

Cycloadditionen an die Doppelbindung von (*R*)-2-*tert*-Butyl- Δ^4 -1,3-oxazolin-3-carbonsäure-methylestern¹⁾

Dieter Seebach*, Gerhard Stucky²⁾ und Elmar Pfammatter³⁾

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

Eingegangen am 13. Juli 1989

Key Words: EPC syntheses / Δ^4 -1,3-Oxazoline, derivatives / Simmons-Smith reaction / Sakurai reaction

Die Titelverbindungen (mit und ohne zusätzliche Substituenten wie z. B. Methyl oder Vinyl in der 5-Stellung) werden mit Persäuren (\rightarrow Dihydroxyderivate **3**), mit Cyclopropanierungsreagentien (wie z. B. ICH_2ZnEt , $\text{N}_2\text{CHCOOEt}$, HCBBr_3 oder $\text{HCCl}_3/\text{NaOH}$ \rightarrow Produkte **5–9**), mit Tetracyanethylen und OsO_4 (\rightarrow Produkte **19–20**) und mit Dienophilen (Maleinsäureanhydrid, siehe **23**) umgesetzt. Die Doppelbindung der Oxazoline reagiert hoch diastereoselektiv, wobei der bevorzugte Angriff von der der *tert*-Butylgruppe abgewandten Seite erfolgt. Einige der erhaltenen Produkte werden weiter umgesetzt (siehe **4**, **12–18**, **23**, **29–33**). Stereochemische und synthetische Aspekte der Reaktionen werden diskutiert.

Cycloadditions to the Double Bond of Methyl (*R*)-2-*tert*-Butyl- Δ^4 -1,3-oxazoline-3-carboxylates¹⁾

The title compounds (with or without an additional substituent, such as methyl or vinyl, in the 5-position) are allowed to react with peracids (\rightarrow dihydroxy derivatives **3**), with cyclopropanation reagents (such as ICH_2ZnEt , $\text{N}_2\text{CHCOOEt}$, HCBBr_3 , or $\text{HCCl}_3/\text{NaOH}$ \rightarrow products **5–9**), with tetracyanoethylene and OsO_4 (see four- and five-membered rings in **19**, **20**), with dienophiles (maleic anhydride, see **23**). The double bond of the oxazolines reacts in a highly diastereoselective manner, with the attack preferred from the face of the five-membered ring remote from the *tert*-butyl group. Some of the products obtained undergo or are subjected to further reactions (**4**, **12–18**, **23**, **29–33**). Stereochemical and synthetic aspects of the reactions are discussed.

A) Einleitung – die Zielsetzung

Die in fünf Stufen⁴⁾ aus (*S*)-Serin- bzw. (*S*)-Threoninester im 100-g-Maßstab mit einer Gesamtausbeute von ca. 50% zugänglichen (*R*)-Oxazoline **1** und **2** enthalten eine reaktive nucleophile Doppelbindung. So setzt sich z. B. der Heterocyclus **1** in Methylenechlorid mit Acetylchlorid/ AlCl_3 unterhalb von -40°C unter elektrophiler Substitution zum 5-Acetyl-Derivat um ($\text{R} = \text{COCH}_3$ in **1**, Schema 1)¹⁾. Es war zu erwarten, daß auch elektrophile Cycloadditionspartner mit diesen Oxazolinen reagieren würden. Dies ist in der Tat der Fall; zusätzlich zeigte es sich, daß einige der Cycloaddukte vom Typ **A** in einer nucleophilen Substitution zu monocyclischen Produkten **B** umgesetzt werden können, so daß insgesamt eine Addition zweier verschiedener Gruppen an die Oxazolin-Doppelbindung resultiert. Die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen sind bisher nur in einer Kurzmitteilung erwähnt⁵⁾ und sollen hier im einzelnen beschrieben werden.

B) Bildung von Dreiringen und Folgereaktionen

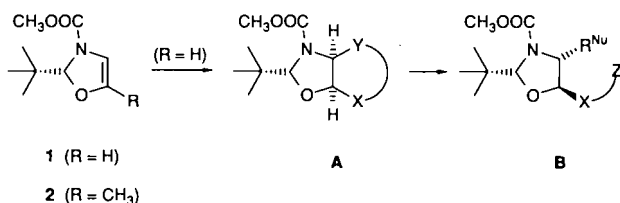
Wie aus Schema 2 und 3 ersichtlich, reagiert das Oxazolin **1** mit Epoxidierungs- und Cyclopropanierungs-Reagentien, wobei nur im zweiten Fall die dreiringhaltigen Produkte isoliert werden können.

Das Epoxid **C** (Schema 2) wird von der mitentstehenden Carbonsäure oder vom Lösungsmittel (ROH) zu Derivaten **3** des Glyoxals geöffnet. So entsteht mit *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBS)-in Methylenechlorid das Benzoat **3a**, in Methanol die Methoxy-Verbindung **3b** und in Essigsäure ein 1:1-Gemisch der beiden regioisomeren Monoacetate **3c** und **3d**. Während einer ¹³C-NMR-Messung in nicht strikt säurefreiem Chloroform ging das 4- ins 5-(*m*-Chlorbenzoyloxy)oxazolidin über (**3a/3e**, 1:1)⁶⁾. Laut NMR-Vergleich haben die Produkte **3a** und **3b** dieselbe Konfiguration: die R'O-Gruppe an C-4 steht *cis*, die an C-5 *trans* zur *tert*-Butyl-Gruppe. Auch in den Derivaten **3c–e** stehen die C–O-Bindungen *trans* zueinander, ihre relative Konfiguration bezüglich der *tert*-Butyl-Gruppe wurde nicht bestimmt⁷⁾. Die Verbindungen **3a–c** resultieren offensichtlich aus einer Ringöffnung des Epoxids durch R'OH an C-4, während die Verbindungen **3d** und **3e** durch säurekatalysierte Umesterung entstehen⁸⁾.

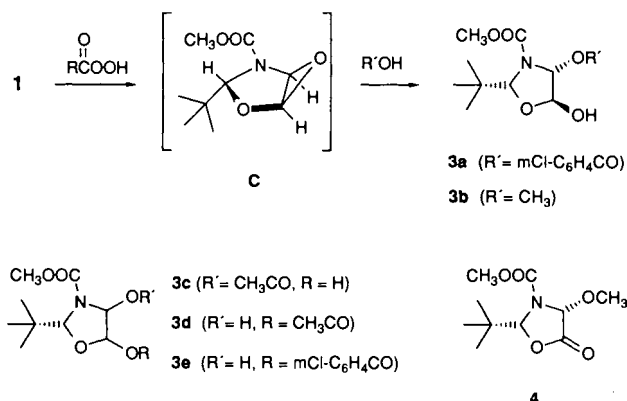
Das Methoxylactol **3b** wurde mit Pyridinium-dichromat zum Lacton **4** oxidiert (77%), das zur Zeit für die Verwendung als elektrophiles, chirales Glycin-Derivat von uns getestet wird⁹⁾.

Die Cyclopropanierungen von **1** und **2** (Schema 3) wurden unter den üblichen Simmons-Smith¹⁰⁾ (\rightarrow **5**) oder Makosza-

Schema 1. Cycloadditionen an die Oxazoline und Folgereaktionen (allgemeines Prinzip)

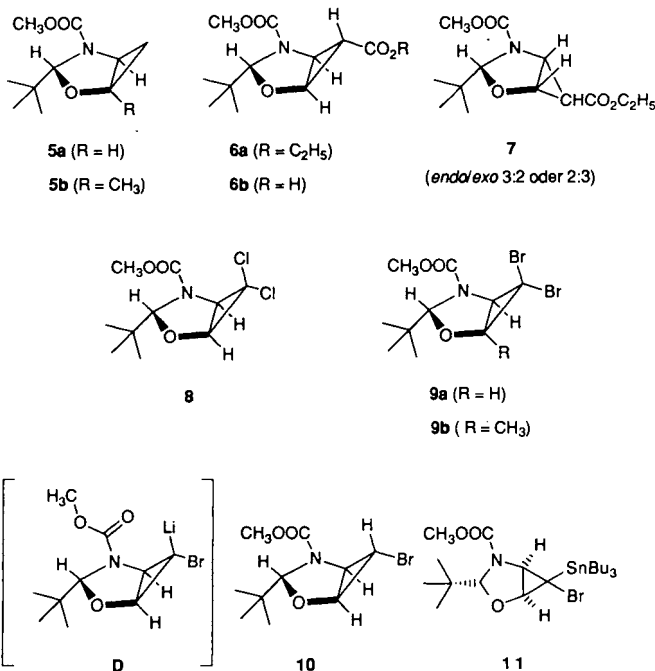


Schema 2. Epoxidierungs-Versuche mit 1



Bedingungen¹¹) (\rightarrow **8**, **9**) bzw. durch $\text{Cu}(\text{AcAc})_2$ -katalysierte Zersetzung von Diazoessigester nach Buchner-Müller¹²) (\rightarrow **6**, **7**) durchgeführt. Außer der letztgenannten Reaktion, die vier verschiedene Stereoisomere im Verhältnis 63:18:12:7 lieferte (wobei der Angriff *trans* zur *tert*-Butyl-Gruppe 7:3 überwog¹³), waren alle Cyclopropanierungen so selektiv, daß im $^1\text{H-NMR}$ -Rohproduktspektrum jeweils nur das in Schema 3 gezeigte Stereoisomere nachgewiesen⁷) wurde. Die große Stabilität des Dibromcarben-Adduktes **9a** mit kationstabilisierenden Donorsubstituenten am Dreiring ist überraschend: **9a** ist in siedendem Toluol stabil, erst bei 160°C (Nitrobenzol) zersetzt es sich, und selbst in Gegenwart von Ag-Ionen in wäßrigem Methanol muß man zum Sieden erhitzen, um eine Reaktion zu erzwingen¹⁴). Auch das Li-Carbenoid **D**, das laut Hydrolyseprodukt **10** *endo*-metalliert vorliegt¹⁵), zersetzt sich in THF erst oberhalb -70°C und ist damit stabiler als die entsprechenden Bicyclen mit alicyclischem Ring¹⁶). Eine nach dem von Seyferth et al. beschriebenen Verfahren¹⁷) hergestellte Sn-Verbindung **11** lie-

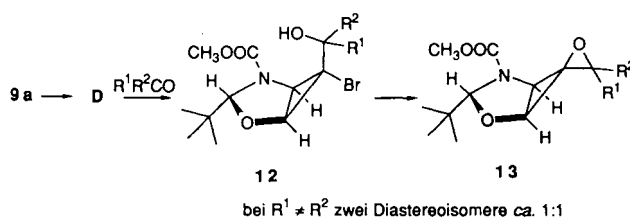
Schema 3. Cyclopropanierungs-Produkte der Oxazoline 1 und 2



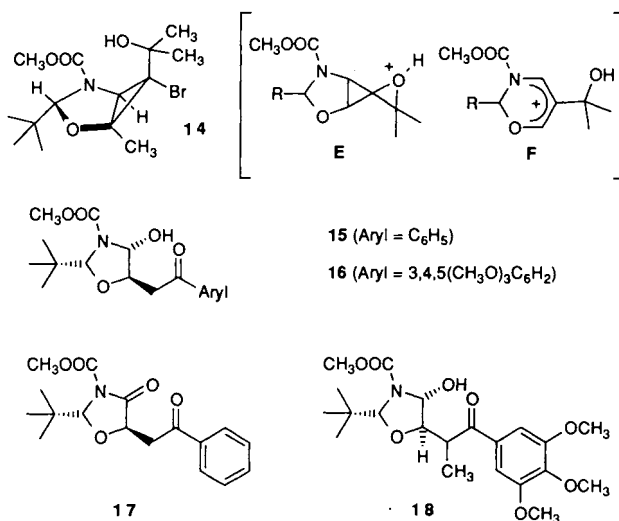
fert bei Umsetzung mit BuLi und Folgereaktion mit einem Elektrophil dasselbe Produkt, wie das direkt aus dem Dibromid erzeugte Carbenoid, was zeigt, daß im vorliegenden Fall auf diesem Weg keine Umkehr der Konfiguration am lithiierten C-Atom bewirkt werden kann. Man darf annehmen, daß das Li-Atom im *endo*-Isomeren **D** mit einem der Heteroatome am Fünfring komplexiert, und damit dieses Isomere stabilisiert ist.

Addition des Carbenoids **D** an Aldehyde und Ketone^{16,18}) ergibt Bromhydrine **12** (Schema 4, vgl. auch **9b** \rightarrow **14**); diese sind konfiguratv einheitlich bezüglich dem stereogenen Zentrum am Dreiring, aber – im Falle der Aldehyd-Addukte **12c**, **12d** – Epimerengemische bezüglich dem Carbinol-C-Atom. In Analogie zum Protonierungsprodukt **10** ordnen wir den Verbindungen **12** die Konfiguration mit *exo*-ständigem Brom zu. Behandlung der Bromhydrine mit Kalium-*tert*-butylat in THF liefert die Oxaspiropentane^{18,19}) **13**, die wieder diastereomerenrein anfallen, wenn sie sich von symmetrischen Ketonen ableiten (**a** und **b**), und als Gemische, wenn die Vorläufer Aldehyde sind (**c** und **d**). Wiederum eine Überraschung erlebten wir beim Versuch die Oxaspiropentane **13c** und **d** – wie üblich – säurekatalysiert in Cyclobutanone umzulagern^{18,19}): es bildeten sich weder Cyclobutanone, noch erfolgte die vielleicht am ehesten zu er-

Schema 4. Oxaspiropentan-Derivate aus den Bicyclen 9 und Folgereaktionen



12, 13	a	b	c	d
R^1	CH_3	$(\text{CH}_2)_5$	H	H
R^2	CH_3		C_6H_5	$3,4,5(\text{CH}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2$

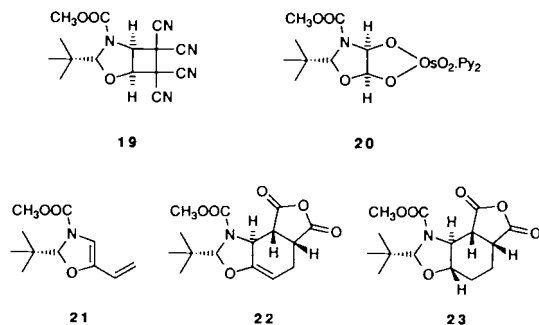


wartende electrocyclische Ringöffnung $E \rightarrow F$, sondern es entstanden die Hydroxyketone **15** und **16** (die Struktur von **15** wurde röntgenographisch bestimmt²⁰). Der Umlagerungsmechanismus ist trotz viel Nachdenkens und trotz vieler Diskussionen nicht befriedigend formulierbar, weshalb wir ihm nur eine Fußnote widmen²¹. Oxidation der N,O-Halbacetal-Gruppierung in **15** mit Pyridinium-dichromat ergab das Oxazolidinon **17**; eine „mutige“ doppelte Deprotonierung der Hydroxy-Verbindung **16** mit LDA und anschließende Methylierung (CH_3I) liefert in immerhin 38proz. Ausbeute und mit einer Diastereoselektivität von 93:7 das α -Methylketon **18** unbekannter Konfiguration am neuen stereogenen Zentrum (daneben wurde 36% Edukt zurückgewonnen). Dieses Experiment ist ein weiterer Beleg für die von uns nicht erwartete Stabilität von Hydroxyoxazolidinen (siehe **3a–e**, **15**, **16**, **18** und die Verbindung **33** in der voranstehenden Veröffentlichung¹).

