

## 197. Synthese der enantiomeren 2-Pyrrolidinessigsäuren

von Jean-Marie Cassal, Andor Fürst und Werner Meier

Pharmazeutische Forschungsabteilung F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., 4002 Basel, Schweiz

Herrn Prof. Hans Herloff Inhoffen zum 70. Geburtstag gewidmet

(6. V. 76)

**Synthesis of the enantiomeric 2-pyrrolidineacetic acids.** – *Summary.* Starting from the enantiomeric Z-prolines (**1**) the title compounds **9** were prepared in optically pure form by using the *Arndt-Eistert* process. It could be shown by chemical correlation that the stereochemical determining step of the reaction sequence, the *Wolff* rearrangement of the N-acylated diazomethyl ketones **5**, proceeds with strict retention of configuration. Some known chiroptical methods for determination of absolute configuration were applied to the target compounds.

Die Synthese von (S)-2-Pyrrolidinessigsäure<sup>1)2)</sup> ((S)-**9**) durch Homologisierung von Z-L-Prolin (L-**1**) nach *Arndt-Eistert* (vgl. *Schema 1*) ist kürzlich von *Kovács et al.* [1] in dieser Zeitschrift beschrieben worden. Wir waren ebenfalls an dieser  $\beta$ -Aminosäure wie auch an deren (R)-Enantiomerem interessiert und hatten zur Herstellung dieser Verbindungen den gleichen Weg gewählt. Da wir sowohl für das Endprodukt (S)-**9** als auch für Zwischenprodukte von den veröffentlichten [1] wesentlich abweichende physikalische Daten fanden, sehen wir uns zur Veröffentlichung der eigenen Resultate veranlasst.

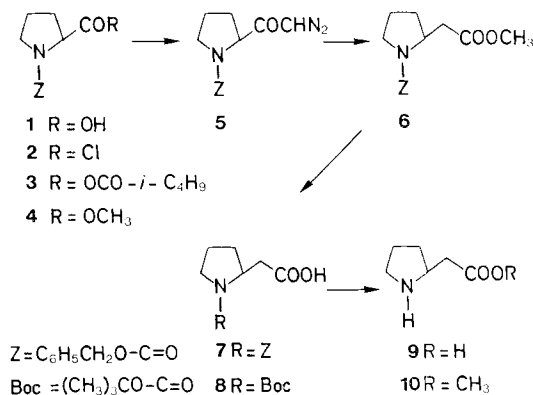
Umsetzung des aus Z-L-Prolin (L-**1**) bereiteten rohen Säurechlorids L-**2** oder des rohen gemischten Anhydrids L-**3** [3] mit Diazomethan ergab das in unsern Händen kristalline Diazoketon (S)-**5** in je ca. 80% Ausbeute neben dem Methylester L-**4**. *Wolff*-Umlagerung von sorgfältig gereinigtem (S)-**5** in Gegenwart von Silberbenzoat und Triäthylamin [4] führte praktisch quantitativ zum Methylester (S)-**6**, welcher mit Alkali das bei uns kristalline Z-Homoprolin (S)-**7** lieferte. Durch Hydrogenolyse wurde daraus in sehr guter Ausbeute die gewünschte (S)-2-Pyrrolidinessigsäure ((S)-**9**) erhalten. Wir fanden für diese Verbindung Daten (Smp.,  $[\alpha]_D$ , IR.- und <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum), die beträchtlich von denen die in [1] beschrieben sind abweichen. So wird beispielsweise in [1] ein  $[\alpha]_D$ -Wert von  $-72^\circ$  angegeben, während unser Produkt unter den gleichen Bedingungen  $[\alpha]_D = +45^\circ$  ergab. *Ondetti & Engel* [2] haben kürzlich über die Herstellung des Boc-Homoprolins ((S)-**8**) durch Homologisierung von Boc-L-

1) Auch als  $\alpha$ -L-Homoprolin [1] sowie als (S)- $\beta$ -Homoprolin [2] bezeichnet.

2) Sämtliche in dieser Arbeit beschriebenen (S)-Verbindungen entsprechen bezüglich Konfiguration der L-, alle (R)-Verbindungen der D-Reihe.

Prolin berichtet. Wir führten unser (*S*)-**9** in das Boc-Derivat (*S*)-**8** über und fanden für Smp. und optische Drehung mit [2] übereinstimmende Werte. Es ist noch zu erwähnen, dass für eine aus Tabakblättern isolierte 2-Pyrrolidinessigsäure (Smp. 166–8°) ein <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum veröffentlicht wurde [5], welches mit dem von uns für (*S*)-**9** gemessenen identisch ist.

Schema 1



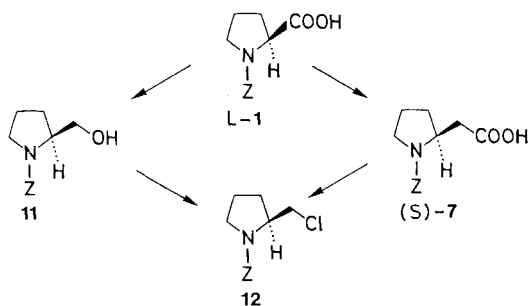
Die Synthese der (*R*)-2-Pyrrolidinessigsäure ((*R*)-**9**) erfolgte in gleicher Weise ausgehend von *Z*-D-Prolin (*D*-**1**). Die Zwischenprodukte (*R*)-**5**, (*R*)-**6** und (*R*)-**7** wie auch die Zielverbindung (*R*)-**9** wurden in gleicher Qualität, insbesondere gleicher optischer Reinheit erhalten wie ihre Antipoden. Auch die Ausbeuten waren ähnlich wie in der (*S*)-Reihe.

