

Asymmetrische elektrophile α -Amidoalkylierung, 3.Mitt.¹⁾:

Synthesen von Vorstufen für die Erzeugung chiraler N-Acylpyrrolidiniumionen

Klaus Th. Wanner* und Georg Höfner

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstr. 10, 8000 München 2

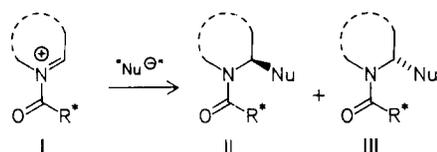
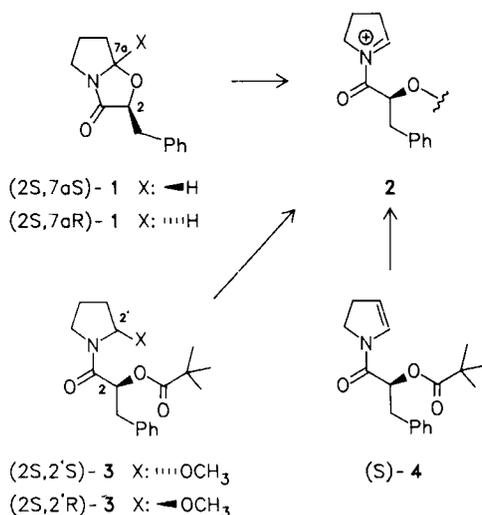
Eingegangen am 13. Juni 1988

Von (S)-Phenylmilchsäure ((S)-5) ausgehend werden die Verbindungen (2S, 7aS)-1, (2S, 7aR)-1, (2S, 2'S)-3, (2S, 2'R)-3 und (S)-4 synthetisiert. (2S, 7aS)-1 und (2S, 7aR)-1 werden aus (S)-8 durch Cyclocondensation und (2S, 2'S)-3 und (2S, 2'R)-3 werden aus (2S, 2'S)-12 durch anodische oxidative Decarboxylierung erhalten. (S)-4 wird aus (S)-15 durch Pd/C-katalysierte Isomerisierung hergestellt.

Asymmetric Electrophilic α -Amidoalkylation 3¹⁾: Syntheses of Precursors for the Generation of Chiral N-Acylpyrrolidinium ions.

Beginning with (S)-phenyl lactic acid ((S)-5) the compounds (2S, 7aS)-1, (2S, 7aR)-1, (2S, 2'S)-3, (2S, 2'R)-3, and (S)-4 are prepared. (2S, 7aS)-1 and (2S, 7aR)-1 are obtained by cyclocondensation of (S)-8 and (2S, 2'S)-3 and (2S, 2'R)-3 from (2S, 2'S)-12 by anodic, oxidative decarboxylation. (S)-4 is derived from (S)-15 by Pd/C-catalysed isomerisation.

Asymmetrische elektrophile α -Amidoalkylierungen sind im Prinzip stereoselektive Abfangreaktionen von Iminiumionen (z.B. I), die am N einen chiralen Acylsubstituenten (R^* CO) tragen. Die Abfangprodukte sind diastereomere, α -substituierte Amide (z.B. II und III). Wünschenswert wäre es, daß eines der Diastereomere dabei deutlich überwiegt. Unabhängig davon kann man aber α -substituierte Amine immer in enantiomerenreiner Form erhalten, wenn man vor dem Abspalten der chiralen Hilfsgruppe (R^* CO) die reinen Diastereomere (z.B. II und III) isoliert. Das ist ein asymmetrisches Syntheseverfahren¹⁾, das wir in der Piperidinreihe erprobt haben und das wir nun auf Pyrrolidine übertragen wollten.

 R^* = chiraler Rest

Wir haben dazu einige Vorstufen ausgesucht, die uns für die Erzeugung von N-Acylpyrrolidiniumionen 2 geeignet erschienen, und zwar das Lactam 1, das α -Methoxyamid 3 und das Enamid 4. Als chirale Hilfsgruppe wurde (S)-Phenylmilchsäure ((S)-5) gewählt. Hier berichten wir über die Synthesen der Verbindungen (2S, 7aS)-1, (2S, 7aR)-1, (2S, 2'S)-3, (2S, 2'R)-3 und (S)-4.

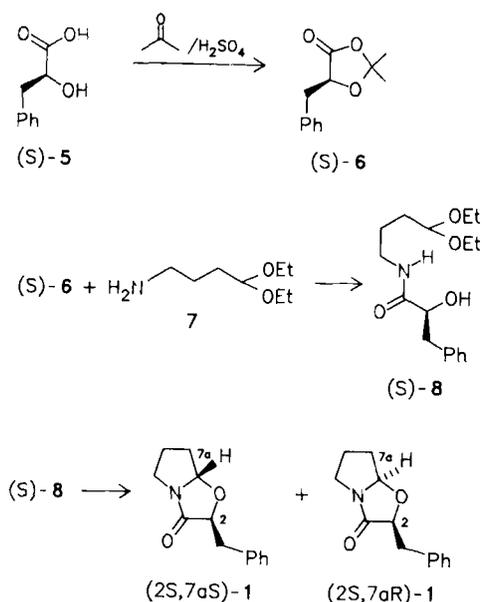
Pyrrolooxazolidine

Das Pyrrolooxazolidin (2S, 7aS)-1 und (2S, 7aR)-1 kann man sich aus S-Phenylmilchsäure ((S)-5) und 4-Aminobutyraldehyd aufgebaut denken, wobei die Aldehydfunktion im Brückenkopf-C als N,O-Acetal wiederzufinden ist.

