

18. Alkylierung in der 2-Stellung von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin unter Retention

von Theodor Weber¹⁾ und Dieter Seebach*

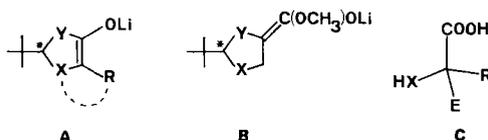
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich

(26.X.84)

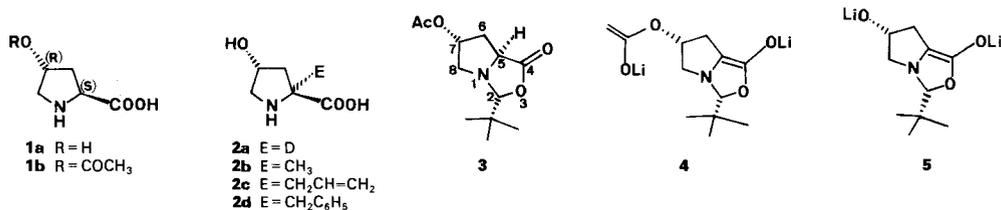
Alkylation in the 2-Position of (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyproline with Retention of Configuration

O-Acetyl-4-hydroxyproline (**1b**) is condensed with pivalaldehyde to give a single stereoisomer of the 2-(*tert*-butyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl acetate (**3**). This is converted to the enolates **4** or **5**, reactions of which with alkyl halides, aldehydes, and acetone (\rightarrow **6,9,10,11**) are diastereoselective (*lk*-1,3-induction). Cleavage of the corresponding products furnishes the enantiomerically pure 2-deuterio-, 2-methyl-, 2-allyl-, and 2-benzyl-substituted 4-hydroxyprolines **2a–2d**.

Wir haben schon berichtet, dass man einfache α -Amino- [1–3] sowie α -Hydroxy- und α -Mercaptocarbonsäuren [1a] [4] über chirale, nichtracemische Enolate der Typen **A** (endocyclische Doppelbindung) und **B** (exocyclische Doppelbindung) *via* 1,3-Induktion zu den α -verzweigten, nicht-racemischen Carbonsäuren **C** alkylieren kann. Im Rahmen unserer Untersuchung über die Alkylierung geeigneter Derivate von Amino-



säuren mit zusätzlichen funktionellen Gruppen ist es jetzt gelungen, Hydroxyprolin **1a** in α -Stellung zur Carboxylgruppe zu Derivaten des Typs **2** zu alkylieren. Hierzu wurde das leicht zugängliche²⁾ *O*-Acetylderivat **1b** des Hydroxyprolins – analog Prolin [1] – zum N,*O*-Acetal **3** des Pivalaldehyds umgesetzt. Dieses fiel diastereoisomerenrein und

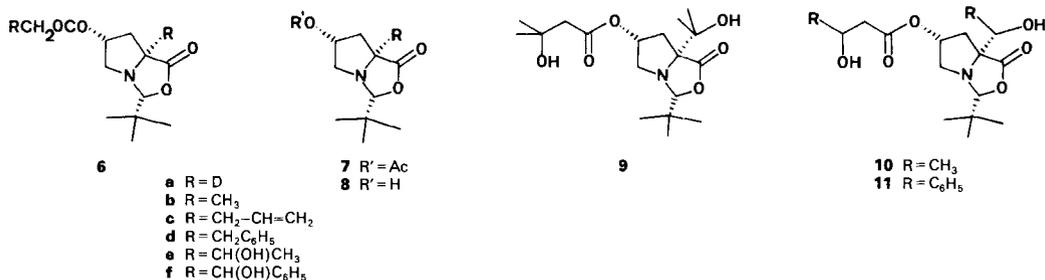


¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von Th. W., ETH-Zürich.

²⁾ Verbindung **1b** wurde nach einem modifizierten Verfahren von Sakami [5] hergestellt (s. *Exper. Teil*).

ohne Epimerisierung³⁾ kristallin an. Die «*exo*»-Konfiguration der *t*-Butylgruppe am Acetal-C-Atom wird in Analogie zum Prolin- und «Thiaprolin»-Derivat [1] angenommen. Aus dem Bicyclus **3** wurden über die Enolate **4** und **5** in mässigen bis guten Ausbeuten alkylierte Hydroxyproline des Typs **2** hergestellt (s. unten, *Tab. 1* und *2*).

