

# Substitutionen und Additionen an (*R*)-2-*tert*-Butyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester

Gerhard Stucky<sup>1)</sup> und Dieter Seebach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstraße 16, CH-8092 Zürich, Schweiz

Eingegangen am 30. Juni 1989

**Key Words:** EPC syntheses / Stereogenic centers, self-regeneration of /  $\Delta^4$ -1,3-Oxazoline, derivatives / Electrochemistry, oxidative decarboxylation (Hofer-Moest)

Enantiomerenreine  $\Delta^4$ -1,3-Oxazoline (1–5) mit einer *tert*-Butyl-Gruppe in 2-Stellung werden über einen elektrochemischen Schlüsselschritt im 100-g-Maßstab aus Serin oder Threonin hergestellt; sie enthalten gegenüber Elektrophilen (1–3) oder Nucleophilen (4, 5) hochreaktive Doppelbindungen, so daß Formylierungen, Acylierungen ( $\rightarrow$  21, 22) oder konjugierte Additionen ( $\rightarrow$  11, 13) an C-5 durchgeführt werden können. Eine Art *ortho*-Metallierung (neben der Carbamoyl-Gruppe) an C-4 erlaubt es, auch in dieser Position Substituenten einzuführen ( $\rightarrow$  4, 10). Schließlich reagiert das Dienolat aus 5 mit Aldehyden in der exocyclischen Position ( $\rightarrow$  18). In so hergestellten Oxazolinen kann die tri- oder tetrasubstituierte Doppelbindung stereoselektiv hydriert werden ( $\rightarrow$  14, 19, 24, 26). In den meisten Fällen dirigiert die *tert*-Butyl-Gruppe in 2-Stellung des Heterocyclus den Angriff von Reaktionspartnern auf die andere Seite des Fünfringes. Eine retrosynthetische Analyse zeigt auf, welche Bindungen der ursprünglich eingesetzten Aminosäuren Serin und Threonin durch die hier beschriebenen Reaktionen letztlich betroffen sind.

## A) Zielsetzung und Herstellung der Edukte

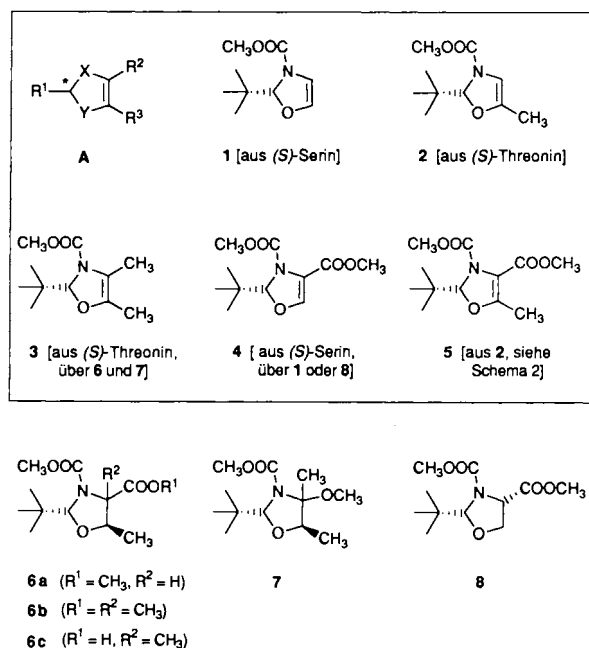
Im Rahmen unserer Arbeiten über die Selbstregeneration stereogener Zentren<sup>2)</sup> stellten wir auch ungesättigte Heterocyclus vom Typ A (X, Y = NR, O, S, SO, SO<sub>2</sub>) aus den Aminosäuren Serin, Cystein und Threonin her. In diesen Heterocyclus ist das ursprüngliche Chiralitätszentrum der Aminosäuren nicht mehr vorhanden, sie sind aber chiral aufgrund eines Acetal-Zentrums (R<sup>1</sup>\*CHXY) und enantiomerenrein aufgrund der gewählten Synthese aus den entsprechenden Aminosäuren<sup>3)</sup>. Als besonders interessant erschienen uns die Oxazoline 1–3 mit der sperrigen *tert*-Butyl-Gruppe am Acetal-Zentrum und einer Doppelbindung mit Enoether- und zugleich Methoxycarbonyl-Enamin-Struktur, sowie die Ester 4 und 5, in denen die Doppelbindung des Heterocyclus zusätzlich mit einer Carbonyl-Gruppe konjugiert ist. Wir hofften, daß die zu erwartenden vielfältigen Reaktionen durch die *tert*-Butyl-Gruppe sterisch gelenkt würden. Durch die Verfügbarkeit der entsprechenden Aminosäuren wären auch die Enantiomeren der in Schema 1 gezeigten Oxazoline und daraus erhaltener Produkte zugänglich.

Voraussetzung für eine breit angelegte Studie war der Zugang zu diesen Heterocyclus in präparativ ergiebigem Maßstab. Der Schlüsselschritt für die Umwandlung von Serin in das an der Doppelbindung unsubstituierte Oxazolin 1 ist

## Substitution and Addition Reactions of Methyl (*R*)-2-*tert*-Butyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazoline-3-carboxylates

Enantiomerically pure  $\Delta^4$ -1,3-oxazolines (1–5) bearing a *tert*-butyl group in the position 2 are prepared on a 100-g scale from serine or threonine using an electrochemical key step. They contain highly reactive double bonds, amenable to stereoselective electrophilic (1–3) or nucleophilic attack (4, 5). Thus, Vilsmeier and Friedel-Crafts-type reactions ( $\rightarrow$  21, 22) and Michael additions ( $\rightarrow$  11, 13) occur at C-5. Furthermore, substituents may be introduced in position 4 (next to the carbamate group) by lithiation and reaction with electrophiles (products 4, 10). Finally, dienolate 16 (from 5) reacts with aldehydes at the exocyclic position ( $\rightarrow$  18). Hydrogenations of the tri- or tetrasubstituted double bonds in the oxazolines thus obtained are highly stereoselective ( $\rightarrow$  14, 19, 24, 26). In most cases, the 2-*tert*-butyl substituent directs reactions to the opposite face of the five-membered ring. The overall transformations achieved are discussed with regard to the bonds of serine and threonine.

Schema 1. Die Ausgangsprodukte



eine oxidative elektrochemische Decarboxylierung; es gelingt, 1 in einer Gesamtausbeute von ca. 50% aus Serin in Mengen von 50–100 g herzustellen. Ausführliche Vor-

schriften für die einzelnen Reaktionsstufen haben wir vor kurzem veröffentlicht<sup>4)</sup>; die Sequenz ist mehr oder weniger genau übertragbar auf die Überführung<sup>4)</sup> von Threonin in das Methyl-Derivat **2**. Die Verbindung **3** mit tetrasubstituierter Doppelbindung erhielten wir durch Methylierung<sup>5)</sup> des Oxazolidins **6a** (einem Zwischenprodukt<sup>4)</sup> auf dem Weg zu **2** zum pentasubstituierten Heterocyclus **6b**, Verseifung ( $\rightarrow$  **6c**), anodische Decarboxylierung in Methanol ( $\rightarrow$  **7**) und Eliminierung von Methanol (Einzelheiten siehe Experimenteller Teil). Zu den Estern **4** und **5** kamen wir auf einem ungeschickt anmutenden Weg durch Methoxycarbonylierung der Heterocyclus **1** und **2** (s. Schema 2), also durch „Wiedereinführung“ der vorher abgespaltenen Carboxyl-Gruppe, oder durch die noch nicht optimierte Behandlung von **8**, einem Vorläufer der Verbindung **1**, mit NBS/DBU<sup>6)</sup>.

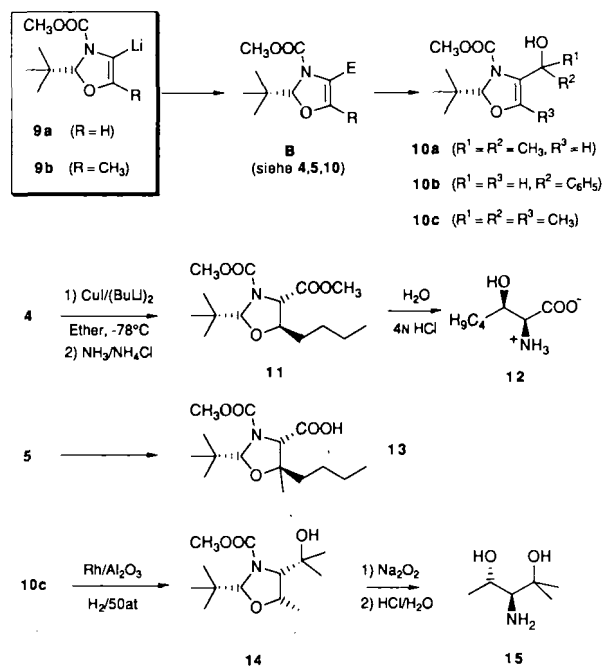
Nachdem wir in einer Kurzmitteilung<sup>7)</sup> schon einige Reaktionen, vor allem des einfachsten Heterocyclus **1** publiziert haben, werden nun in dieser und der nachfolgenden Arbeit<sup>8)</sup> die Ergebnisse in allen Einzelheiten beschrieben.

### B) Einführung von Substituenten an C-4 der Oxazoline **1** und **2** – eine Art *ortho*-Metallierung

Da es sich herausstellte, daß der direkte Angriff von Elektrophilen an der Doppelbindung des Oxazolins **1** am C-Atom neben dem Sauerstoff erfolgt (s. Abschnitt C), versuchten wir, Substituenten in der 4-Stellung über einen Lithierungs-Schritt einzuführen. Die *ortho*-Metallierung an geeignet substituierten Aromaten gehört heute zu den Standardreaktionen der organischen Synthese<sup>9)</sup>, es wurden aber in letzter Zeit immer mehr Beispiele für analoge Reaktionen an nichtaromatischen, meist Stickstoff-haltigen Systemen bekannt<sup>10)</sup>, Ergebnisse, die letztlich aus den Bemühungen zur Umpolung der Reaktivität von Aminen resultierten<sup>11,12)</sup>. In der Tat lassen sich beide Oxazoline **1** und **2** mit *tert*-Butyllithium (*t*BuLi) bzw. Lithiumdiisopropylamid (LDA) zu den Li-Derivaten **9** metallieren (Schema 2); die eigentlich erwartete Deprotonierung des Methyloxazolins **2** an der CH<sub>3</sub>-Gruppe (Bildung eines Allyl-Anion-Derivates!) fand nicht statt<sup>13)</sup>. Aus den Ausbeuten der Umsetzungen mit Carbonyl-Verbindungen zu Produkten von Typ **B** (**4**, **5**, **10a–c**) kann man schließen, daß die Metallierung zu 60–75% erfolgt. Mit den so erhaltenen tri- und tetrasubstituierten Oxazolinen konnte die Doppelbindung einem ersten Stereoselektivitätstest unterworfen werden: an die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester-Gruppe von **4** und **5** wurde Dibutylcuprat addiert ( $\rightarrow$  **11** bzw. **13**), und die persubstituierte Doppelbindung von **10c** wurde katalytisch hydriert ( $\rightarrow$  **14**). In allen drei Fällen entstehen jeweils zwei neue stereogene Zentren mit so hoher Selektivität, daß NMR-spektroskopisch<sup>14)</sup> im Rohprodukt kein zweites Diastereomeres nachweisbar ist. Die in den Formelbildern gezeigte Konfiguration der Produkte geht aus den Kopplungskonstanten ( $J_{cis-4,5} > J_{trans-4,5}$ ) und aus NOE-Effekten im NMR-Spektrum hervor. Sowohl Cuprat-Addition<sup>15)</sup>, wie Enolat-Protonierung<sup>5)</sup>, wie auch Wasserstoff-Übertragung<sup>16)</sup> verlaufen nach dem NMR-Kriterium vollständig stereoselektiv, und zwar unter Annäherung des Reaktionspartners von der der *tert*-Butyl-Gruppe abgewandten Seite. Die beiden Oxazolidine **11** und **14** wurden

hydrolysiert ( $\rightarrow$  **12** bzw. **15**), wobei im ersten Fall ein laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum *unlike* konfiguriertes  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxycarbonsäure-Derivat entstand (vgl. Threonin<sup>17)</sup>).