Deshalb wurde zunächst das Säureamid (S)-8 dargestellt. Dabei lag es nahe, (S)-5 mit 7 unter Einsatz von Dicyclohexylcarbodiimid zu kondensieren: entspr. Versuche waren erfolglos. Dagegen reagierte das aus (S)-Phenylmilchsäure ((S)-5) mit Aceton/Schwefelsäure hergestellte Dioxolan (S)-6⁷⁾ (Ausb. 80%), gelöst in Acetonitril, oder suspendiert in Wasser, glatt mit 7, wobei in guten Ausbeuten (in CH₃-CN: 88%; in H₂O: 74%) das gewünschte Amid (S)-8 entstand.

Die Cyclisierung von (S)-8 gelang dann durch Erhitzen mit etwas p-Toluolsulfonsäure in Cyclohexan. Dabei entstand ein Gemisch aus zwei Verbindungen, das sich durch Mitteldruckchromatographie an Kieselgel trennen ließ. Analysen und Spektren zufolge sind beide Verbindungen Pyrrolooxazolidine, die sich nur in der Konfiguration am N,O-substituierten C-Atom unterscheiden ((2S, 7aS)-1 und (2S, 7aR)-1). Welche Konfiguration das Haupt- und welche das Nebenisomer besitzt, ist bisher ungeklärt.

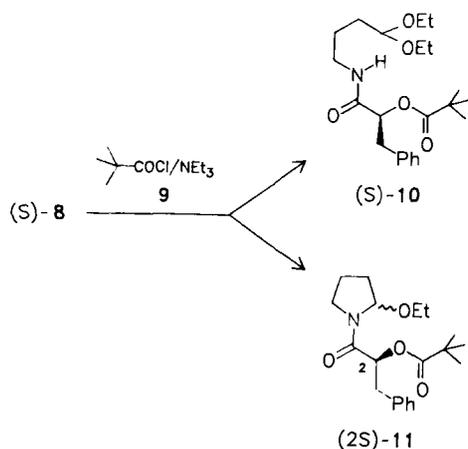
Die Isomere waren unter den oben genannten Bedingungen im Verhältnis 67/33 entstanden (liquidchromatographisch bestimmt). Auch wenn die Cyclisierung in anderen Lösungsmitteln (Pentan, Ethanol, THF) und mit anderen Säuren (p-TosOH, CF₃CO₂H, MeSO₃H),



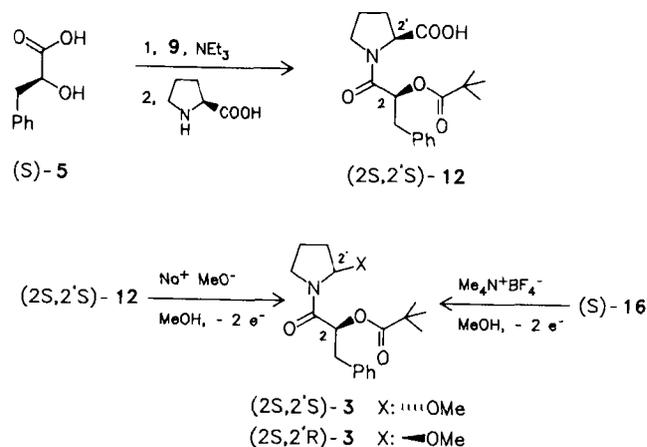
durchgeführt wurde, trat dieselbe Verbindung als Hauptisomer auf (wobei die Isomerenzusammensetzung etwas schwankte 63.5/36.5 – 73.5/26.5, siehe Exp. Teil). Wurden Gemische der Isomere in Toluol mit p-Toluolsulfonsäure erhitzt, stellte sich unabhängig von der ursprünglichen Zusammensetzung (67/33 und 52/48) ein 57/43-Verhältnis ein. Demnach muß man dieses Verhältnis für das thermodynamische Gleichgewicht (in Toluol) und das dabei vorherrschende Isomer für die thermodynamisch stabilere Form halten.

Wir haben die Enantiomerenreinheit des Hauptisomers von (2S, 7aS)-1/(2S, 7aR)-1 geprüft. Dazu wurden die Verbindungen nach dem gleichen Schema auch in racemischer Form (aus racem.-5) synthetisiert. An einer chiralen Säule ließ sich das racem. Hauptisomer von (2S, 7aS)-1/(2S, 7aR)-1 (nicht das Nebenisomer) in seine Antipoden trennen (allerdings ohne Basislinientrennung). Das aus (S)-5 hergestellte Hauptisomer von (2S, 7aS)-1/(2S, 7aR)-1 zeigte im Chromatogramm nur einen Peak.

α -Alkoxyprolidinamide



Wir haben dann die Bedingungen zur Darstellung von α -Alkoxyamiden untersucht, die zu den gängigsten Acyliminiumionenvorstufen zählen. Bei der Reaktion von (S)-8 mit Pivaloylchlorid (9) ließ sich einmal (nach präp. Schichtchromatographie) (S)-10 (Ausb. 24%), ein anderes Mal (nach SC) gleich (2S)-11 (Ausb. 12%) isolieren. Es wurde nicht versucht, diese Darstellung für (2S)-11 zu optimieren, da wir einen kürzeren Weg zu den α -Alkoxyamiden ((2S, 2'S)-3)/(2S, 2'R)-3 fanden.



