

163. Asymmetrische *Michael*-Additionen

Stereoselektive Alkylierung chiraler, nicht racemischer Enolate durch Nitroolefine¹⁾. Herstellung enantiomerenreiner γ -Aminobuttersäure- und Bernsteinsäure-Derivate²⁾

von Giorgio Calderari³⁾ und Dieter Seebach*

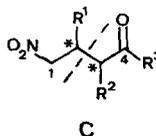
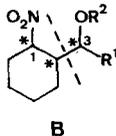
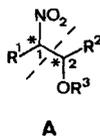
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum,
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(20.VI.85)

Asymmetric *Michael*-Additions. Stereoselective Alkylation of Chiral, Non-racemic Enolates by Nitroolefins. Preparation of Enantiomerically Pure γ -Aminobutyric and Succinic Acid Derivatives

Chiral, non-racemic lithium enolates (**E,F,G**) of 1,3-dioxolan-4-ones, methyl 1,3-oxazolidin-4-carboxylates, methyl 1,3-oxazolin-4-carboxylates, 1,3-oxazolidin-5-ones, and 1,3-imidazolidin-4-ones derived from (*S*)-lactic acid (**2a**), (*S*)-mandelic acid (**2b**), and (*S*)-malic acid (**2c**), or from (*S*)-alanine (**10**), (*S*)-proline (**11**), (*S*)-serine (**12**), and (*S*)-threonine (**13**), are added to nitroolefins. *Michael* adducts (**3–9**, **14–18**) are formed (40–80%) with selectivities generally above 90% ds of one of the four possible stereoisomers. Conversions of these nitroalkylated products furnish the α -branched α -hydroxysuccinic acids **28** and **29**, the α -hydroxy- γ -amino acid **25**, the α,γ -diamino acid **32**, the substituted γ -lactams **19–22**, and the pyrrolidine **23**. The relative and absolute configuration of the products from dioxolanones and nitropropene are derived by chemical correlation and NOE measurements indicating that the steric course of reaction is to be specified as *lk, ul*-1,3. The mechanism is discussed.

1. Einleitung. – Obwohl nur wenige Naturstoffe eine Nitrogruppe enthalten, spielen nitroaliphatische Verbindungen eine wichtige Rolle als Zwischenprodukte in der organischen Synthese [2a]. Grund ist die leicht mögliche Umwandlung der Nitrofunktion in zahlreiche andere funktionelle Gruppen, wodurch Nitroalkane zum Beispiel synthetisch äquivalent mit Carbonyl- und Aminoverbindungen umgepolter Reaktivität [2b] sind. Um die Anwendungsbreite von Nitroverbindungen zu vergrössern, mussten ihre Reaktionen regio⁴⁾-, diastereo- und enantioselektiv gemacht werden. Hierzu entwickelten wir diaste-



¹⁾ Vergleiche unsere frühere Arbeit [1] über die Umsetzung von doppeldeprotonierten, chiralen β -Hydroxycarbonsäureestern mit Nitroolefinen und unsere Übersichten über Nitroaliphaten in der Synthese [2a] und über Reaktivitätsumpolung [2b].

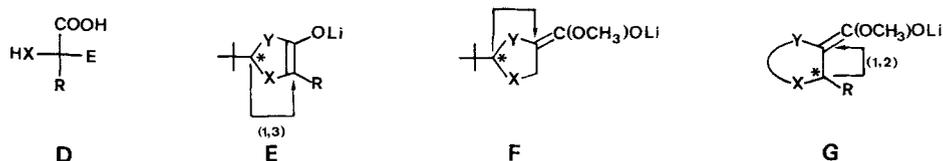
²⁾ Vorgetragen von G. C. an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern, 19.10.1984.

³⁾ Teil der Dissertation von G. C., Nr. 7841, ETH-Zürich, 1985.

⁴⁾ Mit substituierten Nitroallylestern (z. B. Pivalinsäure-(2-nitro-3-phenyl-2-propenyl)ester) können zwei neue C,C-Bindungen regioselektiv geknüpft werden [3].

reoselektive Nitroaldol-Additionen, die den Zugang zu *1,2-bifunktionalisierten* Strukturen **A** ermöglichen [4]. Bei der Umsetzung von α,β -doppelt-deprotoniertem [2a] [5] Nitrocyclohexan mit Aldehyden wird ein Diastereo-isomeres bevorzugt gebildet, wodurch *1,3-bifunktionalisierte* Synthesebausteine von Typ **B** zugänglich werden [6]. *Michael*-Additionen⁵⁾ von Enaminen [8], Lithiumenolaten [9] und Silylenolethern [10] an Nitroolefine erfolgen mit hoher Diastereoselektivität (siehe **C**; *1,4-Abstand der funktionellen Gruppen*). Asymmetrische Synthesen zur Herstellung enantiomerenreiner oder -angereicherter *Michael*-Addukte, bei welchen zwei trigonale Zentren unter Bildung zweier neuer asymmetrischer C-Atome verknüpft werden, sind eher selten⁶⁾ [11]. Kürzlich konnten wir über vollständig diastereo- und enantioselective Additionen von optisch aktiven Enaminen, welche sich von Prolin ableiten, an Nitrostyrol und *Knoevenagel*-Ester berichten⁷⁾ [13a] [14]. Im folgenden wollen wir zeigen, dass es möglich ist, *Michael*-Additionen von chiralen, nicht racemischen Enolaten an Nitroolefine diastereoselektiv durchzuführen, die zu enantiomerenreinen, polyfunktionalisierten Synthesebausteinen mit zwei oder drei Chiralitätszentren führen.

2. Chirale, nicht racemische Enolate⁸⁾ aus α -heterosubstituierten Carbonsäurederivaten: Umsetzung mit Nitroolefinen. – Seit einigen Jahren befassen wir uns mit der Synthese von enantiomerenreinen α -verzweigten, α -heterosubstituierten Carbonsäurederivaten (s. **D**). Ausgehend von α -Hydroxy-[17], α -Amino-[17c] [18] und α -Mercaptocarbonsäuren [17e] wurden über geeignete Heterocyclen chirale, nicht racemische Enolate der Typen **E** (1,3-Induktion; endocyclische Doppelbindung), **F** (1,3-Induktion; exocyclische Doppelbindung) und **G** (1,2-Induktion; exocyclische Doppelbindung) erzeugt und in diastereoselektiven Reaktionen zur C,C-Verknüpfung eingesetzt. Diese asymmetrischen Synthesen werden ohne Zuhilfenahme eines externen, chiralen Hilfstoffes durchgeführt (Selbstreproduktion des Chiralitätszentrums [17e] [19]). Wir beschreiben jetzt die Anwendung auf *Michael*-Additionen an Nitroolefine.



Die Reaktionen der chiralen Dioxolanonenolate **1a–c** aus (*S*)-Milchsäure (**2a**) [17c, d, e], (*S*)-Mandelsäure (**2b**) [17b, c, e] und (*S*)-Äpfelsäure (**2c**) [17e] mit verschiedenen (*E*)-konfigurierten Nitroolefinen ergaben die *Michael*-Addukte **3a** und **4–6** (*Schema 1*)⁹⁾. Analog wurden aus (*R*)-Milchsäure die verzweigten Dioxolanone **3b** und **7–9**

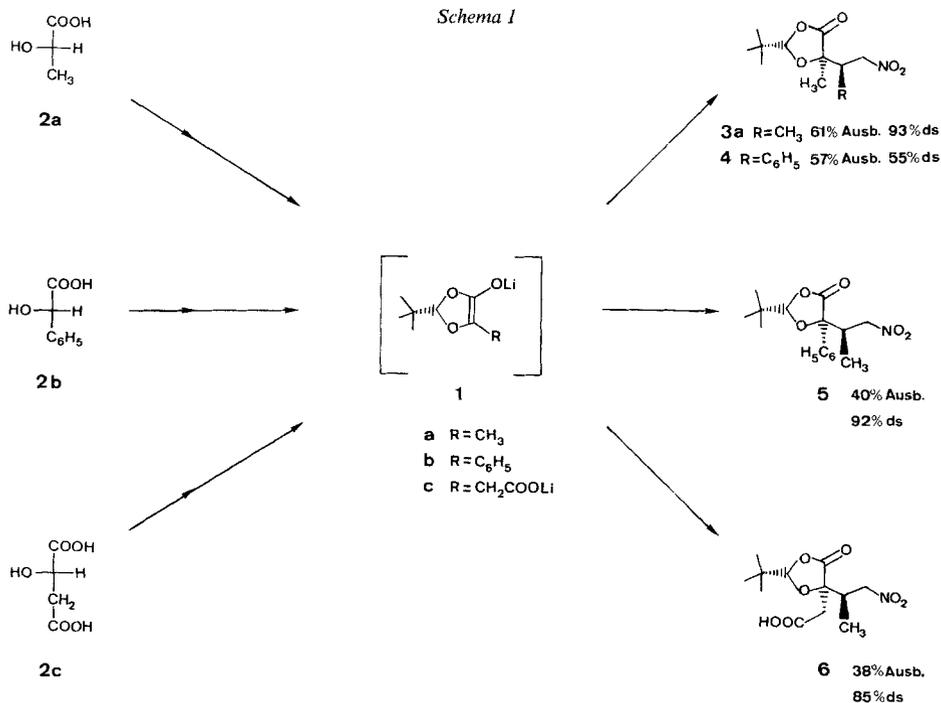
⁵⁾ Die stereochemische Kontrolle von acyclischen *Michael*-Additionen, die Verbindungen mit 1,4- oder 1,5-Abstand zwischen den funktionellen Gruppen liefern, gilt als schwieriges Problem in der organischen Synthese [7].