C) Vier-, Fünf- und Sechsringe

Als Beispiele zur Bildung größerer Ringe als Dreiringe durch Cycloaddition an die Doppelbindung von **1** (Schema 5) wählten wir zunächst die hochreaktiven Elektrophile Tetracyanethylen²² und Osmiumtetroxid²³. In 94- bzw. 75proz. Ausbeute isolierten wir die schön kristallisierenden Bicyclen **19** und **20**; letzterer konnte nun nicht mehr zu einer stabilen Dihydroxy-Verbindung hydrolysiert werden.

Schema 5. Ankondensation von Vier-, Fünf- und Sechsringen an den Heterocyclus **1**



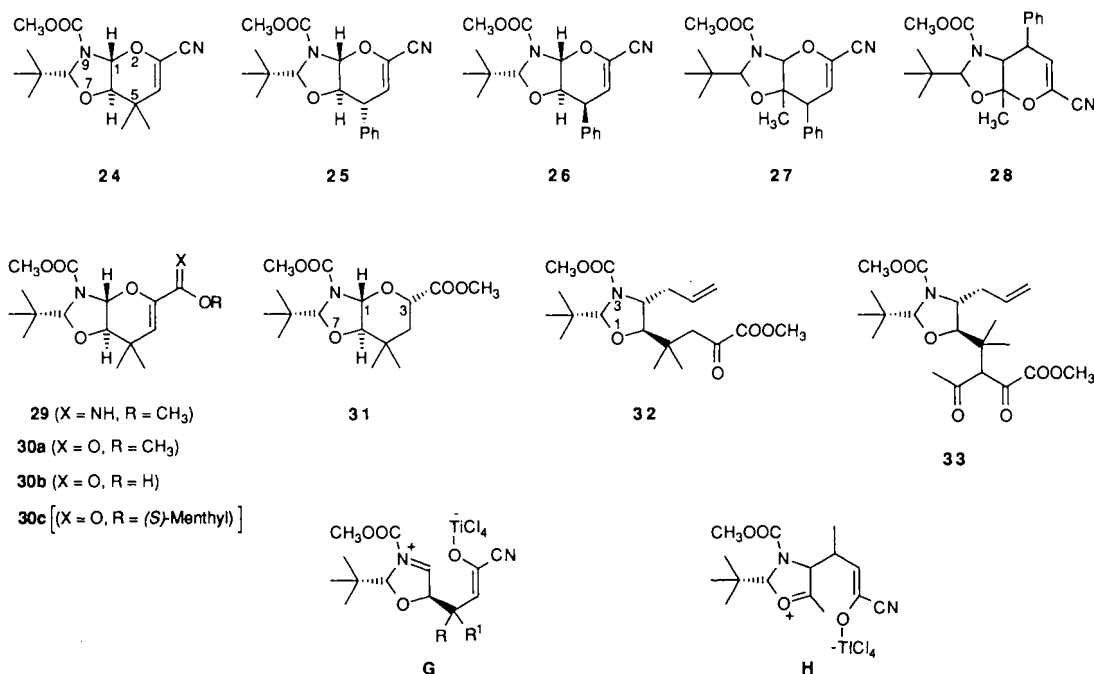
Ein carbocyclischer Sechsring wurde stereoselektiv an das Oxazolin-System anneliert durch eine Diels-Alder-Reaktion des Diens¹ **21** mit Maleinsäureanhydrid (bei Raumtemperatur in Benzol). Durch ein ¹H-NMR-COSY-Spektrum (Abb. 1 im Experimentellen Teil) wurde bewiesen, daß das vollständig stereoselektiv gebildete Produkt **22** die angegebene Konfiguration besitzt, und damit durch *exo*-Addition *trans* zur *tert*-Butyl-Gruppe entstanden ist. Durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung erhält man das Derivat **23** mit gesättigtem Sechsring und vier benachbarten stereogenen Zentren, wobei der Wasserstoff wiederum von der der *tert*-Butyl-Gruppe abgewandten Seite des Fünfringes übertragen wurde (die *trans*-Verknüpfung von Oxazolidin- und Cyclohexan-Ring folgt aus der typischen Kopplungskonstante von $J = 7$ Hz zwischen den Brückenkopf-H-Atomen im ¹H-NMR-Spektrum).

D) (4 + 2)-Cycloadditionen von α,β -ungesättigten Acylcyaniden an die Oxazoline **1** und **2** – Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf^{24,25}

Um zu testen, ob sich unser Oxazolin in Diels-Alder-Reaktionen tatsächlich als Verbindung mit elektronenreicher Doppelbindung verhält, setzten wir **1** und **2** mit den besonders reaktiven Acryloyl- und Cinnamoylcyaniden um²⁶. Wir wählten zunächst das β,β -Dimethylacryloylcyanid und stellten fest, daß es ohne Lewis-Säurekatalyse nicht addiert. Mit AlCl_3 trat in Toluol bei Temperaturen zwischen -45 und $+20^\circ\text{C}$ zwar Reaktion ein, aber die optische Aktivität des Produktes **24** (Schema 6) schwankte je nach Ansatz. Eine so erhaltene Probe von **24** wurde über den Iminoester **29** letztlich in den (*S*)-Menthylester **30c** übergeführt, dessen ¹H-NMR-Spektrum eindeutig das Vorliegen zweier Diastereomere bewies (erstaunlicherweise sind trotz des großen Abstandes zwischen den stereogenen Zentren des Menthol- und des Oxazolidin-Teiles in **30c** praktisch alle Signale aufgespalten, siehe Abb. 2 im Experimentellen Teil). Ein Kontrollversuch, bei dem das Oxazolin **1** in Toluol mit AlCl_3 behandelt wurde, zeigte, daß der Heterocyclus unter diesen Bedingungen racemisiert²⁷. Mit TiCl_4 als Lewis Säure traten bei Umsetzungen des an der Doppelbindung unsubstituierten Oxazolins **1** keine derartigen Probleme auf, und man isolierte den Bicyclus **24** (Ausb. 65%) in enantiomerenreiner Form. Mit dem Phenyl-substituierten Acryloylcyanid entstanden die beiden leicht trennbaren Epimeren **25** und **26** (63% Ausb., ca. 1:1), wiederum ohne Racemisierung. Aus dem 5-Methyloxazolin **2** und Cinnamoylcyanid bildeten sich unter TiCl_4 -Katalyse in mäßiger Ausbeute die beiden Konstitutionsisomeren **27** und **28**, von denen je ein Diastereoisomeres rein isoliert wurde, allerdings als racemische Gemische.

Die in Schema 6 gezeigten Strukturen der Verbindungen **24–30** wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. So ergibt sich die Konstitution von **24–27** aus der charakteristischen Lage des 1-H-Signals vom Brückenkopf-H-Atom zwischen Stickstoff und Sauerstoff ($\delta = 5.55–5.99$), und die Nachbarschaft von Phenyl- und Methoxycarbonyl-Gruppe in **28** verrät sich durch eine Tieffeldverschiebung des Signals von der Methyl-Gruppe um 0.5 ppm gegenüber der üblichen Lage bei $\delta \approx 3.75$. Die Konfigurationen wurden aus Kopplungskonstanten (z. B. 6.3 Hz zwischen dem benzylicischen und dem Brückenkopf-H-Atom in **25** und 4.1 Hz in **26**) und NOE-Messungen abgeleitet (beim Einstrahlen mit der Frequenz der *tert*-Butyl-Protonen Intensitätssteigerung des Signals am Brückenkopfatom C-6, aber keine Veränderungen des Signals von 1-H; die Konfigurationen von **27** und **28** wurden nicht bestimmt).

Die Tatsache, daß die Verbindungen **24–26** mit *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe anfallen, beweist wohl, daß die Cycloadditionen nicht konzertiert erfolgen. Wir nehmen an, daß das Zwitter-Ion **G** mit Acyliminium-Struktur das Zwischenprodukt ist. Das vom Oxazolin **1** abgeleitete Iminium-Ion ist ja auch nach den in der voranstehenden Arbeit beschriebenen Ergebnissen¹ stabiler als das entsprechende Oxonium-Ion. Nur die zu **28** führende Reaktion dürfte über

Schema 6. Reaktionen der Heterocyclen von **1** und **2** mit Acryloylcyaniden/Lewis-Säure und Folgereaktionen

ein Oxonium-Ion **H** verlaufen, das durch die Methyl-Gruppe zusätzlich stabilisiert wäre.

Die multifunktionellen, enantiomerenreinen Produkte aus **1** und Acryloylcyaniden sind sicherlich nützliche Zwischenprodukte für Synthesen komplexer Zielmoleküle. Bisher haben wir nur einige wenige Folgereaktionen mit Verbindung **24** durchgeführt (Schema 6). Schon erwähnt wurde die Methanolyse der Nitril-Gruppe von **24** zu einem Iminoester **29** und dessen Hydrolyse zum Methylester **30a** und der Säure **30b**. Weitere Reaktionen, sind die katalytische Hydrierung der Doppelbindung und die nucleophile Ringöffnung an C-1 der Verbindung **30a**. Das nach der Umkristallisation in 75proz. Ausbeute isolierte einheitliche Hydrierungsprodukt **31** hatte sich mit einer Selektivität von 26:1 unter „axialer“ Übertragung des Wasserstoffs auf das α -Carbonyl-C-Atom gebildet (bei Einstrahlung mit der Frequenz von 3-H in **31** positiver NOE auf das Signal von 1-H im NMR-Spektrum). Wie andere, in 4-Stellung durch potentielle Abgangsgruppen substituierte Oxazolidine^{1,28}) reagiert der Bicyclus **30a** mit Allyltrimethylsilan unter Sakurai-Bedingungen²⁹) zum Produkt **32** mit der für *trans*-Substitution in diesen Systemen typischen¹), kleinen vicinalen Kopplungskonstanten ($J = 2.8$ Hz) zwischen 4-H und 5-H im NMR-Spektrum. Der so erhaltene α -Ketoester wurde noch zur 1,2,4-Tricarboxyl-Verbindung **33** acetyliert (LDA/CH₃COCl in THF), die mit einer Diastereoselektivität von 30:1 entstand (Konfiguration unbekannt)³⁰).

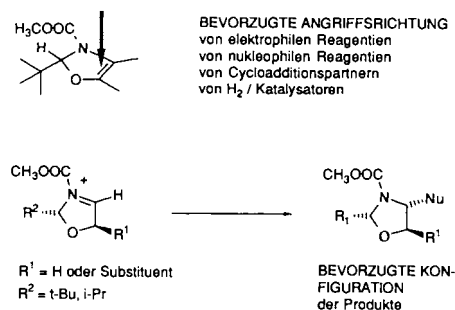
E) Diskussion der Ergebnisse – Ja und Nein

Es gibt drei wichtige Aspekte der hier beschriebenen Umsetzungen, einen synthetisch-methodischen, einen mechanistischen und einen stereochemischen. Der erste wurde bereits allgemein im letzten Abschnitt der voranstehenden Arbeit¹) diskutiert: man vergleiche die Struktur der Pro-

dukte mit derjenigen von Serin oder Threonin, den Aminosäuren, aus denen die Oxazoline **1** und **2** hergestellt wurden. Auch der zweite Aspekt, die größere Stabilität des Methoxycarbonyliminium-Ions (vom Typ **G**) im Vergleich mit dem isomeren Oxonium-Ion wurde schon diskutiert¹); sie ist in der vorliegenden Arbeit wichtig für die Bildung von Ringöffnungsprodukten (**3**, **15**, **16** und **32**), sowie für die Regio-selektivität der Addition der ungesättigten Acylcyanide (Schema 6).

Die stereochemischen Resultate beider Arbeiten lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (Schema 7): a) Alle

Schema 7. Stereochemische Aspekte



Reaktionen, bei denen die Doppelbindung der Oxazoline unter Bildung eines oder zweier stereogener Zentren angegriffen wird, erfolgen von der zur *tert*-Butyl-Gruppe *trans*-ständigen Seite. b) Reaktionen, die am besten über ein Acyliminium-Kation formuliert werden können, liefern mit und ohne Substituent in der 5-Stellung *cis,trans*-konfigurierte Produkte. Während wir geneigt sind, die unter a) genannte Tatsache auf sterische Behinderung durch die *tert*-Butyl-Gruppe zurückzuführen, möchten wir eine Diskussion möglicher Ursachen für den unter b) formulierten Befund auf-

schieben, bis wir mehr über die involvierten Kationen und die Bildungsweise (kinetische vs. thermodynamische Steuerung) der Produkte wissen.