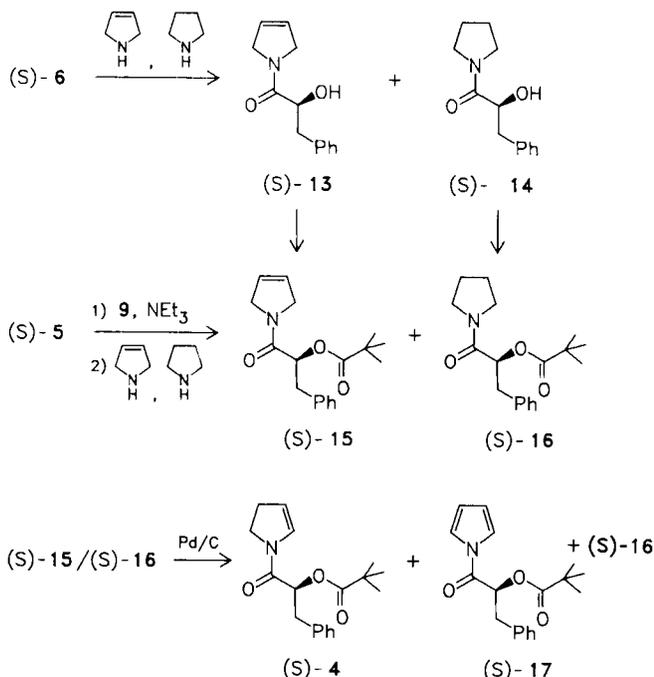
Aus (S)-5 und (L)-Prolin wurde nach einem aus der Peptidchemie bekannten Verfahren²⁾ mit Pivaloylchlorid und Triethylamin die Carbonsäure (2S, 2'S)-12 in guten Ausbeuten (nach SC 50-57%) dargestellt. Es wurde hier (L)-Prolin anstatt des Racemats eingesetzt, um bei 12 das Auftreten Diastereomere zu vermeiden. Ein elektrochemisches Verfahren ermöglicht es, α -Amidocarbonsäuren in N,O-Acetale zu überführen³⁾. Das Prinzip wurde bereits Anfang dieses Jahrhunderts von Hofer und Moest an einfachen Carbonsäuren entdeckt⁴⁾.

Die Elektrooxidation von (2S, 2'S)-12 wurde in Methanol unter Zusatz katalytischer Mengen Natriummethylat in einer ungeteilten Elektrolysezelle an Platinelektroden durchgeführt. Das Ausgangsmaterial war innerhalb 8 h (DC-Kontrolle) quantitativ umgesetzt, und (2S, 2'S)-3/(2S, 2'R)-3 ließen sich in sehr guter Ausbeute (77%, Isomerenmisch) isolieren. Zum Vergleich wurde noch die Herstellung von (2S, 2'S)-3/(2S, 2'R)-3 aus dem Amid (S)-16 (Darstellung siehe unten) untersucht. Unter den üblichen elektrochemischen Bedingungen entstanden zwar (2S, 2'S)-3/(2S, 2'R)-3, die Reaktion war aber, nach DC und Ausbeuten (31%) zu urteilen, weniger selektiv.

Enamid

Zu dem für die Enamiddarstellung erforderlichen Ausgangsmaterial (S)-15 gelangten wir auf zwei Wegen: Einerseits wurde das Dioxolan (S)-6 mit 3-Pyrrolidin (im Gemisch mit Pyrrolidin 75/25, im Handel nicht anders erhältlich) zu

(S)-13 (begleitet von (S)-14) umgesetzt. (S)-13 (mit (S)-14) wurde anschließend mit Pivaloylchlorid (9) und Triethylamin in (S)-15 (und (S)-16) überführt.



Nach dem zweiten Verfahren wurde (S)-15 (begleitet von (S)-16) in einem Schritt aus (S)-Phenylmilchsäure ((S)-5) durch Reaktion mit Pivaloylchlorid (9), Triethylamin und 3-Pyrrolin dargestellt (54% Ausb. an (S)-15 + (S)-16, berechnet als (S)-15). Die Charakterisierung wurde an den einzelnen Komponenten (S)-15 und (S)-16 vorgenommen (auch bei (S)-13 und (S)-14).

Für die Pd/C-katalysierte Isomerisierung⁵⁾ von (S)-15 zu (S)-4 wurde das Gemisch (S)-15/(S)-16 eingesetzt: Nach 70 min bei 140 °C im Druckrohr ließ sich das gewünschte Enamid (S)-4 in 46 proz. Ausb. (bez. auf die Summe aus (S)-15 und (S)-16, berechnet als (S)-15) neben dem N-Acylpyrrol (S)-17 (Ausb. 22%, Berechnungsgrundlage wie oben) aus dem Ansatz isolieren (neben unverändertem (S)-16).

Das Auftreten des Pyrrolderivates (S)-17 ist vermutlich auf Oxidation durch Luftsauerstoff, oder auf eine Disproportionierung von (S)-15 bzw. (S)-4 in (S)-17 und (S)-16 zurückzuführen.

