

268. Beitrag zur asymmetrischen Synthese bicyclischer Verbindungen unter Katalyse mit optisch aktiven Aminosäuren. Synthese von (*S*)-2-Pyrrolidinpropionsäure und (*R*)-4-Amino-5-phenylvaleriansäure

von Paul Buchschacher, Jean-Marie Cassal, Andor Fürst und Werner Meier

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

In memoriam Prof. Dr. Dr. h.c. Hans Schmid

(19.IX.77)

Contribution to the asymmetric synthesis of bicyclic compounds catalysed by optically active amino acids.
Synthesis of (*S*)-2-pyrrolidinepropionic acid and (*R*)-4-amino-5-phenylvaleric acid

Summary

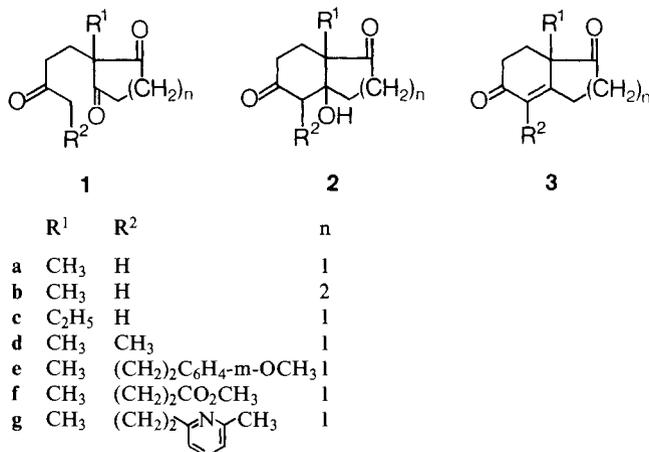
The evaluation of literature data concerning the asymmetric cyclization of the prochiral monocyclic triketones **1** to the enediones **3** shows that catalysis with optically active α -amino acids of the (*S*)-series leads to an excess of products having the same absolute configuration as natural steroids at C(13), while those of the (*R*)-series favour the formation of the enantiomers (*Scheme 1*). With **1a** as substrate an inverse asymmetric course was observed using the optically active β -amino acids **5**, **8** and **10** as catalysts (*Table 1*). Furthermore, the synthesis of the optically active γ -amino acids **6** and **11** using the *Arndt-Eistert* process is described. The influence of these latter compounds on the asymmetric transformation of **1a** into **3a** has been investigated.

1. Asymmetrische Cyclisierungen. - Seit kurzem ist bekannt [1-4], dass sich prochirale Triketone **1** mit optisch aktiven Katalysatoren, die am Asymmetriezentrum eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthalten, in optisch aktive En-dione **3** überführen lassen (s. *Schema 1*). In den zitierten Mitteilungen sind Beispiele mit den Verbindungen **1a-1g** beschrieben. Zehn α -Aminosäuren und 14 Amine sind bis jetzt als Hilfsstoffe eingesetzt worden (s. auch Übersicht [5]). Es ist bemerkenswert, dass in den in [1-4] beschriebenen Fällen Hilfsstoffe der (*S*)-Reihe, der die meisten natürlichen α -Aminosäuren angehören, die Bildung eines Überschusses an (*S*)-**3** bewirkten und solche der (*R*)-Reihe überwiegend (*R*)-**3** lieferten. Das Asymmetriezentrum in (*S*)-**3** besitzt die gleiche absolute Konfiguration wie die natürlichen Steroide an C(13).

Am meisten untersucht worden ist die asymmetrische Cyclisierung von 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclopentandion (**1a**) zum En-dion (*S*)-**3a**, welches als C,D-Baustein bei Totalsynthesen natürlich konfigurierter Steroide Anwendung fand [3b] [6-9]. Für diese Überführung erwies sich L-Prolin (**4**)¹⁾ wegen seiner hohen

¹⁾ Entspricht bezüglich der Konfiguration der (*S*)-Reihe.

Schema 1



selektiven Wirkung als besonders vorteilhaft. *Hajos & Parrish* [1] zeigten, dass **1a** bei längerer Einwirkung von nur 3 mol-% dieser α -Aminosäure in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in das an C(7a) (*S*)-konfigurierte Aldol **2a** übergeht, welches beim Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol leicht Wasser abspaltet. Dabei bildet sich (*S*)-**3a** in 92% chemischer und 87,7% optischer Ausbeute²⁾ bez. auf **1a**. *Eder et al.* [2] fanden, dass **1a** durch Erhitzen in Acetonitril in Gegenwart von 40 mol-% **4** und wenig wässriger Perchlorsäure in 86,6% chemischer und 84% optischer Ausbeute direkt (*S*)-**3a** liefert.

Überlegungen zum Verlauf dieser asymmetrischen Synthese veranlassten uns³⁾, die enantiomeren Homoproline **5** und **8** zu synthetisieren [11] und deren Verhalten am Beispiel des Triketons **1a** vergleichend mit demjenigen der Proline **4** und **7** zu untersuchen. Kürzlich von japanischen Autoren beschriebene Arbeiten [12], die sich ebenfalls mit der Cyclisierung von **1a** in Gegenwart von **5** und **8** befassen, bewogen uns zur Veröffentlichung unserer vor zwei Jahren durchgeführten Versuche.

Wir benützten für die Cyclisierungen im wesentlichen sowohl das Verfahren der *Roche*-Autoren [1] (Bedingung A) als auch jenes der *Schering*-Gruppe [2] (Bedingung B). Wie aus der *Tabelle 1* ersichtlich ist, verhalten sich die beiden Homoproline **5** und **8** überraschenderweise gegensätzlich zu den Prolinen **4** und **7** wie auch zu allen übrigen bis jetzt untersuchten α -Aminosäuren. Unsere Ergebnisse stimmen mit den von den japanischen Autoren mitgeteilten Befunden [12] überein, wonach (*S*)-Homoprolin **5** das an C(7a) (*R*)-konfigurierte Aldol **2a** in 62%, **8** dessen Antipoden in 63% optischer Ausbeute ergibt. In [12] wurde zusätzlich gezeigt, dass sich mit (*R*)-2-Piperidinessigsäure ebenfalls überwiegend das (7a *S*)-Enantiomere von **2a** bildet.