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 254 (Merck); Detektion 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. H_2SO_4 und 940 ml H_2O und nachfolgendes Erhitzen oder b) durch Tauchen in eine Lsg. aus 9.20 ml Anisaldehyd, 3.75 ml Essigsäure, 12.5 ml konz. H_2SO_4 und 338 ml EtOH techn. und nachfolgendes Erhitzen. — Für „flash“-Chromatographie wurde Kieselgel 60 (Fluka) der Korngröße 0.040–0.063 mm verwendet; die Laufmittelgemische (Pentan/Ether) sind in Klammern angegeben; im Folgenden wird für „flash“-Chromatographie der Einfachheit halber die Bezeichnung Säulenchromatographie verwendet. — Optische Drehwerte $[\alpha]_D$: Perkin-Elmer-Polarimeter 241 in 1-dm-Zellen (Raumtemp.). — $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian EM 390 (90 MHz) oder Bruker WM 300 (300 MHz); die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten bezüglich TMS ($\delta = 0$), die Kopplungskonstanten J in Hz, angegeben; alle Spektren wurden, falls nicht anders erwähnt, in CDCl_3 als Lsgm. aufgenommen. — $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren Varian CFT-20 (20 MHz) oder, wenn angegeben, Varian XL-100 (25 MHz); die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten bezüglich TMS ($\delta = 0$) angegeben. — Massenspektren (MS): Hitachi-Elmer-RMU-6M. — IR-Spektren: Perkin-Elmer-297 in CHCl_3 . — Organisches Elementaranalysen: Mikrolaboratorium der ETH Zürich.

Allgemeine Arbeits-Vorschrift 1 (AAV 1): Zu einer ca. -110°C kalten Lsg. von 5 mmol Dibrombicyclus in 17 ml THF [Kühlbad: MeOH/Ether (1:1), flüssiger Stickstoff] tropfte man 5 ml BuLi (1.5 M in Hexan) so zu, daß die Temp. nie über -95°C stieg. Man ließ 1 h bei -90°C rühren, kühlte wieder auf -100°C und versetzte mit 1.5 Äquivalenten Elektrophil. Nach Aufwärmen auf -78°C wurde mit 6proz. Perchlorsäure hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wurde die org. Phase abgetrennt, 1 \times mit H_2O und 1 \times mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet.

Allgemeine Arbeits-Vorschrift 2 (AAV 2): Eine Lsg. von 561 mg (5.00 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 20 ml THF wurde bei 0°C langsam mit 3.18 mmol Monobrombicyclus in 10 ml THF versetzt. Die braun-oranger Lsg. wurde bei Raumtemp. so lange gerührt, bis auf dem DC kein Edukt mehr sichtbar war. Zur Aufarbeitung wurde mit H_2O zersetzt, die org. Phase abgetrennt, 1 \times mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet.

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-4-(3-chlorbenzoyloxy)-5-hydroxy-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (3a): Eine Lsg. von 1.85 g (10 mmol) **1** und 2.52 g (30 mmol) NaHCO_3 in 20 ml CH_2Cl_2 wurde auf 0°C gekühlt und in kleinen Portionen mit 2.58 g (15 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBS) versetzt. Man ließ 10 min bei Raumtemp. rühren, filtrierte die Lsg. ab und wusch sie 1 \times mit halbg. NaHCO_3 -Lsg. und 1 \times mit ges. NaCl-Lsg. Nach Trocknen mit MgSO_4 und Einengen im RV resultierte roher, diastereoisomerenreiner weißer Schaum. Zur Reinigung wurde zuerst eine Säulenchromatographie [Essigester/ CH_2Cl_2 (0.3:9.7)] durchgeführt, und anschließend aus Ether/Pentan umkristallisiert. Man erhielt 1.79 g (50%) reines **3a** als weißes Pulver. — Schmp. $98-99^\circ\text{C}$. — $[\alpha]_D = +26.5$ ($c = 0.97$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3560 \text{ cm}^{-1}$, 3020,

2960, 2910, 2870, 1730, 1570, 1480, 1445, 1435, 1400, 1350, 1340, 1300, 1150, 1070, 980. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 0.98$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.18–3.45 (m, 1H, OH), 3.6 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.37 (s, 1H, 2-H), 5.65–5.92 (m, 1H, 5-H), 6.67 (d, $J = 3 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 7.24–8.05 (m, 4H, Phenyl). NOE-Messung: Einstrahlung bei $\delta = 0.98$ (*tert*-Butyl) führt zu Intensitätssteigerung des Signals bei $\delta = 5.8$ (5-H). — MS: m/z (%) = 302 (11), 156 (22), 141 (28), 139 (88), 116 (100), 111 (20), 59 (11), 57 (20), 41 (13).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_6$ (357.8) Ber. C 53.71 H 5.63 N 3.91
Gef. C 53.48 H 5.71 N 3.69

(2*R*,4*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-hydroxy-4-methoxy-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (3b): Analog der Vorschrift für **3a** wurden 0.93 g (5 mmol) **1** in 20 ml MeOH umgesetzt. Es resultierten 1.32 g rohes diastereoisomerenreines **3b**, das zur Reinigung chromatographiert [Ether/Pentan (1:2)] wurde. Man erhielt 0.77 g (66%) reines **3b** als farbloses Öl. Das Produkt konnte bei 115°C (0.005 Torr) destilliert werden. — $[\alpha]_D = +84.6$ ($c = 0.92$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3200-3700 \text{ cm}^{-1}$, 3600, 2960, 2910, 2870, 2840, 1710, 1480, 1445, 1400, 1360, 1310, 1285, 1130, 1100, 1065, 980. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.92$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 2.58 (br., 1H, OH), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.18 (s, 1H, 2-H), 5.37 (s, 2H, 4-H und 5-H). — MS: m/z (%) = 176 (100), 116 (80), 74 (12), 59 (25), 57 (14), 45 (26), 44 (14), 41 (20), 31 (26), 29 (23), 27 (14).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ (227.2) Ber. C 51.49 H 8.21 N 6.00
Gef. C 51.10 H 8.48 N 5.83

(2*R*,4*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-methoxy-5-oxo-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (4): Eine Mischung von 1.40 g (6 mmol) **3b**, 4.43 g Pyridinium-dichromat, 0.8 ml Essigsäure und 3.3 g zerriebenen Molekularsieb (5 Å) in 50 ml CH_2Cl_2 wurde 20 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde durch Celite und Kieselgel filtriert, die org. Phase eingengt, und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt 1.07 g (77%) reines **4** als farblose Flüssigkeit. Das Produkt kann bei $130^\circ\text{C}/0.1$ Torr destilliert werden. — $[\alpha]_D = -47.3$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$, 2970, 2910, 2880, 2840, 1800, 1725, 1480, 1445, 1370, 1365, 1190, 1095, 995. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.98$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.61 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.27 (s, 1H, 2-H), 5.59 (s, 1H, 4-H). — MS: m/z (%) = 174 (14), 146 (24), 118 (100), 86 (23), 59 (22), 57 (17), 42 (46), 41 (28), 29 (23), 28 (15), 27 (11), 15 (25).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (231.2) Ber. C 51.94 H 7.41 N 6.06
Gef. C 51.51 H 7.53 N 5.95

(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(*tert*-Butyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (5a): Eine Lsg. von 2.5 g (13.5 mmol) **1** in 60 ml Diethylether wurde langsam mit 2.05 ml (20.0 mmol) Diethylzink in 10 ml Et_2O , und nach 10 min mit 10.8 g (40.5 mmol) Methyleniodid versetzt. Man ließ für 22 h bei Raumtemp. rühren. Anschließend versetzte man mit stark verd. HCl-Lsg., extrahierte mit Ether und trocknete die org. Phase mit MgSO_4 . Nach Einengen im RV resultierte ein Öl, das nach Säulenchromatographie [Pentan/Ether (4:1)] 2.23 g (83%) reines **5a** ergab. Das Produkt **5a** kann bei 0.01 Torr und 50°C auch destilliert werden. — $[\alpha]_D = +169$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3000 \text{ cm}^{-1}$, 2970, 2960, 2910, 2870, 1710, 1480, 1445, 1375, 1365, 1355, 1320, 1135, 1110, 1020, 970, 865. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83-0.94$ (m, 2H, 6-H), 0.94 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.11–3.20 (m, 1H, 5-H), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.10–4.18 (m, 1H, 1-H), 5.10 (s, 1H, 3-H). NOE-Messung: Einstrahlung bei $\delta = 0.94$ (*tert*-Butyl) führt zu Verstärkung der Signale bei $\delta = 3.2$ und 4.1. — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 23.62, 24.45, 34.13, 37.39, 52.39, 59.95, 103.75, 156.90$. — MS: m/z (%) = 199

(2), 184 (12), 170 (17), 142 (100), 128 (10), 114 (17), 82 (21), 70 (12), 69 (13), 59 (14), 57 (19), 42 (19), 41 (12), 28 (11).

$C_{10}H_{17}NO_3$ (199.2) Ber. C 60.28 H 8.60 N 7.03
Gef. C 60.39 H 8.74 N 6.91

(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(*tert*-Butyl)-1-methyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (**5b**): Zu 2.98 g (15.0 mmol) **2** in 65 ml Ether wurde zuerst eine Lsg. von 2.80 ml (22.2 mmol) Diethylzink in 11 ml Ether, und nach 10 min 3.63 ml (45.0 mmol) Methyljodid langsam getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemp. während 24 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 250 ml einer 0.2 M HCl-Lsg. langsam zugegeben, die Ether-Phase abgetrennt, die Wasser-Phase 1 × mit Ether extrahiert und die gemeinsamen org. Phasen mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Einengen im RV erhielt man eine braune Substanz, die zuerst bei 85°C/0.03 Torr destilliert wurde, und dann durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:4)] weiter gereinigt wurde. Es resultierten 1.66 g (52%) reines **5b** als farbloses Öl. — $[\alpha]_D = +173$ ($c = 1.2$ in $CHCl_3$). — IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 2960\text{ cm}^{-1}$, 2940, 2910, 2870, 1700, 1480, 1445, 1400, 1375, 1350, 1320, 1190, 1135, 1025, 1000, 960. — 1H -NMR (300 MHz): $\delta = 0.83$ (d, $J = 4.08$ Hz, 2H, 6-H), 0.93 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.57 (s, 3H, 1- CH_3), 2.97 (t, $J = 4$ Hz, 1H, 5-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.02 (s, 1H, 3-H). — MS: m/z (%) = 174 (11), 170 (62), 156 (50), 128 (45), 112 (32), 102 (29), 96 (45), 95 (20), 69 (58), 58 (23), 59 (52), 57 (46), 56 (21), 55 (36), 54 (31), 43 (76), 42 (93), 41 (100), 39 (41), 29 (48), 28 (29), 27 (35), 15 (48).

$C_{11}H_{19}NO_3$ (213.3) Ber. C 61.95 H 8.98 N 6.57
Gef. C 61.41 H 8.89 N 6.27

(1*R*,3*R*,5*S*,6*S*)-3-(*tert*-Butyl)-4-methoxycarbonyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonsäure (**6b**): Zu einer Lsg. von 3.95 g (21.2 mmol) **1** und 341 mg (1.30 mmol) Kupfer(II)-bis(pentandionat) in 30 ml Benzol wurden bei 80°C innerhalb 2 h 6.76 ml (65 mmol) Diazoessigsäure-ethylester in 70 ml Benzol getropft. Man ließ weitere 2 h bei dieser Temp. und ließ anschließend auf Raumtemp. abkühlen. Nach Verdünnen mit 100 ml Pentan wurde zuerst durch neutrales Aluminiumoxid filtriert und anschließend die org. Phase mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Einengen im RV erhielt man 4.87 g (85%) rohes **6a/7** als Diastereoisomerengemisch. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (8.5:1.5)] resultierten 3.41 g (59%) **6a** als farbloses Öl und als Gemisch der beiden Epimeren an C-6 im Verhältnis 9:1. Zusätzlich erhielt man nach Säulenchromatographie 1.46 g (26%) kristallines **7** als ein Gemisch der beiden Epimere an C-6 im Verhältnis 3:2.

Zu einer Lsg. von 1.16 g (4.28 mmol) des Diastereoisomerengemisches **6a** in 10 ml MeOH tropfte man bei 0°C 5 ml einer 1.28 M wäßrigen KOH-Lsg. Nach 12 h bei Raumtemp. wurde die Reaktionslsg. 1 × mit Ether gewaschen, anschließend die Wasser-Phase mit Phosphorsäure auf pH=1 gebracht und 5 × mit Ether extrahiert. Nach Trocknen mit $MgSO_4$ und Einengen im RV resultierten 0.97 g rohes **6b**, das nach Umkristallisation aus Ether/Pentan 0.75 g (72%) diastereomerenreines **6b** ergab. — Schmp. 142.8 bis 144.6°C. — $[\alpha]_D = +91.5$ ($c = 1.1$ in $CHCl_3$). — IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3500\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$, 3020, 2970, 2910, 2870, 1715, 1690, 1480, 1445, 1400, 1380, 1370, 1350, 1320, 1195, 1130, 1110, 1070, 960. — 1H -NMR (90 MHz): $\delta = 0.95$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.9–2.0 (m, 1H, 6-H), 3.65–3.85 (m, 4H, CO_2CH_3 und 5-H), 4.4–4.6 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, 1-H), 5.15 (s, 1H, 3-H). — ^{13}C -NMR: $\delta = 24.39, 36.40, 37.71, 42.56, 53.30, 66.16, 103.84, 156.96, 173.64$. — MS: m/z (%) = 214 (24), 186 (100), 158 (13), 128 (14), 126 (15), 96 (12), 83 (19), 82 (19), 69 (15), 68 (10), 59 (22), 57 (37), 55 (14), 42 (19), 41 (28), 29 (15), 27 (11), 15 (14).

