

CHELAT- UND NICHT-CHELAT-KONTROLLIERTE REDUKTIONEN VON β -AMIDO-KETONEN SYNTHESE NICHT-RACEMISCHER 1,3-AMINOALKOHOLE MIT PYRROLIDINSTRUKTUR

KLAUS TH WANNER** und GEORG HÖFNER

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

*Neue Anschrift Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
Königin-Luise-Str 2+4, 1000 Berlin 33, BRD

(Received in Germany 25 October 1990)

Abstract. The reduction of the amido ketones (*R*)-1 and (*S*)-2 has been achieved in a stereoccontrolled manner giving either the product with like- or unlike configuration depending upon the reducing agent employed. Thus with $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ the amidoalcohols (*R,R*)-3 and (*S,S*)-5 were the major diastereomers formed whereas with $\text{K}^t\text{Bu}_3\text{BH}$ (*R,S*)-4 and (*S,R*)-6 dominated. Stereoselectivities up to 98/2 were observed. As a mechanistic rationale for the change of direction in the asymmetric induction a chelate- and non-chelate-model have been invoked.

By including (*rac*)-9 in this study having a non chiral acyl group it was found that the chiral auxiliary in (*R*)-1/(*S*)-2 is essential for a high asymmetric induction under chelate- but not under non-chelate-control.

Hydrolysis of the amidoalcohols provided the corresponding 1,3-aminoalcohols (*R,R*)-12, (*S,S*)-12, (*R,S*)-13 and (*S,R*)-13. The configuration of these compounds has been assigned by means of ^1H NMR spectroscopy.

1,3-Aminoalkohole sind in der Natur weit verbreitet. So tritt dieses Strukturelement u a bei Aminosäuren¹ und Alkaloiden² auf, als Beispiele seien hier (-)-Hygrolin, (+)-Pseudothygrolin, (+)-Darlingianin, (-)-Sedamin und (-)-Allosedamin genannt. In dieser Substanzklasse sind auch viele pharmakologisch aktive Verbindungen synthetischen Ursprungs, wie z B 2-Pyrrolidinyl-³ und 1-Tetrahydroisochinolyethanol,⁴ anzutreffen.

Für die Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen ist mittlerweile ein breites Arsenal präparativer Methoden verfügbar. So kann man, z B, 1,3-Aminoalkohole durch Cyclisierung von N-1a,⁵ bzw O-Homoallylcarbamaten⁶ erhalten.

Ein anderer, flexibler Zugang wurde mit der reduktiven Ringöffnung von Isoxazolen⁷ und Isoxazolidinen⁸ geschaffen, welche durch Cycloadditionsreaktionen von Olefinen mit Nitroxiden bzw Nitronen darstellbar sind. Eine nahelegende und vielfach genutzte Lösung besteht schließlich darin, β -Hydroxyimine bzw -oxime⁹ oder β -Aminoketone und ihre Derivate¹⁰ für die 1,3-Aminoalkoholdarstellung heranzuziehen.

Die Mehrzahl dieser Verfahren sind auch als asymmetrische Synthese durchführbar - mit chiralen Hilfsgruppen, oder als Chiral-Pool-Synthesen. Der direkte Weg über die β -Aminoketone ist dafür jedoch wenig geeignet, soll die Induktion vom α -C-Atom zum Stickstoff ausgehen, da Chiralitätszentren an dieser Stelle bei β -Aminoketonen nicht konfigurationsstabil¹¹ sind. Anders bei N-Acyl- und N-Alkoxy-carbonyl- β -aminoketonen, für deren Darstellung in optisch aktiver Form sind mittlerweile auch einige Verfahren¹² verfügbar.

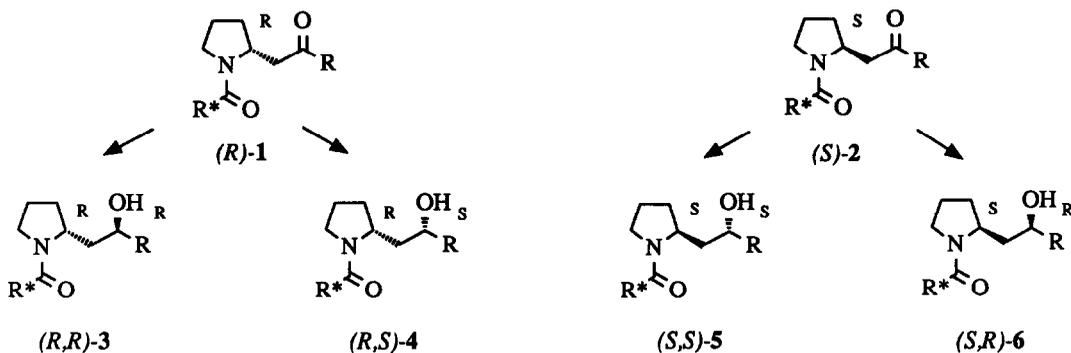
Ein neues, besonders einfaches, das wir als "Asymmetrische Elektrophile α -Amidoalkylierung" (AE α A)

bezeichnen, besteht nun darin, N-Acyliminononen mit einem chiralen N-Acylrest als Hilfsgruppe stereoselektiv mit "Keton-Nukleophilen" abzufangen, um so das Chiralitätszentrum am α -C-Atom zum Amidstickstoff aufzubauen.¹³ In Fortsetzung unserer Arbeiten zur Darstellung optisch aktiver 1,3-Aminoalkohole haben wir jetzt untersucht, unter welchen Bedingungen sich die so zu erhaltenden Amidketone stereoselektiv zu Amidoalkoholen reduzieren lassen

Mit den Reduktionsversuchen wurde an den Verbindungen¹⁴ (*R*)-1/(*S*)-2 begonnen.

Reduktionsversuche

Die Reduktionen der Amidketone (*R*)-1a-e zu den Amidoalkoholen (*R,R*)-3/(*R,S*)-4a-e mit NaBH₄ in EtOH verliefen quantitativ aber mit nur geringer Stereoselektion. Das Isomerenverhältnis reichte von 59/41 bis 70/30 und wurde liquidchromatographisch aus den Rohproben bestimmt. In allen Fällen bildete (*R,R*)-3 das Hauptdiastereomer. Die reinen Stereoisomere wurden nach säulen- bzw. mitteldruckchromatographischer Trennung - in annehmbaren Ausbeuten (siehe Exp -Teil) - erhalten und durch Elementaranalysen, IR, MS und ¹H-NMR charakterisiert.



Tab. 1 Bei der Reduktion von (*R*)-1a-e und (*S*)-2b-d erzielte Diastereoselektivitäten

R	<i>(R,R)</i> -3/ <i>(R,S)</i> -4			<i>(S,S)</i> -5/ <i>(S,R)</i> -6		
	NaBH ₄ ^{a)}	Li(O ^t Bu) ₃ AlH ^{b)}	K(^t Bu) ₃ BH ^{c)}	NaBH ₄ ^{a)}	Li(O ^t Bu) ₃ AlH ^{b)}	K(^t Bu) ₃ BH ^{c)}
a)-C(CH ₃) ₃	70/30	93/7	---	---	---	---
b)-C ₆ H ₅	59/41	85/15	3/97 ^{d)}	64/36	98/2	2/5 ^{d)}
c)-C ₆ H ₄ -4-Cl	66/34	73/27	8/92	58/42	>95/5	2/5 ^{d)}
d)-C ₆ H ₄ -4-OMe	61/39	78/22	2/98	65/35	95/5	1/4 ^{d)}
e)-C ₆ H ₃ -3-OMe 4-OSi ^t BuMe ₂	63/37	86/14	4/96	---	---	---

a) EtOH, RT

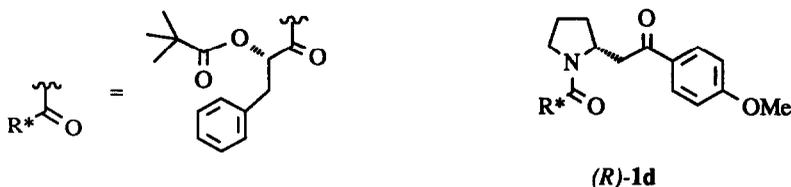
b) THF, 0°C

c) THF, -78°C

d) Durch 400 MHz ¹H-NMR bestimmt

An einem ähnlichen System war beobachtet worden, daß sich die Diastereoselektivität durch Einsatz von

LiAlH_4 deutlich verbessern läßt¹⁵. Das traf auch hier zu. Die Reduktion von (*R*)-**1d** mit LiAlH_4 verlief mit einer Diastereoselektivität von 73/27 ((*R,R*)-**3d**/*(R,S)*-**4d**, Tab 2 a). An (*R*)-**1d** haben wir zur Steigerung der Stereoselektivität weitere Reduktionsmittel getestet. Mit $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ in THF (bei 0°C) ließ sich eine Diastereoselektivität von 78/22 (Tab 2 b) erzielen. Beim Austausch von THF durch Et_2O blieb dieses Verhältnis unverändert, während mit Toluol als Lösungsmittel (Tab. 2 e), sowie bei Verringerung der Reaktionstemp auf -40°C (Tab. 2 d) eine geringfügige Verschlechterung eintrat. Ein gleichartiger Temperatureffekt war auch bei der Reaktion mit $\text{Li}(\text{OMe})_3\text{AlH}$ zu verzeichnen, die auch hinsichtlich der Diastereoselektivität den Umsetzungen mit $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ sehr ähnlich war (Tab 2 f und g)



Tab. 2 Stereoselektivitäten bei der Umsetzung von (*R*)-**1d** mit verschiedenen Reduktionsmitteln

Reaktionsbedingungen ^α (Red mittel/Lös mittel/T)	(<i>R,R</i>)- 3d / <i>(R,S)</i> - 4d ^β	Umsatz
a) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	73/27	95%
b) $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}/\text{THF}/0^\circ\text{C}$	78/22	98%
c) - " - Ether/ 0°C	78/22	98%
d) - " - THF/ -40°C	60/40	80%
e) - " - Toluol/ 0°C	74/26	98%
f) $\text{Li}(\text{OMe})_3\text{AlH}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	76/24	90%
g) - " - /THF/ -15°C	79/21	90%
h) $\text{LiEt}_3\text{BH}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	68/32	90%
i) - " - Toluol/ -78°C	76/24	95%
j) - " - 15-Krone-5/THF/ -78°C	60/40	98%
k) $\text{D}_1\text{BalH}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	24/76 ^γ	90%
l) $\text{Li}(\text{sBu})_3\text{BH}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	7/93	95%
m) - " - Toluol/ -78°C	14/86	90%
n) $\text{K}(\text{sBu})_3\text{BH}/\text{THF}/-78^\circ\text{C}$	2/98	90%
o) " Toluol/ -78°C	3/97	90%

α) Die Lösung des Ketons wurde mit 1 0-1 2 Äquiv Reduktionsmittel versetzt, Endkonzentration ca 0 067 mol/l, Reaktionsdauer 1-2h. Abweichungen von diesen Bedingungen sind angegeben

β) Durch HPLC bestimmt

γ) Nebenprodukt mitentstanden

b, c) 3 2 Äquiv, Reaktionsdauer 16h

d) 3 2 Äquiv, Reaktionsdauer 48h

e) 3 2 Äquiv, Reduktionsmittel nicht gelöst, Reaktionsdauer 2d

j) 1 Äquiv Kronenether, inverse Zugabe

Um zu prüfen, ob die mit NaBH_4 und mit den Alanaten beobachtete diastereofaciale Selektivität das Resultat einer Chelat-Kontrolle (s u) sein könnte, wurde (*R,R*)-**1d** als nächstes mit D_1BalH reduziert. In der

Tat verlief diese Reduktion (D_1BALH , THF, -78°C) zugunsten von (R,S) -4d ((R,R) -3d/ (R,S) -4d = 24/76, Tab. 2 k) Bei Einsatz von $\text{K}(\text{tBu})_3\text{BH}$ in THF erreichte die Stereoselektion bei gleicher Induktionsrichtung sogar $d_s = 2/98$ (-78°C , Tab. 2 n) an. Daraufhin wurden auch die übrigen Amidoketone mit $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ und $\text{K}(\text{tBu})_3\text{BH}$ reduziert. Das führte zu vergleichbaren Resultaten. Mit $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ entstanden aus (R) -1 bevorzugt die R,R -konfigurierten Produkte (R,R) -3 und mit $\text{K}(\text{tBu})_3\text{BH}$ hochstereoselektiv die (R,S) -4-Diastereomere (siehe Tab. 1).