²⁾ Optische Ausbeute = Überschuss an einem Enantiomeren [10].

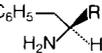
³⁾ Den Anstoss zu diesen Arbeiten gab ein von Herrn Prof. Dr. A. *Eschenmoser*, Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, am 29. Januar 1975 bei der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG* in Basel gehaltener Vortrag.

Als weiteren Katalysator haben wir das (*S*)-Homophenylalanin **10** [13] verwendet und gefunden, dass sich auch diese Aminosäure wie die bisher untersuchten β -Aminosäuren verhält. Sie bewirkt die bevorzugte Bildung von (*R*)-**3a**, während mit dem gleich konfigurierten L-Phenylalanin (**9**)¹⁾ überwiegend (*S*)-**3a** entsteht. Die mit **10** unter den Bedingungen A erzielte hohe optische Ausbeute ist bemerkenswert.

Orientierend wurde auch der Einfluss von **4** und **5** auf die Umwandlung des Cyclohexandion-Derivates **1b** in das En-dion **3b** (*Wieland-Miescher-Keton* [14]) untersucht und auch hierbei gegensätzliches Verhalten beobachtet. Unter den Bedingungen A wurde mit L-Prolin (**4**)¹⁾ (*S*)-**3b** in 70,4%⁴⁾, mit dem (*S*)-Homoprolin **5** (*R*)-**3b** in 30,7% optischer Ausbeute erhalten⁵⁾.

Als Resultat kann festgehalten werden, dass alle untersuchten optisch aktiven β -Aminosäuren bei der Reaktion prochirales **1a** \rightarrow chirales **3a** im Vergleich zu den ihnen konfigurativ entsprechenden α -Aminosäuren überwiegend die umgekehrte absolute Konfiguration induzieren.

Tabelle 1

Chiraler Hilfsstoff	Konfig.	Bedingung	En-dion 3a [α] _D ^{a)}	Ausbeute in %	
				optisch	chemisch
 4 R = COOH	(<i>S</i>)	A	+ 343 ^{°b)}	94	97
5 R = CH ₂ COOH	(S)	A	+ 300 [°]	82,2	90
		B	- 210,4 [°]	57,6	99
6 R = CH ₂ CH ₂ COOH	(S)	A	- 40,9 [°]	11,2	90
		B	+ 25,2 [°]	6,9	47
		B	+ 67,8 [°]	18,6	90
 7 R = COOH	(<i>R</i>)	A	- 335 [°]	91,8	87
8 R = CH ₂ COOH	(<i>R</i>)	A	+ 211,2 [°]	57,9	99
 9 R = COOH	(<i>S</i>)	A	+ 90,2 [°]	24,7	85
10 R = CH ₂ COOH	(S)	B	+ 72 [°]	19,7	91
		A	- 301,9 [°]	82,7	80
11 R = CH ₂ CH ₂ COOH	(R)	B	- 208,3 [°]	57,1	90
		A	- 154,6 [°]	42,4	65
		B	- 112,8 [°]	30,9	62

a) In Benzol, $c = 0,1-1,0$.

b) (*S*)-**3a**: [α]_D = + 365[°] ($c = 0,5$, Benzol).

4) Literatur: 63% [1a] bzw. 71% [2].

5) Eine weitere Modifikation der Cyclisierung von **1b** zu (*S*)-**3b** mit **4** ist kürzlich beschrieben worden [15].

Wir haben schliesslich auch noch die beiden optisch aktiven γ -Aminosäuren **6** und **11** in unsere Versuche miteinbezogen, die sich bezüglich Induktion so verhalten wie die gemäss *Cahn-Ingold-Prelog*-Nomenklatur gleich konfigurierten α -Aminosäuren (vgl. *Tabelle 1*).

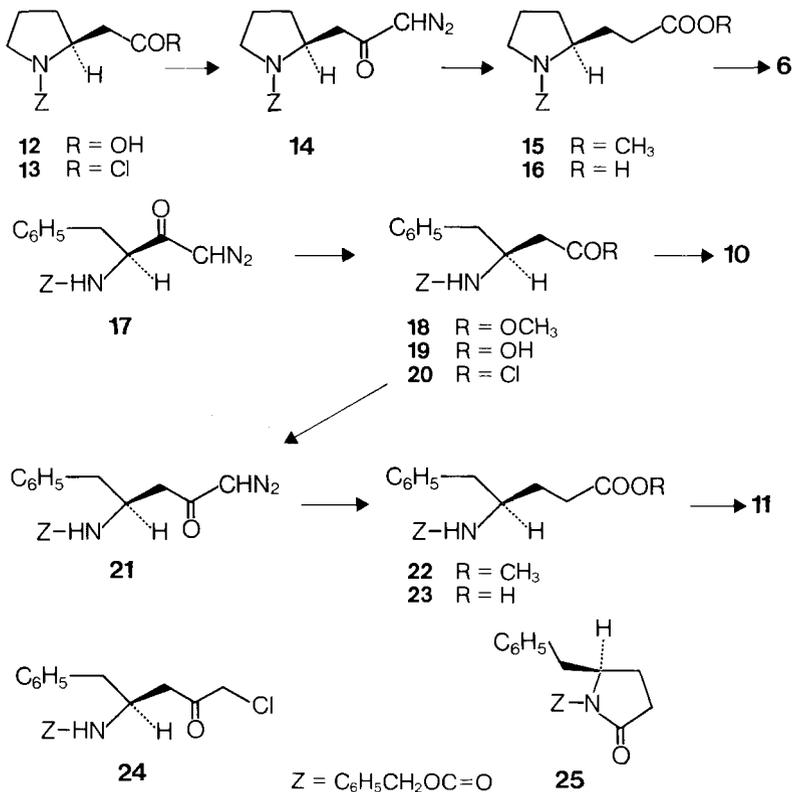
Die mechanistischen Aspekte dieser asymmetrischen Cyclisierung sind noch nicht völlig klar (s. Übersicht [5]). Wieweit unsere Befunde zu deren Abklärung beitragen können, ist gegenwärtig ungewiss.