Erzeugung der Enolate **4 und **5** und Umsetzungen mit Elektrophilen.** – Deprotonierung des Bicyclus **3** mit 2,1 Äquiv. Lithiumdiisopropylamid (LDA, *Methode A*) ergab die dilithiierte Verbindung **4** als leicht gelbe Suspension in THF. Nach Reaktion mit Methyljodid, Allylbromid⁴⁾ und Aceton konnten die dialkylierten Produkte **6b**, **6c** bzw. **9** zu > 95% diastereoisomerenrein, als hochviskose Öle isoliert werden. Als Nebenprodukte erhielten wir die monoalkylierten Verbindungen⁵⁾ **7b** und **7c**, während mit Aceton und anderen Carbonylverbindungen solche Nebenprodukte nicht beobachtet wur-



Tab. 1. Produkte **6**, **7**, **9**, **10** und **11** aus dem Bicyclus **3**^{a)}

Elektrophil	Produkt ^{b)}		
		Ausbeute ^{c)}	% ds ^{d)}
CH ₃ OD	6a	direkt hydrolysiert	> 95
MeI	6b (7b)	32 (9)	> 95
	6c	12	
	6c (7c)	23 (8)	> 95
	9	76	> 95
	10	74	65
C ₆ H ₅ CHO	11	50	81

^{a)} Umsetzungen nach *Methode A* (s. *Exper. Teil* und *Text*).

^{b)} Charakterisiert wurden nur die chromatographisch isolierten Hauptprodukte.

^{c)} Die Ausbeuten [%] beziehen sich auf Diastereoisomerenmische (s. auch *Fussnote 5*).

^{d)} Der Anteil an Hauptdiastereoisomeren (% ds) im Rohprodukt wurde NMR-spektroskopisch bestimmt; die für **10** und **11** angegebenen % ds-Werte beziehen sich auf das α -Zentrum (C(5)), ohne Berücksichtigung der Diastereoisomeren aufgrund des Chiralitätszentrums am Substituenten in 7-Stellung.

³⁾ Die Hydrolyse von **3** lieferte (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin zurück (s. *Tab. 2*).

⁴⁾ Der Zusatz von Hexamethylphosphortriamid (HMPT) als Cosolvens [6] verbesserte die Ausbeuten nur unwesentlich (s. *Tab. 1*).

⁵⁾ Diese fallen diastereoselektiv an und erhöhen die Gesamtausbeute an α -alkyliertem Material um ca. 10% (s. *Tab. 1*, Ausbeute in Klammern). Zusätzlich wurden aus Umsetzungen von **3** mit LDA und anschließender Alkylierung kleine Mengen von desacylierten Produkten des Typs **8** nachgewiesen.

den. Mit Acetaldehyd und Benzaldehyd als Elektrophile wurden die Produkte **10** bzw. **11** doppelter Hydroxyalkylierung zwar in guten Ausbeuten (s. *Tab. 1*), aber als Diastereoisomergemische erhalten. Im 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **10** waren von den durch die drei neu gebildeten Chiralitätszentren möglichen acht Diastereoisomeren nur vier im Verhältnis 2:2:1:1 zu erkennen, die nicht chromatographisch getrennt werden konnten. Im ¹H-NMR-Spektrum von **11** waren dagegen nur zwei, durch Flash-Chromatographie auftrennbare Addukte (s. *Exper. Teil*) im Verhältnis 4:1 zu erkennen. Saure Hydrolyse der Estergruppe, und damit Entfernung eines der Chiralitätszentren von **10** und **11**, lieferte von vier möglichen zwei stereoisomere Produkte **8e** (Verhältnis 2:1) bzw. **8f** (Verhältnis 4:1)⁶⁾ (s. *Tab. 1*)⁷⁾.

Gab man zur Lösung von **3** in THF statt 2 Äquiv. LDA zuerst 2 Äquiv. Methylithium⁸⁾ und dann erst LDA (*Methode B*), so entstand eine Reaktionsmischung, die vorwiegend das Enolat **5** enthielt. Zugabe von Methyljodid oder Benzylbromid lieferte die Produkte **8b** bzw. **8d**⁹⁾, welche ohne Reinigung direkt zu den diastereoisomerenreinen Säuren **2b** bzw. **2d** (s. *Tab. 2*) hydrolysiert wurden.

