

Enantiomere und diastereomere 2-Methoxymethyl-pyrrolidin-1- dithiocarbonsäureester

W. Dölling^{1,*}, I. Hocke^{1,†}, P. Verjus¹, M. Biedermann² und H. Hartung²

¹ Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Organische Chemie, D-06120 Halle, Bundesrepublik Deutschland

² Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Physikalische Chemie, D-06108 Halle, Bundesrepublik Deutschland

Enantiomeric and Diastereomeric Esters of 2-Methoxymethyl-pyrrolidine-1-dithiocarboxylic Acids

Summary. Formation of the 2-methoxymethyl-pyrrolidine-1-dithiocarboxylates **2–4** and alkylation of **2** and **3** were studied. Enantiomeric and diastereomeric derivatives of **4**, the preparation of diastereomeric mixtures of **4** by alkylation of **3** in the presence of strong bases, and formation of **6** by phase transfer alkylation of **2** are described. The two enantiomers of 2-(4-bromophenyl)-2-oxo-ethyl 2-methoxymethylpyrrolidine-1-dithiocarboxylate **2** have been characterized by X-ray analysis.

Keywords. 2-Methoxymethylpyrrolidine; Carbon disulfide; Pyrrolidine-1-dithiocarboxylates; Crystal structure; Diastereomers; HPLC.

Einleitung

Chirale Thiole sind relativ schwierig herzustellen; eine Racematspaltung ist fast immer notwendig. Corey hat von einigen Jahren eine neue Synthese optisch reiner Thiole entwickelt [1].

Im Zusammenhang mit einem aktuellen Syntheseprojekt ergab sich die Frage nach der Möglichkeit, enantiomerenreine Thiole durch diastereoselektive Alkylierung chiraler Dithiocarbamate und deren nachfolgende Spaltung [2] (reduktiv oder mittels starker Lauge) darzustellen.

Es ist bekannt, daß die 2-Methoxymethylpyrrolidin-Gruppe (z.B. in Ender'schen Hydrazonen [3] oder in Cinnamylaminen [4]) unter bestimmten Bedingungen eine hohe 1,5-asymmetrische Induktion auslöst. Wir versuchten diese Eigenschaft auch bei Deprotonierungs- und Alkylierungsreaktionen von Dithiocarbamaten auszunutzen. Dabei stellt sich das Problem der konfigurativen Stabilität von α -

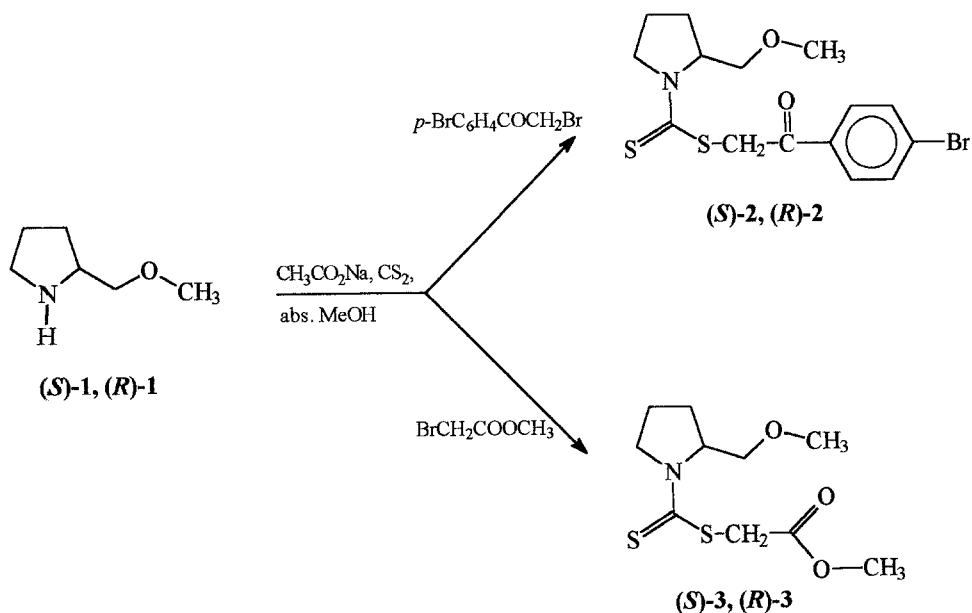
[†] Verstorben am 22. Juni 1996

Thioalkyllithium-Verbindungen, welches derzeit ausführlich in der Literatur diskutiert wird [5–10].