Der Reaktionsverlauf wird im wesentlichen durch das ringständige Chiralitätszentrum in einer 1,3-asymmetrischen Induktion bestimmt, wie die Ergebnisse bei der Reduktion von (S) -2 beweisen. Bei (S) -2 entsteht wie bei (R) -1 mit $\text{K}(\text{tBu})_3\text{BH}$ bevorzugt das unlike- ((S,R) -6) und mit NaBH_4 bzw. $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ das like-konfigurierte Produkt ((S,S) -5, siehe Tab 1)

Außer bei den NaBH_4 -Reduktionen (siehe Exp -Teil) wurden die Ausbeuten stellvertretend noch für zwei $\text{K}(\text{tBu})_3\text{BH}$ -Reduktionen und zwar von (R) -1c und (R) -1d bestimmt Sie lagen bei 66,5 bzw. 63% für die durch Kristallisation gewonnenen isomerenreinen Verbindungen (R,S) -4c bzw. (R,S) -4d.

Stereomodell

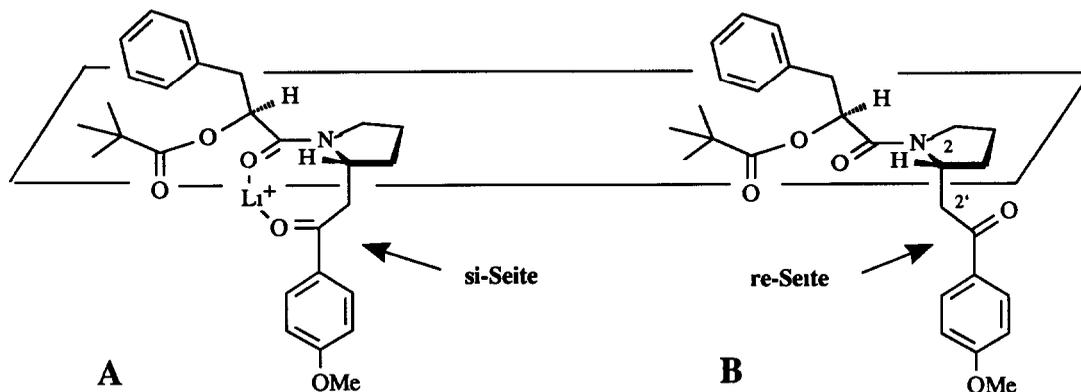


Abb. 1 Chelat- (A) und Nicht-Chelat-Modell (B)

Die Vorzugskonformation von Pyrrolidinamiden mit einem Substituenten in α -Stellung (zum N-Atom) ist so, daß bezüglich der Rotameren um die Amidbindung die Z -Form dominiert¹⁶ Außerdem dürfte der Substituent in α -Stellung mehr eine "axiale" als eine "äquatoriale" Stellung einnehmen, der sterischen Wechselwirkungen mit dem N-Acylrest wegen Aus den 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (R) -1 und (S) -2 ist ersichtlich, daß von den Rotameren um die Amidbindung eines deutlich vorherrscht

Als Erklärung für den stereochemischen Verlauf der NaBH_4 - und $\text{Li}(\text{tBuO})_3\text{AlH}$ -Reduktionen (von (R) -1 und analog von (S) -2) bietet sich danach das Chelat-Modell¹⁷ in Abb 1 A an, in dem die Amido- und Seitenkettencarbonyl-Funktionen das Kation aus dem Reduktionsmittel einschließen¹⁸ (moghlicherweise auch unter Beteiligung des Esters) Bei dem so gebildeten "Achttring" ist die konvexe Vorderseite leichter zugänglich Auf sie muß auch der Angriff erfolgen, damit die als Hauptprodukte beobachteten like-konfigurierten Verbindungen (R,R) -3 (bzw. (S,S) -5) gebildet werden

Mit dem Nicht-Chelat-Modell Abb 1 B kann die Entstehung der unlike-konfigurierten Produkte (*R,S*)-4 (bzw. (*S,R*)-6) gedeutet werden. Dann ist die re-Seite des Ketons einem Angriff durch das Hydridreagens leichter zugänglich.

Für dieses Modell sprechen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Amidoketone, die einen gewissen Rückschluß auf die Orientierung der Phenacylseitenkette zulassen. Danach ist die Beweglichkeit der Phenacylseitenkette bzgl. der C-2-C-2'-Achse stark eingeschränkt und Amidstickstoff und Carbonylkohlenstoff stehen entweder in synclinaler oder antiperiplanarer Beziehung ($J_{2,2'}$, -3 bzw. -12.5 Hz). Die synclinale Anordnung ist wegen der damit verbundenen sterischen Wechselwirkungen mit dem N-Acylrest sehr unwahrscheinlich. Die Vorzugskonformation der Amidoketone (*R*)-1 dürfte folglich in etwa der in Abb. 1 B entsprechen (sinngemäß gilt dies auch für (*S*)-2).

Die Ergebnisse unserer Reduktionsversuche stützen diese Vorstellung, wonach die diastereofaciale Selektivität eine Funktion von "Chelat-" und "Nicht-Chelat-Kontrolle" darstellt. Daß die Umsetzungen mit Lithiumaluminiumhydrid-Reagenzien (Tab. 2 a-g) unter Chelatkontrolle ablaufen, was zu den (*R,R*)- bzw. (*S,S*)-konfigurierten Produkten führt (siehe Tab. 1 und 2 a-g), kann zwanglos mit der Anwesenheit von Li^+ -Ionen erklärt werden. Da D_2BalH keine Chelat-Bildung erlaubt, tritt damit die entgegengesetzte Induktionsrichtung auf (Tab. 2 k). Einen Sonderfall bilden die Reduktionen mit den $(^*\text{Bu})_3\text{BH}$ -Reagenzien (Tab. 2 l-o), die trotz der vorhandenen Li^+ - bzw. K^+ -Ionen unter unlike-Induktion - derselben wie bei D_2BalH - ablaufen. Dieses Verhalten - die zur NaBH_4 -Reduktion entgegengesetzte Stereochemie ist kein Einzelfall¹⁹ - dürfte auf das hohe Reduktionspotential der Alkylborhydride zurückzuführen sein. Da dadurch sicherlich die Reduktion auch von solchen Carbonylgruppen, die nicht durch Anlagerung eines Kations aktiviert²⁰ sind, erleichtert wird, dürfte das Reduktionsmittel von der sterisch gehinderten Chelatform auf die Nicht-Chelat-Form ausweichen.

Daß sterische Hinderung eine Rolle spielt, wird durch die Umsetzung mit dem räumlich weniger anspruchsvollen LiEt_3BH bestätigt, bei der wieder das Produkt der Chelat-Kontrolle dominiert (Tab. 2 h und i).

Die Abhängigkeit der Diastereoselektivität vom Lösungsmittel und Gegenion ist ebenfalls sehr aufschlußreich. Wird THF durch Toluol ersetzt, erhöht sich sowohl bei der Reduktion mit LiEt_3BH , als auch mit Li^- wie $\text{K}(^*\text{Bu})_3\text{BH}$ der Anteil des chelat-kontrollierten Produkts (*R,R*)-3d (vgl. Tab. 2 h mit i, l mit m und n mit o). Das genaue Gegenteil tritt beim Austausch von Li^+ durch K^+ auf (vgl. Tab. 2 l mit n und m mit o). Da von diesen Maßnahmen die einen die Chelatbildungstendenz erhöhen (die geringere Solvenspolarität), die anderen verringern (Folge der geringeren Lewisacidität von K^+), entsprechen die beobachteten Effekte genau dem Modell.

Weshalb die Reduktion von (*R*)-1d mit LiEt_3BH , dem zur Komplexierung des Li^+ -Ions ein Kronenether zugesetzt war²¹, überwiegend das chelatkontrollierte Produkt (*R,R*)-3d ergab (Tab. 2 j), ist unklar.

Reduktion eines Amidoketons mit achiralem N-Acylrest

Um etwas über den Gültigkeitsbereich unseres Modells zu erfahren, wurde (*rac*)-9, das einen achiralen N-Acylrest besitzt, in diese Untersuchungen miteinbezogen. Zur Darstellung von (*rac*)-9 wurde wie im Formelschema angegeben vorgegangen.