Tab. 2. Spaltprodukte **2** aus verschiedenen substituierten Bicyclen **6** und **8**

Edukt (% ds)	Produkt			
		Ausbeute ^{a)}	% ds ^{b)}	[α] _D ^{RT, c)}
3 > 95	1a	92	> 95	- 74,6° (c = 1, H ₂ O)
6a > 90	2a	60	> 95	- 72,1° (c = 1, H ₂ O)
6b > 95	2b	29	> 95	- 71,0° (c = 1, H ₂ O)
6c > 95	2c	20	> 95	- 52,2° (c = 0,85, H ₂ O) (als Halbhydrat)
8b > 90	2b	24	> 95	- 66,5° (c = 1, H ₂ O)
8d > 90	2d	37	> 95	- 58,4° (c = 0,5, 0,1N HCl) (als Halbhydrat)

^{a)} Die Ausbeuten [%] sind diejenigen an diastereoisomerenreinen, nicht umkristallisierten freien Aminosäuren nach der Reinigung über eine Ionenaustauschersäule und beziehen sich auf den eingesetzten Bicyclus **3**.
^{b)} Die Diastereoselektivitäten (% ds) wurden ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmt.
^{c)} Die Literaturwerte für die spezifischen Drehungen von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxyprolin (**1a**) und vom (2*R*,4*R*)-Epimeren sind [α]_D^{RT} = - 74,8° (c = 1, H₂O) bzw. + 58,5° (c = 2,5, H₂O) [11].

Hydrolyse von Produkten 6 und stereochemischer Verlauf der Reaktionen der Enolate 4 und 5. – Deuterierung¹⁰⁾ des doppelten Enolates **4** und hydrolytische Spaltung des Oxazolidinon-Ringes in **6a** ergaben diastereoisomerenreines α -deutertes 4-hydroxyprolin **2a** (s. *Tab. 1* und *2*) mit analogem ¹³C-NMR-Spektrum und mit gleichem, also negativem Drehsinn wie das nicht markierte Ausgangsmaterial **1a**. Dies belegt, dass die Deuterierung unter Retention [**1b**] [10] verlaufen ist.

⁶⁾ Ein Vergleich der Diastereoisomeren-Verhältnisse in **10** und **8e** zeigt, dass die Addition der an C(7) gebundenen Enolatgruppe von **4** an Acetaldehyd völlig unselektiv verläuft. Vgl. hierzu andere chirale Essigsäureester Enolate [7].

⁷⁾ Es wurden noch weitere Elektrophile wie Äthyljodid, Benzylbromid und Buttersäurechlorid mit **4** umgesetzt, was jedoch zu komplexen Produktgemischen führte.

⁸⁾ Diese Methode wurde auch in anderen Fällen zur Entfernung von Estergruppen verwendet, siehe z. B. [8].

⁹⁾ Mit Benzaldehyd als Elektrophil wurde das Produkt **8f** unselektiv (60% ds) erhalten.

¹⁰⁾ Zur Erzielung eines hohen Deuterierungsgrades (s. *Exper. Teil*) wurde wie beim Prolin das NH-Proton des Diisopropylamins durch Addition von 1 Äquiv. BuLi entfernt [1] [2] [9].

Die Hydrolysen der methylierten und allylierten Derivate **6b** bzw. **6c**¹¹⁾ zu 2-Methyl- bzw. 2-Allyl-4-hydroxyprolin (**2b** bzw. **2c**) erfolgten wie diejenigen der oben erwähnten Produkte **8b** und **8d** und im Gegensatz zur Hydrolyse entsprechender Prolinderivate [1] unter erstaunlich milden Bedingungen. Es entstanden in allen Fällen die linksdrehenden freien Säuren (s. *Tab. 2*), welche aus EtOH/H₂O umkristallisiert werden konnten. Wir nehmen an, dass alle Reaktionen wie die Deuterolyse unter Retention [12] der Konfiguration, also unter *lk*-1,3-Induktion erfolgen. Die Produkte **10** und **11** konnten nur unter Spaltung der Estergruppe zu den Bicyclen **8e** bzw. **8f** hydrolysiert werden. Der Oxazolidinonring in den hydroxyalkylierten Produkten ist erstaunlich stabil: **8f** blieb sogar beim Behandeln mit 48proz. Bromwasserstoffsäure in der Hitze unverändert.

Über die bevorzugte relative Topizität der Kopplung der beiden trigonalen Zentren unter Addition von C(5) des Enolats **4** an Aldehyde können wir keine Aussage machen. Im Gegensatz zu den vom Prolin und Thiaprolin abgeleiteten Enolaten [1] besitzen die hier beschriebenen Reagenzien **4** und **5** einen zusätzlichen Substituenten der sterisch, elektronisch oder durch Aggregatbildung die Reaktionen beeinflussen kann.

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 an Fr. *B. Brandenberg* für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Eingesetzte Geräte und Techniken sowie Abkürzungen sind genau gleich wie in [1d]. Der Nachweis der Substanzen erfolgte jedoch in UV-Licht oder durch Behandeln mit I₂-Dämpfen, und das Metallierungsmittel MeLi (1,77N in Pentan) wurde von der *Metallgesellschaft* in Frankfurt bezogen.

