

**193. Hydroxyalkylierungen von Cystein über das Enolat von  
(2*R*,5*R*)-2(*tert*-Butyl)-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on und unter  
Selbstreproduktion des Chiralitätszentrums<sup>1)</sup>**

von Dieter Seebach\* und Theodor Weber<sup>2)</sup>

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

(4.VI.84)

---

**Hydroxyalkylations of Cysteine through the Enolate of  
(2*R*,5*R*)-2(*tert*-Butyl)-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-one with Self-Reproduction of the Center  
of Chirality**

*Summary*

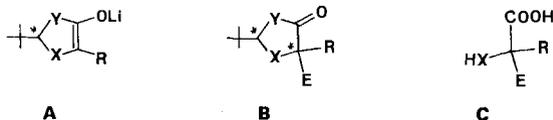
The heterobicyclic compound **1** specified in the title is readily prepared as a single stereoisomer from (*R*)-cysteine, formaldehyde, and pivalaldehyde. While it is not possible to generate the enolate **10** from **1** quantitatively – due to  $\beta$ -elimination of thiolate ( $\rightarrow$ **6**) – an *in-situ* addition to aromatic aldehydes such as benzaldehydes ( $\rightarrow$ **13–16**), pyrrol-, furan-, and thiophen-2-carbaldehydes ( $\rightarrow$ **17–19**), pyridine-3-carbaldehyde ( $\rightarrow$ **21**), as well as to other non-enolizable aldehydes like cinnamaldehyde ( $\rightarrow$ **22**), can be achieved in yields of *ca.* 50%. The adducts (**8** and **9**) of lithium diisopropylamide or *t*-butoxide to these aldehydes are acting, probably as bases for deprotonation and as *in-situ* sources of the electrophilic aldehyde species (*cf.* **11**, **12**). – Of the four possible diastereoisomeric products, one is usually formed with > 90% selectivity (*Table*). It is assumed that the preferred stereochemical course of the reaction corresponds to that observed previously with the analogous proline-derived enolate (see **23**, **24**). A chemical correlation with *l*- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -phenylserine (**25**) proves the relative configuration of the benzaldehyde adduct **13**. All hydroxyalkylated products (**13–19**, **21**, **22**) are obtained as crystalline, diastereoisomerically pure compounds and are fully characterized. – The benzaldehyde derivative **13** was used to exemplify the various possible transformations of these products to monocyclic or acyclic amino-acid derivatives such as the oxazolidinones **26** and **29** (cleavage of the ring containing the S-atom), the thiazolidines **28**, **31**, and **32** (cleavage of the cyclic N,O-acetal) and the  $\alpha$ -branched cysteine **27** and the phenylserines **25** and **30** (cleavage of both rings to give open-chain aminoacids).

---

**A) Einleitung.** –  $\alpha$ -Aminosäuren wie Alanin, Phenylalanin, Valin, Methionin oder Prolin [2–6], sowie  $\alpha$ -Hydroxy- und  $\alpha$ -Mercapto-carbonsäuren wie Milchsäure, Man-

<sup>1)</sup> Teilweise in einer vorläufigen Mitteilung publiziert [1].

<sup>2)</sup> Teil der geplanten Doktorarbeit von Th. W., ETH-Zürich.



delsäure, Thiomilchsäure, Phenylmilchsäure, Äpfelsäure [4] [5] [7–9] können über chirale, nicht racemische mono- oder bicyclische Lithiumenolate vom Typ **A** alkyliert werden. Gegenüber früher vorgeschlagenen Verfahren [10] [11] bringt die Verwendung der Pivalaldehyd-acetal-Derivate **A**<sup>3)</sup> den Vorteil mit sich, dass kein chiraler Hilfsstoff notwendig ist, der stöchiometrisch eingesetzt und zurückgewonnen werden müsste: Nachdem sich das Enolat **A** diastereoselektiv mit einem Elektrophil zu einem Produkt **B** umgesetzt hat, führt die Spaltung unter Rückbildung von Pivalaldehyd zu einer  $\alpha$ -verzweigten, nicht racemischen Carbonsäure **C**.

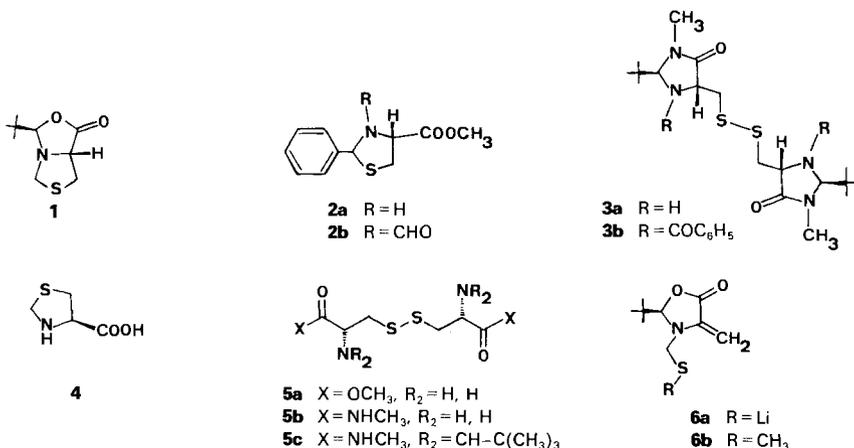
Beim Versuch der Anwendung dieses Prinzips auf  $\alpha,\beta$ -diheterosubstituierte Carbonsäuren wie Glycerinsäure, Serin [12] oder Cystein muss man allerdings mit einer Eliminierung des  $\beta$ -ständigen Heteroatoms auf der Enolatstufe rechnen. Dieser Zerfall des Enolates kann durch Verwendung einer besonders schlechten Abgangsgruppe wie z. B. OLi, RNLi (s. **D**) [13] [14], oder durch Einbau des sich in der Abgangsposition befindenden Heteroatoms Z in einen Ring<sup>4)</sup> verhindert werden (s. **E**) [5] [12] [15–17].



**B) Drei Heterocyclen (1–3) aus Cystein/Cystin als potentielle Vorläufer für chirale Enolate.** – Als mögliche Kandidaten für die Erzeugung chiraler Enolate stellten wir den Bicyclus **1** [6] und das Thiazolidin **2b** aus Cystein sowie das Imidazolidinon-Derivat **3b** aus Cystin her. Der Bicyclus wurde aus dem lange bekannten [19] «Thia-prolin» **4** analog dem Prolinderivat ( $\text{CH}_2$  statt S in **1**) erhalten [6], der Phenylthiazolidin-carbonsäureester **2b** aus Cystein und Benzaldehyd nach einer modifizierten Literaturvorschrift [20], Veresterung mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  und anschließender Formylierung am N-Atom, und das N,N-Acetal **3b** mit der für einfache Aminosäuren ausgearbeiteten Methode [2] aus dem Cystinester **5a** über das Amid **5b** und das Pivalaldehydimin **5c**, welches in MeOH unter Säurekatalyse zum *trans*-substituierten Ring **3a** cyclisiert wurde. Mit den Heterocyclen **1** und **2b** standen Vorläufer für Enolate zur Verfügung, die aufgrund der für **E** erwähnten erschwerten Eliminierung und bei genügend tiefen Temperaturen stabil sein könnten, während **3b** nach reduktiver Spaltung der Disulfidbindung ein Enolat mit schlechter Abgangsgruppe (**D**, mit Z = S) liefern könnte.