Tab. 4 Ausbeuten und $[\alpha]_{578}$ -Werte der Aminoalkohole (*R,R*)-12a-d, (*R,S*)-13a-d, (*S,S*)-12b-d und (*S,R*)-13b-d

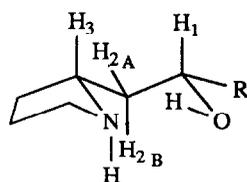
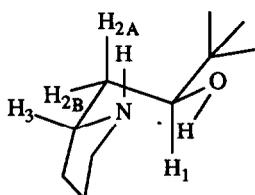
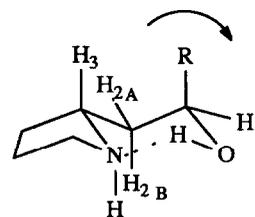
R	<i>(R,R)</i> -12a-d		<i>(R,S)</i> -13a-d		<i>(S,S)</i> -12b-d		<i>(S,R)</i> -13b-d	
	Ausb [%]	$[\alpha]_{578}$	Ausb.[%]	$[\alpha]_{578}$	Ausb [%]	$[\alpha]_{578}$	Ausb [%]	$[\alpha]_{578}$
a)-C(CH ₃) ₃	71	+ 24.7°	51	+ 8°	--	--	--	--
b)-C ₆ H ₅	69	+ 36.8°	51	- 12°	55	- 36.1°	54	+ 11.8°
c)-C ₆ H ₄ -4-Cl	77	+ 31.5°	76	- 10.2°	61	- 34.3°	77	+ 9.3°
d)-C ₆ H ₄ -4-OMe	74	+ 33.2°	72	- 13.3°	63	- 31.2°	65	+ 10.7°

Die Aminoalkohole 12 bzw 13 ließen sich in Ausbeuten von 51 bis 77% durch mehrstündiges Erhitzen der entsprechenden Amidoalkohole mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAH) in THF erhalten

Die Hydrolyse von (*rac*)-11 mit TBAH zum Aminoalkohol diente der Konfigurationszuordnung, das Produkt wurde als die Racematform von (*R,S*)-13/(*S,R*)-13 identifiziert

γ -Aminoalkohole neigen dazu, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden mit der Folge, daß 1,3-oxazinartige Strukturen mit sesselähnlicher Konformation entstehen^{7b}

Nach IR-Untersuchungen an (*R,R*)-12, bei denen sich die Lage der OH-Bande (3200 cm⁻¹ in CCl₄) als konzentrationsunabhängig erwies, ist dies auch hier der Fall


 (*R,R*)-12

 (*R,S*)-13a

 (*R,S*)-13b-d

Tab. 5 Ausgewählte Kopplungskonstanten von (*R,R*)-12a-d (in Hz)

<i>(R,R)</i> -12	$J_{1,2B}$	$J_{1,2A}$	$J_{2B,3}$	$J_{2A,3}$
a	10.6	1.5	11.6	3.1
b	10.6	2.2	11.4	3.4
c	10.6	1.8	11.4	3.1
d	10.3	2.2	11.2	3.3

Tab. 6 Ausgewählte Kopplungskonstanten von (*R,S*)-13a-d (in Hz)

<i>(R,S)</i> -13	$J_{1,2B}$	$J_{1,2A}$	$J_{2A,3}$	$J_{2B,3}$
a	2.0	10.7	4.2	4.1
b	6.2 ^b	4.2 ^b	-- ^a	-- ^a
c	7.8 ^b	2.9 ^b	-- ^a	-- ^a
d	5.1 ^c	5.1 ^c	-- ^a	-- ^a

a) Kopplungskonstanten < 7 Hz

b) Zuordnung kann vertauscht sein

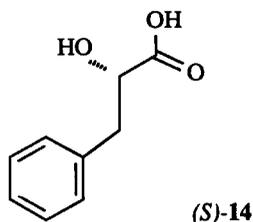
c) In D₆-Benzol 4.4 bzw 5.9 Hz

Durch die 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren von (R,R) -**12a-d** wird dies bestätigt. Die vicinalen Kopplungskonstanten zwischen 2-H und 1-H bzw. 3-H weisen die für eine Sesselanordnung typischen Werte auf. Bei einem der beiden 2-H-Protonen (2B-H) treten Kopplungskonstanten von -10.5 bzw. -11.5 Hz ($J_{1,2B}$ und $J_{2B,3}$) und beim anderen (2A-H) von -2 bzw. -3 Hz ($J_{1,2A}$ und $J_{2A,3}$) zu den Nachbarprotonen 1-H bzw. 3-H auf. Für die Protonen 1-H, 3-H und 2B-H ergibt sich daraus eine axiale, für 2A-H eine äquatoriale Stellung. Zur Sicherung wurden an (R,R) -**12c** noch NOE-Messungen vorgenommen. Sättigung des 1-H-Signals hatte eine Intensitätssteigerung bei 3-H zur Folge. Somit stehen sich diese Protonen räumlich nahe, wie es bei einer Sesselgeometrie sein muß.

Hieraus folgt, daß die Aminoalkohole (R,R) -**12** und die dazu enantiomeren Verbindungen (S,S) -**12** like konfiguriert sind²³. Die angegebene absolute Konfiguration folgt aus derjenigen der Ausgangsprodukte. Die dazu diastereomeren Verbindungen sind zwangsläufig (R,S) -**13** bzw. (S,R) -**13**.

Daß diese Verbindungen unlike-konfiguriert sind, kommt auch in den ^1H -NMR-Spektren zum Ausdruck. Die 2-H-Protonen von (R,S) -**13a** koppeln - anders als bei (R,R) -**12** - beide (2A-H und 2B-H) mit einer Konstanten von nur -4 Hz mit 3-H. Die Kopplungen zu 1-H, $J_{2A,1}$ und $J_{2B,1}$, betragen dagegen 10.7 bzw. 2.0 Hz. Demnach muß (R,S) -**13a** eine der Formel (R,S) -**13a** entsprechende Konformation mit cis-verknüpften Ringen einnehmen.

Die phenyl-substituierten Aminoalkohole (R,S) -**13b-d** zeigen ein davon abweichendes Verhalten. Aus den Kopplungskonstanten zwischen den 2-H- und 1-H-Protonen ist zu schließen (siehe Tab. 6), daß die Phenylgruppe nicht rein axial, oder rein equatorial steht. Sterische Wechselwirkungen des Phenylringes mit 3-H haben vermutlich zu einer Verzerrung des Sessels geführt²⁴ (siehe Pfeil in der Formel), oder eine ringoffene Form hat an Bedeutung gewonnen. Darauf weist zumindest die bei (R,S) -**13d** beobachtete Lösungsmittelabhängigkeit der Kopplungskonstanten hin (Tab. 6).



Tab. 7 Enantiomerenreinheit von (S) -**14**

(S) - 14	ee (%)
Probenherkunft	
(R,R) - 3b	98.8
(R,S) - 4d	98.2
(S,R) - 6c	97.8

Bei der Hydrolyse der Amidoalkohole wird Phenylmilchsäure (S) -**14** frei. Wir haben sie in einigen Fällen zurückgewonnen und nach einem bekannten Verfahren²⁵ (mit (S) -1-Naphthylethylamin als chiraalem Derivatisierungsreagens) ihre Enantiomerenreinheit bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 7 zusammengestellt. Der niedrigste Wert lag bei 97.8% ee. Zieht man ihn und die Tatsache in Betracht, daß zur Aminoalkohol-Darstellung nur Amidoketone mit $\geq 98\%$ verwendet wurden, müssen die Aminoalkohole einen ee-Wert $> 95\%$ aufweisen.

Zur Zeit untersuchen wir die pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungen und ihre Abhängigkeit von der Stereochemie.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp (nicht korr) Apparatur nach Dr Totoli. - $^1\text{H-NMR-Spektren}$ T-60 und A-60 (Varian), AM 360 (Bruker), JNM-GX 400 (Jeol), δ -Skala (ppm), TMS int. Stand.; Auswertung der $^1\text{H-NMR-Spektren}$ nach Näherung 1 Ordnung; Rotationsisomere sind entsprechend der beobachteten Verteilung angegeben, sofern sie als solche eindeutig zu erkennen waren, ansonsten wurde das Signal des Hauptrotamers = 1 H gesetzt - MS CH 7 (Varian) - IR-Spektren Acculab 6 (Beckman), 710 B und 881 Perkin-Elmer, Flüssigkeiten und Öle als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge - Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0,5 dm Rohr - CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus) - SC. Flash-Chromatographie, Kieselgel 60 (0,040-0,063 mm) - Zentrifugalchromatographie: Chromatron (Harrison Research), Kieselgel 60 PF 254, gipshaltig
Alle Schutzgas erfordernden Arbeiten wurden unter Stickstoff durchgeführt - MPLC. HPLC Pumpe 64 (Knauer, mit präp. Pumpenknopf), Mitteldrucksäule 460 x 26 mm und 460 x 36 mm mit Vorsäule (Buch), Kieselgel Si 60 (0,015-0,040 mm), UV-Detektor 254 nm Modell 8201 (Bischoff), Integrator Datamodul (Waters) - HPLC Chromatographiepumpe L6000 (Merck-Hitachi) Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440, 254 nm (Waters), Integrator D-2000 (Merck-Hitachi), Säulenheizung Knauer High Temperature Oven No. 8900 Series 799; LiChroCart^R, LiChrosorb^R Si 60 HPLC-Kartusche (250x4 mm i.D.) und LiChroCart^R, LiChrosorb^R Si 60 Kartuschenvorsäule (25x4 mm i.D., Merck); chirale Säule Pirkle-Säule ((R)-N-3,5-Dinitrobenzoylphenylglycin kovalent gebunden, Baker) -Präp.-HPLC- Pumpe, Detektor und Integrator wie bei MPLC, HPLC-Säule Bischoff, LiChrosorb Si 60 7 μm (460x26 mm i.D Bischoff), Säulenheizung (wie oben) - Elektrolyseapparat Leistungsgleichrichter 120 V, 4-2 A, 200 W, ungeteilte Elektrolysezelle 250 ml mit Kuhlmantel, Pt-Netzelektroden zylinderförmig angeordnet, \varnothing 22 und 35 mm, h = 50 mm.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1 - NaBH_4 -Reduktion

Die zu reduzierende Verbindung (1 mmol, de> 98%) wird in EtOH (18 ml) gelöst und sodann unter Eiskühlung mit einer NaBH_4 -Suspension (2,8 mmol in 2 ml EtOH) versetzt Nach 15 min wird auf Raumtemp. erwärmt und noch 16 h bei dieser Temp gerührt. Überschüssiges Reduktionsmittel wird durch tropfenweise Zugabe gesättigter NH_4Cl -Lösung zerstört (Gasentwicklung!) Anschließend wird mit H_2O verdünnt und das Gemisch bei einer Badtemperatur von -35°C i Vak weitgehendst von EtOH befreit Die verbleibende wäßrige Phase wird mit Et_2O (4x) extrahiert Die organischen Extrakte werden vereinigt, getrocknet (MgSO_4) und i Vak eingeeengt Der Rückstand wird sc getrennt.