2. Synthese der γ -Aminosäuren **6, **10** und **11**.** - Die zur Zeit unserer Versuche noch unbekanntenen Aminosäuren **6** und **11** haben wir durch Homologisierung des von uns früher beschriebenen *Z*-(*S*)-Homoprolins **12** [11] bzw. des bekannten *Z*-(*S*)-Homophenylalanins **19** [13] nach *Arndt-Eistert* (s. *Schema 2*) hergestellt.

Bei der in modifizierter Form nachgearbeiteten Synthese des (*S*)-Homophenylalanins **10** aus *Z*-Phenylalanin [13] erhielten wir sowohl für das *Z*-Derivat **19** als auch für **10** physikalische Daten, die von den veröffentlichten etwas abweichen.

Die Synthese der Diazoketone **14** und **21** erfolgte durch Umsetzung der aus den Säuren **12** bzw. **19** mit Oxalylchlorid und Dimethylformamid [16] bereiteten rohen Säurechloride **13** bzw. **20** mit Diazomethan. Im Falle der Reaktion von **20** zu **21**

Schema 2



wurde als Nebenprodukt das Chlorketon **24** isoliert. Das Diazoketon **17** wurde nach Kovács *et al.* [17] hergestellt und im Gegensatz zu den Angaben in [13] kristallin erhalten. Die Wolff-Umlagerung mit den Diazoketonen **14**, **17** und **21** führten wir mit Silberbenzoat und Triäthylamin in Methanol durch [18]. Sie verläuft unter diesen Bedingungen, wie früher gezeigt [11], stereochemisch einheitlich. Die Methyl-ester **15** und **18** wurden dabei in über 90% Ausbeute gebildet. Das Diazoketon **21** lieferte den Ester **22** in 67% Ausbeute neben 24% des Pyrrolidinons **25**. Die Bildung von **25** ist durch intramolekulare Cycloaddition des bei der Wolff-Umlagerung intermediär aus **21** gebildeten Ketens erklärbar [19]. Die Methyl-ester **15**, **18** und **22** wurden alkalisch verseift und die gebildeten Säuren **16**, **19** bzw. **23** durch Hydrogenolyse in die Zielverbindungen **6**, **10** bzw. **11** übergeführt.

Die γ -Aminosäure **6** ist kürzlich von Yamada *et al.* [20] durch Malonestersynthese ausgehend von (*S*)-Prolinol hergestellt, jedoch nur in Form des *N*-Acetylderivats charakterisiert worden. Auf gleiche Weise ist die γ -Aminosäure **11** aus (*S*)-Phenylalaninol und zusätzlich auch durch zwei aufeinanderfolgende Arndt-Eistert-Homologisierungen aus *N*-Phthalyl-L-phenylalanin synthetisiert worden [20]. Die für **11** veröffentlichten Daten (Smp., $[a]_D$, IR.- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) sind mit den von uns für diese Verbindung gefundenen in guter Übereinstimmung.

Für die Ausführung und Mithilfe bei der Interpretation analytischer Arbeiten danken wir Frl. Dr. M. Grosjean (UV., IR.), den Herren Dr. K. Noack ($[a]_D$), Dr. W. Arnold, Dr. G. Englert (NMR.), W. Meister, Dr. W. Vetter (MS.), Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen) und Dr. K. Schleich (Kalorimetrie). Frl. U. Schaufelberger, den Herren M. von Escher, J. Lastennet und P. Widmer gebührt Dank für geschickte experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

1. Asymmetrische Cyclisierungen. - *Allgemeines.* Verhältnisangaben bei Lösungsmittelgemischen beziehen sich auf Volumenteile. - *Säulenchromatographie* an 30facher Menge Kieselgel Merck der Korngrösse 0,05-0,2 mm und Eluierung mit Äther. - *Dünnschichtchromatographie* (DC.) auf Merck-Fertigplatten, Kieselgel F254, mit Benzol/Aceton 4:1 oder Äther/Aceton 19:1 als Fliessmittel. Nachweis mittels UV.-Licht (254 nm) sowie durch Besprühen mit $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ 1:9 und Erhitzen mit Heissluftfön. - *Gas-Chromatographie* (GC.) mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 900, ausgerüstet mit einem Flammenionisationsdetektor an einer mit 5 oder 15% QF-1 (System 1 bzw. 2; Silikon, R = Trifluormethylpropyl) auf Gas-Chrom (80-100 mesh) gefüllten 2 m langen Säule, Säulentemperatur 165°. Angaben in Flächen-%. - Bestimmung der $[a]_D$ -Werte bei Raumtemperatur (RT.) mit einem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 141. - Messung der UV.-Spektren in Äthanol mit dem Spektrographen Beckman DK-2a. Angabe der λ_{max} -Werte in nm, in Klammern ϵ -Werte. - «Differential-Scanning»-Kalorimetrie mit Perkin-Elmer-Gerät DSC.-1B. - Synthese von **1a** nach [21] und von **1b** nach [15]; die eingesetzten Trione waren gemäss GC. (System 1) über 99proz. rein. Dimethylformamid (DMF), Merck, frisch bei Normaldruck destilliert, Fraktion mit Siedebereich 151-154°. L-Prolin (**4**) von Ajinomoto, D-Prolin (**7**) von Calbiochem.