Chan *et al.* fanden, daß chirale Organosilicium-Verbindungen mit Erfolg für die Synthese hoch enantiomerenreiner Produkte verwendet werden können [11–16]. Hierbei wurde, wie auch in zahlreichen anderen Fällen, ebenfalls 2-Methoxymethylpyrrolidin (**1**) als Träger der chiralen Information eingesetzt [17]. Neben Fragestellungen theoretischer und mechanistischer Art wirft diese Thematik viele praktische Probleme auf, insbesondere die Bereitstellung genügend großer Mengen von **1** ([18–21]) in der *R*- und *S*-Form, die Optimierung der Reaktionsbedingungen der Alkylierung (Erzielung akzeptabler Ausbeuten bei gleichzeitiger hoher Diastereoselektivität), die Trennung der beiden Diastereomere, ihre eindeutige Unterscheidung mit spektroskopischen Methoden und nicht zuletzt die Spaltung der Diastereomere zu Mercaptanen unter Erhaltung des neu geschaffenen Chiralitätszentrums.

Ergebnisse und Diskussion

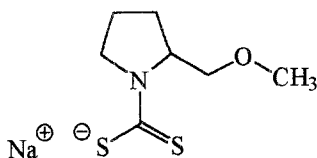
Die als Ausgangsmaterial eingesetzten Dithiocarbamate wurden aus den 2-Methoxymethylpyrrolidinen (*S*)-**1** oder (*R*)-**1** in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Natriumacetat, Schwefelkohlenstoff und Alkylierungsmittel hergestellt [22] und fallen als Öle oder in kristalliner Form an. Sie können entweder als Rohprodukt oder nach Kristallisation für die weitere Synthese verwendet werden.



Schema 1

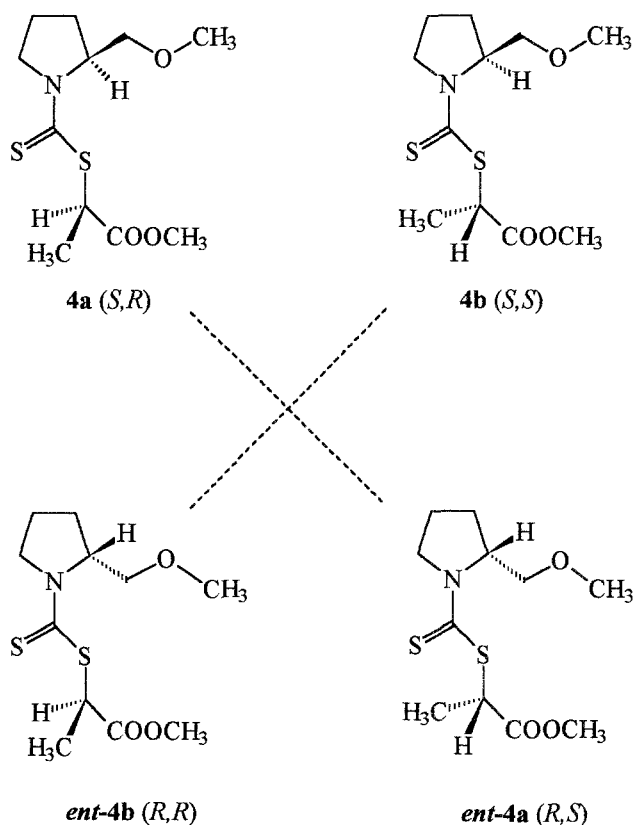
Es sollten vor allem zwei bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen Enantiomerenpaare untersucht werden: 2-Methoxymethylpyrrolidin-1-dithiocarbonsäure-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl)ester (**2**) und 2-(2-Methoxymethylpyrrolidin-1-yl-thiocarbonylthio)-essigsäuremethylester (**3**). Um die Ergebnisse der

Alkylierung der enantiomeren Verbindungen **3** vergleichen zu können, wurden die Diastereomerenpaare **4a,b** und *ent*-**4a,b** unabhängig analog zu **2** und **3** hergestellt.