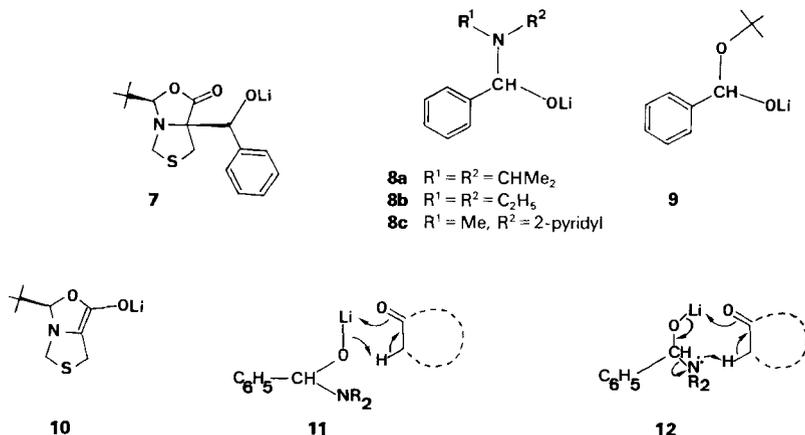
<sup>3)</sup> Auch die Derivate anderer Aldehyde wie z. B. Benzaldehyd können prinzipiell eingesetzt werden.

<sup>4)</sup> Vor allem bei Ringen mit bis zu fünf Ringgliedern ist eine Eliminierung ungünstig, weil die (C–Z)-Bindung in einer Ebene liegt, die in etwa senkrecht zu derjenigen Ebene steht, in welcher sich eine ideale Abgangsgruppe befinden muss. Man könnte den Sachverhalt für den Fünfring auch so formulieren: «Die Ringöffnung ist als Umkehr eines 5-Endo-Trig-Prozesses nach Baldwin [18a] ungünstig». Allerdings finden Baldwin *et al.* [18b] für den Ringschluss auch «that a second-row element in some circumstances facilitates the normally disfavoured 5-Endo-Trig process» und erklären dies mit den kleineren Winkeln als bei Elementen der ersten langen Periode, sowie mit der Beteiligung von d-Orbitalen, «thereby reducing the geometric constraints for an endocyclic ring closure».



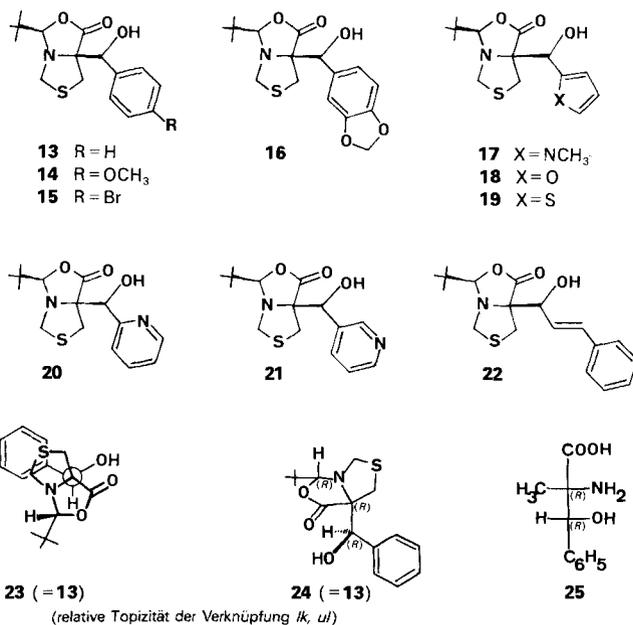
**C) Stereoselektive Hydroxyalkylierungen des Heterobicyclus 1 mit aromatischen Aldehyden und mit Zimtaldehyd.** – Wie wir schon früher beschrieben [1] [6], hat das aus dem Bicyclus **1** und Lithium-diisopropylamid (LDA) in Tetrahydrofuran (THF) erzeugte Enolat selbst bei Trockeneistemperatur keine für ein Abfangen mit so reaktiven Elektrophilen wie Aldehyden ausreichende Lebensdauer: Man isoliert das Eliminierungsprodukt **6b**, wenn man vor der wässrigen Aufarbeitung durch Zugabe von MeI das entstandene Thiolat **6a** veräthert.

Mit dem Ziel, das Enolat von **1** *in situ* abzufangen, gaben wir 1 Äquiv. LDA bei  $-100^\circ$  zu einem (1:1)-Gemisch aus dem Bicyclus und Benzaldehyd (*Durchführungsvariante A*). Zu unserer Überraschung liess sich die so erhaltene Reaktionsmischung bis *ca.*  $-60^\circ$  aufwärmen, ohne dass sich das Eliminierungsprodukt **6a** oder Adduktalkoholat **7** bildeten! Erst oberhalb dieser Temperatur, bei der mit LDA in Abwesenheit von Benzaldehyd längst vollständige Elimination eingetreten wäre, begann sich das Produkt **7** zu bilden, dessen Menge bei weiterem Aufwärmen bis  $0^\circ$  immer mehr zunahm, das heisst, aus entnommenen Proben isolierte man nach wässriger Aufarbeitung



steigende Mengen der zugehörigen Hydroxyverbindung **13**. Wir schliessen daraus, dass das Addukt **8a** aus Aldehyd mit Lithiumamid [21] [22] selbst, und nicht im Gleichgewicht mit diesem vorliegendes freies LDA die eigentliche Base ist, welche das Enolat **10** erzeugt. Dies könnte in einem sechsgliedrigen Übergangszustand **11** unter gleichzeitiger Bildung eines  $\alpha$ -Aminoalkohols geschehen, der sofort zu Amin und Aldehyd zerfällt und das Enolat abfängt. Auch ein achtegliedriger Übergangszustand **12** wäre denkbar<sup>5)</sup>, bei welchem direkt Enolat und Aldehyd entstehen, die sich zu **7** vereinigen. Ausser dem LDA-Addukt **8a** testeten wir auch das Diäthylamid-Addukt **8b** und das aus Benzaldehyd und Lithium-methyl(2-pyridyl)amid (LMPA) [22] gebildete Addukt **8c**, allerdings mit geringem Erfolg (s. *Tab.*). Auch *t*-BuOLi lieferte das gewünschte Produkt in guter Ausbeute, vielleicht über das Halbacetal-alkoholat **9** als Base und Aldehydlieferant; diese Bedingungen ergaben ein Rohprodukt, das im Gegensatz zu jenem, mit Hilfe der Amide erhaltenen<sup>6)</sup> durch einfache Umkristallisation, ohne vorherige Chromatographie, reines Produkt lieferte.

Statt die LiNR<sub>2</sub>- und LiOR-Derivate zur  $-100^\circ$  kalten Mischung aus Bicyclus **1** und Benzaldehyd zu geben, kann man die Reaktion auch folgendermassen durchführen



<sup>5)</sup> Anordnungen mit achtegliedrigen Ringen unter Beteiligung von Metallen sind gar nicht so selten wie z. B. die Kristallstrukturen von Cupraten [23], von Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid [24] und des *Reformatsky*-Reagenzes BrZnCH<sub>2</sub>COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> [25] zeigen. Obwohl noch keine Strukturbestimmung des kristallinen (1:1)-Komplexes von LDA mit THF gelang, ist aus der Zusammensetzung mit grosser Sicherheit auf eine Aggregat-Struktur zu schliessen [26], vgl. das oben erwähnte Lithium-piperidid [24] und das ebenfalls aggregierte Lithium-hexamethyldisilazan [24]. Vor kurzem wurden auch die Kristallstrukturen eines ebenfalls aggregiert vorliegenden Lithiumanilids [27] und zweier mit HMPT komplexierter Lithium-imide [28] veröffentlicht, in denen zum Teil sehr ungewöhnliche Anordnungen vorkommen.

