

Asymmetrische elektrophile α -Amidoalkylierung, 4. Mitt.¹⁾:

Erzeugung und Abfangreaktionen chiraler N-Acylpyrrolidiniumionen

Klaus Th. Wanner* und Georg Höfner

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

Eingegangen am 13. Juni 1988

Die Pyrrolderivate **1**, **6** und **10** werden unter TiCl_4 -Katalyse stereoselektiv mit dem Silylenolether **3** zu 2-substituierten Pyrrolidinamiden umgesetzt. **6** sowie **10** (nach HCl-Addition \Rightarrow **11**) sind noch bei -78°C reaktiv, wobei die Reaktion von **10** die von **6** in Ausbeute und Stereoselektivität übertrifft.

Asymmetric Electrophilic α -Amidoalkylation, 4¹⁾: Generation and Trapping Reactions of Chiral N-Acylpyrrolidinium Ions

The pyrrole derivatives **1**, **6**, and **10** react in the presence of TiCl_4 with the silyl enol ether **3** to form α -substituted pyrrolidine amides stereoselectively. **6** and **10** (after HCl-addition \Rightarrow **11**) react even at -78°C , the reaction of **10** exceeds that of **6** in yield and stereoselectivity.

Man kann α -Amidoalkylierungen, die über N-Acyliminiumionen verlaufen, auch asymmetrisch gestalten²⁾, wenn man sich eines chiralen N-Acylrests als induzierender Hilfsgruppe bedient.

Bei Piperidinamiden (mit chiralem N-Acylrest) hat sich dieses asymmetrische Syntheseverfahren bewährt²⁾, und es lag daher nahe, es auf Pyrrolidinamide zu übertragen.

Mit den Verbindungen **1**, **6**, und **10** stehen Vorstufen zur Verfügung¹⁾, die für die Erzeugung chiraler N-Acylpyrrolidiniumionen geeignet erscheinen.

6 und **10** besitzen identische chirale Auxiliare, von denen sich das von **1** nur wenig unterscheidet. Die drei Verbindungen weisen aber verschiedene Abgangsgruppen auf. Zu α -substituierten Pyrrolidinamiden gelangt man, indem man diese mit geeigneten Nucleophilen umsetzt. Das geschieht u.a. durch Lewisäuren, die zur Bildung von N-Acyliminiumionen führen, an die sich dann – so stellt man sich den Reaktionsverlauf vor – Nucleophile (z.B. **3**) addieren.

Bei **6** und **10** führen diese Reaktionen über identische Acyliminiumionen, und es sind nur die Gegenionen ($\text{TiCl}_4\text{OCH}_3^-$ bzw. TiCl_5^-), die sich unterscheiden. Unterschiede in der Gesamtreaktion (von **6** und **10** zu (2S)-**8**/(2R)-**9**; Ausb., Stereoselektivität) werden folglich auf den Eliminierungsschritt und die Abgangsgruppe zurückzuführen sein. Das gilt ebenso trotz struktureller Unterschiede von **2** und **7** für die Reaktion von **1** nach (2S)-**4** und (2R)-**5**.

Das Ziel war nun, durch geeignete Umsetzungen die Auswirkungen der Abgangsgruppe auf die Gesamtreaktion sichtbar zu machen.

 α -Amidoalkylierungsreaktionen

Die Verbindungen **1**, **6** und **10** wurden dazu bei verschiedenen Temp. mit dem Silylenolether **3** umgesetzt.

Die Reaktionen wurden ansonsten einheitlich gestaltet ($c \sim 0.14$ Mol/l in CH_2Cl_2 oder CH_3CN ; 1 Äquivalent TiCl_4 ; 1/2 h nach der TiCl_4 -Zugabe 2-3 Äquivalente Silylenolether **3**), und es wurden Ausbeuten und Stereoselektivitäten bestimmt.

Bei Versuchen mit dem Pyrrolooxazolidin **1** ließ sich weder nach 6 h bei -78°C noch bei -40°C – in CH_2Cl_2 oder CH_3CN – dc eine Reaktion nachweisen (Tab. 1, Pkt. a, b. und c). Die gewünschte Reaktion setzte erst bei etwa -20°C ein. Ein Versuch wurde deshalb bei 0°C durchgeführt und erst nach 18 h abgebrochen (Tab. 1, Pkt. d).

