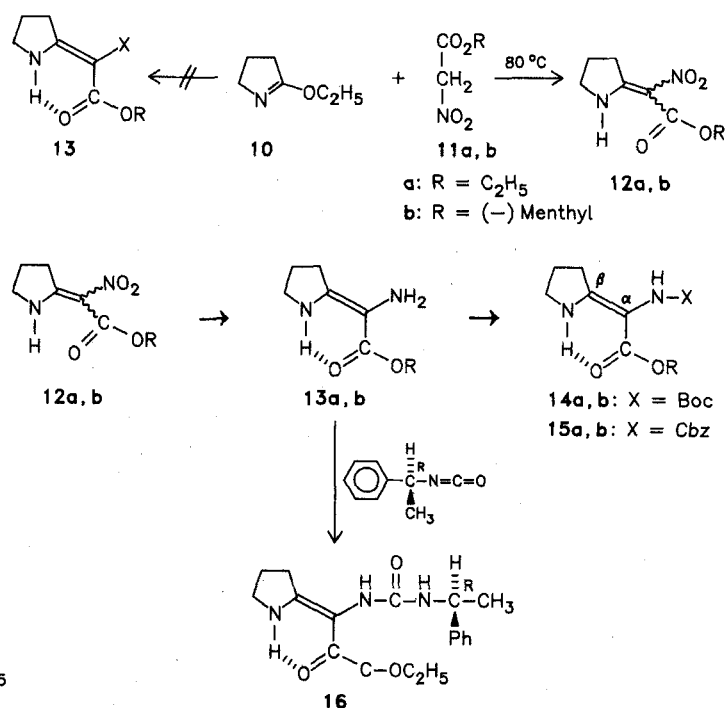
Mit den chiralen Verbindungen **9a, b** soll die katalytische Hydrierung der Doppelbindung mit den stereogenen C-Atomen α und β untersucht werden. Erste Hydrierungsversuche zeigen eine hohe diastereofaciale Addition des Wasserstoffs an die Doppelbindung¹²⁾.

Die Z-Konfiguration der Verbindungen **3a-n** ist für **3b** durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert⁹⁾. Generell läßt sich die Z-Konfiguration aber ¹H-NMR spektroskopisch von den in Punkt 2 beschriebenen E-Verbindungen eindeutig unterscheiden. Die der Doppelbindung benachbarte Methylenfunktion des Pyrrolidinrings ist durch den Anisotropieffekt

der Esterfunktion zu tieferem Feld verschoben und erscheint bei $\delta = 3.2-3.5$ ppm. Bei den E konfigurierten Verbindungen erscheint sie bei $\delta = 2.6-2.8$ ppm¹³⁾.

2. Achirale und chirale Dehydroaminosäurederivate mit E-Konfiguration

Der Plan, die E konfigurierten Verbindungen **14** zu synthetisieren, hat davon auszugehen, daß der Pyrrolidinstickstoff unsubstituiert sein muß, da nur dann eine Wasserstoffbrückenbindung mit der $C=O$ Funktion des Esters erreicht werden kann, die zu einer Stabilisierung dieser Konfiguration führt¹³⁾. An Stelle der reaktiveren Lactamacetale **1** sollte der Lactimether **10** mit den Nitroessigsäureestern **11** kondensiert werden. Reduktion der Nitrofunktion und Acylierung der entstandenen Aminofunktion sollte zu den E konfigurierten Derivaten **14** führen.



Die Kondensation **10** + **11** erfolgt bei 80 °C mit befriedigenden Ausbeuten. Die Nitroenamide **12** sind schwach gelblich gefärbte kristalline Verbindungen. ¹H-NMR spektroskopisch liegt ein E, Z-Diastereomerenmisch im Verhältnis 3:2 vor. Reaktion von **10** mit **2** blieb auch bei erhöhter Temp. und Basenzusatz (z. B. DBU, NaOEt) ohne Erfolg. Ein kritischer Punkt ist die Reduktion der Nitro- zur Aminofunktion in Anwesenheit der Enamid-Doppelbindung.

Die Reduktion einer Nitrofunktion in Anwesenheit einer konjugierten Doppelbindung führt bei schlechter Chemoselektivität unter anderem zu aliphatischen Aminen¹⁵⁾. Eine Ausnahme bildet die Reduktion eines aromatischen Nitroenamins mit $Pd/C/H_2$ zur Darstellung von Indolderivaten nach *Leimgruber*¹⁶⁾.

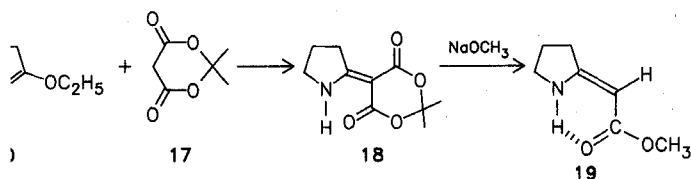
Wir fanden, daß die katalytische Wasserstofftransfer-Reaktion mit Ammoniumformiat¹⁴⁾ in Methanol in annähernd quantitativer Ausbeute die äußerst luftempfindlichen Amino-enamide **13a, b** liefert. Durch Umsetzung mit Boc-Anhy-

drid bzw. Chlorameisensäurebenzylester erhält man die stabilen Dehydroaminosäurederivate **14a, b** und **15a, b**.