2. (*2S,4R*)-*O*-Acetyl-4-hydroxyprolin (**1b**). Zu einer Lsg. von 6,55 g (50 mmol) 4-Hydroxy-L-prolin in 95 ml AcOH, 8,61 g 70proz. Perchlorat-Lsg. und 0,5 ml H₂O (0,6M in HClO₄, 1,7M in H₂O) wurden langsam unter Temperaturkontrolle (0°) 22,5 g (221 mmol) Ac₂O getropft. Nach 1 h Rühren bei RT. wurden 2 g (110 mmol) H₂O zugegetropft, darauf wurde 1 h gerührt. Bei 0° wurden schliesslich 9,3 ml (80 mmol) Pentylamin zum Neutralisieren zugegeben. Durch Versetzen der Mischung mit ca. 600 ml Et₂O und Stehenlassen im Kühlschrank bei 0° über Nacht wurde das gewünschte Produkt als viskose Flüssigkeit durch Abdekantieren der Lsg. isoliert, mehrmals mit Et₂O gewaschen und durch Addition von ca. 50 ml EtOH auskristallisiert: 5,71 g (64%) reines **1b** als weisser Feststoff. Schmp. 171–173° ([5]: 179–181°). $[\alpha]_D^{25} = -26,6^\circ$ (*c* = 0,865, 0,5N HCl) ([4]: $[\alpha]_D^{25} = -26,6^\circ$ (*c* = 0,865, 0,5N HCl)). ¹H-NMR (D₂O, HDO (*c* = 4,70 ppm)): 2,12 (*s*, COCH₃); 2,00–2,70 (*m*, CH₂C); 3,35–3,90 (*m*, CH₂N); 4,25–4,55 (*m*, CHCOOH); 5,40–5,60 (*m*, CHOAc).

3. *Essigsäure-[(2R,5S,7R)-2-(tert-butyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester* (**3**). Zu einer Suspension aus 5,2 g (30 mmol) **1b** in 100 ml CH₂Cl₂ wurden 15 ml (120 mmol) Pivalaldehyd und 0,1 ml Trifluoressigsäure (TFA) gegeben. Die Mischung wurde 10 h am Wasserabscheider erhitzt und von Rückständen abfiltriert. Die klare Lsg. wurde auf ca. 1/5 konzentriert und langsam mit Pentan bis zur Trübung der Lösung versetzt (ca. 80 ml)¹²⁾. Im Tiefkühlschrank (–30°) kristallisierte **3** diastereoisomerenrein aus. Es wurde abfiltriert und getrocknet: 5,0 g (70%). Schmp. 95,5–96,5°. $[\alpha]_D^{25} = -18,4^\circ$ (*c* = 0,5, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3500–2000 (br.), 1770, 1725, 1615, 1075, 1030. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,95 (*s*, (CH₃)₃C); 2,07 (*s*, COCH₃); 2,20–2,40 (*m*, CH₂C); 2,93–3,40 (*m*, CH₂N); 3,98 (*t*, *J* = 8, NCHCO); 4,40 (*s*, (CH₃)₃CH); 5,27 (*m*, CHOCOCH₃).

¹¹⁾ Im ¹³C-NMR-Spektrum des Rohprodukts aus der Hydrolyse von **6c** zu **2c** ist ein zweites Produkt bisher unbekannter Struktur zu erkennen, dessen Menge mit längeren Hydrolysezeiten anstieg (nach 1 h ca. 10%, nach 2 h ca. 50%).

¹²⁾ Produkt **3** ist in Lösung weniger stabil als im festen Zustand.

4. *Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)*. – 4.1. *Erzeugung des Enolates 4 und Umsetzung mit Elektrophilen (AAV 1, Methode A)*. In eine -78° -kalte Lsg. von **3** (5 mmol) in THF (30 ml) wurden langsam 2,1 Äquiv. LDA (aus (i-Pr)₂NH und BuLi in 30 ml THF; 10 mmol LDA) getropft. Nach 30 min Rühren bei Trockeneis-temp. wurden 3 Äquiv. Elektrophil zugegeben. Dann wurde die Mischung innert $2\frac{1}{2}$ h auf -20° aufwärmen gelassen. Nach der Aufarbeitung mit Et₂O und verdünnter NH₄Cl-Lsg. wurde die org. Phase mit ges. NaCl-Lsg. gespült und getrocknet (MgSO₄). Nach dem Abziehen des Lsgm. i. RV. erhielt man die Produkte als Diastereoisomerenmische.