Das Vorliegen beider Antipoden von **9** ermöglichte die Beurteilung ihrer optischen Reinheit. Es ist bekannt [6], dass sich Komplexe enantiomerer Amine mit Tris[3-(heptafluor-*n*-propyl-hydroxymethyliden)-(+)-campherato]-europium (Eu(hfc)<sub>3</sub>) im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum unterscheiden. Die Eu(hfc)<sub>3</sub>-Komplexe der durch Hydrogenolyse von **6** erhaltenen Methylester **10** zeigten für die Methoxygruppe chemische Verschiebungen, die im 100-MHz-Spektrum, wie mit künstlich hergestellten Gemischen ermittelt wurde, den sicheren Nachweis von 2% des einen im andern Antipoden gestatten. Für die Methylester **10** liess sich auf diese Weise eine optische Reinheit von mindestens 98% feststellen, woraus auf ähnlich hohe optische Reinheit der Vorstufen **6** und der Folgeprodukte der Synthese und somit auch der Zielverbindungen **9** geschlossen werden darf.

Die für die Homoprolin **9** in Analogie zu Literaturbeispielen [7] getroffene Konfigurationszuordnung basiert allein auf der Annahme, dass die *Wolff*-Umlagerung der aus *N*-Acyl- $\alpha$ -amino-säuren abgeleiteten Diazoketone wie jene von Alkyl-diazomethyl-ketonen [8] [9] unter Retention der Konfiguration verläuft. Wir konnten nun den Beweis erbringen, dass dies tatsächlich auch für die Diazoketone **5** zutrifft und damit auch die Zuordnung der Konfiguration der Homoprolin **9** richtig ist. Zu diesem Zweck haben wir einerseits das *Z*-L-Prolin (*L*-**1**) (vgl. *Schema 2*) durch Boran-

Reduktion [10] zum Prolinol-Derivat **11** und letzteres mit Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff nach [11] zum Chlorid **12** umgesetzt. Das gleiche Chlorid entstand auch aus (*S*)-**7**, welches seinerseits aus *L*-**1** gewonnen wurde, durch halogenierende Decarboxylierung mit Blei(IV)acetat in Gegenwart von Lithiumchlorid [12].

Schema 2



Der Befund von *Wiberg & Hutton* [9], wonach die mit Silberbenzoat und Triäthylamin katalysierte *Wolff*-Umlagerung von *s*-Alkyl-diazomethyl-ketonen stereochemisch besonders einheitlich verläuft, trifft auch für unsere Diazoketone **5** zu, wie dies aus dem oben erwähnten  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **10** hervorgeht.

In neuerer Zeit sind verschiedene chiroptische Methoden zur Bestimmung der absoluten Konfiguration chiraler Aminosäuren und Amine bekannt geworden, deren allgemeine Gültigkeit jedoch nicht vollends gesichert ist. Im Falle von  $\alpha$ -Aminosäuren können nach *Toome et al.* [13] hierfür deren Umsetzungsprodukte mit 2-Methoxy-2,4-diphenyl-2,3-dihydro-3-furanon (MDPF.) herangezogen werden. Wie aus unsern CD.-Messungen hervorgeht, führt dieses Verfahren auch bei den Homoprolinen **9** zur richtigen Konfigurationszuordnung. In Anlehnung an *Kerek & Snatzke* [14] haben wir ferner das CD.-Spektrum des Bis(succinimidato)kupfer-Komplexes des Methylesters (*S*)-**10** aufgenommen und festgestellt, dass auch diese Methode die richtige Konfiguration wiedergibt. *Seto et al.* [15] fanden am Beispiel mehrerer (*S*)- $\beta$ -Aminosäuren, dass die Grösse der molekularen Drehung vom pH abhängig ist. Interessanterweise trifft die Gesetzmässigkeit «neutral > sauer > alkalisch» für (*S*)-**9** nicht zu. Die ORD.-Messungen mit letzterem ergaben bei jeder Wellenlänge im sauren Bereich die grössten, im alkalischen die kleinsten optischen Drehwerte. Es sei noch erwähnt, dass (*S*)-**9** in Wasser wie auch in 0,1N Salzsäure eine ähnliche Lage der CD.-Maxima zeigt wie das gleiche Konfiguration aufweisende *L*-Prolin in diesen Medien [16].