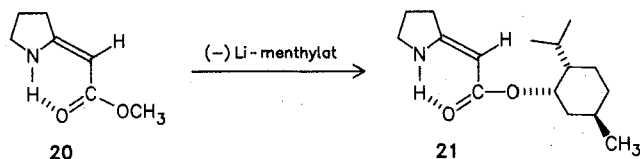
Addition der primären Aminogruppe von **13a** an R(+)-Phenylethylisocyanat liefert das zu **9** chirale Konfigurationsisomere **16**.

2.1 Synthese von **12a, b** durch Nitrierung

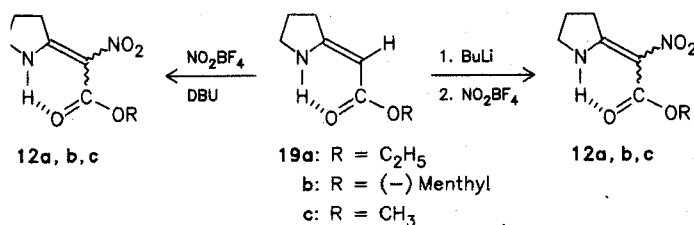
Der Lactimether **10** kondensiert mit Meldrumsäure beim Erwärmen zu der Pyrrolidinylidene Verbindung **18**, die mit Natriummethylat zu **19** geöffnet werden kann¹⁷⁾.



Der chirale (-)-Menthylester kann auf diese Weise nicht erhalten werden, da das aus Butyllithium und (-)-Menthol darstellbare Lithiummenthylat aus sterischen Gründen keine Ringöffnung von **18** erlaubt. Wir haben deshalb die Umesterung von **20** nach *Meth-Cohn* mit Lithiummenthylat in THF erprobt. Diese Methode wurde sehr erfolgreich mit einfachen aromatischen und α , β -ungesättigten Estern durchgeführt¹⁸⁾. Überraschenderweise liefert dieses Verfahren mit dem wenig reaktiven Enamidoester **20** gute Ausbeuten an **21**.

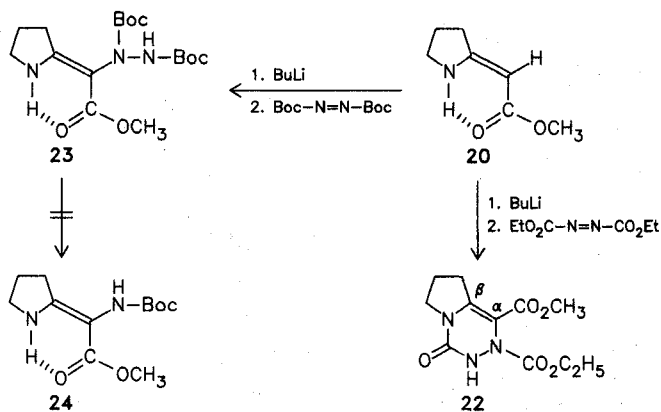


Die Enamidoester **19a, b, c** lassen sich mit NO_2BF_4 in Methylenchlorid in Anwesenheit von DBU zu **12** nitrieren. Metalliert man **19b** bei -78°C mit BuLi und setzt anschließend mit NO_2BF_4 um, so erhält man ebenfalls **12b**.



2.2. Elektrophile Aminierung des Enamids **20**

Die Einführung einer Aminofunktion an ein carbanionisches Zentrum stellt das Pendant zur gängigen nucleophilen Aminierung dar¹⁹⁾. Durch Umsetzung mit Estern der Azodicarbonsäure werden Carbanionen elektrophil aminiert²⁰⁾. Das Lithiumsalz von **20** reagiert mit Diethylazodicarboxylat am Enaminkohlenstoff, nachfolgender Ringschluß mit dem Pyrrolidinstickstoff liefert den Heterocyclus **22**. Verwendet man t-Butylazodicarboxylat als Aminierungsreagens, so isoliert man das gewünschte Hydrazinderivat **23**. Versuche, **24** darzustellen, sind bis jetzt gescheitert.



3. Pharmakologische Testung ausgewählter Verbindungen **3**

Einige der Substanzen **3** wurden auf blutdrucksenkende und positiv inotrope Wirkung per Katheter an der spontan hypertensiven Ratte getestet (SHR). Verbindung **3h** zeigte bei Gabe von 100 mg/kg keinen Einfluß auf den Blutdruck, ein Hinweis auf negativ chronotrope Wirkung ist festzustellen. Am linken Vorhof des Meerschweinchenherzens wurde eine positiv inotrope Wirkung in der Größenordnung der Vergleichssubstanz Amrinon festgestellt. **3i** zeigte in der oben angegebenen Dosierung weder eine Beeinflussung der Herzfrequenz noch des Blutdrucks (SHR). Sowohl am Vorhof als auch am Papillarmuskel des Meerschweinchenherzens wurde eine deutlich positive inotrope Wirkung beobachtet, die 5mal so stark wie die des Amrinons war.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachmittel sowie der Bayerischen Apothekerstiftung für die Spende einer HPLC-Anlage.