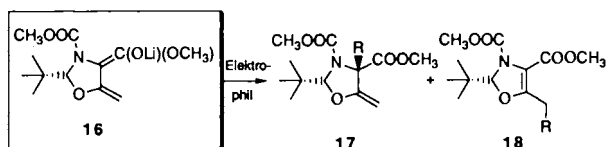
Schema 2. Metallierung der Heterocyclus **1** und **2** an C-4 mit Folgereaktionen



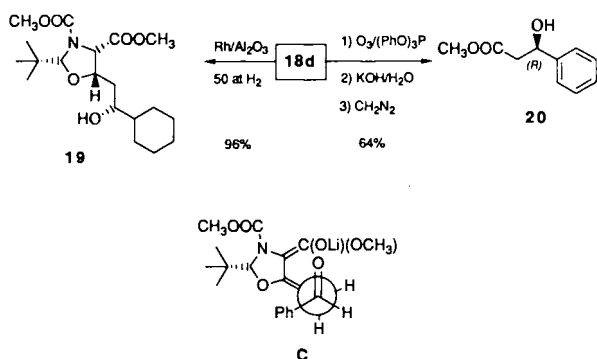
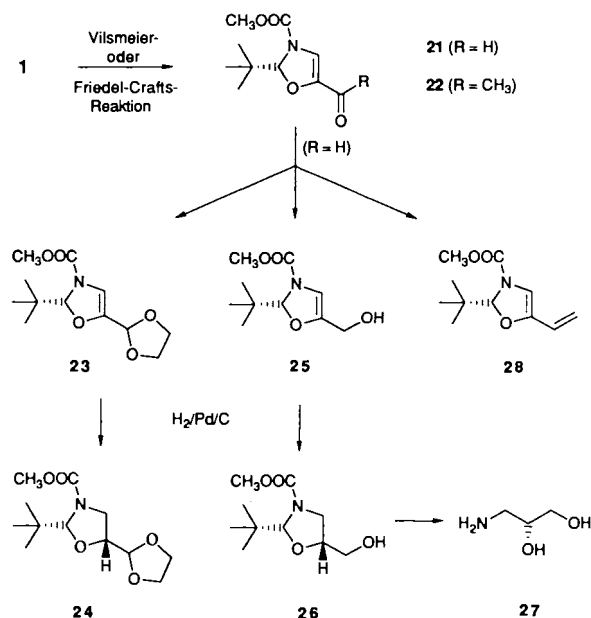
Der vom Threonin abgeleitete Heterocyclus **5**, der das Strukturelement von  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxy-*cis*-crotonsäure enthält, wurde mit LDA zu einem Dienolat **16** deprotoniert, das mit verschiedenen Elektrophilen entweder bevorzugt an der Ringposition 4 ( $\rightarrow$  **17**) oder am exocyclischen C-Atom ( $\rightarrow$  **18**) reagiert<sup>18)</sup>, siehe Schema 3. Die Addition an Aldehyde verläuft diastereoselektiv, obwohl das neue stereogene Zentrum weit entfernt vom „induzierenden“ Acetal-C-Atom entsteht. Zum Konfigurationsbeweis wurde **18d** zum bekannten<sup>19)</sup> 3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (**20**) abgebaut, dessen Chiralitätssinn (*R*) mit der Anordnung **C** bei einer kinetisch kontrollierten Vereinigung der trigonalen Zentren vereinbar wäre<sup>20)</sup>. Die Konfiguration der  $\alpha$ -Produkte **17** wurde nicht bewiesen, sie ist in Analogie zum bekannten Verlauf von Reaktionen anderer Enolate von heterocyclischen Carbonsäureestern<sup>2b,5)</sup> angegeben. Hydrierung des Benzaldehyd-Adduktes **18d** liefert laut 90-MHz-NMR-Spektrum des Rohproduktes ein einziges Stereoisomeres **19**, unter Hydrierung auch des Benzol-Ringes.

### C) Angriff von Elektrophilen an C-5 des Oxazolins **1** – eine elektrophile Substitution

Durch Umsetzung von **1** mit Reagentien, die üblicherweise für die elektrophile aromatische Substitution Verwendung finden, z. B. Acylierungs-Mittel nach Vilsmeier oder Friedel-Crafts, kann das H-Atom an C-5 durch eine Formyl- bzw. Acetyl-Gruppe ersetzt werden ( $\rightarrow$  **21** bzw. **22** in Schema 4), ohne daß unter den elektrophilen Bedingungen Racemisierung auftritt<sup>21,22)</sup>. Der in besserer Ausbeute entstehende

Schema 3. Reaktionen des Dienolates **16** mit Elektrophilen

$\frac{17}{18}$	a	b	c	d
R	D	CH <sub>3</sub>	CH(OH)CH <sub>3</sub>	CH(OH)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Verh.	1 : 2	5 : 1	<1 : 50	<1 : 50
Ges.-Ausb.	86%	96%	10%	68%
Diastereoesel.	>98%	>98%	75%	83%

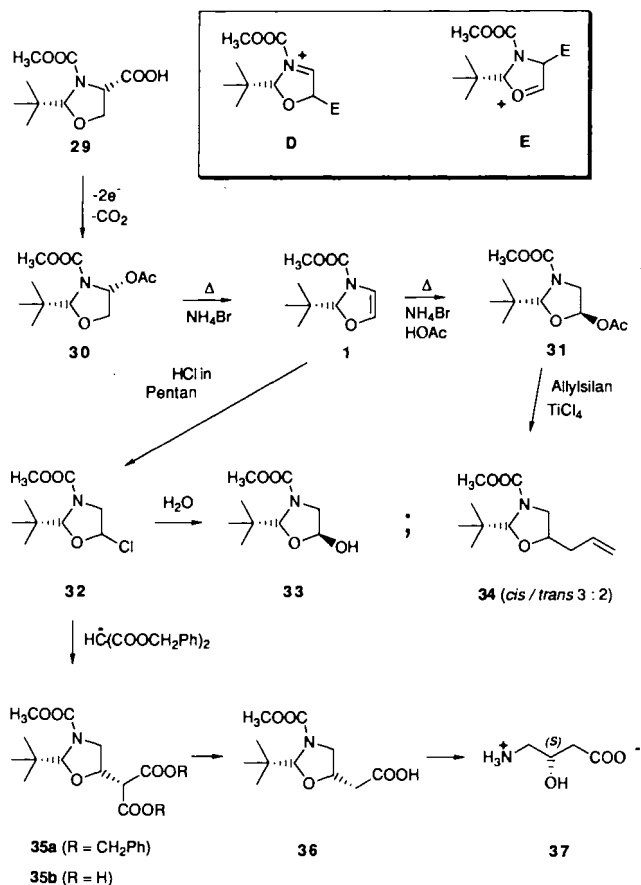
Schema 4. Elektrophile Substitution an C-5 des Heterocyclus **1**

Aldehyd **21** (ein Derivat von  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -hydroxy-acrolein) wurde weiter umgesetzt<sup>23)</sup> und zum Strukturbeweis durch Carbonyl-Reduktion ( $\rightarrow$  **25**), Doppelbindungs-Hydrierung ( $\rightarrow$  **26**) und Hydrolyse in das bekannte (*R*)-Aminodiol **27** übergeführt<sup>24)</sup>. Durch Acetalisierung<sup>25)</sup> des Aldehyds und katalytische Hydrierung erhält man das Derivat **24** von (*R*)-3-Amino-2-hydroxypropanal und durch Wittig-Olefinie-

rung das Dien **28**, dessen Einsatz für Diels-Alder-Reaktionen in der nachfolgenden Arbeit beschrieben wird<sup>8)</sup>. Die Hydrierungen der Oxazoline **23** und **25** verlaufen 12:1 bzw. 6:1 bevorzugt unter Bildung der *cis*-substituierten Heterocyclen (laut <sup>1</sup>H-NMR-Analyse des Rohproduktes).

#### D) Oxazolidine mit Abgangsgruppe an C-5 – die nucleophile Substitution

Die Bildung der Produkte **21** und **22** unter Bedingungen der elektrophilen aromatischen Substitution spricht dafür, daß das *N*-Methoxycarbonyliminium-Ion **D** stabiler ist als das isomere Oxonium-Ion **E** (Schema 5). Über das selbe Kation **D** dürften auch die Hofer-Moest-Elektrolyse<sup>26)</sup> (**29**  $\rightarrow$  **30**) und die anschließende HOAc-Eliminierung (**30**  $\rightarrow$  **1**) bei der Herstellung<sup>4)</sup> des Oxazolins **1** verlaufen<sup>27,28)</sup>. Entfernt man bei dem zuletzt genannten Schritt jedoch die entstehende Essigsäure nicht aus dem Reaktionsgemisch (azeotrope Destillation mit Toluol), so bildet sich die isomere 5-Acetoxy-Verbindung **31**, die man durch Erhitzen des Oxazolins **1** mit Essigsäure/NH<sub>4</sub>Br in ca. 40prozent. Ausbeute „absichtlich“ herstellen kann; **31** fällt dabei als ein 6:1-Gemisch von *trans*- und *cis*-Isomer an, das bei der Umsetzung mit Allylsilan<sup>29)</sup>/TiCl<sub>4</sub> in einer nicht stereoselektiven Substitution den in 5-Stellung allylierten Heterocyclus **34** ergibt<sup>30)</sup>. Auch die Addition von Chlorwasserstoff an **1** in Pentan liefert in über 90prozent. Ausbeute ein diastereomeren-

Schema 5. HX-Additionen an den Heterocyclus **1** und anschließende Substitutionen

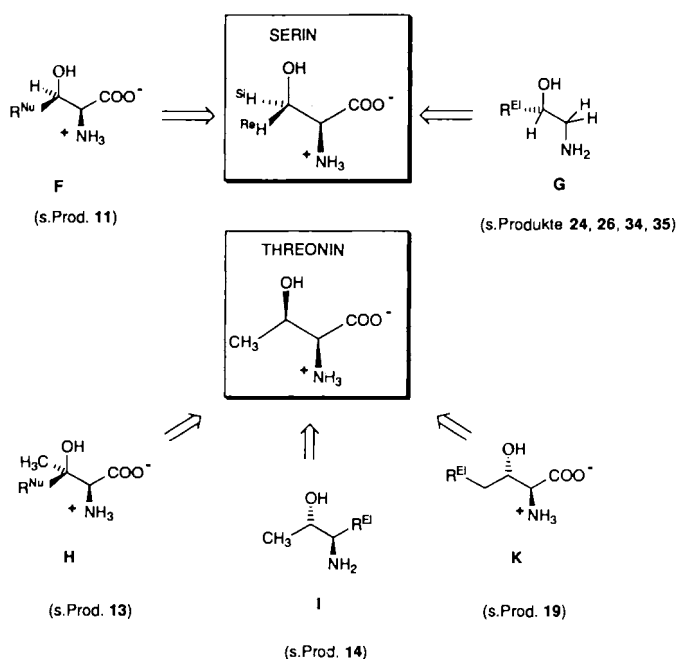
reines Chloroxazolidin **32**. Während wir die Konfiguration dieser nur in Lösung stabilen Verbindung nicht bestimmen konnten, sind wir uns ihrer Konstitution aufgrund folgender Tatsachen sicher: a) auf Kieselgel geht **32** in das überraschend stabile *trans*-konfigurierte (9:1) cyclische Halbacetal-Derivat **33** über, das durch NMR-Vergleich mit dem 4-Hydroxy-Isomeren<sup>31)</sup> als 5-Hydroxyoxazolidin identifiziert wurde; b) Umsetzung von **32** mit dem Natrium-Salz von Malonsäure-dibenzylester in Ether ( $\rightarrow$  **35a**), Verseifung und Decarboxylierung ( $\rightarrow$  **35b** $\rightarrow$  **36**) sowie Hydrolyse ergibt (*S*-GABOB (**37**); c) Auch die HCl-Addition an den Heterocyclus **2** führt unter gleichen Bedingungen zum – äußerst instabilen! – 5-Chlor-Derivat ( $5\text{-CH}_3$  als Singulett im  $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ).