<sup>6)</sup> Neben Edukt und Folgeprodukten des Eliminierungsproduktes **6a** bilden sich bei Verwendung der Lithiumamide durch Hydridübertragung auf die Aldehyde 10–20% Benzylalkohole [29].

Tabelle. Herstellung der Produkte 13–22 aus dem Bicyclus 1 und aromatischen Aldehyden

Aldehyd	Li-Derivat	Variante <sup>a)</sup>	Produkt	Ausb. <sup>b)</sup> [%]	% ds <sup>c)</sup>
Benzaldehyd	LDA	A	13	64	90 <sup>d)</sup> e)
Benzaldehyd	LDA	B	13	49	90 <sup>d)</sup>
Benzaldehyd	LMPA	A	13	< 30	90 <sup>d)</sup>
Benzaldehyd	LiNEt <sub>2</sub>	A	13	< 15	90 <sup>d)</sup>
Benzaldehyd	<i>t</i> -BuOLi	A	13	62	90 <sup>d)</sup>
Benzaldehyd	<i>t</i> -BuOLi	B	13	62	90 <sup>d)</sup>
Anisaldehyd	LDA	A	14	68	96 <sup>e)</sup>
<i>p</i> -Brombenzaldehyd	LDA	A	15	65	82 <sup>e)</sup>
Piperonal	LDA	A	16	48	96 <sup>e)</sup>
1-Methylpyrrol-2-carbaldehyd	<i>t</i> -BuOLi	B	17	55	90 <sup>d)</sup>
Furfural	LDA	A	18	45	88 <sup>e)</sup>
Thenaldehyd	LDA	A	19	44	94 <sup>e)</sup>
Thenaldehyd	<i>t</i> -BuOLi	B	19	47	90 <sup>d)</sup>
Pyridin-3-carbaldehyd	<i>t</i> -BuOLi	B	21	17	65 <sup>d)</sup>
Zimtaldehyd	LDA	A	22	48	89 <sup>e)</sup>

<sup>a)</sup> Durchführungsvariante A und B, s. Text und Exper. Teil.

<sup>b)</sup> Die Ausbeuten beziehen sich auf das diastereoisomerenreine, chromatographierte oder umkristallisierte Hauptprodukt.

<sup>c)</sup> Anteil an Hauptdiastereoisomeren (% ds) im Rohprodukt.

<sup>d)</sup> NMR-spektroskopisch bestimmt.

<sup>e)</sup> Kapillar-gaschromatographisch (SE-54) bestimmt.

(Variante B): Das Lithiumalkoholat **8** des N,O-Halbacetals oder **9** des O,O-Halbacetals wurde bei Trockeneistemperatur aus dem Aldehyd und Lithiumamid bzw. *t*-BuOLi vorgebildet und zu einer bei der gleichen Temperatur gerührten Suspension des Bicyclus **1** in THF gegeben, worauf man aufwärmen liess (s. Tab.).

Auch substituierte Benzaldehyde (→**14**, **15**, **16**) und heterocyclische aromatische Aldehyde mit Pyrrol-, Furan-, Thiophen- und Pyridinring (→**17–21**) setzten sich unter den gleichen Bedingungen um, welche für Benzaldehyd optimiert worden waren. Die Ausbeuten lagen meist um 50%, ausser bei den Pyridin-carbaldehyden: **20** bildete sich nur in Spuren, und **21** in ca. 30% Ausbeute. Mit enolisierbaren Aldehyden und Ketonen gelang die Reaktion erwartungsgemäss nicht. Auch mit Pivalaldehyd konnte kein Produkt isoliert werden<sup>7)</sup>, lediglich Zimtaldehyd lieferte das Addukt **22**. In der Tab. sind die mit den verschiedenen Substraten und unter den verschiedenen Bedingungen erreichten Ausbeuten angegeben. Die interessanteste Information ist in der letzten Spalte enthalten: von den vier möglichen diastereoisomeren Addukten entsteht eines, in den meisten Fällen zu ≥ 90% bevorzugt! Da fast alle Verbindungen gut kristallisieren, kann man durch einfache Umkristallisation scharf schmelzende, diastereoisomerenreine Produkte herstellen. Entsprechend dem durch Röntgenstrukturanalyse des Benzaldehyd-Derivates (**13**, CH<sub>2</sub> statt S) bewiesenen stereochemischen Verlauf der Reaktion mit dem Prolin-Analogen (**1**, **10**, CH<sub>2</sub> statt S) [6] nehmen wir an, dass der Ersatz des H-Atoms am Brückenkopf von **1** unter Retention erfolgt, siehe **23** und **24**. Durch

<sup>7)</sup> Entsprechend den geschilderten Vorstellungen über den Mechanismus ist es auch nicht überraschend, dass Benzylbromid nicht zu einem C-benzylierten Bicyclus, sondern zum S-benzylierten Monoocycclus vom Typ **6** (R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) reagiert.

Hydrolyse und Entschwefelung (s. u., *Kap. D*) wird das Addukt **13** in das  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -phenylserin (**25**) übergeführt, welchem nach Literaturangaben [30] die *l*- [31] oder *crythro*-Konfiguration zuzuordnen ist. Damit ist die relative Topizität [31] der Vereinigung der beiden trigonalen Zentren des Enolats **10** und des Benzaldehyds mit *lk* zu spezifizieren. In Analogie zum Prolin-Fall, aber ohne Beweis, nehmen wir an<sup>8)</sup>, dass die absolute Konfiguration von **13**, wie im Formelbild **24** angegeben, (*R,R,R*) ist und dass sich auch alle anderen Aldehyde mit der gleichen absoluten Topizität (*Si,Si*) mit dem Enolat vereinigen<sup>9)</sup>.

Mit der in diesem Abschnitt beschriebenen Umsetzung haben wir eine selektive, zu enantiomerenreinen Produkten führende, C,C-Verknüpfung mit einem Cysteinderivat zur Verfügung. Sie ist aber nur dann von praktischem Nutzen, wenn es auch gelingt, beide oder einen der Ringe des Bicyclus unter Erhaltung der neu geknüpften C,C-Bindung zu spalten. Entsprechende Versuche mit dem Benzaldehyd-Addukt **13** sind in *Kap. D* beschrieben.

