180. Enantiomerenreine Pyrrolidin-Derivate aus *trans*-4-Hydroxy-L-prolin durch elektrochemische oxidative Decarboxylierung und Titantetrachlorid-vermittelte Umsetzung mit Nukleophilen

von **Philippe Renaud**[1]) und **Dieter Seebach***

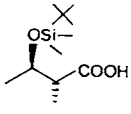
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(11.VIII.86)

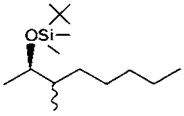
Enantiomerically Pure Pyrrolidine Derivatives from *trans*-4-Hydroxy-L-proline by Electrochemical Oxidative Decarboxylation and Titanium-Tetrachloride-Mediated Reaction with Nucleophiles

Preparative electrolysis of *N*-methoxycarbonyl-*O*-[(*t*-butyl)dimethylsilyl]hydroxyproline **4** in MeOH leads to substitution of the COOH by a MeO group (oxidative decarboxylation). The mixture **5** of the two diastereoisomers (*ca.* 1:1) thus obtained was reacted in CH_2Cl_2 with nucleophilic silylated compounds (such as allylsilane, silyl cyanide and 1-phenyl-1-silyloxyethane) or with trimethyl phosphite in the presence of $TiCl_4$ to give 2-allyl-, 2-cyano-, 2-(2-oxo-2-phenylethyl)- and 2-phosphono-substituted hydroxypyrrolidines, respectively, with high diastereoselectivities ($\geq$ 90%, products **6**–**12**). The configuration of two of the products (**6**/**7** and **8**/**9**) was shown to be *cis*.

Einleitung. – Auch einfach durchführbare Elektrolyseschritte ('Batterie, Becherglas und Pt-Blech') sind, für uns unverständlich und zu Unrecht, bisher nicht Standardreaktionen im Syntheselabor. Im Rahmen unserer Untersuchungen über ergiebige Zugänge zu enantiomerenreinen Produkten aus wohlfeilen Vorläufern, wie sie uns z. B. die Natur liefert ('pool of chiral building blocks'), haben wir vor drei Jahren begonnen, nach nützlichen elektrolytischen Umwandlungen zu suchen. Wir wandten uns zunächst der einfachen anodischen Oxidation von Carboxylaten zu. Diese elektrochemische Oxidation von Carbonsäuren ist, falls sie über relativ stabile radikalische Zwischenstufen verläuft, eine Methode zur C,C-Verknüpfung (*Kolbe*-Elektrolyse [1]). Wir haben bereits über die Herstellung chiraler Synthesebausteine mit Hilfe dieser Reaktion berichtet [2]. Während der Elektrolyse von Carbonsäuren mit einem stereogenen Zentrum in α-Stellung findet vollständige Racemisierung statt [3]; auch in Gegenwart eines zweiten Chiralitätszentrums ist die Kopplungsreaktion nicht stereoselektiv. So lieferte z. B. die gekreuzte Kopplung von (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methylbuttersäure (**1**) mit Capronsäure ein (1:1)-Gemisch des *l*- und des *u*-konfigurierten (2*R*)-3-Methyl-2-octanol-Derivates **2**.



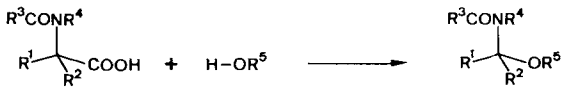
1



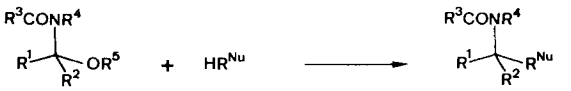
2

[1]) Teil der geplanten Doktorarbeit von *Ph. R.*, ETH Zürich, 1986.

Bei α-heterosubstituierten Carbonsäuren tritt statt der Kopplung oxidative Decarboxylierung ein (*Hofer-Moest*-Reaktion [4]). An der NH_2-Gruppe geeignet geschützte Aminosäuren werden auf diese Weise in N,O-Acetale umgewandelt, *(Gl. 1)* [5]. Die Kombination dieser Reaktion mit der Amidoalkylierung *(Gl. 2)* [6] stellt eine zweistufige



(1)

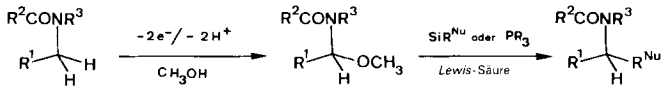


(2)

Umwandlung der (C–COOH)-Bindung in andere (C–C)-Bindungen dar. Auch Phosphonsäuren können analog hergestellt werden, wobei der zweite Schritt eine Art *Michaelis-Arbuzov*-Reaktion ist. Im Gegensatz zur *Kolbe*-Elektrolyse ist das Resultat dieser Reaktionsfolgen, wie wir fanden, häufig eine stereoselektive Substitution der COOH-Gruppe[2]). Wir beschreiben hier die Herstellung einiger 2-substituierter 4-Hydroxypyrrolidin-Derivate[3]) aus Hydroxyprolin[4])[5]).