Da wir – außer bei den C,C-Verknüpfungen ( $\rightarrow$  **21**, **22**, **34**) – nicht wissen, ob die isolierten Produkte sich unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle bilden und ob die Substitutionen nach einem  $\text{S}_{\text{N}}1$ - oder  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus verlaufen, ist eine Diskussion der Mechanismen unmöglich. Die Erfahrungen, die wir mit den hier und in der folgenden Arbeit<sup>8)</sup> beschriebenen Ergebnissen erworben haben, lassen jedoch vermuten, daß sich die in 5-Stellung Hetero-substituierten Oxazolidine über das weniger stabile Kation **E** bilden und vielleicht die thermodynamisch stabileren Produkte im Vergleich zu den 4-substituierten Derivaten sind.

### E) Diskussion der synthetischen Transformationen – was ist aus Serin und Threonin geworden?

Vergleicht man die unter C,C-Verknüpfung gebildeten Produkte in Schema 2–5 mit den synthetischen Vorläufern der Oxazoline (**1**–**5**), dem Serin und Threonin, so stellt man fest, daß die in Schema 6 dargestellten Umwandlungen ste-

Schema 6. Substitutionen an und neben den stereogenen Zentren von Serin und Threonin



reoselektiv durchgeführt worden sind;  $\text{R}^{\text{Nu}}$  und  $\text{R}^{\text{El}}$  bedeuten dabei Gruppen, die in Form eines nucleophilen bzw. elektrophilen Reagens eingeführt wurden. So leitet sich Verbindung **11** vom Serin dadurch ab, daß  $\text{H}^{\text{Re}}$  in der 3-Stellung der Aminosäure durch Butyl ersetzt ist, siehe F, die Produkte **24**, **26**, **34** und **35** dadurch, daß eine Decarboxylierung und eine Substitution von  $\text{H}^{\text{Si}}$  stattgefunden hat, siehe G. Andererseits ist bei den stereoselektiven Transformationen ausgehend von Threonin das Wasserstoff-Atom an C-3 unter Inversion durch eine als Nucleophil eingebrachte Gruppe ersetzt worden (**H**, Produkt **13**), das Produkt **14** resultiert aus einer decarboxylierenden elektrophilen Substitution unter Retention der Konfiguration und gleichzeitiger Inversion des Carbinol-Zentrums, und beim Produkt **19** erkennen wir eine Substitution an der nicht aktivierten Methyl-Gruppe des Threonins, wobei wiederum an C-3 eine Konfigurationsumkehr stattgefunden hat.

Die retrosynthetische Analyse belegt die Vielseitigkeit der Oxazoline **1**–**5** als Zwischenprodukte für die Synthese enantiomerenreiner Verbindungen. Cycloadditionen<sup>8)</sup> und entsprechende Umwandlungen von Cystein<sup>32)</sup> vergrößern die Anwendungsbreite.

### Experimenteller Teil

Abkürzungen: HV (Hochvakuum), Lsg. (Lösung), Lsgm. (Lösungsmittel), org. (organisch), RV (Rotationsverdampfer). – Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparatur mit 50 C-Bereich-Anschütz-Thermometern. – Dünnschichtchromatogramme: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck); Entwicklung durch UV und a) Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 60 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 940 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und nachfolgendes Erhitzen oder b) durch Tauchen in eine Lsg. aus 9.20 ml Anisaldehyd, 3.75 ml Essigsäure, 12.5 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und 338 ml EtOH (technisch) und nachfolgendes Erhitzen. Für „Flash“-Chromatographie: Kieselgel 60 (Fluka) der Korngröße 0.040–0.063 mm. Die Laufmittelgemische (Pentan/Ether) sind in Klammern angegeben. Im folgenden wird für „Flash“-Chromatographie der Einfachheit halber die Bezeichnung Säulenchromatographie verwendet. – Optische Drehwerte  $[\alpha]_{\text{D}}$ : Perkin-Elmer-Polarimeter 241 in 1-dm-Zellen bei Raumtemperatur. –  $^1\text{H-NMR-Spektren}$ : mit Varian EM 390 (90 MHz), oder Bruker WM 300 (300 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten bezüglich TMS ( $\delta = 0$ ), die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz, angegeben. Alle Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in  $\text{CDCl}_3$  als Lösungsmittel aufgenommen. –  $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$ : Varian CFT-20 (20 MHz) oder wenn angegeben, Varian XL-100 (25 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten bezüglich TMS ( $\delta = 0$ ) angegeben. – Massenspektren (MS): Hitachi-Elmer RMU-6M. Angabe von  $m/z$ , in Klammern Intensität in % bezüglich des intensivsten Signals. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 297 in  $\text{CHCl}_3$ . – Elementaranalysen zur Ermittlung des Gehalts an C, H und N wurden im Mikrolaboratorium der ETH Zürich durchgeführt. – Elektrolyse: Ein Potentiostat-Galvanostat (Amel, Modell 552) wurde zur Elektrolyse verwendet. Die Elektrolysen wurden galvanostatisch durchgeführt. Als Anode wurde eine rotierende Pt-Scheibe benutzt, als Kathode ein Pt-Gitter. Eine ungeteilte Elektrolysezelle mit Kühlmantel wurde benutzt. Die Temp. der Kühlliquidität (Frigomix 1496, B. Braun) betrug +10 bis  $-20^\circ\text{C}$ , um das Reaktionsgemisch zwischen +10 und  $+20^\circ\text{C}$  zu halten. Die rotierende Elektrode (2000 bis 3000  $\text{min}^{-1}$ ) sorgte für eine ge-

nügende Durchmischung. Um die Kondensation von Wasser aus der Luft zu vermeiden, wurde die Elektrolyse unter  $N_2$  durchgeführt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV):** Eine Lsg. von 1.28 g (5.0 mmol) **5** in 20 ml THF wurde auf  $-78^\circ C$  abgekühlt und mit einer  $-78^\circ C$  kalten Lsg. von 5.5 mmol LDA in 20 ml THF versetzt. Man ließ 2 h bei dieser Temp., kühlte anschließend auf  $-100^\circ C$  ab, und versetzte die Reaktionslg. mit 6.0 mmol Elektrophil. Nach wenigen min wurde mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die wäßrige Phase 3  $\times$  mit Ether ausgeschüttelt, anschließend die gemeinsamen org. Phasen mit ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Einengen im RV erhielt man das Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie (Ether/Pentan) gereinigt wurde.

**(2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-3-methoxycarbonyl-4,5-dimethyl-1,3-oxazolin-4-carbonsäure (6c):** Eine Lsg. von 3.66 g (14 mmol) **6a** in 50 ml THF wurde auf  $-78^\circ C$  gekühlt, und langsam mit 15 mmol LDA in 20 ml THF versetzt. Man ließ 1 h bei dieser Temp. und spritzte anschließend 2.81 ml (45 mmol) Methyljodid zur Reaktionslg. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wurde die Lsg. mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg. hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die org. Phase 1  $\times$  mit  $H_2O$  und 1  $\times$  mit ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Einengen im RV und Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] erhielt man 2.41 g (63%) reines **6b**. Zur Verseifung wurde dieses in 30 ml MeOH gelöst und auf  $0^\circ C$  gekühlt. Man versetzte mit 15 ml einer wäßrigen 1 M  $KOH$ -Lsg. und erhitze anschließend während 18 h zum Rückfluß. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, wusch 1  $\times$  mit Ether, brachte die wäßrige Phase mit konz.  $H_3PO_4$  auf pH = 1 und extrahierte 5  $\times$  mit Ether. Nach Trocknen mit  $MgSO_4$  und Einengen im RV resultierten 1.91 g (52%) reines **6c** als farblose Kristalle. — Schmp.  $106.2-107.8^\circ C$ . —  $[\alpha]_D = +2.5$  ( $c = 0.88$  in EtOH). —  $^1H$ -NMR (300 MHz):  $\delta = 0.98$  [s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ], 1.29 (d,  $J = 6.2$ , 3H, 5- $CH_3$ ), 1.47 (s, 3H, 4- $CH_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.6–4.8 (m, 1H, 5-H), 5.10 (s, 1H, 2-H).

**(2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-methoxy-4,5-dimethyl-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (7):** Eine Lsg. von 1.60 g (6.16 mmol) **6c** und 0.5 ml  $Et_3N$  in 50 ml MeOH wurde bei einem konstanten Strom von 100 mA/cm<sup>2</sup> so lange elektrolysiert, bis 2.2 eq F/mol verbraucht waren. Die Badtemp. betrug dabei  $10^\circ C$ . Anschließend wurde die Lsg. eingengt, der Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen und 2  $\times$  mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. und 1  $\times$  mit ges.  $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Die org. Phase wurde mit  $MgSO_4$  getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 1.05 g (70%) rohes **7**, das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe (Eliminierung von MeOH) eingesetzt wurde.

**(2*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4,5-dimethyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (3):** Eine Lsg. von 1.05 g (4.28 mmol) **7** und 1.00 g  $NH_4Br$  in 60 ml Toluol wurde 13 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, verdünnte mit 100 ml Ether, wusch die org. Phase 2  $\times$  mit  $H_2O$  und 1  $\times$  mit ges.  $NaCl$ -Lsg. Nach Trocknen mit  $MgSO_4$  und Einengen im RV resultierten 0.88 g rohes **3**. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt chromatographiert [Ether/Pentan (1:9)]. Man erhielt 0.71 g (77%) reines **3** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D = +268$  ( $c = 1.2$  in Hexan). — IR ( $CHCl_3$ ):  $\tilde{\nu} = 2960$   $cm^{-1}$ , 2920, 2870, 1700, 1480, 1445, 1395, 1360, 1350, 1320, 1080, 1000, 875. —  $^1H$ -NMR (90 MHz):  $\delta = 0.9$  (s, 9H, *t*Bu), 1.77 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 5.5 (s, 1H, 2-H). —  $^{13}C$ -NMR:  $\delta = 10.03$ , 10.76, 23.94, 37.31, 52.20, 97.48, 111.54, 138.92, 156.00. — MS:  $m/z$  (%) = 156 (100), 112 (48), 70 (23), 59 (16), 57 (13), 55 (12), 43 (20), 42 (16), 41 (18), 29 (10).

$C_{11}H_{19}NO_3$  (213.2) Ber. C 61.95 H 8.98 N 6.57  
Gef. C 61.56 H 8.93 N 6.33

**(*R*)-2-(*tert*-Butyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (4):** Eine Lsg. von 0.93 g (5.0 mmol) **1** in 20 ml THF wurde bei  $-78^\circ C$  mit 5.5 mmol (3.64 ml einer 1.5 M Lsg. in Hexan) *t*BuLi versetzt und bei dieser Temp. 1 h gelassen. Während 10 min wurden 0.57 ml (7.5 mmol) Chlorameisensäure-methylester zugetropft. Man ließ auf Raumtemp. kommen, hydrolysierte mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg., wusch mit ges.  $NaCl$ -Lsg. und trocknete mit  $MgSO_4$ . Nach Abdampfen des Lsgm. resultierten 1.15 g öliges Rohprodukt. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] erhielt man 0.50 g (42%) reines **4** als farblose Kristalle. — Schmp.  $70.8-71.6^\circ C$ . —  $[\alpha]_D = +65.4$  ( $c = 1.08$  in  $CHCl_3$ ). — IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3100$   $cm^{-1}$ , 2970, 2910, 2870, 2740, 2220, 1700, 1630, 1485, 1445, 1310, 1165, 1115. —  $^1H$ -NMR (90 MHz):  $\delta = 0.91$  (s, 9H, *t*Bu), 3.77 (s, 6H, 2  $\times$   $CO_2CH_3$ ), 5.79 (s, 1H, 2-H), 7.05 (s, 1H, 5-H). —  $^{13}C$ -NMR:  $\delta = 24.83$ , 38.62, 52.82, 54.73, 104.82, 118.78, 147.79, 158.29, 162.17. — MS:  $m/z$  (%) = 243 (6), 185 (16), 143 (7), 142 (100), 96 (11), 59 (15), 57 (8), 42 (14), 29 (10).