(S)-**5**, (R)-**5**

Schema 2

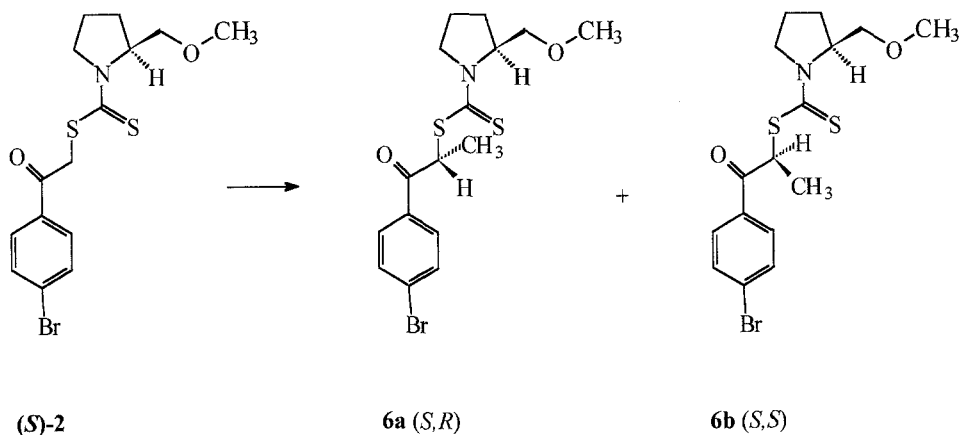
Als Electrophil für die Alkylierung der intermediären Dithiocarbamate (S)-**5** bzw. (R)-**5** dienten 2-Brompropansäuremethylester sowie (S)-2-Chlorpropansäuremethylester und dessen Enantiomer. Wir erhielten demzufolge zum einen die beiden Diastereomeregemische **4a/4b** bzw. *ent*-**4a/ent**-**4b** und zum anderen die vier reinen Stereoisomere (je zwei Enantiomere und Diastereomere), die durch NMR-Spektroskopie und HPLC analysiert und deren Drehwerte bestimmt werden konnten (s. Experimentelles und Schema 3). Die Konfiguration dieser Verbindungen ergibt sich aus der Tatsache, daß das Electrophil nach S_N2 , also unter Konfigurationsinversion, reagiert.



Schema 3

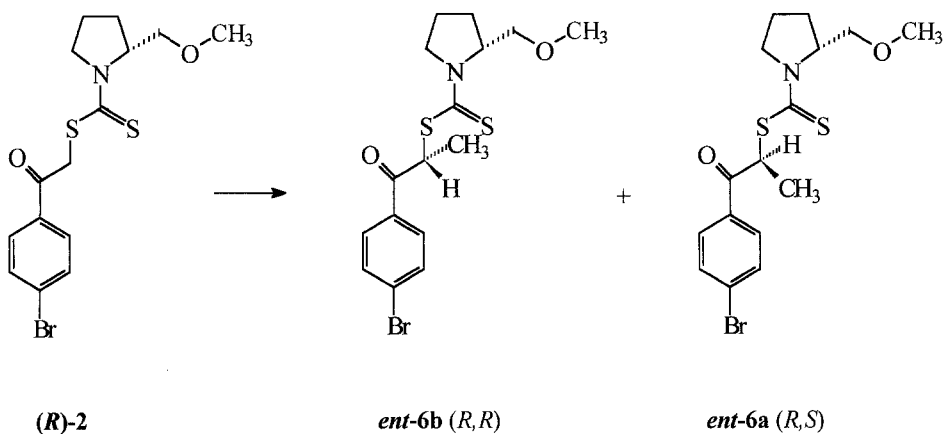
Alkylierung im heterogenen Medium

Die Alkylierung der Verbindungen **2** im heterogenen Medium (Phasentransfer-Bedingungen) wurde mit unterschiedlichen Basenkonzentrationen sowie mit verschiedenen Katalysatoren ausgeführt. Es zeigte sich, daß eine zu niedrige Konzentration der Base zu keiner Reaktion und eine zu hohe Konzentration ausschließlich zu Zersetzungsprodukten führt.



Schema 4

Nur bei einer Natriumhydroxidkonzentration von 25% verläuft die Alkylierung mit vernünftiger chemischer Ausbeute, wenn *TEBA*-Cl als Katalystor verwendet wird. Mit 18-Krone-6-Ether benötigt man eine Kaliumhydroxidkonzentration von 15%.



Schema 5

Die verschiedenen Reaktionsprodukte können durch Säulenchromatographie getrennt werden (Kieselgel 60 (Merck), Eluens: Hexan/Ether (1:1)). Analyse der Fraktionen der alkylierten Verbindungen durch HPLC führt zu zwei mehr oder weniger deutlich getrennten Peaks. Die quantitativen Anteile der beiden Diastereomeren können wegen der schlechten Trennung nicht genau berechnet

werden, liegen aber vermutlich nahe bei einem Verhältnis von 1:1. Diese Ergebnisse sind mehr oder weniger unabhängig von der benutzten Base und vom verwendeten Katalysator; das Produkt bleibt immer ein äquimolares Diastereomergemisch. Daraus kann man schließen, dass sich das Carbanionen-Konfigurationsgleichgewicht bei Raumtemperatur sehr schnell einstellt.

