

6. Synthese der 2-Pyrrolidin-Derivate

Die zur Darstellung der Allylamine benötigten N-Benzyl- oder N-Methyl-geschützten chiralen 2-Formylpyrrolidine können aus (*L*)-Prolin **1** oder (*L*)-(4*R*)-Hydroxyprolin **10** generiert werden.

6.1 N-Benzylprolinal (**5**)

Ausgehend von (*L*)-Prolin **1** wird das Prolinal **5** in vier Syntheseschritten dargestellt, dabei wird nur der Methylester **4** isoliert, die anderen Verbindungen können *in situ* weiterverarbeitet werden.

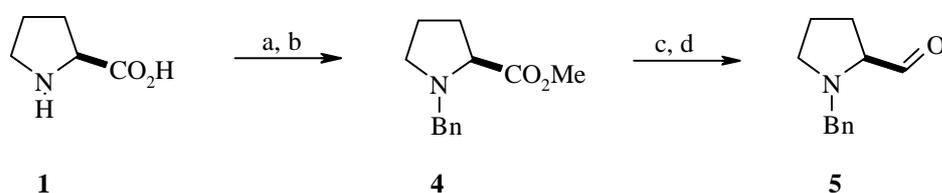


Abb. 6-1 Synthese des Prolinals **5**

(a) SOCl_2 , MeOH, 65°C , 6h; (b) BnCHO, NaCNBH₃, MeOH, pH=5.5, RT, 3 Tage, 70%;
 (c) 2.5 Äquiv DIBAH, Et₂O, RT, 2h, 95%; (d) DMSO, (COCl)₂, NEt₃, CH₂Cl₂, 80%

Die Veresterung des (*L*)-Prolins **1** mit Thionylchlorid in MeOH verläuft intermediär über ein hochreaktives Säurechlorid, wobei die gasförmigen Reaktionsprodukte SO₂ und HCl entweichen und damit das Gleichgewicht zugunsten des Methylesters **2** verlagern.¹ Die O-Methylierung liefert deshalb annähernd quantitativen Umsatz.

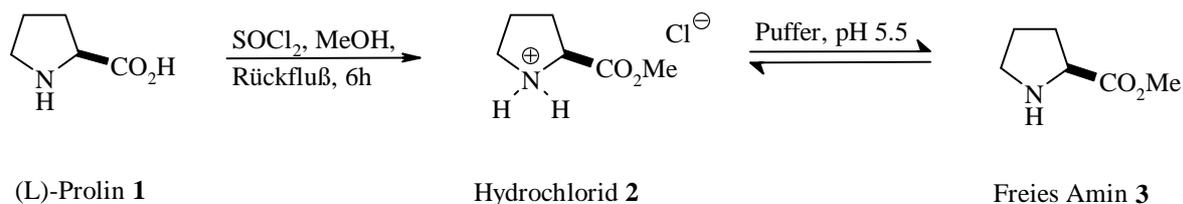


Abb. 6-2 Vesterung mit Thionylchlorid

Das Hydrochlorid des Prolinmethylesters **2** ist ein zähflüssiges Öl und wird ohne weitere Reinigung der *N*-Benzylieerung durch reduktive Aminierung von Benzaldehyd zugeführt (Abb. 6-1, b). Wichtig ist dabei Natriumcyanoborhydrid (NaCNBH₃) als mildes Reduktionsmittel einzusetzen und, in Abwandlung der Originalvorschrift², die

¹ L.F. Tietze und T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 135

² L.F. Tietze und T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 85; S.H. Pine, B.L. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1970**, 36, 829

Reaktionslösung mittels Imidazol/Methanol-Gemisch auf pH 5.5 einzustellen. Durch die Zugabe von NaCNBH_3 besitzt das Solvens bei der Reaktion pH 7.5 trotz Imidazol/Imidazolium-Puffer. NaCNBH_3 ist im Vergleich mit NaBH_4 in seiner Hydrid-Donor Aktivität und damit auch in seiner Basizität wesentlich gemindert und kann deshalb problemlos in dem sauren, methanolischen Medium eingesetzt werden. Der Methylester **4** wird mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) zum entsprechenden Alkohol reduziert und anschließend unter milden Bedingungen nach Swern¹ zum Aldehyd oxidiert. Durch den Wechsel des Lösungsmittels, von Dichlormethan zu Diethylether wird das bei der Swern-Oxidation in großen Mengen entstehende Ammoniumchlorid ausgefällt und anschließend durch Filtration zügig entfernt. Da das saure Ammoniumchlorid die anschließende Wittig-Olefinierung verhindert muß diese Reinigung sorgfältig durchgeführt werden.