Für die Ausführung und Mithilfe bei der Interpretation analytischer Arbeiten danken wir Frl. Dr. *M. Grosjean* (UV., IR.), den Herren Dr. *K. Noack* ( $[\alpha]_D$ , CD., ORD.), Dr. *W. Arnold*, Dr. *G. Englert* (NMR.), *W. Meister*, Dr. *W. Vetter* (MS.), *G. Oesterhelt* (GC.-MS.) und Dr. *A. Dirschel* (Mikroanalysen). Den Herren *J. Lastennet* und *M. von Escher* gebührt Dank für geschickte experimentelle Mitarbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Übliche Aufarbeitung bedeutet Neutralwaschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Einengen im Wasserstrahlvakuum (i.V.) bis zum Endvakuum (ca. 10–20 Torr) im Rotationsverdampfer (RV.) bei einer Temperatur (T.) von 30–40°. Ausbeuteangaben beziehen sich, wo nichts anderes vermerkt, auf im Hochvakuum (i. HV., ca. 0,1–0,001 Torr) getrocknetes Material. Zur Charakterisierung benützte Präparate wurden mehrere Std. i. HV. bei Raumtemperatur (RT.) getrocknet. Alle Verhältnisangaben bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumteile. Für die *Säulenchromatographie* (SC.) wurde Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,05–0,2 mm verwendet. Für die *Dünnschichtchromatographie* (DC.) wurden *Merck*-Fertigplatten, Kieselgel F 254, benützt. Der Nachweis erfolgte durch Einwirkung von Joddampf; Ausnahmen sind erwähnt. Die *Smp.* wurden in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert. Die  $[\alpha]_{\text{D}}$ -Werte wurden bei RT. mit einem *Perkin-Elmer* Gerät, Modell 141, gemessen. Die Bestimmung der ORD. erfolgte bei 25° mit einem in den Werkstätten unserer Firma gebauten photoelektrischen Polarimeter.  $\lambda$ -Werte sind in nm und in Klammern,  $[\alpha]_{\text{D}}$ -Werte in Graden angegeben. Die CD.-Spektren wurden bei RT. am *Roussel-Jouan* Dichrograph II, Modell 185, aufgenommen.  $\lambda$ -Werte sind in nm,  $\Delta\epsilon$ -Werte in Klammern angegeben. Die UV.-Spektren wurden mit dem Spektrographen *Beckman* DK-2a gemessen.  $\lambda$ -Werte sind in nm,  $\epsilon$ -Werte in Klammern angegeben. Die IR.-Spektren wurden in  $\text{CHCl}_3$  (Ausnahmen sind erwähnt) mit dem *Beckman* IR 9 Spektrographen aufgenommen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben. Es sind nur Banden erwähnt, die eindeutig zugeordnet werden können oder besonders intensiv sind. Die  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian* Gerät A-60 D gemessen. Die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten (ppm) bezüglich Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als internem Standard angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multipllett, *br.* = breites, undeutlich strukturiertes Signal, *J* = Kopplungskonstante in Hz. Die *Massenspektren* (MS.) wurden mit einem *AEI* Gerät MS 9 aufgenommen. Nach den Massenzahlen *m/e* sind in Klammern jeweils die relativen Intensitäten in % bezogen auf den höchsten Pik (100%) angegeben.

**1. (S)-2-Pyrrolidinessigsäure ((S)-9).** – 1.1. (S)-2-Diazoacetyl-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester ((S)-5). Via *Säurechlorid* L-2. 22,41 g (90 mmol) Z-L-Prolin (L-1) (*Fluka, puriss.*;  $[\alpha]_{\text{D}} = -61^\circ$  ( $c = 1,0, \text{CH}_3\text{COOH}$ )) wurden in 45 ml Methylenchlorid gelöst, 5 Tropfen Dimethylformamid zugefügt und dann unter Rühren bei 0° innert 10 Min. 11,25 ml (135 mmol) Oxalylchlorid [17] zugegropft. Die Lösung wurde 1 Std. bei RT. gerührt, i.V. eingengt und der Rückstand 20 Min. i. HV. getrocknet. Das Produkt, 24,84 g gelbes Öl, wurde in 45 ml Äther gelöst und so zu einer Lösung von 7,8 g (190 mmol) Diazomethan in 590 ml Äther getropft, dass die T. 5° nicht überstieg. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wurde der Überschuss Diazomethan durch Eisessigzugabe bei 0° zerstört und die Lösung bei RT. i.V. eingengt. Der 1 Std. bei RT. i.V. getrocknete Rückstand, 25,9 g Öl, ergab aus 40 ml Äther nach 20 Std. Stehenlassen bei 4° 16,0 g (65% bez. L-1) (S)-5 als gelbliche Kristalle vom *Smp.* 63–64°, im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitlich. Das Produkt schmolz nach Umkristallisation aus Äther bei 64–65°,  $[\alpha]_{\text{D}} = -147,7^\circ$  ( $c = 1,0, \text{CHCl}_3$ ). – UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  248 (11200),  $\lambda_{\text{Schulter}}$  270 (7900),  $\lambda_{\text{min}}$  221 (2800). – CD. ( $c = 1,0$ , Dioxan):  $\lambda_{\text{min}}$  231 (– 0,22),  $\lambda_{\text{max}}$  261 (0),  $\lambda_{\text{min}}$  304 (– 0,07). – IR.: 2966, 2898 (CH), 2118 ( $\text{CHN}_2$ ), 1705 (CO, Carbamat), 1647 (CO, Keton), 1590, 1502 (Aromat), 1420, 1360, 1123 ( $[\delta]$ : 2100). – NMR.: 1,8–2,3 (*m*, 2 H–C(3) + 2 H–C(4)); 3,57 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,5, 2 H–C(5)); 4,35 (*t*, *J* = 5,8, H–C(2)); 5,17 (*s*, 2 H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 5,25–5,6 (*br.* vermutlich durch N-Kopplung, H–CN $_2$ ); 7,38 (*s*, 5 aromat. H). – MS.: 245 (*M*– $\text{N}_2$ , 0,5), 204 (8), 160 (16), 154 (7), 110 (3), 108 (7) 107 (7), 91 (100), 79 (9), 77 (5), 65 (9).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$  (273,29) Ber. C 61,53 H 5,53 N 15,38% Gef. C 61,59 H 5,48 N 15,39%