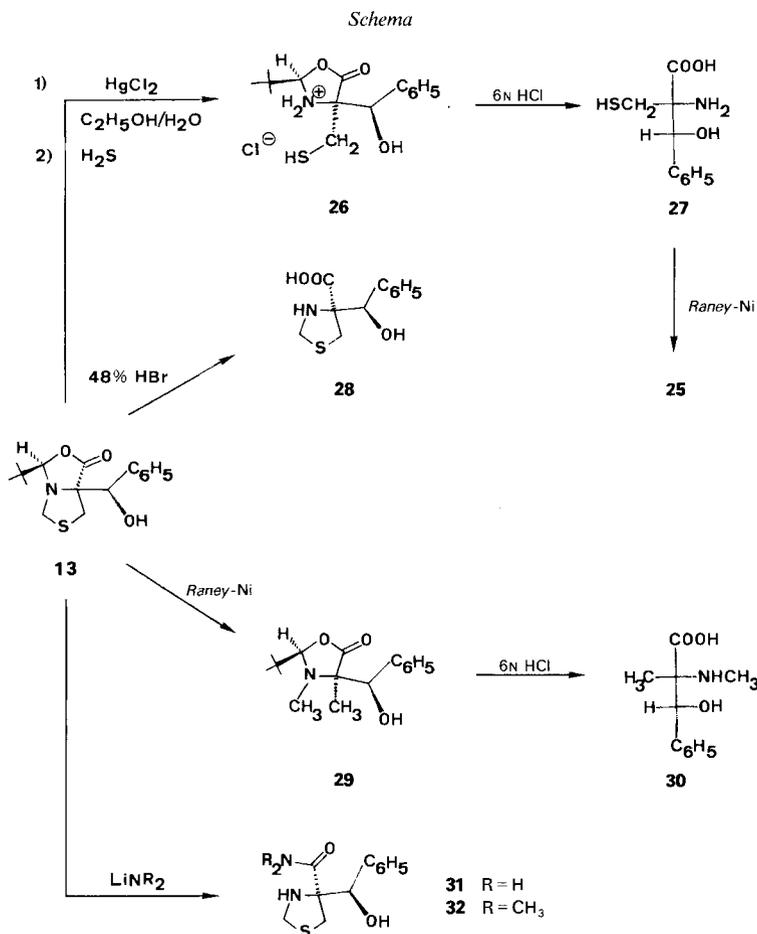
**D) Umwandlungen des Hydroxybenzylierungsproduktes 13 (Schema).** – Zunächst muss festgestellt werden, dass die Verbindungen **13–22** wie die analogen Prolinderivate ausserordentlich hydrolyse-stabil sind. So muss man zur Spaltung des Pivalaldehyd-acetals in 48proz. HBr unter Rückfluss erhitzen. Es entsteht dabei die Hydroxybenzylthiazolidincarbonsäure **28** in 63proz. Ausbeute. Andererseits kann der Thiazolidinring von **13** durch Kochen in wässrigem EtOH mit HgCl<sub>2</sub> unter Bildung des Oxazolidinonhydrochlorids **26** gespalten werden, dessen Hydrolyse Erhitzen mit 6*N* HCl erfordert. Das so in 40proz. Ausbeute aus **13** hergestellte Hydroxybenzyl-cystein **27** gibt mit *Raney*-Ni die oben erwähnte, zur Korrelation der Konfiguration benutzte Aminosäure **25**. Schält man das S-Atom mit *Raney*-Ni aus dem Thiazolidinring von **13**, so erhält man durch anschliessende Hydrolyse des Oxazolidinons **29** das *N*-Methylderivat **30** derselben Aminosäure in 42proz. Ausbeute. Schliesslich ist auch die Spaltung des Oxazolidinonringes mit Lithiumamiden<sup>10)</sup> möglich, unter Bildung der Thiazolidincarboxamide **31** und **32**. Die Bedingungen zur Spaltung von **13** wurden nicht optimiert und auch nicht auf die anderen Derivate **14–22** zu übertragen versucht. Es ist wohl nicht nötig, besonders auf die so zugänglichen, interessanten Strukturen hinzuweisen, in denen ein tetrasubstituiertes C-Atom eine Aminogruppe und drei verschiedenartig in 1-Stellung funktionalisierte C-Äste trägt, wahlweise in beiden enantiomeren Anordnungen<sup>11)</sup>.

<sup>8)</sup> Diese Annahme impliziert, dass die *t*-Butylgruppe an dem aus (*R*)-Cystein hergestellten diastereoisomerenreinen Bicyclus **1** die *exo*-Stellung einnimmt, dass also das N,O-Acetal-Zentrum in allen hier beschriebenen Verbindungen und Zwischenprodukten (*R*)-konfiguriert ist, sowie dass die Elektrophile das Enolat **10** «*cis*» zur *t*-Butylgruppe, also von der diastereotopen *Si*-Seite angreifen, andernfalls würde diese sperrige Gruppe in die *endo*-Position des Bicyclus gedrückt. Vgl. auch die Diskussion in der Arbeit über das Prolin [5] [6].

<sup>9)</sup> In den Formelbildern **7** und **13–22** ist das Carbinolzentrum nicht spezifiziert, im *Exper. Teil* sind dagegen alle drei Zentren entsprechend **23/24** spezifiziert.

<sup>10)</sup> Das Produkt **13** mit freier oder mit MEM-geschützter OH-Gruppe reagiert auch mit MeLi, und zwar zu cyclischen Halbacetalen, deren Hydrolyse zum Methylketon (**31**, mit CH<sub>3</sub> statt R<sub>2</sub>N) uns bisher nicht gelang.

<sup>11)</sup> Beide enantiomeren Cysteine sind kommerziell erhältlich. Das Preisverhältnis von *L*- zu *D*-Form ist allerdings etwa 1:260.



### E) Versuche zur Alkylierung der Cystein-Derivate 2 und 3 und Schlussbemerkungen.

– Die Mischung der beiden *cis/trans*-isomeren Formyl-thiazolidine **2b** konnte durch Kristallisation in ein festes (Schmp. 132–133°) und ein flüssiges Diastereoisomeres getrennt werden<sup>12)</sup>. Keines von beiden konnte aber ohne Zersetzung deprotoniert und mit Elektrophilen zu isolierbaren Derivaten umgesetzt werden. Dasselbe gilt für das Imidazolidinon-Disulfid **3b**: Nach der Behandlung mit LDA und Elektrophilen unter den verschiedensten Bedingungen konnten bisher neben unverändertem Edukt keine Produkte identifiziert werden. Auch reduktive Spaltung der Disulfidbindung von **3b** gelang bisher nicht – sie war in der Hoffnung versucht worden, dass eine doppelte Deprotonierung zu einem Enolat/Thiolat möglich wäre und zu  $\alpha$ -alkylierten Derivaten führen könnte.

Die erfolglosen Abfangversuche eines Enolates von **3b** sind noch kein schlüssiger Beweis dafür, dass das Enolat mit nicht cyclisch gebundener SR-Gruppe instabiler ist

<sup>12)</sup> Im NMR-Spektrum beider Diastereoisomere ist jeweils das Vorliegen zweier Rotamerer zu erkennen. Wir zweifeln die in [20] getroffene Zuordnung von Ring-Konformeren eines Derivates von **2a**.

als **10**. Andere unerwünschte Konkurrenzreaktionen, wie z. B. der Angriff der Base an der Disulfidbindung könnten nämlich dafür verantwortlich sein.

Die grosse Instabilität von **10** – im Gegensatz zu Enolaten mit fünfringgebundener Sauerstoffabgangsgruppe [5] [12] [15–17] – kann als Bestätigung dafür gewertet werden, dass für Elemente der zweiten langen Periode die geometrischen Voraussetzungen für einen endocyclischen Ringschluss und für dessen Umkehr<sup>4</sup>) nicht so streng erfüllt sein müssen wie für Elemente der ersten langen Periode [18b].

Wir danken der Firma *Sandoz AG* (Basel) für finanzielle Unterstützung, der *BASF Aktiengesellschaft* (Ludwigshafen) und der *Degussa AG* (Wolfgang) für die kostenlose Überlassung von wertvollen Ausgangsmaterialien. Unser Dank geht auch an Herrn *D. Manser* für die Bestimmung der Elementaranalysen und Herrn *M. Looser* für seine Mithilfe an eigenen Experimenten.