¹ T.T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857; A.W. Konradi, S.J. Kamp, S.F. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1316; L.F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 98

6.1.1 Nebenreaktionen bei der reduktiven Aminierung mit NaBH_4

Bei Experimenten zur reduktiven Aminierung des Prolinmethylesters **3** mit Natriumborhydrid (NaBH_4) und Benzaldehyd konnte der Bicyclus **9** isoliert werden, dessen Entstehen folgendermaßen zu erklären ist: Das Stereozentrum des Iminiumions **8** ist durch die doppelte Aktivierung in α -Position zu dem Methylester und dem quartären Stickstoff stark acidifiziert. Durch Deprotonierung und Reprotonierung in schwach basischem NaBH_4 -Medium ($\text{pH} \geq 7$) besteht einerseits die Gefahr der Racemisierung (**8'**), andererseits kann durch zweimalige Addition von Benzaldehyd auch die in **Abb. 6-3** gezeigte Cyclisierung zum Bicyclus **9** ablaufen.

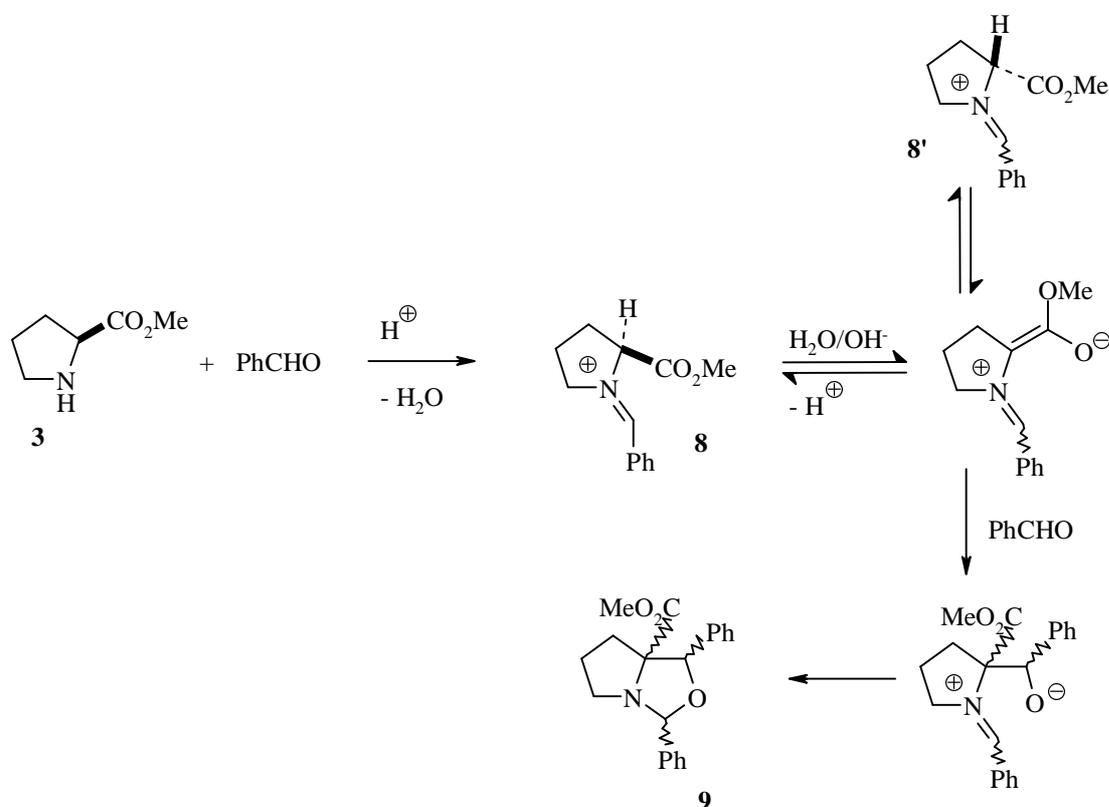


Abb. 6-3 Nebenreaktionen bei $\text{pH} \geq 7$ durch Einsatz von NaBH_4

Das ^1H -NMR-Spektrum des Bicyclus **9** zeigt zwei charakteristische Signale für die acetalischen Protonen H-2 (5.7 ppm) und H-4 (5.3 ppm).