1.1. *Bedingung A.* 1.1.1. *Versuche mit Trion 1a.* Zur gerührten Lösung oder Suspension des chiralen Hilfsstoffs in DMF (20 ml pro mmol) wurde ein Gemisch von **1a** in DMF (0,2 ml pro mmol **1a**) gegeben und solange bei 16-18° unter Argon und Lichtausschluss gerührt, bis das GC. (System 1) im Gemisch nur noch Spuren von **1a** anzeigte⁶⁾. Zu den Versuchsdaten s. *Tabelle 2*.

Nach der angegebenen Reaktionsdauer wurde i. RV. bei 45°/0,5-1 Torr eingedampft. Zur Wasserabspaltung wurde der ölige Rückstand in Benzol (3 ml pro mmol **1a**) gelöst und nach Versetzen mit *p*-Toluolsulfonsäure (0,1 mmol pro mmol **1a**) 1 Std. bei 110° unter dem Wasserabscheider gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Benzol, Waschen mit 2*N* H_2SO_4 , ges. NaHCO_3 -Lösung und

⁶⁾ Unter den GC.-Bedingungen kann die Retroaldolisierung **2a** \rightarrow **1a** eintreten. Die Säule wurde jeweils vor der Bestimmung durch Einspritzen von reinem **2a** [1] auf ihre Eignung hin überprüft.

Tabelle 2

Hilfsstoff		1a	Reaktionsdauer	GC.-Zusammensetzung in %		
Nr.	mmol			mmol	Std.	1a
4	8	200	46	0,8	94,5	4,7
5	4	100	305	1,3	90,1	8,5
6	0,1 + 0,7 ^a)	3	528	1,2	89	9,8
7	10	250	42	1,0	97,3	1,7
8	4	100	305	1,6	90,7	7,7
9	0,4	10	384	2,7	93,7	3,7
10	0,4	10	384	2,6	92	5,3
11	0,1 + 0,3 ^b)	3	480	1	52	45

a) Zugabe nach 72 Std. b) Zugabe nach 288 Std.

Wasser, Zurückwaschen der wässrigen Phasen mit Benzol, Vereinigung der benzolischen Lösungen, Trocknen mit Na_2SO_4 und Einengen i.V. Die Rohprodukte wurden nach 16 Std. Trocknen bei RT./0,1 Torr kristallin und im DC. sowie im GC. (System 2) weitgehend einheitlich erhalten. In den Versuchen mit **9** und **10** wurde vor dem Trocknen chromatographiert. Das rohe En-dion **3a** zeigte im UV. ein ϵ für λ_{max} (235–236 nm) von je 10600 aus den Versuchen mit **4–8**, von je 9800 aus denjenigen mit **9** und **11** und von 10110 aus demjenigen mit **10**. Weitere Daten s. *Tabelle 1*. Die angegebenen chemischen und optischen Ausbeuten beziehen sich auf das Gewicht bzw. den Drehwert des Rohprodukts. Als Bezugssubstanz wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren (Äther/Pentan) aus dem Versuch mit **4** erhaltenes, reines (S)-**3a** berücksichtigt: Smp. 65,5–66° ([1]: 66–66,5°), $[\alpha]_{\text{D}} = +365^\circ$ ($c = 0,5$, Benzol) ([1]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +367^\circ$ ($c = 1,0$, Benzol)); GC. (System 1): 100%; «Differential-scanning»-Kalorimetrie-Thermogramm: 99,86% – UV.: 235,5 (10700).

1.1.2. *Versuche mit Trion 1b*. Diese wurden ausgehend von 400 mmol **1b** mit 20 mmol **4** bzw. 80 mmol **1b** mit 4 mmol **5** analog 1.1.1. durchgeführt. In beiden Fällen wurde bereits bei der Einwirkung des chiralen Hilfsstoffs in DMF weitgehende Umwandlung des intermediär gebildeten Aldols [**1b**] in Endion **3b** beobachtet. Bis zur praktisch vollständigen Umsetzung von **1b** waren im Versuch mit **4** 115 Std., in jenem mit **5** 425 Std. erforderlich (GC., System 1). DMF wurde i.RV. bei 45°/0,5–1 Torr eingedampft und der Rückstand wie der in 1.1.1. nach der Wasserabspaltung erhaltene aufgearbeitet und getrocknet. Rohes En-dion **3b** aus Versuch mit **4**: GC.: 99,9%; Ausbeute: chemisch 92%, optisch 70,4%; $[\alpha]_{\text{D}} = +70,4^\circ$ ($c = 1,0$, Benzol). – UV.: 244 (10990).

3b aus Versuch mit **5**: GC.: 97,2%; Ausbeute: chemisch 88,9%, optisch 30,7%; $[\alpha]_{\text{D}} = -30,7^\circ$ ($c = 1,0$, Benzol). – UV.: 244 (11430).

Bezugssubstanz (S)-**3b** [15]: $[\alpha]_{\text{D}} = +100^\circ$ ($c = 1,1$, Benzol). – UV.: 243 (12400).

1.2. *Bedingung B*. Eine Lösung von 5,5 mmol Trion **1a** in 15 ml Acetonitril (*Merck*) wurde mit 2,6 mmol chiralem Hilfsstoff und 1,5 ml 1N Perchlorsäure versetzt und solange unter Argon und Lichtausschluss unter Rückfluss gekocht, bis das GC. (System 1) des Gemisches nur noch Spuren von **1a** anzeigte⁶). Die Reaktionsdauer betrug im Versuch mit **4** 23, mit **5** 45, mit **6** 48, mit **9** und **10** je 55 und mit **11** 89 Std. Mit Ausnahme des Gemisches aus dem Versuch mit **11** wurde zu diesem Zeitpunkt ein GC.-Gehalt an **3a** von 98–100% ermittelt. Im Versuch mit **11** ergab die Bestimmung neben 2% **1a** und 83% **3a** 14% eines Nebenproduktes. Nach Einengen i.V. wurde der Rückstand mit ges. NaCl-Lösung versetzt, mit Methylchlorid extrahiert, der Extrakt über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Rohes **3a** wurde in allen Versuchen nach Säulenchromatographie und 16 Std. Trocknen bei RT./0,1 Torr kristallin erhalten. UV.: ϵ für λ_{max} aus Versuch mit **4** 9980, mit **5** 10700, mit **6** 10390, mit **9** 9970, mit **10** 10110 und mit **11** 9400. Weitere Daten s. *Tabelle 1*.