Alkylierung im homogenen Medium

Die Verbindungen (*S*)-**3** und (*R*)-**3** wurden wie in Lit. [4, 10, 23, 24] beschrieben untersucht. Als Base diente überwiegend *n*-Butyllithium; es wurden verschiedene Lösungsmittel (*THF*, Diethylether, *t*-Butylmethylether (*TBME*)) sowie verschiedene Amine als Komplexbildner verwendet. In *TBME* erfolgte keine Reaktion mit nennenswerter Ausbeute.

Um die Reaktion in Richtung eines Diastereomers zu verschieben, wurden Amine zur Mischung zugegeben, die nach Reaktion mit *n*-Butyllithium die Rolle einer Base und eines Liganden spielen und damit die Stabilisierung des Carbanions verbessern können. Wird die Reaktion in Gegenwart von Diisopropylamin oder Tetramethylethyldiamin (*TMEDA*) ausgeführt, können immer zwei Diastereomere beobachtet werden (HPLC).

Einsatz einer sperrigen Base (z.B. *Bis*(trimethylsilyl)natriumamid) oder Änderung der Reaktionszeiten beeinflussen das Diastereomerenverhältnis gleichfalls nicht.

Alle diese Beobachtungen können sowohl mit der Existenz eines sehr schnellen Konfigurationsgleichgewichtes als auch mit zusätzlichen Komplexierungsmöglichkeiten des C-Nucleophils erklärt werden. Dieses Gleichgewicht stellt sich bereits bei einer Temperatur von -78°C ein.

An den beiden Enantiomeren (*S*)-**2** und (*R*)-**2** wurden Röntgenkristallstrukturanalysen durchgeführt [33]. Die für (*S*)-**2** ermittelte Molekülstruktur ist in Abb. 1 dargestellt. Sie bestätigt unsere strukturchemischen Vorstellungen, d.h. (*S*)-**2** liegt in der *E*-Konfiguration vor, und die Methoxymethylgruppe befindet sich auf der gleichen Seite der vom planaren Dithiocarbamid-System gebildeten Ebene wie die an der Reaktion beteiligte Methylengruppe. Außerdem beweisen die Ergebnisse,

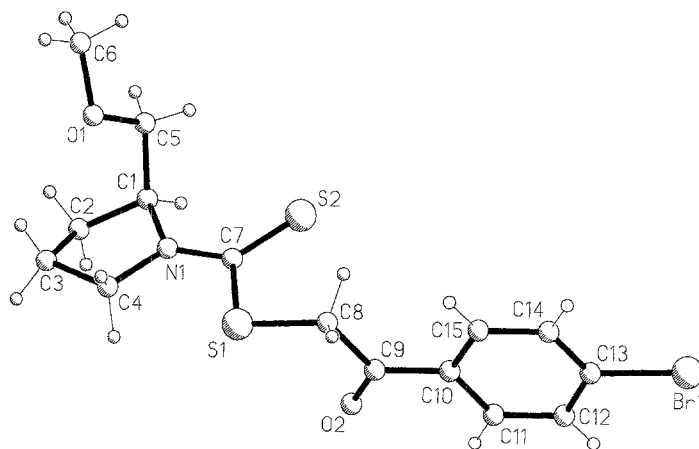


Abb. 1. Molekülstruktur von (*S*)-**2**

daß bei der Bildung von **2** aus **1** (Schema 1) keine Konfigurationsumkehr am Atom C-1 erfolgt.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß mit den in dieser Arbeit vorgestellten Dithiocarbamaten im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Benzyl- oder Allylderivaten [22] wegen zusätzlicher komplexierender Donatoratome (Sauerstoff der Carbonylgruppe) keine diastereoselektiven Synthesen möglich sind. Die i.a. gut verlaufende Alkylierung liefert durchwegs Diastereomeregemische der annähernden Zusammensetzung 1:1.