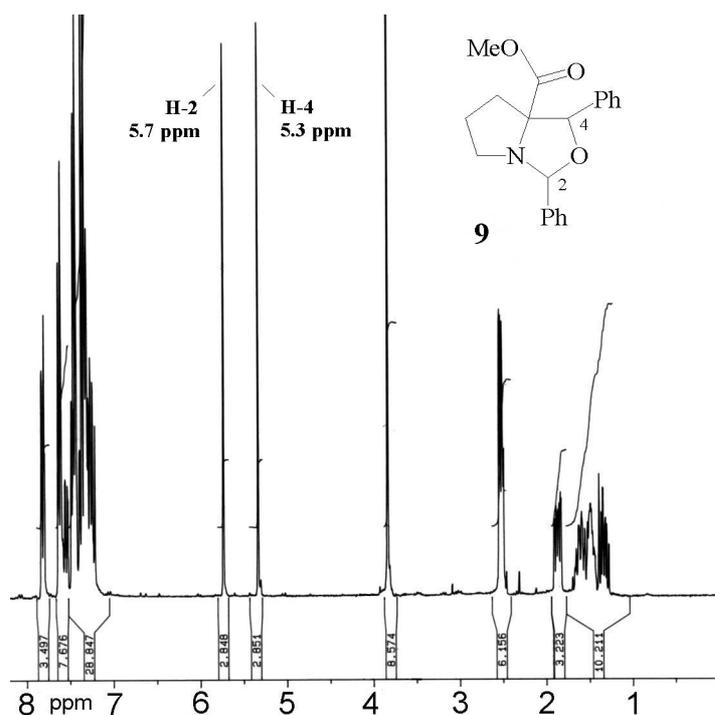


Abb. 6-4 ^1H -NMR-Spektrum des Aza-Bicyclus **9**

Die mit Natriumborhydrid auftretenden Nebenreaktionen können durch den Einsatz eines milderen Reduktionsmittels (Natriumcyanoborhydrid) und Modifikation der Bedingungen (pH = 5.5 bei Reaktionsbeginn, siehe **Kap. 6.1**) vollständig verhindert werden.

6.1.2 Darstellung des Mosher-Derivates **29**

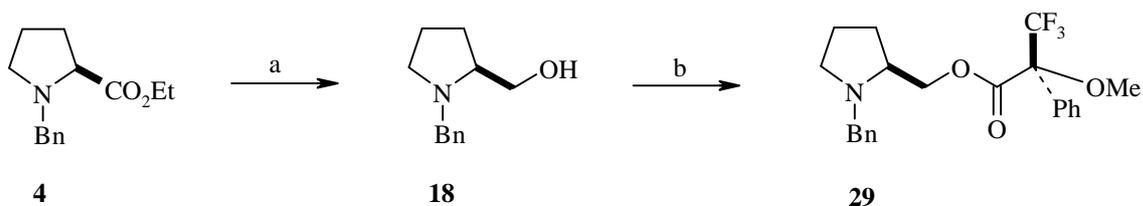


Abb. 6-5 Synthese des Mosher-Derivates **29**

(a) 2 äquiv. LAH, Et_2O , 0°C , 3h; (b) (-)-MPTA-Cl, 25°C , 24h, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2

Wie im vorhergehenden Kapitel **6.1** bereits erwähnt, ist bei der *N*-Benzylierung von (*L*)-Prolinmethylester **3** eine Racemisierung des intermediären Iminiums **8** möglich (**Abb. 6-3**). Eine Überprüfung der Enantiomerenreinheit von Prolinol **18** ist durch dessen Veresterung mit dem Mosher-Säurechlorid (-)-MPTA-Cl möglich. Bei Vorhandensein eines zu Alkohol **18** enantiomeren Moleküls müsste sich nach der Veresterung zum Mosher Derivat **29** ein weiterer Signalsatz in den NMR-Spektren des Reaktionsansatzes finden lassen. Die Darstellung des

Mosher-Säurechlorids erfolgt nach Literatur¹ mit SOCl_2 aus der freien Säure. Um den vollständigen Umsatz der beiden möglichen Prolinol-Isomeren bei der Veresterung zu erreichen, muß die Reaktionsdauer bei mindestens 24h liegen. Der mit NaCNBH_3 bei pH 5.5 benzylierte Methylester **4** zeigt nach der LAH-Reduktion zu Alkohol **18** und anschließender Veresterung zum Mosherester (**29**) in den gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren einen einfachen Signalsatz.