Herrn Dr. J. Schünemann sind wir für hilfreiche Diskussionen zu Nomenklaturproblemen zu Dank verpflichtet. Ganz besonders danken wir Herrn Dr. H. E. Radunz und der Firma Merck für die Testung der Substanzen.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckman Acculab 6, Beckman IR 4240. – ^1H -NMR spektren: Varian A-60A bzw. Bruker WP 80 und Bruker AC 200, TMS als inn. Stand. – Massenspektren: CH 7 Varianmat. – Lösungsmittel wurden nach Lit.²³⁾ gereinigt und absolutiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Z-N-Alkyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäurealkylester

60 mmol 2-Diethoxy-1-alkylpyrrolidin¹⁰⁾ wurden langsam mit 60 mmol Isocyanessigsäurealkylester bei Raumtemp. unter Rühren versetzt. Nach 12 h wird mit Ether verrührt und im Eisfach zur Kristallisation gebracht. Nach Absaugen und Waschen mit eiskaltem Ether erhält man farblose Kristalle.

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäuremethylester (**3a**)

Farblose Kristalle. – Schmp. 69°C (Ether). – Ausbeute 7.6 g (70.3 %). – $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180.1). Ber. C 60.0 H 6.66 N 15.5 Gef. C 60.8 H 6.69 N 15.8. Mol.-Masse 180 (ms). – IR (KBr): 2850 (CH), 2105 (NC), 1690 (C=O), 1590 (C=C) cm^{-1} . – ^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 3.8 (s; 3H), 3.47 (s; 3H), 3.45–3.7 (m; 2H), 3.1–3.4 (m; 2H), 1.8–2.2 (m; 2H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäureethylester (3b)

Farblose Kristalle. – Schmp. 82 °C (Ether). Ausbeute 10.1 g (87 %). – $C_{10}H_{14}N_2O_2$ (194.1). Ber. C 61.8 H 7.21 N 14.4 Gef. C 61.8 H 7.27 N 14.4. Mol.-Masse 194 (ms). – IR (KBr): 2840–3000 (CH), 2120 (NC), 1690 (C=O), 1595 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.0–4.4 (q; 2H), 3.47 (s; 3H), 3.5–3.7 (m; 2H), 3.0–3.4 (m; 2H), 1.9–2.25 (m; 2H), 1.2–1.5 (t; 3H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäure-t-butylester (3c)

Das nach der allgemeinen Vorschrift erhaltene Öl wird im Feinvakuum unter Rühren bei RT von Ethanol befreit. Dabei kristallisiert das Öl durch. Man rührt nach Zusatz von Ether/Hexan 1+1, kühlt und saugt den Kristallbrei ab. Schmp. 72 °C (Ether/Hexan). Ausbeute 12.5 g (95 %). – $C_{12}H_{18}N_2O_2$ (222.1). Ber. C 64.8 H 8.10 N 12.6 Gef. C 64.8 H 8.10 N 12.5. Mol.-Masse 222 (ms). – IR (KBr): 2840–3010 (CH), 2110 (NC), 1680 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 3.45–3.7 (m; 2H), 3.47 (s; 3H), 3.0–3.3 (m; 2H), 1.8–2.2 (m; 2H), 1.47 (s; 9H).

Z-N-Benzyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäuremethylester (3d)

Die Kondensation des Lactamacetals¹⁰⁾ mit dem Isocyanessigsäuremethylester erfolgt bei 120 °C. Nach Abkühlen und Versetzen mit Ether tritt Kristallisation ein. Farblose Kristalle. – Schmp. 107–109 °C (EtOH). Ausbeute 13.2 g (86 %). – $C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.1). Ber. C 70.3 H 6.25 N 10.9 Gef. C 70.6 H 6.49 N 10.8. Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 2840–3020 (CH), 2120 (NC), 1700 (C=O), 1570 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33 (s; 5H), 5.07 (s; 2H), 3.77 (s; 3H), 3.2–3.7 (m; 4H), 1.67–2.2 (m; 2H).

Z-N-Benzyl-2-pyrrolidinylidenisocyanessigsäureethylester (3e)

Darstellung wie 3d. Farblose Kristalle. – Schmp. 63 °C (EtOH). Ausbeute 13 g (80 %). – $C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.1). Ber. C 71.1 H 6.66 N 10.4 Gef. C 71.8 H 6.97 N 10.5. Mol.-Masse 270 (ms). – IR (KBr): 2880–3010 (CH), 2120 (NC), 1690 (C=O), 1570 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37 (s; 5H), 5.13 (s; 2H), 4.27 (q; 2H), 3.1–3.7 (m; 4H), 1.8–2.4 (m; 2H), 1.40 (t; 3H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-acetylaminooessigsäureethylester (3f)

30 mmol (5.2 g) 2-Diethoxy-1-methylpyrrolidin werden zu 30 mmol (4.35 g) auf 120 °C erhitzten N-Acetyl-glycinethylester unter Rühren gegeben. Nach 2 h destilliert man überschüssigen N-Acetyl-glycinester ab (10^{-3} mbar). Der Rückstand wird bei 150–160 °C im Kugelrohr destilliert. Das zähe gelbliche Öl kristallisiert beim Anreiben mit Ether. Schwach gelbliche Kristalle. – Schmp. 91 °C (Ether/EtOH). Ausbeute 2.2 g (32 %). – $C_{11}H_{18}N_2O_3$ (226.1). Ber. C 58.4 H 7.96 N 12.4 Gef. C 58.4 H 7.99 N 12.4. Mol.-Masse 226 (ms). – IR (KBr): 3220 (NH), 2900–3030 (CH), 1690 (C=O), 1660 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6.67 (s; 1H), 4.0–4.4 (q; 2H), 3.0–3.6 (m; 4H), 3.13 (s; 3H), 2.17 (s; 3H), 2.0–2.3 (m; 2H), 1.33 (t; 3H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-formamidoessigsäureethylester (3g)