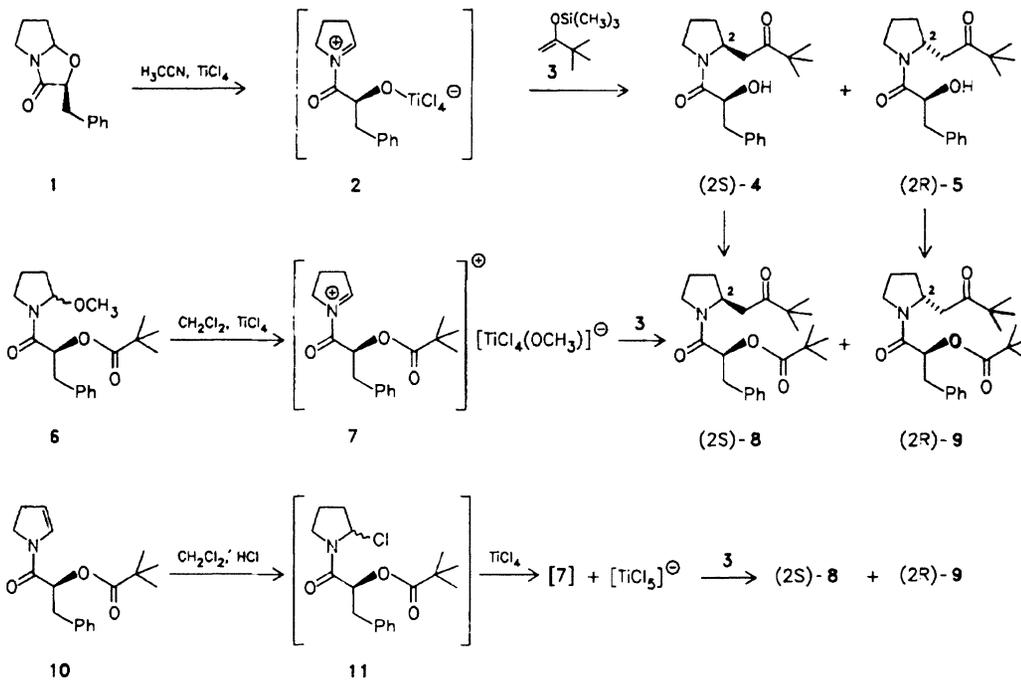
Die Ausbeuten ((2S)-**4** 7.8%, (2R)-**5** 11.4%) und die Stereoselektion (42/58) waren unbefriedigend.

Das α -Methoxyamid **6** dagegen setzte sich bei -78°C (in CH_2Cl_2) noch um. Allerdings betrug die Ausbeute an Hauptisomer (2R)-**9** nach 2 stdg. Reaktion nur 4.9% (Tab. 1, Pkt. f).

Bei -40°C ließen sich aber bei einer günstigen Isomerenrelation ((2S)-**8**/(2R)-**9** = 18/82) gute Ausbeuten (nach 2 h) erreichen (Tab. 1 Pkt. e).

Um zu erfahren, ob die Haupt- ((2R)-**5** und (2R)-**9**) und die Nebenisomere ((2S)-**4** und (2S)-**8**) jeweils dieselbe Konfiguration besitzen, wurden die aus **1** erhaltenen α -Amidoalkylierungsprodukte mit Pivaloylchlorid verestert. Dabei wurde (2S)-**4** in (2S)-**8** und (2R)-**5** in (2R)-**9** überführt, d.h. Haupt- und Nebenisomere haben die gleiche Konfiguration.

Auch mit dem Enamid **10** lassen sich Amidoalkylierungen durchführen, wenn man Chlorwasserstoff zugibt und so ein Additionsprodukt – vermutlich **11** – erzeugt. Nach der Zugabe von TiCl_4 und dem Silylenolether **3** erfolgte die Reaktion bei -40°C laut DC noch schneller als mit **6** und mit besserer Stereoselektivität (14/86). Dieses System war selbst bei -78°C noch so reaktiv, daß wir nach 2 h (2S)-**8** in 8 proz. und (2R)-**9** in 52 proz. Ausbeute isolieren konnten;



Tab. 1: Stereoselektivitäten und Ausbeuten der Silylenoletheraddition (3) an die aus 1, 6 und 10 erzeugten Acyliminiumionen

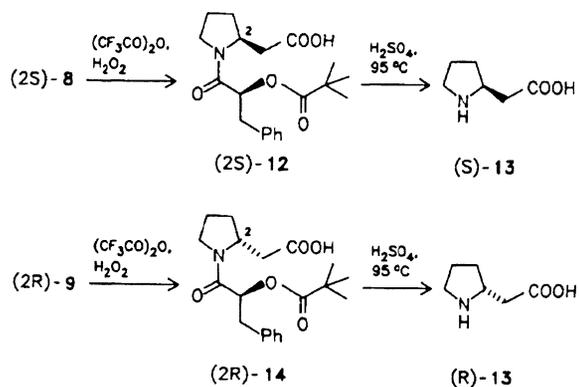
	Edukt	Reaktionsbed. ^{a)} (°C)	Ausb. ^{b)} in %	Isomerenverhältnis ^{c)}
a	1	CH_2Cl_2 , -78°, 6 h		keine Reaktion
b	"	" , -40°, 6 h		" "
c	"	CH_3CN , -40°, 6 h		" "
d	"	" , 0°, 18 h	(2S)-4 7.8 (2R)-5 11.4	(2S)-4/(2R)-5 = 42/58
e	6	CH_2Cl_2 , -40°, 2 h	(2S)-8 8 (2R)-9 54	(2S)-8/(2R)-9 = 18/82
f	"	" , -78°, 2 h	(2R)-9 4.9	" / " = 1/6
g	10	CH_2Cl_2 , -40°, 2 h	-	" / " = 14/86
e	"	" , -78°, 2 h	(2S)-8 8 (2R)-9 52	" / " = 13/87