2. Synthese der Aminosäuren 6, 10 und 11. – *Allgemeines*. S. [11]. – Aufnahme der IR.-Spektren in KBr, wo nichts anderes vermerkt. Die Banden sind wie folgt charakterisiert: s = stark, m = mittel, w = schwach. – Aufnahme der ¹H-NMR.-Spektren in CDCl_3 (Ausnahmen erwähnt).

2.1. (S)-2-Pyrrolidinpropionsäure (**6**). 2.1.1. (S)-2-(3-Diazo-2-oxopropyl)-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (**14**). Eine Lösung von 20,0 g (76 mmol) **12** ($[\alpha]_{\text{D}} = -35^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3COOH)) in 60 ml Methylchlorid wurde mit 5 Tropfen DMF versetzt. Dazu wurden unter Rühren bei 0° innert 10 Min.

10,0 ml (120 mmol) Oxalylchlorid getropft. Nach 1 Std. Rühren bei RT. wurde i.V. eingeengt und 20 Min. i.HV. bei RT. getrocknet. Das rohe Säurechlorid **13** wurde in 50 ml Äther gelöst und so zu einer Lösung von 6,5 g (158 mmol) Diazomethan in 500 ml Äther getropft, dass die Temp. 5° nicht überstieg. Nach 1 Std. Rühren bei 0° wurde der Überschuss Diazomethan mittels Eisessig bei 0° zerstört und die Lösung bei RT. i.V. eingeengt. Der Rückstand ergab durch Säulenchromatographie an 1,3 kg Kieselgel (Hexan/Essigester 3:1) 17,2 g (80%) im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitliches **14**. Umkristallisation aus 50 ml Diisopropyläther lieferte 15,3 g gelbliche Kristalle vom Smp. 47-48°, $[\alpha]_D = -5,8^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - UV. (Äthanol): 250 (10130), 268 Sch. (8800). - IR. (CHCl_3): 2986w, 2892w, 2118s, 1696s, 1640m, 1590w, 1500w, 1421s, 1360s, 1117m. - NMR.: 1,7-3,3 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(1')); 3,42 (ca. t, $J \approx 6$, 2 H-C(5)); 4,1 (m, H-C(2)); 5,12 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 5,15 (br., vermutlich durch Rotamerie, H-C(3')); 7,3 (s, 5 arom. H). - MS.: 204 (5), 160 (8), 124 (10), 91 (66), 28 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (287,32) Ber. C 62,71 H 5,96 N 14,63 Gef. C 62,64 H 6,14 N 14,22%

2.1.2. (S)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinpropionsäuremethylester (**15**). 15,0 g (52,6 mmol) **14** wurden in 64 ml abs. Methanol gelöst und 0,7 ml einer aus 1,0 g Silberbenzoat und 9,1 ml Triäthylamin bereiteten Lösung zugefügt. Nach ca. 10 Min. Rühren stieg die Temp. innert ca. 5 Min. auf 40° an. Die braune Mischung wurde von da an 40 Min. bei RT. gerührt, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, 10 Min. unter Rückfluss gekocht und filtriert. Das Filtrat wurde i.V. eingeengt, der Rückstand in 250 ml Äther aufgenommen und nach Waschen mit 50 ml ges. NaHCO_3 -Lösung wie üblich aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 500 g Kieselgel (Hexan/Essigester 3:1) lieferte nach Trocknen i.HV. bei RT. 14,2 g (93%) im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitliches Harz, $[\alpha]_D = -39,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - IR. (CHCl_3): 2960w, 2890w, 1736m, 1695s, 1598w, 1500w, 1421s, 1360m, 1105m. - NMR.: 1,5-2,5 (m, 2 H-C(3'), 2 H-C(4'), 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,4 (m, 2 H-C(5')); 3,61 (s, CH_3O); 3,9 (m, H-C(2')); 5,15 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 7,31 (ca. s, 5 arom. H). - MS.: 204 (2), 160 (15), 156 (33), 124 (8), 91 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (291,35) Ber. C 65,96 H 7,27 N 4,81% Gef. C 65,85 H 7,33 N 4,78%

2.1.3. (S)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-pyrrolidinpropionsäure (**16**). Ein aus 14,2 g (48,7 mmol) **15**, 130 ml Methanol, 7 ml Wasser und 6,6 g Kaliumcarbonat zubereitetes Gemisch wurde 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 12 ml 25proz. Salzsäure versetzt und i.V. vom Methanol weitgehend befreit. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Übliche Aufarbeitung und 1 Std. Trocknen i.HV. ergab 13,2 g (97,7%) im DC. (Methylenchlorid/Methanol 9:1) einheitliches **16** in Form eines weissen Harzes, $[\alpha]_D = -47,3^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3COOH). - IR. (CHCl_3): 2984m, 2898w, 2706w, 1710s, 1693s, 1588w, 1499w, 1420s, 1359m, 1103m. - NMR.: 1,4-2,6 (m, 2 H-C(3'), 2 H-C(4'), 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,45 (m, 2 H-C(5')); 4,0 (m, H-C(2')); 5,18 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$); 7,4 (ca. s, 5 arom. H); 9,25 (br., COOH). - MS.: 204 (2), 160 (13), 142 (18), 91 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (277,32) Ber. C 64,97 H 6,91 N 5,05% Gef. C 64,59 H 7,24 N 4,75%