⁶⁾ Viele Beispiele für EPC-Synthesen [12], die zu *Michael*-Produkten mit nur einem neuen Chiralitätszentrum führen, sind bekannt. Eine allgemeine Diskussion mit Zusammenstellung der neueren Literatur findet sich in [13].

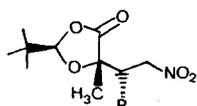
⁷⁾ Setzt man bei dieser Reaktion substituierte Nitroallylester (s. *Fussnote 4*) ein, so entstehen stereoselektiv mehrfach substituierte Bicyclo[3.3.1]nonane [15].

⁸⁾ Für Übersichtsartikel über die Anwendung von chiralen Enolaten in der organischen Synthese s. [16] [17e] [19].

⁹⁾ Die Diastereoselektivität (% ds [20]) wurde durch Kapillar-Gaschromatographie und/oder ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt (s. *Exper. Teil*).



hergestellt. Mit *einer* Ausnahme (**4**) bildete sich von den möglichen Diastereoisomeren (vier bei **3–8** und zwei bei **9**) eines stark bevorzugt⁹⁾. In den meisten Fällen genügte *eine* Umkristallisation, um diastereoisomerenreine Produkte zu erhalten⁹⁾¹⁰⁾.



	R	Ausbeute [%]	ds [%]
3b	CH ₃	58	93
7	C ₂ H ₅	55	92
8	CH ₂ Br	45	> 95
9	H	70	> 98

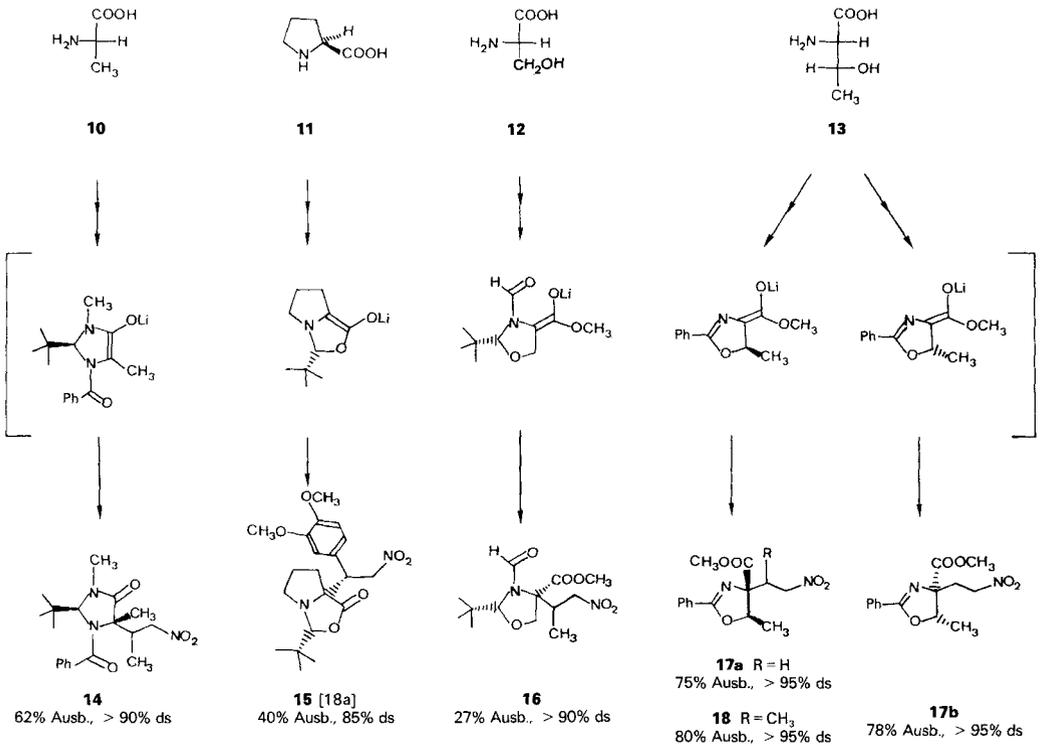
Auch chirale Enolate aus α -Aminosäuren konnten mit Nitroolefinen in hoch diastereoselektiven Reaktionen umgesetzt werden (*Schema 2*). Die von (*S*)-Alanin (**10**) [18f, g], (*S*)-Prolin (**11**) [17c] [18a], (*S*) Serin (**12**) [18e] und (*S*)-Threonin (**13**) [18b] abgeleiteten Heterocyclen wurden zu den meist kristallinen Produkten **14–18** alkyliert. Umkristallisation oder Säulenchromatographie lieferte diastereoisomerenreine Produkte¹¹⁾¹²⁾.

¹⁰⁾ Bei der Umsetzung des Enolates **1a** mit (*Z*)-1-Nitropropen wurde ebenfalls **3a** als Hauptprodukt erhalten, allerdings mit geringerer Bevorzugung (65% ds). Es ist also nicht möglich, die relative Konfiguration des neu gebildeten Chiralitätszentrums über die Nitroolefinkonfiguration zu steuern (vgl. auch *Kap. 4*), was in anderen Fällen [9] gelingt.

¹¹⁾ Die Verbindung **14** ist ein durch 'Flash'-Chromatographie und wiederholte Umkristallisation nicht trennbares Isomerenmisch (9:1). Es wurde nicht untersucht, ob es sich um Rotamere (*E/Z*-Isomerie der Amid-Gruppe [18f, g] [21]) oder um Diastereoisomere handelt.

¹²⁾ Das durch 'Flash'-Chromatographie diastereoisomerenrein erhaltene Serin-Derivat **16** ist in Lösung ein Gemisch von (*E*)- und (*Z*)-Rotameren (s. *Exper. Teil*).

Schema 2

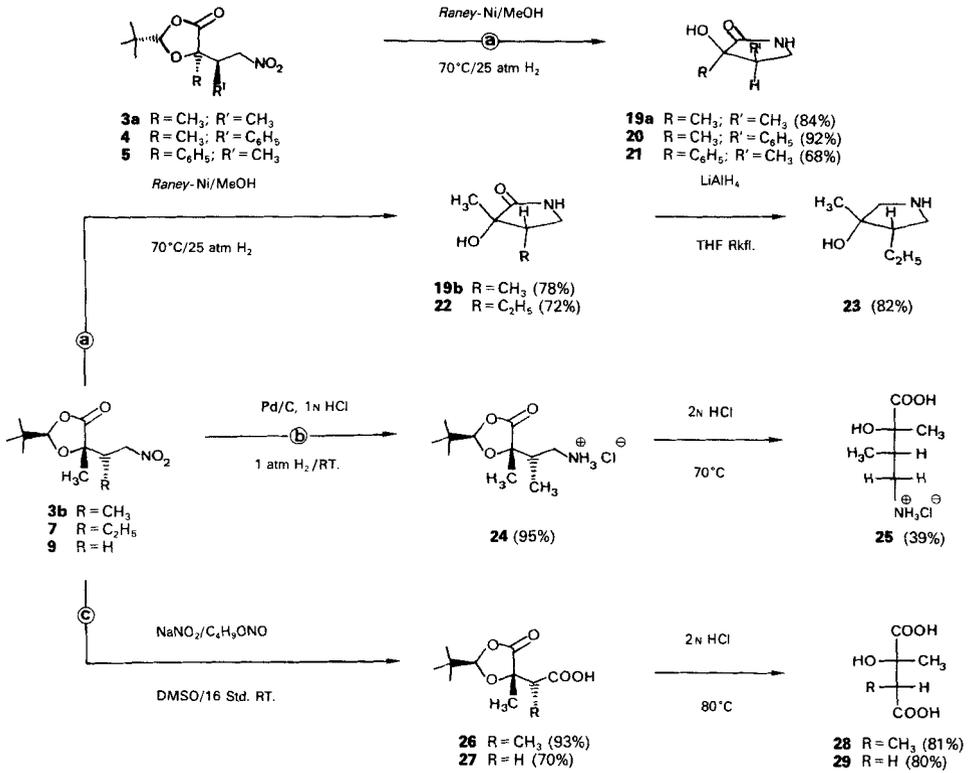


3. Umwandlung der Michael-Addukte. – Wir haben schon in der Einleitung auf die Chamäleon-Qualitäten der NO_2 -Gruppe hingewiesen. Durch Ausnützung dieser Eigenschaften wurden aus den Michael-Addukten enantiomerenreine, mehrfach substituierte γ -Lactame, Pyrrolidine, γ -Aminobuttersäure- und Bernsteinsäure-Derivate synthetisiert (s. *Schema 3* und *4*). Katalytische Hydrierung der α -Hydroxysäurederivate **3–5** und **7** mit *Raney*-Nickel bei 70°C und 25 atm. H_2 [4d] verursachte nicht nur Reduktion der NO_2 -Funktion, sondern gleichzeitig auch Ringschluss zu den γ -Lactamen **19a–22** unter Eliminierung von Pivalaldehyd (s. © im *Schema 3*). Anschliessende Reduktion mit LiAlH_4 führte zu Pyrrolidinen. So erhielten wir das Hydroxyderivat **23** als farblose Kristalle¹³⁾ in 60% Ausbeute bzgl. Addukt **7**. Erfolgte die Reduktion unter sauren Bedingungen (Weg ©) [22], wurde die Cyclisierung zu Lactamen unterdrückt. Auf diese Weise wurde das Hydrochlorid **24** hergestellt, welches zur freien Aminohydroxysäure **25** hydrolysiert wurde. Durch Anwendung einer sehr milden Variante [23] der *Nef*-Reaktion [24] wurden aus **3b** und **9** die Carbonsäuren **26** bzw. **27** erhalten (Weg ©). Saure Hydrolyse lieferte die α,β -dimethylierte Äpfelsäure **28** und (+)-(*S*)-Citramalsäure (**29**).