a) Konzentration von 1, 6 und 10 ~ 0.14 Mol/l; TiCl_4 -Zugabe (1 Äquivalent) 1/2 h vor dem Silylenolether 3 (2-3 Äquivalente). b) Bezogen auf isolierte Produkte mit $d_e > 98\%$. c) Bestimmt durch HPLC-Analyse.

dabei hatte sich auch die Stereoselektivität noch erhöht (13/87, Tab. 1 Pkt. e).

Konfigurationsbestimmung

Die Amidoketone **(2S)-8** und **(2R)-9**, die wir durch SC in reiner Form isoliert hatten ($d_e > 98\%$), wurden nach *Bayer-Villiger* in die N-acylierten Aminosäuren **(2S)-12** (Ausb. 80%) und **(2R)-14** (Ausb. 77%) überführt. Diese ließen sich durch 15 stdg. Erhitzen in verd. H_2SO_4 zu den Aminosäuren **(S)-13**, (Ausb. 57% bzw. **(R)-13**, (Ausb. 59%) hydrolysieren. Dabei wurde auch die chirale Hilfsgruppe ((S)-



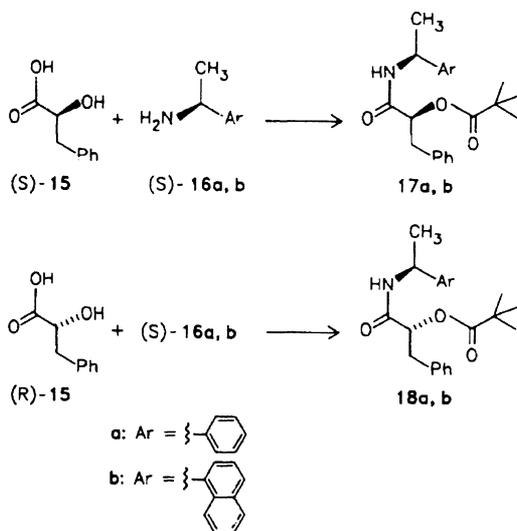
Phenylmilchsäure) wieder freigesetzt, die wir in einem Fall (Hydrolyse von (2R)-14) zurückgewonnen haben (Ausb. 63%).

Die Konfiguration der Aminosäuren ergab sich aus deren Drehwerten ((S)-13: $[\alpha]_{546} = +46.9^\circ$, $[\alpha]_{578} = +43.7^\circ$; (R)-13: $[\alpha]_{546} = -46.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = -42.7^\circ$) durch Vergleich mit dem des S-Homoprolins³ ($[\alpha]_D = +43.7^\circ$, $c = 1$, 3N-HCl).

Enantiomerenreinheit

Die optische Reinheit der eingesetzten und der zurückgewonnen (s.o.) (S)-Phenylmilchsäure wurde geprüft.

Nachdem Verfahren zur direkten liquidchromatographischen Bestimmung an chiralen stationären Phasen unseres Wissens für (S)-15 und (R)-15 nicht bekannt sind, haben wir aus (S)-Phenylmilchsäure mit den chiralen Hilfsreagenzien (S)-Phenylethylamin ((S)-16a) und (S)-1-Naphthylethylamin ((S)-16b) die diastereomeren Derivate 17a und 17b hergestellt. Analog sind wir mit R-konfigurierter Phenylmilchsäure ((R)-15) vorgegangen (→ 18a und 18b).



Zur Analyse waren nur die Derivate 17b und 18b geeignet. Sie ließen sich z.B. im 1:1-Gemisch liquidchromatographisch an einer chiralen stationären Phase⁴ („Pirklesäule“) vollständig trennen (Basislinientrennung), jedoch nicht an Kieselgel. Für (S)-15, das aus L-Phenylalanin hergestellt worden war, haben wir mit dieser Methode $de > 99.5\%$ gefunden. Für die zurückgewonnene Phenylmilchsäure (s.o.) gab die Analyse eine Relation von 99.2/0.8 für 17b/18b ($de = 98.4\%$). Das bedeutet, daß unter den Reaktionsbedingungen kaum Racemisierung stattfindet. Dagegen wurde für (R)-Phenylmilchsäure ((R)-15, dargestellt aus D-Phenylalanin analog (S)-15 und nur für analytische Zwecke verwendet, die Relation 17b/18b zu 98/2 ($de \geq 96\%$) bestimmt. Für die optische Reinheit der Aminosäuren (S)-13 und (R)-13 (aus Amidoketonen mit $de > 98\%$ gewonnen) kann man somit einen ee-Wert $> 95\%$ annehmen.