2.1.4. (S)-2-Pyrrolidinpropionsäure (**6**). Eine Lösung von 13,2 g (47,6 mmol) **16** in 370 ml Methanol wurde mit 3,7 g 5proz. Pd/C 1,5 Std. bei RT. in H_2 -Atmosphäre geschüttelt. Nach Filtration, Eindampfen und 1 Std. Trocknen i.V. wurden 7,2 g kristalliner, im DC. (Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Nachweis mit Ninhydrinlösung) einheitlicher Rückstand isoliert. Umkristallisation aus Äthanol/Äther ergab 5,9 g (87%) weisse, hyroskopische Kristalle vom Smp. 179-180°, $[\alpha]_D = -7,5^\circ$ ($c = 1,0$, 3,4N HCl). - IR.: 2970s, 2902m, 2776m, 2542m, 2450m, 1630m, 1560s, 1455m, 1398s, 1293m, 1062m. - NMR. (D_2O): 1,5-2,6 (m, 2 H-C(3'), 2 H-C(4'), 2 H-C(2), 2 H-C(3)); 3,25-3,9 (m, 2 H-C(5'), H-C(2')). - MS.: 125 (9), 97 (13), 70 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (143,19) Ber. C 58,72 H 9,15 N 9,78% Gef. C 58,61 H 9,29 N 9,64%

2.2. (S)-3-Amino-4-phenylbuttersäure (**10**). - 2.2.1. (S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-4-phenylbuttersäuremethylester (**18**). 33,0 g (102 mmol) Diazoketon **17** (Smp. 88-88,5°, $[\alpha]_D = +14,4^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3)) ergaben nach Umsetzung und Aufarbeitung analog zu 2.1.1. 33,25 g Rohprodukt. Umkristallisation aus 90 ml Diisopropyläther lieferte 30,3 g (92%) farblose, im DC. (Cyclohexan/Essigester 2:1) einheitliche Kristalle vom Smp. 47-48°, $[\alpha]_D = -16,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - IR.: 3316s, 3062m, 3032m, 2950m, 1732s, 1691s, 1604w, 1585w, 1541s, 1496m, 1454m, 1437m, 1323m, 1265s, 1216s, 1165m, 1044s, 741m, 697s. - NMR.: 2,48 (d, $J = 5,8$, 2 H-C(2)); 2,9 (ca. d, $J = 8$, 2 H-C(4)); 3,65 (s, CH_3O); 4,25 (m, H-C(3)); 5,06 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ von Z); 5,2 (br., H-N); 7,2 (s, 5 arom. H); 7,28 (s, 5 arom. H). - MS.: 296 (0,5), 236 (12), 192 (14), 176 (13), 117 (11), 91 (100), 65 (7).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327,38) Ber. C 69,71 H 6,47 N 4,28% Gef. C 70,01 H 6,61 N 4,17%

2.2.2. (S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-4-phenylbuttersäure (**19**). Eine Lösung von 27,85 g (85 mmol) **18** in 40 ml Methanol wurde mit 45 ml 4N NaOH-Lösung versetzt und 1 Std. bei RT. belassen. Die Lösung wurde i.V. vom Methanol weitgehend befreit, der Rückstand durch Zugabe von 20proz. Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Übliche Aufarbeitung ergab 26,3 g im DC. (Benzol/Dioxan/Eisessig 90:25:4) einheitliches Produkt. Umkristallisation aus 150 ml Aceton/Hexan lieferte 2,0 g (86,4%) vom Smp. 123–124° ([13]: Smp. 110–111°, $[\alpha]_D = -28,5^\circ$ ($c = 1,0$, CH₃COOH). - IR.: 3338m, 3038m, 2954m, 2700w, 1699s, 1604w, 1587w, 1538s, 1497m, 1455m, 1268s, 1057m, 750m, 700m. - NMR.: 2,53 (*d*, $J = 5,5$, 2 H-C(2)); 2,88 (*ca. d*, $J \approx 7$, 2 H-C(4)), 4,2 (*m*, H-C(3)); 5,10 (*s*, CH₂-C₆H₅ von **Z**); 5,3 (*br.*, H-N); 7,18 (*s*, 5 arom. H); 7,27 (*s*, 5 arom. H); 9,83 (*s*, COOH). - MS.: 162 (39), 117 (21), 108 (44), 107 (33), 91 (100), 79 (42), 77 (21).

C₁₈H₁₉NO₄ (313,35) Ber. C 69,00 H 6,11 N 4,47% Gef. C 68,76 H 6,28 N 4,36%

2.2.3. (S)-3-Amino-4-phenylbuttersäure (**10**). 5,0 g (16 mmol) **19** lieferten, in Analogie zu 2.1.4. hydrogenolysiert und aufgearbeitet, 2,8 g Rohprodukt. Umkristallisation aus 50 ml Äthanol gab 2,6 g (91%) im DC. (Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Nachweis mit Ninhydrinlösung) einheitliche Kristalle vom Smp. 231–232°, $[\alpha]_D = +8,3^\circ$ ($c = 1,0$, H₂O) ([13]: Smp. 225–226°, $[\alpha]_D = +22,1^\circ$ ($c = 1,5$, H₂O)). - IR.: 3040s, 2930s, 2880s, 2744m, 2590m, 2522m, 2154m, 1624m, 1568s, 1535s, 1496m, 1419s, 1403s, 1285m, 758m, 702s. - NMR.(D₂O): 2,55 (Zentrum des AB-Teils eines ABX-Spektrums, $J_{AB} = 17$, $J_{AX} = 7,5$, $J_{BX} = 5,5$, 2 H-C(2)); 3,0 (*ca. d*, $J \approx 7$, 2 H-C(4)); 3,8 (*m*, X-Teil des ABX-Spektrums, H-C(3)); 7,4 (*ca. s*, 5 arom. H). - MS.: 162 (2), 120 (5), 117 (6), 91 (21), 88 (100), 70 (48), 43 (20).