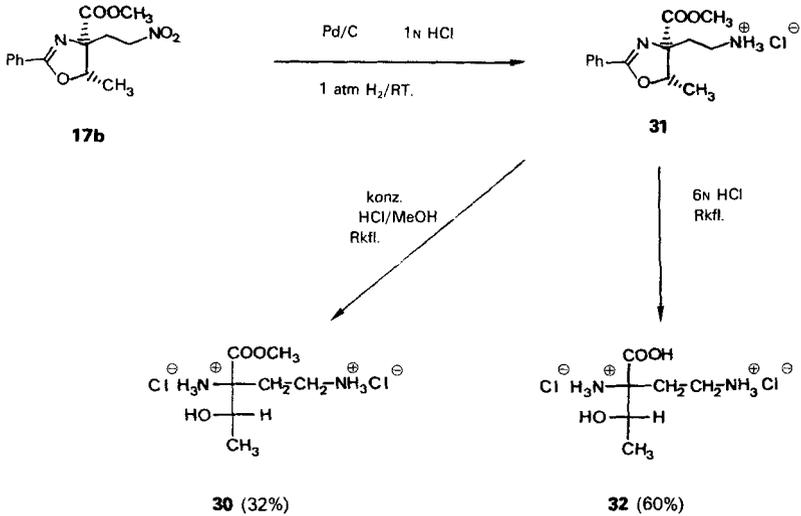
Katalytische Hydrierung des Threoninderivates **17b** (s. *Schema 4*) in saurem Medium und anschliessende Solvolyse in konz. HCl/MeOH ergab den α,γ -Diaminobuttersäure-

¹³⁾ Das Produkt färbte sich sofort gelb. Es wurde deshalb als Oxalat charakterisiert, s. *Exper. Teil*.

Schema 3



Schema 4

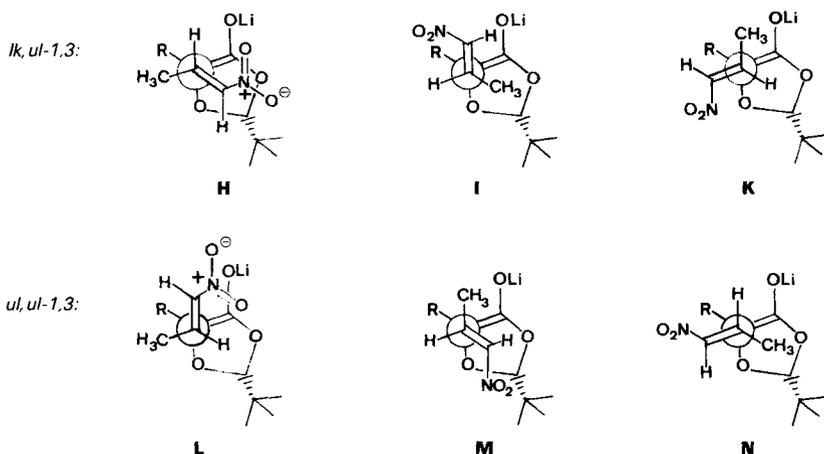


ester **30** als Dihydrochlorid. Durch Hydrolyse des primären Reduktionsproduktes **31** in konz. HCl war es möglich, die freie Säure **32** zu isolieren¹⁴).

4. Konfigurationszuordnung der Michael-Addukte und stereochemischer Verlauf der Reaktion der Dioxolanon-Enolate 1a–c. – Die Konfiguration von zwei *Michael*-Addukten konnte durch chemische Korrelation bestimmt werden: wie ein Vergleich mit Literaturdaten zeigt, wurde durch Hydrolyse von **3b** die (2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbernsteinsäure (**28**) [27]¹⁵ und aus **9** die (+)-(*S*)-Citramalsäure (**29**) [28] erhalten.

Im Falle des von Mandelsäure abgeleiteten Produktes **5** wurde die relative Konfiguration der bei der *Michael*-Addition neu entstandenen Chiralitätszentren durch NOE-Messungen am Pyrrolidon **21** bewiesen: die Einstrahlung (¹H-NMR-Spektrum, 300 MHz) mit der Frequenz des Signals von H–C(4) ergab eine Intensitätszunahme des Signals der aromatischen Protonen. Bei Einstrahlung mit der Frequenz der CH₃-Gruppe wurde keine Intensitätszunahme dieses Signals beobachtet.

Die damit für die Addukte **3b**, **5** und **9** getroffenen Zuordnungen der Konfiguration nehmen wir zum Anlass, für alle Addukte **3–9** der Dioxolanon-enolate an Nitroalkene und für deren Folgeprodukte (*Schema 3*) die angegebenen Konfigurationen vorzuschlagen. Damit wäre der sterische Verlauf der Reaktion, also die relative Topizität, mit der sich die beiden Reaktionspartner miteinander vereinigen, als *1k,ul-1,3* zu spezifizieren [29], s. **H**, **I**, und **K**.



¹⁴) Viele der in *Schema 3* und *4* gezeigten Verbindungen sind γ -Aminobuttersäuren (GABA)-Derivate. GABA ist eine nicht proteinogene Aminosäure, die in der Biochemie des Hirns als inhibitorisch wirkender Neurotransmitter eine wichtige Rolle spielt [25]. Ihre Derivate werden sowohl in klinischen Untersuchungen wie auch in Studien über die physiologische Rolle von GABA selbst vielseitig angewendet. Auch cyclische GABA-Derivate (Pyrrolidone) [26a] und 3-Nitro-1-propanamin-Derivate [26b] sind biologisch aktiv.

¹⁵) *Bradbury* [27a] isolierte das (2*R*, 3*S*)-Enantiomere von **28** als Abbauprodukt der Jaconecinsäure. Die absolute Konfiguration wurde später von *Masamune* [27b] bewiesen. Die physikalischen und spektroskopischen Daten (Schmp., $[\alpha]_D$, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren) des von uns erhaltenen **28** sind identisch mit denen einer durch stereoselektive Synthese aus (–)-(*S*)-Äpfelsäuredimethylester von *Aebi* [27c] hergestellten Probe. Die Schmp. der von uns, von *Aebi* und *Bradbury* erhaltenen Proben sind identisch, die Drehwerte weichen allerdings deutlich voneinander ab: 14,1, 14,8 bzw. 3,6°.

Unsere oben zitierten früheren Arbeiten über stereoselektive *Michael*-Additionen an Nitroolefine [8–10] [13–15] und über Reaktionen der Enolate vom Typ **E** [17–19] hätten uns eher eine *ul,ul*-1,3 Topizität erwarten lassen, s. **L**, **M**, und **N**. Generell waren bisher alle Ergebnisse mit einem Mechanismus vereinbar [8h] [9], in welchem das Acceptor-Atom (hier NO_2) und das Donor-Atom (hier OLi) bei gestaffelter Anordnung der Gruppen um die sich neu bildende C,C-Bindung [30] und in einer sesselartigen Geometrie der sechs beteiligten Atome der beiden π -Systeme einander gegenüberstehen, s. **L**¹⁶). Da wir die Struktur der Li-Enolate **1** nicht kennen (Aggregationsgrad, stereoelektronische Effekte durch Häufung nicht bindender Elektronenpaare), und da gerade im vorliegenden Fall ein Eielektronen-Übertragungsmechanismus (SET) möglich ist (dreifach heterosubstituierte Donor-Doppelbindung + Nitroolefin¹⁷), halten wir es für mässig, zum gegenwärtigen Zeitpunkt über die Gründe für die Abweichung von unserer Erwartung zu diskutieren¹⁸).

Von den Addukten **14–16** und **18** der Aminosäure-Derivate an Nitropropen und an ein β -Nitrostyrol haben wir bisher in keinem Fall die relative Konfiguration an den bei der Addition neu gebildeten asymmetrischen C-Atomen bestimmt. Die in *Schema 2* und *4* angegebenen Konfigurationen der neu entstandenen Chiralitätszentren an den heterocyclischen Ringen sind als vorläufige Vorschläge zu betrachten, die auf der Annahme beruhen, dass die von (*S*)-Alanin, (*S*)-Prolin, (*S*)-Serin und (*S*)-Threonin abgeleiteten Enolate mit Nitroolefinen bevorzugt von derselben diastereotopen Seite reagieren wie mit anderen Elektrophilen [18], also mit relativer Topizität *lk*-1,3 bzw. *ul*-1,2.