4.2. *Hydrolyse der dialkylierten Produkte 6 (AAV 2)*. Das Alkylierungsprodukt wurde in ca. 10 ml 6N HCl 50 min unter Rückfluss erhitzt. Die wässr. Phase wurde mehrmals mit CH₂Cl₂ gewaschen und i. V. (Wasserstrahlpumpe) eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig H₂O aufgenommen und mittels eines Ionenauschers (Dowex 50 WX8) dehydrohalogeniert. Die erhaltene wässr. Lsg. der freien Säure wurde eingedampft und der kristalline Rückstand bei 50° i. HV. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Zur Bestimmung der anal. und spektroskopischen Daten wurde das Produkt aus EtOH/H₂O umkristallisiert. Dabei fielen **2c** und **2d** kristallin als Halbhydrate an (s. unten).

4.3. *Erzeugung des Enolates 5 und dessen Umsetzungen mit Elektrophilen (AAV 3, Methode B)*. In eine -95° -kalte Lsg. von **3** in THF (20 ml/5 mmol) wurden langsam 2 Äquiv. MeLi (1,77M in Hexan) gespritzt und innerhalb von $1\frac{1}{2}$ h auf -50° erwärmen gelassen. Bei -78° wurden dann 0,9 Äquiv. LDA (in 20 ml THF/5 mmol LDA) zugegeben. Nach 30 min Rührenlassen bei Trockeneis-temp. wurden 2 Äquiv. Elektrophil zugegeben und innerhalb von 2 h auf -20° aufwärmen gelassen. Nach der Aufarbeitung wie in AAV 1 wurde das Rohprodukt nach AAV 2 hydrolysiert, jedoch mit 2 h Reaktionszeit.

5. *Produkte*. – 5.1. *(2S,4R)-4-Hydroxy-[2-²H]prolin (2a)*. Eine Lsg. von 1,206 g (5 mmol) **3** in 30 ml THF wurde auf -78° abgekühlt und mit 2,2 Äquiv. LDA (aus 1,6 ml (i-Pr)₂NH (11,7 mmol) und 7 ml BuLi in 30 ml THF) versetzt. Nach 30 min wurden 7,4 ml (11,8 mmol) BuLi zugegeben. Nach 1 h Rühren und Zugabe von 2 ml CH₃OD bei -78° wurde aufgewärmt und das Lsgm. i. RV. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 20 ml 6N HCl versetzt und nach AAV 2 hydrolysiert: 0,390 g (60%) diastereoisomerenreines **2a**. Schmp. $273-274^{\circ}$ (Zers.). $[\alpha]_D^{25}$ = $-72,1^{\circ}$ ($c = 1, \text{H}_2\text{O}$). IR (KBr): 3700–2000, 1635, 1590, 1400. ¹H-NMR (D₂O, HDO (= 4,80 ppm)): 1,95–2,60 (m, CH₂C); 3,20–3,65 (m, CH₂N); 4,15–4,55 (m, ca. 0,2 H, CHCOOH); 4,55–5,00 (m, CHOH) (Deuterierungsgrad ca. 80%). ¹³C-NMR (D₂O): 36,89, 52,50, 59,14 (*t*); 59,42, 69,63, 173,84 (*ds* > 95%). MS: 132 (< 1, M⁺), 88 (17), 87 (100), 86 (29), 70 (25), 69 (33), 43 (17), 42 (37), 30 (25) (Deuterierungsgrad 77%). Anal. ber. für C₅H₈DNO₃ (132,14): C 45,45, H 6,86, N 10,60; gef.: C 45,30, H 6,76, N 10,51.

5.2. *Propionsäure-[(2R,5S,7R)-2-(tert-butyl)-5-methyl-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (6b)*. Nach AAV 1 und Flash-Chromatographie (Et₂O/Pentan 1:1) wurden aus 1,206 g (5 mmol) **3** und 0,9 ml (15 mmol) MeI 0,420 g (32%) **6b** und 0,090 g (9%) **7b** diastereoisomerenrein als hoch viskose Flüssigkeiten isoliert.