C₁₀H₁₃NO₂ (179,22) Ber. C 67,02 H 7,31 N 7,82% Gef. C 66,89 H 7,45 N 7,70%

2.3. (R)-4-Amino-5-phenylvaleriansäure (**11**). - 2.3.1. (S)-N-(1-Benzyl-4-diazo-3-oxobutyl)carbaminsäurebenzylester (**21**). 13,4 g (42,7 mmol) **19** aus 2.2.2 wurden in Analogie zu 2.1.1 vorerst mit Oxalylchlorid behandelt, das rohe Säurechlorid **20** anschliessend mit Diazomethan umgesetzt und aufgearbeitet. Säulenchromatographie des Rückstandes an 700 g Kieselgel (Hexan/Essigester 2:1) gab vorerst 1,08 g eines apolaren Nebenprodukts (s. 2.3.2.) und anschliessend 11,75 g (81,5%) im DC. (Hexan/Essigester 1:1) einheitliches **21**. Smp. nach Umkristallisation aus Äther/Diisopropyläther 107,5–108°, $[\alpha]_D = +2,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - UV.: 251 (10800), 268 Sch. (10100). - IR.: 3342m, 3092m, 2120s, 1698s, 1620s, 1539s, 1495m, 1394s, 1352m, 1265s, 1050s, 757m, 700m. - NMR.: 2,5 (*d*, $J = 5,5$, 2 H-C(2')); 2,95 (*ca. d*, $J \approx 7,5$, CH₂-C₆H₅ an C(1')); 4,15 (*m*, H-C(1')); 5,09 (*s*, CH₂-C₆H₅ von **Z**); 5,17 (*s*, H-C(4')); 5,4 (*br.*, H-N); 7,23 (*s*, 5 arom. H); 7,31 (*s*, 5 arom. H). - MS.: 254 (3), 246 (2), 218 (8), 210 (4), 174 (19), 91 (100), 84 (6).

C₁₉H₁₉N₃O₃ (337,38) Ber. C 67,64 H 5,68 N 12,46% Gef. C 67,51 H 5,82 N 12,34%

2.3.2. (S)-N-(1-Benzyl-4-chlor-3-oxobutyl)carbaminsäurebenzylester (**24**). Das unter 2.3.1. erhaltene kristalline Nebenprodukt, 1,08 g (7,7%), schmolz nach Umkristallisation aus Äther/Diisopropyläther bei 95–97°, $[\alpha]_D = -23,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - IR.: 3344m, 3038s, 2940w, 1736s, 1701s, 1605w, 1588w, 1540s, 1495w, 1265s, 1080m, 1050m, 1030m, 771m, 753m, 700m. - NMR.: 2,77 (*d*, $J = 6$, 2 H-C(2')); 2,88 (*d*, $J = 8$, CH₂-C₆H₅ an C(1')); 3,97 (*s*, 2 H-C(4')); 4,2 (*m*, H-C(1')); 5,05 (*s*, CH₂-C₆H₅ von **Z**); 5,18 (*ca. d* *br.*, $J \approx 8$, H-N); 7,2 (*m*, 5 arom. H); 7,30 (*s*, 5 arom. H). - MS.: 254 (8, 1 Cl), 210 (11, 1 Cl), 91 (100).

C₁₉H₂₀ClNO₃ (345,83) Ber. C 65,99 H 5,83 N 4,05% Gef. C 66,27 H 5,80 N 3,91%

2.3.3. (R)-4-Benzoyloxycarbonylamino-5-phenylvaleriansäuremethylester (**22**). 11,2 g (33 mmol) Diazo-keton **21** ergaben, in Analogie zu 2.1.2. umgesetzt und aufgearbeitet, 11,3 g Rohprodukt. Umkristallisation aus 50 ml Diisopropyläther lieferte 7,82 g (69%) vom Smp. 72–73°. Die Mutterlauge enthielt nach DC. (Benzol/Essigester 3:1) neben **22** ein polareres Nebenprodukt (s. 2.3.4.). Reines **22** wurde durch Umkristallisation aus Diisopropyläther erhalten: Smp. 72,5–73,5°, $[\alpha]_D = +3,5^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). - IR.: 3338m, 3040w, 2960w, 1741s, 1685s, 1606w, 1588w, 1538m, 1497w, 1449m, 1437m, 1260s, 1051m, 749w, 707w. - NMR.: 1,8 (*m*, 2 H-C(3)); 2,37 (*ca. t*, $J \approx 6,5$, 2 H-C(2)); 2,77 (*ca. d*, $J \approx 7$, 2 H-C(5)); 3,59 (*s*, CH₃O); 3,85 (*m*, H-C(4)); 4,61 (*br.*, H-N); 5,06 (*s*, CH₂-C₆H₅ von **Z**); 7,21 (*ca. s*, 5 arom. H); 7,30 (*s*, 5 arom. H). - MS.: 250 (11), 206 (12), 190 (8), 174 (3), 142 (4), 130 (8), 117 (8), 91 (100).

C₂₀H₂₃NO₄ (341,41) Ber. C 70,36 H 6,79 N 3,86% Gef. C 70,16 H 6,81 N 4,10%

2.3.4. (R)-2-Benzyl-5-oxo-1-pyrrolidincarbonsäurebenzylester (**25**). Das unter 2.3.3. erwähnte polare Nebenprodukt wurde aus dem Rückstand der Mutterlauge durch Säulenchromatographie an 300 g

Kieselgel (Hexan/Essigiger 3:1) rein erhalten: 2,47 g (24%) schwach gelbliches Harz, $[a]_D = +45,0^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). - IR. (CHCl_3): 2976w, 1789s, 1751s, 1720s, 1604w, 1587w, 1499m, 1455m, 1381s, 1353s, 1299s, 1030m. - NMR.: 1,5-3,35 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(4) $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ an C(2)); 4,4 (m, H-C(2)); 5,31 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ von Z); 7-7,5 (m, 10 arom. H). - MS.: 309 (M^+ , 0,2), 218 (7), 174 (18), 91 (100), 84 (5).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (309,36) Ber. C 73,77 H 6,19 N 4,53% Gef. C 73,34 H 6,21 N 4,14%