Der Rückstand der Mutterlauge ergab durch SC. an 300 g Kieselgel (Hexan/Essigester 2:1) 4,9 g (20,7% bez. L-1) Z-L-Prolinmethylester (L-4), im DC. einheitlich. – IR.: 2958, 2894 (CH), 1747 (CO, Ester), 1703 (CO, Carbamat), 1587, 1499 (Aromat), 1422, 1356, 1178, 1123, 1089. – NMR.: 1,7–2,3 (*m*, 2 H–C(3) + 2 H–C(4)); 3,4–3,85 (*m*, 2 H–C(5) +  $\text{OCH}_3$  (2*s* bei 3,61 und 3,75, Rotamere)); 4,2–4,7 (*m*, H–C(2)); 5,14 (*s*, verbreitert durch Auftreten von Rotameren, 2 H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,35 (*s*, 5 aromat. H). – MS.: 263 (*M*, 1,8), 204 (30), 160 (28), 128 (3), 91 (100), 65 (8).

Spätere Eluate lieferten 4,3 g (17,5% bez. L-1) rohes, kristallines (S)-5, im DC. einheitlich.

Via *gemischtes Anhydrid* L-3. Eine Suspension von 10,0 g (40 mmol) L-1 in 80 ml Äther wurde bei  $-15^{\circ}$  unter Rühren mit 5,6 ml Triäthylamin und dann innert 5 Min. mit 5,2 ml (40 mmol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt. Nach 15 Min. wurde eine Lösung von 2,52 g (60 mmol) Diazomethan in 145 ml Äther derart zugetropft, dass die T.  $5^{\circ}$  nicht überstieg. Nach 1 Std. Rühren bei  $0^{\circ}$  wurde der Überschuss Diazomethan durch Zugabe von Eisessig zerstört und zur Suspension bei  $0^{\circ}$  50 ml Wasser getropft. Die ätherischen Phasen wurden mit 100 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand, 12,06 g gelbes Öl, ergab aus 80 ml Äther nach 20 Std. Stehenlassen bei  $4^{\circ}$  6,2 g (56,6%) kristallines (S)-5 vom Smp. 63,5–64,5°, im DC. einheitlich. Aus dem Rückstand der Mutterlauge liessen sich durch SC. an 200 g Kieselgel 1,5 g (14,2%) L-4 und 3,2 g (29,2%) rohes, kristallines (S)-5 abtrennen.

1.2. (S)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure-methylester ((S)-6). 41,5 g (152 mmol) (S)-5 wurden in 185 ml abs. Methanol gelöst und bei RT. unter Rühren 2 ml einer aus 1,43 g Silberbenzoat und 13 ml Triäthylamin bereiteten Lösung zugefügt. Nach ca. 10 Min. setzte die Reaktion ein, wobei die T. innert ca. 5 Min. auf  $40^{\circ}$  anstieg. Die dunkelbraune Mischung wurde von da an 40 Min. bei RT. gerührt, dann mit 1 g Aktivkohle versetzt, 10 Min. unter Rückfluss gekocht und filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingengt, der Rückstand in 700 ml Äther aufgenommen und die Lösung nach Waschen mit 180 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wie üblich aufgearbeitet. Nach 2 Std. Trocknen bei  $40^{\circ}$  i.V. wurden 41,2 g (98%) leicht gelbliches Öl erhalten, im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitlich. Zur Charakterisierung wurde eine Probe i.HV. bei RT. getrocknet:  $[\alpha]_{\text{D}} = -35,1^{\circ}$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 2960, 2890 (CH), 1735 (CO, Ester), 1697 (CO, Carbamat), 1590, 1500 (Aromat), 1421, 1359, 1120. – NMR.: 1,65–2,1 ( $m$ , 2H–C(3) + 2H–C(4)); 2,30 ( $d \times d$ ,  $J(\text{gem}) = 14,5$ ,  $J(\text{vic}) = 9$ ) und 2,9 (br. durch behinderte Rotation) ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,43 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $J = 6$ , 2H–C(5)); 3,63 ( $s$ ,  $\text{OCH}_3$ ); 4,0–4,3 ( $m$ , H–C(2)); 5,14 ( $s$ , 2H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,37 ( $s$ , 5 arom. H). – MS.: 277 ( $M$ , 0,2), 246 (0,4), 204 (1,5), 160 (10), 142 (36), 91 (100), 70 (6), 65 (7).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (277,32) Ber. C 64,97 H 6,91 N 5,05% Gef. C 64,98 H 6,92 N 4,95%