AAV 2 - $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ -Reduktion

Die zu reduzierende Verbindung (1 mmol, de>98%) wird in absol. THF (15 ml) gelöst und unter Eiskühlung mit $\text{Li}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{AlH}$ (3,2 mmol) versetzt Nach einer Reaktionsdauer von 16 h (bei 0°C) wird wie unter AAV 1 angegeben bis zur SC-Trennung aufgearbeitet

AAV 3 - $\text{K}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{BH}$ -Reduktion

Die zu reduzierende Verbindung (1 mmol, de>98%) wird in absol THF (15 ml) gelöst, dann wird auf -78°C abgekühlt und mit $\text{K}(\text{O}^t\text{Bu})_3\text{BH}$ (1,2 mmol als 1M-Lösung in THF) versetzt. Die Reaktion wird nach 2 h abgebrochen Dazu wird bei -78°C zunächst tropfenweise MeOH dann H_2O zugegeben. Anschließend wird das Gemisch i Vak bei einer Badtemp von -35°C weitgehendst von org. Lösungsmitteln befreit Dann wird mit Et_2O (4x) extrahiert und nach Trocknen (MgSO_4) der Extrakte i Vak eingeeengt

<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((R)3,3-dimethyl-2-hydroxybutyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat
(R,R)-3a) und

<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((S)3,3-dimethyl-2-hydroxybutyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat
(R,S)-4a)

a) Nach AAV 1 aus 600 mg (1,5 mmol) (R)-1a²⁵ SC n-Hexan/EtOAc =4/6

(R,R)-3a Farblose Kristalle, Schmp 90°C , $[\alpha]_{546} = +89,4^\circ$, $[\alpha]_{578} = +80,1^\circ$ (c=1,51, CHCl_3), Ausb 298 mg (49,3%) - $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ (403,6) Ber C 71,4 H 9,24 N 3,5 Gef C 71,6 H 9,32 N 3,3 Mol.-Masse 403 (ms) -IR: 3420, 3370, 1730, 1640, 1625 cm^{-1} -360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,76 (s, 0,87 x9H, ^tBu), 0,84 (s, 0,13x9H, ^tBu), 1,08 (s, 0,13x9H, CO^tBu), 1,21 (s, 0,87x9H, CO^tBu), 1,4-1,75 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2COH), 2,62 (dt, J=7,9Hz, 0,87x1H, NCH_2), 3,02-3,1 (m, 2H, CH_2Ph), 3,08 (dd, J=3/10Hz, 1H, CHOH), 3,33-3,40 (m, 0,13x1H, NCH_2), 3,44-3,52 (m, 0,13x1H, NCH_2), 3,58 (dt, J=2,7/9Hz, 0,87x1H, NCH_2), 4,03-4,1 (m, 0,87x1H, NCH_2), 4,48-4,55 (m, 0,13x1H, NCH_2), 4,98 (t, J=7,5Hz, 0,87x1H, OCHCO), 5,38 (dd, J=5/9Hz, 0,13x1H, OCHCO), 7,2-7,4 (m, 5H, Ph), OH nicht lokalisiert Rotamerenverhältnis ca. 7/1

(R,S)-4a Farblose Kristalle, Schmp 81°C , $[\alpha]_{546} = +36,1^\circ$, $[\alpha]_{578} = +30,2^\circ$ (c=1,05, CHCl_3), Ausb 168 mg (27,8%) - $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ (403,6) Ber C 71,4 H 9,24 N 3,5 Gef C 71,7 H 9,1 N 3,4 Mol.-Masse 403 (ms) -IR: 3370, 1735, 1640 cm^{-1} - 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,85 (s, 9H, ^tBu), 1,2 (s, 9H, CO^tBu), 1,22-1,75 (m, 5H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2COH), 1,82- 1,97 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,78 (dt, J=8/9,5Hz, 1H, NCH_2), 2,97

(ddd, $J=2.4/4.3/10\text{Hz}$, 1H, CHOH), 3.16 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.57 (dt, $J=2/9.5\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 4.40-4.48 (m, 1H, NCH), 4.89 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H, OH), 5.09 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H, OCHCO), 7.24-7.33 (m, 5H, Ph)
 HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=3/1, 2ml/min); (R,S)-4a (7.7 min)/(R,R)-3a (15.3 min): 30/70.
 b) Nach AAV 2 aus 40 mg (0.1 mmol) (R)-1a. Nach 360 MHz- $^1\text{H-NMR}$: (R,R)-3a/(R,S)-4a -93/7.

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,R)-3b) und

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(S)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,S)-4b)

a) Nach AAV 1 aus 842 mg (2 mmol) (R)-1b¹⁴. SC: n-Hexan/EtOAc=6/4

(R,R)-3b Farblose Kristalle, Schmp. 132°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +163.3^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +141.1^\circ$ (c=1.935, CHCl_3), Ausb. 381 mg (45.0%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (423.6) Ber. C 73.7 H 7.85 N 3.3 Gef. C 73.6 H 7.74 N 3.4 Mol.-Masse 423 (ms) -IR 3400, 1720, 1630 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.14 (s, 0.1x9H, ^tBu), 1.21 (s, 0.9x9H, ^tBu), 1.6-1.9 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.72 (ddd, $J=2.6/6.2/14.7\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 1.99 (ddd, $J=3.8/11/14.7\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 2.72 (dt, $J=7.0/9.5\text{Hz}$, 0.9x1H, NCH_2), 3.08-3.2 (m, 2H, CH_2Ph), 3.35-3.42 (m, 0.1x1H, NCH_2), 3.54-3.6 (m, 0.1x1H, NCH_2), 3.63 (dt, $J=2.9/9.5\text{Hz}$, 0.9x1H, NCH_2), 4.22-4.28 (m, 0.9x1H, NCH), 4.65-4.7 (m, 0.1x1H, CHOH), 4.72 (dd, $J=2.6/11\text{Hz}$, 0.9x1H, CHOH), 4.72-4.78 (m, 0.1x1H, NCH), 5.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 0.9x1H, OCHCO-), 5.42 (dd, $J=5/9\text{Hz}$, 0.1x1H, OCHCO), 7.19-7.38 (m, 10H, Ph), OH nicht lokalisiert. Rotamerenverhältnis: ca. 9/1

(R,S)-4b: Farblose Kristalle, Schmp. 109-111°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +88.9^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +75.6^\circ$ (c=1.935, CHCl_3), Ausb. 270 mg (31.9%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (423.6) Ber. C 73.7 H 7.85 N 3.3 Gef. C 73.8 H 7.69 N 3.4 Mol.-Masse 423 (ms) -IR 3350, 1720, 1640 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.22 (s, 9H, ^tBu), 1.49-1.55 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.61-1.75 (m, 4H, CH_2COH , $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.8-1.95 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.78 (dt, $J=7.3/9.7\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 3.15 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.65 (dt, $J=2.2/9.7\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 4.43 (dd, $J=3.7/9.9\text{Hz}$, 1H, CHOH), 4.50-4.58 (m, 1H, NCH), 5.13 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, OCHCO), 7.2-7.37 (m, 10H, Ph), OH nicht lokalisiert

b) Nach AAV 2 aus 42 mg (0.1 mmol) (R)-1b.

c) Nach AAV 3 aus 42 mg (0.1 mmol) (R)-1b.

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc = 3/1, 2ml/min), (R,S)-4b (9.1 min)/(R,R)-3b (19.6 min). a) 41/59, b) 15/85, c) 97/3

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(R)-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,R)-3c) und

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(S)-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,S)-4c)

a) Nach AAV 1 aus 910 mg (2 mmol) (R)-1c¹⁴. SC: n-Hexan/EtOAc=1/1.

(R,R)-3c Farblose Kristalle, Schmp. 134°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +151.0^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +140.7^\circ$ (c=2.225, CHCl_3), Ausb. 359 mg (39.3%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ (458.0) Ber. C 68.2 H 7.04 N 3.1 Gef. C 68.0 H 6.96 N 3.3 Mol.-Masse 457 (ms) -IR 3400, 1730, 1635 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.208 (s, 0.08x9H, ^tBu), 1.213 (s, 0.92x9H, ^tBu), 1.6-1.95 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.69 (ddd, $J=2.6/5.9/14.7\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 1.92 (ddd, $J=4.1/10.6/14.7\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 2.73 (dt, $J=7.0/9.5\text{Hz}$, 0.92x1H, NCH_2), 3.09-3.17 (m, 2H, CH_2Ph), 3.35-3.42 (m, 0.08x1H, NCH_2), 3.54-3.6 (m, 0.08x1H, NCH_2), 3.64 (dt, $J=2/9.5\text{Hz}$, 0.92x1H, NCH_2), 4.20-4.27 (m, 1H, NCH), 4.6-4.65 (m, 0.08x1H, CHOH), 4.71 (dd, $J=2.6/10.6\text{Hz}$, 0.92x1H, CHOH), 5.08 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 0.92x1H, OCHCO), 5.40 (dd, $J=6/8\text{Hz}$, 0.08x1H, OCHCO), 7.20-7.33 (m, 9H, Ph, C_6H_4), OH nicht lokalisiert. Rotamerenverhältnis: ca. 12/1

(R,S)-4c Farblose Kristalle, Schmp. 85-87°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +95.3^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +82.2^\circ$ (c=1.07, CHCl_3), Ausb. 191 mg (20.9%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ (458.0) Ber. C 68.2 H 7.04 N 3.1 Gef. C 68.2 H 7.14 N 3.0 Mol.-Masse 457 (ms) -IR 3400, 3385, 1725, 1640, 1630 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.21 (s, 9H, ^tBu), 1.48-1.92 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2COH), 2.76 (dt, $J=7.7/9.6\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 3.15 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.64 (dt, $J=2.4/9.6\text{Hz}$, 1H, NCH_2), 4.37-4.42 (m, 1H, CHOH), 4.50 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H, NCH), 5.10 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H, OCHCO), 5.53 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H, OH), 7.2-7.37 (m, 9H, Ph, C_6H_4)

b) Nach AAV 2 aus 46 mg (0.1 mmol) (R)-1c.

c) Nach AAV 3 aus 456 mg (1 mmol) (R)-1c, Ausb. 304 mg (66.5%)

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=3/1, 2ml/min), (R,S)-4c (5.3 min)/(R,R)-3c (13.1 min) a) 34/66, b) 27/73, c) 92/8

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(R)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,R)-3d) und

<(S)-1-Benzyl-2-[(R)-2-[(S)-2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-pyrrolidino]-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((R,S)-4d)

1) Nach AAV 1 aus 1.353 g (3 mmol) (R)-1d¹⁴. SC: n-Hexan/EtOAc=4/6

(R,R)-3d Farblose Kristalle, Schmp. 136°C, $[\alpha]_{546}^{20} = +165.8^\circ$, $[\alpha]_{578}^{20} = +135.3^\circ$ (c=1.4, CHCl_3), Ausb. 553 mg

(40 7%) -C₂₇H₃₅NO₅ (453.6) Ber. C 71.5 H 7.77 N 3.1 Gef C 71.4 H 7.83 N 3.2 Mol.-Masse 453 (ms) -IR 3400, 1730, 1640 cm⁻¹. -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 (s, 0 13x9H, ^tBu), 1.21 (s, 0.87x9H, ^tBu), 1.61-1.88 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 1.67 (ddd, J=2.6/6.2/14.7Hz, 1H, CH₂COH), 2.00 (ddd, J=3 8/10 6/14 7Hz, 1H, CH₂COH), 2.74 (dt, J=7.0/9.5Hz, 0 87x1H, NCH₂), 3.08-3.2 (m, 2H, CH₂Ph), 3.35-3.42 (m, 0 13x1H, NCH₂), 3.54-3.6 (m, 0 13x1H, NCH₂), 3.63 (dt, J=2.2/9 5Hz, 0 87x1H, NCH₂), 3.78 (s, 0 87x3H, OCH₃), 3.80 (s, 0 13x3H, OCH₃), 4.20-4.27 (m, 0.87x1H, NCH), 4.62 (dd, J=3/9.5Hz, 0.13 x1H, CHOH), 4.68 (dd, J=2.6/10.6Hz, 0.87x1H, CHOH), 4.70-4.78 (m, 0 13x1H, NCH), 5.12 (t, J=7.5Hz, 0.87x1H, OCHCO), 5.43 (dd, J=5/9Hz, 0 13x1H, OCHCO), 6.84 (d, J= 8 8Hz, 0.87x2H, H-m COHAr), 6.88 (d, J=8 8Hz, 0 13x2H, m-H COHAr), 7.2-7.4 (m, 7H, Ph), OH nicht lokalisiert Rotamerenverhältnis: ca. 7/1