### Experimenteller Teil

1.1. *Allgemeines*. Schmelzpunkte (Schmp.) und Zersetzungspunkte (Zers.) wurden in einer offenen Glaskapillare in einer *Büchi*-Schmelzpunktbestimmungsapparatur gemessen und wurden nicht korrigiert. IR-Spektren wurden auf einem *Perkin-Elmer-283* (KBr)- oder *-297* (flüssig)-Spektrophotometer gemessen. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden auf einem *Varian-EM-390* und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren auf einem *Varian-CFT-20* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in  $\delta$ -Werten (ppm) relativ zu TMS ( $\delta = 0$ ) oder H<sub>2</sub>O, die Kopplungskonstanten in Hz angegeben. Massenspektren wurden auf einem *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6-M* aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von  $m/z$ , in Klammern ihre Intensitäten in Prozent bezüglich des intensivsten Signals angegeben. Dünnschichtchromatogramme wurden auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60  $F_{254}$  (*Merck*) aufgenommen. Für die Säulenchromatographie («Flash»-Chromatographie) wurde Kieselgel der Firma *Merck* (Korngrösse 0,040–0,063 mm) verwendet. Der Nachweis der Substanzen erfolgte im UV-Licht und/oder durch Besprühen mit einer Lösung aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g Cer(IV)sulfat · H<sub>2</sub>O, 60 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 940 ml H<sub>2</sub>O und anschliessendem Erhitzen. Spezifische Drehungen wurden auf einem *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter gemessen. THF wurde unter Ar über K in eine Vorlage destilliert, aus der es mit Spritzen entnommen wurde. Alle übrigen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Das Metallierungsmittel BuLi (1,6N in Hexan) wurde von der *Metallgesellschaft* in Frankfurt bezogen. Die Diastereoselektivität (% ds) wurde durch Kapillar-Gaschromatographie (a) und/oder NMR-Spektroskopie (b) bestimmt.

1.2. *Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1), Durchführungsvariante A*. Zu einer  $-100^\circ$  kalten Suspension vom Cystein-Derivat **1** und Aldehyd in 40 ml THF wurden langsam 1,1 Äquiv. LDA aus Diisopropylamin und BuLi (frisch hergestellt in 40 ml THF) getropft. Es wurde 1 Std. bei  $-100^\circ$  gerührt und dann über Nacht bis auf  $10^\circ$  aufwärmen gelassen. Die Mischung wurde auf eiskaltes H<sub>2</sub>O gegossen und 2mal mit 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gespült und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Einengen der org. Phase wurde das gewünschte hydroxyalkylierte Produkt als Diastereoisomerenmischung erhalten.

1.3. *Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2), Durchführungsvariante B*. Zu einer  $-78^\circ$  kalten Lösung in THF (20 ml/15 mmol) von *t*-BuOLi (aus *t*-BuOH und BuLi in THF) wurde 1 Äquiv. Aldehyd gegeben und 30 Min. gerührt. So wurde die Lösung des mutmasslichen Alkoxids **9** erhalten. Die frische Lösung wurde dann zu einer  $-78^\circ$  kalten Suspension von 2/3 Äquiv. Cystein-Derivat **1** (in THF, 50 ml/15 mmol) getropft. Es wurde 30 Min. bei  $-78^\circ$  gerührt und über Nacht bis auf  $10^\circ$  aufgewärmt, bevor mit H<sub>2</sub>O versetzt wurde. Nach der Aufarbeitung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde die org. Phase getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels i. RV. isolierte man das Rohprodukt als Diastereoisomerenmischung.

2.1. (2*R*,5*R*, $\alpha$ *R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**13**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,52 ml (5 mmol) Benzaldehyd 0,983 g (64%) diastereoisomerenreines **13** als kristalline Verbindung isoliert (ds vom Rohprodukt: 92% (a)). Schmp. 144–145°,  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0.37.  $[\alpha]_D^{25} = +16,3^\circ$  ( $c = 0,6$ , CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3530 (OH), 2960, 2870, 1760, 1450, 1150. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,10–3,67 (m, 4H); 3,97 (br. s, 1H, OH); 4,42 (s, 1H, H–C(2)); 5,17 (s, 1H, CHCH); 7,27–7,70 (m, 5H, arom. H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 177,39, 136,81, 128,69, 128,32, 128,06, 127,70, 103,22, 77,47, 75,04, 62,78, 38,83, 36,50, 24,75, 24,42, 23,92 (Diastereoisomerenverhältnis 9:1). MS: 308 (1,  $M^+ + 1$ ), 201 (59), 155 (26), 144 (44), 116 (100), 107 (15), 88 (23), 79 (23), 77 (18), 57 (18), 44 (18), 42 (20). Anal. ber. für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (307,41): C 62,51, H 6,88, N 4,55; gef.: C 62,39, H 6,84, N 4,44.

Nach *AAV 2* und Umkristallisieren aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan wurden aus 6,03 g (30 mmol) **1** 4,6 ml (47,8 mmol) *t*-BuOH, 28,5 ml BuLi und 4,65 ml (46,5 mmol) Benzaldehyd 5,67 g (62%) **13** (diastereoisomerenrein) isoliert (ds vom Rohprodukt ca. 90% (*b*)).

2.2. (2*R*,5*R*, $\alpha$ *R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-( $\alpha$ -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**14**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan 9:1) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,60 ml (5 mmol) Anisaldehyd 1,14 g (68%) diastereoisomerenreines kristallines **14** isoliert (ds vom Rohprodukt 96% (*a*)). Schmp. 138–139°,  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan 9:1) 0,23,  $[\alpha]_D^{25} = +28,5^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3520 (OH), 2950, 2860, 1755, 1605, 1505.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,03 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,03–3,63 (*m*, 4H,  $(\text{CH}_2)_2\text{S}$ ); 3,77 (*s*, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 3,87 (br. *s*, 1H, OH); 4,40 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,10 (br. *s*, 1H, *CHOH*); 6,77–7,50 (*m*, 4H, arom. H). MS: 338 (1,  $M^+ + 1$ ), 201 (99), 156 (30), 155 (100), 137 (95), 136 (48), 135 (75), 112 (35), 109 (44), 98 (42), 77 (58), 57 (53), 42 (37), 41 (57). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$  (337,44): C 60,51, H 6,87, N 4,15; gef.: C 60,52, H 6,86, N 4,18.

2.3. (2*R*,5*R*, $\alpha$ *R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(*p*-bromo- $\alpha$ -hydroxybenzyl)-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**15**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan 2:3) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,920 g (4,97 mmol) 4-Brombenzaldehyd 1,254 g (65%) diastereoisomerenreines kristallines **15** isoliert (ds vom Rohprodukt 82% (*a*)). Schmp.: 125–127°,  $R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan 2:3) 0,52,  $[\alpha]_D^{25} = +26,6^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3520 (OH), 2950, 2860, 1760, 1585, 1475.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,03 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,30 (*s*, 2H); 3,13–3,67 (*m*, 4H); 3,97 (*s*, 1H, OH); 4,42 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,12 (*s*, 1H, *CHOH*); 7,35–7,80 (*m*, 4H, arom. H). MS: 388 (1,  $M^+ + 2$ ), 386 (1,  $M^+$ ), 201 (100), 200 (22), 114 (31), 98 (22), 78 (24), 77 (45), 57 (27), 42 (23), 41 (39). Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3\text{S}$  (386,21): C 49,76, H 5,21, N 3,62; gef.: C 49,70, H 5,26, N 3,54.