Herrn Prof. F. Eiden danken wir für die großzügige Förderung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korrt.): Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tonoli. – ¹H-NMR-Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80, AM 360 (Bruker), VXR 300 (Varian), 400 JNM-GX (Jeol), δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. – MS: CH 7 (Varian) – IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman). Öle als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0,5 dm Rohr. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). – SC: Flash Chromatographie⁶⁾. – Zentrifugalchromatographie:

Chromatron (Harrison Research), Si 60 (0.015-0.040 mm). – MPLC: Mitteldruckchromatographieapparat: HPLC Pumpe 64 (Knauer, mit präp. Pumpenkopf), Mitteldrucksäule 460 mm x 26 mm mit Vorsäule (Büchi), Si 60, UV Detektor 254 nm (Bischoff spektrophotometric Detektor 8201), Integrator Datamodul (Waters). – HPLC-Apparat: Chromatographiepumpe 6000A, Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters), Zweikanalintegrator D-2000 (Merck-Hitachi); LiChroCart^R, LiChrosorb^R Si 60 HPLC-Kartusche (250 mm x 4 mm i.D.) und LiChroCart^R, LiChrosorb^R Si 60 Kartuschenvorsäule (25 mm x 4 mm i.D., Merck).

(S)-5-Benzyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on ((S)-6)

Darstellung nach Lit.⁷⁾: Farblose Kristalle, Schmp. 62-64 °C (Lit.⁷⁾ 63-64 °C), $[\alpha]_{546} = -70.9^\circ$, $[\alpha]_{578} = -62.5^\circ$ ($c=2.0$, CHCl₃), Ausb. 12.9g (79.6%). – C₁₂H₁₄O₃ (206.2) Ber. C 69.9 H 6.84 Gef. C 69.8 H 6.91 Mol.-Masse 206 (ms). – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.5 (s, 3H, CH₃), 3.0 (dd, $J=6/15$ Hz, 1H, -CH₂Ph), 3.25 (dd, $J=4/15$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.7 (dd, $J=4/6$ Hz, 1H, -O-CH-CO), 7.35 (s, 5H, Aromat).

(R,S)-5-Benzyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (racem.-6)

Darstellung analog (S)-6: 1.66g (10 mmol) racem.-5 in 5.8 ml Aceton, 0.55 ml (10.2 mmol) H₂SO₄ 98%: Farblose Kristalle, Schmp. 35-37 °C, Ausb. 1.25g (62%). – ¹H-NMR wie (S)-6.

(S)-N-(4,4-Diethoxybutyl)-2-hydroxy-3-phenylpropanamid ((S)-8)

1.03g (5 mmol) (S)-6 wurden mit 2.4g (15 mmol) 4-Aminobutyraldehyddiethylacetal in 8 ml Wasser 8 h bei Raumtemp. geführt. Anschließend wurde in 5 proz. NaHCO₃-Lösung gegossen, mit Ether 3 x extrahiert, getrocknet (Na₂SO₄), eingeengt und der Rückstand sc gereinigt (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol 7/2/1): Farblose Kristalle, Schmp. 33-34 °C, $[\alpha]_{546} = -63.5^\circ$, $[\alpha]_{578} = -55.4^\circ$ ($c=2.0$, CHCl₃), Ausb. 1.14g (74%). – C₁₇H₂₇NO₄ (309.4) Ber. C 66.0 H 8.80 N 4.5 Gef. C 66.0 H 8.77 N 4.5 Mol.-Masse 309 (ms). – IR: 3410-3320; 1650; 1535 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.2 (t, $J=7$ Hz, 6H, 2xCH₃), 1.4-1.7 (m, 4H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.75-3.0 (d, $J=5$ Hz, 2H, -CH₂Ph), 3.0-3.9 (m, 7H, N-CH₂, 2xOCH₂, OH), 4.1-4.7 (m, 2H, -CH(O)-, O-CH-CO), 6.4-6.85 (m, 1H, NH), 7.3 (s, 5H, Aromat).

(R,S)-N-(4,4-Diethoxybutyl)-2-hydroxy-3-phenylpropanamid (racem.-8)

Darstellung wie (S)-8: 1.03g (5 mmol) racem.-6, 8 ml H₂O, 2.4g (15 mmol) 4-Aminobutyraldehyddiethylacetal. Farbloses Öl. – ¹H-NMR wie (S)-8.

(2S,7aS)-2-Benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazol-3(2H)-on ((2S,7aS)-1)

(2S,7aR)-2-Benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazol-3(2H)-on ((2S,7aR)-1)

a) 110 mg (0.58 mmol) p-TosOH in 125 ml Cyclohexan wurden mit 6.18g (20 mmol) (S)-8 in 125 ml Cyclohexan 30 min zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde 3x mit wäßriger NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄), i.Vak. eingeengt und der Rückstand mitteldruckchromatographisch getrennt (Ether). Ausbeute: Hauptisomer 2.1 g (48%), Nebenisomer 0.82 g (19%).

Hauptisomer: Farbloses Öl $[\alpha]_{546} = -117.4^\circ$, $[\alpha]_{578} = -102.8^\circ$ ($c=2.0$, CHCl₃). – C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.8 H 6.96 N 6.5 Mol.-Masse 217 (ms). – IR: 1670, 1330 cm⁻¹. – 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.3-1.4 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.78-1.9 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.96 (dd, $J=7.3/14.6$ Hz, 1H, -CH₂Ph), 2.96-3.03 (m, 1H, -NCH₂-), 3.19 (dd, $J=4/14.6$ Hz, 1H, -CH₂Ph), 3.62 (ddd, $J=6/8/11.5$ Hz, 1H, -NCH₂-), 4.75 (dd, $J=4/7$ Hz, 1H, O-CH-CO), 5.38 (dt, $J=0.9/5.5$ Hz, 1H, O-CH-N),

7.25 (m, 5H, Aromat). Nebenisomer: Farbloses Öl [α]₅₄₆ = -120°, [α]₅₇₈ = -107° ($c=2.0$, CHCl₃), C₁₃H₁₅NO₂ (217.27) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.8 H 7.00 N 6.4 Mol.-Masse 217 (ms). - IR: 1670; 1330 cm⁻¹. - 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.49-1.59 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.98-3.14 (m, 3H, -CH₂Ph, N-CH₂), 3.65-3.72 (m, 1H, NCH₂), 4.65 (ddd, J=1.8/4/6.6 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.20 (dt, J=1.8/5.1 Hz, 1H, O-CH-N), 7.22-7.32 (m, 5H, Aromat).