(*R,S*)-4d Farblose Kristalle, Schmp 90-92°C, [α]_D²⁵ = +100 6°, [α]_D²⁰ = +81.2° (c=1 65, CHCl₃), Ausb 402 mg (29 6%) -C₂₇H₃₅NO₅ (453.6) Ber. C 71.5 H 7.77 N 3.1 Gef C 71 7 H 7 82 N 3.1 Mol.-Masse 453 (ms) -IR 3400, 1720, 1630 cm⁻¹. -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.22 (s, 9H, ^tBu), 1.49-1.54 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.61-1.72 (m, 4H, CH₂COH, NCH₂CH₂CH₂), 1.82-1.91 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 2.77 (dt, J=8 1/9 6Hz, 1H, NCH₂), 3.15 (d, J=7.7Hz, 2H, CH₂Ph), 3.64 (dt, J=2 2/9 6Hz, 1H, NCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.35-4.41 (m, 1H, CHOH), 4.48-4.56 (m, 1H, NCH), 5.12 (t, J=7.7Hz, 1H, OCHCO), 5.4 (s, 1H, OH) 6.84 (d, J=8 9Hz, 2H, m-H, COHAr), 7.24-7.33 (m, 7H, Ph)

2)

a) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 22 5 mg (0.05 mmol) (*R*)-1d mit 0 015 mmol LiAlH₄ (1 M-Lösung in THF)

b) Nach AAV 2 aus 45 mg (0 1 mmol) (*R*)-1d.

c) wie b) aber in abs Ether

d) wie b) aber bei -40°C, Reaktionsdauer 48 h

e) wie b) aber in abs Toluol

f) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 22 5 mg (0 05 mmol) (*R*)-1d mit 0 06 mmol Li(OMe)₃AlH (1M-Lösung in THF, dargestellt aus 1 M-LiAlH₄ in THF und 3 Äquivalenten abs MeOH)

g) wie f) aber bei -15°C

h) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 45 mg (0 1 mmol) (*R*)-1d mit 0 12 mmol LiEt₃BH (1 M-Lösung in THF)

i) wie h) aber in abs Toluol

j) Eine Lösung von 20 3 μ l (0 1 mmol) 15-crown-5 (\geq 98%) in 0 5 ml abs THF wurde bei -78°C unter Rühren mit 0 1 mmol LiEt₃BH (1M-Lösung) versetzt (vgl dazu Lit²¹) und nach 10 min wurden 22 5 mg (0 05 mmol) (*R*)-1d in 0 25 ml abs THF, zugegeben Aufarbeitung nach 1 h wie bei AAV 3.

k) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 45 mg (0 1 mmol) (*R*)-1d mit 0 12 mmol DiBalH (1 M-Lösung in n-Hexan)

l) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 45 mg (0 1 mmol) (*R*)-1d mit 0 12 mmol Li(^tBu)₃BH (1 M-Lösung in THF)

m) wie l) aber in abs Toluol

n) Nach AAV 3 aus 451 mg (1 mmol) (*R*)-1d Umkristallisation aus Diisopropylether lieferte (*R,S*)-4d Ausb 285 mg (63%)

o) Analog zu AAV 3 Umsetzung von 45 mg (0 1 mmol) (*R*)-1d in Toluol

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=7/3, 2ml/min), (*R,S*)-4d (8 0 min)/(*R,R*)-3d (16 4 min) a) 27/73, b) 22/78, c) 22/78, d) 40/60, e) 26/74, f) 24/76, g) 21/79, h) 32/68, i) 24/76, j) 40/60, k) 76/24, l) 93/7, m) 86/14, n) 98/2, o) 97/3

<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((R)-2-(4^tbutyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((*R,R*)-3e) und
<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((S)-2-(4^tbutyldimethylsilyloxy-3-methoxyphenyl)-2-hydroxyethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((*R,S*)-4e)

a) Nach AAV 2 aus (*R*)-1e¹⁴, in Lit¹⁴ beschrieben

b) Nach AAV 1 aus 465 mg (0 8 mmol) (*R*)-1e SC n-Hexan/EtOAc =1/1 (*R,R*)-3e Ausb 215 mg (46 2%) (*R,S*)-4e Ausb 80 mg (17.2%)

c) Nach AAV 3 aus 58 mg (0 1 mmol) (*R*)-1e.

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=7/3), (*R,S*)-4e (6 4 min)/(*R,R*)-3e (11 7 min) a) 14/86, b) 37/63, c) 96/4

<(S)-1-Benzyl-2-((S)-2-((S)-2-hydroxy-2-phenylethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat
((*S,S*)-5b) und
<(S)-1-Benzyl-2-((S)-2-((R)-2-hydroxy-2-phenylethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat
((*S,R*)-6b)

Nach AAV 1 aus 842 mg (2 mmol) (*S*)-2b¹⁴ SC. n-Hexan/EtOAc=7/3

(*S,R*)-6b Farbloses Öl, [α]_D²⁵ = +52.3°, [α]_D²⁰ = +43° (c=1 49, CHCl₃), Ausb 210 mg (24 8%) -C₂₆H₃₃NO₄ (423 6) Ber C 73 7 H 7 85 N 3 3 Gef C 73 7 H 7 97 N 3 3 Mol - Masse 423 (ms) -IR: 3400, 1725, 1630 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) 1.19 (s, 0 08x9H, ^tBu), 1.21 (s, 0 92x9H, ^tBu), 1.56-2.02 (m, 6H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2COH), 2.93-3.00 (m, 0.08x 2H), 3.10-3.25 (0.92x3H, NCH_2 , CH_2Ph), 3.38-3.45 (m, 0.08x 1H), 3.5-3.58 (m, 0.08x1H), 3.6-3.65 (m, 0.08x1H), 3.75 (dt, $J=7/9.8\text{Hz}$, 0.92x1H, NCH_2), 4.42 (ddd, $J=4.0/5.6/7.6\text{Hz}$, 0.92x1H, CHOH), 4.55-4.65 (m, 0.92x1H, NCH), 4.69-4.78 (m, 0.08x1H, CHOH), 5.12 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H, OH), 5.22 (dd, $J=7.8/6.7\text{Hz}$, 0.92x1H, OCHCO), 5.55 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 0.08x1H, OCHCO), 7.2-7.38 (m, 10H, Ph), Rotamerenverhältnis ca. 11/1

(*S,S*)-5b Farbloses Öl, $[\alpha]_{546} = -9.4^\circ$, $[\alpha]_{578} = -7.5^\circ$ ($c=1.065$, CHCl_3), Ausb 400 mg (47.3%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (423.6) Ber. C 73.7 H 7.85 N 3.3 Gef. C 73.7 H 7.81 N 3.3 Mol.-Masse 423 (ms) -IR: 3300, 1720, 1620 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (s, 0.2x9H, ^tBu), 1.20 (s, 0.8x9H, ^tBu), 1.6-2.05 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63 (ddd, $J=2.9/6.2/14.5\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 1.98 (ddd, $J=4.8/10/14.5\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 2.32-2.4 (m, 0.2x2H), 2.95-3.12 (m, 0.8x3H, NCH_2 , CH_2Ph), 3.37-3.42 (m, 0.2x1H, NCH_2), 3.45-3.52 (m, 0.2x1H, NCH_2), 3.62 (dt, $J=7.3/9.3\text{Hz}$, 0.8x1H, NCH_2), 3.9-3.96 (m, 0.2x1H, NCH), 4.35-4.40 (m, 0.8x1H, NCH), 4.59 (dd, $J=2/10\text{Hz}$, 0.2x1H, CHOH), 4.74 (dd, $J=2.9/10\text{Hz}$, 0.8x1H, CHOH), 5.06 (dd, $J=6.9/7.9\text{Hz}$, 0.8x1H, OCHCO), 5.46 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 0.2x1H, OCHCO), 7.2-7.4 (m, 10H, Ph), OH nicht lokalisiert Rotamerenverhältnis ca. 4/1

b) Nach AAV 2 aus 42 mg (0.1 mmol) (*S*)-2b.

c) Nach AAV 3 aus 42 mg (0.1 mmol) (*S*)-2b.

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=7/3, 2ml/min, 50°C), (*S,R*)-6b (5.2 min)/(*S,S*)-5b (10.5 min) a) 36/64, b) 2/98 c) 5/2 nach 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$

<(S)-1-Benzyl-2-((S)-2-((S)-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S,S)-5c) und

<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((R)-2-(4-chlorphenyl)-2-hydroxy-ethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S,R)-6c)

Nach AAV 1 aus 600 mg (1.32 mmol) (*S*)-2c¹⁴ Trennung durch MPLC: n-Hexan/EtOAc=1/1 (*S,R*)-6c wurde zusätzlich durch präp HPLC (n-Hexan/EtOAc=1/1, 12 ml/min.) gereinigt.

(*S,R*)-6c. Farblose Kristalle, Schmp 171°C $[\alpha]_{546} = +55.8^\circ$, $[\alpha]_{578} = +46.5^\circ$ ($c=0.43$, CHCl_3), Ausb 145 mg (24.0%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ (458.0) Ber. C 68.2 H 7.04 N 3.1 Gef. C 68.2 H 7.09 N 3.1 Mol.-Masse 457 (ms) -IR: 3350, 1720, 1630 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.18 (s, 0.06x9H, ^tBu), 1.21 (s, 0.94x9H, ^tBu), 1.55-1.62 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2CHOH), 1.85-2.0 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.95-3.07 (m, 0.06x2H), 3.11-3.25 (m, 0.94x3H, NCH_2 , CH_2Ph), 3.35-3.43 (m, 0.06x1H), 3.53-3.58 (m, 0.06x1H), 3.62-3.66 (m, 0.06x1H), 3.72-3.79 (m, 0.94x1H, NCH_2), 4.30-4.36 (m, 0.94x1H, CHOH), 4.52-4.59 (m, 0.94x1H, NCH), 4.72-4.77 (m, 0.06x1H, CHOH), 5.22 (dd, $J=6.7/7.8\text{Hz}$, 1H, OCHCO), 5.26 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H, OH), 7.23-7.33 (m, 9H, Ph, C_6H_4), Rotamerenverhältnis ca. 15/1

(*S,S*)-5c Farblose Kristalle, Schmp 99-100°C, $[\alpha]_{546} = -9.8^\circ$, $[\alpha]_{578} = -8.7^\circ$ ($c=0.915$, CHCl_3), Ausb 275 mg (45.6%) - $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClNO}_4$ (458.0) Ber. C 68.2 H 7.04 N 3.1 Gef. C 68.2 H 7.10 N 3.1 Mol.-Masse 457 (ms) -IR: 3400, 1720, 1660, 1645 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (s, 0.13x9H, ^tBu), 1.20 (s, 0.87x9H, ^tBu), 1.52-2.07 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.57 (ddd, $J=2.8/6.1/14.5\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 1.90 (ddd, $J=4.0/10.5/14.5\text{Hz}$, 1H, CH_2COH), 2.29-2.37 (m, 0.13x2H), 2.96-3.15 (m, 0.87x3H, NCH_2 , CH_2Ph), 3.33 (dt, $J=12/8\text{Hz}$, 0.13x1H, NCH_2), 3.46-3.53 (m, 0.13x1H, NCH_2), 3.61 (dt, $J=7.3/9.3\text{Hz}$, 0.87x1H, NCH_2), 3.85-3.91 (m, 0.13x1H, NCH), 4.30-4.37 (m, 0.87x1H, NCH), 4.56 (d, $J=10\text{Hz}$, 0.13x1H, CHOH), 4.6 (s, breit, 1H, OH), 4.72 (dd, $J=2.8/10.5\text{Hz}$, 0.87x1H, CHOH), 5.07 (dd, $J=6.9/7.8\text{Hz}$, 0.87x1H, OCHCO), 5.43 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 0.13x1H, OCHCO), 7.19-7.34 (m, 9H, Ph, C_6H_4), Rotamerenverhältnis ca. 7/1

b) Nach AAV 2 aus 46 mg (0.1 mmol) (*S*)-2c.

c) Nach AAV 3 aus 46 mg (0.1 mmol) (*S*)-2c.