Resultate und Diskussion. – Die (2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-2-pyrrolidin-2-carbonsäure (= *trans*-4-Hydroxy-L-prolin; **3**; natürliche Konfiguration) wurde an der OH-Gruppe durch Silylierung und am N-Atom durch die COOMe-Gruppe geschützt. Die anodische Oxidation der erhaltenen Säure **4** in MeOH (*ca.* 0.5M) lieferte in über 90% Ausbeute das 2-Methoxypyrrolidin-Derivat **5** als ein (6:4)-Diastereoisomerengemisch[6]). Die Elektrolyse wurde galvanostatisch in einer ungeteilten Zelle durchgeführt. Substratmengen von *ca.* 15 g (50 mmol) **4** wurden in den verfügbaren Gefässen von maximal 150 ml über Nacht elektrolysiert. Auf die Trennung der beiden Diastereoisomeren **5** (leicht durch Chromatographie möglich) konnte für die weiteren Umsetzungen verzichtet werden.

Für die Umsetzungen des Methoxy-Derivates **5** mit Nukleophilen kamen uns die umfangreichen Erfahrungen zugute, die vor allem in der Arbeitsgruppe von *Shono* gesammelt wurden [11a] [11b]. Diese Gruppe studierte vor allem die in *Gl. 3* formulierte



(3)

---

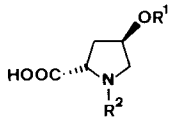
[2]) Für einen Übersichtsartikel über stereoselektive Substitutionen am Acetal-Zentrum, s. [7].

[3]) Eine andersartige enantioselektive Synthese von 2-substituierten Pyrrolidin-Derivaten wurde vor kurzem von *Meyers et al.* veröffentlicht [8].

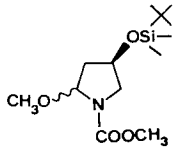
[4]) Über den stereoselektiven Ersatz der COOH-Gruppe von Threonin, von Serin und von Dipeptiden unter Bildung neuer (C–C)-Bindungen berichten wir getrennt, s. [9]. Auch im Falle von Serin, einer Aminosäure mit nur einem stereogenen Zentrum, erfolgt die Alkylierung – mit Selbstreproduktion des stereogenen Zentrums – unter Bildung von enantiomerenreinen Produkten.

[5]) Die elektrochemische Decarboxylierung von Hydroxyprolin wurde von uns schon früher für eine Synthese von (*R*)-GABOB (= (*R*)-4-Amino-3-hydroxybuttersäure) und von (*R*)-Carnitin (= (*R*)-3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)butyrat) ausgenützt [10].

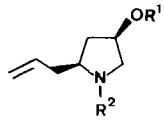
[6]) Die Konfiguration der gebildeten Diastereoisomeren wurde nicht bestimmt.



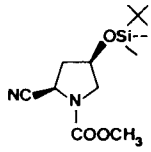
3 $R^1 = R^2 = H$
4 $R^1 = (t\text{-Bu})Me_2Si$, $R^2 = COOCH_3$



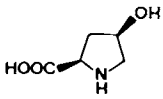
5



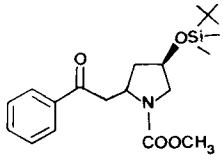
6 $R^1 = (t\text{-Bu})Me_2Si$, $R^2 = COOCH_3$
7 $R^1 = R^2 = H$



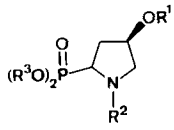
8



9



10



11 $R^1 = (t\text{-Bu})Me_2Si$, $R^2 = COOCH_3$, $R^3 = CH_3$
12 $R^1 = R^2 = R^3 = H$

Reaktionssequenz von elektrochemischer Methoxylierung in α-Stellung zum Amid-N-Atom und nukleophiler Substitution, allerdings ohne Berücksichtigung möglicher stereoselektiver Varianten[7]).

Die Behandlung des N,O-Acetal-Derivates **5** (Rohprodukt nach der Elektrolyse) mit (Allyl)trimethylsilan in Gegenwart von 1 Äquiv. $TiCl_4$ ergab das 2-Allyl-4-silyloxypyrrolidin **6** (75% Ausbeute, > 97% ds)[8]). Hydrolyse von **6** lieferte den Aminoalkohol **7**, dessen *cis*-Konfiguration durch NOE-Messungen bestimmt wurde.

Die $TiCl_4$-induzierte Reaktion von **5** mit anderen Nukleophilen wie Trimethylsilyl-cyanid, 1-Phenyl-1-(trimethylsilyloxy)ethylen (Silyl-enolether von Acetophenon) und Trimethyl-phosphit ergab **8** (70% Ausbeute, > 97% ds), **10** (60% Ausbeute, *ca.* 90% ds)[9]) bzw. **11** (80% Ausbeute, 96% ds)[10]). Diastereoisomerenreine Produkte konnten durch Chromatographie (bei **10**) oder durch Umkristallisation (bei **11**) leicht erhalten werden. Die Konfiguration des Nitriles **8** ist durch Hydrolyse zum Epimeren der eingesetzten Pyrrolidincarbonsäure (d.h. zu *cis*-4-Hydroxy-L-prolin; **9**) belegt. Die Konfiguration des Ketons **10** und der Phosphonsäure-Derivate **11** und **12** wurde nicht bewiesen. Wir nehmen an, dass wie beim Allyl- und Cyan-Derivat die *cis*-Konfiguration vorliegt.