**(*R*)-2-(*tert*-Butyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (4) aus **8**:** Eine Lsg. von 2.45 g (10 mmol) **8** und 1.77 g (10 mmol) NBS in 40 ml  $CCl_4$  wurde während 1 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, filtrierte ab und dampfte das Lsgm. im RV ab. Das Rohprodukt wurde in 50 ml Toluol aufgenommen und mit 1.48 g (10 mmol) DBU versetzt. Man erhitze erneut 1 h zum Rückfluß, ließ auf Raumtemp. abkühlen, wusch mit  $H_2O$  und ges.  $NaCl$ -Lsg. und trocknete mit  $MgSO_4$ . Nach Einengen im RV und Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] resultierten 0.49 g (20%) reines **4** als farblose Kristalle. Analytische Daten siehe oben.

**(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (5):** Zu einer  $-78^\circ C$  kalten Lsg. von 5.84 g (29.3 mmol) **2** in 60 ml THF tropfte man langsam eine vorgekühlte Lsg. von 32.0 mmol LDA in 60 ml THF. Man ließ 4 h bei dieser Temp. und versetzte anschließend die gelbe Reaktionslg. mit 4.61 ml (60 mmol) Chlorameisensäure-methylester. Man ließ weitere 4 h bei  $-75^\circ C$  rühren, hydrolysierte mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg., wusch zuerst die wäßrige Phase 3  $\times$  mit Ether und dann die gemeinsamen org. Phasen mit ges.  $NaCl$ -Lsg. Nach Trocknen mit  $MgSO_4$  und Eindampfen der Lsg. im RV resultierte rohes **5**, das durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:3)] gereinigt wurde. Man erhielt 0.99 g (17%) unumgesetztes Edukt **2** und 5.14 g (68%) reines **5** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D = +70.2$  ( $c = 0.86$  in  $CHCl_3$ ). — IR ( $CHCl_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3020$   $cm^{-1}$ , 2960, 2900, 2870, 1710, 1660, 1480, 1440, 1400, 1350, 1245, 1195, 1175, 1090, 990. —  $^1H$ -NMR (300 MHz):  $\delta = 0.92$  (s, 9H, *t*Bu), 2.19 (s, 3H, 5- $CH_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 5.63 (s, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 257 (7), 200 (24), 156 (100), 110 (18), 68 (17), 59 (15), 43 (15), 41 (12).

$C_{12}H_{19}NO_5$  (257.2) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44  
Gef. C 55.86 H 7.68 N 5.36

**(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (10a):** Eine Lsg. von 1.39 g (7.5 mmol) **1** in 30 ml THF wurde auf  $-78^\circ C$  gekühlt, und mit 6.92 ml einer 1.5 M Lsg. *t*BuLi in Hexan versetzt. Man rührte die anfänglich gelbe und dann rote Lsg. bei dieser Temp. während 1 h. Anschließend versetzte man mit 2.00 ml Aceton, hydrolysierte nach 3 min mit ges.  $NH_4Cl$ -Lsg., wusch mit ges.  $NaCl$ -Lsg. und trocknete mit  $MgSO_4$ . Nach Einengen der Lsg. im RV und Säulenchromatographie [Ether/Pentan (3:7)] resultierten 0.36 g (20%) reines **10a** als farblose Kristalle. Diese konnten aus Ether/Pentan umkristallisiert werden. — Schmp.  $81.8-82.8^\circ C$ . —  $[\alpha]_D = +236.1$  ( $c = 1.06$  in  $CHCl_3$ ). — IR ( $CHCl_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3200-3600$   $cm^{-1}$ , 2980, 2910, 2870, 1690, 1650, 1480, 1450, 1400, 1365, 1350, 1335, 1150, 1100, 1065, 980, 950. —  $^1H$ -NMR (300 MHz):  $\delta = 0.90$  (s, 9H, *t*Bu), 1.44 und 1.45 (2 s, 6H, 2  $\times$   $CH_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 5.65 (s, 1H, 2-H),

5.86 (s, 1H, OH), 6.27 (s, 1H, 5-H). — MS:  $m/z$  (%) = 186 (18), 112 (11), 110 (100), 84 (9), 59 (14), 57 (10), 43 (10), 41 (19), 29 (11).  
 $C_{12}H_{21}NO_4$  (243.3) Ber. C 59.24 H 8.70 N 5.76

Gef. C 58.92 H 8.52 N 5.64

(2*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**10b**): Eine Lsg. von 500 mg (2.7 mmol) **1** in 10 ml THF wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam mit 3 mmol *t*BuLi versetzt. Man ließ 1 h bei dieser Temp., kühlte anschließend auf  $-100^\circ\text{C}$  ab und fügte 0.35 ml (3.5 mmol) Benzaldehyd hinzu. Nach 5 min wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. hydrolysiert, die Ether-Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Einengen im RV resultierte rohes **10b** mit einer Diastereoselektivität von 3:2. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (die Diastereoisomeren konnten nicht getrennt werden) resultierten 480 mg (61%) **10b** als farbloses Öl. —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta$  = 0.90 (s, 9H, *t*Bu), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.30 (br. s, 1H), 5.50 (br. s, 1H), 5.60 (m, 2H), 7.15–7.60 (m, 5H, Aromat); zweites Diastereoisomer:  $\delta$  = 0.8 (s, 9H, *t*Bu).

(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**10c**): Bei  $-78^\circ\text{C}$  wurden zu 0.99 g (5 mmol) **2** in 20 ml THF 5.5 mmol LDA getropft, und die Mischung wurde 2 h gerührt. Zur zitronengelben Lsg. wurden anschließend 1.5 ml Aceton gegeben. Nach 15 min wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. hydrolysiert. Die org. Phase wurde je 3  $\times$  mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen, die gemeinsamen wäßrigen Phasen 3  $\times$  mit Ether extrahiert und anschließend die gemeinsamen org. Phasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lsgm. im RV und Trocknen im HV resultierte rohes **10c**, das durch Säulenchromatographie gereinigt wurde. Es resultierten 0.18 g unumgesetztes Edukt und 0.81 g (77%) **10c** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D^{25} = +195$  ( $c = 1.2$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3600\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ , 2960, 2880, 1665, 1500, 1390, 1370, 1355, 1335, 1155, 915. —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta$  = 0.90 (s, 9H, *t*Bu), 1.45 (s, 3H, 4-C- $\text{CH}_3$ ), 1.55 (s, 3H, 4-C- $\text{CH}_3$ ), 2.00 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.43 (s, 1H, 2-H), 5.70 (s, 1H, OH). — MS:  $m/z$  (%) = 257 (3), 200 (11), 126 (11), 124 (100), 59 (12), 57 (11), 43 (30), 41 (21).

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Butyl-2-(*tert*-butyl)-1,3-oxazolidin-3,4-dicarbon-säure-dimethylester (**11**): Eine Suspension von 535 mg (2.94 mmol)  $\text{Cu}(\text{I})$  in 10 ml Ether wurde auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt, und mit 3.92 ml einer 1.5 M Lsg. *n*BuLi in Hexan (5.88 mmol) versetzt. Die schwarze Lsg. wurde 10 min gerührt und anschließend auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Durch einen Teflon®-Schlauch wurde eine  $-78^\circ\text{C}$  kalte Lsg. von 192 mg (0.80 mmol) **4** in 5 ml Ether zugetropft. Nach 1.5 h bei dieser Temp. wurde die Reaktionslg. mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg./konz.  $\text{NH}_3$  (1:1) hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die org. Phase 2  $\times$  mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg./konz.  $\text{NH}_3$  (1:1) und 2  $\times$  mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Die gemeinsamen wäßrigen Phasen wurden 2  $\times$  mit Ether extrahiert, und die gemeinsame org. Phase wurde mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Einengen im RV erhielt man 240 mg rohes, diastereoisomerenreines **11**, das zur weiteren Reinigung säulenchromatographisch gereinigt wurde [Ether/Pentan (1:3)]. Es resultierten 208 mg (87%) reines **11** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D^{25} = +12.7$  ( $c = 1$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3020\text{ cm}^{-1}$ , 2960, 2940, 2875, 1760, 1710, 1485, 1445, 1400, 1375, 1310, 1195, 1180, 1030, 1010, 980. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta$  = 0.85–1.69 (m, 9H, *n*Bu), 0.94 (s, 9H, *t*Bu), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.23–4.25 (m, 1H, 4-H), 4.37–4.43 (m, 1H, 5-H), 5.10 (s, 1H, 2-H); NOE-Messung: Einstrahlung auf Signal bei  $\delta = 0.94$  (*t*Bu) ergibt Intensitätssteigerung des Signals bei  $\delta = 4.4$  (5-H). — MS:  $m/z$  (%) = 255 (12), 244 (100), 184 (14), 156 (34), 141 (19), 114 (13), 81 (27), 59 (19), 57 (16), 55 (13), 42 (13), 41 (30), 29 (21), 15 (12).

$C_{15}H_{27}NO_5$  (301.2) Ber. C 59.78 H 9.03 N 4.65

Gef. C 59.60 H 8.81 N 4.51

(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-hydroxyönanssäure (**12**): Eine Lsg. von 132 mg (0.44 mmol) **11** in 10 ml 4 N HCl wurde 3 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen und wusch die Reaktionslösung 1  $\times$  mit Ether. Anschließend wurde die wäßrige Phase im RV eingengt. Das erhaltene Aminosäurehydrochlorid wurde in 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und an einer Ionenaustauscher-Säule (ca.  $7.0 \times 1.5$  cm, Dowex 50 W  $\times$  8) adsorbiert. Nach dem Neutralwaschen des Harzes mit destilliertem  $\text{H}_2\text{O}$  wurde die freie Aminosäure mit 1.3 N  $\text{NH}_3$ -Lsg. eluiert und die Lsg. im RV zur Trockne eingengt. Nach längerem Trocknen im HV resultierten 48.5 mg (68%) reines **12** als weißes Pulver. — Schmp.  $208\text{--}212^\circ\text{C}$ . —  $[\alpha]_D^{25} = +7.95$  ( $c = 0.9$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ). — Dünnschichtchromatogramm [Methanol/Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$  (50:200:50)] auf Chiral-Plate® zeigt nur einen Fleck. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 0.79\text{--}1.56$  [m, 9H,  $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3$ ], 3.55 (d,  $J = 4.53$ , 1H, 2-H), 3.96–4.02 (m, 1H, 3-H).

(2*R*,4*S*,5*R*)-5-Butyl-2-(*tert*-butyl)-3-methoxycarbonyl-5-methyl-1,3-oxazolidin-4-carbonsäure (**13**): Analog der Vorschrift für **11** wurden 0.78 g (3 mmol) **5** umgesetzt. Zur Verseifung des Methylesters wurde das Rohprodukt in 10 ml MeOH gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Es wurden 5 ml einer 0.8 M KOH-Lsg. zugegeben und zuerst 24 h bei Raumtemp. und anschließend 8 h bei  $60^\circ\text{C}$  gerührt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, wusch die wäßrige Phase 1  $\times$  mit Ether, säuerte diese dann mit konz.  $\text{H}_3\text{PO}_4$  auf  $\text{pH} = 1$  an und extrahierte 5  $\times$  mit Ether. Die gemeinsamen org. Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 0.66 g **13**, die nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan/Essigsäure (8:90:2)] aus Hexan/Ether umkristallisiert wurden. Man erhielt 0.59 g (65%) reines **13** als farblose Kristalle. — Schmp.  $78.8\text{--}79.6^\circ\text{C}$ . —  $[\alpha]_D^{25} = +60.5$  ( $c = 1$  in EtOH). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3020\text{ cm}^{-1}$ , 2960, 2940, 2870, 1715, 1480, 1445, 1400, 1365, 1335, 1195, 1080, 990. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 0.88\text{--}1.55$  (m, 9H, *n*Bu), 0.98 (s, 9H, *t*Bu), 1.36 (s, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (s, 1H, 4-H), 4.98 (s, 1H, 2-H), 8.2–9.8 (br., 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ). — MS:  $m/z$  (%) = 244 (100), 226 (32), 198 (13), 170 (20), 142 (12), 141 (33), 123 (16), 95 (58), 59 (17), 57 (25), 55 (24), 43 (21), 42 (16), 41 (43), 29 (26).