Experimentelles

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Heitzischmikroskop nach Boetius bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementaranalysen wurden im Mikromaßstab mit dem Elementaranalyser Vario EL Foss Heraeus der Firma Elementar Analysen Systeme GmbH und im Halbmikromaßstab auf konventionelle Weise durchgeführt. Die experimentellen Werte stimmen in allen Fällen im Rahmen der Meßgenauigkeit mit den berechneten überein. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit Spektrometern des Typs 'Specord IR 75' (Carl Zeiss Jena) und FTIR 1000 (Perkin-Elmer). ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den folgenden Geräten aufgenommen: WP 200, AC 80 (Bruker) Gemini 200, Unity 500 (Varian). Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelfolien 60 F₂₅₄ von Merck, für die Säulenchromatographie (SC) und zur Flashchromatographie Kieselgel 60 der Fa. Merck (Merck, 0.040–0.063 mm) verwendet. Die Massenspektren wurden mit einem Massenspektrometer AMD 402 (AMD Intrecta GmbH) aufgenommen. Die HPLC-Untersuchungen wurden mittels einer HPLC-Anlage von Merck-Hitachi (L-6200A, L-4200, D-2500 u.a.) durchgeführt (Chiradex, MeOH:H₂O= 70:30, 1 ml/min, 190 bar). Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 341 von Perkin-Elmer gemessen.

Herstellung der Dithiocarbamidsäureester (Allgemeine Vorschrift)

Zu einer Lösung von 8 mmol (0.65 g) wasserfreiem Natriumacetat in 25 ml absolutem Methanol werden 8 mmol (1 ml) 2-Methoxymethylpyrrolidin ((*S*)-**1** bzw. (*R*)-**1**; [17, 25]) sowie 8 mmol (0.5 ml) Schwefelkohlenstoff gegeben. 8 mmol Alkylierungsmittel werden in 5 ml absolutem Methanol gelöst und unter Rühren langsam in die Reaktionmischung getropft, wobei keine starke Erwärmung eintreten darf. Die Lösung bleibt über Nacht stehen. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert, das Rohprodukt in Chloroform gelöst, zwei Mal mit Wasser gewaschen und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Man engt ein und reinigt das Produkt durch Flashchromatographie (Essigester/Hexan 1:1 oder Toluol als Eluens) oder durch Kristallisation.

*(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-dithiocarbonsäure-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) ester ((S)-**2**)*

8 mmol (1 ml) (*S*)-**1** [25], 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (2.22 g) 2,4'-Dibromacetophenon; farblose Kristalle; Ausb.: 3.09 g (99.7%); Schmp.: 86°C (Ethanol); C₁₅H₁₈BrNO₂S₂ (388.33); $[\alpha]_D^{25} = -68.27$ ($c = 1.000$, CH₂Cl₂); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2986, 2958, 2923, 2875, 2825, 2809, 1750, 1695, 1672, 1583, 1567, 1482, 1455, 1429, 3181, 1345, 1313, 1293, 1252, 1237, 1201, 1181, 1153, 1115, 1105, 1071, 1040, 1009, 980, 964, 901, 845, 813, 780$ cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.9 - 2.2$ (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.8 (S-CH₂), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH) 7.55, 7.65, 7.9, 7.95 (arom.) ppm; HPLC: $R_z = 7.81$ min; MS: $m/z(\%) = 389$ (M⁺, 20), 356 (61), 275 (3), 190 (13), 171 (4), 158 (100), 126 (6), 114 (6).

(R)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-dithiocarbonsäure-(2-(4-bromphenyl)-2-oxoethyl) ester ((*R*)-2)

8 mmol (1 ml) (*R*)-1, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (2.22 g) 2,4'-Dibromacetophenon; farblose Kristalle; Ausb.: 2.92 g (94.2%), Schmp.: 86°C (Ethanol); C₁₅H₁₈BrNO₂S₂ (388.33); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 57.62$ ($c = 1.000$, CH₂Cl₂); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3083, 2986, 2958, 2923, 2875, 2825, 2809, 1750, 1695, 1673, 1583, 1567, 1482, 1455, 1431, 1381, 1346, 1313, 1293, 1252, 1237, 1201, 1181, 1153, 1115, 1105, 1072, 1040, 1009, 981, 965, 901, 845, 813, 780$ cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.9 - 2.2$ (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.8 (S-CH₂), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH) 7.55, 7.65, 7.9, 7.95 (arom.) ppm; HPLC: $R_z = 10.54$ min; MS: $m/z(\%) = 389$ (M⁺, 18), 356 (64), 275 (2), 199 (4), 190 (9), 171 (4), 158 (100).