Bestimmung der Enantiomerenreinheit (Hauptisomer) durch HPLC an einer Säule mit chiralem Füllmaterial⁸⁾ (n-Hexan/Isopropanol 14/1, 1ml/min): 10.13 min, 100%; zum Vergleich racemisches Hauptisomer (Darstellung s.u.): 9.34 min, 9.59 min, Intensitätsverhältnis = 1/1.

b) 100 mg (0.32 mmol) (S)-8 wurden zusammen mit 68 mg (0.6 mmol) Trifluoressigsäure in 10 ml Cyclohexan 10 h 1) bei Raumtemp., 2) unter Rückfluß und 3) bei 0-4 °C gerührt.

c) 100 mg (0.32 mmol) (S)-8 wurden zusammen mit 57 mg (0.6 mmol) Methansulfonsäure in 10 ml Cyclohexan 10 h bei Raumtemp. gerührt.

d) 50 mg (0.16 mmol) (S)-8 und 36.5 mg (0.32 mmol) Trifluoressigsäure wurden in 5 ml n-Pentan 27 h 1) bei Raumtemp., 2) 0°-4 °C und 3) -15 °C bis -20 °C gerührt.

e) 108 mg (0.35 mmol) (S)-8 wurden zusammen mit 1) 22.8 mg (0.12 mmol) bzw. 2) 1.1 mg (0.006 mmol) p-TosOH 24 h in 10 ml EtOH rückfließend erhitzt.

HPLC-Analyse: (n-Hexan, Ethylacetat 4:1; 2 ml/min), Hauptisomer 14.8 min, Nebenisomer 19.6 min; Haupt-/Nebenisomer: a) 66.7/33.3; b1) 71.5/28.5; b2) 68/32; b3) 69.5/30.5; c) 64/36; d1) 69.5/30.5; d2) 73/27; d3) 73.5/26.5; e1) 63.5/36.5; e2) 65/35.

(2RS,7aRS)-2-Benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazol-3(2H)-on ((2RS,7aRS)-1) und (2RS,7aSR)-2-Benzyl-5,6,7,7a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-b]oxazol-3(2H)-on ((2RS,7aSR)-1)

Darstellung analog (2S,7aS)-1/(2S,7aR)-1 wie unter a) beschrieben aus 710 mg (2.23 mmol) (S)-8; 3.5 mg (0.02 mmol) p-TosOH, 45 ml Cyclohexan. Hauptisomer: Farbloses Öl, Ausb. 0.136g (28%). - ¹H-NMR wie (2S,7aR)-1. Nebenisomer: Farbloses Öl, Ausb. 0.44g (9%). - ¹H-NMR wie (2S,7aS)-1.

((S)-1-Benzyl-2-(4,4-diethoxybutylamino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((S)-10)

Eine Mischung aus 207 mg (0.67 mmol) (S)-8, 120.6 mg (1 mmol) Pivaloylchlorid und 121.5 mg (1.2 mmol) Triethylamin in 1 ml absol. THF wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde filtriert, das Filtrat mittels PSC (Kieselgel 60F₂₅₄ 20 cm x 20 cm x 2 mm, Merck; n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol=6/4/2) getrennt und die im UV-Licht (254 nm) intensivste Zone ausgekratzt. Es wurde mit Et₂O 4x extrahiert, filtriert und i.Vak. eingengt. Farbloses Öl, [α]₅₄₆ = -18.2°, [α]₅₇₈ = -11.8° ($c=1.0$, CHCl₃), Ausb. 63 mg (24%). - C₂₂H₃₅NO₃ (393.5) Ber. C 67.2 H 8.97 N 3.6 Gef. C 67.0 H 9.08 N 3.6 Mol.-Masse 393 (ms). - IR: 3300; 1730; 1665; 1530 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.15 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.2 (t, J=7 Hz, 6H, -CH₃), 1.45-1.75 (m, 4H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 3.15-3.9 (m, 8H, CH₂Ph, 2 x OCH₂, N-CH₂), 4.4-4.7 (m, 1H, -CH(OEt)₂), 5.45 (t, J=6 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.8-6.3 (m, 1H, NH), 7.25 (s, 5H, Aromat).

((S)-1-Benzyl-2-(2-ethoxypropylidino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((2S)-11)

1.035 g (3.35 mmol) (S)-8 wurden mit 603 mg (5 mmol) Pivaloylchlorid und 607.5 mg (6 mmol) Triethylamin in 5 ml absol. THF 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde ohne vorherige Aufarbeitung sc (Ether) getrennt, wobei nach 2 unpolare, nicht identifizierte Produkte ((2S)-11 und (S)-10 (nach (2S)-11) im Eluat erschienen.