2.4. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*R*)-2H-benzof[d]ioxol-5-yl]hydroxymethyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**16**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan 4:1) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,751 g (5 mmol) Piperonal 0,842 g (48%) diastereoisomerenreines kristallines **16** isoliert (ds vom Rohprodukt 96% (*a*)). Schmp.: 98–101°,  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 0,34,  $[\alpha]_D^{25} = +30,0^\circ$  ( $c = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3520 (OH), 2960, 1760, 1485, 1440.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,03 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,15–3,78 (*m*, 4H); 3,92 (br. *s*, 1H, OH); 4,40 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,03 (br. *s*, 1H, *CHOH*); 5,93 (*s*, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}_2$ ); 6,72–7,10 (*m*, 3H, arom. H). MS: 352 (1,  $M^+ + 1$ ), 201 (100), 158 (20), 155 (65), 151 (26), 137 (26), 93 (31), 65 (26). Anal. ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$  (351,42): C 58,10, H 6,02, N 3,98; gef.: C 58,08, H 5,91, N 3,87.

2.5. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*R*)-hydroxy(*N*-methyl-1-pyrrolyl)methyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**17**). Nach *AAV 2* und Flash-Chromatographie ( $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentan 1:6) wurden aus 2,01 g (10 mmol) **1**, 1,55 ml (16,3 mmol) *t*-BuOH, 9,5 ml (15,01 mmol) BuLi und 1,55 ml (15,26 mmol) *N*-Methylpyrrol-2-carbaldehyd 1,72 g (55%) diastereoisomerenreines kristallines **17** isoliert (ds vom Rohprodukt 90% (*b*)). Schmp.: 106–107°,  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 0,15,  $[\alpha]_D^{25} = -15,4^\circ$  ( $c = 1,03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3500 (OH), 2965, 2880, 1765, 1485, 1400.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,98 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,08–3,35 (*m*, 2H); 3,67–3,90 (*m*, 6H, u.a. OH und  $\text{CH}_3\text{N}$ ); 4,42 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,13 (br. *s*, 1H, *CHOH*); 6,05–6,60 (*m*, 3H, arom. H). MS: 311 (1,  $M^+ + 1$ ), 201 (87), 155 (53), 137 (18), 112 (16), 110 (100), 82 (28). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (310,42): C 58,04, H 7,14, N 9,02; gef.: C 57,81, H 7,21, N 9,04.

2.6. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*S*)-hydroxy(2-furyl)methyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**18**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan 9:1) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,42 ml (5,06 mmol) Furfural 0,67 g (45%) diastereoisomerenreines hoch viskoses **18** isoliert (ds vom Rohprodukt 88% (*a*)).  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan) 0,19,  $[\alpha]_D^{25} = +51,6^\circ$  ( $c = 0,53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3530 (OH), 2960, 2870, 1765, 1480, 1150.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,97 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,33–3,92 (*m*, 5H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ , OH); 4,38 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,07 (*s*, 1H, *CHOH*); 6,25–6,45 (*m*, 2H); 7,27–7,47 (*m*, 1H). MS: 298 (1,  $M^+ + 1$ ), 201 (100), 155 (48), 137 (20), 114 (27), 97 (27), 41 (32). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$  (297,37): C 56,54, H 6,44, N 4,71; gef.: C 56,50, H 6,42, N 4,69.

2.7. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*S*)-hydroxy(2-thienyl)methyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**19**). Nach *AAV 1* und Flash-Chromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan 4:1) wurden aus 1,0 g (5 mmol) **1** und 0,46 ml (5 mmol) Thenaldehyd 0,704 g (44%) diastereoisomerenreines, kristallines **19** isoliert (ds vom Rohprodukt 94% (*a*)). Schmp.: 107–109°,  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 0,47,  $[\alpha]_D^{25} = +29,9^\circ$  ( $c = 0,42$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3520 (OH), 2960, 2870, 1760, 1480, 1360, 1155.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,03 (*s*, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 3,23–3,83 (*m*, 4H,  $\text{CH}_2\text{SCH}_2$ ); 3,89 (br. *s*, 1H, OH); 4,43 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,33 (*s*, 1H, *CHOH*); 6,97–7,37 (*m*, 3H, arom. H). MS: 314 (9,  $M^+ + 1$ ), 201 (100), 158 (22), 155 (64), 137 (27), 114 (23), 113 (25), 85 (22), 41 (20). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$  (313,44): C 53,64, H 6,11, N 4,47; gef.: C 53,88, H 6,27, N 4,39.

Nach *AAV 2* und Umkristallisieren aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Pentan wurden aus 2,01 g (10 mmol) **1**, 1,55 ml (16,3 mmol) *t*-BuOH, 9,5 ml (15,01 mmol) BuLi und 1,4 ml (15,26 mmol) Thenaldehyd 1,47 g (47%) diastereoisomerenreines kristallines **19** isoliert (ds vom Rohprodukt ca. 90% (*b*)).

2.8. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*R*)-hydroxy(3-pyridyl)methyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**21**). Nach *AAV* 2 und Flash-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 20:1) wurden aus 2,01 g (10 mmol) **1**, 1,55 ml (16,3 mmol) *t*-BuOH, 9,5 ml (15,01 mmol) BuLi und 1,43 ml (15,26 mmol) Pyridin-3-carbaldehyd 0,516 g (17%) diastereoisomerenreines kristallines Hauptprodukt **21** und 0,460 g (15%) kristallines Nebenprodukt **21** isoliert (ds vom Rohprodukt 65% (*b*)).

*Hauptprodukt*: Schmp. 124–125°, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1): 0,24, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +8,9° (*c* = 1,0, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3520 (OH), 2970, 1765, 1600, 1580, 1480. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,00 (*s*, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,13–3,83 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>); 4,30 (*br. s*, 1H, OH); 4,42 (*s*, 1H, H–C(2)); 5,20 (*s*, 1H, CHOH); 7,25–8,85 (*m*, 4H, arom. H). MS: 309 (2, *M*<sup>+</sup> +1), 201 (84), 200 (60), 155 (42), 131 (28), 114 (61), 109 (82), 108 (100), 86 (24). Anal. ber. für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (308,40): C 58,42, H 6,53, N 9,08; gef.: C 58,18, H 6,52, N 9,07.

*Nebenprodukt*: Schmp. 168°, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1): 0,18. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,98 (*s*, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,00–4,00 (*m*, 4H, CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>); 4,30 (*br.*, 1H, OH); 4,35 (*s*, 1H, H–C(2)); 4,92 (*s*, 1H, CHOH); 7,20–8,70 (*m*, 4H, arom. H).

2.9. (2*R*,5*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-[(*R*)-α-hydroxycinnamyl]-1-aza-3-oxa-7-thiabicyclo[3.3.0]octan-4-on (**22**). Nach *AAV* 1 und Flash-chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurden aus 1,00 g (5 mmol) **1** und 0,63 ml (5 mmol) Zimtaldehyd 0,371 g (48%) diastereoisomerenreines **22** als hoch viskose Flüssigkeit isoliert (ds vom Rohprodukt 89% (*a*)), *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 0,28, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = +49,8° (*c* = 0,6, CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3530 (OH), 2960, 2860, 1760, 1670, 1480, 1445, 1150. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,02 (*s*, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); 3,28–3,53 (*m*, 2H); 3,83–4,20 (*m*, 2H); 4,45 (*s*, 1H, H–C(2)); 4,57–4,72 (*m*, 1H, CHOH); 6,10–6,97 (*m*, 2H, H–C(β), H–C(γ)); 7,28–7,63 (*m*, 5H, arom. H). MS: 334 (< 1%; *M*<sup>+</sup> +1), 201 (77), 155 (52), 132 (65), 131 (100), 104 (38), 103 (68), 78 (44), 77 (57), 57 (40), 51 (40), 41 (40), 29 (44). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S (333,43): C 64,83, H 6,95, N 4,20; gef.: C 64,84, H 6,99, N 4,11.