Isomerenverhältnisse

a) präp HPLC (n-Hexan/EtOAc=1/1, 12 ml/min), (*S,R*)-6c (9.0 min)/(*S,S*)-5c (14.4 min) 42/58

b) HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=7/3, 2ml/min), (*S,R*)-6c (4.7 min)/(*S,S*)-5c (12.0 min) > 5/95

c) (*S,R*)-6c/(*S,S*)-5c: 5/2 nach 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$

<(S)-1-Benzyl-2-((S)-2-((S)-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S,S)-5d) und

<(S)-1-Benzyl-2-((R)-2-((R)-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl)-pyrrolidino)-2-oxoethyl>-2,2-dimethylpropionat ((S,R)-6d)

Nach AAV 1 aus 927 mg (2.06 mmol) (*S*)-2d¹⁴ Trennung durch MPLC n-Hexan/EtOAc=1/1

(*S,R*)-6d Farblose Kristalle, Schmp 113-115°C, $[\alpha]_{546} = +49.6^\circ$, $[\alpha]_{578} = +39.3^\circ$ ($c=1.3$, CHCl_3), Ausb 220 mg (23.6%) - $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (453.6) Ber. C 71.5 H 7.78 N 3.1 Gef. C 71.5 H 7.75 N 3.0 Mol.-Masse 453 (ms) -IR: 3370, 1720, 1630 cm^{-1} -400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.19 (s, 0.08x9H, ^tBu), 1.20 (s, 0.92x9H, ^tBu), 1.57-1.99 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2COH), 2.92-3.03 (m, 0.08x2H), 3.11-3.25 (m, 0.92x3H, NCH_2 , CH_2Ph), 3.4 (ddd, $J=3.8/13\text{Hz}$, 0.08x1H), 3.52 (dt, $J=2/13\text{Hz}$, 0.08x1H), 3.62-3.67 (m, 0.08x1H), 3.70-3.78 (m, 0.92x1H, NCH_2), 3.79 (s, 0.92x3H, OMe), 3.81 (s, 0.08x3H, OMe), 4.37 (dd, $J=4.0/9.3\text{Hz}$, 0.92x1H, CHOH), 4.53-4.60 (m, 0.92x1H, NCH), 4.68 (dd, $J=4/10\text{Hz}$, 0.08x1H, CHOH), 5.05 (s, breit, 1H, OH), 5.20 (dd, $J=6.7/7.9\text{Hz}$, 0.92x1H, OCHCO), 5.48 (dd, $J=7.8\text{Hz}$, 0.08x1H, OCHCO), 6.86 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H, C_6H_4),

7 20-7 32 (m, 7H, Ph, C₆H₄), Rotamerenverhältnis: ca. 12/1.

(*S,S*)-5d: Farbloses Öl, $[\alpha]_{546}^{25} = -10.3^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} = -9.0^\circ$ (c=2.25, CHCl₃), Ausb. 385 mg (41%) -C₂₇H₃₅NO₅ (453.6) Ber. C 71.5 H 7.78 N 3.1 Gef. C 71.2 H 7.98 N 3.0 Mol-Masse 453 (ms) -IR: 3400, 1720, 1660 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.19 (s, 0.2x9H, ^tBu), 1.20 (s, 0.8x9H, ^tBu), 1.55-2.05 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 1.58 (ddd, J=3/6.5/14.5 Hz, 1H, CH₂COH), 2.00 (ddd, J=4.9/10/14.5 Hz, 1H, CH₂COH), 2.36-2.44 (m, 0.2x2H), 2.97-3.15 (m, 0.8x3H, NCH₂CH₂Ph), 3.34 (dt, J=12/9 Hz, 0.2x1H, NCH₂), 3.47-3.54 (m, 0.2x1H, NCH₂), 3.61 (dt, J=7.3/9.7 Hz, 0.8x1H, NCH₂), 3.79 (s, 0.8x3H, OMe), 3.80 (s, 0.2x3H, OMe), 3.92-3.98 (m, 0.2x1H, NCH), 4.32-4.38 (m, 0.8x1H, NCH), 4.53 (d, J=9 Hz, 0.2x1H, CHOH), 4.70 (dd, J=3/10 Hz, 0.8x1H, CHOH), 5.07 (dd, J=6.8/8.0 Hz, 0.8x1H, OCHCO), 5.47 (t, J=7.5 Hz, 0.2x1H, OCHCO), 6.88 (d, J=8.9 Hz, 2H, C₆H₄), 7.19-7.32 (m, 7H, Ph, C₆H₄), Rotamerenverhältnis: ca. 4/1.

b) Nach AAV 2 aus 46 mg (0.1 mmol) (*S*)-2d.

c) Nach AAV 3 aus 46 mg (0.1 mmol) (*S*)-2d.

HPLC-Analyse (n-Hexan/EtOAc=7/3, 2ml/min); (*S,R*)-6d (8.0 min)/(*S,S*)-5d (16.4 min) a) 35/65 b) 5/95 c) 4/1 nach 400 MHz-¹H-NMR

N-(2,2-Dimethylpropionyl)-(S)-pyrrolidin-2-carbonsäure ((S)-7)

Die Substanz wurde als Nebenprodukt bei der Darstellung von N-[(*S*)-2-(2,2-Dimethylpropionyloxy)-3-phenylpropionyl]-(*S*)-pyrrolidin-2-carbonsäure²⁶ isoliert Farblose Kristalle, Schmp 124-127°C, (Lit.²⁷ 128.3 - 129.6°C), Ausb 2.09 g (21%)

1-(2-Methoxy-1-pyrrolidinyl)-2,2-dimethylpropanon ((rac)-8)

Darstellung aus 1.6 g (8.0 mmol) (*S*)-7 durch elektrochemische Oxidation (in abs MeOH/NaOMe) analog zu dem in Lit²⁶ angegebenen Verfahren (300 mA, ca. 18 V) SC-Reinigung mit n-Hexan/EtOAc/Dimethylethylamin=90/8/2

Farbloses Öl, Ausb 961 mg (65%) -C₁₀H₁₉NO₂ (185.3) Ber. C 64.8 H 10.34 N 7.6 Gef. C 65.2 H 9.70 N 7.9 Mol-Masse 185 (ms) -IR 1660 cm⁻¹ -60 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.25 (s, 9H, ^tBu), 1.6-2.2 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 3.3 (s, 3H, OMe), 3.45-3.85 (m, 2H, NCH₂), 5.5 (d, J=4.0 Hz, 1H, NCHO)

1-[2-(2-Oxo-2-phenylethyl)-1-pyrrolidinyl]-2,2-dimethylpropanon ((rac)-9)

Darstellung analog zu dem in Lit²⁵ angegebenen Verfahren aus 400 mg (2.16 mmol) (*rac*)-8 und 622 mg (3.24 mmol) 1-Phenyl-1-trimethylsilyloxyethen

Farblose Kristalle, Schmp 80-82°C, Ausb 330 mg (56%) -C₁₇H₂₃NO₂ (273.4) Ber. C 74.7 H 8.48 N 5.1 Gef. C 74.8 H 8.43 N 5.1 Mol-Masse 273 (ms) -IR: 1680, 1610 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (-20°C, CDCl₃): 1.29 (s, 9H, ^tBu), 1.71-1.78 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.85-2.06 (m, 3H, NCH₂CH₂CH₂), 2.64 (dd, J=10.3/14.3 Hz, 1H, CH₂CO), 3.60-3.74 (m, 2H, NCH₂), 3.94 (dd, J=2.9/14.3 Hz, 1H, CH₂CO), 4.57-4.63 (m, 1H, NCH), 7.48-7.61 (m, 3H, H-m/p-Ph), 8.14 (d, J=7.3 Hz, 2H, H-o-Ph)

1-[(*R,S*)-2-((*R,S*)-2-Hydroxy-2-phenylethyl)-1-pyrrolidinyl]-2,2-dimethylpropanon ((rac)-10)

1-[(*R,S*)-2-((*S,R*)-2-Hydroxy-2-phenylethyl)-1-pyrrolidinyl]-2,2-dimethylpropanon ((rac)-11)

Nach AAV 1 aus 136 mg (0.5 mmol) (*rac*)-9 SC n-Hexan/EtOAc=6/4.

(*rac*)-11 Farblose Kristalle, Schmp 101-102°C, Ausb 46 mg (33.5%) -C₁₇H₂₅NO₂ (275.5) Ber. C 74.1 H 9.15 N 5.1 Gef. C 74.1 H 9.35 N 5.1 Mol-Masse 275 (ms) -IR: 3360, 1595 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.27 (s, 9H, ^tBu), 1.48-2.04 (m, 6H, -N-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C-OH), 3.59 (m, J=4.6/7.7/10.8 Hz, 1H, -N-CH₂), 3.80 (dt, J=10.8/7.7 Hz, 1H, -N-CH₂), 4.49 (dt, J=4.2/8.8 Hz, 1H, -CH-OH), 4.62-4.68 (m, 1H, -N-CH), 5.41 (s, 1H, -OH), 7.20-7.38 (m, 5H, -Ph).

(*rac*)-10 Farblose Kristalle, Schmp 82-83°C, Ausbeute 41 mg (29.8%) -C₁₇H₂₅NO₂ (275.5) Ber. C 74.1 H 9.15 N 5.1 Gef. C 74.1 H 9.21 N 5.1 Mol-Masse 275 (ms) -IR 3400, 1600, cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.21 (s, 9H, ^tBu), 1.2-2.05 (m, 5H, -N-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C-OH-), 1.76 (ddd, J=2.6/6.8/14.5 Hz, 1H, -CH₂-C-OH-), 3.5-3.65 (m, 2H, -N-CH₂-), 4.38-4.44 (m, 1H, -N-CH-), 4.72 (d, J=9.9 Hz, 1H, -CH-OH-), 7.20-7.38 (m, 5H, -Ph), -OH nicht lokalisiert

b) 27 mg (0.1 mmol) (*rac*)-9 wurden in 1.5 ml THF mit 80 mg (0.32 mmol) Li(O^tBu)₃AlH nach AAV 2 reduziert

c) 27 mg (0.1 mmol) (*rac*)-9 wurden in 1.5 ml THF mit 0.12 mmol LiEt₃BH bei -78°C nach AAV 3 reduziert

d) 27 mg (0.1 mmol) (*rac*)-9 wurden in 1.5 ml THF mit 0.12 mmol K^tBu₃BH bei -78°C nach AAV 3 reduziert

HPLC-Analyse (n-Hexan/Ethylacetat=7.3, 2ml/min), (*rac*)-10 (4.7 min)/(*rac*)-11 (11.5 min) a) 46/54, b) 60/40, c) 45/55, d) 19/81

AAV 4 - Hydrolyse der Amidoalkohole

a) Eine Lösung des zu hydrolysierenden Amidoalkohols (1 mmol) in THF (40 ml) wird zusammen mit Tetrabutylammoniumhydroxid x 30 H₂O 6 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wird i. Vak. vorsichtig eingedunstet.