$C_{15}H_{27}NO_5$  (301.2) Ber. C 59.78 H 9.03 N 4.65

Gef. C 59.70 H 8.90 N 4.49

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-5-methyl-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**14**): Eine Lsg. von 560 mg (2.15 mmol) **10c** in 50 ml Essigester wurde in einem Autoklav bei 50 atm mit 320 mg Rhodium auf aktiviertem Aluminiumoxid während 24 h hydriert. Anschließend wurde durch Celite filtriert und das Lsgm. im RV abgedampft. Es resultierten 528 mg rohes **14** als viskoses, beinahe farbloses Öl. Zur Reinigung wurde das Produkt chromatographiert [Ether/Pentan (1:3)]. Man erhielt 485 mg (86%) reines **14** als viskoses farbloses Öl. —  $[\alpha]_D^{25} = +36$  ( $c = 0.9$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3600\text{--}3300\text{ cm}^{-1}$ , 2960, 2875, 1695, 1445, 1330, 1275, 1125, 1055, 985. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 1.04$  (s, 9H, *t*Bu), 1.33 (s, 3H, 4-C- $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H, 4-C- $\text{CH}_3$ ), 1.62 (d,  $J = 6.7$ , 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.80 (d,  $J = 5.6$ , 1H, 4-H), 3.9 (dq,  $J_1 = 5.6$ ,  $J_2 = 6.7$ , 1H, 5-H), 4.77 (s, 1H, 2-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 15.53$ , 27.01, 28.11, 29.45, 36.14, 52.50, 68.69, 73.10, 76.37, 95.99, 158.0. — MS:  $m/z$  (%) = 258 (1) [ $\text{M}^+$ : 259], 202 (60), 200 (22), 158 (39), 156 (37), 130 (21), 124 (21), 116 (29), 115 (100), 100 (41), 84 (17), 70 (23), 69 (21), 59 (87), 57 (33), 56 (30), 55 (24), 43 (52), 42 (24), 41 (64), 31 (18), 29 (28).

$C_{13}H_{25}NO_4$  (259.3) Ber. C 60.21 H 9.72 N 5.40

Gef. C 59.93 H 9.49 N 5.96

(3*S*,4*S*)-3-Amino-2-methyl-2,4-pentandiol (**15**): Zu einer siedenden Lsg. von 144 mg (0.55 mmol) **14** in 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden langsam und in kleinen Portionen 43 mg (0.56 mmol)  $\text{Na}_2\text{O}_2$  zugegeben. Die

Lsg. wurde 2 h zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurden 20 ml 2 M HCl zugegeben und es wurde weitere 2 h heftig gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslsg. mit 1 N NaOH-Lsg. auf pH = 10 gebracht und ca. 12 h mit Ether kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknen der Ether-Phase mit MgSO<sub>4</sub> und Einengen im RV resultierten 49 mg rohes **15** als weißer Feststoff. Zur Reinigung wurde das Produkt aus THF/Pentan umkristallisiert. Man erhielt 38 mg (53%) reines **15**. — Schmp. 131.6 bis 133.2°C. —  $[\alpha]_D = +7.38$  ( $c = 0.65$  in EtOH). — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 1.21$  (d,  $J = 6.15$ , 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>), 3.28 (d,  $J = 9$ , 1H, 3-H), 3.76 (dq,  $J_1 = 9$ ,  $J_2 = 6.15$ , 1H, 4-H). — MS:  $m/z$  (%) = 115 (79), 114 (34), 100 (21), 70 (100), 59 (24), 56 (41), 45 (34), 43 (46), 41 (15), 28 (25).

(*2R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-deuterio-5-methylen-1,3-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**17a**) und (*2R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(monodeuteriomethyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**18a**): Nach AAV wurden 0.77 g (3 mmol) **5** mit 5 ml D<sub>2</sub>O als Elektrophil umgesetzt. Vor der Zugabe von D<sub>2</sub>O wurde ein zusätzliches eq. *n*BuLi der Reaktionslsg. zugegeben. Es resultierten 0.82 g Rohprodukt, in dem das  $\alpha$ -alkylierte Produkt **17a** und das  $\gamma$ -alkylierte Produkt **18a** im Verhältnis 1:2 vorlagen. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:5)] resultierten zuerst 0.24 g (31%)  $\alpha$ -alkyliertes Produkt **17a** und anschließend 0.28 g (36%)  $\gamma$ -alkyliertes Produkt **18a**, beide in Form eines farblosen Öls.

**17a**: IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3020$  cm<sup>-1</sup>, 2960, 2910, 2880, 1760, 1720, 1480, 1450, 1400, 1370, 1360, 1330, 1245, 1200, 1060. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.96$  (s, 9H, *t*Bu), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (d,  $J = 2.2$ , 1H, 5-CH), 4.48 (d,  $J = 2.5$ , 1H, 5-CH), 5.36 (s, 1H, 2-H).

**18a**:  $[\alpha]_D = +55.7$  ( $c = 0.93$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3020$  cm<sup>-1</sup>, 2960, 2910, 2870, 1710, 1660, 1480, 1440, 1400, 1370, 1350, 1280, 1175, 1080. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.92$  (s, 9H, *t*Bu), 2.14–2.19 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.63 (s, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 201 (24), 159 (12), 158 (36), 157 (100), 156 (16), 111 (21), 69 (26), 59 (29), 57 (17), 55 (16), 44 (26), 41 (27), 29 (18), 15 (21).

(*2R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-methyl-5-methylen-1,3-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**17b**) und (*2R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-ethyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**18b**): Nach AAV wurden 5.0 mmol **5** mit 0.32 ml (5.2 mmol) Methyljodid umgesetzt. In diesem Falle mußte die Reaktionslsg. auf Raumtemp. aufgewärmt werden. Es resultierten 1.33 g Rohprodukt, in dem das  $\alpha$ -alkylierte Produkt **17b** und das  $\gamma$ -alkylierte Produkt **18b** im Verhältnis 5:1 vorlag. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] erhielt man 1.07 g (79%) reines  $\alpha$ -alkyliertes Produkt **17b** und 0.23 g (17%) reines  $\gamma$ -alkyliertes Produkt **18b**, beide in Form eines farblosen Öls. **18b**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H, *t*Bu), 1.17 (t,  $J = 7.5$ , 3H, CH<sub>3</sub>), 2.53 (dq,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 7.5$ , 1H, HCH), 2.75 (dq,  $J_1 = 7.5$ ,  $J_2 = 7.5$ , 1H, HCH), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.63 (s, 1H, 2-H).

**17b**:  $[\alpha]_D = -79.6$  ( $c = 1.4$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3020$  cm<sup>-1</sup>, 2960, 2910, 2880, 1710, 1655, 1480, 1440, 1400, 1360, 1335, 1250, 1195, 1120, 1050, 1035, 830. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.98$  (s, 9H, *t*Bu), 1.80 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10–4.20 (m, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 215 (10), 214 (100), 111 (20), 96 (16), 59 (14), 42 (11), 41 (15).

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (271.3) Ber. C 57.55 H 7.80 N 5.16  
Gef. C 57.20 H 7.89 N 5.01

(*2R,2'S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(2'-hydroxypropyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**18c**): Nach AAV wurden 1.28 g (5 mmol) **5** mit 1.12 ml (20 mmol) Acetaldehyd umgesetzt. Man

erhielt ein Produktgemisch, in dem das gewünschte Produkt als ein Gemisch der beiden Diastereomeren im Verhältnis von 3:1 vorlag. Nach Säulenchromatographie resultierten 0.14 g (10%) diastereomerenreines **18c** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D = +87.5$  ( $c = 0.95$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3600$  cm<sup>-1</sup>, 3200–3700, 3005, 2970, 2910, 2880, 1720, 1650, 1480, 1440, 1370, 1350, 1285, 1245, 1190, 1020, 960. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.94$  (s, 9H, *t*Bu), 1.28 (d,  $J = 6.3$ , 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.25–2.27 (m, 1H, OH), 2.71–2.81 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14–4.20 (m, 1H, 2'-H), 5.67 (s, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 301 (8), 244 (42), 201 (10), 200 (100), 168 (19), 156 (43), 136 (40), 69 (17), 68 (22), 59 (29), 57 (18), 55 (18).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> (301.3) Ber. C 55.80 H 7.69 N 4.65  
Gef. C 55.73 H 7.79 N 4.45

(*2R,2'S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(2'-hydroxy-2'-phenylethyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**18d**): Nach AAV wurden 5 mmol **5** mit 0.6 ml Benzaldehyd umgesetzt. Man erhielt 2.12 g rohes **18d** mit einem Diastereoisomerenverhältnis von 5:1. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (2:1)] erhielt man 1.22 g (68%) diastereomerenreines **18d** als farbloses Öl, das direkt für die Hydrierung eingesetzt wurde. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.95$  (s, 9H, *t*Bu), 2.4–2.6 (br., 1H, OH), 2.93 (dd,  $J_1 = 3.3$ ,  $J_2 = 14.7$ , 1H, 1'-H), 3.11 (dd,  $J_1 = 9.37$ ,  $J_2 = 14.7$ , 1H, 1'-H), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.09 (dd,  $J_1 = 3.3$ ,  $J_2 = 9.37$ , 1H, 2'-H), 5.67 (s, 1H, 2-H), 7.28–7.43 (m, 5H, Phenyl).

(*2R,2'R,4S,5S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(2'-cyclohexyl-2'-hydroxyethyl)-1,3-oxazolidin-3,4-dicarbonsäure-dimethylester (**19**): Eine Lsg. von 1.15 g (3.16 mmol) **18d** in 50 ml Essigester wurde im Autoklav bei 50 atm mit Rhodium auf aktiviertem Aluminiumoxid während 16 h hydriert. Anschließend wurde durch Celite filtriert und das Lsgm. im RV entfernt. Es resultierten 1.33 g rohes, diastereoisomerenreines **19**, das durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (7:3)] gereinigt wurde. Man erhielt 1.14 g (96%) reines **19** in Form eines farblosen Öls. —  $[\alpha]_D = +23.1$  ( $c = 0.94$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3550$  cm<sup>-1</sup>, 3000, 2960, 2935, 2860, 1760, 1720, 1480, 1445, 1400, 1365, 1330, 1195, 1175. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.99$  (s, 9H, *t*Bu), 1.02–2.04 (m, 13H, Cyclohexyl und 1'-H), 2.71 (d,  $J = 2.15$ , 1H, OH), 3.53–3.59 (m, 1H, 5-H), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.19–4.26 (m, 1H, 2'-H), 4.64 (d,  $J = 6.9$ , 1H, 4-H), 4.98 (s, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 314 (51), 282 (23), 202 (48), 193 (26), 174 (14), 170 (25), 142 (34), 133 (36), 114 (100), 95 (50), 83 (40), 69 (21), 67 (23), 59 (39), 57 (29), 55 (61), 41 (66), 31 (51), 29 (44).