$C_{11}H_{17}NO_5$ (243.2) Ber. C 54.31 H 7.04 N 5.76
Gef. C 54.28 H 7.26 N 5.74

(1*S*,3*R*,5*R*)-3-(*tert*-Butyl)-6,6-dichlor-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (**8**): Eine Lsg. von 1.85 g (10.0 mmol) **1**, 5.01 g (42.0 mmol) Chloroform, 42 mg Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) und 1 Tropfen Ethanol wurde bei 3°C mit 5.20 g (130 mmol) NaOH in 5 ml H_2O versetzt, und 16 h bei Raumtemp. heftig gerührt. Anschließend wurde mit H_2O und mit CH_2Cl_2 verdünnt, die Wasser-Phase 2 × mit CH_2Cl_2 gewaschen, die org. Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet und im RV eingeeignet. Es resultierten 2.60 g (95%) kristallines, diastereoisomerenreines **8**. Nach Umkristallisation aus Ether/Pentan resultierten 1.90 g (71%) reines **8** als farblose Kristalle. — Schmp. 68.3–68.7°C. — $[\alpha]_D = +128$ ($c = 1.32$ in $CHCl_3$). — IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 2980\text{ cm}^{-1}$, 2960, 2910, 2870, 1735, 1720, 1480, 1440, 1400, 1370, 1330, 1305, 1240, 1135, 1110, 960, 935, 880, 620. — 1H -NMR (90 MHz): $\delta = 0.92$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.61 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 5-H), 3.8 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.24 (d, $J = 6$ Hz, 1H, 1-H), 5.22 (s, 1H, 3-H). Rotamere bei $\delta = 5.15$ (s), 3.78 (s). NOE-Messung: Einstrahlung bei $\delta = 0.92$ führt zu Verstärkung der Signale bei $\delta = 3.61$ und 4.24. — ^{13}C -NMR: $\delta = 24.32, 37.66, 46.99, 53.23, 68.03, 105.44, 167.20$. — MS: m/z (%) = 168 (2), 156 (12), 149 (21), 148 (21), 141 (11), 130 (19), 128 (12), 70 (12), 69 (16), 63 (12), 59 (52), 57 (100), 55 (34), 44 (49), 43 (34), 42 (37), 41 (95), 39 (42), 29 (75), 28 (86), 27 (34), 18 (64), 15 (42).

$C_{10}H_{15}Cl_2NO_3$ (268.1) Ber. C 44.79 H 5.64 N 5.22
Gef. C 45.00 H 5.85 N 5.20

(1*S*,3*R*,5*R*)-6,6-Dibrom-3-(*tert*-butyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (**9a**): Eine Lsg. von 7.00 g (38.0 mmol) **1**, 20.2 g (80.0 mmol) Bromoform, 80 mg Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) und 0.16 ml Ethanol wurde bei 0°C langsam mit 10.0 g (250 mmol) NaOH in 10 ml H_2O versetzt. Die viskose Lsg. wurde mit 5 ml CH_2Cl_2 verdünnt und ca. 12 h bei Raumtemp. heftig gerührt. Nach Versetzen mit 50 ml H_2O und ebensoviel CH_2Cl_2 wurde durch Celite filtriert, die org. Phase abgetrennt und diese mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit $MgSO_4$ und Einengen im RV resultierte rohes **9a**, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Ether/Pentan 6.50 g (50%) reines **9a** als farblose Kristalle ergab. — Schmp. 73 bis 74°C. — $[\alpha]_D = +106$ ($c = 1.12$ in $CHCl_3$). — IR ($CHCl_3$): $\tilde{\nu} = 3000\text{ cm}^{-1}$, 2970, 2960, 2905, 2870, 1725, 1480, 1460, 1440, 1400, 1370, 1350, 1310, 1130, 1110. — 1H -NMR (90 MHz): $\delta = 0.93$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.67 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 5-H), 3.8 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.35 (d, $J = 7$ Hz, 1H, 1-H), 5.27 (s, 1H, 3-H). — ^{13}C -NMR: $\delta = 24.39, 37.74, 39.45, 47.55, 53.21, 68.54, 105.79$. Rotamere bei $\delta = 67.35, 104.64$. — MS: m/z (%) = 359 (2), 358 (2), 301 (9), 275 (22), 273 (44), 271 (23), 193 (48), 191 (47), 163 (12), 161 (12), 145 (14), 129 (65), 89 (10), 86 (16), 85 (18), 70 (26), 69 (21), 59 (55), 57 (100), 42 (62), 41 (31), 29 (10).

$C_{10}H_{15}Br_2NO_3$ (357.0) Ber. C 33.64 H 4.23 N 3.92
Gef. C 33.73 H 4.26 N 3.86

(1*S*,3*R*,5*R*)-6,6-Dibrom-3-(*tert*-butyl)-1-methyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (**9b**): Eine Lsg. von 5.60 g (28.0 mmol) **2**, 10.4 ml (116 mmol) Bromoform, 117 mg Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBA) und 4 Tropfen Ethanol wurde auf 0°C gekühlt, und unter heftigem Rühren wurde eine Lsg. von 14.6 g (360 mmol) NaOH in 14 ml Wasser langsam zugegeben. Anschließend wurde mit 20 ml CH_2Cl_2 verdünnt. Nach 20stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser aufgenommen, 3 × mit 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert, und die vereinigten org. Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet. Nach Einengen im RV und Trocknen im HV resultierten 24.4 g eines braunen Gemisches. Nach Reinigung an Kieselgel [Ether/Pentan (1:13)] wurden 8.30 g des noch gelben Produkts erhalten. Umkristallisation aus Pentan lieferte 6.10 g (59%) reines **9b** als weiße Kri-

stalle. — Schmp. 72.8–74.2°C. — $[\alpha]_D = +46.0$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3005 \text{ cm}^{-1}$, 2980, 2960, 2900, 2870, 1725, 1480, 1440, 1400, 1335, 1315, 1190, 1135, 1055, 1020, 970. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 0.96$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.84 (s, 3H, 1- CH_3), 3.44 (s, 1H, 5-H), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 5.12 (s, 1H, 3-H). NOE-Messung: Einstrahlung bei $\delta = 0.96$ (*tert*-Butyl) führt zu Intensitätssteigerung bei $\delta = 3.44$ (5-H) und 1.84 (1- CH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 16.96, 24.87, 37.69, 44.75, 50.75, 53.29, 72.20, 104.42, 157.14$. — MS: m/z (%) = 371 (3), 288 (11), 286 (23), 284 (12), 234 (56), 232 (55), 206 (59), 204 (59), 176 (16), 174 (23), 142 (12), 128 (100), 84 (30), 81 (17), 69 (24), 59 (75), 57 (70), 43 (73), 42 (92), 41 (70), 39 (52), 29 (40), 15 (35).

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3$ (371.1) Ber. C 35.61 H 4.62 N 3.77
Gef. C 35.72 H 4.58 N 3.70

(1*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (10): Nach AAV 1 wurden 1.78 g (5 mmol) **9a** in 15 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [Pentan/Ether (9:1)] resultierten 1.10 g (80%) reines **10** als farblose Flüssigkeit. — Sdp. 65°C (0.005 Torr). — $[\alpha]_D = +69.8$ ($c = 1.15$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$, 2970, 2910, 2870, 1715, 1480, 1445, 1400, 1380, 1370, 1350, 1315, 1130, 1095, 1005, 990, 955, 855. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.92$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 2.77 (dd, $J_1 = 1.02 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.10 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 3.40 (dd, $J_1 = 6.12 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.22 (dd, $J_1 = 6.13 \text{ Hz}$, $J_2 = 0.73 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 5.09 (s, 1H, 3-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 24.59, 25.70, 37.62, 42.26, 53.19, 66.05, 103.96, 156.0$. — MS: m/z (%) = 222 (25), 220 (26), 198 (47), 194 (33), 192 (34), 162 (15), 160 (15), 128 (52), 112 (49), 82 (24), 59 (69), 57 (100), 42 (69), 41 (71), 28 (74).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$ (278.1) Ber. C 43.18 H 5.80 N 5.04
Gef. C 43.18 H 5.98 N 4.77

(1*S*,3*R*,5*R*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-(tributylstannyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (11): In einem 50-ml-Zweihalskolben wurden 0.23 g (9.24 mmol) Magnesium mit 2 ml THF überschichtet. Zum Starten der Grignard-Reaktion wurden einige Tropfen reines Isopropylchlorid zugegeben. Anschließend wurden 1.38 ml (15.1 mmol) Isopropylchlorid in 8 ml so zugegeben, daß das THF leicht siedete. Die Grignard-Lsg. wurde auf -100°C gekühlt, und langsam mit 3.00 g (8.40 mmol) **9a** in 5 ml THF versetzt. Man ließ 6 h bei -78°C , kühlte wieder auf -90°C ab, und versetzte mit 1.60 g (8.00 mmol) Trimethylzinnchlorid in 2 ml THF. Die Lsg. wurde auf 0°C erwärmt, und mit ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert. Die org. Phase wurde abgetrennt, 1 × mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen im RV und Säulenchromatographie resultierten 2.10 g (57%) reines **11** als farblose Flüssigkeit. Die Konfiguration am stannylierten C-Atom wurde nicht bestimmt. Behandlung von **11** mit BuLi und Umsetzung mit Aceton lieferte das Bromhydrin **12a**. — $[\alpha]_D = +118.5$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 2960 \text{ cm}^{-1}$, 2910, 2880, 1705, 1650, 1470, 1445, 1370, 1310, 1130, 1080, 1050, 1010, 955, 905, 860. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.27$ [s, 9H, $\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$], 0.93 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.49 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.36 (d, $J = 5.98 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 4.95 (s, 1H, 3-H).

(1*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (12a): Nach AAV 1 wurden 1.37 g (3.84 mmol) **9a** mit 5.00 mmol Aceton in 15 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie resultierten 0.90 g (70%) reines **12a** als weißes Pulver, das in Hexan/Essigester umkristallisiert werden konnte. — Schmp. 102.2 bis 102.8°C . — $[\alpha]_D = +86.7$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3610 \text{ cm}^{-1}$, 3520–3300, 2970, 2890, 1710, 1480, 1445, 1370, 1320, 1135, 1065, 1040, 870. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.94$ (s, 9H,

tert-Butyl), 1.55 und 1.60 (2s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.05 und 2.26 (2s, 1H, OH), 3.68–3.75 (m, 1H, 5-H), 3.77 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.47 (d, $J = 6.22 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 5.09 und 5.11 (2s, 1H, 3-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 24.66, 28.41, 30.68, 37.75, 47.17, 52.53, 69.39, 106.12, 139.29$. — MS: m/z (%) = 280 (39), 278 (40), 234 (37), 232 (31), 177 (52), 176 (19), 175 (53), 174 (14), 170 (100), 155 (15), 153 (19), 144 (53), 128 (46), 108 (33), 104 (34), 96 (55), 95 (63), 76 (34), 70 (37), 69 (34), 59 (32), 57 (38), 42 (58).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{BrNO}_4$ (336.2) Ber. C 46.44 H 6.60 N 4.17
Gef. C 46.18 H 6.50 N 4.09

(1*S*,3*R*,5*R*,6*S*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-(1-hydroxycyclohexyl)-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (12b): Nach AAV 1 wurden 3.21 g (9.0 mmol) **9a** mit 13 mmol Cyclohexanon in 32 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [Pentan/Ether (4:1)] resultierten 2.52 g (58%) reines **12b** als farblose Kristalle. — Schmp. 107.4–108.0°C. — $[\alpha]_D = +79.6$ ($c = 1$ in CHCl_3). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3580 \text{ cm}^{-1}$, 2960, 2940, 2860, 1710, 1480, 1445, 1400, 1370, 1320, 1135, 1060, 1020, 965, 870. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.94$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.11–2.19 (m, 10H, Cyclohexyl), 3.68 (d, $J = 6.22 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 3.7 (s, 1H, OH), 4.47 (d, $J = 6.22 \text{ Hz}$, 1H, 1-H), 5.0 und 5.1 (2s, 1H, 3-H). Diese beiden Signale stammen von Rotameren: im Gaschromatogramm nur 1 Peak und Coaleszenz im $^1\text{H-NMR}$ bei 100°C in DMSO. — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.00, 21.17, 24.66, 25.34, 34.83, 36.87, 37.74, 46.97, 52.46, 69.24, 74.52, 106.12$. — MS: m/z (%) = 320 (23), 318 (23), 274 (33), 272 (36), 218 (12), 217 (59), 216 (18), 215 (59), 210 (87), 204 (28), 202 (30), 150 (31), 144 (72), 136 (30), 135 (100), 128 (29), 107 (64), 88 (28), 79 (30), 76 (30), 57 (40), 42 (45), 41 (57).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$ (376.3) Ber. C 51.07 H 6.96 N 3.72
Gef. C 50.81 H 7.08 N 3.70

(1*S*,3*R*,5*R*,6*R*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-[hydroxy(phenyl)methyl]-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (12c): Nach AAV 1 wurden 1.79 g (5.0 mmol) **9a** mit 7.5 mmol Benzaldehyd in 17 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [Pentan/Ether (3:1)] resultierten 1.51 g (79%) reines **12c** als weißer Schaum (Diastereoisomerenverhältnis 1:1). — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3580 \text{ cm}^{-1}$, 3490, 3005, 2970, 2910, 2870, 1710, 1605, 1495, 1470, 1450, 1400, 1380, 1350, 1315, 1240, 1190, 1130, 1105, 1020, 975, 700. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 0.97$ und 1.0 (s, 9H, *tert*-Butyl), 2.5–2.8 (m, 1H, OH), 3.3–3.9 (m, 4H, CO_2CH_3 , 5-H), 4.35–4.80 (m, 2H, 1-H, 6-CH), 5.15–5.35 (m, 1H, 3-H), 7.2–7.7 (m, 5H, Phenyl). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 24.71, 37.89, 38.43, 46.73, 47.70, 52.56, 53.77, 68.19, 69.15, 69.40, 104.93, 105.17, 126.03, 127.25, 127.34, 127.89, 139.89$. — MS: m/z (%) = 282 (14), 280 (16), 224 (35), 222 (28), 218 (75), 201 (27), 186 (19), 159 (22), 158 (45), 144 (100), 116 (26), 115 (100), 107 (35), 105 (39), 19 (37), 77 (49), 59 (52), 57 (52), 42 (38), 41 (52), 29 (30), 15 (30).