1.3. (S)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure ((S)-7). Ein aus 37,0 g (134 mmol) (S)-6, 410 ml Methanol, 21 ml Wasser und 20,7 g (149 mmol) Kaliumcarbonat zubereitetes Gemisch wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 37 ml 25proz. Salzsäure versetzt und i.V. vom Methanol weitgehend befreit. Der Rückstand wurde mit 250 ml Wasser verdünnt und die unlöslichen Anteile in total 750 ml Essigester aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung und 1 Std. Trocknen i.V. resultierten 36,5 g im DC. (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:1) einheitliches Öl. Dieses lieferte aus 80 ml Diisopropyläther nach 16 Std. Stehenlassen bei  $4^{\circ}$  30,0 g (85%) weisse Prismen vom Smp. 74–75°. Das Produkt schmolz nach Umkristallisation aus Diisopropyläther bei 74,5–75,5°,  $[\alpha]_{\text{D}} = -35,3^{\circ}$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). – IR. (KBr): 3048, 2572 (OH), 2974, 2892 (CH), 1728 (CO, Carbamat), 1664 (CO, Carbonsäure), 1608, 1584, 1542, 1500 (Aromat), 1436, 1362, 1339, 1229, 1211, 1172, 1136, 1102, 984, 772, 752, 702, 593 ( $[\nu]$ : 2890–2990, 1695, 1635, 1410, 710). – NMR.: 1,65–2,1 ( $m$ , 2H–C(3) + 2H–C(4)); 2,38 ( $d \times d$ ,  $J(\text{gem}) = 16$ ,  $J(\text{vic}) = 9$ ) und  $\sim 2,9$  (br. durch behinderte Rotation) ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3,46 ( $t$ -artiges  $m$ ,  $J = 6$ , 2H–C(5)); 4,0–4,5 ( $m$ , H–C(2)); 5,16 ( $s$ , 2H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,36 ( $s$ , 5 arom. H); 9,4 (br, COOH) ( $[\nu]$ : 1,2, 1,95, 2,05, 3,45, 4,3). – MS.: 263 ( $M$ , 0,6), 204 (1,4), 160 (11), 128 (18), 91 (100), 70 (10), 65 (8).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (263,29) Ber. C 63,87 H 6,51 N 5,32% Gef. C 63,89 H 6,59 N 5,21%

Dicyclohexylammoniumsalz von (S)-7. Dieses wurde durch Zugabe von 0,12 ml (0,6 mmol) Dicyclohexylamin zu einer ca.  $60^{\circ}$  warmen Lösung von 0,13 g (0,5 mmol) (S)-7 in 0,5 ml Essigester und Abkühlen erhalten. Nach 2 Umkristallisationen aus Essigester resultierten 0,148 g vom Smp. 154–156°,  $[\alpha]_{\text{D}} = -15,6^{\circ}$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) ( $[\nu]$ : Smp. 145–146°,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6^{\circ}$ ).

$\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$  (444,62) Ber. C 70,24 H 9,07 N 6,30% Gef. C 70,12 H 9,28 N 6,10%

1.4. (S)-2-Pyrrolidinessigsäure ((S)-9). 22,0 g (84 mmol) (S)-7 wurden in 650 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 6,5 g 5proz. Pd/C 1,5 Std. bei RT. in  $\text{H}_2$ -Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration, Einengen und 1 Std. Trocknen verblieben 10,8 g kristalliner Rückstand. Dieser lieferte aus 180 ml Äthanol/Äther 4:5 nach 20 Std. Stehenlassen bei  $4^{\circ}$  9,75 g (90%) weisse Nadeln

vom Smp. 189–191°, im DC. (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:1, Nachweis mit Ninhydrinlösung) einheitlich. Eine aus Äthanol/Äther umkristallisierte Probe zeigte den gleichen Smp. und  $[\alpha]_D = +45^\circ$  ( $c = 1,0$ , 3,415 N HCl) ( $[\alpha]_D$ : Smp. 194–196°,  $[\alpha]_D^{25} = -72^\circ$  ( $c = 1$ , 3 N HCl)). – ORD. ( $c = 0,1$ , 0,1 N HCl): 229 (+543), 365 (+129), 405 (+101), 436 (+83), 546 (+51), 589 (+43), 690 (+28); ORD. ( $c = 0,1$ , H<sub>2</sub>O): 230 (–20), 270 (0), 365 (+8), 436 (+6), 589 (+4), 690 (+5); ORD. ( $c = 0,1$ , 0,1 N NaOH): 240 (–366), 365 (–38), 405 (–27), 436 (–22), 546 (–12), 589 (–10), 690 (–8). – CD. ( $c = 0,1$ , H<sub>2</sub>O):  $\lambda_{\max}$  219 (+0,02),  $\lambda_{\min}$  198 (–0,12); CD. ( $c = 0,1$ , 0,1 N HCl):  $\lambda_{\max}$  206 (+0,06). – IR. (KBr): 3230, 2976 (OH, NH), 2770, 2468, 2138 (HN<sup>+</sup>), 1560, 1391 (CO, Carboxylat), 1649, 714 ( $[\alpha]_D$ : 2890–2990, 1695, 1635). – NMR. (D<sub>2</sub>O): 1,5–2,5 (*m*, 2H–C(3) + 2H–C(4)); 2,64 (*d*,  $J = 6,5$ , CH<sub>2</sub>CO); 3,36 (*t*-artiges *m*,  $J = 6$ , 2H–C(5)); 3,6–4,1 (*m*, H–C(2)) ( $[\alpha]_D$ : 1,2). – MS.: 129 (*M*, 7), 110 (11), 101 (16), 70 (100), 68 (12) 56 (20).