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

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht kor.): Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Totto. li. – ¹H-NMR-Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80, AM 360 und AC 300 (Bruker), JNM-GX 400 (Jeol); δ-Skala (ppm), TMS int. Stand. – MS: CH 7 (Varian). – IR-Spektren: Acculab 6 (Beckmann); Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5-dm-Rohr. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). – SC: Flash Chromatographie. – Zentrifugalchromatographie: Chromatron (Harrison Research), Si 60. – Schutzgas: N₂. – Mitteldruckchromatographieapparatur: HPLC Pumpe 64 (Knauer, mit präp. Pumpenkopf), Mitteldrucksäule 460 mm x 26 mm mit Vorsäule (Büchi), Si 60 (0.015-0.040 mm), UV Detektor 254 nm (Bischoff spektrophotometric Detektor 8201), Integrator Datamodul (Waters). – HPLC-Apparatur: Chromatographiepumpe 6000A Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters), Säulenheizung Knauer High Temperature Oven No. 89.00 Series 799; LiChroCart[®], LiChrosorb[®] Si60 HPLC-Kartusche (250 mm x 4 mm i.D.) und LiChroCart[®], LiChrosorb[®] Si60 Kartuschenvorsäule (25 mm x 4 mm i.D., Merck). – Temp. in °C.

1-[(R)-1-((S)-3-Phenylactoyl)-2-pyrrolidinyl]-3,3-dimethyl-2-butanon ((2R)-5) und
 1-[(S)-1-((S)-3-Phenylactoyl)-2-pyrrolidinyl]-3,3-dimethyl-2-butanon ((2S)-4)

94 mg (0.43 mmol) 1 (Hauptisomer¹) wurden in 0.3 ml absol. Acetonitril gelöst und auf 0° gekühlt. Dann wurden 84.9 mg (0.45 mmol) TiCl₄ zugespritzt. Nach 30 min wurden bei 0° 151.4 mg (0.86 mmol) 3,3-Dimethyl-2-trimethylsilyloxybuten (3) zugespritzt. Anschließend wurden noch 18 h bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 proz. NaHCO₃-Lösung versetzt, i.Vak. eingeeengt und Ethylacetat zugesetzt. Die org. Phase wurde 3x mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, im Vak. eingeeengt und zentrifugalchromatographisch (a) Dichlormethan/Ethylacetat 9/1; b) n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol 7/2/1) getrennt.

(2R)-5: Farblose Kristalle, Schmp. 139°, $[\alpha]_{546} = +112.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = +95.5^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl₃), Ausb. 15.5 mg (11.4%). – C₁₉H₂₇NO₃ (317.4) Ber. C 71.9 H 8.57 N 4.4 Gef. C 72.1 H 8.42 N 4.3 Mol.-Masse 317 (ms). – IR: 3300; 1700; 1620 cm⁻¹. – 80 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45-2.05 (m, 4H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.4 (dd, J = 10/17.5 Hz, 1H, -CH₂CO-), 2.75-3.1 (m, 1H), 2.9 (d, J = 7 Hz, 2H, -CH₂Ph), 3.1-3.6 (m, 3H), 4.15-4.55 (m, 2H, O-CH-CO, -N-CH-), 7.25 (s, 5H, Aromat).

(2S)-4: farblose Kristalle, Schmp. 79°, $[\alpha]_{546} = -48.7^\circ$, $[\alpha]_{578} = -43.5^\circ$ ($c = 0.315$, CHCl₃), Ausb. 10.6 mg (7.4%). – C₁₉H₂₇NO₃ (317.4) Ber. C 71.9 H 8.57 N 4.4 Gef. 71.9 H 8.38 N 4.4 Mol.-Masse 317 (ms). – IR: 3260; 1700; 1620 cm⁻¹. – 80 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45-2.05 (m, 4H, NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.45 (dd, J = 9/17.5 Hz, 1H, -CH₂CO-), 2.9-3.8 (m, 6H), 4.15-4.65 (m, 2H, O-CH-CO, -N-CH-), 7.25 (s, 5H, Aromat).

– HPLC-Analyse (Chloroform/Ethylacetat = 8/2, 2 ml/min.): (2R)- 5: 5.18 min, (2S)-4: 8.62 min, Relation = 58/42.