C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (371.2) Ber. C 61.43 H 8.95 N 3.77  
Gef. C 61.30 H 9.03 N 3.64

(*3R*)-3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (**20**): Eine Lsg. von 880 mg (2.42 mmol) **18d** in 15 ml MeOH und 15 ml CH<sub>2</sub>-Cl<sub>2</sub> wurde auf -78°C gekühlt und im Ozonisator während 25 min ozonisiert. Dabei wurde die Lsg. blau. Anschließend wurde der Ozonisator abgestellt, und so lange O<sub>2</sub> durch die Lsg. geblasen, bis die Reaktionslsg. wieder farblos war. Man tropfte langsam 1 ml Trimethylphosphit zu und ließ über ca. 12 h langsam auf Raumtemp. aufwärmen. Hierauf wurde das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i. Vak. entfernt, und zum Rückstand gab man 10 ml einer wäßrigen 1.5 M KOH-Lsg. Man ließ 7 h bei Raumtemp., wusch dann die wäßrige Phase 1 × mit Ether, brachte die wäßrige Phase mit konz. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH = 1 und extrahierte 5 × mit Ether. Die org. Phase wurde mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und bis auf ca. 10 ml im RV eingengt. Zu dieser Lsg. wurde so lange etherische Diazomethan-Lsg. zugetropft, bis die Lsg. gelb blieb. Anschließend wurde die Reaktionslsg. bis zur Trockne eingengt. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:3)] erhielt man 280 mg (64%) reines **20**. Spektroskopische Daten siehe Lit.<sup>19</sup>.

(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-formyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**21**): Zu 3.86 ml (50 mmol) DMF wurden innerhalb von 10 min 4.56 ml (50 mmol) POCl<sub>3</sub> getropft, und die Mischung wurde 45 min bei Raumtemp. gerührt. Die Lsg. wurde mit 45 ml Ethylenchlorid versetzt und auf 0°C gekühlt. Dazu tropfte man innerhalb 30 min 6.00 g (32 mmol) **1** in 22 ml Ethylenchlorid. Man ließ 2 h bei Raumtemp. und anschließend wurde 1 h zum Rückfluß erhitzt. Die tiefrote Lsg. wurde mit 24.5 g (180 mmol) Natriumacetat-trihydrat in 140 ml H<sub>2</sub>O versetzt und weitere 30 min zum Rückfluß erhitzt. Abtrennen der org. Phase, Waschen mit H<sub>2</sub>O, Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> und Einengen im RV ergaben 6.20 g rohes **21**. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (7:3)] resultierten 5.15 g (75%) reines **21** als farblose Flüssigkeit. —  $[\alpha]_D = +163$  ( $c = 0.75$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3140$  cm<sup>-1</sup>, 3010, 2970, 2910, 2880, 2840, 1810, 1730, 1670, 1620, 1480, 1445, 1400, 1345, 1280, 1260, 1190, 1010. — <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H, *t*Bu), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.78 (s, 1H, 2-H), 7.20 (s, 1H, 4-H), 9.18 (s, 1H, CHO). — MS:  $m/z$  (%) = 213 (15), 155 (100), 111 (85) 83 (15), 59 (59), 57 (18), 55 (14), 42 (13), 41 (29), 39 (13), 29 (22), 28 (17), 15 (10).

(*2R*)-5-Acetyl-2-(*tert*-Butyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**22**): Zu einer Lsg. von 0.36 ml (5.00 mmol) Acetylchlorid in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde bei -78°C langsam 0.60 ml (5.00 mmol) Zinn(IV)-chlorid getropft. Man ließ für 1 h bei dieser Temp. Anschließend wurde zu dieser Lsg. eine vorgekühlte Lsg. von 0.77 g (4.17 mmol) **1** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben, und man ließ langsam aufwärmen. Nach 8 h (ca. -40°C) wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. hydrolysiert, die org. Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 0.77 g rohes **22**, das durch Säulenchromatographie [Pentan/Essigester (9:1)] gereinigt wurde; Ausb 0.23 g (25%). — Schmp. 53.2–54.4°C. —  $[\alpha]_D = +79.7$  ( $c = 1.5$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3660$  cm<sup>-1</sup>, 3480, 3005, 2980, 2900, 1735, 1670, 1640, 1605, 1480, 1445, 1400, 1380, 1350, 1330, 1250, 1145. — <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H, *t*Bu), 2.28 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.73 (s, 1H, 2-H), 9.52 (s, 1H, 4-H). — MS:  $m/z$  (%) = 227 (13), 170 (35), 127 (57), 126 (100), 70 (10), 43 (13).

(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(1,3-dioxolan-2-yl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**23**): Eine Mischung von 3.55 g (16.65 mmol) **21**, 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure und 3.68 ml (66.00 mmol) Ethylen-glycol in 50 ml Benzol wurde während 3.5 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen. Nach Verdünnen mit 200 ml Ether wurde die org. Phase 1 × mit H<sub>2</sub>O und 1 × mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Einengen im RV und Säulenchromatographie [Ether/Pentan (2:3)] erhielt man 3.05 g (71%) reines **23** als farbloses Öl. —  $[\alpha]_D = +325$  ( $c = 1.3$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3160$  cm<sup>-1</sup>, 3020, 2960, 2900, 1710, 1680, 1480, 1450, 1360, 1350, 1255, 1190, 1085, 1005, 940. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.94$  (s, 9H, *t*Bu), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.91–4.11 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 5.54 (s, 1H, 2-H), 5.67 (s, 1H, OCHO), 6.28 (s, 1H, 4-H). — <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 23.84, 38.32, 52.77, 65.17, 96.86, 99.26, 108.38, 142.36, 154.51$ . — MS:  $m/z$  (%) = 200 (100), 103 (13), 84 (48), 73 (28), 59 (22), 45 (11), 41 (10).

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub> (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.44  
Gef. C 55.69 H 7.59 N 5.33

(*2R,5R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(1,3-dioxolan-2-yl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**24**): Eine Mischung von 2.40 g (9.33 mmol) **23** und 307 mg 10% Pd auf Aktivkohle in 30 ml Essigester wurde im Autoklav bei 50 atm während 22 h hydriert. Anschließend wurde durch Celite filtriert und im RV eingengt. Es resultierten 2.40 g rohes **24** (Diastereoisomenverhältnis 6:1). Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (2:3)] erhielt man 2.01 g (83%)

diastereoisomerenreines **24** als weißes Pulver. — Schmp. 51.5 bis 52.8°C. —  $[\alpha]_D = +66.3$  ( $c = 1.7$  in CHCl<sub>3</sub>). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3000$  cm<sup>-1</sup>, 2960, 2900, 1700, 1480, 1445, 1375, 1355, 1320, 1190, 1170, 1080, 1060, 1035, 960. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H, *t*Bu), 3.10 (dd,  $J_1 = J_2 = 10.3$ , 1H, 4-H), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75–4.15 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 4-H, 5-H), 4.98 (d,  $J = 5$ , OCHO), 5.12 (s, 1H, 2-H). — <sup>13</sup>C-NMR:  $\delta = 25.20, 37.35, 47.22, 52.72, 65.42, 77.28, 96.37, 103.21, 156.24$ . — MS:  $m/z$  (%) = 203 (8), 202 (93), 99 (100), 73 (32), 59 (7), 45 (9), 41 (7).

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (259.3) Ber. C 55.58 H 8.16 N 5.40  
Gef. C 55.36 H 8.41 N 5.81

(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(hydroxymethyl)- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**25**): Lsg. von 4.24 g (19.9 mmol) **21** in 20 ml MeOH wurde auf -5°C gekühlt und mit 0.8 g (21 mmol) NaBH<sub>4</sub> (in kleinen Portionen) versetzt. Man rührte 30 min bei Raumtemp., hydrolysierte, extrahierte die wäßrige Phase 3 × mit Ether und trocknete die vereinigten org. Phasen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Einengen im RV und Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:3)] resultierten 3.78 g (88%) reines **25** als farblose Kristalle. Für analytische Zwecke wurde ein kleiner Teil aus Ether/Pentan umkristallisiert. — Schmp. 66.8–68.0°C. —  $[\alpha]_D = +408$  ( $c = 1$  in EtOH). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3600$  cm<sup>-1</sup>, 3300–3700, 3160, 3020, 2960, 2880, 1710, 1480, 1450, 1400, 1370, 1355, 1255, 1200, 1100, 1010, 880. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.94$  (s, 9H, *t*Bu), 1.73–1.78 (m, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.19 (dd,  $J_1 = 0.8, J_2 = 6.3$ , 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.64 (s, 1H, 2-H), 6.16 (br., 1H, 4-H). — MS:  $m/z$  (%) = 215 (10), 158 (100), 114 (30), 82 (33), 59 (28), 57 (13), 52 (15), 41 (37), 39 (13), 31 (16), 29 (25), 28 (12), 27 (15), 15 (24).

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (215.2) Ber. C 55.80 H 7.96 N 6.51  
Gef. C 55.89 H 7.83 N 6.44

(*2R,5R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**26**): Eine Mischung von 3.17 g (14.7 mmol) **25** und 1.5 g 10% Pd auf Aktivkohle in 40 ml Essigester wurde im Autoklav bei 27 atm während 21 h hydriert. Anschließend wurde die Reaktionslg. durch Celite filtriert und das Lsgm. im RV entfernt. Es resultierten 3.14 g rohes **26** (Diastereoisomenverhältnis 7:1). Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (7:3)] erhielt man 2.64 g (82%) diastereoisomerenreines **26** als farbloses Öl. Das Produkt kann bei 125°C/0.1 Torr auch destilliert werden. —  $[\alpha]_D = +91.4$  ( $c = 0.87$  in EtOH). — IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\tilde{\nu} = 3600$  cm<sup>-1</sup>, 3300–3700, 3010, 2980, 2910, 2880, 1700, 1480, 1450, 1380, 1305, 1195, 1140, 1045, 980. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 0.92$  (s, 9H, *t*Bu), 1.87 (t,  $J = 6.3$ , 1H, OH), 3.04 (dd,  $J_1 = 10.7, J_2 = 10.4$ , 1H, 4-H), 3.72 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66–4.07 (m, 4H, 5-CH<sub>2</sub>, 5-H, 4-H), 5.09 (s, 1H, 2-H). — MS:  $m/z$  (%) = 160 (100), 104 (44), 88 (21), 59 (16), 57 (16), 44 (12), 42 (20), 41 (21), 29 (14), 27 (12), 15 (16).

C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (217.2) Ber. C 55.28 H 8.81 N 6.45  
Gef. C 55.16 H 8.72 N 6.32

(*R*)-3-Amino-1,2-propandiol (**27**): Eine Lsg. von 351 mg (1.61 mmol) **26** in 10 ml H<sub>2</sub>O wurde bis zum Rückfluß erhitzt. Es wurden 130 mg (1.70 mmol) Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in kleinen Portionen zugegeben. Man erhitzte 2 h zum Rückfluß, kühlte auf Raumtemp. ab und versetzte mit 20 ml 1 M HCl-Lsg. Nach 1 h wurde 1 × mit Ether gewaschen, die wäßrige Phase mit NaOH-Lsg. wieder basisch gemacht und das Produkt durch kontinuierliche Extraktion mit Ether isoliert. Nach Trocknen der org. Phase mit MgSO<sub>4</sub> und Einengen im RV resultierten 91 mg (62%) rohes **27** als leicht braune Flüssigkeit. —  $[\alpha]_D = +27.9$  ( $c = 4.24$  in 5 M HCl) <Lit.<sup>24</sup>  $[\alpha]_D = -28.4$  ( $c = 5.87$  in 5 M HCl; ohne Temp.-Angabe) für das (S)-Enantiomer>. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta = 2.50$  (dd,  $J_1 = 7.5, J_2 = 13.4$ , 1H, 3-H), 2.63 (dd,  $J_1 = 4.4, J_2 = 13.4$ , 1H, 3-H), 3.39–3.62 (m, 3H, 2 1-H und 2-H).