C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub> (129,16) Ber. C 55,80 H 8,59 N 10,85% Gef. C 55,79 H 8,58 N 10,76%

Reaktionsprodukt von (S)-**9** mit MDPF. – CD. ( $c = 0,1$ , CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 4:1):  $\lambda_{\max}$  329 (+1,91),  $\lambda_{\min}$  301 (–0,38),  $\lambda_{\max}$  282 (+1,23).

1.5. (S)-*l*-t-Butoxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure ((S)-**8**). Zu einer aus 2,64 g (22 mmol) Boc-hydrazid nach [18] bereiteten Dioxan/Wasser-Lösung von Boc-azid wurde bei RT. eine Lösung von 0,645 g (5 mmol) (S)-**9** in 2,5 ml 2 N Natronlauge gegeben. Die Mischung wurde 13 Std. bei RT. und einem pH von 8,6 gehalten (pH-Stat mit 0,1 N NaOH), i.V. auf ca. 10 ml konzentriert und nach Waschen mit wenig Äther mittels 4 N Schwefelsäure bei 0° auf pH 2 gebracht. Nach kurzem Absaugen i.V. bei RT. wurde mit Essigester extrahiert. Der Extrakt hinterliess nach üblicher Aufarbeitung 0,943 g im DC. (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:1, Nachweis mit Reindel-Hoppe-Reagens [19]) einheitlichen, kristallinen Rückstand. Kristallisation aus 8 ml Hexan lieferte 0,845 g (74%) weisse Kristalle vom Smp. 98–99° und  $[\alpha]_D = -39,5^\circ$  ( $c = 1,9$ , DMF) ( $[\alpha]_D$ : Smp. 99–101°,  $[\alpha]_D = -41,6^\circ$ ). – IR. (KBr): 3200, 2650 (OH), 2990, 2894 (CH), 1741, 1665 (CO, Carbat und Carbonsäure), 1427, 1140, 860, 773, 560. – NMR.: 1,47 (*s*, (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO); 1,65–2,1 (*m*, 2H–C(3) + 2H–C(4)); 2,33 (*d* × *d*,  $J(\text{gem}) = 14,5$ ,  $J(\text{vic}) = 9$ ) und 2,95 (*d* × *d*,  $J(\text{vic}) = 5$ ) (CH<sub>2</sub>CO); 3,36 (*t*-artiges *m*,  $J = 6$ , 2H–C(5)); 3,9–4,3 (*m*, H–C(2)); 9,9 (br., COOH). – MS.: 229 (*M*, 0,5), 173 (6), 156 (7), 128 (15), 114 (42), 70 (100), 57 (92), 56 (25), 55 (15), 44 (20), 41 (52).

C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (229,28) Ber. C 57,63 H 8,35 N 6,11% Gef. C 57,52 H 8,37 N 5,97%

1.6. (S)-2-Pyrrolidinessigsäure-methylester ((S)-**10**). 1,11 g (4 mmol) (S)-**6** wurden in 35 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,34 g 5proz. Pd/C 1 Std. bei RT. in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration, Einengen i.V. bei RT. wurden 0,58 g im DC. (Methylenchlorid/Methanol 9:1) einheitliches Öl erhalten. Destillation im Kugelrohr im Bad von 60–65° und 0,5 Torr gab 0,36 g (63%) farbloses Öl. – ORD. ( $c = 0,119$ , CH<sub>3</sub>OH): 241 (+71), 365 (+44), 436 (+30), 589 (+16), 690 (+10). – IR.: 3364 (NH), 2962, 2890 (CH), 1735 (CO), 1440, 1170, 1097. – NMR.: 1,15–2,2 (*m*, 2H–C(3) + 2H–C(4)); 2,33 (*s*, NH); 2,44 (*d*,  $J = 6,5$ , CH<sub>2</sub>CO); 2,93 (*t*-artiges *m*,  $J = 7$ , 2H–C(5)); 3,1–3,6 (*m*, H–C(2)); 3,65 (*s*, OCH<sub>3</sub>). – MS.: 143 (*M*, 1,5), 115 (3), 110 (4, 5), 70 (100), 68 (8), 56 (14).

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (143,19) Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78% Gef. C 58,47 H 9,29 N 9,83%

Bis(succinimidato)kupfer-Komplex von (S)-**10**. – CD. ( $c = 3,704$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\max}$  396 (0),  $\lambda_{\min}$  601 (–0,10).

Eu(hfc)<sub>3</sub>-Komplex von (S)-**10**. – NMR.: 5,03 (*s*, OCH<sub>3</sub>).

**2. (R)-2-Pyrrolidinessigsäure ((R)-**9**).** – Die experimentelle Bearbeitung erfolgte in Analogie zu derjenigen der (S)-Reihe (s. unter Kap. 1.), weshalb nur die relevanten Daten angegeben werden. Die Verbindungen der (R)-Reihe unterscheiden sich im IR., NMR. und MS. sowie im DC. nicht von den entsprechenden (S)-Antipoden.