[(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl]-2,2-dimethylpropionat ((2R)-9)

a) 25 mg (0.079 mmol) (2R)-5 wurden mit 9.5 mg (0.079 mmol) Pivaloylchlorid und 8 mg (0.079 mmol) Triethylamin in 0.5 ml absol. THF 90 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 5 proz. NaHCO₃-Lösung

aufgenommen und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat versetzt. Die org. Phase wurde 3x mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt, der Rückstand zentrifugalchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat/Isopropanol 7/1/0.5) gereinigt: Farblose Kristalle, Schmp. 75°, [α]_D²⁵ = +115.8°, [α]_D²⁰ = +99° (c = 1.645, CHCl₃), Ausb. 17 mg (53%). - C₂₄H₃₅NO₄ (401.6) Ber. C 71.8 H 8.79 N 3.5 Gef. C 72.0 H 8.74 N 3.3 Mol.-Masse 402 (ms). - IR: 1740; 1700; 1660; 1160 cm⁻¹. - 360 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.02 (s, 0.125x9H, CO-C(CH₃)₃), 1.08 (s, 0.875x9H, CO-C(CH₃)₃), 1.15 (s, 0.125x9H, -O-CO-C(CH₃)₃), 1.18 (s, 0.875x9H, -O-CO-C(CH₃)₃), 1.48-1.65 (m, 2H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 1.7-1.88 (m, 2H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.35 (dd, J = 10.1/18.1 Hz, 0.875x1H, -CH₂CO), 2.47 (dd, J = 10/18 Hz, 0.125x1H, -CH₂CO), 2.75 (dt, J = 9.9/8 Hz, 1H, N-CH₂), 3.04 (dd, J = 7.7/14 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.08 (dd, J = 7.7/14 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.18 (dd, J = 3.2/18.1 Hz, 1H, CH₂CO), 3.48-3.58 (m, 1H, NCH₂), 4.35-4.42 (m, 1H, NCH), 5.05 (t, J = 7.7 Hz, 0.875x1H, O-CH-CO), 5.1 (t, J = 7.7 Hz, 0.125x1H, O-CH-CO), 7.15-7.30 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 7:1. - 20 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃): 23.5 (t), 26.1 (q), 26.9 (q), 30.0 (t), 37.3 (t), 38.4 (s), 39.2 (t), 44.0 (s), 46.0 (t), 54.2 (d), 72.7 (d), 126.8 (d), 128.2 (d), 129.4 (d), 135.7 (s), 167.3 (s), 178.0 (s), 214.0 (s).

b) In 7 ml absol. Dichlormethan wurde 20 min HCl-Gas bei -78° eingeleitet. Anschließend wurden 320 mg (1.06 mmol) 10, gelöst in 1 ml absol. Dichlormethan, zugegeben. Nachdem weitere 10 min HCl eingeleitet worden war, wurde die Lösung 30 min bei -78° an der Ölpumpe evakuiert. Dann wurden bei -78°C 201 mg (1.06 mmol) TiCl₄ in 0.5 ml absol. Dichlormethan, nach weiteren 30 min 547 mg (3.18 mmol) 3 ebenfalls bei -78° zugegeben. 2 h später wurde der Ansatz mit 10 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 ml Ethylacetat versetzt. Die org. Phase wurde 3x mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i.Vak. eingengt und der Rückstand an der Ölpumpe von restlichem Lösungsmittel befreit (2 h). Das Isomerengemisch wurde durch MPLC (n-Hexan/t-Butanol = 9/1) getrennt. Ausbeute 220 mg (52%).

c) 1.4 g (4.2 mmol) 6 (ungetrenntes Isomerengemisch) wurden in 34 ml absol. Dichlormethan gelöst. Die Lösung wurde auf -40° gekühlt und mit 4.35 mmol TiCl₄ (1M Lösung in Dichlormethan) versetzt. Nach 30 min wurden 1.44 g (8.4 mmol) 3 ebenfalls bei -40° zugespritzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch unter starkem Rühren in ein Zweiphasengemisch von 2.5 g NaHCO₃ in 200 ml H₂O und 300 ml Ether gegossen. Nach 20 min wurde die wäßrige Phase abgetrennt und die Etherphase noch je einmal mit 5% NaHCO₃-Lösung sowie H₂O gewaschen. Die Etherphase wurde über MgSO₄ getrocknet und i.Vak. eingengt, der Rückstand sc (n-Hexan/t-Butanol 93.75/6.25) getrennt. Ausbeute: 909 mg (54%).

(S)-1-Benzyl-2-((S)-2-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl-2,2-dimethylpropionat ((2S)-8)