2.3.5. (R)-4-Benzoyloxycarbonylamino-5-phenylvaleriansäure (23). 7,35 g (21,6 mmol) **22** wurden in Analogie zu 2.2.2. verseift und aufgearbeitet. Der im DC. (Methylenchlorid/Methanol 9:1) einheitliche, kristalline Rückstand ergab aus Aceton/Hexan 6,0 g (85%) vom Smp. 115-116°, $[a]_D = -15,7^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3COOH). - IR.: 3340m, 3038m, 2960m, 2660w, 1695s, 1605w, 1588w, 1539s, 1497w, 1453m, 1262s, 1052m, 752m, 700m. - NMR.: 1,8 (m, 2 H-C(3)); 2,37 (ca. t, $J \approx 6,5$, 2 H-C(2)); 2,76 (ca. d, $J \approx 7$, 2 H-C(5)); 3,9 (m, H-C(4)); 4,7 (br., H-N); 5,7 (s, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ von Z); 7,21 (ca. s, 5 arom. H); 7,3 (s, 5 arom. H), ca. 8,0 (br., COOH). - MS.: 236 (2), 176 (23), 128 (8), 108 (23), 107 (18), 91 (100), 84 (23), 79 (25).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (327,38) Ber. C 69,71 H 6,47 N 4,28% Gef. C 69,37 H 6,71 N 3,99%

2.3.6. (R)-4-Amino-5-phenylvaleriansäure (11). 5,0 g (15,3 mmol) **23** ergaben, in Analogie zu 2.1.4. hydrogenolysiert und aufgearbeitet, 2,75 g kristallines Rohprodukt. Umkristallisation aus 110 ml Methanol lieferte 2,27 g (77%) im DC. (Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:1, Nachweis mit Ninhydrinlösung) einheitliches **11** vom Smp. 201-202°, $[a]_D = -28,2^\circ$ ($c = 1,0$, 3,4N HCl) ([20]: Smp. 189,5-191,5°, $[a]_D = -33,8^\circ$ ($c = 1,01$, H_2O)). - IR.: 2954m, 2878m, 2680m, 2562m, 2196w, 1632m, 1560s, 1493m, 1455m, 1401s, 1253m, 741m, 701m. - NMR. (D_2O): 2,0 (m, 2 H-C(3)); 2,4 (m, 2 H-C(2)); 3,05 (m, 2 H-C(5)); 3,5 (m, H-C(4)); 7,4 (ca. s, 5 arom. H). - MS.: 120 (3), 102 (16), 91 (15), 84 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (193,25) Ber. C 68,37 H 7,82 N 7,25% Gef. C 68,17 H 7,73 N 7,11%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] (a) Z. G. Hajos & D. R. Parrish, J. org. Chemistry 39, 1615 (1974); (b) Offenlegungsschrift (DOS) 2102623.
- [2] (a) U. Eder, G. Sauer & R. Wiechert, Angew. Chem. 83, 492 (1971); (b) Offenlegungsschrift (DOS) 2014757.
- [3] (a) K. Nagasawa, H. Takahashi, K. Hiroi & S. Yamada, J. pharm. Soc. Japan 95, 33 (1975); (b) K. Nagasawa, K. Hiroi & S. Yamada, *ibid.* 95, 46 (1975).
- [4] (a) S. Danishefsky & P. Cain, J. Amer. chem. Soc. 97, 5282 (1975); (b) *idem*, *ibid.* 98, 4975 (1976).
- [5] N. Cohen, Accounts chem. Res. 9, 412 (1976).
- [6] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott & P. A. Wehrli, J. org. Chemistry 40, 675 (1975).
- [7] N. Cohen, B. L. Banner, W. F. Eichel, D. R. Parrish, G. Saucy, J.-M. Cassal, W. Meier & A. Fürst, J. org. Chemistry 40, 681 (1975).
- [8] U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, J. Ruppert, R. Wiechert, A. Fürst & W. Meier, *Helv.* 59, 999 (1976).
- [9] U. Eder, H. Gibian, G. Haffer, G. Neef, G. Sauer & R. Wiechert, *Chem. Ber.* 109, 2948 (1976).
- [10] J. D. Morrison & H. S. Mosher, 'Asymmetric Organic Reactions', Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J. 1971, S.10.
- [11] J.-M. Cassal, A. Fürst & W. Meier, *Helv.* 59, 1917 (1976).
- [12] (a) T. Wakabayashi, Y. Kato, K. Watanabe & M. Saito, 20th Symposium on the Chemistry of Natural Products, 7-10. Oct. 1976, Sendai, Japan, Symposium papers S. 410; (b) T. Wakabayashi, K. Watanabe & J. Kato, *Synthetic Commun.* 7, 239 (1977).
- [13] N. C. Chaturvedi, Won Kil Park, R. R. Smeby & F. M. Bumpus, J. med. Chemistry 13, 177 (1970).
- [14] P. Wieland & K. Miescher, *Helv.* 33, 2215 (1950).
- [15] J. Gutzwiller, P. Buchschacher & A. Fürst, *Synthesis* 1977, 167.
- [16] H. H. Bosshard, R. Mory, M. Schmid & H. Zollinger, *Helv.* 42, 1653 (1959).
- [17] B. Penke, J. Czombos, L. Balásperi, J. Petres & K. Kovács, *Helv.* 53, 1057 (1970).
- [18] M. S. Newman & P. F. Beal III, J. Amer. chem. Soc. 72, 5163 (1950).
- [19] Vgl. Lit. in H. Meier & K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* 87, 52 (1975).
- [20] C. C. Tseng, S. Terashima & S. Yamada, *Chem. pharm. Bull.* 25, 29 (1977).
- [21] Z. G. Hajos & D. R. Parrish, J. org. Chemistry 39, 1612 (1974).