Wir danken den Herren *Th. Blatter*, *R. Aeschmann* und *M. Diggelmann* für die Durchführung einiger Experimente. Den folgenden Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilung unseres Laboratoriums sind wir für prompten Service zu Dank verpflichtet: *B. Brandenberger*, *K. Hiltbrunner* (NMR), *L. Golgowsky*, *J. Meili* (MS), *H. Hediger* (IR), *D. Manser* und *K. Bleidissel* (Elementaranalyse). Für die finanzielle Unterstützung durch die *Sandoz AG*, Basel, und für grosszügige Hochschullieferungen von Aminosäuren durch die *Degussa AG*, Wolfgang/Hanau, möchten wir auch hier unseren Dank ausdrücken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Lsgm.: *Fluka (puriss.)* oder über geeignetem Trocknungsmittel destillierte Lsgm. THF wurde unter Ar über K in eine Vorlage destilliert. Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden in sorgfältig getrockneten Metallierungskolben durchgeführt, deren seitlicher Ansatz mit einer Serumkappe verschlossen wurde und die über einen Dreiweghahn an eine Ar-Linie angeschlossen wurde. Für eine Beschreibung der Arbeitstechnik s. [32]. Die Diastereoselektivität (% ds [17]) wurde durch Kapillargaschromatographie (*a*) (*Carlo Erba Fractovap 2457*, Trennsäulen *SE-54* oder *Pluronic L 64*) und/oder NMR-Spektroskopie (*b*) bestimmt. Schmp. und Zersetzungspunkte (*Zers.*): in offener Glaskapillare, *Büchi-510*-Schmelzpunktbestimmungsapparat; nicht korrigiert. $[\alpha]_D$: *Perkin-Elmer-241*-Polarimeter. IR-Spektren: *Perkin-Elmer-283* (KBr) oder *Perkin-Elmer-297* (flüssig)-Spektrometer. ¹H-NMR-Spektren: *Varian-EM-390* und *Bruker (300 MHz)*. ¹³C-NMR-Spektren: *Varian-CFT-20*. Chemische Verschiebungen in δ -Werten (ppm) relativ zu TMS ($\delta = 0$) oder HDO (Ausnahmen werden speziell

¹⁶) Annäherungen mit abgewandten NO_2 - und Enolat-Gruppen (**I**, **K**, **M**, und **N**) halten wir für unwahrscheinlich [8h] [9] [10].

¹⁷) Hiermit vereinbar wäre auch der Befund, dass (*Z*)-Nitropropen mit **1a** bevorzugt das gleiche Diastereoisomere liefert wie (*E*)-Nitropropen, s. oben, *Fussnote 10*.

¹⁸) Addition von *tert*-butyl-substituierten Dioxolanon-enolaten an Aldehyde scheint ebenfalls mit rel. Topizität *lk* [17e] [21] zu erfolgen (vgl. **H**), während sich das Enolat von 2,2,5-Trimethyldioxolanon offensichtlich mit umgekehrter rel. Topizität an Aldehyde addiert (vgl. **L**) [31].

vermerkt), Kopplungskonstanten in Hz. Bei der Angabe der NMR-Daten von Diastereoisomere ngemischen ist das Signal des Nebenisomeren in Kursivschrift angegeben. MS: Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6M; Angabe von m/z , in Klammern Intensität in % bzgl. des intensivsten Signals.

Nitroolefine. Nitroethylen wurde in Analogie zur Methode von Ranganathan *et al.* [33] hergestellt und als *ca.* 1,2M-Lsg. in THF bei -25° aufbewahrt. (*E*)-3-Brom-1-nitro-1-propen wurde aus 3-Nitropropen [34] durch Bromierung in CCl_4 und anschliessende HBr-Eliminierung mit NaOAc [35] hergestellt. Für alle übrigen Nitroolefine s. [8i] [36].

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Addition der Li-Enolate an Nitroolefine (AAV 1). Zu einer -78° kalten Lsg. von 10,5 mmol LiN(i-Pr)₂ in 60 ml THF wurden während *ca.* 15 bis 30 min 10 mmol Carbonylverbindung in 10 ml THF getropft. Nach 30 bis 45 min Rühren bei -78° wurden bei -100° 12 mmol Nitroolefin in 10 ml THF zugegeben und während 1½ h auf -78° aufgewärmt. Nach Zugabe von 1,5 ml AcOH in 5 ml THF, liess man innerhalb 15 min auf -40° kommen. Die Mischung wurde in 50 ml H₂O getrocknet und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die org. Phase wurde mit ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Umkristallisation oder 'Flash'-Chromatographie [37] führte dann zu analysenreinen Produkten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Raney-Nickel Reduktion (AAV 2). Zu einer Suspension von 7 g Ni/Al-Legierung in 70 ml H₂O wurden ohne Kühler 11 g NaOH in kleinen Portionen gegeben. Die Mischung wurde 30 min bei 70° erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde die H₂O-Phase abdekantiert und das Raney-Ni mit H₂O neutral und mit EtOH H₂O-frei gewaschen. Frisch hergestelltes Raney-Ni, die Nitroverbindung (10 mmol) und EtOH (80 ml) wurden 20 h unter 25 atm. H₂ bei 70° in einem Autoklav gerührt. Die Mischung wurde über Celite filtriert und das Lsgm. i. RV. abgezogen, was zu den kristallinen γ -Lactamen führte. Umkristallisation ergab analysenreine Produkte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Reduktion von Nitroverbindungen mit Pd als Katalysator (AAV 3). Die Nitroverbindung (10 mmol), 200 mg Pd/C und 100 ml 1N HCl wurden unter H₂ (1 atm.) 15 h bei RT. gerührt. Die Mischung wurde über Celite filtriert, 2mal mit je 30 ml Et₂O extrahiert und das H₂O i. RV. abgezogen. Die so erhaltenen, meist kristallinen Amin-hydrochloride wurden ohne zusätzliche Reinigungen weiter verwendet.

(2*S*,5*R*,2'*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-5-(1'-nitropropan-2'-yl)-1,3-dioxolan-4-on (**3a**). Aus 4,74 g (30 mmol) (2*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on [17e] und 2,87 g (33 mmol) (*E*)-1-Nitropropen wurden nach AAV 1 und Umkristallisation aus Et₂O/Pentan 4,5 g (61%) diastereoisomerenreines (*a*) **3a** isoliert (ds des Rohprodukts 93% (*a*)). Schmp. 67–68°. Sublimation bei 60–80°/0,1 Torr. $[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$ ($c = 2,81, \text{CH}_2\text{Cl}_2$). IR (KBr): 2980*m*, 2960*m*, 1795*s*, 1560*s*, 1380*m*, 1150*s*, 1085*m*, 980*s*. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,16 (*s*, H-C(2)); 4,70–4,10 (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 13,5$, $J_{AX} = J_{BX} = 7,5$, 2 H-C(1')); 2,95 (*sext.*, $J = 7,5$, H-C(2')); 1,40 (*s*, CH₃-C(5)); 1,12 (*d*, $J = 7,5$, 3 H-C(3')); 0,92 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (CDCl₃): 173,21 (*s*); 108,27 (*d*); 80,10 (*s*); 76,97 (*t*); 36,45 (*d*); 34,50 (*s*); 23,22 (*q*); 18,18 (*q*); 12,58 (*q*). MS: 246 (0,7, M^+), 188 (51), 157 (6), 87 (40), 85 (93), 71 (37), 57 (100), 43 (97), 41 (57), 29 (28). Anal. ber. für C₁₁H₁₉NO₅ (245,28): C 53,87, H 7,81, N 5,71; gef.: C 53,85, H 7,84, N 5,71.

Das Enantiomere **3b** wurde in 58% Ausbeute hergestellt. $[\alpha]_D^{25} = -27,3^\circ$ ($c = 2,31, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

(2*S*,5*S*,1'*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-5-(2'-nitro-1'-phenylethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**4**). Aus 1,58 g (10 mmol) des entsprechenden Dioxolanons (vgl. **3a**) und 10 mmol (*E*)- β -Nitrostyrol wurden nach AAV 1 und Umkristallisation aus warmen Et₂O und Pentan 1,75 g (57%) **4** isoliert (55% ds (*b*)). Schmp. 120–124°. IR (KBr): 3420 (br.), 2970*m*, 2920*m*, 1785*s*, 1550*s*, 1540*s*, 1380*s*, 980*s*. ¹H-NMR: 7,30 (*s*, C₆H₅); 5,00–4,80 (*m*, 2H-C(2')); 4,53, 4,20 (2*s*, H-C(2)); 4,02–3,80 (*m*, H-C(1')); 1,52, 1,50 (*s*, CH₃-C(5)); = 0,83 (*s*, *t*-Bu). ¹³C-NMR (CDCl₃): 173,71; 173,32; 134,26; 133,78; 129,08; 128,98; 128,89; 110,01; 109,84, 81,28; 80,84; 75,59; 74,45; 50,68; 48,66; 34,72; 34,52; 23,15; 22,89; 22,56; 22,34. MS: 307 (0,4, M^+), 259 (0,4), 250 (0,9), 157 (17,7), 147 (53), 104 (100), 87 (83), 57 (23), 43 (93). Anal. ber. für C₁₆H₂₁NO₅ (307,25): C 62,53, H 6,89, N 4,56; gef.: C 62,23, H 6,89, N 4,37.

(2*S*,5*S*,2'*R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-(1'-nitropropan-2'-yl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on (**5**). Aus 2,20 g (10 mmol) (2*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-on [17e] und 0,99 g (11 mmol) (*E*)-1-Nitropropen wurden nach AAV 1 und 2maligem Umkristallisieren 1,2 g (40%) diastereoisomerenreines (*b*) **5** isoliert (ds des Rohprodukts 92% (*b*)). Schmp. 79,5–81,0°. $[\alpha]_D^{25} = -25,0^\circ$ ($c = 1,335, \text{CHCl}_3$). IR (KBr): 2980*m*, 2960*m*, 1790*s*, 1555*s*, 1200*s*, 1090*m*, 710*m*. ¹H-NMR (CDCl₃): 7,80–7,25 (*m*, C₆H₅); 5,40 (*s*, H-C(2)); 4,55–4,00 (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 13,5$, $J_{AX} = 6$, $J_{BX} = 7,5$, 2 H-C(1')); 3,40–3,00 (*m*, H-C(2')); 1,15 (*d*, $J = 6$, 3 H-C(3')); 0,90 (*s*, *t*-Bu). MS: 307 (M^+), 250 (0,6, $M^+ - 57$), 219 (13), 147 (17), 105 (100), 77 (16), 57 (15). Anal. ber. für C₁₆H₂₁NO₅ (307,25): C 62,53, H 6,89, N 4,56; gef.: C 62,46, H 6,86, N 4,56.