((2S)-11: Farbloses Öl, Ausb. 139 mg (12%). - C₂₀H₂₉NO₄ (347.5) Ber. C 69.1 H 8.41 N 4.0 Gef. C 69.0 H 7.92 N 4.7 Mol.-Masse 347 (ms). - IR: 1730; 1670 1160 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.2 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1.6-2.2 (m, 4H, -N-CH₂-CH₂-CH₂-), 3.1 (d, J=6Hz, 2H, -CH₂Ph), 3.3-3.9 (m, 4H, -OCH₂, N-CH₂), 5.25 (t, J=6Hz, 1H, O-CH-CO), 5.4-5.6 (m, 1H, N-CH-OEt), 7.35 (s, 5H, Aromat).

(S)-10: Ausb. 65 mg (5%).

N-(S)-[2-(2,2-Dimethylpropionyloxy)-3-phenylpropionyl]-(-S)-pyrrolidin-2-carbonsäure ((2S,2'S)-12)

8.3 g (50 mmol) (S)-5, gelöst in 250 ml absol. THF, wurden langsam erst mit 6.03 g (50 mmol) Pivaloylchlorid und dann mit 5.06 g (50 mmol) Triethylamin versetzt und nach 45 min noch einmal mit den selben Mengen Pivaloylchlorid (6.03 g, 50 mmol) und Triethylamin (5.06 g, 50 mmol). Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 4.5 h gerührt und dann direkt über eine Glasfritte in eine eisgekühlte Suspension bestehend aus 19.15 g (0.125 mol) Kaliumprolinat und 80 ml absol. THF gesaugt (Kaliumprolinat war aus 14.39 g (0.125 mol) Prolin, gelöst in 250 ml absol. CH₃OH, durch Zusatz von 7.01 g (0.125 mol) KOH hergestellt und durch Einengen und Trocknen i.Vak. isoliert worden). Nach 10 stdg. Rühren bei +8 °C wurde i.Vak. eingengt und der Rückstand in einem Zweiphasensystem aus Ether und 5 proz. KHSO₄-Lösung aufgenommen, die Etherphase mit 5 proz. KHSO₄-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i.Vak. eingengt. Nach SC (Ethylacetat/AcOH/MeOH 95/3/2), zähes, farbloses Öl, [α]₅₄₆ = -41.8°, [α]₅₇₈ = -36.5° ($c=2.08$, CHCl₃), Ausb. 8.6 g (50%). - C₁₉H₂₅NO₃ (347.4) Ber. C 65.7 H 7.25 N 4.0 Gef. C 65.6 H 7.43 N 4.0 Mol.-Masse 347 (ms). - IR: 3600-2400; 1665; 1630; 1290; 1160 cm⁻¹. - ¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.1 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.7-2.4 (m, 4H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.9-3.3 (m, 2H, CH₂Ph), 3.5-3.9 (m, 2H, N-CH₂), 4.2-4.6 (m, 1H, N-CH-CO), 5.1 (dd, J=4.5/8 Hz, 1H, O-CH-CO), 7.3 (s, 5H, Aromat).

((S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-methoxypropylidino]-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((2'R)-3) und ((S)-1-Benzyl-2-[(S)-2-methoxypropylidino]-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((2S,2'S)-3)

a) Eine Mischung aus 7.63 g (22 mmol) (2S,2'S)-12, 0.35 ml M NaOMe-Lösung (in MeOH) und 200 ml absol. MeOH wurde in ein Gefäß mit 2 zylinderröhrigen, konzentrisch angeordneten Platindrahtnetzelektroden (Abstand - 5 mm) gefüllt und unter Wasserkühlung solange elektrolysiert (200 mA Gleichstrom, Spannung ~ 14V), bis (2S,2'S)-12 dc (n-Hexan/ t-Butanol 85/15 sowie EtOAc/AcOH/MeOM 95/3/2) nicht mehr nachzuweisen war (~8h). Dann wurde bei 25 °C i.Vak. eingedampft (blaßgelbes Öl), in EtOAc gelöst, mit 5 proz. NaHCO₃ Lösung (1x) und mit H₂O gewaschen (2x), getrocknet (MgSO₄) und wieder i.Vak. eingengt. Nach SC (n-Hexan/t-Butanol 85/15) wurde je eine kleine Menge der reinen Isomere (65 mg, 0.9% bzw. 83 mg, 1.1%), der größere Teil aber als Isomerenmischung isoliert (5.64 g (77%)). HPLC-Analyse des Isomerenmischung (n-Hexan/EtOAc 85/15, 2ml/min, 50 °C): 12.49 min (Nebenisomer), 13.62 min (Hauptisomer); Verhältnis: 44/56.

Nebenisomer: Farblose Kristalle, Schmp. 68 °C, [α]₅₄₆ = +28.9°, [α]₅₇₈ = +24.3° ($c=1.935$, CHCl₃). - C₁₉H₂₄NO₄ (333.4) Ber. C 68.4 H 8.16 N 4.2 Gef. C 68.4 H 8.43 N 4.0 Mol.-Masse 333 (ms). - IR: 1730; 1660, 1160 cm⁻¹. - 360MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (s, 0.8x9H, -C(CH₃)₃), 1.2 (s, 0.2x9H, -C(CH₃)₃), 1.65-1.82 (m, 1H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 1.82-2.03 (m, 2H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.03-2.18 (m, 1H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 3.08-3.25 (m, 2H, -CH₂Ph), 3.27 (s, 0.2x3H, OCH₃), 3.37 (s, 0.8x3H, -OCH₃), 3.3-3.43 (m, 1H, -N-CH₂), 3.55-3.7 (m, 1H, -N-CH₂-), 4.67 (d, J=4.8 Hz, 0.2x1H, N-CH-O), 5.07 (dd, J=4.7/9.2 Hz, 0.8x1H, O-CH-CO), 5.48 (t, J=7.4 Hz, 0.2x1H, O-CH-CO), 5.55 (d, J=4.8 Hz, 0.8x1H, N-CH-O), 7.20-7.35 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 4:1.