37.5 mmol (6.5 g) 2-Diethoxy-1-methylpyrrolidin werden bei 120 °C Badtemp. mit 37.5 mmol (4.9 g) Formamidoessigsäureethylester 30 min erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Esters wird der Rückstand im Feinvakuum ($6 \cdot 10^{-3}$ mbar) im Kugelrohr destilliert. Das gelbe Öl wird mit Ether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle. – Schmp. 73 °C (Ether/EtAc). Ausbeute 1.6 g (21 %). – $C_{10}H_{16}N_2O_3$ (212.1). Ber. C 56.6 H 7.54 N 13.2 Gef. C 56.5 H 7.53 N 13.0. Mol.-Masse 212 (ms). – IR (KBr): 3190 (NH), 2860–2980 (CH), 1680 (C=O), 1690 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.9 (d; 1H), 6.67 (s; 1H), 4.17 (q; 2H), 3.03–3.8 (m; 4H), 3.17 (s; 3H), 1.8–2.2 (m; 2H), 1.3 (t; 3H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-methoxycarbonylaminoessigsäuremethylester (3h)

Die Darstellung des Isocyanats erfolgt nach der allgemeinen Vorschrift¹¹⁾. Das rohe Isocyanat wird in Methanol mit 2 Tropfen DBU rückfließend erhitzt, bis alles Isocyanat verbraucht ist (DC-Kontrolle). Nach Einengen wird das zurückbleibende Öl über eine Kieselgelsäule „filtriert“ (Etac). Nach Abziehen des Ethylacetats kristallisiert das zurückbleibende Öl. Farblose Kristalle. – Schmp. 114–115 °C (Etac). – $C_{10}H_{16}N_2O_4$ (228.1). Ber. C 52.6 H 7.02 N 12.3 Gef. C 52.5 H 7.11 N 12.3. Mol.-Masse 228 (ms). – IR (KBr): 3360 (NH), 2840–2980 (CH), 1720 (C=O), 1670 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.47 (s; 1H, NH), 3.73 (s; 3H, OCH_3), 3.67 (s; 3H, OCH_3), 3.3–3.8 (m; 4H), 3.13 (s; 3H, NCH_3), 1.8–2.2 (m; 2H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-ethoxycarbonylaminoessigsäureethylester (3i)

Darstellung wie 3h. Farblose Kristalle. – Schmp. 78–78 °C (aus Ether bei –20 °C). – $C_{12}H_{20}N_2O_4$ (256.1). Ber. C 56.2 H 7.81 N 10.9 Gef. C 56.3 H 7.76 N 10.7. Mol.-Masse 256 (ms). – IR (KBr): 3380 (NH), 2820–3010 (CH), 1700 (C=O), 1690 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.53 (s; 1H), 4.23 (q; 2H), 4.17 (q; 2H), 3.1–3.7 (m; 4H), 3.2 (s; 3H), 1.9–2.3 (m; 2H), 1.33 (t; 3H), 1.30 (t; 3H).

Z-N-Benzyl-2-pyrrolidinyliden-methoxycarbonylaminoessigsäuremethylester (3j)

Darstellung wie 3h. Farblose Kristalle. – Schmp. 124–5 °C (Ethanol). – $C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.1). Ber. C 63.2 H 6.58 N 9.2 Gef. C 63.1 H 6.69 N 9.3. Mol.-Masse 304 (ms). – IR (KBr): 3360 (NH), 2900–3080 (CH), 1730 (C=O), 1660 (C=O), 1560 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33 (m; 5H), 5.33 (s; 1H), 4.47 (s; 2H), 3.67 (s; 3H), 3.63 (s; 3H), 3.2–3.7 (m; 4H), 1.8–2.3 (m; 2H).

Z-N-Benzyl-1-pyrrolidinyliden-benzyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (3k)

Darstellung nach obigen Vorschriften. Ausbeute bei der Oxidation des Isocyanids und Addition von Benzylalkohol an das Isocyanat 51 % über beide Stufen. Farblose Kristalle. – Schmp. 92–93 °C (Ether). – $C_{23}H_{26}N_2O_4$ (394.19). Ber. C 70.1 H 6.60 N 7.1 Gef. C 70.1 H 6.93 N 7.1. Mol.-Masse 394 (ms). – IR (KBr): 3350 (NH), 2900–3100 (CH), 1700 (C=O), 1660 (C=O), 1560 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37 (s; 10 H), 5.37 (s; 1H), 5.13 (s; 2H), 4.73 (s; 2H), 4.13 (q; 2H), 3.2–3.7 (m; 4H), 1.8–2.3 (m; 2H), 1.23 (t; 3H).

Z-N-Benzyl-2-pyrrolidinyliden-benzyloxycarbonylaminoessigsäuremethylester (3l)

Darstellung durch Kondensation des Lactamacetals 1b mit Benzyloxycarbonyl-glycinmethylester nach Vorschrift zur Darstellung von 3f. Farblose Kristalle. – Schmp. 94 °C (Ether). – $C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380.2). Ber. C 69.5 H 6.31 N 7.4 Gef. C 69.3 H 6.35 N 7.5. Mol.-Masse 380 (ms). – IR (KBr): 3320 (NH), 2840–3080 (CH), 1700 (C=O), 1680 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.37 (s; 10 H), 5.40 (s; 1H), 5.13 (s; 2H), 4.73 (s; 2H), 3.67 (s; 3H), 3.2–3.8 (m; 4H), 1.8–2.3 (m; 2H).