[(2*S*,4*R*,2'*R*)-2-(*tert*-Butyl)-4-(1'-nitropropan-2'-yl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl]essigsäure-methylester (**6**). Zu einer -78° kalten, gerührten Lsg. von 2,02 g (10 mmol) (2*S*,4*S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4-carbonsäuremethylester [17e] in 60 ml THF wurden während 5 min 42 ml einer 0,5M Lithiumhexamethyldisilazid-Lsg. (frisch hergestellt aus Hexamethyldisilazan und BuLi in THF/Hexan 3:1) getropft. Nach 20 min Rühren bei -78° wurden

1,0 g (11,5 mmol) (*E*)-1-Nitropropen in 10 ml THF bei -100° zugegeben und 2 h auf -78° erwärmen gelassen. Nach Zugabe von 3 ml AcOH in 5 ml THF, liess man innerhalb 15 min auf -40° kommen. Die Mischung wurde in 50 ml H_2O gegossen und 3mal mit Et_2O extrahiert. Die org. Phase wurde mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Umkristallisation aus Et_2O /Pentan ergab 1,10 g (38%) diastereoisomerenreines (*b*) **6** als weisse Kristalle (ds des Rohprodukts 85% (*b*)). Schmp. $157-160^{\circ}$ (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = -12,3^{\circ}$ ($c = 0,31$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): $3000w$ (br.), $1800m$, $1710s$, $1560m$, $1360m$, $1085m$. 1H -NMR ($CDCl_3$): $9,10-8,50$ (*s*, COOH); $5,15$ (*s*, $H-C(2)$); $4,75-4,10$ (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 13,5$, $J_{AX} = J_{BX} = 7,5$, $2 H-C(1')$); $3,3-2,62$ (*m*, $H-C(2')$, $CH_2-C(4)$); $1,20$ (*d*, $J = 7,5$, $3 H-C(3')$); $0,92$ (*s*, *t*-Bu). MS: 290 (3,7, M^+), 272 (1,2), 232 (88), 186 (32), 158 (100), 129 (97), 116 (97), 111 (64), 87 (99), 71 (59), 69 (97), 57 (95), 55 (42), 42 (92), 40 (93), 28 (69). Anal. ber. für $C_{12}H_{19}NO_7$ (289,29): C 49,82, H 6,62, N 4,84; gef.: C 49,57, H 6,39, N 4,70.

(*2R,5S,2'S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-5-(*1'*-nitrobutan-2'-yl)-1,3-dioxolan-4-on (**7**). Nach *AAV 1* wurden aus 2,68 g (17 mmol) (*2R,5R*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on [17e] und 1,84 g (18,2 mmol) (*E*)-1-Nitro-1-buten nach 'Flash'-Chromatographie (Et_2O /Pentan 1:9) 2,4 g (55%) **7** ($> 98\%$ ds (*a*)) als farbloses Öl erhalten (ds des Rohprodukts 92% (*a*)). $[\alpha]_D^{25} = -14,0^{\circ}$ ($c = 1,575$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): $2960m$, $2940m$, $1780s$, $1560s$, $1480m$, $1380s$, $1150s$, $975s$. 1H -NMR ($CDCl_3$): $5,10$ (*s*, $H-C(2)$); $4,70-4,20$ (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 13,5$, $J_{AX} = 7,5$, $J_{BX} = 4,5$, $2 H-C(1')$); $3,00-2,60$ (*m*, $H-C(2')$); $2,00-1,50$ (*m*, $2 H-C(3')$); $1,30$ (*s*, $CH_3-C(5)$); $0,95-0,80$ (*m*, $3 H-C(4')$); $0,80$ (*s*, *t*-Bu). MS: 260 (M^+), 202 (9, $M^+ - 57$), 146 (8), 99 (72), 87 (18), 71 (14), 57 (34), 43 (100), 41 (26), 29 (14). Anal. ber. für $C_{12}H_{21}NO_5$ (259,30): C 55,58, H 8,16, N 5,40; gef.: C 55,47, H 8,01, N 5,28.

(*2R,5S,2'R*)-5-(*1'*-Brom-3'-nitropropan-2'-yl)-2-(*tert*-butyl)-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on (**8**). Nach *AAV 1* wurden aus 1,58 g (10 mmol) des entsprechenden Dioxolanons (vgl. **7**) und 1,74 g (10,5 mmol) (*E*)-3-Brom-1-nitro-1-propen nach Umkristallisation (Et_2O /Pentan) 1,41 g (45%) diastereoisomerenreines (*b*) **8** isoliert (ds des Rohprodukts $> 95\%$ (*b*)). Schmp. $93,5-95,1^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = +17,2^{\circ}$ ($c = 1,34$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): $2980m$, $1790s$, $1565s$, $1440m$, $1390s$, $1130s$, $980m$. 1H -NMR ($CDCl_3$): $5,15$ (*s*, $H-C(2)$); $4,80$ (*m*, $2 H-C(3')$); $3,80-3,10$ (*m*, $2 H-C(1')$, $H-C(2')$); $1,45$ (*s*, $CH_3-C(5)$); $0,92$ (*s*, *t*-Bu). MS: 324 (0,2, M^+); 268 (28), 266 (29), 165 (100), 163 (99), 158 (21), 87 (72), 71 (46), 57 (94), 43 (90), 41 (74), 29 (33). Anal. ber. für $C_{11}H_{18}BrNO_5$ (323,90): C 40,76, H 5,60, N 4,32; gef.: C 40,72, H 5,56, N 4,23.

(*2R,5S*)-2-(*tert*-Butyl)-5-methyl-5-(*2'*-nitroethyl)-1,3-dioxolan-4-on (**9**). Aus 3,95 g (25 mmol) des entsprechenden Dioxolanons (vgl. **7**) und 28 mmol Nitroethylen wurden nach *AAV 1* und 'Flash'-Chromatographie (Et_2O /Pentan 1:1) 4,07 g (70%) diastereoisomerenreines (*a*), kristallines **9** isoliert (ds des Rohprodukts $> 98\%$ (*a*)). Schmp. $31-32^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = 17,4^{\circ}$ ($c = 1,45$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): $2970m$, $1795s$, $1560s$, $1485m$, $1380m$, $1350m$, $1150s$, $975m$. 1H -NMR ($CDCl_3$): $5,15$ (*s*, $H-C(2)$); $4,50$ (*t*, $J = 6$, $2 H-C(2')$); $2,80-2,20$ (*m*, $2 H-C(1')$); $1,50$ (*s*, $CH_3-C(5)$); $0,95$ (*s*, *t*-Bu). MS: 232 (0,2, M^+); 174 (59), 118 (29), 87 (20), 71 (99), 57 (100), 43 (95), 41 (85), 27 (33). Anal. ber. für $C_{10}H_{17}NO_5$ (231,25): C 51,94, H 7,41, N 6,06; gef.: C 51,85, H 7,40, N 5,91.

(*2S,5S*)-1-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-3,5-dimethyl-5-(*1'*-nitropropan-2'-yl)imidazolidin-4-on (**14**). Aus 1,37 g (5 mmol) (*2S,5S*)-1-Benzoyl-2-(*tert*-butyl)-3,5-dimethylimidazolidin-4-on [18f] und 0,49 g (5,6 mmol) (*E*)-1-Nitropropen wurden nach *AAV 1*, 'Flash'-Chromatographie (Et_2O /Petrolether 5:1) und Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Pentan 1,12 g (62%) **14** (ds $> 91\%$ (*b*)) erhalten. (Bei der Zugabe des Nitroolefins entfärbte sich die anfänglich tiefrote Lsg. des Enolates blitzartig.) Schmp. $163-165^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} = -55,8$ ($c = 1,29$, CH_2Cl_2). IR (KBr): $2980w$, $1690s$, $1635s$, $1560s$, $1360s$, $790m$, $720m$, $700m$. 1H -NMR ($CDCl_3$): $7,75-7,40$ (*m*, C_6H_5); $5,70$, $5,48$ (*s*, $H-C(2)$); $4,45-3,65$ (*m*, $2 H-C(1')$); $3,05$ (*s*, CH_3-N); $2,80-2,50$ (*m*, $H-C(2')$); $1,90$, $1,65$ (*s*, $CH_3-C(5)$); $1,08$ (*s*, *t*-Bu); $0,90$ (*d*, $J = 13,5$, $3 H-C(3')$). MS: 362 (0,3, M^+); 346 (2,5), 304 (100), 106 (42), 105 (96), 77 (85), 42 (25). Anal. ber. für $C_{19}H_{27}N_3O_4$ (361,44): C 63,14, H 7,53, N 11,63; gef.: C 63,01, H 7,62, N 11,41.