Hauptisomer: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = +68.2^\circ$, $[\alpha]_{578} = +57.9^\circ$ ($c=1.55$, CHCl_3). - $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ (333.4) Ber. C 68.4 H 8.16 N 4.2 Gef. C 68.6, H 7.98 N 4.2 Mol.-Masse 333 (ms). - IR: 1730; 1675; 1160 cm^{-1} . - 300 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.13 (s, 0.8x9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.19 (s, 0.2x9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.75-2.18 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.07-3.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.32 (s, 0.2x3H, OCH_3), 3.36 (s, 0.8x3H, OCH_3), 3.34-3.45 (m, 1H, N-CH_2), 3.58-3.71 (m, 1H, N-CH_2), 5.05 (dd, $J=4.7/8.9\text{Hz}$, 0.8x1H, O-CH-CO), 5.16 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 0.2x1H, O-CH-CO), 5.36 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 0.8x1H, N-CH-O), 5.41 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 0.2H, N-CH-O), 7.19-7.33 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis - 4:1.

b) Ein Gemisch aus 320 mg (1.06 mmol) (S)-16, 1.1 g (6.8 mmol) Tetramethylammoniumtetrafluoroborat und 200 ml absol. MeOH wurde 4h unter Wasserkühlung elektrolysiert (~500 mA/10 V) (Apparatur s.o.). Anschließend wurde bei 25°C i.Vak. eingeengt, in Ethylacetat gelöst, mit 5 proz. NaHCO_3 -Lösung (1x) und mit H_2O (2x) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und erneut i.Vak. vom Lösungsmittel befreit. Nach Zentrifugalchromatographie (n-Hexan/t-Butanol = 85/15) farbloses Öl, Ausbeute Isomerenmisch 110 mg (31.2%).

(S)-3-Phenylmilchsäure-2,5-dihydropyrrolid((S)-13) und (S)-3-Phenylmilchsäurepyrrolid((S)-14)

1.03 g (5 mmol) (S)-6 und 410 mg (6 mmol) 3-Pyrrolin (mit 25% Pyrrolidin) in 3.6 ml H_2O wurden 1 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit H_2O verdünnt und 3x mit Ether extrahiert. Die Etherphasen wurden über MgSO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Aus dem Rückstand ließen sich (S)-13 und (S)-14 sc (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol = 6/4/2) isolieren, wobei (S)-13 vor (S)-14 im Eluat auftrat.

(S)-13: Farblose Kristalle, Schmp. $103\text{-}104^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = +7.6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +6.4^\circ$ ($c=2.0$ in CHCl_3), Ausb. 564 mg (52%). - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.7 H 6.96 N 6.7 Mol.-Masse 217 (ms). - IR: 3240; 3040; 1640; 1610; 1100 cm^{-1} . - 80 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.98 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.4-4.6 (m, 6H, 2x NCH_2 , O-CH-CO,OH), 5.65-6.0 (m, 2H, $-\text{HC=CH-}$), 7.3 (s, 5H, Aromat).

(S)-14: Farblose Kristalle, Schmp. $98\text{-}99^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = +11.2^\circ$, $[\alpha]_{578} = 9.7^\circ$ ($c=2.0$, CHCl_3), Ausb. 130 mg (12%). - $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ Ber. C 71.2 H 7.81 N 6.4 Gef. C 71.2 H 7.74 H 6.5 Mol.-Masse 219 (ms). - IR: 3460; 1640; 1090 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.5-2.2 (m, 4H, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.0 (d, $J=6\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.5-3.8 (m, 4H, 2x NCH_2), 4.4 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H, O-CH-CO), 7.35 (s, 5H, Aromat), OH nicht lokalisiert.

[(S)-1-Benzyl-2-(2,5-dihydropyrrolo)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((S)-15) und

[(S)-1-Benzyl-2-oxo-2-pyrrolidinoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((S)-16)

a) 2.17 g (10 mmol) (S)-13/(S)-14 (3:1-Gemisch) wurden mit 1.51 g (12.5 mmol) Pivaloylchlorid, 1.47 g (14.5 mmol) Triethylamin und 20 ml absol. THF 70 min bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde 5 proz. NaHCO_3 -Lösung zugegeben, i.Vak. vom THF befreit, mit H_2O verdünnt und mit Ether 3x extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. konzentriert. Der Rückstand ließ sich sc in (S)-15 und (S)-16 (n-Hexan/EtOAc/Isopropanol = 7/2/1) trennen ((S)-15 vor (S)-16).

(S)-15: Farblose Kristalle, Schmp. $83\text{-}85^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = +68.9^\circ$, $[\alpha]_{578} = +59.8^\circ$ ($c=2.0$, CHCl_3), Ausb. 1.36 g (45%). - $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (301.4) Ber. C 71.7 H 7.69 N 4.5 Gef. C 71.6 H 7.64 N 4.5 Mol.-Masse 301 (ms). - IR: 1730; 1660; 1620; 1170 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.15 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.12 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.6-4.65 (m, 4H, 2x N-CH_2), 5.15 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H, O-CH-CO), 5.5-6.0 (m, 2H, $-\text{HC=CH-}$), 7.35 (s, 5H, Aromat).