2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-essigsäuremethylester ((*S*)-3)

16 mmol (2 ml) (*S*)-1, 16 mmol (1.3 g) Natriumacetat, 16 mmol (1.5 ml) Bromessigsäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 2.04 g (51%); C₁₀H₁₇NO₃S₂(263.39); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57.94$ ($c = 1.1150$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.9-2.2$ (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.2 (S-CH₂), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH) ppm; HPLC: $R_z = 5.02$ min; MS: $m/z(\%) = 263$ (M⁺, 9), 232 (14), 218 (11), 190 (13), 158 (100), 149 (27), 126 (12), 114 (12), 97 (9), 82 (12), 71 (14).

2-((*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-essigsäuremethylester ((*R*)-3)

16 mmol (2 ml) (*R*)-1, 16 mmol (1.3 g) Natriumacetat, 16 mmol (1.5 ml) Bromessigsäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 2.37 g (59.3%); C₁₀H₁₇NO₃S₂ (263.39); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 55.33$ ($c = 1.0250$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.9-2.2$ (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.2 (S-CH₂), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6-17.2$ (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 50.6 (S-CH₂), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 5.12$ min; MS: $m/z(\%) = 263$ (M⁺, 15), 232 (13), 218 (10), 196 (6), 190 (12), 158 (100), 149 (26), 123 (24), 114 (13), 91 (26), 82 (11), 71 (11).

2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester (4a, b)

8 mmol (1 ml) (*S*)-1, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) 2-Brompropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 1.77 g (88.5%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.04$ ($c = 1.0950$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9-2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6-17.2$ (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 4.93, 5.19$ min; MS: $m/z(\%) = 277$ (M⁺, 16), 246 (11), 232 (5), 190 (46), 158 (100), 126 (11), 114 (26), 97 (13), (17), 59 (17).

2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester ((*S*, *R*)-4a)

8 mmol (1 ml) (*S*)-1, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) (*S*)-2-Chlorpropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 1.04 g (47.3%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 60.57$ ($c = 1.000$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9-2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6-17.2$ (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47

(CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 4.32$ min.

2-((*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester ((*S*, *S*)-**4b**)

8 mmol (1 ml) (*S*)-**1**, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) (*R*)-2-Chlorpropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 1.04 g (47.3%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_D^{25} = -175.92$ ($c = 1.000$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6$ –17.2 (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 4.74$ min.

2-((*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester (*ent*-**4a**, *ent*-**4b**)

8 mmol (1 ml) (*R*)-**1**, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) 2-Brompropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 1.39 g (69.5%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_D^{25} = 46.75$ ($c = 1.000$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6$ –17.2 (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 4.45, 4.70$ min.

2-((*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester ((*R,R*)-*ent*-**4b**)

8 mmol (1 ml) (*R*)-**1**, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) (*S*)-2-Chlorpropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 1.25 g (56.8%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_D^{25} = 130.45$ ($c = 1.0450$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6$ –17.2 (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 4.06$ min.

2-((*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio)-propansäuremethylester (*R,S*)-*ent*-**4b**)

8 mmol (1 ml) (*R*)-**1**, 8 mmol (0.65 g) Natriumacetat, 8 mmol (0.9 g) (*R*)-2-Chlorpropansäuremethylester; gelbes Öl; Ausb.: 0.96 g (43.6%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); $[\alpha]_D^{25} = -76.84$ ($c = 1.0700$, CH₂Cl₂); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 16.6$ –17.2 (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm; HPLC: $R_z = 5.28$ min.

Alkylierung im heterogenen Medium (Allgemeine Vorschrift)

Zu einer Lösung von 1 g Dithiocarbamat **2** in 15 ml Chloroform gibt man eine katalytische Menge Phasentransferkatalysator, ein Äquivalent Methyljodid und 3 ml einer Lösung von Kalium- oder Natriumhydroxid. Die Mischung wird kräftig über Nacht gerührt. Die organische Phase wird

abgetrennt, mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

(S)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-dithiocarbonsäure-(1-(4-bromphenyl)-1-oxoprop-2-yl)-ester (**6a**, **b**)

2.6 mmol (1 g) (*S*)-**2**, 2.6 mmol (0.16 ml) CH₃I, 18-Krone-6-Ether, 3 ml 15% KOH; Ausb.: 1.01 g (97.1%); C₁₆H₂₀BrNO₂S₂ (402.33); ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.6 (2d, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.8 (m, H, S-CH), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH) 7.55, 7.65, 7.9, 7.95 (arom.) ppm; HPLC: R_z = 5.36, 7.22 min.