(*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-vinyl- $\Delta^4$ -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester (**28**): Zu einer Lsg. von 8 ml einer 1.5 M Lsg. *n*BuLi in Hexan (12 mmol) in 50 ml Ether gab man 4.28 g (12 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid. Dabei begann die Lsg. leicht zu siedeln. Man rührte 5 h bei Raumtemp., versetzte anschließend mit 2.13 g (10 mmol) **21** in 15 ml Ether und erhitzte 13 h zum Rückfluß. Anschließend ließ man auf Raumtemp. abkühlen, filtrierte die Reaktionslsg. durch Celite ab und dampfte das Lsgm. im RV ein. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch [Ether/Hexan (1:2)] gereinigt. Man erhielt 1.04 g (50%) **28** als leicht gelbes Öl. Das Produkt konnte nie vollständig rein erhalten werden, da es relativ instabil zu sein scheint. Deshalb wurde es direkt in die nächste Stufe eingesetzt. —  $[\alpha]_D = +476.5$  ( $c = 1.4$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3140 \text{ cm}^{-1}$ , 3000, 2960, 2900, 2860, 1710, 1660, 1480, 1450, 1365, 1270, 1260, 1195, 1025, 905. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 0.93$  (s, 9H, *t*Bu), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.13–5.17 (m, 1H), 5.44–5.50 (m, 1H), 5.65 (s, 1H, 2-H), 6.05–6.17 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ). — MS:  $m/z$  (%) = 211 (16), 154 (100), 110 (37), 59 (21), 57 (10), 55 (19), 41 (20), 39 (11).

(2*R*,5*R*)-5-Acetoxy-2-(*tert*-butyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**31**): Eine Mischung von 3.4 g (13.86 mmol) **30** und 3.5 g  $\text{NH}_4\text{Br}$  in 120 ml Toluol wurde 20 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, filtrierte ab, wusch die org. Phase 1  $\times$  mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 1  $\times$  mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und 1  $\times$  mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. Die gemeinsamen org. Phasen wurden 2  $\times$  mit Ether extrahiert, und die gemeinsame org. Phase wurde mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Einengen im RV resultierte ein Produktgemisch, in dem das gewünschte Produkt **31** als ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren im Verhältnis 5:1 vorlag. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:9)] resultierten 0.5 g (19%) Oxazolin **1** und 1.2 g (35%) diastereoisomerenreines **31** als farblose Flüssigkeit. —  $[\alpha]_D = +119.6$  ( $c = 1.85$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2960, 2910, 2870, 1745, 1710, 1480, 1450, 1380, 1360, 1290, 1240, 1120, 1000, 875. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 0.91$  (s, 9H, *t*Bu), 2.04 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3.40 (dd,  $J_1 = 3.8$ ,  $J_2 = 12.4$ , 1H, 4-H), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.0–4.3 (m, 1H, 4-H), 5.33 (s, 1H, 2-H), 6.32 (d,  $J = 3.7$ , 1H, 5-H); NOE-Messung: Einstrahlung auf Signal bei  $\delta = 0.91$  (*t*Bu) ergibt Intensitätssteigerung des Signals bei  $\delta = 6.3$  (5-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 20.94$ , 24.61, 37.10, 51.95, 52.78, 94.80, 96.74, 156.34, 169.96. — MS:  $m/z$  (%) = 188 (51), 186 (24), 146 (79), 118 (14), 86 (13), 69 (10), 59 (15), 57 (24), 43 (100), 42 (21), 41 (35), 39 (13), 29 (18), 15 (11).

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (245.2) Ber. C 53.87 H 7.81 N 5.71  
Gef. C 53.82 H 7.82 N 5.64

(2*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-chloro-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**32**): Zu einer 0°C kalten Lsg. von 3.70 g (20 mmol) **1** in 50 ml Ether wurde so lange  $\text{HCl}$ -Gas eingeleitet, bis auf dem DC kein Edukt mehr sichtbar war. Anschließend wurde die Ether-Phase eingeeengt, der Rückstand 2  $\times$  mit Pentan versetzt und wieder eingeeengt. Nach Destillation im Kugelrohr (80°C/0.005 Torr) erhielt man 4.05 g (92%) reines **32** als farbloses Öl, das schon beim Stehenlassen bei ca. 4°C nach ca. 12 h gelb wurde. —  $[\alpha]_D = +129.9$  ( $c = 1.38$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2970, 2920, 2880, 1720, 1490, 1450, 1405, 1380, 1370, 1360, 1340, 1290, 1200, 1130, 1090. —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta = 0.95$  (s, 9H, *t*Bu), 3.55 (dd,  $J_1 = 3$ ,  $J_2 = 12$ , 1H, 4-H), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.41 (d,  $J = 12$ , 1H, 4-H), 5.45 (s, 1H, 2-H), 6.23 (d,  $J = 3$ , 1H, 5-H). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 24.70$ , 36.66, 53.03, 57.07, 91.75, 97.06, 156.89.

(2*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**33**): Analog der Vorschrift für **32** wurden 1.85 g (10 mmol) **1** mit  $\text{HCl}$ -Gas umgesetzt. Nach Einengen im RV wurde der Rückstand auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit Ether/Pen-

tan (1:1) eluiert. Es resultierten 0.26 g (13%) rohes **33** (Diastereoselektivität 9:1). Nach Umkristallisation erhielt man reines, diastereoisomerenreines **33** als farblose Kristalle. — Schmp. 60.2–61.4°C. —  $[\alpha]_D = +131$  ( $c = 0.94$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3200$ – $3700 \text{ cm}^{-1}$ , 3600, 3000, 2960, 2910, 2870, 1700, 1480, 1445, 1380, 1365, 1355, 1295, 1135, 1060, 960. —  $^1\text{H-NMR}$  (90 MHz):  $\delta = 0.96$  (s, 9H, *t*Bu), 3.25 (dd,  $J_1 = 4$ ,  $J_2 = 12$ , 1H, 4-H), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.0 (d,  $J = 12$ , 1H, 4-H), 5.3 (s, 1H, 2-H), 5.52 (d,  $J = 4$ , 1H, 5-H). — MS:  $m/z$  (%) = 146 (100), 118 (26), 100 (11), 86 (47), 57 (16), 42 (11), 41 (18), 29 (10).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (203.2) Ber. C 53.19 H 8.43 N 6.89  
Gef. C 53.01 H 8.64 N 6.76

(2*R*,5*R*)-5-Allyl-2-(*tert*-butyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**34**): Eine Lsg. von 0.70 g (3.0 mmol) **31** in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, und mit 1.6 ml einer 2 M  $\text{TiCl}_4$ -Lsg. in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.2 mmol) versetzt. Anschließend wurden zur Reaktionslsg. 0.95 ml (6 mmol) Allyltrimethylsilan zugespritzt. Man ließ auf Raumtemp. aufwärmen, hydrolysierte mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg., wusch die org. Phase 1  $\times$  mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und 1  $\times$  mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. und trocknete mit  $\text{MgSO}_4$ . Nach Einengen im RV resultierten 0.71 g **34** (ds, 60%). Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:6)] erhielt man 0.24 g (35%) diastereoisomerenreines **34** und 0.12 g (18%) des anderen Diastereoisomeren, beide in Form einer farblosen Flüssigkeit.

*trans*-**34**:  $[\alpha]_D = +19.4$  ( $c = 0.95$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3080 \text{ cm}^{-1}$ , 3000, 2960, 2900, 2870, 1700, 1640, 1480, 1450, 1380, 1355, 1195, 1075, 920. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 0.90$  (s, 9H, *t*Bu), 2.10–2.28 (m, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 3.35 (dd,  $J_1 = 6.8$ ,  $J_2 = 11$ , 1H, 4-H), 3.72 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73–3.9 (m, 1H, 4-H), 4.27–4.34 (m, 1H, 5-H), 5.06 (s, 1H, 2-H), 5.08–5.11 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.66–5.79 (m, 1H,  $\text{HC}=\text{C}$ ). — MS:  $m/z$  (%) = 186 (16), 170 (100), 142 (17), 88 (19), 67 (62), 59 (14), 57 (15), 44 (10), 42 (18), 41 (38), 39 (15), 29 (12).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (227.3) Ber. C 63.41 H 9.31 N 6.16  
Gef. C 63.64 H 9.32 N 6.01

(2*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-3-methoxycarbonyl-1,3-oxazolidin-5-yl-malonsäure-dibenzylester (**35a**): Eine Lsg. von 5.68 g (20 mmol) Malonsäure-dibenzylester in 50 ml Toluol wurde langsam mit 0.48 g (20 mmol)  $\text{NaH}$  versetzt. Es wurde 15 min bei Raumtemp. gerührt und anschließend auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zu dieser Reaktionslsg. tropfte man langsam eine Lsg. von 3.95 g (17.82 mmol) **32** in 50 ml Toluol. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wurde die Reaktionslsg. mit  $\text{H}_2\text{O}$  hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die wäßrige Phase 2  $\times$  mit Ether extrahiert, die gemeinsamen Ether-Phasen wurden 1  $\times$  mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lsgm. im RV erhielt man 1.66 g diastereoisomerenreines Rohprodukt, das durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] und durch Umkristallisation aus Ether/Pentan gereinigt wurde. Man erhielt 1.08 g (27%) reines **35a** als weiße Nadeln. — Schmp. 61.0–62.4°C. —  $[\alpha]_D = +25.8$  ( $c = 1.22$  in  $\text{CHCl}_3$ ). — IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\tilde{\nu} = 3090 \text{ cm}^{-1}$ , 3080, 3070, 2960, 2900, 2870, 1730, 1705, 1500, 1480, 1450, 1380, 1300, 1290, 1180, 1130, 1060, 970. —  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz):  $\delta = 0.85$  (s, 9H, *t*Bu), 2.95–3.03 (m, 1H), 3.65 (d,  $J = 9$ , 1H), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.31–4.40 (m, 2H), 5.05 (s, 1H, 2-H), 5.14–5.25 (m, 4H, Benzyl), 7.25–7.35 (m, 10H, Phenyl). —  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 25.04$ , 37.04, 50.08, 52.61, 55.51, 67.22, 67.41, 74.09, 95.67, 127.91, 128.10, 128.19, 128.53, 134.79, 135.18, 155.98, 165.94, 166.31. — MS:  $m/z$  (%) = 413 (13), 421 (51), 92 (9), 91 (100), 68 (8), 57 (5).

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_7$  (469.5) Ber. C 66.51 H 6.65 N 2.98  
Gef. C 66.61 H 6.67 N 2.96

(2*R*)-2-(*tert*-Butyl)-3-methoxycarbonyl-1,3-oxazolidin-5-yllessigsäure (**36**): Eine Mischung von 1.02 g (2.19 mmol) **35a** und 30 mg Pd auf Aktivkohle in 25 ml Essigester wurde während 1.5 h bei Raumtemp. hydriert (Ballon mit H<sub>2</sub>). Anschließend wurde durch Celite filtriert und im RV bei Raumtemp. eingengt. Es resultierten 0.63 g (quantitativ) rohe Disäure **35b** mit einer Diastereoselektivität von >97%. Die Disäure **35b** wurde in 10 ml Acetonitril gelöst, und die Lsg. mit 40 mg Cu<sub>2</sub>O versetzt. Die rote Lsg. wurde während 30 min bei 50 °C gerührt, abgekühlt und mit 100 ml Ether verdünnt. Zur Aufarbeitung wurde die org. Phase 1 × mit 1 M HCl und 1 × mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> und Einengen im RV resultierten 0.50 g (94%) rohes **36** als ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren im Verhältnis 87:13. Es gelang mit keiner Methode, die Diastereoisomeren zu trennen. — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): δ = 0.90 (s, 9H, *t*Bu), 2.59 (dd, *J*<sub>1</sub> = 6.6, *J*<sub>2</sub> = 16, 1H), 2.77–2.90 (m, 2H), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12–4.29 (m, 2H), 5.07 (s, 1H, 2-H), 7.5–10 (br., 1H, CO<sub>2</sub>H).