(1*S*,3*R*,5*R*,6*R*)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-[hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäure-methylester (12d): Nach AAV 1 wurden 6.77 g (19 mmol) **9a** mit 25 mmol 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd in 65 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [Pentan/Ether (1:1)] resultierten 5.40 g (60%) reines **12d** als weißer Schaum (Diastereoisomerenverhältnis 1:1). Die Diastereoisomeren wurden nicht getrennt. — IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3580 \text{ cm}^{-1}$, 3480, 3005, 2980, 2940, 2900, 2870, 2840, 1710, 1590, 1510, 1480, 1460, 1450, 1420, 1380, 1350, 1320, 1130, 1105. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 1.0$ und 0.95 (2s, 9H, *tert*-Butyl), 3.3–4.05 (m, 13H, $3 \times \text{OCH}_3$, CO_2CH_3 , 5-H), 4.4–4.75 (m, 2H, 6-CH, 1-H), 5.18–5.35 (m, 1H, 3-H), 6.75–6.95 (m, 2H, Aromat). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 24.71, 37.92, 38.47, 46.88, 56.09, 56.23, 60.74, 69.14, 103.72, 105.32, 152.97$. — MS: m/z (%) = 394 (30), 389 (27), 387 (27), 372 (22), 370 (22), 332 (21), 330 (21), 314 (49), 312

(36), 308 (48), 291 (30), 251 (40), 234 (48), 233 (70), 205 (49), 197 (56), 169 (39), 168 (38), 144 (30), 59 (100), 42 (32), 41 (74), 29 (40), 28 (40), 15 (46).

Spiro-Verbindung 13a: Nach AAV 2 wurden 712 mg (2.12 mmol) **12a** in 20 ml THF umgesetzt. Nach 19 h resultierten 413 mg (76%) rohes **13a**. Nach Säulenchromatographie erhielt man reines **13a** als weißes Pulver. — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 1.0 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.21 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H, OCHN), 5.83 (d, *J* = 5 Hz, 1H).

Dispiro-Verbindung 13b: Nach AAV 2 wurden 1.20 g (3.18 mmol) **12a** in 30 ml THF umgesetzt. Nach 6stdg. Rühren und Umkristallisation aus Ether/Pentan resultierten 0.66 g (70%) reines **13b** als farblose Kristalle. — Schmp. 87.8–88.4°C. — [α]_D = +113.15 (*c* = 0.92 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3010 cm⁻¹, 2960, 2940, 2860, 1715, 1560, 1480, 1445, 1400, 1370, 1350, 1320, 1300, 1190, 1130, 1090, 1010, 980, 870. — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 0.98 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.2–2.3 (m, 10H, Cyclohexyl), 3.51 (d, *J* = 6 Hz, 1H, 5-H, Bicyclus), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.36 (d, *J* = 6 Hz, 1H, 1-H, Bicyclus), 5.32 (s, 1H, 3-H, Bicyclus). — MS: *m/z* (%) = 238 (4), 185 (5), 129 (6), 128 (100), 84 (16), 67 (6), 59 (9), 57 (6), 41 (12), 39 (5), 29 (6), 28 (7).

C₁₆H₂₅NO₄ (295.3) Ber. C 65.06 H 8.53 N 4.74
Gef. C 64.90 H 8.50 N 4.64

Spiro-Verbindung 13c: Nach AAV 2 wurden 1.00 g (2.60 mmol) **12c** in 25 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie resultierten 0.20 g (26%) **13c** als farblose Kristalle (Diastereoisomerenverhältnis 1 : 1), die direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurden. — Schmp. 112–113°C. — IR (KBr): ν̄ = 3060 cm⁻¹, 2990, 2960, 2910, 2870, 1710, 1640, 1600, 1580, 1480, 1450, 1390, 1370, 1320, 1130, 1115, 1035, 1005, 950, 700.

Spiro-Verbindung 13d: Nach AAV 2 wurden 1.60 g (3.37 mmol) **12d** in 30 ml THF umgesetzt. Nach 6stdg. Rühren und Umkristallisation aus Ether/Pentan resultierten 0.69 g (52%) **13d** als weißer Schaum, der direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.97 (s, 9H, *tert*-Butyl), 2.84–2.85 (m, 1H, 3-H, Bicyclus), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.83–3.92 (m, 10H, 3 OCH₃, 5-H, Bicyclus), 4.59 (d, *J* = 5.38 Hz, 1H, 1-H, Bicyclus), 5.22 (s, 1H, 3-H, Oxiran), 7.20 (s, 2H, Aromat). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3000 cm⁻¹, 2960, 2900, 2860, 2840, 1710, 1650, 1580, 1500, 1480, 1460, 1445, 1415, 1380, 1365, 1335, 1320, 1130, 1105, 1060. — MS: *m/z* (%) = 337 (11), 336 (63), 248 (21), 234 (18), 233 (100), 195 (37), 59 (21), 57 (19), 41 (15).

(1S,3R,5R,6S)-6-Brom-3-(*tert*-butyl)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-1-methyl-2-oxa-4-azabicyclo[3.1.0]hexan-4-carbonsäuremethylester (14): Nach AAV 1 wurden 1.85 g (5.0 mmol) **9b** mit 10 mmol Aceton in 20 ml THF umgesetzt. Nach Säulenchromatographie und Umkristallisation aus Ether/Pentan resultierten 0.18 g (10%) reines **14** als weiße Kristalle. — Zers.-P. ca. 122°C. — [α]_D = +129.9 (*c* = 0.98 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3615 cm⁻¹, 2970, 2870, 1715, 1480, 1445, 1400, 1375, 1365, 1345, 1315, 1125, 975. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.48 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.60 (s, 3H, 1'-CH₃), 1.67 (m, 1H, OH), 1.82 (s, 3H, 1-CH₃), 3.46 (s, 1H, 5-H), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.08 (s, 1H, 3-H). Rotamere bei δ = 5.0 und 3.55. — MS: *m/z* (%) = 270 (17), 212 (15), 209 (13), 207 (14), 191 (23), 189 (17), 184 (17), 144 (48), 142 (15), 128 (29), 127 (16), 110 (26), 109 (26), 84 (19), 81 (26), 69 (24), 59 (65), 57 (39), 43 (100), 42 (61), 41 (58), 29 (28), 15 (22).

C₁₄H₂₄BrNO₄ (350.2) Ber. C 48.01 H 6.91 N 4.00
Gef. C 47.88 H 7.13 N 4.01

(2R,4R,5R)-2-(*tert*-Butyl)-4-hydroxy-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäuremethylester (15): Ein Zweiphasen-

gemisch von 200 mg (0.66 mmol) **13c** in 10 ml THF und 10 ml 5proz. Perchlorsäure wurde 1 h bei Raumtemp. heftig gerührt. Man verdünnte mit 100 ml Ether und 100 ml H₂O, trennte die org. Phase ab, wusch 1 × mit ges. NaCl-Lsg. und trocknete mit MgSO₄. Nach Einengen im RV und Trocknen im HV resultierten 190 mg rohes **15**. Diastereomerenverhältnis (bestimmt nach 90 MHz-¹H-NMR) 4 : 1. Nach Umkristallisation aus Ether/Pentan erhielt man 120 mg (60%) diastereomerenreines **15** als farblose Kristalle. Nach Umkristallisation aus Aceton/Pentan erhielt man Kristalle, die sich zur Röntgenstrukturanalyse eigneten. — Schmp. 115.8–116.8°C. — [α]_D = +28.3 (*c* = 1.23 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3690 cm⁻¹, 3020, 3005, 2960, 2910, 2880, 1715, 1690, 1600, 1580, 1480, 1450, 1400, 1365, 1335, 1190, 1180, 1060, 980, 870, 690. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.00 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.15 (ABX, dd, *J*₁ = 7.1 Hz, *J*₂ = 16.9 Hz, 1H, 5-CH), 3.29 (br., 1H, OH), 3.41 (ABX, dd, *J*₁ = 5.68 Hz, *J*₂ = 16.95 Hz, 1H, 5-CH), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.65–4.70 (ABX, m, 1H, 5-H), 5.14 (s, 1H, 2-H), 5.51 (dd, *J*₁ = 3.68 Hz, *J*₂ = 3.69 Hz, 1H, 4-H), 7.43–7.95 (m, 5H, Aromat). — ¹³C-NMR: δ = 25.76, 37.62, 41.87, 52.86, 80.99, 86.01, 97.88, 128.14, 128.67, 133.23, 133.47, 136.60, 199.94. — MS: *m/z* (%) = 265 (7), 264 (51), 161 (49), 144 (28), 133 (7), 106 (8), 105 (100), 77 (35), 57 (11), 51 (7), 41 (10).

C₁₇H₂₃NO₅ (321.3) Ber. C 63.54 H 7.21 N 4.36
Gef. C 63.63 H 7.38 N 4.22

(2R,4R,5R)-2-(*tert*-Butyl)-4-hydroxy-5-[2-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]-1,3-oxazolidin-3-carbonsäuremethylester (16): Analog der Vorschrift für **15** wurden 600 mg (1.52 mmol) **13d** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie resultierten 325 mg (52%) diastereoisomerenreines **16** als weißer Schaum. — [α]_D = +20.5 (*c* = 0.81 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3490 cm⁻¹, 3015, 3005, 2960, 2940, 2900, 2870, 2840, 1710, 1685, 1580, 1500, 1480, 1460, 1450, 1410, 1400, 1360, 1330, 1125, 1000. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 1.01 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.15 (ABX, dd, *J*₁ = 7.3 Hz, *J*₂ = 16.99 Hz, 1H, 5-CH), 3.42 (ABX, dd, *J*₁ = 5.46 Hz, *J*₂ = 17.0 Hz, 1H, 5-CH), 3.76 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.91, 3.92 (2 s, 9H, 3 OCH₃), 4.65–4.70 (m, 1H, 5-H), 5.15 (s, 1H, 2-H), 5.51 (d, *J* = 3.84 Hz, 1H, 4-H), 7.20 (s, 2H, Aromat). — ¹³C-NMR: δ = 25.73, 26.21, 37.63, 41.69, 52.88, 56.28, 60.89, 81.14, 85.93, 97.41, 105.79, 131.69, 143.11, 153.07, 155.91. — MS: *m/z* (%) = 354 (17), 251 (41), 195 (100), 144 (80), 133 (23), 77 (11), 76 (12), 69 (17), 59 (19), 57 (25), 43 (11), 42 (14), 41 (25), 31 (17), 29 (19), 28 (15), 27 (11), 15 (12).

C₂₀H₂₉NO₈ (411.4) Ber. C 58.38 H 7.10 N 3.40
Gef. C 57.96 H 6.96 N 3.30

(2R,5R)-2-(*tert*-Butyl)-4-oxo-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäuremethylester (17): Eine Mischung von 1.06 g (3.33 mmol) **15**, 1.26 g (6.30 mmol) Essigsäure und 1.85 g fein zerriebenes Molekularsieb (5 Å) in 20 ml CH₂Cl₂ wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurden zuerst ca. 0.5 g Celite und 25 ml CH₂Cl₂ zugegeben und 20 min weitergerührt. Dann wurde durch Celite filtriert, gründlich mit CH₂Cl₂ nachgewaschen, und im RV wurden die leichtflüchtigen Komponenten abgezogen. Der dunkelbraune Rückstand wurde in Ether suspendiert, 20 min heftig gerührt und wiederum durch Celite filtriert. Die schwach gelbliche Lsg. wurde im RV und HV vom Lsgm. befreit, worauf fast reines **17** resultierte. Dieses wurde durch Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt 0.99 g (93%) reines **17** als farblose Kristalle. — Schmp. 161.2–162.4°C. — [α]_D = +119 (*c* = 1 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 2960 cm⁻¹, 2910, 2875, 1795, 1740, 1690, 1450, 1440, 1370, 1345, 1285, 1065, 1000. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.99 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.40 (dd, *J*₁ = 5.4 Hz, *J*₂ = 17.9 Hz, 1H, 5-CH), 3.64 (dd, *J*₁ = 3.5 Hz, *J*₂ = 17.9 Hz, 1H, 5-CH), 3.95 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.87–4.91 (m, 1H, 5-H), 5.51 (s, 1H,

2-H), 7.43–7.93 (m, 5H, Aromat). — MS: m/z (%) = 319 (0.3), 262 (55), 159 (49), 158 (12), 105 (100), 103 (11), 77 (47), 57 (14), 41 (14).

$C_{17}H_{21}NO_5$ (319.3) Ber. C 63.94 H 6.63 N 4.39
Gef. C 63.23 H 6.67 N 4.35

(2*R*,4*R*,5*R*,1'*R* oder *S*)-2-(*tert*-Butyl)-4-hydroxy-5-[1'-methyl-2'-oxo-2'-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**18**): Zu 1.80 mmol LDA in 10 ml THF tropfte man bei -78°C langsam eine Lsg. von 320 mg (0.77 mmol) **16** in 10 ml THF. Man ließ die orange Lsg. 1 h bei -78°C , versetzte anschließend mit 0.12 ml (2.00 mmol) Methyljodid und ließ während ca. 12 h auf Raumtemp. aufwärmen. Man hydrolysierte mit ges. NH_4Cl -Lsg., verdünnte mit 100 ml Ether, wusch die org. Phase mit ges. NaCl -Lsg. und trocknete mit MgSO_4 . Nach Abdampfen des Lösungsmittels resultierte ein Rohprodukt, das sich aus **18** (Diastereoisomerenverhältnis 93:7) und unumgesetztem Edukt **16** zusammensetzte. Nach Säulenchromatographie resultierten 109 mg (33%) diastereoisomerenreines **18**, 32 mg (9%) Mischfraktion und 99 mg (30%) **16**. — $[\alpha]_D = +22.6$ ($c = 0.98$ in CHCl_3). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3450\text{ cm}^{-1}$, 2960, 2870, 2840, 1720, 1585, 1505, 1455, 1415, 1365, 1330, 1230, 1195, 1165, 1130, 1000, 870. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.97$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.32 (d, $J = 7.08$ Hz, 3H, CH_3), 3.01 (br., 1H, OH), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.76–3.92 (m, 1H, 5-CH), 3.91 und 3.93 (2 s, 9H, $3 \times \text{OCH}_3$), 4.38 (dd, $J_1 = 3.62$ Hz, $J_2 = 3.52$ Hz, 1H, 5-H), 5.02 (s, 1H, 2-H), 5.61 (m, 1H, 4-H), 7.20 (s, 2H, Aromat). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 14.48, 25.66, 37.60, 43.06, 52.82,$

56.30, 60.91, 83.93, 86.66, 97.45, 106.21, 153.07. — MS: m/z (%) = 368 (23), 265 (29), 195 (100), 144 (28), 59 (6), 57 (6), 41 (9).