(R)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-dithiocarbonsäure-(1-(4-bromphenyl)-1-oxoprop-2-yl)-ester (*ent*-**6a**, *ent*-**6b**)

2.6 mmol (1 g) (*R*)-**2**, 2.6 mmol (0.16 ml) CH₃I, Benzyltriethylammoniumchlorid (*TEBA*-Cl), 3 ml NaOH (10%); Ausb.: 0.9 g (87%); C₁₆H₂₀BrNO₂S₂ (402.33); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.6 (2d, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 4.8 (m, H, S-CH), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 7.55, 7.65, 7.9, 7.95 (arom.) ppm; HPLC: keine Trennung.

Alkylierung im homogenen Medium (Allgemeine Vorschrift)

Unter Schutzgas (Argon) wird 1 g des jeweiligen Dithiocarbamates in absolutem *THF* (30 ml) gelöst. Die Lösung wird auf –78°C gekühlt. Unter Rühren wird die äquimolare Menge Base in geeignetem Lösungsmittel (*n*-BuLi, *LDA*, *HMDs* u.a.) mittels Kanüle durch ein Septum eingespritzt. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur *ca.* 30 min gerührt. Dann wird das Alkylierungsmittel zugegeben. Die Mischung wird unter Rühren langsam auf Raumtemperatur gebracht. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit CHCl₃ aufgenommen und mit HCl und mehrfach bis zur Neutralität des Waschwassers mit Wasser gewaschen.

2-[(*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio]-propansäuremethylester (**4a**,**4b**)

a) 3.8 mmol (1 g) (*S*)-**3**, 3.8 mmol (2.2 ml) *n*-BuLi in *tert*-Butylmethylether (*TBME*), 3.8 mmol (0.24 ml) CH₃I; Ausb.: 0.85 g (81.7%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39) HPLC: R_z = 4.33 (45%), 4.76 (48%) min.

b) 3.8 mmol (1 g) (*S*)-**3**, 3.8 mmol (2.2 ml) *n*-BuLi, 3.8 mmol (0.44 g) Tetramethylethylenediamin (*TMEDA*), 3.8 mmol (0.24 ml) CH₃I; Ausb.: 0.92 g (88.5%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); HPLC: R_z = 4.42 (42%), 4.83 (44%) min; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.6 (m, 3H, CH₃), 1.9–2.2 (m, 4H, CH₂ 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH₃), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH₂), 3.7 (2s, 3H, CO₂CH₃), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 16.6–17.2 (OCH₃), 23.5, 26.8, 28.4 (CH₂ 3 und 4), 47 (CH₂-O-CH₃), 52, 54 (N-CH₂), 58, 60 (CO₂CH₃), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH₃OCH₂), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm.

2-[(*R*)-2-Methoxymethylpyrrolidin-1-ylthiocarbonylthio]-propansäuremethylester (*ent*-**4a**, *ent*-**4b**)

a) 3.8 mmol (1 g) (*R*)-**3**, 3.8 mmol (2.3 ml) *n*-BuLi, 3.8 mmol (0.24 ml) CH₃I; Ausb.: 0.83 g (79%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); HPLC: R_z = 4.92 (42%), 5.32 (48%) min.

b) 3.8 mmol (1 g) (*R*)-**3**, 3.8 mmol (0.73 g) *Bis*(trimethylsilyl)natriumamid, 3.8 mmol (0.24 ml) CH₃I; Ausb.: 0.76 g (70%); C₁₁H₁₉NO₃S₂ (277.39); HPLC: R_z = 4.86 (39%) 5.30 (47%) min.

c) 3.8 mmol (1 g) (*R*)-**3**, 3.8 mmol (3.84 g) *LDA*, 3.8 mmol (0.24 ml) CH_3I ; Ausb.: 1.01 g (97%); $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ (277.39); HPLC: $R_z = 4.86$ (27%), 5.39 (52%) min, schlechte Trennung; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.6$ (m, 3H, CH_3), 1.9–2.2 (m, 4H, CH_2 3 und 4), 3.3 (s, 3H, OCH_3), 3.34, 3.35 (2s, 2H, OCH_2), 3.7 (2s, 3H, CO_2CH_3), 3.9, 4.5 (m, H, N-CH), 4.85 (m, H, CH- CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 16.6$ – 17.2 (OCH_3), 23.5, 26.8, 28.4 (CH_2 3 und 4), 47 ($\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), 52, 54 (N- CH_2), 58, 60 (CO_2CH_3), 63.9 (N-CH), 69, 70 (CH_3OCH_2), 172 (C=O), 190, 191 (C=S) ppm.