4-Amino-3-hydroxybutansäure (**37**): Eine Lsg. von 370 mg (1.5 mmol) **36** (ds, 88%) in 20 ml 4 N HCl wurde 5 h zum Rückfluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, wusch 1 × mit Ether und engte die wäßrige Phase im RV ein. Der Rückstand wurde in wenig H<sub>2</sub>O gelöst und auf eine Ionentauscher-Säule (ca. 10 × 1.5 cm, Dowex 50W × 8) aufgetragen. Nach Neutralwaschen mit destilliertem H<sub>2</sub>O wurde die Aminosäure mit 1.3 N NH<sub>3</sub>-Lsg. eluiert und die Lsg. im RV eingengt. Nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O/Ethanol und längerem Trocknen im HV erhielt man 39 mg (22%) reines **37**. — [α]<sub>D</sub> = +19.2 (*c* = 1.07 in H<sub>2</sub>O). — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.33 (d, *J* = 6.6, 2H, 2-H), 2.85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 9.4, *J*<sub>2</sub> = 13.1, 4-H), 3.06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 3.2, *J*<sub>2</sub> = 13.1, 1H, 4-H), 4.05 bis 4.14 (m, 1H, 3-H).

#### CAS-Registry-Nummern

1: 104173-34-4 / 2: 116863-80-0 / 3: 122697-73-8 / 4: 116842-03-6 / 5: 122697-74-9 / 7 (Isomer 1): 122697-75-0 / 7 (Isomer 2): 122697-98-7 / 8: 116842-10-5 / 10a: 116842-04-7 / 10b (Isomer 1): 122697-91-0 / 10b (Isomer 2): 122697-99-8 / 10c: 116842-25-2 / 11: 122697-76-1 / 12: 122795-64-6 / 13: 122697-77-2 / 14: 122697-78-3 / 15: 122697-79-4 / 17a: 122697-80-7 / 17b: 122697-92-1 / 18a: 122697-81-8 / 18b: 122697-93-2 / 18c: 122697-94-3 / 18d: 122697-95-4 / 19: 122697-82-9 / 20: 58692-70-9 / 21: 116842-05-8 / 22: 116842-08-1 / 23: 116842-07-0 / 24: 116842-12-7 / 25: 122697-83-0 / 26: 122697-84-1 / 27: 66211-46-9 / 28: 116842-09-2 / 30: 104173-29-7 / 31: 122697-85-2 / 32: 122697-86-3 / 33: 122697-87-4 / 34 (trans): 122697-88-5 / 34 (cis): 122697-96-5 / 35a: 122697-89-6 / 35b: 122697-97-6 / 36: 122697-90-9 / 37: 7013-05-0

<sup>1</sup>) Teil der Doktorarbeit von G. S., *Dissertation*, Nr. 8904, ETH, Zürich, 1989.

<sup>2a</sup>) D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in *Modern Synthetic Methods 1986* (R. Scheffold, Ed.), Bd. 4, S. 125, Springer Verlag, Berlin 1986. — <sup>2b</sup>) D. Seebach, J. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1194. — <sup>2c</sup>) D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4763.

<sup>3</sup>) P. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **98** (1986) 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 843.

<sup>4</sup>) D. Seebach, G. Stucky, P. Renaud, *Chimia* **42** (1988) 176.

<sup>5</sup>) Das Lithiumenolat von **6a** wurde bisher nicht für Alkylierungen von Threonin eingesetzt (vgl. Lit.<sup>2b</sup>). Das Zwischenprodukt **6b** bildet sich als ein einziges Diastereoisomeres, dessen Konfiguration wir allerdings im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bestimmen können.

<sup>6</sup>) NBS: *N*-Bromsuccinimid; DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

<sup>7</sup>) D. Seebach, G. Stucky, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1398, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1351.

<sup>8</sup>) D. Seebach, G. Stucky, E. Pfammatter, *Chem. Ber.* **122** (1989) 2377; nachstehend.

<sup>9</sup>) Übersichten: H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez in *Organic Reactions*, Bd. 26, S. 1, Wiley, New York 1979; V. Snieckus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 67.

<sup>10</sup>) Übersichten: P. Beak, *Chem. Rev.* **78** (1978) 275; P. Beak, W. J. Zaidel, D. B. Reitz, *Chem. Rev.* **84** (1984) 471; G. W. Klumpp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **105** (1986) 1; P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* **19** (1986) 356.

<sup>11</sup>) P. Beak, B. G. McKinnie, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 5213; R. Schleckler, D. Seebach, W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* **61** (1978) 512.

<sup>12</sup>) Übersichten: D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem.* **87** (1975) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 15; D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* **33** (1979) 1.

<sup>13</sup>) Bei der Behandlung von **1** mit *t*BuLi bildet sich durch Angriff auf das Carbamoyl-C-Atom auch ca. 10% (2*R*)-2-*tert*-Butyl-3-pivaloyl-Δ<sup>4</sup>-1,3-oxazolin. — Schmp. 98.6–100.4 °C. — [α]<sub>D</sub> = +447.5 (*c* = 0.97 in CHCl<sub>3</sub>). — <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): δ = 0.90 [s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.28 [s, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 5.99 (s, 2-H), 6.12 (d, *J* = 2 Hz), 6.42 (d, *J* = 2 Hz).

<sup>14</sup>) 90 MHz bei **14**, 300 MHz bei **11** und **13**.

<sup>15</sup>) Die Addition des viel weniger reaktiven CuI(MeLi)<sub>2</sub> erfordert höhere Temperaturen, bei denen das entstehende Enolat offensichtlich nicht mehr stabil ist (β-Elimination?, siehe auch Lit.<sup>5</sup>) und dort angegebene Literatur).

<sup>16</sup>) Hydrierung des Esters **4** führt zum *cis*-Oxazolidin **8**, identisch mit dem aus Serin hergestellten Produkt, auch bezüglich [α]<sub>D</sub>-Wert (also kein Verlust der Enantiomereneinheit auf dem Weg von Serin über das Oxazolin **1** zurück zum Serin-Derivat **8**).

<sup>17</sup>) Spektren von Threonin und Allothreonin siehe: Sadtler, Spektrum Nr. 8212 und 14441; Sadtler Research Laboratories, The Sadtler Standard Spectra, 3316 Spring Garden St., Philadelphia, U.S.A. 1980.

<sup>18</sup>) Über die Reaktivität von **16** und anderer Li-Dienolate, die sich von Heterocyclen ableiten, sind weitere Untersuchungen in unserem Laboratorium im Gange, s. a. T. Weber, R. Aeschmann, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1365; D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1147; D. Seebach, U. Misslitz, P. Uhlmann, *Angew. Chem.* **101** (1989) 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28** (1989) 472. — Übersichtsartikel: D. Hoppe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **30** (1982) 196. Neuere Arbeiten über Erzeugung und Reaktivität: M. Majewski, J. R. Green, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 531; J. R. Green, M. Majewski, B. I. Alo, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 535.

<sup>19</sup>) C. Schöpf, W. Wüst, *Liebigs Ann. Chem.* **626** (1959) 150.

<sup>20</sup>) Vor allem aromatische Aldehyde und Ketone reagieren mit Nucleophilen, die ein konjugiertes π-System enthalten, häufig thermodynamisch kontrolliert; für ein Beispiel siehe: B. Renger, D. Seebach, *Chem. Ber.* **110** (1977) 2334. Daß Vorsicht geboten ist bei der Interpretation der zu **18d** führenden Reaktion folgt auch aus der Tatsache, daß ein aus **17** (R = H) erzeugtes Dienolat mit Benzaldehyd ein bisher nicht näher untersuchtes, komplexes Reaktionsgemisch liefert.

<sup>21</sup>) Siehe die Untersuchung der Racemisierung von **1** unter dem Einfluß von AlCl<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nachfolgende Arbeit<sup>8</sup>).

<sup>22</sup>) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubota, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 6697.

<sup>23</sup>) Addition von MeLi an **21** ist nicht stereoselektiv — obwohl das tetraedrische Zentrum näher zum Chiralitätszentrum entsteht, als im Falle der Addition des Dienolats **16** an Benzaldehyd.

<sup>24</sup>) Das (*S*)-konfigurierte Enantiomere von **27** ist beschrieben; alle Daten, außer dem Drehsinn, stimmen mit denen unserer Probe überein: J. C. Sowde, *J. Am. Chem. Soc.* **64** (1944) 1291.

<sup>25</sup>) Außer dem Ethylenglycolacetal haben wir auch das Dimethylacetal (*R*)-2-*tert*-Butyl-5-(dimethoxy)methyl-1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylester [farblose Flüssigkeit; [α]<sub>D</sub> = +249 (*c* = 1.32 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR: 7 s bei δ = 0.95, 3.30, 3.35, 3.72, 4.90, 5.65, 6.25] hergestellt, und die Doppelbindung hydriert zu (2*R*,5*R*)-2-*tert*-Butyl-5-(dimethoxy)methyl-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester [ds 95%; farblose Flüssigkeit; [α]<sub>D</sub> = +71.6 (*c* = 1.32 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR: 5 s bei δ = 0.90, 3.42, 3.48, 3.69, 5.10, d (*J* = 6 Hz) bei δ = 4.33, m bei δ = 3.80 bis 4.20].

<sup>26</sup>) H. Hofer, M. Moest, *Liebigs Ann. Chem.* **323** (1902) 284.

<sup>27</sup>) Versuche zur Isolierung und Durchführung einer Kristallstrukturanalyse eines Derivates von Kation **D** sind bisher erfolglos geblieben. — Nach ab-initio-Berechnungen ist **D** stabiler als **E**,

unveröffentlichte Versuche von T.-K. Ha, B. Lamatsch, ETH, Zürich.

<sup>28)</sup> Es fällt auf, daß die oxidative Decarboxylierung (**29**  $\rightarrow$  **30**) unter *Retention* der Konfiguration verläuft, und daß man am Zwischenprodukt **30** mit *tert*-Butyl-Gruppe am Acetal-Zentrum keine Lewis-Säure-katalysierten, nucleophilen Substitutionen der OAc-Gruppe erreichen kann, was andererseits mit dem 2-Isopropyl-substituierten Analogen von **30** möglich ist – und zwar wiederum unter *Retention*<sup>31)</sup>.

<sup>29)</sup> A. Hosomi, M. Endo, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1976**, 941; **1978**, 499.

<sup>30)</sup> Die Konstitution von **34** folgt aus dem NMR-Vergleich mit dem früher hergestellten 4-Allyl-2-isopropyl-1,3-oxazolidin-3-carbon-

säure-methylester, siehe auch Lit.<sup>3,28)</sup> und P. Renaud, *Dissertation*, Nr. 8155, ETH, Zürich, 1986: <sup>1</sup>H-NMR von **34** siehe Experimenteller Teil, vom oben genannten Isopropyl-Analogen:  $\delta = 0.85$  und  $0.95$  (2 d,  $J = 7$  Hz,  $1'-(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.90-2.70$  (m,  $1'-\text{H}$ , 2  $1''-\text{H}$ ),  $3.70$  (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ),  $3.70-4.10$  (m, 2  $5-\text{H}$ ,  $4-\text{H}$ ),  $4.80$  (d,  $J = 5$  Hz,  $2-\text{H}$ ),  $4.90-5.20$  (m, 2  $3''-\text{H}$ ),  $5.50-6.00$  (m,  $2'-\text{H}$ ).  
<sup>31)</sup> M. Gander-Coquoz, *Dissertation*, Nr. 8381, ETH, Zürich, 1987: <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.91$  [s,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ],  $3.30$  (br. d,  $J = 4.5$  Hz, OH),  $3.73$  (s,  $\text{CH}_3\text{O}$ ),  $3.90-4.25$  (m,  $5-\text{H}_2$ ),  $5.23$  (s,  $2-\text{H}$ ),  $5.78$  (m,  $4-\text{H}$ ).  
<sup>32)</sup> Teil der geplanten *Dissertation* von A. Jeanguenat, ETH, Zürich.

[205/89]