¹ D.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543; siehe J. Mohr, *Dissertation*, Freie Universität Berlin **1992**, 126

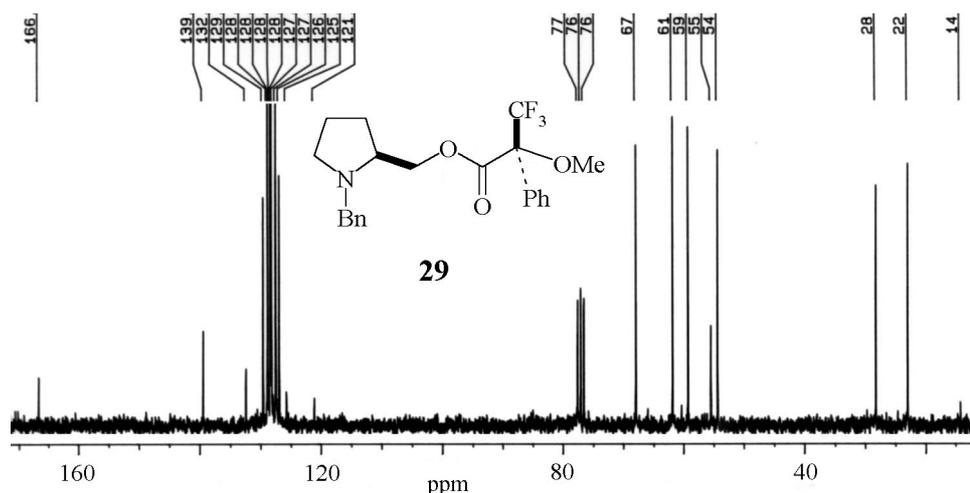


Abb. 6-6 ^{13}C -NMR-Spektrum von Mosherester **29**

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren und die analytische HPLC des Mosher-Esters **20** lassen nur ein einziges Isomer erkennen. Die reduktive Aminierung zum N-Benzylamin **4** verläuft also ohne Racemisierung.

6.2 N-Methylprolinal (**7**)

Das N-Methylpyrrolidinal **7** läßt sich in vier Schritten aus Prolin **1** gewinnen.

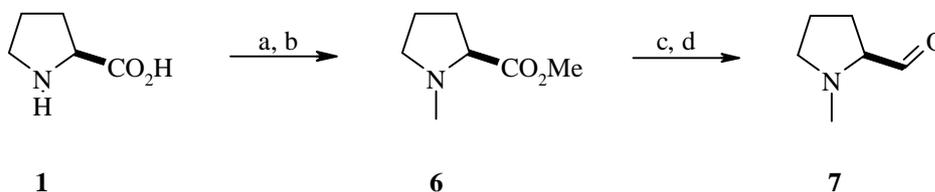


Abb. 6-7 Synthese des Aldehyds **7**

(a) HCHO , HCO_2H , H_2O , 80°C , 5h., 80%; (b) SOCl_2 , MeOH , Rückfluß, 6h, 100%;
(c) 2.5 Äquiv DIBAL, Et_2O , RT, 2h, 95%; (d) DMSO , $(\text{COCl})_2$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 80%

Zur Einführung des N-Methyl-Substituenten wird die reduktive Alkylierung nach Eschweiler-Clarke genutzt.¹ Da die als Reduktionsmittel fungierende Ameisensäure für ein saures, wäßriges Milieu sorgt, muß die Methylierung vor der Veresterung der Carboxylgruppe durchgeführt werden. Das feuchte Methylierungsprodukt wird durch azeotrope Destillation mit Toluol getrocknet und anschließend mit Methanol und Thionylchlorid verestert (**6**). Die

¹ L.F. Tietze und T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1991, 83

zweistufige Reduktionssequenz (DIBAH-Reduktion, Swern-Reaktion) des Methylesters **6** zum Prolinal **7** verläuft ohne Zwischenreinigung in guter Ausbeute (76%).