(*2R,4S*)-2-(*tert*-Butyl)-*N*-formyl-4-(*1'*-nitropropan-2'-yl)oxazolidin-4-carbonsäure-methylester (**16**). Nach *AAV 1* wurden aus 1,10 g (5 mmol) (*2R,4S*)-2-(*tert*-Butyl)-*N*-formylloxazolidin-4-carbonsäure-methylester [18e] und 0,520 g (6 mmol) (*E*)-1-Nitropropen nach 'Flash'-Chromatographie (Et_2O /Petrolether 1:1) 400 mg (27%) diastereoisomerenreines (*b*) **16** als gelbliches Öl (ds des Rohprodukts $> 90\%$). $[\alpha]_D^{25} = -10,5^{\circ}$ ($c = 1,195$, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$): $2960m$, $1740s$, $1675s$, $1555s$, $1375m$. 1H -NMR ($CDCl_3$; *ca.* (1:1)-Gemisch von 2 Rotameren): $8,65$, $8,50$ (*2s*, $CH=O$); $5,35$, $4,80$ (*2s*, $H-C(2)$); $4,70-3,90$ (*m*, $2 H-C(5)$, $2 H-C(1')$); $3,85$, $3,80$ (*2s*, $COOCH_3$); $3,30-3,10$ (*m*, $H-C(2')$); $1,20$ (*d*, $J = 6$, $3 H-C(3')$); $1,08$, $0,95$ (*2s*, *t*-Bu). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): $170,00$; $161,74$, $159,29$; $97,88$, $97,25$; $78,50$, $78,00$; $70,68$; $69,12$, $63,70$; $53,30$, $52,66$; $39,18$, $34,06$; $38,85$; $36,51$; $26,10$, $26,53$; $13,24$, $12,09$.

(*4R,5R*)-4,5-Dihydro-5-methyl-4-(*2'*-nitroethyl)-2-phenyloxazol-4-carbonsäure-methylester (**17a**). Aus 2,2 g (10 mmol) (*4R,5R*)-4,5-Dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-carbonsäure-methylester [18b] und 12,6 mmol Nitroethylen wurden nach *AAV 1* und 'Flash'-Chromatographie (Et_2O /Petrolether 1:1,2) 2,21 g (76%) **17a** als weisse, diastereoisomerenreine (*b*) Kristalle gewonnen. (Bei der Zugabe des Nitroolefins entfärbte sich die anfänglich braunrote Lsg. des Enolates blitzartig.) Umkristallisation aus Et_2O /Pentan lieferte eine analysenreine Probe (ds des

Rohprodukts > 95% (b)). Schmp. 53–55°. $[\alpha]_D^{25} = +17,7^\circ$ ($c = 1,15$, CH_2Cl_2). IR (KBr): 2950 w , 1720 s , 1645 s , 1570 m , 1550 s , 1450 s , 1435 m , 1390 m , 1365 m , 1270 m , 1250 s , 1080 s , 1065 s , 695 s . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,05–7,95, 7,55–7,25 (2 m , C_6H_5); 4,90–4,35 (m , $\text{H-C}(5)$), 2 $\text{H-C}(2')$); 3,80 (s , COOCH_3); 3,07–2,75 (ddd , $J = 13,5$, 9, 6, $\text{H-C}(1')$); 2,55–2,25 (ddd , $J = 13,5$, 9, 6, $\text{H-C}(1')$); 1,37 (d , $J = 6$, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$). MS: 293 (1,2, M^+), 246 (3), 234 (24), 233 (100), 187 (41), 186 (88), 105 (38), 104 (15), 83 (30), 77 (32), 55 (10), 43 (21). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (292,29): C 57,53, H 5,52, N 9,58; gef.: C 57,68 H 5,07, N 9,53. Ausgehend vom entsprechenden (4*R*,5*S*)-Dihydrooxazol [18b] wurde das Enantiomere **17b** in 78% Ausbeute hergestellt. $[\alpha]_D^{25} = -15,8^\circ$ ($c = 1,49$, CH_2Cl_2).

(4*R*,5*R*)-4,5-Dihydro-5-methyl-4-(1'-nitropropan-2'-yl)-2-phenyloxazol-4-carbonsäure-methylester (**18**). Nach *AAV 1* wurden aus 2,2 g (10 mmol) des entsprechenden Dihydrooxazols (vgl. **17a**) und 1 g (11,5 mmol) (*E*)-1-Nitropropen nach Umkristallisation aus Et_2O /Pentan 2,45 g (80%) diastereoisomerenreines (*b*) **18** als Kristalle erhalten (ds des Rohprodukts > 95%). Schmp. 62–63°. $[\alpha]_D^{25} = +38,7^\circ$ ($c = 1,295$, CH_2Cl_2). IR (KBr): 2950 w , 1720 s , 1645 s , 1570 m , 1550 s , 1450 m , 1250 s , 1085 m , 1060 m , 695 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,10–7,90, 7,45–7,25 (2 m , C_6H_5); 4,75 (q , $J = 6$, $\text{H-C}(5)$); 4,45 (d , $J = 6$, 2 $\text{H-C}(1')$); 3,78 (s , COOCH_3); 3,05 (q , $J = 6$, $\text{H-C}(2')$); 1,32 (d , $J = 6$, CH_3); 1,05 (d , $J = 6$, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 171,04; 165,07; 131,98; 128,50; 128,22; 126,66; 82,56; 80,41; 78,45; 52,27; 39,44; 17,22; 12,00. MS: 307 (2, M^+), 260 (3), 248 (33), 247 (94), 218 (66), 201 (32), 200 (98), 186 (41), 176 (65), 174 (20), 105 (100), 104 (30), 97 (66), 77 (89), 59 (36), 45 (20), 43 (9), 31 (37), 29 (30), 28 (44), 27 (24), 18 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ (306,32): C 58,82, H 5,92, N 9,15; gef.: C 58,77, H 5,88, N 9,00.

(3*R*,4*R*)-3-Hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyrrolidon (**19a**). Nach *AAV 2* wurden aus 907 mg (3,7 mmol) **3a** nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Pentan 402 mg (84%) **19a** als weisse Kristalle erhalten. Schmp. 156–157°. $[\alpha]_D^{25} = +9,96^\circ$ ($c = 1,175$, CH_2Cl_2). IR (KBr): 3300 s , (br.) 3200 s , (br.) 2960 m , 2890 m , 1685 s , 1455 m , 1280 m , 1190 m , 940 m , 780 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,05 (br. s , NH); 3,70 (br. s , OH); 3,50–2,95 (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 9$, $J_{AX} = J_{BX} = 6$, $\text{H}_2\text{-C}(5)$); 2,40–2,00 (*sext.* $J = 6$, $\text{H-C}(4)$); 1,35 (s , $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 1,10 (d , $J = 6$, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 179,92 (s , $\text{C}(2)$); 74,31 (s , $\text{C}(3)$); 46,48 (t , $\text{C}(5)$); 40,48 (t , $\text{C}(4)$); 22,95 (q , CH_3); 11,86 (q , CH_3). MS: 129 (11, M^+), 114 (4), 101 (77), 86 (22), 71 (72), 58 (20), 43 (81), 30 (100). Anal. ber. für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (129,16): C 55,80, H 8,58, N 10,84; gef.: C 55,50, H 8,61, N 10,46.

Ausgehend von **3b** wurde das entsprechende Enantiomere **19b** in 78% Ausbeute hergestellt. $[\alpha]_D^{25} = -8,10^\circ$ ($c = 2,03$, CH_2Cl_2).

(3*R*)-3-Hydroxy-3-methyl-4-phenyl-2-pyrrolidon (**20**). Aus 700 mg (2,28 mmol) **4** wurden nach *AAV 2* 92% rohes **20** als (1,5:1)-Diastereoisomere erhalten. Durch 2malige Umkristallisation aus warmem Aceton wurden das Hauptisomere isoliert (23%, ds > 95% (b)). Diastereoisomeregemisch: Schmp. 171–175°. IR (KBr): 3290 s (br.), 3040 w , 2440 w , 1740 s , 1500 m , 1170 m , 700 s . $^1\text{H-NMR}$ ((D_6) DMSO): 7,85 (br. s , NH), 7,30 (s , C_6H_5); 5,35, 5,10 (s , $\text{H-C}(4)$); 3,50–3,10 (m , OH), 2 $\text{H-C}(5)$); 1,33, 0,95 (s , $\text{CH}_3\text{-C}(3)$). MS: 191 (34, M^+), 176 (4), 134 (40), 104 (100), 91 (35), 43 (46), 30 (15). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,23): C 69,02, H 6,85, N 7,32; gef.: C 68,94, H 6,73, N 7,07.

Hauptisomere: Schmp. 219–220°, $[\alpha]_D^{25} = -13,5^\circ$ ($c = 0,5$; DMSO).

(3*S*,4*R*)-3-Hydroxy-4-methyl-3-phenyl-2-pyrrolidon (**21**). Aus 680 mg (2,23 mmol) **5** wurden nach *AAV 2* und Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Pentan 290 mg (68%) **21** als wasserähnliche weisse Kristalle isoliert. Schmp. 161–2°. $[\alpha]_D^{25} = +97,0^\circ$ ($c = 0,64$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3320 s , 2980 m , 2940 m , 2910 m , 1700 s , 1490 m , 1480 m , 1450 m , 1390 m , 970 s , 700 s . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,50–7,30 (m , C_6H_5); 6,50 (br. s , NH); 3,50–2,95 (*AB* von *ABX*, $J_{AB} = 9$, $J_{AX} = J_{BX} = 6$, 2 $\text{H-C}(5)$); 3,25 (s , OH); 2,50 (*sext.*, $J = 6$, $\text{H-C}(4)$); 1,10 (d , $J = 6$, $\text{CH}_3\text{-C}(4)$). MS: 191 (26, M^+), 163 (55), 134 (63), 133 (46), 105 (100), 77 (57), 30 (25). Anal. ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,23): C 69,09, H 6,85, N 7,32; gef.: C 68,75, H 6,66, N 7,07.