$C_{21}H_{31}NO_8$ (425.5) Ber. C 59.28 H 7.34 N 3.29
Gef. C 59.41 H 7.42 N 3.40

(1*R*,3*R*,5*S*)-3-(*tert*-Butyl)-6,6,7,7-tetracyan-2-oxa-4-azabicyclo-[3.2.0]heptan-4-carbonsäure-methylester (**19**): Eine Lsg. von 0.92 g (5 mmol) **1** und 0.64 g (5 mmol) Tetracyanethylen in 30 ml CH_2Cl_2 wurde ca. 12 h bei Raumtemp. gerührt. Die blau-violette Reaktionslsg. wurde fast farblos. Anschließend wurde das Lsgm. im RV eingengt. Es resultierten 1.55 g rohes, diastereoisomerenreines **19** als leicht gelber Feststoff. Nach Umkristallisation aus Aceton/Ether/Pentan erhielt man 1.48 g (94%) reines **19** als farblose Kristalle. — Zers.-P. ca. 190°C . — $[\alpha]_D = +90.7$ ($c = 0.94$ in CH_3CN). — IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2990\text{ cm}^{-1}$, 2970, 2940, 2880, 2250, 1695, 1650, 1480, 1465, 1450, 1380, 1370, 1270, 1230, 1090, 1075. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 0.99$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.86 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.52 (s, 1H, 3-H), 5.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 5-H), 5.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 1-H). — NOE-Messung: Einstrahlung bei $\delta = 0.99$ (*tert*-Butyl) führt zu Intensitätssteigerung der Signale bei $\delta = 5.67$ (5-H) und 5.79 (1-H). — MS: m/z (%) = 256 (15), 143 (100), 128 (47), 84 (15), 69 (24), 59 (44), 57 (96), 55 (12), 41 (42), 39 (14), 29 (26), 28 (13), 15 (17).

$C_{15}H_{15}N_5O_3$ (272.3) Ber. C 57.50 H 4.83 N 22.35
Gef. C 57.51 H 4.82 N 22.31

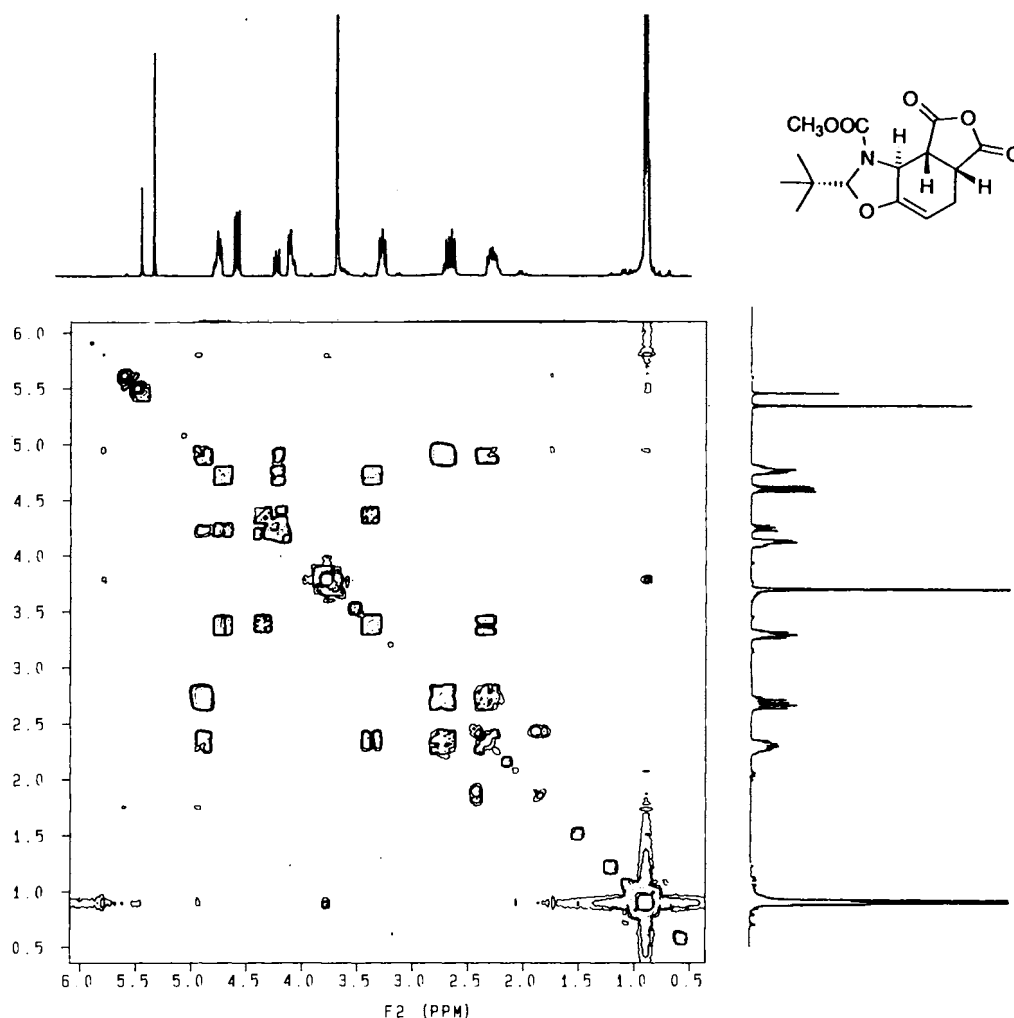


Abb. 1. $^1\text{H-COSY-NMR}$ -Spektrum von **22**

Osmium-Komplex 20: Zu einer Lsg. von 0.74 g (4.00 mmol) **1** in 200 ml Benzol und 0.64 ml Pyridin gab man 1.00 g (3.93 mmol) Osmiumtetroxid. Die Lsg. wurde sofort braun und dann dunkelviolett. Nach 5 d bei Raumtemp. wurde das Lsgm. im RV eingeeengt (Kapelle!), und der erhaltene Feststoff aus Toluol umkristallisiert. Es resultierten 1.80 g (75%) reines **20** als dunkelviolette Kristalle. — Zers.-P. ca. 175°C. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.56 (s, 1H, 7-H), 5.89 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 5-H), 5.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, 1-H), 7.47–8.89 (m, 10H, Pyridyl). — MS: *m/z* (%) = 80 (7), 79 (100), 52 (71), 51 (48), 50 (43), 49 (12), 39 (11), 38 (7), 26 (15).

C₁₉H₂₅N₃O₇Os (597.6) Ber. C 38.19 H 4.22 N 7.03
Gef. C 37.90 H 4.22 N 6.94

(*1S,2R,3R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-9-methoxycarbonyl-7-oxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-2,3-dicarbonsäureanhydrid (**22**): Eine Lsg. von 422 mg (2.0 mmol) **21**¹⁾ und 210 mg (2.2 mmol) Maleinsäureanhydrid in 10 ml Benzol wurde während 14 h bei Raumtemp. gerührt. Das Lsgm. wurde abgezogen und der feste Rückstand aus Essigester/Pentan umkristallisiert. Man erhielt 375 mg (93%) reines **22** in Form farbloser Kristalle. — Zers.-P. ≥ 120°C. — [α]_D = +231 (c = 1.30 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3010 cm⁻¹, 2960, 2910, 2870, 1845, 1770, 1700, 1690, 1480, 1450, 1385, 1340, 1285, 1140, 1000, 930. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.92 und 0.94 (2 s, 9H, *tert*-Butyl), 2.30–2.39 (m, 1H, 4-H), 2.70–2.78 (m, 1H, 4-H), 3.34–3.42 (m, 1H, 3-H), 3.78 und 3.79 (2 s, 3H, CO₂CH₃), 4.18–4.24 (m, 1H, 1-H), 4.35 und 4.73 (dd, *J*₁ = 6.3 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, 1H, 2-H), 4.86–4.96 (m, 1H, 5-H), 5.49 und 5.61 (2 s, 1H, 8-H). — COSY-Spektrum s. Abb. 1. — MS: *m/z* (%) = 252 (100), 113 (59), 110 (17), 66 (10), 59 (16), 41 (14).

C₁₅H₁₉NO₆ (309.3) Ber. C 58.25 H 6.19 N 4.53
Gef. C 58.20 H 6.39 N 4.46

(*1S,2R,3R,6S,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-9-methoxycarbonyl-7-oxa-9-azabicyclo[4.3.0]nonan-2,3-dicarbonsäureanhydrid (**23**): Eine Mischung von 308 mg (0.99 mmol) **22** und 100 mg 10% Pd/C in 20 ml Essigester wurde während 24 h bei 30 atm hydriert. Die Reaktionslsg. wurde durch Celite filtriert und im RV eingeeengt. Es resultierten 358 mg rohes, diastereoisomerenreines **23**. Nach Umkristallisation aus Ether/Pentan erhielt man 290 mg (94%) reines **23** als farblose Kristalle. — Schmp. 126.4–127.6°C. — [α]_D = +153.1 (c = 1.05 in CHCl₃). — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.96 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.18–1.34 (m, 1H), 1.61–1.74 (m, 1H), 2.02–2.16 (m, 1H), 2.25 bis 2.37 (m, 1H), 3.26–3.37 (m, 1H), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.10 bis 4.14 (m, 1H), 4.41–4.47 (m, 1H), 4.57–4.65 (m, 1H), 5.10 (br. s, 1H, 8-H).

(*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-3-cyan-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-9-carbonsäure-methylester (**24**): Eine Lsg. von 7.40 g (40 mmol) **1** und 4.36 g (40 mmol) 5-Methyl-2-oxo-3-hexennitril in 250 ml Toluol wurde unter Argon bei –50°C mit 20.0 ml (40 mmol) einer 2 M Lsg. von Titan(IV)-chlorid in CH₂Cl₂ versetzt. Die entstandene schwarze Lsg. wurde während 6 h auf Raumtemp. erwärmt, dann mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die rote org. Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und im RV zu 11.2 g (95%) dunkelbraunem, rohem Öl eingeeengt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie resultierten 7.62 g (65%) reines **24** als gelbes Öl. (Racemat-Schmp. 128–129°C). — [α]_D = +239.6 (c = 0.98 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3020 cm⁻¹, 2960, 2910, 2870, 2230, 1730, 1650, 1480, 1440, 1365, 1350, 1310, 1260, 1130, 1120, 1050, 1030, 970. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.95 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.09 (s, 3H, CH₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.07–4.09 (m, 1H, 6-H), 5.11 (s, 1H, 8-H), 5.52 (m, 1H, 1-H), 5.75–5.76 (m, 1H, 4-H). — NOE-Messung: Einstrahlung bei δ = 0.92 (*tert*-Butyl) führt zu Intensi-

tätssteigerung des Signals bei δ = 4.08 (6-H). — ¹³C-NMR: δ = 24.01, 26.18, 26.37, 32.72, 38.76, 52.94, 81.70, 84.32, 96.00, 122.85, 125.69, 155.13. — MS: *m/z* (%) = 237 (45), 134 (32), 128 (100), 85 (23), 84 (26), 83 (35), 59 (23), 57 (21), 55 (17), 47 (12), 41 (33), 39 (19), 29 (23), 28 (12), 27 (11).

C₁₅H₂₂N₂O₄ (294.3) Ber. C 61.21 H 7.53 N 9.52
Gef. C 61.08 H 7.67 N 9.44

(*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-3-cyan-5-phenyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-9-carbonsäure-methylester (**25**, **26**): Eine dunkelrote Lsg. von 6.80 g (37 mmol) 2-Oxo-4-phenyl-3-butenitril und 5.80 g (37 mmol) **1** in 400 ml Toluol wurde unter Argon auf –40°C abgekühlt und mit 18.5 ml (37 mmol) einer 2 M TiCl₄-Lsg. in CH₂Cl₂ versetzt. Die weinrote Lsg. wurde auf –20°C erwärmt und dann mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert. Es wurde mit Ether extrahiert und mit Wasser sowie ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die gelbe org. Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und im RV eingeeengt. Es resultierte rohes **25** und **26** in Form eines braunen Öls als Diastereoisomerenmisch im Verhältnis 1:1. Mittels Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:9)] gelang es, die beiden Diastereoisomeren zu trennen. So resultierten 2.54 g (20%) reines **25** und 3.40 g (27%) reines **26** (Gesamtbeute 47%). Zur Analyse wurde jeweils eine Probe aus Pentan/Ether umkristallisiert, wobei bei **25** schöne farblose Kristalle, bei **26** ein weißes Pulver erhalten wurde.

25: Schmp. 140–141°C. — [α]_D = +300.7 (c = 0.95 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3020 cm⁻¹, 2960, 2865, 2230, 1745, 1655, 1495, 1480, 1440, 1400, 1345, 1305, 1260, 1150, 1045, 970. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.95 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.75 (dd, *J*₁ = 4.1 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.40–4.42 (m, 1H, 6-H), 5.18 (s, 1H, 8-H), 5.60–5.61 (m, 1H, 1-H), 5.80–5.83 (m, 1H, 4-H), 7.17–7.41 (m, 5H, Phenyl). — ¹³C-NMR: δ = 26.11, 38.63, 40.46, 53.06, 78.97, 83.14, 96.02, 114.28, 127.76, 128.09, 129.32, 137.97, 155.00. — MS: *m/z* (%) = 285 (25), 185 (18), 182 (34), 128 (100), 84 (14), 59 (11), 41 (10).