a) wie bei (2R)-9 a), aber mit 25 mg (0.079 mmol) (2S)-4: Farblose Kristalle, Schmp. 45-47°, [α]_D²⁵ = +19.5°, [α]_D²⁰ = +16.1° (c = 1.18, CHCl₃), Ausb. 18 mg (55%). - C₂₄H₃₅NO₄ (401.6) Ber. C 71.8 H 8.79 N 3.5 Gef. C 71.8 H 8.72 N 3.5 Mol.-Masse 402 (ms). - IR: 1725; 1700; 1655; 1150 cm⁻¹. - 360 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.105 (s, 0.25x9H, CO-C(CH₃)₃), 1.11 (s, 0.75x9H, CO-C(CH₃)₃), 1.18 (s, 0.25x9H, O-CO-C(CH₃)₃), 1.19 (s, 0.75x9H, O-CO-C(CH₃)₃), 1.4-1.55 (m, 1H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 1.65-1.85 (m, 2H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.02-2.12 (m, 1H, -NCH₂-CH₂-CH₂-), 2.25 (dd, J = 10.5/17.6 Hz, 0.75x1H, -CH₂-CO), 2.72 (dd, J = 10.5/17.6 Hz, 0.25x1H, -CH₂-CO), 3.0-3.14 (m, 3H, -CH₂Ph, N-CH₂), 3.18 (dd, J = 3/17.6 Hz, 0.75x1H, -CH₂-CO), 3.19 (d, J = 18 Hz, 0.25x1H, -CH₂-CO), 3.25-3.35 (m, 0.25x1H, N-CH₂), 3.51 (ddd, J = 2/7.5/10.5 Hz, 0.25H, N-CH₂), 3.64 (dt, J = 10.5/7.5 Hz, 0.75x1H, N-CH₂), 3.95-4.05 (m, 0.25x1H, -N-CH), 4.3-4.4 (m, 0.75x1H, -N-CH), 4.95 (t, J = 7.5 Hz, 0.25x1H, O-CH-CO), 5.11 (t, J = 7.5 Hz, 0.75x1H, O-CHCO), 7.20-7.35 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis ~ 3:1.

b) Aus dem unter (2R)-9 b) beschriebenen Ansatz: Ausb. 34 mg (8%). HPLC-Analyse (n-Hexan/t-Butanol = 49/1, 2 ml/min, T = 58°): (2R)-9 9.06 min (87%); (2S)-8 13.49 min (13%).

c) Aus dem unter (2R)-9 c) beschriebenen Ansatz: Ausb. 135 mg (8%). HPLC-Analyse (Bedingungen siehe b)) (2R)-9 (82%); (2S)-8 (18%).

N-[(S)-3-Phenyl-2-(2,2-dimethylpropionyloxy)propionyl]-(*R*)-pyrrolidin-2-yllessigsäure ((2R)-14)

2.25 mmol H₂O₂ (30 proz. wäßrige Lösung) wurden in 1.8 ml Dichlormethan gelöst, auf 0° gekühlt, mit 2.6 g (12.4 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid⁵⁾ versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wurden 300 mg (0.75 mmol) (2R)-9, gelöst in 7.45 ml CH₂Cl₂, zugespritzt. Nach weiteren 10 min wurde der Ansatz nicht mehr gekühlt, 40 min bei Raumtemp. gerührt und dann mit 2.25 mmol NaHSO₃ (37 proz. wäßrige Lösung) sowie 1 ml H₂O versetzt. Die Dichlormethanphase wurde abgetrennt und die Wasserphase noch 2x mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten Dichlormethanphasen wurden mit N NaOH versetzt. Die Dichlormethanphase wurde abgetrennt, die Wasserphase noch 2x mit Dichlormethan gewaschen, mit N HCl angesäuert und 3x mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten Dichlormethanextrakte der sauren Wasserphase wurden über MgSO₄ getrocknet, i.Vak. eingengt und zentrifugalchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat/AcOH = 57/38/5) gereinigt. Zähes, farbloses Öl, [α]_D²⁵ = +67.1°, [α]_D²⁰ = +58.9° (c = 1.715, CHCl₃), Ausb. 208 mg (77%). - C₂₀H₂₇NO₅ (361.4) Ber. C 66.5 H 7.53 N 3.9 Gef. C 66.6 H 7.35 N 3.5 Mol.-Masse 361 (ms). - IR: 3600-2400; 3020; 2980; 2930; 2880; 1720; 1650; 1620 cm⁻¹. - 300 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.14 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53-1.85 (m, 4H, -CH₂-CH₂), 2.32 (dd, J = 6.9/16 Hz, 1H, CH₂-CO), 2.6-2.7 (m, 1H, -N-CH₂), 2.8 (dd, J = 4.05/16 Hz, 1H, CH₂-CO), 3.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.51-3.60 (m, 1H, N-CH₂), 4.13-4.21 (m, 1H, NCH), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 1H, O-CH-CO), 7.14-7.27 (m, 5H, Aromat).