6b: Sdp. $95^{\circ}/7,10^{-6}$ mbar. *R*_f (Et₂O/Pentan 1:1) 0,42. $[\alpha]_D^{25}$ = $-23,8^{\circ}$ ($c = 0,79, \text{CHCl}_3$). IR (CHCl₃): 2960, 2880, 1775, 1730, 1375, 1130. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (*s*, (CH₃)₃C); 1,00–1,27 (*m*, CH₂CH₃); 1,45 (*s*, CH₃C); 1,70–2,60 (*m*, CH₂C und CH₂CH₃); 3,15–3,35 (*m*, CH₂N); 4,30 (*s*, (CH₃)₃CH); 5,10–5,40 (*m*, CHO-COCH₂). MS: 270 (< 1, M⁺ + 1), 212 (35), 111 (42), 110 (95), 94 (35), 82 (100), 55 (36), 41 (49), 29 (35). Anal. ber. für C₁₄H₂₃NO₄ (269,34): C 62,43, H 8,60, N 5,20; gef.: C 62,45, H 8,70, N 5,06.

Essigsäure-[(2R,5S,7R)-2-(tert-butyl)-5-methyl-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (7b). *R*_f (Et₂O/Pentan 1:1) 0,34. IR (CHCl₃): 2960, 2860, 1770, 1730, 1125. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,91 (*s*, (CH₃)₃C); 1,48 (*s*, CH₃C); 1,85–2,52 (*m*, 5H, unter anderem COCH₃ bei 2,05 als *s*); 3,15–3,35 (*m*, 2H); 4,28 (*s*, (CH₃)₃CH); 5,12–5,45 (*m*, CHOCOCH₃).

5.3. *4-Pentensäure-[(2R,5S,7R)-5-allyl-2-(tert-butyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (6c)*. Zu einer -78° -kalten Lsg. von 11,2 mmol LDA in 30 ml THF (aus 7 ml BuLi und 1,6 ml (i-Pr)₂NH) wurden 12 ml HMPT gegeben. Nach 15 min Rühren bei -78° wurde diese Lsg. zu einer -78° -kalten Lsg. von 1,206 g (5 mmol) **3** in 30 ml THF gegeben. Die schwach gelbe Suspension wurde nach 15 min Rühren mit 1,3 ml (15,3 mmol) Allylbromid versetzt. Nach dem Aufwärmen innerhalb von $2\frac{1}{2}$ h auf -20° wurde mit Et₂O und verd. NH₄Cl-Lsg. aufgearbeitet. Die org. Phase wurde 4mal mit ca. 100 ml H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Nach der Flash-Chromatographie (Et₂O/Pentan 1:1) wurden 0,350 g (23%) **6c** und 0,13 g (8%) **7c** diastereoisomerenrein als hoch viskose Flüssigkeiten isoliert.

6c: *R*_f (Et₂O/Pentan 2:7) 0,18. $[\alpha]_D^{25}$ = $-0,5^{\circ}$ ($c = 0,91, \text{CHCl}_3$). $[\alpha]_{555}^{25}$ = $-30,5^{\circ}$ ($c = 0,91, \text{CHCl}_3$). IR (CHCl₃): 2980, 1775, 1730, 1640, 995, 920. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (*s*, (CH₃)₃C); 1,90–2,65 (*m*, 8H); 2,83–3,33 (*m*, 2H); 4,28 (*s*, (CH₃)₃CH); 4,90–5,25 (*m*, 2H₂CCHCH₂, CHOCOCH₂). MS: 322 (2, M⁺ + 1), 280 (35), 180 (95), 137 (32), 136 (96), 108 (65), 94 (100), 55 (64), 41 (53). Anal. ber. für C₁₈H₂₇NO₄ (321,42): C 67,26, H 8,46, N 4,35; gef.: C 67,48, H 8,57, N 4,22.

Essigsäure-[(2R,5S,7R)-5-allyl-2-(tert-butyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (7c). R_f (Et₂O/Pentan 2:1) 0,44. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,92 (s, (CH₃)₃C); 2,05 (s, COCH₃); 1,90–2,55 (m, 4H); 2,72–3,40 (m, 2H); 4,30 (s, (CH₃)₃CH); 4,90–5,30 (m, CH₂CHCH₂ und CHOCOCH₂); 5,50–6,15 (m, CH₂CHCH₂).

5.4. 3-Hydroxy-3-methylbuttersäure-[(2R,5R,7R)-2-(tert-butyl)-5-(1'-hydroxy-1'-methyläthyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (9). Nach AAV 1 und Flash-Chromatographie (Et₂O/Pentan 8:1) wurden aus 1,206 g (5 mmol) **3** und 1,2 ml (16,3 mmol) Aceton 1,333 g (76%) diastereoisomerenreines **9** als viskose Flüssigkeit isoliert. R_f (Et₂O/Pentan 8:1) 0,23. $[\alpha]_D^{25} = -11,6^\circ$ ($c = 1,29$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3530, 2980, 1770, 1720, 1180 (br.). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,97 (s, (CH₃)₃C); 1,27 (s, 6H); 1,31 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 2,15–3,55 (m, 8H, unter anderem 2 OH); 4,21 (s, (CH₃)₃CH); 5,04–5,46 (m, CHOCOCH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃): 24,11, 24,80, 25,66, 29,22, 36,36, 36,88, 46,43, 59,27, 69,05, 71,38, 74,78, 76,46, 102,66, 172,26, 175,78. MS: 299 (45, $M^+ - 57$), 284 (35), 182 (32), 181 (31), 68 (35), 59 (97), 43 (100), 41 (33). Anal. ber. für C₁₈H₃₁NO₆ (357,45): C 60,48, H 8,74, N 3,91; gef.: C 60,72, H 8,87, N 4,18.