(3*S*,4*S*)-4-Ethyl-3-hydroxy-3-methyl-2-pyrrolidon (**22**). Aus 2,10 g (8,1 mmol) **7** wurden nach *AAV 2* und Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Pentan 0,84 g (72%) reines **22** als weisses Pulver isoliert. Schmp. 125–125,6°. $[\alpha]_D^{25} = -12,9^\circ$ ($c = 1,215$, CHCl_3). IR (CHCl_3): 3440 m , 3250 m , 2960 m , 2930 m , 2880 m , 1650 s , 1380 m , 1170 m . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,40 (br. s , NH); 3,50–2,95 (m , 2 $\text{H-C}(5)$, OH); 2,10–1,50 (m , CH_3CH_2 , $\text{H-C}(4)$); 1,36 (s , $\text{CH}_3\text{-C}(3)$); 0,93 (t , $J = 6$, CH_3CH_2). MS: 143 (6, M^+), 115 (41), 86 (55), 71 (86), 43 (66), 41 (25), 30 (100). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (143,18): C 58,72, H 9,15, N 9,78; gef.: C 58,63, H 9,11, N 9,57.

(3*S*,4*S*)-4-Ethyl-3-methylpyrrolidin-3-ol (**23**). In einem 100 ml Zweihalskolben (Ar) wurden 570 mg (12 mmol) 80% LiAlH_4 in 50 ml trockenem THF bei 0° suspendiert. Unter starkem Rühren wurde während 15 min eine Lsg. von 849 mg **22** in 30 ml THF zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde die Reaktion durch Zugabe von 1,5 ml H_2O , 1,5 ml 15% NaOH und schliesslich mit 3 ml H_2O gestoppt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und 2mal mit je 50 ml CH_2Cl_2 ausgekocht und mehrmals mit CH_2Cl_2 gewaschen. Trocknen (MgSO_4) und Entfernung des Lsgm. i. RV. ergab 628 mg (82%) **23** als weisses Pulver, das beim Stehenlassen sofort gelb wurde und deshalb als Oxalat charakterisiert wurde. Pyrrolidin **23** (602 mg, 4,66 mmol) wurde in 30 ml heissem AcOEt gelöst und mit einer Lsg. von 402 mg (4,66 mmol) Oxalsäure

in 10 ml Et₂O versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und 2mal aus EtOH umkristallisiert: 477 mg (47%) **23**·C₂H₂O₄ als weisse Kristalle. **23**: ¹H-NMR (CDCl₃): 4,00 (s, OH, NH); 3,50–2,50 (m, 2 H–C(2), 2 H–C(5)); 1,85–1,30 (m, H–C(4), CH₂CH₂); 1,35 (s, CH₃–C(3)); 0,98 (t, J = 6, CH₃CH₂). **23**·C₂H₂O₄: Schmp.: 136–137°. [α]_D²⁵ = +13,6° (c = 0,855, CH₃OH). IR (KBr): 3390m, 2960s, 2460w, 1720m, 1700m, 1630m (br.), 1400m, 1110m, 905m, 720m. ¹H-NMR (CD₃OD): 4,90 (s, 4 H, XH); 3,90–3,00 (m, 2 H–C(2), 2 H–C(5)); 2,25–2,05 (m, H–C(4), CH₂CH₂); 1,55 (s, CH₃–C(3)); 1,05 (t, J = 7, CH₃CH₂). MS: 129 (5), 71 (4), 43 (100), 30 (31), 18 (3). Anal. ber. für C₉H₁₇NO₅ (219,24): C 49,31, H 7,82, N 6,39; gef.: C 49,36, H 7,78, N 6,20.

(2*R*,5*S*,2'*S*)-5-(1'-Aminopropan-2'-yl)-2-(tert-butyl)-5-methyl-1,3-dioxolan-4-on-hydrochlorid (**24**). Aus 1,72 g (7 mmol) **3b** und 0,8 g Pd/C wurden nach AAV 3 1,67 g (95%) rohes **24** als leicht graues Pulver erhalten. ¹H-NMR (D₂O): 5,53 (s, H–C(2)); 3,50–2,90 (m, 2 H–C(1')); 2,50 (sext. J = 6, H–C(2')); 1,50 (s, CH₃–C(5)); 1,13 (d, J = 6, 3 H–C(3')); 0,98 (s, t-Bu).

(2*S*,3*S*)-4-Amino-2,3-dimethyl-2-hydroxy-buttersäure-hydrochlorid (**25**). In einem 50 ml Rundkolben wurden 1,60 g (6,35 mmol) rohes **24** in 30 ml 2*N* HCl während 21 h bei 80° gerührt. Die Lsg. wurde mit 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert und das H₂O i. RV. abgezogen. Nach Trocknen i. HV. (20 h/60°) und Kristallisation aus EtOH/Et₂O wurden 450 mg (38,6%) **25** als weisse, hygroscopische Kristalle gewonnen. Zweimalige Umkristallisation aus EtOH/Et₂O lieferte eine analysenreine Probe. Schmp. 196° (Zers.). [α]_D²⁵ = –3,56° (c = 0,87, H₂O). IR (KBr): 3360s, 3060s (br.), 1730s, 1620w, 1590m, 1510m, 1470w, 1375m, 1210m, 1165s, 1120m, 1100m, 1030w, 990w, 940w, 830m, 745m. ¹H-NMR (CD₃OD): 3,09–2,86 (AB von ABX, J_{AB} = 13, J_{AX} = 4,6, J_{BX} = 6,8, 2H–C(4)); 2,29–2,20 (m, H–C(3)); 1,40 (s, CH₃–C(2)); 1,11 (d, J = 7, CH₃–C(3)). MS: 129 (5, M⁺–54), 114 (2), 102 (10), 101 (47), 86 (14), 73 (24), 71 (54), 69 (14), 58 (17), 57 (12), 43 (73), 38 (21), 36 (65), 30 (100), 18 (23). Anal. ber. für C₆H₁₄ClNO₃ (183,64): C 39,24, H 7,68, N 7,63; gef.: C 38,97, H 7,57, N 7,54.

(2*R*,2'*R*,4'*S*)-2-[2'-(tert-Butyl)-4'-methyl-5'-oxo-1',3'-dioxolan-4'-yl]propionsäure (**26**). Zu einer Lsg. von 3,45 g (50 mmol) NaNO₂ in 20 ml DMSO wurden bei 0° unter Ar 2,45 g (10 mmol) **3b** und 2,27 ml (20 mmol) BuNO₂ gegeben und es wurde 16 h bei RT. unter Lichtausschluss gerührt. Nach Eingiessen in 6 ml H₂O und 15 ml ges. NaHCO₃-Lsg. wurde die Lsg. mit 2 × 15 ml Et₂O extrahiert. Die Säure **26** wurde durch Ansäuern mit 10% HCl freigesetzt und in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die org. Phase wurde 2mal mit 0,1*N* HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abziehen des Lsgm. wurden 2,15 g (93,4%) rohes **26** als leicht gelbliches Öl erhalten, das ohne zusätzliche Reinigungen weiterverwendet wurde. ¹H-NMR (CDCl₃): 10,18 (br. s, COOH); 5,25 (s, H–C(2')); 2,95 (q, J = 6,5, H–C(2)); 1,45 (s, CH₃–C(4')); 1,33 (d, J = 6,5, 3 H–C(3)); 0,93 (s, t-Bu).

(2'*R*,4'*S*)-2-[2'-(tert-Butyl)-4'-methyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]jessigsäure (**27**). In Analogie zur Herstellung von **26** wurde **27** in 70% Rohausbeute aus **9** synthetisiert. IR (CDCl₃): 3000m (br.), 2975m, 1790s, 1715s, 1480m, 1400m, 1300m, 1180s, 990m. ¹H-NMR (CDCl₃): 9,10 (br. s, COOH); 5,32 (s, H–C(2')); 2,90 (AB, J_{AB} = 16, 2 H–C(2)); 1,50 (s, CH₃–C(4')); 1,00 (s, t-Bu).

(2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-2,3-dimethylbernsteinsäure (**28**). Bei 80° wurde **26** (1,38 g, 6 mmol) in 40 ml 2*N* HCl 19 h gerührt. Das H₂O wurde i. RV. und dann i. HV. bei 60°/0,2 Torr abdestilliert. Nach Trocknen i. HV. über P₂O₅ kristallisierten langsam 790 mg (81%) **28** als farblose Kristalle. Nach Umkristallisation aus AcOEt/Petrolether erhielt man 705 mg (72%) reines **28**. Schmp. 96–97° ([27a]: 100°; [27c]: 97–99°). [α]_D²⁵ = +14,1° (c = 2,22, H₂O) ([27a]: für das Enantiomer, [α]_D²⁵ = –3,6° (c = 2,206, H₂O); [27c]: [α]_D²⁵ = +14,8° (c = 2,5, H₂O)). ¹H-NMR (CDCl₃): 4,92 (br. s, 2 COOH, OH); 2,93 (q, J = 7,5, H–C(3)); 1,34 (s, CH₃–C(2)); 1,23 (d, J = 7,5, CH₃–C(3)). ¹³C-NMR (D₂O, interner Standard CH₃CN): 179,99; 178,44; 76,00; 46,98; 23,85; 10,92.

(+)-(S)-Citramalsäure (= (+)-(S)-2-Hydroxy-2-methylbernsteinsäure; **29**). Saure Hydrolyse von **27** (vgl. Herstellung von **28**) lieferte **29** als Harz (80%). Mehrere Versuche, **29** kristallin zu erhalten, misslangen. [α]_D²⁵ = +20,1° (c = 2,5, H₂O) ([28]: [α]_D²⁵ = +23,6° (c = 3,0, H₂O)).