Allgemeine Darstellungsmethode zur Kondensation von Lactamacetal 1a mit Hippursäurederivaten

30 mmol (5.2 g) Lactamacetal 1a werden in Toluol mit 30 mmol Hippursäurealkylester rückfließend erhitzt. Nicht umgesetztes Material wird im Feinvakuum (10^{-3} mbar) abdestilliert, der Rückstand zur Kristallisation gebracht und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinylidenbenzoylaminoessigsäureethylester (3m)

Farblose Kristalle. – Schmp. 171 °C (Etac). Ausbeute 4.67 g (54 %). – $C_{16}H_{20}N_2O_3$ (288.0). IR (KBr): 3320 (NH), 2800–2900 (CH), 1680 (C=O), 1645 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.82–7.86 (d; 2H), 7.44–7.48 (m; 3H), 7.27 (s; 1H, NH), 4.1 (q; 2H), 3.44 (t; 2H), 3.25 (t; 2H), 3.01 (s; 3H), 1.97 (m; 2H), 1.21 (t; 3H).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinylidenbenzoylaminoessigsäure(-)-menthylester (3n)

Farblose Kristalle. – Schmp. 191 °C (Etac). Ausbeute 9.8 g (82 %). – $C_{24}H_{34}N_2O_3$ (398.0). Ber. C 72.4 H 8.54 N 7.0 Gef. C 72.5 H 8.81 N 7.0. Mol.-Masse 397 (ms). – IR (KBr): 3310 (NH), 2840–2960 (CH), 1750 (C=O), 1685 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.80–8.83 (d; 2H), 8.43–8.50 (m; 3H), 8.0 (s; 1H, NH), 5.63 (sext.; 1H), 4.43 (t; 2H), 4.26 (t; 2H), 4.02 (s; 3H), 2.97–3.01 (m; 4H), 2.61–2.66 (m; 2H), 1.72–2.08 (m; 14 H). – $[\alpha]_D^{20} = -24.2$ (c = 1, MeOH).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-(R)-phenylethylcarbamoylaminoessigsäureethylester (9a)

20 mmol (3.88 g) **3b** werden nach der allgemeinen Vorschrift¹¹⁾ zum Isocyanat umgesetzt. Das rohe, ölige **8b** wird in wenig Dioxan gelöst. Unter Rühren gibt man 15 mmol (1.8 g) R(+)-1-Phenylethylamin zu. Nach 10 min wird mit 150 ml Diethylether verdünnt und über Nacht weitergerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ether gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Farbloses Pulver, Schmp. 118–120 °C. Ausbeute 4.5 g (68 %). – $C_{18}H_{23}N_3O_3$ (331.2) Ber. C 65.3 H 7.55 N 12.7 Gef. C 65.0 H 7.57 N 12.7. Mol.-Masse 331 (ms). – IR (KBr): 3250 (NH), 2820–2980 (CH), 1670 (C=O), 1620 (C=O), 1560 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34–7.17 (m; 5H), 5.23 (s; 1H, NH), 5.1–4.94 (m; 2H, NH, CH), 4.08 (q; J = 7 Hz, 2H, OCH_2), 3.37 (t; 2H, N- CH_2), 3.21–3.01 (m; 5H, CH_2 , N- CH_2), 1.93–1.83 (m; 2H, CH_2), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3), 1.16 (t; J = 7 Hz, 3H, CH_3). – $[\alpha]_D^{20} = 39.3^\circ$ (c = 1, MeOH).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-(S)-phenylethylcarbamoylaminoessigsäureethylester (ent-9a)

Darstellung siehe oben aus S(-)-1-Phenylethylamin. – $[\alpha]_D^{20} = -40.1^\circ$ (c = 1, MeOH).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-(1R,2R,5R)-pinanymethylcarbamoylaminoessigsäureethylester (9b)

Darstellung von **8b** wie oben. Das in Dioxan gelöste **8b** wird unter Rühren mit 15 mmol (2.5 g) (1R, 2R, 5R)-Aminomethylpinan in Ether (aus dem Hydrochlorid durch Base freigesetzt) versetzt. Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel abgezogen und der ölige Rückstand mit Ether behandelt. Man erhält ein farbloses Pulver (3.9 g) 53 %. – Schmp. 140–141 °C (Etac). – $C_{21}H_{33}N_3O_3$ (377.2) Ber. C 66.9 H 9.28 N 11.1 Gef. C 66.9 H 9.34 N 11.0. Mol.-Masse 377 (ms). – IR (KBr): 3300 (NH), 2900 (CH), 1680 (C=O), 1630 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 5.23 (s; 1H, NH), 4.9 (t; 1H, NH), 4.2 (m; 1H), 4.06 (q; 2H, OCH_2), 9.41 (t; 2H, N- CH_2), 3.28–3.10 (m; 5H), 2.32–2.28 (m; 2H), 2.05–1.64 (m; 12H), 1.28–1.05 (m; 9H). – $[\alpha]_D^{20} = 20^\circ$ (c = 1, MeOH).

Z-N-Methyl-2-pyrrolidinyliden-(1S,2S,5S)-pinanymethylcarbamoylaminoessigsäureethylester (ent-9b)

Darstellung wie oben aus (1S,2S,5S)-Aminomethylpinan. – $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$ (c = 1, MeOH).