5.5. 3-Hydroxybuttersäure-[(2R,5R,7R)-2-(tert-butyl)-5-(1'-hydroxyäthyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (10). Nach AAV 1 und Flash-Chromatographie (Et₂O/Pentan 8:1) wurden aus 1,206 (5 mmol) **3** und 0,9 ml (16 mmol) Acetaldehyd 1,190 g (74%) **10** als Diastereoisomeregemisch isoliert (Diastereoisomerenverhältnis 2:2:1:1). R_f (Et₂O/Pentan 8:1) 0,15. IR (CHCl₃): 3640, 3480, 2980, 2900, 1720, 1690, 1000. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 0,92 und 0,94 (2 s, (CH₃)₃C); 1,22–1,32 (m, 2 CHCH₃); 2,20–2,50 (m, 3H); 2,95–3,00 (m, 1H); 3,28–3,55 (m, 1H); 3,60–4,40 (br., 2 OH); 3,80–4,00 (2 q, $J = 6, 1$ CHCH₃); 4,16–4,22 (m, 1 CHCH₃); 4,32 (s, (CH₃)₃CH); 5,17–5,22 (m, CHOCOCH₂).

5.6. 3-Hydroxy-3-phenylpropionsäure-[(2R,5R,7R)-2-(tert-butyl)-5-(α -hydroxybenzyl)-4-oxo-3-oxa-1-azabicyclo[3.3.0]oct-7-yl]ester (11). Nach AAV 1 und Flash-Chromatographie (Et₂O/Pentan 1:1) wurden aus 1,206 g (5 mmol) **3** und 1,6 ml (15,3 mmol) Benzaldehyd 0,927 g (41%) Hauptaddukt als amorpher Feststoff und 0,19 g (9%) Nebenaddukt als viskose Flüssigkeit isoliert (s. *Allgem. Teil*).

Hauptaddukt: R_f (Et₂O/Pentan 1:1) 0,16. $[\alpha]_D^{25} = -28,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3690, 3620, 2960, 1760, 1730, 1185, 1050. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,97 (s, (CH₃)₃C); 1,70–3,40 (m, 7H, unter anderem 1 OH); 3,87 (br. s, OH); 4,32 (s, (CH₃)₃CH); 4,70–5,25 (m, CHOCOCH₂, 2 CHO); 7,20–7,70 (m, 10 arom. H). MS: 437 (69, $M^+ - 106$), 181 (45), 180 (84), 136 (41), 107 (85), 105 (52), 94 (100), 79 (71), 77 (70), 68 (48). Anal. ber. für C₂₆H₃₁NO₄ (353,54): C 68,85, H 6,88, N 3,08; gef.: C 68,98, H 6,96, N 2,83.

Nebenaddukt. R_f (Et₂O/Pentan 1:1) 0,08. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,88 (s, (CH₃)₃C); 1,90–3,40 (m, 8H, unter anderem 2 OH); 4,25 (s, (CH₃)₃CH); 4,68–5,30 (m, CHOCOCH₂, 2 CHO); 7,10–7,70 (m, 10 arom. H).

5.7. (2R,4R)-4-Hydroxy-2-methylprolin (**2b**). Nach AAV 2 wurden aus 0,538 g (2 mmol) **6b** 0,278 (90%) **2b** ($ds > 95\%$) als kristalline Verbindung isoliert. Schmp. (Zers.) ab 260°. $[\alpha]_D^{25} = -71^\circ$ ($c = 1$, H₂O). IR (KBr): 3700–2000 (br.), 1610, 1395, 1350. ¹H-NMR (D₂O, HDO (= 4,70 ppm)): 1,63 (s, CH₃C); 1,85–2,65 (m, CH₂C); 3,10–3,60 (m, CH₂N); 4,43–4,83 (m, CHO). ¹³C-NMR (D₂O, CH₃OH (= 50,33 ppm)): 24,67 (q); 45,13 (t); 54,20 (t); 71,37 (s); 71,37 (d); 178,07 (s) (Diastereoselektivität > 95%). MS: 130 (2, $M^+ - 15$), 100 (100), 83 (52), 57 (22), 55 (31), 42 (15), 41 (12), 30 (19). Anal. ber. für C₆H₁₁NO₃ (145,16): C 49,64, H 7,63, N 9,64; gef.: C 49,69, H 7,61, N 9,64. Nach AAV 3 wurden als 1,206 g (5 mmol) **3** und 0,5 ml (8,3 mmol) MeI 0,174 g (24%) **2b** als kristalline Verbindung isoliert. $[\alpha]_D^{25} = -66,5^\circ$ ($c = 1$, H₂O).