6.3 Synthese der epimeren Ester (**12**) und (**13**) aus 4-Hydroxyprolin (**10**)

(2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin **10** wird, wie bereits in **6.2** beschrieben, nach Eschweiler-Clarke mit Formaldehyd an der Aminogruppe methyliert. Die Carbonsäure kann anschließend mit Methanol und Acetylchlorid verestert werden. Das Acetylchlorid wirkt dabei einerseits durch die Reaktion mit Wasserresten als Trockenmittel, andererseits als HCl-Lieferant bei der sauren Veresterung. Die säulenchromatographische Reinigung führt zu den diastereomeren Ester **12** und **13**.

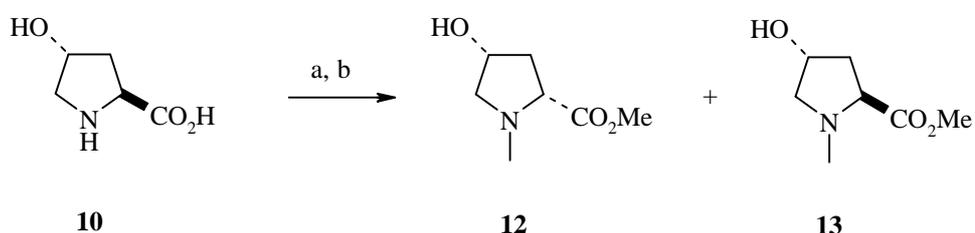


Abb. 6-8 Synthese der epimeren Methylester **12** und **13**

(a) HCHO, HCO₂H, H₂O, 80°C, 6h; (b) Acetylchlorid, MeOH, 65°C, 6h, 70%

Das *syn*-Isomere **12** entsteht vermutlich bei der *N*-Methylierung nach Eschweiler-Clarke durch Epimerisierung, welche in dem sauren, wässrigen Milieu stattfinden kann. Denkbar ist eine Deprotonierung-Reprotonierungsreaktion der intermediären Ammoniumspecies **11**.



Abb. 6-9 Epimerisierung

In den ¹³C-NMR-Spektren der Reaktionslösung der diastereomeren Methylester **12** und **13** ist der doppelte Satz aller Signale deutlich zu erkennen.

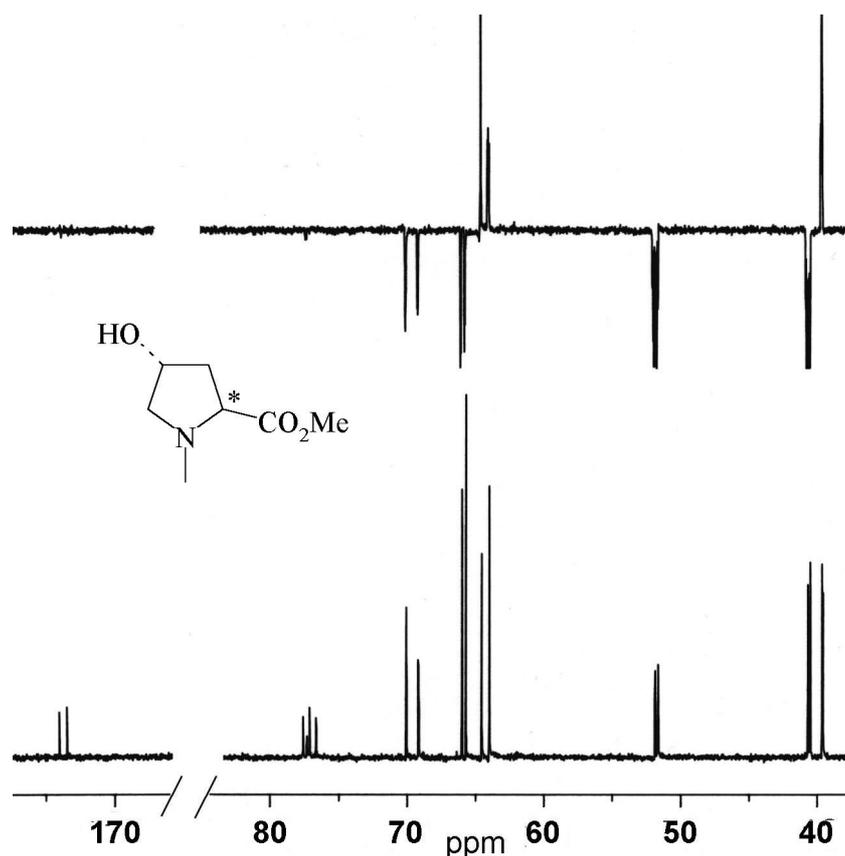


Abb. 6-10 ^{13}C -NMR- und DEPT-Spektrum der Reaktionslösung der diastereomeren Methylester **11** und **12**

Die diastereomeren Methylester **12** und **13** können mittels HPLC getrennt werden. Die folgenden Syntheseschritte werden jeweils mit beiden isomerenreinen Verbindungen durchgeführt.