H₂O zugegeben und mit 1N-HCl angesäuert. Durch Ausschütteln mit Et₂O (3x) und Abdampfen (i.Vak.) - nach Trocknen über MgSO₄ - wird (S)-Phenylmilchsäure (S)-14 erhalten. Für die Enantiomerenreinheitsbestimmungen wird das Produkt noch durch Säure-Base-Extraktion gereinigt (1. 1N-NaOH zusetzen 2. mit Et₂O schütteln (3x) 3. Ansäuern (HCl) 4. mit Et₂O extrahieren (3x), Trocknen (MgSO₄), Einengen). Zur Isolierung des Ammonoalkohols wird die salzsaure Phase mit festem KOH alkalisch gestellt und sodann mit Pentan extrahiert (5x). Die vereinigten Pentanphasen werden getrocknet (MgSO₄) und emgenengt.

b) Wenn angegeben, wird die alkalische Phase zusätzlich noch mit Et₂O (3x) extrahiert und das dabei nach Trocknen mit MgSO₄ und nach Einengen erhaltene Produkt sc (MeOH/NEtMe₂=9/1) gereinigt.

(R)-3,3-Dimethyl-1-[(R)-pyrrolidin-2-yl]-2-butanol ((R,R)-12a)

Nach AAV 4a aus 200 mg (0.496 mmol) (R,R)-3a (de > 98%) mit 1.69 g (2,75 mmol) TBAHx30 H₂O. (S)-14. 58 mg (71%). (R,R)-12a Farblose Kristalle, Schmp. 62°C, [α]₅₄₆= + 29.3°, [α]₅₇₈= + 24.7° (c=0.93, CHCl₃), Ausb 60 mg (71%). -C₁₀H₂₁NO (171 3) Ber. C 70 1 H 12.36 N 8.2 Gef. C 70 2 H 12 45 N 8.0 Mol.-Masse 171 (ms) -IR (CCl₄): 3250 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 0.87 (s, 9H, ⁴Bu), 1.16 (ddd, J=10.6/11.6/14.1 Hz, 1H, CH₂COH), 1.33-1.41 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.47 (ddd, J=1.5/3.1/14.1 Hz, 1H, CH₂COH), 1.53-1.64 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.75-1.84 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.87-1.96 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 2.79 (dt, J=11.7/7.6 Hz, 1H, NCH₂), 2.94 (ddd, J=4.4/7.7/11.7 Hz, 1H, NCH₂), 3.31-3.35 (m, 1H, NCH), 3.38 (dd, J=1.5/10.6 Hz, 1H, CHOH), 3.5-4.1 (s, breit, 1H), OH oder NH nicht lokalisiert.

(S)-3,3-Dimethyl-1-[(R)-pyrrolidin-2-yl]-2-butanol ((R,S)-13a)

Nach AAV 4a aus 200 mg (0.496 mmol) (R,S)-4a (de > 98%) mit 1.69 g (2.75 mmol) TBAHx30 H₂O. Farbloser, wachsartiger Feststoff, Schmp. 29-33°C, [α]₅₄₆= + 6°, [α]₅₇₈= + 8° (c=0.75, CHCl₃), Ausb 45 mg (51%) -C₁₀H₂₁NO (171 3) Ber. C 70.1 H 12.36 N 8.2 Gef. C 70.4 H 12.17 N 8.1 Mol.-Masse 171 (ms) -IR (CCl₄): 3250 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 0.89 (s, 9H, ⁴Bu), 1.53 (ddd, J=2.0/4.2/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.64 (ddd, J=4.1/10.7/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.64-1.91 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂), 2.86 (dt, J=10.1/7.3 Hz, 1H, NCH₂), 3.00 (ddd, J=5.4/6.8/10.1 Hz, 1H, NCH₂), 3.50-3.56 (m, 1H, NCH), 3.57 (dd, J=2.0/10.7 Hz, 1H, CHOH), OH oder NH nicht lokalisiert.

(R)-1-Phenyl-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((R,R)-12b)

Nach AAV 4a+b aus 600 mg (1.42 mmol) (R,R)-3b (de > 98%) mit 6 g (9.72 mmol) TBAHx30 H₂O. 6 h (S)-14 174 mg (74%). (R,R)-12b Farblose Kristalle, Schmp. 56°C, [α]₅₄₆= + 40.5°, [α]₅₇₈= + 36.8° (c=0.93, CH₃OH), Ausb 187 mg (69%) -C₁₂H₁₇NO (191 3) Ber. C 75.4 H 8.96 N 7.3 Gef. C 75.6 H 8.97 N 7.1 Mol.-Masse 191 (ms) -IR (CCl₄): 3200 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.39 (dddd, J=4.4/6.7/8.3/12.5 Hz, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.54 (ddd, J=10.6/11.4/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.59-1.66 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.67 (ddd, J=2.2/3.4/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.79-1.85 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.90-1.98 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 2.87 (dt, J=11.7/7.7 Hz, 1H, NCH₂), 3.01 (ddd, J=4.8/8.1/11.7 Hz, 1H, NCH₂), 3.58 (dddd, J=3.4/4.2/8.1/11.4 Hz, 1H, NCH), 3.2-4.5 (s, breit, 1H), 4.88 (dd, J=2.2/10.6 Hz, 1H, CHOH), 7.2-7.39 (m, 5H, Ph), OH oder NH nicht lokalisiert.

(S)-1-Phenyl-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol (R,S)-13b)

Nach AAV 4a+b aus 600 mg (1.42 mmol) (R,S)-4b (de > 98%) mit 6 g (9.72 mmol) TBAHx30 H₂O. Farblose Kristalle, Schmp. 103-104°C, [α]₅₄₆= - 16.5°, [α]₅₇₈= - 12° (c=0.665, CH₃OH), Ausb. 138 mg (51%) -C₁₂H₁₇NO (191.3) Ber. C 75.4 H 8.96 N 7.3 Gef. C 75.6 H 8.78 N 7.2 Mol.-Masse 191 (ms) -IR (CCl₄): 3200 cm⁻¹ -400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.51-1.59 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.60-1.69 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.78-1.88 (m, 4H, CH₂COH, NCH₂CH₂CH₂), 2.92 (ddd, J=5.9/7.7/11.1 Hz, 1H, NCH₂), 2.97 (dt, J=11.6/8.8 Hz, 1H, NCH₂), 3.35 (dq, J=4.4/7.7 Hz, 1H, NCH), 5.04 (dd, J=4.2/6.2 Hz, 1H, CHOH), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), OH und NH nicht lokalisiert.

(S)-1-Phenyl-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,S)-12b)

Nach AAV 4a+b aus 600 mg (1.42 mmol) (S,S)-5b (de > 98%) mit 6 g (9.72 mmol) TBAHx30 H₂O. Farblose Kristalle, Schmp. 56°C, [α]₅₄₆= - 41.1°, [α]₅₇₈= - 36.1° (c=0.76, CH₃OH), Ausb 149 mg (55%) -C₁₂H₁₇NO (191 3) Ber. C 75.4 H 8.96 N 7.3 Gef. C 75.2 H 8.73 N 7.0 Mol.-Masse 191 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,R)-12b beschrieben.

(R)-1-Phenyl-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,R)-13b)

Aus 301 mg (0.71 mmol) (S,R)-6b (de > 98%) mit 3 g (4.86 mmol) TBAH x 30 H₂O. Farblose Kristalle, Schmp. 103-104°C, [α]₅₄₆= + 16.°, [α]₅₇₈= + 11.8° (c=0.58, CH₃OH), Ausb. 73 mg (54%) -C₁₂H₁₇NO (191 3) Ber. C 75.4 H 8.96 N 7.3 Gef. C 75.2 H 9.03 N 7.2 Mol.-Masse 191 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,S)-13b beschrieben.

(R)-1-(4-Chlorphenyl)-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((R,R)-12c)

Nach AAV 4a+b aus 896 mg (1.76 mmol) (R,R)-3c (de > 98%) mit 7.4 g (12.0 mmol) TBAHx30 H₂O

Abweichend davon wurde mit verd. KOH alkalisiert, der Ammonoalkohol fiel dabei in der Wasserphase aus. Farblose Kristalle, Schmp 113°C, $[\alpha]_{546} = +35.3^\circ$, $[\alpha]_{578} = +31.5^\circ$ ($c=0.605$, CH₃OH), Ausb 306 mg (77%). -C₁₂H₁₆ClNO (225.7) Ber. C 63.9 H 7.15 N 6.2 Gef. C 63.8 H 7.08 N 6.3 Mol.-Masse 225 (ms) -IR 3300, 3080 (breit) cm⁻¹-400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.34-1.42 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.46 (ddd, J=10.6/11.4/14.2 Hz, 1H, CH₂COH), 1.57-1.67 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.62 (ddd, J=1.8/3.1/14.2 Hz, 1H, CH₂COH), 1.79-1.85 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.87-1.97 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 2.86 (dt, J=12/7.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.02 (ddd, J=4.2/7.9/12 Hz, 1H, NCH₂), 3.54-3.61 (m, 1H, NCH), 4.85 (dd, J=1.8/10.6 Hz, 1H, CHOH), 7.22-7.32 (m, 2H, C₆H₄), OH und NH nicht lokalisiert.

(S)-1-(4-Chlorphenyl)-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((R,S)-13c)

Nach AAV 4a+b aus 950 mg (2.08 mmol) (R,S)-4c (de > 98%) mit 8.74 g (14.2 mmol) TBAHx30 H₂O Farblose Kristalle, Schmp. 146°C, $[\alpha]_{546} = -13.6^\circ$, $[\alpha]_{578} = -10.2^\circ$ ($c=0.56$, CH₃OH), Ausb. 355 mg (76%) -C₁₂H₁₆ClNO (225.7) Ber. C 63.9 H 7.15 N 6.2 Gef. C 63.9 H 7.15 N 6.2 Mol.-Masse 225 (ms) -IR 3260, 3120 (breit) cm⁻¹-400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.52-1.61 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.63-1.71 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.76-1.89 (m, 4H, CH₂COH, NCH₂CH₂CH₂), 2.89-2.99 (m, 2H, NCH₂), 3.42 (dq, J=4.9/6.4 Hz, 1H, NCH), 5.02 (dd, J=2.9/7.8 Hz, 1H, CHOH), 7.24-7.36 (m, 4H, C₆H₄), OH und NH nicht lokalisiert

(S)-1-(4-Chlorphenyl)-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,S)-12c)

Nach AAV 4a+b aus 570 mg (1.25 mmol) (S,S)-5c (de > 98%) mit 5.3 g (8.6 mmol) TBAHx30 H₂O Farblose Kristalle, Schmp 113°C, $[\alpha]_{546} = -38.1^\circ$, $[\alpha]_{578} = -34.3^\circ$ ($c=0.525$, CH₃OH), Ausb 171 mg (61%) -C₁₂H₁₆ClNO (225.7) Ber. C 63.9 H 7.15 N 6.2 Gef. C 63.9 H 7.11 N 6.1 Mol.-Masse 225 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,R)-12c beschrieben

(R)-1-(4-Chlorphenyl)-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,R)-13c)

Nach AAV 4a+b aus 300 mg (0.66 mmol) (S,R)-6c (de > 98%) mit 2.8 g (4.5 mmol) TBAHx30 H₂O (S)-14 80 mg (73%) (S,R)-13c Farblose Kristalle, Schmp 147°C, $[\alpha]_{546} = +12.3^\circ$, $[\alpha]_{578} = +9.3^\circ$ ($c=0.45$, CH₃OH), Ausb 113 mg (77%) -C₁₂H₁₆ClNO (225.7) Ber. C 63.9 H 7.15 N 6.2 Gef. C 63.7 H 7.14 N 6.2 Mol.-Masse 225 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,S)-13c beschrieben.