5.8. (2S,4R)-4-Hydroxy-2-allylprolin-halbhydrat (**2c** · ½H₂O). Nach AAV 2 wurden aus 0,21 g (0,65 mmol) **6c** 0,102 g (88%) **2c** · ½H₂O als kristalline Verbindung isoliert. Schmp. (Zers.) ab 240°. $[\alpha]_D^{25} = -52,2^\circ$ ($c = 0,85$, H₂O). IR (KBr): 3700–2100 (br.), 1610, 1450, 1390, 1275, 1100, 990, 930. ¹H-NMR (D₂O, HDO (= 4,70 ppm)): 1,80–2,30 (m, 1H), 2,40–3,10 (m, 3H); 3,20–3,60 (m, 2H); 4,45–5,00 (m, CHO); 5,10–5,45 (m, =CH₂); 5,45–6,00 (m, HC=CH₂). ¹³C-NMR (D₂O CH₃OH (= 49,90 ppm), **2c** · HCl): 36,92, 39,00, 45,51, 65,43, 68,27, 118,26, 126,17, 169,13. MS: 130 (100, $M^+ - 41$), 126 (63), 112 (35), 57 (35), 55 (26), 43 (36), 41 (42), 18 (49). Anal. ber. für C₈H₁₄NO_{3,5} (180,20): C 53,32, H 7,83, N 7,77; gef.: C 53,52, H 7,56, N 7,85.

5.9. (2S,4R)-4-Hydroxy-2-benzylprolin-halbhydrat (**2d** · ½H₂O). Nach AAV 3 wurden aus 1,206 g (5 mmol) **3** und 0,9 ml Benzylchlorid (7,6 mmol) 0,423 (37%) **2d** · ½H₂O als kristalline Verbindung isoliert. Schmp. (Zers.) ab 280°. $[\alpha]_D^{25} = -58,4^\circ$ ($c = 0,5$, 0,1N HCl). IR (KBr): 3600–1900 (br.), 1620, 1385, 1090, 705, 700. ¹H-NMR (D₂O, HDO (= 4,70 ppm)): 2,10–3,00 (m, 2H); 3,10–3,80 (m, 4H); 4,50–5,00 (m, CHO); 7,20–7,60 (m, 5 arom. H). ¹³C-NMR (D₂O, CH₂OH (= 49,84 ppm), **2d** · HCl): 42,68, 43,80, 54,09, 69,45, 74,23, 129,10, 130,04, 130,37, 134,65, 173,59. MS: 222 (3, $M^+ + 1$), 176 (75), 131 (20), 130 (100), 112 (59), 91 (81), 56 (20), 31 (20). Anal. ber. für C₁₂H₁₆NO_{3,5} (230,26): C 62,59, H 7,00, N 6,08; gef.: C 62,38, H 6,76, N 6,09.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704; b) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390; c) D. Seebach, Th. Weber, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3316; d) D. Seebach, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650.
- [2] a) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135; b) D. Seebach, R. Naef, J. D. Aebi, Th. Weber, *ibid.* **1985**, *68*, 144.
- [3] D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2545.
- [4] a) G. Fräter, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 425; b) D. Seebach, R. Naef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1930; c) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313.
- [5] W. Sakami, G. Toennis, *J. Biol. Chem.* **1942**, *144*, 203.
- [6] T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 385, D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 1705.
- [7] M. Braun, R. Dovant, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 802; *ibid. Int. Ed.* **1983**, *20*, 788.
- [8] C. H. Depuy, G. M. Dapper, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2813.
- [9] Th. Laube, Dissertation Nr. 7649, ETH-Zürich, 1984.
- [10] C. E. Wintner, *J. Chem. Educ.* **1983**, *60*, 550.
- [11] A. Neuberger, *J. Chem. Soc.* **1945**, 429.
- [12] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696; *ibid. Int. Ed.* **1982**, *21*, 654.