N-[(S)-3-Phenyl-2-(2,2-dimethylpropionyloxy)propionyl]-(*S*)-pyrrolidin-2-yllessigsäure ((2S)-12)

Wie (2R)-14, aber von (2S)-8 ausgehend: Zähes, farbloses Öl, [α]_D²⁵ = +50.2°, [α]_D²⁰ = +41.5° (c = 1.695, CHCl₃), Ausb. 216 mg (80%). - C₂₀H₂₇NO₅ (361.4) Ber. C 66.5 H 7.53 N 3.9 Gef. C 66.7 H 7.71 N 3.5 Mol.-Masse 361 (ms). - IR: 3600-2400; 3060; 3020; 2970; 2930; 2880; 1725; 1655; 1620 cm⁻¹. - 360 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.2 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.95 (m, 3H, NCH₂-CH₂-CH₂), 1.95-2.15 (m, 1H, NCH₂-CH₂-CH₂), 2.28 (dd, J = 7.2/16.3 Hz, 0.83x1H, -CH₂-CO), 2.42 (dd, J = 11.7/16.3 Hz, 0.17x1H, -CH₂-CO), 2.78 (dd, J = 4.8/16.3 Hz, 0.83x1H, -CH₂-CO), 2.9-3.05 (m, 1H, NCH₂), 3.08 (dd, J = 7.3/13.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.15 (dd, J = 7.3/13.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.28 (d, J = 16.3 Hz, 0.17x1H, -CH₂-CO), 3.34 (dt, J = 11.8/8.5 Hz, 0.17H, NCH₂), 3.45-3.55 (m, 0.17x1H, -NCH₂), 3.68 (dt, J = 9.8/6.6 Hz, 0.83x1H, NCH₂), 3.75-3.82 (m, 0.17x1H, NCH), 4.35-4.45 (m, 0.83x1H, -NCH), 5.08 (t, J = 7.3 Hz, 0.83x1H, O-CH-CO), 5.13 (t, J = 7.3 Hz, 0.17x1H, O-CH-CO), 7.13-7.35 (m, 5H, Aromat). Rotamerenverhältnis: ~ 5:1.

(*R*)-Homoprolin ((*R*)-13)

162 mg (0.45 mmol) (2R)-14 wurden 15 h in 15 ml 1.5 M H₂SO₄ rückfließend erhitzt. Die saure Wasserphase (W) wurde 3x mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mit N NaOH alkalisiert. Die alkalische Phase wurde angesäuert, mit Ether extrahiert, diese Etherphase über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt ((S)-15, Ausb. 47 mg (63%)). Die wäßrige Phase (W, s.o.) wurde dann unter Eiskühlung mit 25 proz. NH₃ schwach alkalisiert, bei 40° i.Vak. eingengt und an der Ölpumpe zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde mit absol. EtOH extrahiert, die EtOH-Phase filtriert, das Filtrat i.Vak. eingengt und der Rückstand sc (MeOH) gereinigt: (*R*)-13. Farblose Kristalle, Schmp. 181-183° (Lit.³⁾ 182-184°), [α]_D²⁵ = -47°, [α]_D²⁰

= -43° (c = 0.75, 3N HCl, Lit.³⁾ [α]₅₈₉ = +43.7°), Ausb. 34 mg (59%). 300 MHz-¹H-NMR (CD₃OD): 1.69 (ddt, J = 8.9/12.7/8.5 Hz, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.9-2.12 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.13-2.25 (m, 1H, N-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.51 (dd, J = 8/16.9 Hz, 1H, -CH₂-COO), 2.66 (dd, J = 4.6/16.9 Hz, 1H, -CH₂COO), 3.23-3.32 (m, 2H, 2xN-CH₂), 3.69-3.81 (m, 1H, N-CH).

(S)-Homoprolin ((S)-13)

Wie (R)-13, aber von (2S)-12 ausgehend. Farblose Kristalle, Schmp. 181-183° (Lit.³⁾ 182-184°), [α]₅₄₆ = +47°, [α]₅₇₈ = +44° (c = 0.7, 3N HCl, Lit.³⁾ [α]₅₈₉ = +43.7°). -¹H-NMR (CD₃OD) wie bei (R)-13.

((S)-2-Phenyl-1-((S)-1-(1-phenylethylamino)carbonyl)-ethyl)-2,2-dimethylpropionat (17a)

Zu 199 mg (1.2 mmol) (S)-15 in 6 ml absol. THF wurden 121 mg (1.2 mmol) Triethylamin und 145 mg (1.2 mmol) Pivaloylchlorid gegeben. Nach 45 min wurde die Zugabe derselben Mengen wiederholt. Nach 4 stg. Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf 0° gekühlt und (S)-16a (291 mg, 2.4 mmol) zugegeben. Es wurde noch 30 min bei 0° C gehalten und dann das Reaktionsgemisch bei +8° über Nacht gerührt. THF wurde i. Wasserstrahlvak. abgedampft und der Rückstand mit Ether versetzt. Die Etherphase wurde einmal mit 5 proz. NaHCO₃ Lösung, einmal mit N HCl und einmal mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i. Vak. eingeeengt, der Rückstand zentrifugalchromatographisch (n-Hexan/Isopropanol, 9:1) gereinigt: Farblose Kristalle, Schmp. 104°, [α]₅₄₆ = -51°, [α]₅₇₈ = -44° (c = 1.49, CHCl₃), Ausb. 216 mg (51%). - C₂₂H₂₇NO₃ (353.5) Ber. C 74.8 H 7.70 N 4.0 Gef. C 74.9 H 7.62 N 4.0 Mol.-Masse 353 (ms). - IR: 3240; 1720; 1660; 1640 cm⁻¹. -¹H-NMR (CDCl₃): 1.1 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.4 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH₃), 3.25 (d, J = 6 Hz, 2H, -CH₂Ph), 5.12 (m, 1H, -N-CH-), 5.45 (t, J = 6 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.8-6.4 (m, 1H, NH-), 7.33 (s, 10H, Aromat). - HPLC-Analyse: (Pirkle-Säule⁴⁾, n-Hexan/Isopropanol = 98/2, 2 ml/min) 9.18 min.