C₁₉H₂₂N₂O₄ (342.4) Ber. C 66.65 H 6.48 N 8.18
Gef. C 66.62 H 6.57 N 8.10

26: Schmp. 119.0–119.8°C. — [α]_D = +238.3 (c = 0.97 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): ν̄ = 3020 cm⁻¹, 2980, 2960, 2865, 2230, 1730, 1655, 1495, 1480, 1440, 1400, 1345, 1310, 1270, 1140, 1045, 970. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.82 (s, 9H, *tert*-Butyl), 3.76 bis 3.78 (m, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.65–4.68 (m, 1H, 6-H), 5.16 (s, 1H, 8-H), 5.87–5.89 (m, 2H, 4-H), 7.25–7.39 (m, 5H, Phenyl). — ¹³C-NMR: δ = 26.01, 38.76, 40.33, 53.02, 77.57, 85.83, 96.33, 118.19, 127.62, 127.77, 128.41, 128.51, 137.44, 154.92. — MS: *m/z* (%) = 285 (34), 185 (17), 182 (30), 143 (11), 128 (100), 103 (10), 84 (18), 59 (15), 57 (13), 41 (14).

C₁₉H₂₂N₂O₄ (342.4) Ber. C 66.65 H 6.48 N 8.18
Gef. C 66.51 H 6.58 N 8.14

(*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-3-cyan-6-methyl-5-phenyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-9-carbonsäure-methylester (**27**) und (*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-3-cyan-1-methyl-5-phenyl-2,9-dioxa-7-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-7-carbonsäure-methylester (**28**): Analog der Vorschrift für **25/26** wurden 0.60 g (3 mmol) **2** in 15 ml Toluol umgesetzt. Nach Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:3)] resultieren die beiden Regioisomeren **27** und **28** in reiner aber racemischer Form. Die Ausbeute von **27** betrug 0.17 g (16%), diejenige von **28** 0.15 g (14%).

27: ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.92 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.14 (s, 3H, 6-CH₃), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.83–3.84 (m, 1H, 5-H), 5.30 (s, 1H, 8-H), 5.56–5.57 (m, 1H, 1-H), 5.84–5.86 (m, 1H, 4-H), 7.26–7.40 (m, 5H, Phenyl).

28: Schmp. 135–137°C. — IR (CHCl₃): ν̄ = 3090 cm⁻¹, 3070, 2960, 2910, 2870, 2240, 1720, 1640, 1605, 1500, 1480, 1450, 1400,

1390, 1305, 1150. — $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): $\delta = 0.99$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.67 (s, 3H, 1-CH₃), 3.33 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.16 (dd, $J_1 = 3.8$ Hz, $J_2 = 1.28$ Hz, 1H, 5-H), 4.25–4.27 (m, 1H, 6-H), 5.40 (s, 1H, 8-H), 6.12 (dd, $J_1 = 1.26$ Hz, $J_2 = 1.28$ Hz, 4-H), 7.26–7.42 (m, 5H, Phenyl). — MS: m/z (%) = 299 (21), 199 (15), 142 (100), 98 (13), 43 (14).

(*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-3-[imino(methoxy)methyl]-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-9-carbonsäure-methylester (**29**): Zu einer gelben Lsg. von 6.90 g (23.6 mmol) **24** in 40 ml MeOH wurden 24 ml einer 1 M Natriummethanolat-Lsg. langsam getropft. Nach 17stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde ges. NaCl-Lsg. zugegeben, mit Ether extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und

im RV zu 7.39 g (96%) rohem **29** eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt. — $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz): $\delta = 0.98$ (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.1 (s, 3H, CH₃), 1.2 (s, 3H, CH₃), 3.48 (s, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.12–4.13 (m, 1H, 6-H), 5.08 (s, 1H, 8-H), 5.56 (m, 1H, 1-H), 5.78 (m, 1H, 4-H).

(*1R,6R,8R*)-8-(*tert*-Butyl)-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-3,9-dicarbonsäure-dimethylester (**30a**): Eine Lsg. von 7.34 g (22.6 mmol) **29** in 50 ml Ether wurde mit 50 ml 1 M HCl versetzt. Während 1.5 h wurde das Zweiphasengemisch heftig bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Hydrolyse wurde die trübe Mischung zur Verdünnung mit Wasser und mit Ether versetzt. Die

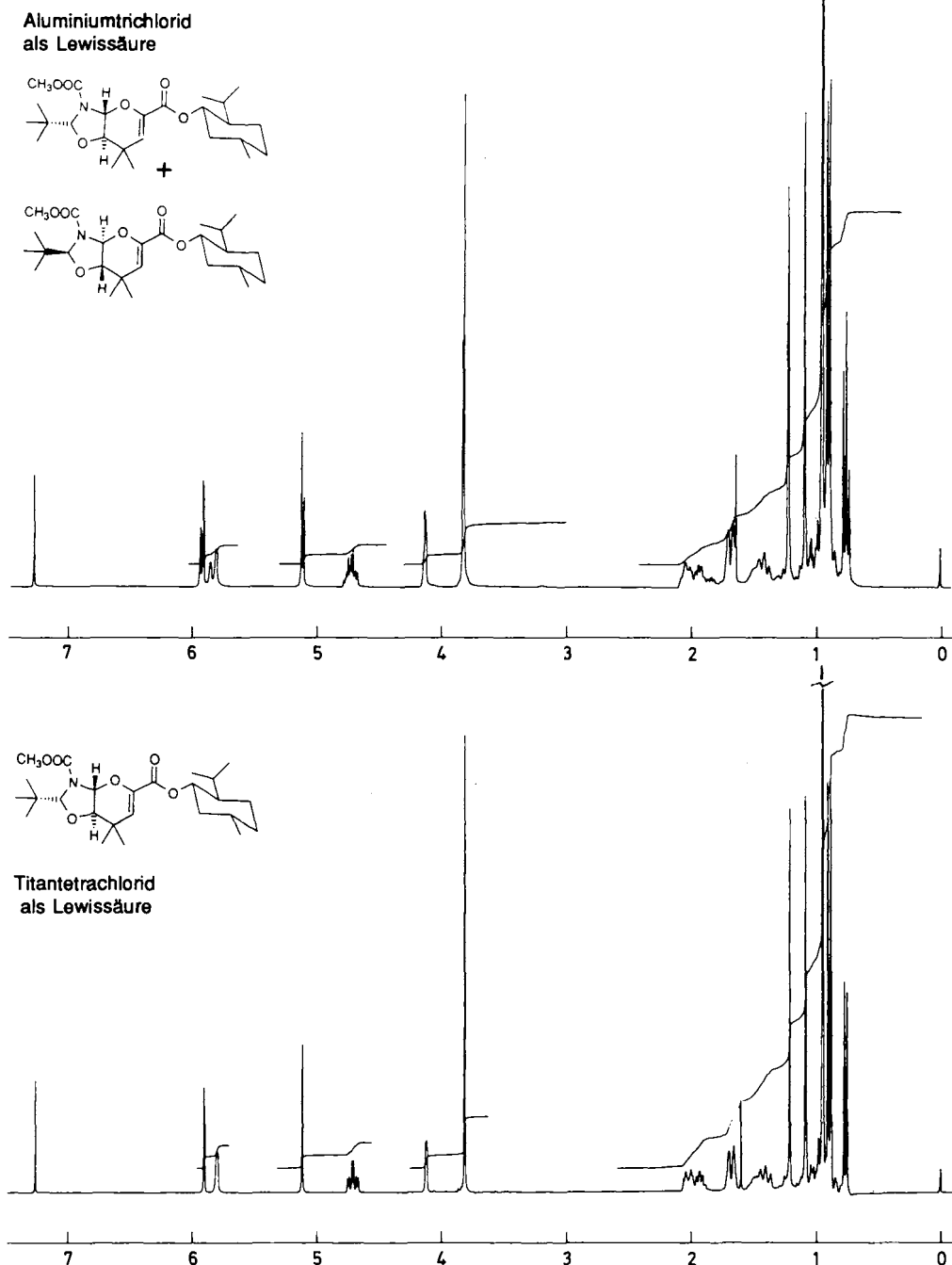


Abb. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Menthylester **30c** diastereoisomerrein (aus dem mit TiCl_4 erhaltenen **24**) und als ein Diastereoisomerengemisch (aus dem mit AlCl_3 erhaltenen **24**, s. Abschnitt D)

Ether-Phase wurde 2 × mit ges. NaHCO₃-Lsg., mit Wasser und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 6.69 g (91%) rohes **30a**, das aus Ether/Pentan umkristallisiert wurde. So erhielt man 5.71 g (77%) reines **30a** als weißes Pulver. — Schmp. 69–70°C (Racemat-Schmp. 77.8–79.0°C. — [α]_D = +205 (c = 1 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 2960 cm⁻¹, 2900, 2870, 1730, 1655, 1480, 1440, 1365, 1350, 1305, 1280, 1250, 1095. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.93 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.12–4.14 (m, 1H, 6-H), 5.11 (s, 1H, 8-H), 5.82 (d, J₁ = 3.5 Hz, 1-H), 5.97 (d, J₁ = 1.6 Hz, 4-H). — ¹³C-NMR: δ = 24.16, 25.13, 25.77, 32.49, 38.54, 51.51, 52.43, 82.71, 84.39, 95.64, 118.62, 149.06, 155.28, 162.09. — MS: m/z (%) = 270 (46), 167 (20), 128 (100), 84 (12), 83 (15), 59 (13), 41 (10).

C₁₆H₂₅NO₆ (327.4) Ber. C 58.70 H 7.70 N 4.28
Gef. C 58.65 H 7.86 N 4.35

(1*R*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyl)-9-methoxycarbonyl-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-3-carbonsäure (**30b**): Zu einer 0°C kalten Lsg. von 200 mg (0.61 mmol) **30a** in 3 ml MeOH wurden 2 ml einer gekühlten, 0.5 M KOH-Lsg. getropft. Die zu Beginn leicht trübe Lsg. wurde während 13 h auf Raumtemp. erwärmt. Die Wasser-Phase wurde mit konz. H₃PO₄ angesäuert, 1 × mit Ether und 5 × mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gemeinsamen org. Phasen wurden mit MgSO₄ getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 190 mg (quantitativ) reines **30b** als weißes Pulver. — ¹H-NMR (90 MHz): δ = 0.98 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 3.8 (s, 3H, CH₃O), 4.18–4.20 (m, 1H, 6-H), 5.11 (s, 1H, 8-H), 5.85–5.86 (m, 1H, 1-H), 6.12 (s, 1H, 4-H), 7.5 (br., 1H, CO₂H).

(1*R*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyl)-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-3,9-dicarbonensäure-3-(*S*)-menthyl-9-methylester (**30c**): Ein Gemisch von 190 mg (0.61 mmol) **30b**, 109 mg (0.70 mmol) *D*-Menthol, 10.0 mg (0.06 mmol) 4-Pyrrolidinopyridin und 145 mg (0.70 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid wurde in 5 ml CH₂Cl₂ während 17 h bei Raumtemp. gerührt. Der entstandene Harnstoff wurde abfiltriert, das Filtrat in viel Ether aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. sowie mit Wasser gewaschen und im RV eingengt. Es resultierten 262 mg (97%) rohes, diastereoisomerenreines **30c** als gelbes Öl. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie [Ether/Pentan (1:1)]. — [α]_D = +110.6 (c = 0.5 in CHCl₃). — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.74–2.05 (m, 33H), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.10–4.12 (m, 1H, 6-H), 4.70 (dt, J₁ = 4.3 Hz, J₂ = 10.8 Hz, 1H, Menthyl-CO₂CH), 5.11 (s, 1H, 8-H), 5.79 (d, J₁ = 3.16 Hz, 1-H), 5.89 (d, J₁ = 1.5 Hz, 4-H). NMR-Spektren s. Abb. 2.

(1*R*,3*S*,6*R*,8*R*)-8-(*tert*-Butyl)-5,5-dimethyl-2,7-dioxa-9-azabicyclo[4.3.0]nonan-3,9-dicarbonensäure-dimethylester (**31**): Eine Suspension von 0.652 g (2 mmol) **30a** und 0.200 g 10% Pd/C wurden in einem Autoklaven in 20 ml Essigsäure-ethylester bei 30 atm Wasserstoff-Druck während 24 h bei Raumtemp. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators durch Celite und Einengen des Filtrates im RV wurden 0.531 g eines gelblichen Feststoffes in einem Diastereoisomerenverhältnis von 26:1 erhalten. Die Umkristallisation aus Pentan/Ether lieferte 0.450 g (68%) reines **31** als weißes Pulver. — Schmp. 95.6–96.2°C. — [α]_D = +83 (c = 1.1 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm⁻¹, 2910, 2875, 1730, 1480, 1445, 1400, 1365, 1345, 1310, 1095, 1035. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.94 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.05 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.42–1.48 (m, 1H, 4-H, equatorial), 1.83 (dd, J₁ = J₂ = 12.8 Hz, 1H, 4-H, axial), 3.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H, 6-H), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.18 (dd, 1H, J₁ = 12 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 3-H), 5.12 (s, 1H, 8-H), 5.31 (br. s, 1H, 1-H). NOE-Messung: Einstrahlung bei δ = 0.94 (*tert*-Butyl) führt zu Intensitätssteigerung des Signals bei δ = 3.64 (6-H); Einstrahlung bei δ = 4.18 (3-H)

führt zu Intensitätssteigerung des Signals bei δ = 5.12 (8-H). — MS: m/z (%) = 272 (32), 169 (17), 142 (26), 141 (22), 110 (19), 109 (39), 99 (11), 95 (15), 82 (14), 59 (57), 57 (99), 56 (10), 55 (22), 53 (10), 42 (16), 41 (100), 39 (27), 29 (51).