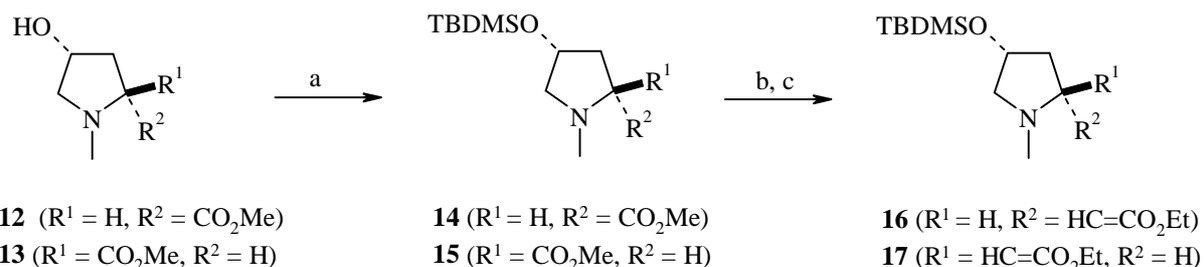


Abb. 6-11 (a) TBDMSCl, Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 90%, HPLC; (b) 1 Äquiv. DIBAH, Et_2O , -78°C , 5h; (c) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, Et_2O , RT, 5h, 74%

Die Hydroxylgruppe der Methylester (**12**, **13**) wird als Silylether¹ geschützt (**14**, **15**).

Die bei diesen Verbindungen zuerst angewendete Methode², den Aldehyd **5** mit einem Äquivalent DIBAH bei tiefen Temperaturen *in situ* zu generieren, führt bei den untersuchten

¹ E. Corey, A. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190

² E. Winterfeld, *Synthesis* **1975**, 617; G.E. Keck, M.B. Andrus, D.R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 417

Prolinderivaten ($R^4 = H, OH$; $R = Me, Bn, BOC$) generell nur zu ca.50% Ausbeute und zu Gemischen mit dem entsprechenden Alkohol **18**.

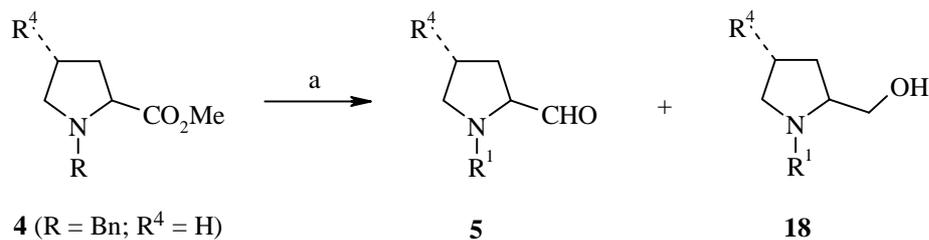


Abb. 6-12 Reduktion der Methyl ester mit DIBAH. (a) THF, 1 Moläquiv. DIBAH, -78°C, 8h

Durch kurze Reaktionszeiten wird fast ausschließlich der Aldehyd **5** erhalten, dafür läßt sich der Umsatz dann aber nicht über 50% steigern. Um diese Probleme zu vermeiden wird alternativ eine in den Kapiteln **6.1** und **6.2** bereits beschriebene zweistufige Sequenz durchgeführt: Durch Reduktion des Methyl esters mit DIBAH zum entsprechenden Alkohol und anschließende Swern-Oxidation¹ zum Aldehyd wird, über beide Stufen gerechnet, eine Ausbeute von 75% erreicht.

¹ Review: T.T. Tidwell, *Synthesis* **1990**, 857; A.W. Konradi, S.J. Kamp, S.F. Pederson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1316; L.F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1991**, 98