Dank

Die Autoren danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle und apparative Unterstützung. P.V. (E.N.S.C. Rennes, France) dankt der EU für die Unterstützung im Rahmen der Projekte ERASMUS und SOCRATES.

Literatur

- [1] Corey EJ, Cimprich KA (1992) *Tetrahedron Lett* **33**: 4099
- [2] Hajos A (1981) Reduktion von Dithiokohlensäure-ester-amiden, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. 4/1d. Thieme, Stuttgart, p 344
- [3] Enders D (1983) Regio-, Diastereo-, and Enantioselective C-C Coupling Reactions using Metalated Hydrazones, Formamides, Allylamides, and Aminonitriles. In: Nozaki H (ed) *Current Trends in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, pp 151–167
- [4] Ahlbrecht H, Enders D, Santowski L, Zimmermann G (1989) *Chem Ber* **122**: 1995
- [5] Reich HJ, Bowe MD (1990) *J Am Chem Soc* **112**: 8994
- [6] Hoffmann RW, Rühl T, Harbach J (1992) *Liebigs Ann Chem* **725**
- [7] Ruhland T, Dress R, Hoffmann RW (1993) *Angew Chem* **105**: 1487
- [8] Reich HJ, Dykstra RR (1993) *Angew Chem* **105**: 1489
- [9] Reich HJ, Borst JB, Dykstra RR (1994) *Tetrahedron* **50**: 5869
- [10] Aggarwal VK (1994) *Angew Chem* **106**: 185
- [11] Chan TH, Hartley RC, Lamote S (1993) *Tetrahedron Lett* **34**: 1449
- [12] Chan TH, Wang D (1992) *Chem Rev* **92**: 995
- [13] Lamothe S, Cook KL, Chan TH (1992) *Can J Chem* **70**: 1733
- [14] Chan TH, Nwe KT (1992) *J Org Chem* **57**: 6107
- [15] Chan TH, Pellon P (1989) *J Am Chem Soc* **111**: 8737
- [16] Kaiser B, Hoppe D (1995) *Angew Chem* **107**: 344
- [17] Enders D, Klatt M (1996) *Synthesis* **1403**
- [18] Alker D, Doyle KJ, Harwood LM, McGregor A (1990) *Tetrahedron: Asymmetrie* **1**: 877
- [19] Dieter RK, Tokles M (1987) *J Am Chem Soc* **109**: 2040
- [20] Blarer SJ, Schweizer WB, Seebach D (1982) *Helv Chim Acta* **65**: 1637
- [21] Seebach D et al (1977) *Helv Chim Acta* **60**: 301
- [22] Hellrung B, Dölling W (1996) *J Prakt Chem/Chem-Ztg* **338**: 157
- [23] Zschage O, Schwark J-R, Hoppe D (1990) *Angew Chem* **102**: 336
- [24] Knochel P (1992) *Angew Chem Int Ed Engl* **31**: 1459
- [25] Enders D, Klatt M (1995) (*S*)-2-Methoxymethylpyrrolidine. in: Paquette LA (ed) *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. Wiley, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore, p 3367
- [26] Lamothe S, Cook KL, Chan TH (1992) *Can J Chem* **70**: 1733
- [27] Heathcock CH (1992) *Modern Enolate Chemistry: Regio- and Stereoselective Formation of Enolates and the Consequence of Enolate Configuration on Subsequent Reactions*. In: Scheffold R (ed) *Modern Synthetic Methods 1992*, vol 6. VCH, Basel, pp 1–102
- [28] Ahlbrecht H, Harbach J, Hoffmann RW, Ruhland T (1995) *Liebigs Ann Chem* **211**

- [29] Hoffmann RW, Rühl T, Harbach J (1992) Liebigs Ann Chem 725
- [30] Hoffmann RW, Rühl T, Chemla F, Zahneisen T (1992) Liebigs Ann Chem 719
- [31] Chan TH, Wang D (1989) Tetrahedron Lett **30**: 3041
- [32] Hoffmann RW (1993) Configurationally Stable and Configurationally Labile Chiral α -Substituted Organolithium Compounds in Stereoselective Transformations. In: Enders D, Gais H-J, Keim W (eds) Organic Synthesis via Organometallics. Vieweg, Braunschweig Wiesbaden, pp 79–91
- [33] Details zu den beiden Röntgenkristallstrukturanalysen von **2** werden an anderer Stelle mitgeteilt

Received March 18, 1997. Accepted March 24, 1997