2.1. (R)-2-Diazoacetyl-1-pyrrolidincarbonensäure-benzylester ((R)-**5**). 16,58 g (66 mmol) Z-D-Prolin (D-**1**) [20] ( $[\alpha]_D = +60,5^\circ$  ( $c = 1,0$ , CH<sub>3</sub>COOH)) ergaben 16,9 g rohes Säurechlorid D-**2**, aus welchem 17,3 g rohes (R)-**5** resultierte. Aus dessen Lösung in 25 ml Äther wurden nach 20 Std. bei 4° 9,5 g (53%) gelbe Kristalle vom Smp. 63–64° erhalten. Aus Äther umkristallisiertes Produkt schmolz bei 64,5–65,5°,  $[\alpha]_D = +146^\circ$  ( $c = 1,0$ , CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> (273,29) Ber. C 61,53 H 5,53 N 15,38% Gef. C 61,60 H 5,63 N 15,28%.

2.2. (R)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure-methylester ((R)-6). 8,4 g (30 mmol) (R)-5 lieferten 8,337 g (98%) Öl,  $[\alpha]_D = +34,9^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (277,32) Ber. C 64,97 H 6,91 N 5,05% Gef. C 64,96 H 6,67 N 4,95%

2.3. (R)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure ((R)-7). 8,155 g (29 mmol) (R)-6 ergaben 8,08 g Rohprodukt, welches aus 20 ml Diisopropyläther-Lösung innert 20 Std. bei  $4^\circ$  6,5 g (84%) Kristalle vom Smp.  $74\text{--}75^\circ$  bildete. Aus Diisopropyläther umkristallisiertes Produkt schmolz bei  $75\text{--}76^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +33,3^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (263,29) Ber. C 63,87 H 6,51 N 5,32% Gef. C 63,87 H 6,64 N 5,13%

2.4. (R)-2-Pyrrolidinessigsäure ((R)-9). 5,7 g (21,6 mmol) (R)-7 ergaben 2,65 g kristallines Rohprodukt. Aus dessen Lösung in 60 ml Äthanol/Äther 1:2 wurden innert 16 Std. bei  $4^\circ$  2,486 g (89%) Kristalle vom Smp.  $183\text{--}185^\circ$  erhalten. 2mal aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiertes Produkt schmolz bei  $188\text{--}190^\circ$ ,  $[\alpha]_D = -44,8^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $3,415\text{N HCl}$ ). – ORD. ( $c = 0,1$ ,  $0,1\text{N HCl}$ ): 230 (– 505), 365 (– 129), 405 (– 102), 436 (– 87), 546 (– 52), 589 (– 45), 690 (– 31).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (129,16) Ber. C 55,80 H 8,59 N 10,85% Gef. C 55,67 H 8,62 N 10,74%

Produkt von (R)-9 mit MDPF. – CD. ( $c = 0,1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  4:1):  $\lambda_{\min}$  331 (– 1,70),  $\lambda_{\max}$  302 (+ 0,50),  $\lambda_{\min}$  278 (– 1,12).

2.5. (R)-2-Pyrrolidinessigsäure-methylester ((R)-10). 0,55 g (2 mmol) (R)-6 ergaben 0,29 g öliges Rohprodukt.

*Eu(hfc)<sub>3</sub>-Komplex* von (R)-10 – NMR.: 4,95 (s,  $\text{OCH}_3$ ).

3. (S)-2-Chlormethyl-1-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (12). – 3.1. Aus Z-(L)-Prolin (L-1). (S)-2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidincarbonsäure-benzylester (11). Eine Lösung von 2,49 g (10 mmol) L-1 in 5 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei  $0^\circ$  innert 30 Min. tropfenweise mit 13,3 ml 1 M  $\text{BH}_3$ /Tetrahydrofuran-Lösung versetzt. Nach 25 Std. Rühren bei RT. wurden, anfänglich bei  $0^\circ$ , total 30 ml Wasser zugegeben. Extraktion mit 60 ml Essigester und übliche Aufarbeitung lieferte 2,6 g gelbliches Öl. Durch SC. an 100 g Kieselgel (Hexan/Essigester 1:1) wurden 2,04 g (86,5%) farbloses Öl erhalten,  $[\alpha]_D = -42,4^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 3420 (OH), 2988, 2892 (CH), 1680 (CO, Carbamat), 1428, 1360, 1115. – NMR.: 1,55–2,2 (m, 2H–C(3) + 2H–C(4)); 3,2–4,5 (m, 2H–C(5) + H–C(2) +  $\text{CH}_2\text{O}$  + OH); 5,13 (s, 2H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,36 (s, 5 arom. H). – MS.: 235 (M, 1), 204 (15), 160 (19), 108 (10), 107 (8), 91 (100), 79 (11), 77(6), 65 (7).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  (235,28) Ber. C 66,36 H 7,28 N 5,95% Gef. C 66,43 H 7,08 N 5,97%