(S)-16: Farblose Kristalle, Schmp. 97°C , $[\alpha]_{546} = +74.4^\circ$, $[\alpha]_{578} = +64.9^\circ$ ($c=2.0$, CHCl_3), Ausb. 271 mg (9%). - $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (303.4) Ber.

C 71.3 H 8.31 N 4.6 Gef. C 71.3 H 7.89 N 4.5 Mol.-Masse 303 (ms). - IR: 1735; 1650; 1170 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.2 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.5-2.0 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.15 (d, $J=7\text{ Hz}$, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.75-3.8 (m, 4H, 2x N-CH_2), 5.2 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H, O-CH-CO), 7.33 (s, 5H, Aromat).

b) Eine Lösung von 3.32 g (20 mmol) S-(5) in 100 ml absol. THF wurde im Abstand einer h zweimal mit gleichen Mengen Pivaloylchlorid (2.41 g (20 mmol)) und Triethylamin (2.02 g (20 mmol)) versetzt. Dann wurde 3 h bei Raumtemp. gerührt, anschließend auf -5°C gekühlt und 3-Pyrrolin (1.98 g, 29 mmol; vorgekühlt; zu 25% aus Pyrrolidin bestehend) zugegeben. Nach 1 h bei -5°C und 10 h bei $+8^\circ\text{C}$ wurde mit 5 proz. NaHCO_3 -Lösung versetzt, i.Vak. vom THF befreit und mit Wasser verdünnt. Schließlich wurde 3x mit Ether extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4), i.Vak. eingeengt und das erhaltene Gemisch aus (S)-15 und (S)-16 als solches weiterverwendet. Ausb. 3.25 g (54%).

[(S)-1-Benzyl-2-(2,3-dihydropyrrolo)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((S)-4) und

[(S)-1-Benzyl-2-oxo-2-pyrroloethyl]-2,2-dimethylpropionat ((S)-17)

1.21 g (4 mmol) (S)-15 und (S)-16 (~3:1-Gemisch) wurden unter Rühren mit 60 mg Pd/C in 15 ml THF in einem Druckrohr 70 min auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, i.Vak. eingeengt und der Rückstand sc (n-Hexan/EtOAc/Triethylamin 72.5/25/2.5) in (S)-17, (S)-4 und (S)-16 getrennt ((S)-17 vor (S)-4 und (S)-4 vor (S)-16). Nach Umkristallisation aus Diisopropylether lagen (S)-4 und (S)-17 als farblose Kristalle vor.

(S)-4: Schmp. 110°C , $[\alpha]_{546} = +91^\circ$, $[\alpha]_{578} = +78^\circ$ ($c=2.0$, CHCl_3), Ausb. 550 mg (45%, bezogen auf (S)-15+(S)-16). - $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (301.4) Ber. C 71.7 H 7.69 N 4.5 Gef. C 71.9 H 7.52 N 4.5 Mol.-Masse 301 (ms). - IR: 3090; 3060; 1730; 1650; 1620; 1170 cm^{-1} . - 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.15 (s, 0.6x9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.2 (s, 0.4x9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.48-2.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C=}$), 3.12 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 0.6x2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.13 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 0.4x2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.29-3.38 (m, 0.4x1H, N-CH_2), 3.76-4.01 (m, 1.6H, N-CH_2), 5.05 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 0.4x1H, O-CH-CO), 5.20 (dt, $J=4.4/2.5\text{ Hz}$, 0.6x1H, $=\text{CH-CH}_2$), 5.24 (dt, $J=4.3/2.5\text{ Hz}$, 0.4x1H, $=\text{CH-CH}_2$), 5.32 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 0.6x1H, O-CH-CO), 6.47 (dt, $J=4.3/2.2\text{ Hz}$, 0.6x1H, N-CH=), 6.87 (dt, $J=4.3/2.2\text{ Hz}$, 0.4x1H, N-CH=), 7.18-7.32 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~6:4.

(S)-17: Schmp. $92\text{-}93^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{546} = +42^\circ$, $[\alpha]_{578} = +35.5^\circ$ ($c=2.0$, CHCl_3), Ausb. 260 mg (22% bezogen auf (S)-15 + (S)-16). - $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ Ber. C 72.2 H 7.07 N 4.7 Gef. C 72.1 H 7.05 N 4.6 Mol.-Masse 299 (ms). - IR: 3150; 1735; 1710; 1160 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.2 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.16 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H, $\text{PhCH}_2\text{-}$), 5.8 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, O-CH-CO), 6.3-6.5 (m, 2H, $=\text{CH-CH=}$), 7.3-7.5 (m, 7H, 2x N-CH , Phenyl).

Literatur

2. Mitteilung: K.Th. Wanner und A. Kärtner, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1253 (1987). - 1. Mitteilung: K.Th. Wanner und A. Kärtner, Heterocycles 26, 921 (1987).
- J.R. Vaughan und R.L. Osato, J. Am. Chem. Soc. 73, 5553 (1951).
- Für Anwendungsbeispiele in der Pyrrolidinreihe siehe: T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto und M. Miyoshi, J. Org. Chem. 44, 1552 (1979).
- H. Hofer und M. Moest, Liebigs Ann. Chem. 323, 284 (1902).
- K.Th. Wanner und A. Kärtner, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1050 (1987).
- W.C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978).
- H. Oeda, Bull. Chem. Soc. Jpn. 10, 187 (1935).
- J.T. Baker Chemikalien, Bestell Nr. 7113-0; (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylglycin kovalent gebunden.

[Ph521]