E,Z-2-Pyrrolidinylidennitroessigsäureethylester (12a)

(Diastereomeregemisch ca. 3:2)

30 mmol (3.4 g) 2-Ethoxy-1-pyrrolin²¹⁾ werden mit 30 mmol (4 g) Nitroessigsäureethylester über Nacht auf 80 °C erhitzt. Der braune Rückstand wird mit Ethylacetat über eine Kieselgelsäule chromatographiert. Nach Einengen der Lösung wird aus Etac/n-Hexan umkristallisiert. Gelbe Kristalle – Schmp. 59 °C Ausbeute 2.4 g (40 %). – $C_8H_{12}N_2O_4$ (200.0). Ber. C 48.0 H 6.00 N 14.0 Gef. C 47.8 H 5.97 N 14.0. Mol.-Masse 200 (ms). – IR (KBr): 3240 (NH), 2980–2900 (CH), 1705 (C=O), 1585 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.8 (s; 2/3H, NH), 9.4 (s; 1/3H, NH), 4.30 (q; 2H, OCH_2), 3.79 (t; 2H, N- CH_2), 3.30 (m; 2/3H, CH_2), 3.15 (t; 4/3H, CH_2), 2.17 (m; 2H, CH_2), 1.34 (t; 3H, CH_3).

E,Z-2-Pyrrolidinylidennitroessigsäure(-)-menthylester (12b)

(Diastereomeregemisch ca. 3:2)

Darstellung wie **12a**, aus Nitroessigsäure(-)-menthylester²²⁾. Farblose Kristalle. – Schmp. 114 °C (Etac/Diisopropylether). Ausbeute 2.8 g (30 %). – $C_{16}H_{26}N_2O_4$ (310.1). Ber. C 62.0 H 8.38 N 9.0 Gef. C 61.5 H 7.97 N 8.9 – IR (KBr): 3620 (NH), 2640–2820 (CH), 1690 (C=O), 1650, 1580 (C=C), cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.7 (s; 2/3H, NH), 9.4 (s; 1/3H, NH), 4.81 (m; 1H, CH), 3.76 (m; 2H, N- CH_2), 3.27 (m; 2/3H, CH_2), 3.12 (m; 4/3H, CH_2), 2.5–0.75 (m; 20 H). – $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (c = 1, MeOH).

E-2-Pyrrolidinyliden-t-butyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (14a)

Reduktion nach Vorschrift bei **15a** (s. u.). Der Rückstand wird in absol. Methanol gelöst (Schutzgas!) und mit 11 mmol (2.4 g) Di-t-butyldicarbonat unter Rühren versetzt. Nach 1 h wird das Methanol entfernt und der Rückstand mit CH_2Cl_2 und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgearbeitet. Nach Entfernen des org. Lösungsmittels erhält man ein schwach gelbliches Öl, das zur Kristallisation gebracht wird (evtl. Reinigung durch Säulenchromatographie: Kieselgel/Etac). Ausbeute 1.6 g (61 %). Schwach gelbliche Kristalle (Etac). – Schmp. 85 °C. – $C_{13}H_{22}N_2O_4$ (270.1). Ber. C 57.9 H 8.15 N 10.2 Gef. C 57.8 H 8.38 N 10.2. – IR (KBr): 3420 (NH), 3330 (NH), 2840–2980 (CH), 1720 (C=O), 1670 (C=O), 1600 (C=O) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.8 (s; 1H, NH), 5.41 (s; 1H, NH), 4.13 (q; 2H, OCH_2), 3.57 (t; 2H, N- CH_2), 2.72 (t; 2H, CH_2), 1.99 (m; 2H, CH_2), 1.46 (s; 9H, CH_3), 1.25 (t; 3H, CH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 168.3 (C=O), 166.2 (C=O), 156.0 (β -C=C), 89.7 (C=C- α), 79.2 (C-O), 59.1 (OCH_2), 47.9 (C-N), 30.8 (CH_2), 28.3 (CH_3), 21.6 (CH_2), 14.6 (CH_3).

E-2-Pyrrolidinyliden-t-butyloxycarbonylaminoessigsäure(-)-menthylester (14b)

1.94 mmol (600 mg) **12b** werden in 20 ml MeOH an 60 mg Pd/C bei RT und 15 bar H_2 -Druck hydriert. Nach 12 h wird unter Schutzgas filtriert und mit 3 mmol (665 mg) Di-t-butyldicarbonat und 1 h gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels löst man in $CHCl_3$ und schüttelt 1 × mit NaHCO₃-Lösung und 1 × mit NH₄Cl-Lösung aus. Nach Trocknen und Einengen der $CHCl_3$ -Phase chromatographiert man den Rückstand über Kieselgel mit Etac als Fließmittel. Schwach gelbliches Öl. Ausbeute 450 mg (61 %). – $C_{21}H_{36}N_2O_4$ (380.2). – IR (Film): 3320 (NH), 2830–3940 (CH), 1720 (C=O), 1660 (C=O), 1590 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.2 (s; 1H, NH), 5.5 (s; 1H, NH), 4.66 (m; 1H, CH), 3.62 (m; 2H, CH_2), 2.7 (m; 2H, CH_2), 2.1–0.7 (m; 29 H). – MS (200 °C): m/z 380 (0.9 %, M⁺), 324 (1), 280 (2), 215 (2), 114 (56), 57 (100).