Chlorid 12. 1,46 g (6,2 mmol) 11 wurden in 4 ml absolutem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach Versetzen mit 1,95 g getrocknetem Triphenylphosphin 135 Min. unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde i.V. eingedampft, der teils kristalline Rückstand mit ca. 10 ml Äther aufgewärmt und unlösliches Material abgetrennt. SC. des Rückstandes der ätherischen Lösung an 50 g Kieselgel (Hexan/Essigester 2:1) ergab 1,48 g (94%) im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitliches Öl,  $[\alpha]_D = -47,0^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – IR.: 2988, 2890 (CH), 1699 (CO, Carbamat), 1589, 1499 (Aromat), 1419, 1358, 1115. – NMR.: 1,6–2,2 (m, 2H–C(3) + 2H–C(4)); 3,46 (t-artiges m,  $J = 6$ , 2H–C(5)); 3,62 (d-artig,  $J = 7$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 3,9–4,3 (m, H–C(2)); 5,13 (s, 2H–C– $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,33 (s, 5 arom. H). – MS.: 253 (M(1 Cl-Atom vorhanden), 0,5), 204 (14), 160 (18), 146 ((1 Cl-Atom vorhanden), 2,5), 91 (100), 65 (7).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$  Ber. C 61,54 H 6,36 Cl 13,97 N 5,52%  
(253,73) Gef. „ 61,49 „ 6,39 „ 14,12 „ 5,61%

3.2. Aus (S)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinessigsäure ((S)-7). Eine durch Zugabe von 0,886 g (2 mmol) Bleitetraacetat und 0,088 g (2,1 mmol) Lithiumchlorid zu einer Lösung von 0,54 g (2 mmol) (S)-7 in 5 ml Benzol hergestellte Suspension wurde 35 Min. unter starkem Rühren unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i.V. wurde der Rückstand mit Äther versetzt und vom unlöslichen Material abfiltriert. Das Filtrat hinterliess nach Eindampfen i.V. 0,236 g Öl. Das im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einen Rf von  $\sim 0,35$  zeigende Hauptprodukt wurde durch präparative

DC. (Merck PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254; 3 mal aufsteigend mit Hexan/Essigester 3:1; Extraktion der Zone mit Essigester) abgetrennt: 0,13 g (25%) Öl,  $[\alpha]_D = -46,0^\circ$  ( $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); nach DC., IR-, NMR.- und Massen-Spektrum identisch mit dem unter 3.1. erhaltenen Chlorid **12**.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$	Ber. C 61,54	H 6,36	Cl 13,97	N 5,52%
(253,73)	Gef. „ 62,22	„ 6,27	„ 13,42	„ 5,51%

Das Produkt enthielt gemäss GC.- und MS.-Analyse<sup>3)</sup> je ca. 1,5% zweier Nebenprodukte der Massen 219 und 295. Die Fragmentierung im MS. lässt auf das Vorliegen von 2-Methyl-1-pyrrolidincarbonsäure-benzylester bzw. 2-Benzyl-1-pyrrolidincarbonsäure-benzylester schliessen, Produkte, die bei der Decarboxylierung nach [12] zu erwarten sind.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Balásperi, B. Penke, Gy. Papp, Gy. Dombi & K. Kovács, *Helv.* **58**, 969 (1975).  
 [2] M. A. Ondetti & St. L. Engel, *J. medicin. Chemistry* **18**, 761 (1975).  
 [3] B. Penke, J. Czombos, L. Balásperi, J. Petres & K. Kovács, *Helv.* **53**, 1057 (1970).  
 [4] M. S. Newmann & P. F. Beal III, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 5163 (1950).  
 [5] H. Tomita, S. Mitusaki & E. Tamaki, *Agric. biol. Chemistry* **28**, 451 (1964).  
 [6] B. C. Mayo, *Chem. Soc. Rev.* **2**, 49 (1973).  
 [7] Vgl. Lit. in H. Meier & K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **87**, 52 (1975) sowie in [3].  
 [8] J. F. Lane & E. S. Wallis, *J. org. Chemistry* **6**, 443 (1941).  
 [9] K. B. Wiberg & T. W. Hutton, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 1640 (1956).  
 [10] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy & T. P. Stocky, *J. org. Chemistry* **38**, 2786 (1973).  
 [11] J. B. Lee & T. J. Nolan, *Canad. J. Chemistry* **44**, 1331 (1966).  
 [12] J. K. Kochi, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2500 (1965).  
 [13] V. Toome, S. De Bernardo & M. Weigele, *Tetrahedron* **31**, 2625 (1975).  
 [14] F. Kerek & G. Snatzke, *Angew. Chem.* **87**, 134 (1975).  
 [15] Y. Seto, T. Yamada, K. Niwa, S. Miwa, F. Tanaka, S. Kuwata & H. Watanabe, *Chemistry Letters* **1973**, 151.  
 [16] L. Fowden, P. M. Scopes & R. N. Thomas, *J. chem. Soc. (C)* **1971**, 834.  
 [17] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid & H. Zollinger, *Helv.* **42**, 1653 (1959).  
 [18] L. A. Carpino, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 4427 (1957).  
 [19] F. Reindel & W. Hoppe, *Chem. Ber.* **87**, 1103 (1954).  
 [20] K. Vogler, R. O. Studer, W. Lergier & P. Lanz, *Helv.* **48**, 1407 (1965).

<sup>3)</sup> Auf Varian Gerät 1740, gekoppelt über einen 2stufigen Watson-Biemann-Separator mit einem Massenspektrometer Varian, Typ CH7. MS.: Elektronenstoss, 70eV, 250°. GC.: 3% OV-17 auf Gaschrom (80–100 mesh), 2 m Glassäule ( $\varnothing = 2,2$  mm), 30 ml Helium/Min., Säulentemperatur 180–260°, 8°/Min.