(4*S*,5*S*)-2-Amino-2-(2'-aminoethyl)-3-hydroxybuttersäure-methylester-dihydrochlorid (**30**). Ein Gemisch von 1,9 g (ca. 6,3 mmol) rohem **31**, 15 ml konz. HCl und 15 ml MeOH wurde 17 h bei 100° gerührt. Die Lsg. wurde mit 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert und das H₂O i. RV. abgezogen. Das so erhaltene bräunliche Öl kristallisierte nach langem Trocknen i. HV. Umkristallisation der stark hygroscopischen Kristalle aus EtOH/Et₂O lieferte 500 mg (32%) **30**. Dreimalige Umkristallisation aus EtOH/Et₂O ergab analysenreine weisse Kristalle. Schmp. 192–200° (Zers.). [α]_D²⁵ = –1,36° (c = 0,66, H₂O). IR (KBr): 3000s (br.), 1975w (br.), 1745s, 1590m, 1500s, 1450m, 1270m, 1210w, 1165m, 1110m, 1020w, 950w. ¹H-NMR (CD₃OD): 4,15 (q, J = 6, H–C(3)); 3,35–2,98 (m, 2 H–C(2')); 2,43–2,37 (m, 2 H–C(1')); 1,24 (d, J = 6, 3 H–C(4)). MS: 201 (0,4), 158 (1), 157 (3), 131 (10), 115 (14), 102 (62), 100 (46), 99 (38), 88 (13), 56 (22), 42 (34), 36 (100), 30 (70), 28 (13), 19 (7). Anal. ber. für C₇H₁₈Cl₂N₂O₃ (249,14): C 33,75, H 7,28, N 11,24; gef.: C 33,61, H 7,23, N 11,10.

(4*S*,5*S*)-4-(2'-Aminoethyl)-4,5-dihydro-5-methyl-2-phenyloxazol-4-carbonsäure-methylester-hydrochlorid (**31**). Aus 3,5 g (12 mmol) **17b** und 1,3 g Pd/C wurden nach AAV 3 3,42 g (96%) rohes **31** als gelbliches Öl isoliert.

¹H-NMR (D₂O): 8,05–7,35 (m, C₆H₅); 5,55 (q, J = 6, H–C(5)); 4,70 (s, NH₂·HCl); 3,90 (s, COOCH₃); 3,50–2,80 (m, 2 H–C(2')); 2,60–2,30 (m, 2 H–C(1')); 1,40 (d, J = 6, CH₃–C(5)).

(4*S*,5*S*)-2-Amino-2-(2'-aminoethyl)-3-hydroxybuttersäure-dihydrochlorid (32). In einem 50 ml Rundkolben wurden 1,5 g (5 mmol) rohes **31** und 25 ml konz. HCl 17 h bei 110° gerührt. Aufarbeitung wie für **30** führte zu 0,7 g (60%) **32** als leicht gelbe, hygroskopische Kristalle. Dreimalige Umkristallisation aus MeOH/H₂O/Et₂O ergab analysenreines 32·H₂O. Schmp. 198–209° (Zers). [α]_D²⁵ = +1,63° (c = 0,735, H₂O). IR (KBr): 3000s (br.), 1950w (br.), 1730s, 1620w, 1600m, 1570m, 1510s, 1465m, 1410w, 1290m, 1260w, 1220w, 1165m, 1110m, 960w, 950w, 920w, 655m. ¹H-NMR (D₂O): 4,18 (q, J = 6,5, H–C(3)); 3,28–3,02 (m, 2 H–C(2')); 2,38–2,23 (m, 2 H–C(1')); 1,24 (d, J = 6,5, 3 H–C(4)). MS: 228 (0,3), 223 (0,3), 205 (0,3), 149 (7), 130 (5), 57 (15), 55 (11), 43 (14), 38 (44), 36 (100), 19 (95), 18 (88). Anal. ber. für C₆H₁₆Cl₂N₂O₃·H₂O (253,21): C 28,47, H 7,16, N 11,06; gef.: C 28,52, H 6,77, N 10,96.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. Züger, Th. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2005.
- [2] a) D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, Th. Weller, *Chimia* **1979**, *33*, 1; b) D. Seebach, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259.
- [3] D. Seebach, G. Calderari, P. Knochel, *Tetrahedron* **1985**, im Druck.
- [4] a) E. W. Colvin, D. Seebach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 689; b) F. Lehr, J. Gonnermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2258; c) D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, Th. Weller, E. W. Colvin, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 422; d) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101; e) D. Seebach, M. Eyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601.
- [5] D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, J. Gonnermann, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1161; R. Henning, F. Lehr, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2213.
- [6] U. Brändli, M. Eyer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, im Druck.
- [7] a) P. A. Bartlett, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3; b) D. Kruger, A. E. Sopchik, C. A. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 778.
- [8] a) M. E. Kuehne, L. Foley, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4280; b) A. Risaliti, M. Forchiassin, E. Valentin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6331; c) A. Risaliti, M. Forchiassin, E. Valentin, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1889; d) E. Valentin, G. Pitacco, F. P. Colonna, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2837; e) F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco, A. Risaliti, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3011; f) E. Valentin, G. Pitacco, F. P. Colonna, A. Risaliti, *ibid.* **1974**, *30*, 2741; g) M. Calligaris, G. Manzini, G. Pitacco, E. Valentin, *ibid.* **1975**, *31*, 1501; h) D. Seebach, J. Golinsky, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413; i) D. Seebach, A. K. Beck, J. Golinsky, J. N. Hay, Th. Laube, *ibid.* **1985**, *68*, 162.
- [9] R. Häner, Th. Laube, D. Seebach, *Chimia* **1984**, *38*, 255.
- [10] D. Seebach, M. Brook, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 319.
- [11] a) K. Igarashi, J. Oda, Y. Inoye, M. Ohno, *Agric. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 811; b) F. Matloubi, G. Solladié, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2141.
- [12] D. Seebach, E. Hungerbühler, in 'Modern Synthetic Methods', Ed. R. Scheffold, Salle + Sauerländer, Aarau 1980, Vol. 2, S. 91ff.
- [13] a) S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1637; b) F. Leyendecker, F. Jesser, D. Laucher, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3513; c) K. Tomioka, K. Koga in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, Inc. New York, 1984, Vol. 2, S. 201ff.; d) G. H. Posner, *ibid.* S. 243ff.
- [14] S. J., Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 2250, 3086.
- [15] D. Seebach, G. Calderari, W. Meyer, A. Merritt, L. Odermann, *Chimia* **1985**, *39*, 183.
- [16] D. A. Evans in [13c], 984, Vol. 3, S. 2ff.
- [17] a) R. Naef, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1113; b) G. Fräter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 4221; c) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704; d) R. Naef, D. Seebach, *Liebigs. Ann. Chem.* **1983**, 1930; e) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1313; f) D. Seebach, M. Coquo, *Chimia* **1985**, *34*, 20.
- [18] a) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390; b) D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 3311; c) D. Seebach, Th. Weber, *ibid.* **1983**, 3315; d) D. Seebach, Th. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650; e) D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2545; f) R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 135; g) D. Seebach, R. Naef, J. D. Aebi, Th. Weber, *ibid.* **1985**, *68*, 144; h) Th. Weber, D. Seebach, *ibid.* **1985**, *68*, 155.

- [19] Übersicht: D. Seebach, in 'The Robert A. Welch Foundation Conferences on Chemical Research. XXVII. Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry', Houston, Texas, Nov. 7–9, 1983, published in the proceedings of the above Conference, Welch Foundation, Houston, 1984.
- [20] S. Thaisrivongs, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7407.
- [21] R. Naef, Dissertation No. 7442, ETH-Zürich, 1983.
- [22] C. Grundmann, W. Ruske, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 939.
- [23] N. Kornblum, P. A. Wade, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1418.
- [24] J. U. Nef, *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263. Übersicht: W. E. Noland, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.
- [25] Übersichten: C. H. Letendre, K. Nagaiah, G. Gusoff, in 'Biochemistry of Brain', Ed. S. Kumar, Pergamon Press, Oxford, 1980, S. 343; R. Tapiu, in 'Handbook of Psychopharmacology', Eds. L. L. Iversen, S. D. Iversen und S. H. Snyder, Plenum Press, New York, 1975, Vol. 4, S. 1.
- [26] a) G. V. Kovalev, in 'Advances in Pharmacological Research', Ed. E. S. Vizi, Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. II, S. 463; b) T. A. Alston, D. J. T. Porter, H. J. Bright, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 418.
- [27] a) R. B. Bradbury, *Aust. J. Chem.* **1956**, *9*, 521; b) S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5253; c) J. D. Aebi, Diplomarbeit ETH-Zürich, 1981.
- [28] H. A. Barker, H. H. Blair, *Biochem. Prep.* **1962**, *9*, 21; P. A. Stadler, A. J. Frey, A. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2300.
- [29] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696.
- [30] M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7162; K. N. Houk, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 277.
- [31] C. H. Heathcock, M. C. Pirruny, S. D. Young, J. P. Hagen, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H. P. Märki, S. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8161.
- [32] D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* **1983**, *37*, 449.
- [33] D. Ranganathan, C. Brushan Rao, S. Ranganathan, A. K. Mehrotra, R. Iyengar, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1185.
- [34] N. Kornblum, H. E. Ungnade, *Org. Synth. Coll. Vol. 4*, 724 (1963).
- [35] J. Ville, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1407.
- [36] D. Seebach, H. F. Leitz, V. Ehrig, *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1924.
- [37] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.