E-2-Pyrrolidinyliden-benzyloxycarbonylaminoessigsäureethylester (15a)

10 mmol (2 g) **12a** werden in 20 ml absol. Methanol unter Schutzgas gelöst. Man gibt 46 mmol (2.9 g) Ammoniumformiat und 0.5 g 10 % Pd/C zu. Nach 7 h Rühren bei RT (DC-Kontrolle, Etac) wird unter N₂ der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird in absol. Methanol gelöst (Schutzgas!), mit 11 mmol (1.1 g) Triethyl-

amin und 11 mmol (1.55 g) Chlorameisensäurebenzylester unter Rühren versetzt. Nach 30 min wird mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und Ether versetzt und aufgearbeitet. Nach Einengen der Etherlösung wird das Öl zur Kristallisation gebracht. Umkristallisieren aus EtOH. Schwach gelbe Kristalle. – Schmp. 95 °C. Ausbeute 2.1 g (70 %). – $C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304.1). Ber. C 63.2 H 6.58 N 9.2 Gef. C 63.1 H 6.53 N 9.2. – IR (KBr): 3400 (NH), 3320 (NH), 3060–2900 (CH), 1730 (C=O), 1650 (C=O), 1590 (C=C), 1530 (C–N) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.36 (m; 6H, NH, CH arom.), 5.77 (s; 1H, NH), 5.14 (s; 2H, OCH_2), 4.13 (q; 2H, OCH_2), 3.6 (t; 2H, NCH_2), 3.60 (t; 2H, CH_2), 2.73 (t; 2H, CH_2), 2.00 (m; 2H, CH_2), 1.23 (t; 3H, CH_3).

E-2-Pyrrolidinylden-benzoyloxycarbonylaminessigsäure(–)menthylester (15b)

3 mmol (930 mg) **12b** werden nach Vorschrift **14b** reduziert. Man gibt unter Schutzgas 3.2 mmol (0.446 ml) Triethylamin und anschließend 3.6 mmol (0.51 ml) Chlorameisensäurebenzylester zu. Nach 2 h Rühren engt man ein, gibt $CHCl_3$ zu, schüttelt 1× mit NH_4Cl -Lösung aus, trocknet die org. Phase und engt ein. Der ölige Rückstand wird mit *n*-Hexan/EtAc zur Kristallisation gebracht. Farbloses Pulver. – Schmp. 164 °C (*n*-Hexan/EtAc). Ausbeute 600 mg (48 %). – $C_{24}H_{34}N_2O_4$ (414.2). Ber. C 69.6 H 8.21 N 6.8 Gef. C 70.0 H 8.23 N 6.7. – IR (KBr): 3360 (NH), 3310 (NH), 2860–2960 (CH), 1710 (C=O), 1680 (C=O), 1650, 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.36 (s; 6H, NH, CH arom.), 5.72 (s; 1H, NH), 5.13 (s, 2H, OCH_2), 4.65 (m; 1H, CH), 3.6 (m; 2H, CH_2), 2.7 (m; 2H, CH_2), 2.1–0.73 (m; 20 H). – $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

E-2-Pyrrolidinylden-(*R*)-phenylethylcarbamoylaminooessigsäureethyl-ester (16)

Reduktion nach obiger Vorschrift. Der Rückstand wird unter Schutzgas in 5 ml absol. Dioxan gelöst. Unter Rühren werden 20 ml Ether und 11 mmol (1.6 g) (*R*)-Phenylethylisocyanat zugegeben. Nach 2 h wird die Lösung über Nacht auf 5 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus EtAc umkristallisiert. Schwach gelbliches Pulver. – Schmp. 181 °C. Ausbeute 2 g (65 %). – $C_{17}H_{23}N_3O_3$ (317.1). Ber. C 64.4 H 7.25 N 13.2 Gef. C 64.2 H 7.19 N 13.2. – IR (KBr): 3360–3260 (NH), 3020–2880 (CH), 1730 (C=O), 1660 (C=O), 1630 (C=O), 1590 (C=C), cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.03 (s; 1H, PyrNH), 7.35–7.17 (m; 5H, arom.), 5.36 (s; 1H, NH), 5.0 (d; 2H, NH, CH), 4.16–4.05 (m; 2H), 3.6 (t; 2H), 2.69–2.67 (m; 2H), 2.04–1.94 (m; 2H), 1.44 (d; $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.21 (t; 3H).

Z-Pyrrolidinyldenessigsäure(–)menthylester (21)

Darstellung nach Lit.¹⁸⁾ Ausbeute nach SC (Kieselgel/*n*-Hexan: Ether = 7:3) 45 %. Farblose Kristalle. – Schmp. 61 °C (*n*-Hexan). – $C_{16}H_{27}NO_2$ (265.1). – IR (KBr): 3440 (NH), 2860–2950 (CH), 1720 (C=O), 1580 (C=C) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.9 (s; 1H, NH), 4.64 (dt; 1H), 4.52 (s; 1H; =CH olef.), 3.51 (t; 2H, $N-CH_2$), 2.57 (t; 2H), 2.03–1.89 (m; 4H), 1.69–1.61 (m; 2H), 1.50–1.09 (m; 5H), 0.89 (d; 6H), .078 (d; 3H). $[\alpha]_D^{25} = -76.8^\circ$ ($c = 5$, MeOH).