(R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((R,R)-12d)

Nach AAV 4a+b aus 900 mg (1.99 mmol) (R,R)-3d (de > 98%) mit 8.4 g (13.6 mmol) TBAHx30 H₂O, Reaktionsdauer 5.5 h Farblose Kristalle, Schmp 60-62°C, $[\alpha]_{546} = +38.1^\circ$, $[\alpha]_{578} = +33.2^\circ$ ($c=0.815$, CH₃OH), Ausb 321 mg (74%) -C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.5 H 8.89 N 6.5 Mol.-Masse 221 (ms) -IR 3300, 3140 (breit) cm⁻¹-400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.33-1.42 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.52 (ddd, J=10.3/11.2/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.59-1.67 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.64 (ddd, J=2.2/3.1/14.3 Hz, 1H, CH₂COH), 1.77-1.86 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.87-1.97 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 2.87 (dt, J=11.7/7.6 Hz, 1H, NCH₂), 3.00 (ddd, J=4.8/8.1/11.7 Hz, 1H, NCH₂), 3.51-3.58 (m, 1H, NCH), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.83 (dd, J=2.2/10.3 Hz, 1H, CHOH), 6.87 (d, J=8.8 Hz, 2H, C₆H₄), 7.30 (d, J=8.8 Hz, 2H, C₆H₄), OH und NH nicht lokalisiert

(S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(R)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((R,S)-13d)

Nach AAV 4 a+b aus 915 mg (2.02 mmol) (R,S)-4d (de > 98%) mit 8.4 g (13.6 mmol) TBAHx30 H₂O (S)-14 238 mg (71%) (R,S)-13d. Farblose Kristalle, Schmp 83-84°C, $[\alpha]_{546} = -15.6^\circ$, $[\alpha]_{578} = -13.3^\circ$ ($c=1.3$, CH₃OH), Ausb 321 mg (72%) -C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.6 H 8.70 N 6.4 Mol.-Masse 221 (ms) -IR 3250, 3140 (breit) cm⁻¹ -400-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): 1.57-1.61 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.64-1.71 (m, 1H, NCH₂CH₂CH₂), 1.79-1.90 (m, 4H, CH₂COH, NCH₂CH₂CH₂), 2.91 (ddd, J=5.7/7.1/12 Hz, 1H, NCH₂), 2.95 (dt, J=12/6.8 Hz, 1H, NCH₂), 3.42 (quint, J=6.2 Hz, 1H, NCH), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.99 (t, J=5.1 Hz, CHOH), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H, C₆H₄), 7.30 (dd, J=8.8 Hz, 2H, C₆H₄), OH und NH nicht lokalisiert

(S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,S)-12d)

Nach AAV 4 a+b aus 800 mg (1.77 mmol) (S,S)-5d (de > 98%) mit 7.4 g (12.0 mmol) TBAHx30 H₂O Farblose Kristalle, Schmp 60-62°C, $[\alpha]_{546} = -38.1^\circ$, $[\alpha]_{578} = -31.2^\circ$ ($c=0.45$, CH₃OH), Ausb 246 mg (63%) -C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.7 H 8.63 N 6.0 Mol.-Masse 191 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,R)-12d beschrieben

(R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-[(S)-2-pyrrolidinyl]ethanol ((S,R)-13d)

Nach AAV 4a+b aus 453 mg (1 mmol) (S,R)-6d (de > 98%) mit 4.2 g (7.8 mmol) TBAHx30 H₂O Farblose Kristalle, Schmp 81-82°C, $[\alpha]_{546} = +13.3^\circ$, $[\alpha]_{578} = +10.7^\circ$ ($c=0.45$, CH₃OH), Ausb 141 mg (65%) -C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.6 H 8.65 N 6.3 Gef. C 70.8 H 8.59 N 6.1 Mol.-Masse 191 (ms) -IR und 400 MHz-¹H-NMR (CDCl₃) wie bei (R,S)-13d beschrieben

Enantiomerenreinheit von (S)-14

Die Derivatisierung von (S)-14 mit (S)-1-Naphthylethylamin und die Produktanalyse mit HPLC erfolgte nach dem in Lit²⁵ angegebenen Verfahren. Die eingesetzte Menge an (S)-14 betrug jeweils 29 mg (0.175 mmol) Die Proben stammten aus der Hydrolyse von:

a) (R,R)-3b b) (R,S)-4d c) (S,R)-6c.

Die Ergebnisse der HPLC-Analyse sind in Tab. 7 zusammengestellt

Danksagung Wir danken Herrn Prof. F. Eiden für die großzügige Förderung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie den Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- 1 a) Wang, Y-F, Izawa, T, Kobayashi, S.; Ohno, M. *J Am Chem Soc* **1982**, *104*, 6465 b) Hahn, H, Heitsch, H., Rathmann, R ; Zimmermann, Gesine, Bormann, C , Zähler, H ; König, W.A *Liebigs Ann Chem* **1987**, 803
- 2 Southon, I W ; Buckingham, J "Dictionary of Alkaloids" Chapman and Hall, London, New York 1989
- 3 Eisstetten, K, Kley, H -P (Byk Gulden), Ger Offen. 2852088 (1979), C A **1979**, *91*, 91498 m
- 4 Brossi, A , Besendorf, H , Pirik, L.A , Rheiner, A.. "Isoquinoline Analgetics". In Analgetics, Medicinal Chemistry (G DeStevens, ed), Bd. 5, S. 281, Academic Press, London 1965
- 5 Bongini, A., Cardillo, G , Orena, M ; Porzi, G., Sandri, S *Chem Lett* **1988**, 87.
- 6 Ito, S., Hirama, M. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1229
- 7 a) Jäger, V ; Buß, V *Liebigs Ann Chem* **1980**, 101 b) Jäger, V , Buß, V ; Schwab, W. *Liebigs Ann Chem* **1980**, 122 c) Jäger, V ; Schohe, R *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2199 d) Wade, P A., Price, D.T *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 1185
- 8 Mulzer, J *Nachr Chem Tech Lab* **1984**, *32*, 882 Liguori, A ; Ottana, R., Romeo, G., Sindona, G, Uccella, N *Chem Ber* **1989**, *122*, 2019. Wovkulich , P M ; Uskokovic, M.R. *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 3956 Cicchi, St., Goti, A , Brandi, A , Guarna, A., De Sarlo, F *Tetrahedron Lett* **1990**, *31*, 3351. Tufariello, J J. *Acc Chem Res* **1979**, *12*, 396
- 9 a) Yamamoto, Y , Komatsu, T ; Maruyama, K *Chem Commun* **1985**, 814. b) Narasaka, K , Ukaji, Y , Yamazaki, S *Bull Chem Soc Jpn* **1986**, *59*, 525
- 10 Tramontini, M *Synthesis* **1982**, 605. Barluenga, J , Olano, B ; Fustero, S *J Org Chem* **1985**, *50*, 4052 Pilli, R A , Russowsky, D , Dias, L C *J Chem Soc Perkin Trans I* **1990**, 1213
- 11 Schöpf, C , Dummer, G , Wüst, W , Rausch, R *Liebigs Ann Chem* **1959**, 626, 134 Roessler, F , Ganzinger, D , Johnse, S ; Schöpf, E ; Hesse, M. *Helv Chim Acta* **1978**, *61*, 1200
- 12 Kober R , Papadopoulos, K , Miltz, W., Enders, D , Steglich, W *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693 Shono T , Matsumura, Y , Tsubata, K ; Uchida, K. *J Org Chem* **1986**, *51*, 2590 Irie, K , Aoe, K., Tanaka, T , Saito, S *Chem Commun* **1985**, 633 Renaud, P , Seebach, D. *Helv Chim Acta* **1986**, *69*, 1704 Sinclair, P.J , Zhai, D., Reibenspies, J , Williams, R M *J Am Chem Soc* **1986**, *108*, 1103
- 13 Wanner, K Th , Praszak, I *Arch Pharm (Weinheim)* **1990**, 323, 335
- 14 Wanner, K Th ; Höfner, G *Arch Pharm (Weinheim)* im Druck
- 15 Wanner, K Th., Kärtner, A *Arch Pharm (Weinheim)* **1987**, 320, 1253
- 16 Benassi, R , Folli, U ; Schenetti, L , Taddei F *Adv Heterocycl Chem* **1987**, *41*, 75.
- 17 Für einen Übersichtsartikel zur Chelat- und Nicht-Chelat-Kontrolle bei α - und β -Alkoxy-carbonyl-Verbindungen siehe Reetz, M T *Angew Chem* **1984**, *96*, 542
- 18 Für Chelat-kontrollierte Reaktionen bei 1,4-Dicarbonylverbindungen siehe Kunz, T , Reißig, H U , Janowitz, A *Chem Ber* **1989**, *122*, 2165
- 19 Larcheveque, M ; Lalande, J *Chem Commun* **1985**, 83.
- 20 Boone, J R ; Ashby, E.C. *Top Stereochem* **1979**, *11*, 53
- 21 Yamamoto, Y , Maruyama, K *J Am Chem Soc* **1985**, *107*, 6411
- 22 Für die Anwendung dieser Begriffe auf eine intramolekulare doppelte Stereodifferenzierung siehe 9 a)
- 23 Zum selben Ergebnis für das Racemat von **12b** kamen unabhängig von uns Tirel, P-J , Vaultier, M , Carrie, R *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 1947
- 24 Als Erklärung für die ¹H-NMR-Daten einer zu **13b** analogen Piperidinverbindung Hootele, C , Halin, F , Thomas, S , Tourwe, D *Tetrahedron* **1989**, *41*, 5563
- 25 Wanner, K Th , Höfner, G *Arch Pharm (Weinheim)* **1989**, 322, 99.
- 26 Wanner, K Th , Höfner, G. *Arch Pharm (Weinheim)* **1989**, 322, 93
- 27 Hisao, N , Koji, N , Tamio, V , Naokazu, S *Bull Chem Soc Jpn* **1975**, *48*, 553