C₁₆H₂₇NO₆ (329.4) Ber. C 58.34 H 8.26 N 4.25
Gef. C 58.06 H 8.23 N 4.27

(2*R*,5*R*)-4-Allyl-2-(*tert*-butyl)-5-(3-methoxycarbonyl-1,1-dimethyl-3-oxopropyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**32**): Eine Lsg. von 0.98 g (3.0 mmol) **30a** in 30 ml CH₂Cl₂ wurde bei –78°C unter Argon zuerst mit 1.65 ml (3.3 mmol) einer 2 M TiCl₄-Lsg. in CH₂Cl₂ und anschließend mit 1.04 ml (6.6 mmol) Allyltrimethylsilan versetzt. Die tief weinrote Lsg. wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert. Die resultierende gelbe Lsg. wurde 2 × mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit Wasser und mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im RV eingengt. Es resultierten 1.05 g (94%) rohes, diastereoisomerenreines **32**. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (4:1)] erhielt man 0.88 g (80%) reines **32** als farbloses Öl. — [α]_D = +40.1 (c = 0.96 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3480 cm⁻¹, 3080, 2958, 2905, 2875, 1700, 1640, 1480, 1440, 1400, 1375, 1365, 1350, 1310, 1265, 990, 920. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.87 (s, 9H, *tert*-Butyl), 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.95 (s, 3H, CH₃), 2.28–2.55 (m, 2H, CH₂C=C), 2.47 (d, J = 14 Hz, 1H, CHCO), 3.03 (d, J = 14 Hz, 1H, CHCO), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 5-H), 3.83 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.89–4.02 (m, 1H, 4-H), 4.97 (s, 1H, 2-H), 5.05–5.14 (m, 2H, C=CH₂), 5.73–5.83 (m, 1H, CH=C). — ¹³C-NMR: δ = 21.09, 25.20, 25.42, 25.93, 36.86, 40.73, 46.28, 52.71, 58.53, 88.87, 98.31, 117.56, 134.85, 156.00, 192.32. — MS: m/z (%) = 313 (16), 312 (93), 240 (17), 226 (33), 156 (20), 149 (14), 128 (100), 107 (14), 96 (11), 83 (23), 81 (11), 75 (12), 74 (10), 73 (28), 69 (18), 59 (34), 57 (20), 55 (24), 12 (7), 43 (14), 42 (19), 41 (40), 39 (12), 31 (23), 29 (30), 27 (16), 15 (11).

C₁₉H₃₁NO₆ (369.4) Ber. C 61.77 H 8.46 N 3.79
Gef. C 61.56 H 8.46 N 3.74

(2*R*,4*R*,5*R*)-5-(2-Acetyl-3-methoxycarbonyl-1,1-dimethyl-3-oxopropyl)-4-allyl-2-(*tert*-butyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonsäure-methylester (**33**): Zu einer –78°C kalten Lsg. von 0.738 g (2.0 mmol) **32** in 15 ml THF tropfte man zuerst eine Lsg. von 2.50 ml (2.5 mmol) LDA in 10 ml THF und nach 30 min 0.34 ml (5.0 mmol) Acetylchlorid. Nach Aufwärmenlassen auf Raumtemp. wurde mit ges. NH₄Cl-Lsg. hydrolysiert und 2 × mit Ether extrahiert. Die org. Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und im RV zu einem gelben Öl eingengt, das durch Säulenchromatographie [Ether/Pentan (2:1)] gereinigt wurde. Es resultierten 0.310 g (40%) reines **33** als farbloses Öl. — [α]_D = +52.13 (c = 0.8 in CHCl₃). — IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3080 cm⁻¹, 2960, 2870, 1740, 1700, 1640, 1480, 1465, 1445, 1395, 1375, 1365, 1350, 1235, 1095. — ¹H-NMR (300 MHz): δ = 0.79 (s, 3H, CH₃), 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 9H, *tert*-Butyl), 1.81 bis 1.84 (m, 1H, 2'-H), 2.12 (s, 3H, Acetyl), 2.35 (m, 1H, CH₂=C), 2.51 (m, 1H, CH₂=C), 3.64 (m, 1H, 4-H), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.04 (br., 1H, 5-H), 5.04–5.09 (m, 2H, C=CH₂), 5.11 (s, 1H, 2-H), 5.80–5.82 (m, 1H, CH=C). — MS: m/z (%) = 357 (12), 356 (66), 226 (11), 193 (17), 156 (13), 154 (17), 133 (24), 128 (100), 85 (10), 69 (13), 67 (11), 59 (24), 57 (26), 55 (19), 43 (94), 42 (19), 41 (39), 39 (11), 29 (18), 15 (10).

C₂₁H₃₃NO₇ (411.4) Ber. C 61.30 H 8.08 N 3.40
Gef. C 60.86 H 8.37 N 3.63

CAS-Registry-Nummern

1: 104173-34-4 / 2: 116863-80-0 / 3a: 122877-13-8 / 3b: 122877-29-6 / 4: 122877-14-9 / 5a: 116842-14-9 / 5b: 116842-26-3 / 6a: 122877-15-0 / 6b: 116842-02-5 / (endo)-7: 122922-73-0 / (exo)-7: 122922-82-1 / 8: 116842-15-0 / 9a: 116842-16-1 / 9b: 116842-27-4 /

10: 116842-17-2 / 11: 122877-16-1 / 12a: 122898-84-4 / 12b: 116842-18-3 / 12c (Isomer 1): 122877-30-9 / 12c (Isomer 2): 122922-79-6 / 12d (Isomer 1): 122877-31-0 / 12d (Isomer 2): 122922-80-9 / 13a: 122877-17-2 / 13b: 122922-77-4 / 13c (Isomer 1): 122922-78-5 / 13c (Isomer 2): 122922-81-0 / 13d (Isomer 1): 122877-32-1 / 13d (Isomer 2): 122922-83-2 / 14: 116842-28-5 / 15 (Isomer 1): 116842-24-1 / 15 (Isomer 2): 116842-29-6 / 16: 122877-18-3 / 17: 122877-19-4 / 18 (Isomer 1): 122877-20-7 / 18 (Isomer 2): 122877-33-2 / 19: 116842-13-8 / 20: 116842-31-0 / 21: 116842-09-2 / 22: 122922-74-1 / 23: 122922-75-2 / 24: 116842-21-8 / 25: 122877-21-8 / 26: 122922-76-3 / 27: 122877-22-9 / 28: 122877-23-0 / 29: 122877-24-1 / 30a: 122877-25-2 / 30b: 122877-35-4 / 30c: 122877-36-5 / 31: 122877-26-3 / 32: 122877-27-4 / 33: 122877-28-5 / 3,4,5-(MeO)₃C₆H₃CHO: 86-81-7 / PhCHO: 100-52-7 / (NC)₂C=C(CN)₂: 670-54-2 / Ph-CH=CHCOCN: 60299-77-6 / iPrCH=CHCOCN: 122877-34-3 / CH₂=CHCH₂TMS: 762-72-1 / N₂=CHCO₂Et: 623-73-4 / Cyclohexanon: 108-94-1 / Maleinsäureanhydrid: 108-31-6 / *D*-Menthol: 15356-60-2

¹⁾ Siehe auch: G. Stucky, D. Seebach, *Chem. Ber.* **122** (1989) 2365; voranstehend.

²⁾ Teil der *Doktorarbeit* von G. S., ETH Zürich, Dissertation Nr. 8904, 1989.

³⁾ *Diplomarbeit* von E. P., ETH Zürich, 1988.

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

⁵⁾ D. Seebach, G. Stucky, *Angew. Chem.* **100** (1988) 1398; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 1351.

⁶⁾ Die Isomeren **3c** und **3d** sowie **3a** und **3e** wurden nicht getrennt, sondern jeweils als Gemische NMR-spektroskopisch identifiziert. Bei Umsetzung mit MCPBS in CH₂Cl₂ in Gegenwart von 1 Äquivalent HOAc entsteht laut ¹H-NMR-Spektrum ein 1:1-Gemisch von Benzoat **3a** und Acetat **3c**.

⁷⁾ Die Konfigurationszuordnung dieser und aller folgenden aus **1** und **2** erhaltenen Produkte beruht vor allem auf der Messung von NOE-Effekten in den ¹H-NMR-Spektren. Die *cis*-Stellung von *tert*-Butyl und Substituenten an den Brückenkopfatomen der Bicyclen kann so eindeutig nachgewiesen werden.

⁸⁾ Der Mechanismus dieser Reaktion wurde nicht weiter untersucht. Es wäre denkbar, daß der Prozeß über das Epoxid, über ein bicyclisches 1,3-Dioxolanonium-Ion oder durch eine „echte“ Umesterung zustande kommt. Eine Untersuchung dieser Möglichkeiten ist zur Zeit deshalb nicht möglich, weil wir nicht wissen, inwieweit bei diesen Reaktionen S_N1-, S_N2- oder S_Ni-Mechanismen ablaufen.

⁹⁾ Vgl.: J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 1104.

¹⁰⁾ H. E. Simmon, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, C. M. Hoiness, *Org. React.* **20** (1973) 1; E. Wenkert, D. A. Berges, N. F. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 1263.

¹¹⁾ M. Makoska in *Modern Synthetic Methods 1977* (R. Scheffold, Ed.), Bd. 1, S. 9, Salle und Sauerländer Verlag, Aarau, 1977.

¹²⁾ E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34** (1901) 982; E. Eistert, M. Regitz, G. Heck, H. Schwall in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. 10/4, 4. Aufl., S. 804, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968, und dort zitierte Literatur.

¹³⁾ Das *exo,trans*-Isomere **6a** und das *endo,trans*-Epimere entstanden dabei im Verhältnis 63:7, die beiden Epimere mit *cis*-Anordnung von *tert*-Butyl-Gruppe und Dreiring im Verhältnis 18:12.

¹⁴⁾ Unter diesen Bedingungen isoliert man in 22proz. Ausbeute ein (*E*)/(*Z*)-Gemisch von *N*-Methoxycarbonyl-2-brom-3-aminoacrolein.

¹⁵⁾ Die *endo*-Konfiguration des Wasserstoff-Atoms in 6-Position von **10** geht aus der sehr kleinen Kopplung im ¹H-NMR-Spektrum mit den Brückenkopf-H-Atomen hervor.

¹⁶⁾ G. Köbrich, *Angew. Chem.* **79** (1967) 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **6** (1967) 41; D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* **66** (1983) 308.

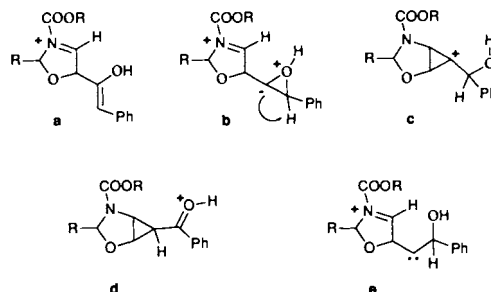
¹⁷⁾ ^{17a)} D. Seyferth, R. L. Lambert, *J. Organomet. Chem.* **55** (1973) C53. — ^{17b)} D. Seyferth, R. L. Lambert, M. Maddol, *J. Organomet. Chem.* **88** (1975) 287.

¹⁸⁾ M. Braun, R. Damman, D. Seebach, *Chem. Ber.* **108** (1975) 2368, und dort zitierte Literatur.

¹⁹⁾ B. M. Trost, *Accounts Chem. Res.* **7** (1974) 85; B. M. Trost in *Strain and Its Implications in Organic Chemistry* (A. de Meijere, S. Blechert, Eds.), *Mathematical and Physical Sciences*, Bd. 273, S. 1, Kluwer, Akad. Publikation, Dordrecht, 1989.

²⁰⁾ P. Seiler, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1987.

²¹⁾ Die Vorschläge reichen von einer Ketonumlagerung (via **a**) über eine Protonen-Verschiebung (**b**), eine Hydrid-Verschiebung (**c**) mit anschließender „push-pull“-Ringöffnung (**d**) bis hin zu einem Carben-Zwischenprodukt (**e**).



²²⁾ J. K. Williams, D. W. Wiley, B. C. McKusick, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 2210.

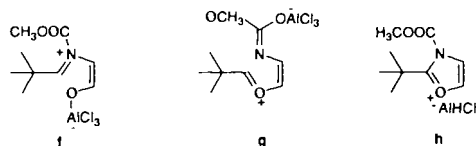
²³⁾ R. Criegee, *Liebigs Ann. Chem.* **522** (1936) 75.

²⁴⁾ Von der Umpolung der Diels-Alder-Reaktion („... polarities are reversed“) sprachen zuerst W. C. Bachmann, N. C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3062. Übersichtsartikel über „Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf“: J. Sauer, *Angew. Chem.* **79** (1967) 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **6** (1967) 16; G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **75** (1975) 651.

²⁵⁾ Eine Zusammenstellung über Hetero-Diels-Alder-Reaktionen findet sich in: H. Wollweber, *Diels-Alder-Reaktionen*, G. Thieme Verlag Stuttgart, 1972; R. Alder, H. Wollweber, W. Spanke in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. 10/S/1b, 4. Aufl., S. 1164, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968. Siehe auch die Arbeiten über 1,4-dipolare Cycloadditionen: R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **85** (1973) 235; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 212; über Chlornitrene: A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 2187, 2198, 2205; über Nitroolefine: D. Seebach, M. A. Brook, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 836, und dort zit. Lit.

²⁶⁾ Eine hervorragende Übersicht über Cycloadditionen mit α -ungesättigten Aclycyaniden findet sich in: R. A. John, V. Schmid, H. Wyler, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 600.

²⁷⁾ Bei einem der Versuche fiel der Drehwert $[\alpha]_D$ nach dem Aufwärmen ($-45 \rightarrow +20^\circ\text{C}$) von **1** (370 mg Oxazolidin, 266 mg AlCl₃, 10 ml Toluol) von +434 auf 36 ($c = 1$, CHCl₃). Für diese Racemisierung könnten Zwischenprodukte wie **f**–**h** verantwortlich sein.



²⁸⁾ D. Seebach, P. Renaud, *Angew. Chem.* **98** (1986) 836; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 843.

²⁹⁾ H. Hosomi, M. Endo, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1976**, 941; **1978**, 499.

³⁰⁾ **32** wurde mit einem Äquivalent LDA deprotoniert und mit einem Überschuß Acetylchlorid versetzt. Unter diesen Bedingungen würde man wegen Deprotonierung des Produkts durch Edukt-Enolat eine maximale Ausbeute von 50% erwarten: D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* **37** (1983) 449; beobachtet wurde 52%. Zur überraschenden Stereoselektivität siehe auch: D. A. Evans, M. D. Ennis, T. Le, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 1154.

[219/89]