2-Ethyl-1-methyl-2,3,4,6,7,8-hexahydro-4-oxo-pyrrolol[1,2-d][1,2,4]-triazin-1,2-dicarboxylat (22)

7.1 mmol (1 g) **20** werden in THF gelöst, auf –70 °C abgekühlt und mit 7.8 mmol BuLi versetzt. Nach 5 min gibt man 7.1 mmol (1.2 g) Diethylazodicarboxylat zu. Man rührt noch 10 min bei Raumtemp. (DC-Kontrolle), versetzt mit Ether, gibt gesättigte NH_4Cl -Lösung zu und isoliert die org. Phase. Nach Waschen der org. Phase mit $NaHCO_3$ -Lösung und Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert. – Schmp. 159 °C. Ausbeute 1.49 g (78 %). – $C_{11}H_{13}N_3O_5$ (269.1). Ber. C 49.1 H 5.57 N 15.6 Gef. C 48.7 H 5.51 N 15.4. – MS (200 °C): $m/z = 269$ (9 %, M^{+}), 196 (76), 164 (100), 137 (17), 94 (21). – IR (KBr): 3260 (NH), 2900–3000 (CH), 1720 (C=O),

1680 (C=O), 1640 (C=O) cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.42 (s; 1H, NH), 4.23 (q; 2H, OCH_2), 3.79 (s; 3H, OCH_3), 3.74 (t; 2H, NCH_2), 3.13 (t; 2H, CH_2), 2.11 (qint.; 2H, CH_2), 1.28 (t; 3H, CH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162.9 (C=O), 156.4 (C=O), 155.3 (C=O), 151.1 ($\beta-C-CO_2CH_2$), 106.7 ($-C=\alpha-C-CO_2CH_3$), 63.4 (OCH_2), 51.6 (OCH_3), 49.7 (NCH_2), 29.7 (CH_2), 21.9 (CH_2), 14.2 (CH_3).

Literatur

8. Mitteilung über Aminosäuren: C. Herdeis und R. Gebhard, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 546 (1987).
- U. Schmidt, J. Häusler, E. Öhler und H. Poisel, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 37, 251 (1979).
- C. H. Stammer, Chem. Biochem. Amino Acids, Pept. Proteins 6, 33 (1982).
- T. Kolasa, Synthesis 1983, 539.
- R. Andruszkiewicz und A. Czerwinski, Synthesis 1982, 968.
- U. Schmidt, A. Lieberknecht und J. Wild, Synthesis 1984, 53.
- F. Effenberger und H. Beisswenger, Chem. Ber. 117, 1497 (1984).
- C. Shin, Y. Yonezawa und E. Watanabe, Tetrahedron Lett. 26, 85 (1985).
- B. Rzeszutarska, M. Makowski, Z. Kubica und P. Wiczorek, Liebigs Ann. Chem. 1984, 920.
- C. Herdeis und U. Nagel, Heterocycles 20, 2163 (1983).
- C. Herdeis und A. Dimmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 473 (1986).
- C. Herdeis und A. Dimmerling, Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 86 (1984).
- Zur diastereofacialen Addition von Wasserstoff an eine Doppelbindung mit einem prochiralen C-Atom siehe W. Oppolzer, R. J. Mills und M. Riegler, Tetrahedron Lett. 27, 183 (1986).
- Vgl. dazu:
G. Lhommet, J. P. Célérier und E. Deloisy-Marchalant, J. Heterocyclic Chem. 21, 1633 (1984).
G. Lhommet, P. Brunerie, J. P. Célérier und H. Petit, J. Heterocyclic Chem. 23, 1183 (1986).
G. Dannhardt, Y. Geyer, R. Obergrusberger und K. Zierris, Chem. Ztg. 111, 237 (1987).
G. Dannhardt und T. Debaerdemaeker, Chem. Ztg. 111, 310 (1987).
- R. E. Ehrenkauf und S. Ram, Tetrahedron Lett. 25, 3415 (1984).
- P. N. Rylander, Hydrogenation Methods, S. 104 ff., Academic Press, London 1985.
- A. P. Kozikowski, H. Ishida und Y. Chen, J. Org. Chem. 45, 3352 (1980).
W. Leimgruber und A. D. Batcho, Org. Synth. 63, 214 (1985).
- J. P. Célérier, E. Deloisy, G. Lhommet und P. Maitte, J. Org. Chem. 44, 3089 (1979).
- O. Meth-Cohn, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986, 695.
- Übersicht: K. Krohn, Nachr. Chem. Techn. Lab. 35, 1047 (1987).
- D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow und J. F. Dellaria, J. Am. Chem. Soc. 108, 6395 (1987).
C. Gennari, L. Colombo und G. Bertolini, J. Am. Chem. Soc. 108, 6394 (1987).
J. C. Vederas und L. A. Trimble, J. Am. Chem. Soc. 108, 6397 (1987).
- A. E. Wick, P. A. Bartlett und D. Dolphin, Helv. Chim. Acta 54, 513 (1971).
- Dargestellt aus Iodessigsäure(–)menthylester nach N. Kornblum, B. Traub und H. E. Ungnaate, J. Am. Chem. Soc. 76, 3209 (1954). – Wir fanden, daß die Umesterung von Nitroessigsäureethylester mit (–)Menthol in siedendem Toluol mit *p*-Toluolsulfonsäure nach Chromatographie ca. 20 % Nitroessigsäure(–)menthylester liefert.
- D. D. Perrin, W. L. F. Armarego und D. R. Perrin, Purification of Laboratory Chemicals, 2nd ed., Pergamon Press, Oxford 1980.

[Ph 450]