3.1. (2*R*,α*R*)-2-(α-Hydroxybenzyl)cystein (**27**). Zu 1,537 g (5 mmol) **13** in 50 ml O<sub>2</sub>-freiem EtOH/H<sub>2</sub>O 3:2 wurden bei 75° langsam 3,33 g (10,5 mmol) HgCl<sub>2</sub> in 30 ml O<sub>2</sub>-freiem EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1 zugetropft. Nach 20 Min. Rühren wurde die auf RT. abgekühlte Lösung mit 20 ml H<sub>2</sub>O versetzt und dann 12 Std. im Kühlschrank stehen gelassen, wobei ein weisser Niederschlag entstand. Danach wurde noch einmal 20 Min. bei 75° gerührt und wieder auf RT. abgekühlt. Nach 4 Std. wurde der Niederschlag abfiltriert, in 60 ml H<sub>2</sub>O suspendiert und 30 Min. mit H<sub>2</sub>S gesättigt. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 75° wurde der schwarze Feststoff abfiltriert und die wässr. Phase auf einige ml konzentriert. Das gewünschte N,O-Acetal **26** wurde mit AcOEt extrahiert und durch Erhitzen in 20 ml 6*N* HCl 2 Std. hydrolysiert. Nach Waschen der H<sub>2</sub>O-Phase mit 2mal 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Eindampfen i. RV. und Trocknen i. HV. wurden 0,737 g (56%) rohes **27**·HCl isoliert. Zum Entsalzen erhitzte man **27**·HCl 20 Min. mit Propylenoxid (3 ml/0,1 g) in 40 ml EtOH. Nach dem Eindampfen der EtOH-Lösung wurde **27** in 20 ml O<sub>2</sub>-freiem H<sub>2</sub>O gelöst und mit 50 ml AcOEt (O<sub>2</sub>-frei) extrahiert. Nach dem Eindampfen der wässr. Phase wurde der kristalline Rückstand i. HV. getrocknet: 0,442 g (39%) **27**, Schmp. (*Zers.*) 167°, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = –27,6° (*c* = 0,5, 0,2*N* HCl). IR (KBr): 3660–2000, 1630, 1490, 1450, 1430, 700. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, HDO (= 4,7 ppm)): 2,95 und 3,50 (*AB*, *J*<sub>gem</sub> = 15, 2H); 5,10 (*s*, 1H, CHOH); 7,42 (*s*, 5H, arom. H). MS: 134 (17), 133 (67), 107 (33), 106 (41), 105 (47), 91 (35), 88 (33), 87 (100), 79 (65), 51 (22), 44 (39), 42 (24). Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (227,28): C 52,85, H 5,76, N 6,16; gef.: C 53,15, H 5,78, N 6,02.

3.2. (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-phenylserin (**25**). Zu einer auf 70° erhitzten Lösung von 0,122 g (0,536 mmol) **27** in 10 ml H<sub>2</sub>O wurden rasch 1,5 g (*ca.* 15 Äquiv.) Raney-Ni (*W*-2) in 10 ml H<sub>2</sub>O gegeben und 15 Min. gerührt. Nach raschem Abkühlen auf RT. wurde über *Celite* abfiltriert. Nach dem Einengen der wässr. Lösung isolierte man 65 mg (62%) rohes **25**. Eine Umkristallisation aus EtOH/H<sub>2</sub>O ergab 11 mg (11%) reines **25**, Schmp. (*Zers.*) 180–181°, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = –36,6° (*c* = 0,35, AcOEt). IR (KBr): 3700–1800, 1600, 1450, 700. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, HDO (= 4,70 ppm)): 1,64 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>C); 5,09 (*s*, 1H, CHOH); 7,35–7,55 (*m*, 5H, arom. H). <sup>13</sup>C-NMR (D<sub>2</sub>O, MeOH bei 48,32 ppm): 18,59, 63,95, 74,10, 126,33, 128,12, 128,60, 136,18.

4. (4*R*,α*R*)-4-(α-Hydroxybenzyl)-1,3-thiazolidin-4-carbonsäure (**28**). Zu 30 ml 48proz. HBr wurden 1,537 g (5 mmol) **13** gegeben. Die Mischung wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und 2mal mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Nach dem Einengen der H<sub>2</sub>O-Phase wurden 1,53 g festes **28**·HBr isoliert. Zur Reinigung und Entsalzung wurde aus H<sub>2</sub>O umkristallisiert: 0,749 g (63%) **28**. Schmp. (*Zers.*) 188–189°, [α]<sub>D</sub><sup>RT</sup> = –71,7° (*c* = 0,375, 0,2*N* HCl). IR (KBr): 3600–1800, 1620, 1495, 1450, 1385, 700. <sup>1</sup>H-NMR ((D<sub>6</sub>)DMSO, TMS (=O ppm)): 3,10 und 3,30 (*AB*, *J*<sub>gem</sub> = 11, 2H); 4,03 und 4,22 (*AB*, *J*<sub>gem</sub> = 9, 2H); 4,92 (*s*, 1H, CHOH); 7,10–7,50 (*m*, 5H, arom. H). MS: 240 (1, *M*<sup>+</sup> +1), 133 (100), 132 (21), 130 (22), 107 (28), 100 (28), 88 (28), 87 (98), 79 (42), 77 (50), 42 (19). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (239,29): C 55,21, H 5,47, N 5,85; gef.: C 55,12, H 5,58, N 5,86.

5. (2*R*,3*R*)-2, N-Dimethyl-3-phenylserin (**30**). Zu einer auf 70° erhitzten Mischung von 15 g (*ca.* 15 Äquiv.) Raney-Ni (*W* 2) in 30 ml EtOH wurden innerhalb von 1 Min. 1,537 g (5 mmol) **13**, gelöst in 50 ml heissem EtOH, zugegeben und 10 Min. gerührt. Nach raschem Abkühlen auf RT. wurde über *Celite* filtriert. Nach dem

Einengen der EtOH-Lösung wurden 1,169 g rohes N,O-Acetal **29** (84%) isoliert. Zur Hydrolyse wurde das rohe **29** 1 Std. in 6N HCl erhitzt und die Lösung 2mal mit 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen. Nach dem Einengen der H<sub>2</sub>O-Phase wurden 1,05 g (71%) rohes **30**·HCl erhalten, welches in 2 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen und mittels eines Ionenauschers (Dowex 50 WX 8) dehydrohalogeniert wurde. Die so erhaltene wässr. Lösung von **30** wurde eingedampft und der kristalline Rückstand bei RT. i. HV. getrocknet: 0,439 g (42%). Schmp.: > 330°,  $[\alpha]_D^{RT} = -63,0^\circ$  ( $c = 0,5, 0,2N$  HCl).  $[\alpha]_D^{RT} = -59,1$  ( $c = 0,35; AcOH$ ). IR (KBr): 3700–2000, 1620, 1455, 1400, 700. <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, HDO (= 4,70 ppm)): 1,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C); 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N); 4,95 (s, 1H, CHOH); 7,37 (s, 5H, arom. H). MS: 210 (1,  $M^+ + 1$ ), 106 (84), 105 (87), 103 (47), 102 (100), 88 (21), 77 (94), 58 (98), 56 (81), 51 (37), 42 (30). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (209,25): C 63,14, H 7,22, N 6,69; gef.: C 63,15, H 7,24, N 6,52.