((R)-2-Phenyl-1-((S)-1-(1-phenylethylamino)carbonyl)-ethyl)-2,2-dimethylpropionat (18a)

Wie 17a, aber von (R)-15 ausgehend. Farblose Kristalle, Schmp. 118°, [α]₅₄₆ = +8.1°, [α]₅₇₈ = +6.7° (c = 1.5, CHCl₃), Ausb. 225 mg (53%). - C₂₂H₂₇NO₃ (353.5) Ber. C 74.8 H 7.70 N 4.0 Gef. C 74.6 H 7.77 N 4.1 Mol.-Masse 353 (ms). - IR: 3300; 1725; 1665 cm⁻¹. -¹H-NMR (CDCl₃): 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH₃), 3.20 (d, J = 6 Hz, 2H, -CH₂Ph), 5.13 (m, 1H, -N-CH-), 5.48 (t, J = 6 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.8-6.4

(m, 1H, -NH-), 7.28 (s, 10H, Aromat). - HPLC-Analyse: (Bedingungen wie bei 17a) 9.03 min.

((S)-2-Phenyl-1-((S)-1-(1-naphthylethylaminocarbonyl)-ethyl)-2,2-dimethylpropionat (17b)

a) Wie 17a, aber mit 205 mg (1.2 mmol) (S)-16b. Die Reinigung erfolgte sc (n-Hexan/t-Butanol 9:1): Farblose Kristalle, Schmp. 84-85°, [α]₅₄₆ = +4.9°, [α]₅₇₈ = +3.4° (c = 2.05, CHCl₃). - IR: 3280; 1730; 1680; 1650 cm⁻¹. - 80 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.9 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55 (d, J = 6 Hz, 3H, -CH₃), 3.18 (d, J = 6 Hz, 2H, -CH₂Ph), 5.32 (t, J = 6 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.6-6.1 (m, 2H, NCH, NH), 7.25 (s, 5H, Phenyl), 7.25-8.1 (m, 7H, Naphthyl). - HPLC-Analyse: (Pirkle-Säule⁴⁾, n-Hexan/Isopropanol = 95/5, 2 ml/min) 11.81 min; de > 99.5%.

b) wie unter 17b Punkt a) aus zurückgewonnenem (S)-15; nur 14.5% der in a) angegebenen Mengen. - HPLC-Analyse (Bedingungen wie unter a) 17b: 11.84 min, 18b: 16.38 min. Relation = 99.2/0.8.

((R)-2-Phenyl-1-((S)-1-(1-naphthylethylaminocarbonyl)-ethyl)-2,2-dimethylpropionat (18b)

Wie 17b, aber von (R)-15 ausgehend: Farblose Kristalle, Schmp. 146-148°, [α]₅₄₆ = +43°, [α]₅₇₈ = +37° (c = 1.35, CHCl₃), Ausb. 246 mg (51%). - C₂₆H₂₉NO₃ (403.5) Ber. C 77.4 H 7.24 N 3.5 Gef. C 77.2 H 7.54 N 3.5 Mol.-Masse 403 (ms). - IR: 3300; 1720; 1740; 1660; 1650 cm⁻¹. - 80 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.58 (d, J = 6 Hz, 3H, -CH₃), 3.08 (dd, J = 7/15 Hz, 1H, -CH₂Ph), 3.3 (dd, J = 5/15 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.4 (dd, J = 5/7 Hz, 1H, O-CH-CO), 5.75-6.2 (m, 2H, -NH, -NCH), 7.25 (s, 5H, Phenyl), 7.25-8.1 (m, 7H, Naphthyl). - HPLC-Analyse: (Bedingungen wie bei 17b) 14.22 min; de 96%.

Literatur

3. Mitt.: K.Th. Wanner und G. Höfner, Arch. Pharm. (Weinheim), vorstehend.
- K.Th. Wanner und A. Kärtner, Arch. Pharm. (Weinheim), 320, 1253 (1987).
- T. Wakabayashi, K. Watanabe und Y. Kato, Synth. Commun. 7, 239 (1977).
- J.T. Baker, Chemikalien Bestell Nr. 7113-0; (R)-N-3,5-Dinitrobenzoylglycin kovalent gebunden.
- Trifluorperessigsäureherstellung: S. Fung und J.B. Sidall, J. Am. Chem. Soc. 102, 6581 (1980).

[Ph524]