6.1. (4*R*, $\alpha$ *R*)-4-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-1,3-thiazolidin-4-carboxamid (**31**). Zu einer Suspension von 7 mmol Lithiumamid in 10 ml THF wurden 0,615 g (2 mmol) **13** in 5 ml THF gelöst unter Ar zugespritzt. Nach dem Aufwärmen innerhalb von 90 Min. auf –40° wurde die Mischung auf 50 ml H<sub>2</sub>O gegossen und mit 2mal 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingedampft. Das Rohprodukt liess sich durch Flash-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>OH 19:1) reinigen und ergab 0,252 g (53%) kristallines **31**. Schmp. 53–55°,  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 19:1) 0,32,  $[\alpha]_D^{RT} = +28,4^\circ$  ( $c = 0,62, CHCl_3$ ). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3600, 3500, 3380, 3030, 3000, 1680, 1550, 1450. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,80 (br. s, 1H, NH); 3,10–3,72 (m, 3H, SCH<sub>2</sub> und OH); 3,82–4,32 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>); 5,04 (br. s, 1H, CHOH); 5,37 und 6,65 (2 br. s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,17–7,50 (m, 5H, arom. H). MS: 239 (1,  $M^+ + 1$ ), 139 (95), 131 (42), 130 (50), 99 (33), 77 (30), 57 (33), 55 (26), 43 (30), 41 (26), 32 (46), 31 (84), 29 (100), 18 (50). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (238,31): C 55,44, H 5,92, N 11,74; gef.: C 55,17, H 5,85, N 11,50.

6.2. (4*R*, $\alpha$ *R*)-4-( $\alpha$ -Hydroxybenzyl)-N,N-dimethyl-1,3-thiazolidin-4-carboxamid (**32**). Zu einer Lösung von 8 mmol Lithiumdimethylamid in 20 ml THF wurden 0,922 g (3 mmol) **13** in 10 ml THF, unter Ar zugespritzt. Nach dem Aufwärmen auf 0° innerhalb 2½ Std. wurde die Mischung auf 50 ml H<sub>2</sub>O gegossen und mit 2mal 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und eingengt. Nach der Flash-Chromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 18:1) wurde 0,215 g (26%) **32** isoliert. Schmp. 139–140°,  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 17:1) 0,44,  $[\alpha]_D^{RT} = +18,8^\circ$  ( $c = 0,5, CHCl_3$ ). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 3000, 1725, 1615, 1490, 1450, 665. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2,81 (br. s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N); 2,96 (s, 1H, NH); 3,12 und 3,84 (AB,  $J_{gem} = 11, 2H$ ), 3,40 (br. s, 1H, OH); 4,10 und 4,20 (AB,  $J_{gem} = 11, 2H$ ), 7,25–7,35 (m, 5H, arom. H). MS: 267 (1,  $M^+ + 1$ ), 194 (38), 160 (44), 159 (100), 130 (69), 114 (27), 77 (31), 72 (56), 47 (28). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (266,36): C 58,62, H 6,81, N 10,51; gef.: C 58,74, H 7,00, N 9,73.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Seebach & Th. Weber, Tetrahedron Lett. 24, 3316 (1983).
- [2] R. Naef & D. Seebach, Helv. Chim. Acta, in Vorbereitung, siehe auch [5].
- [3] D. Seebach, R. Naef, J. D. Aebi & Th. Weber, Helv. Chim. Acta, in Vorbereitung, siehe auch [5].
- [4] D. Seebach & R. Naef, Helv. Chim. Acta 64, 2704 (1981).
- [5] R. Naef, Dissertation Nr. 7442, ETH-Zürich, 1983.
- [6] D. Seebach, M. Boes, R. Naef & W. B. Schweizer, J. Am. Chem. Soc. 105, 5390 (1983).
- [7] R. Naef & D. Seebach, Justus Liebigs Ann. Chem. 1983, 1930.
- [8] D. Seebach, R. Naef & G. Calderari, Tetrahedron 40, 1313 (1984) (Symposium-in-Print).
- [9] G. Fräter, Tetrahedron Lett. 22, 425 (1981).
- [10] U. Schöllkopf, Topics Curr. Chem. 109, 65 (1983).
- [11] J. A. Bajgrowicz, B. Cossec, Ch. Pigièrè, R. Jacquier & Ph. Viallefont, Tetrahedron Lett. 24, 3721 (1983); T. Oguri & S. J. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 25, 2287 (1977).
- [12] D. Seebach & J. D. Aebi, Tetrahedron Lett. 24, 3311 (1983); *ibid.* 25, 2545 (1984).
- [13] J. L. Herrmann & P. H. Schlessinger, Tetrahedron Lett. 14, 2429 (1973).
- [14] J. D. Aebi, M. A. Sutter, D. Wasmuth & D. Seebach, Justus Liebigs Ann. Chem. 1983, 2114; *ibid.* 1984, 407.
- [15] R. Naef & D. Seebach, Angew. Chem. 93, 1113 (1981); *ibid.* Int. Ed. 20, 1030 (1981).
- [16] R. W. Hoffmann & W. Ladner, Chem. Ber. 116, 1631 (1983); W. Ladner, *ibid.* 116, 3413 (1983).
- [17] T. Katsuki, A. W. M. Lee, P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless, D. Tuddenham & F. J. Walker, J. Org. Chem. 47, 1373 (1982); P. Ma, V. S. Martin, S. Masamune, K. B. Sharpless & S. M. Viti, *ibid.* 47, 1378 (1982).

- [18] a) *J.E. Baldwin*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734; b) *J.E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman & R.C. Thomas*, *ibid.* 1976, 736.
- [19] *S. Ratner & A.T. Clarke*, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 200 (1937).
- [20] *P.N. Confalone, G. Pizzolato, E.G. Baggiolini, D. Lollar & M.R. Uskoković*, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7020 (1977); *R. Parthasarathy, B. Paul & W. Korynyk*, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 6634 (1976).
- [21] *U. Michael & S. Gronowitz*, *Acta Chem. Scand.* 22, 1353 (1968).
- [22] a) *D.L. Comins & J.D. Brown*, *Tetrahedron Lett.* 22, 4213 (1981); b) *D.L. Comins, J.D. Brown & N.B. Mantlo*, *Tetrahedron Lett.* 23, 3979 (1982).
- [23] *H. Hope, D. Oram & P.P. Power*, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 1149 (1984); *P.G. Edwards, R.W. Gellert, M.W. Marks & R. Ban*, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 2072 (1982).
- [24] *M.F. Lappert, M.J. Slade & A. Singh*, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 302 (1983).
- [25] *J. Dekker, J. Boersma & G.J. van der Kerk*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 553.
- [26] *R. Amstutz*, Dissertation Nr. 7210, ETH-Zürich, 1983.
- [27] *B. Getinkaya, P.B. Hitchcock, M.F. Lappert, M.C. Misra & A.J. Thorne*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 148.
- [28] *D. Barr, W. Clegg, R.E. Mulvey & R. Snaith*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 226.
- [29] *G. Wittig & U. Thiele*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1969, 729; *G. Wittig*, *Topics Curr. Chem.* 67, 1 (1976) und dort zitierte Literatur.
- [30] *S.H. Pines, S. Karady, M.A. Kozlowski & M. Sletzinger*, *J. Org. Chem.* 33, 1758 und 1762 (1968).
- [31] *D. Seebach & V. Prelog*, *Angew. Chem.* 94, 696 (1982); *ibid. Int. End.* 21, 654 (1982).