Die Herstellung von enantiomerenreinen Phosphoanaloga von α-Aminosäuren[11]) hat in der letzten Zeit aufgrund interessanter biologischer Aktivitäten von Phosphonopeptiden [15] [18] an Bedeutung gewonnen.

---

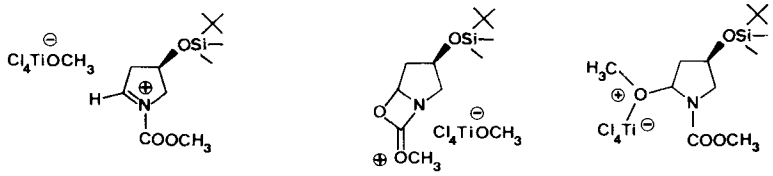
[7]) Während der Abfassung dieses Manuskripts erschien eine Arbeit der *Shono*-Gruppe über die diastereoselektive EPC-Synthese von Piperidin- und Pyrrolidin-Alkaloiden [12]. Auf unabhängige Untersuchungen von *Thaning* und *Wistrand* über elektrolytische Umwandlungen von Hydroxyprolin wurden wir durch parallele Poster-Präsentation der Ergebnisse aus Lund und unserer eigenen Resultate auf der *Sixth EUCHEM Conference on Electrochemistry* (Bürgenstock 1986) aufmerksam. Dies führte zu der jetzt erfolgten gemeinsamen Veröffentlichung, s. [13b].

[8]) Diastereoselektive Amidoalkylierungen sind schon veröffentlicht [9] [13].

[9]) Für eine andersartige diastereoselektive *Mannich*-Reaktion, s. [14].

[10]) Eine diastereoselektive *Arbusov*-Reaktion ausgehend von (3*S*,4*S*)-4-Acetoxy-3-phthalimidoazetidin-2-on und Trimethyl-phosphit wurde von *Campbell* [15] beschrieben.

[11]) Racematspaltung [16] und enantioselektive Synthese [17] wurden für die Herstellung von enantiomerenreinen α-Aminophosphonsäuren angewandt.



13a **13b** **13c**

Die Tatsache, dass bei der Umsetzung des *ca.* (1:1)-Diastereoisomerengemisches des durch Elektrolyse erhaltenen N,O-Acetals mit nukleophilen Reagenzien Produkte hoher Diastereoisomerenreinheit entstehen, beweist, dass ein gemeinsames Zwischenprodukt auftritt. Ob es sich dabei z.B. um eines der beiden Salze **13a**/**13b** oder um einen *Lewis*-Säure-Base-Komplex **13c** handelt, und warum die Bildung von einem der beiden *cis*/*trans*-isomeren Produkte so stark bevorzugt ist – in den bewiesenen Fällen des *cis*-Derivates – lässt sich unseres Erachtens zurzeit nicht entscheiden. Weitere Versuche zur Klärung dieser Frage sind im Gange.

Wir danken der Firma *Sandoz AG* (Basel) für finanzielle Unterstützung und der *Degussa Aktiengesellschaft* (Hanau) für die Überlassung von *trans*-Hydroxy-L-prolin. Unser Dank geht auch an Frl. *B. Brandenberg* und Herrn *F. Fehr* (NMR-Spektren) sowie an Herrn *D. Manser* (Elementaranalyse) und Frau *I. Golgowski* (Massenspektren). Ausserdem danken wir Herrn *R.H. Weber, J. Hunziker* und *D. Schönenberger* für die Durchführung einiger Vorversuche.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Lsgm. und Reagenzien: *Fluka (puriss.)*. Zur Elektrolyse wurde ein Potentiostat/Galvanostat *Amel Model 552* gekoppelt mit einem Coulometer *Hengstler 794.4* verwendet. Die Oxidationen wurden in einer ungeteilten Zelle (50–150 ml) mit Kühlmantel galvanostatisch durchgeführt. Als Anode wurde eine rotierende Pt-Scheibe (1–3 cm^2) benützt und als Kathode ein Pt-Gitter. Die rotierende Elektrode (2000 n/min) sorgt für eine genügende Durchmischung[12]). DC: DC-Fertigplatten, *Kieselgel 60F$_{254}$*; Entwicklung beim Besprühen mit einer Lsg. von Phosphormolybdänsäure (25 g), $Ce(SO_4)_2 \cdot 4H_2O$ (10 g), konz. H_2SO_4 (60 ml) in H_2O (940 ml) und anschliessend durch Erhitzen sichtbar gemacht. 'Flash'-Chromatographie: *Kieselgel 60* (Korngrösse 0,040–0,063 mm) nach [19]. Destillation: Kugelrohrofen *Büchi-GKR-50*, Angabe der Temp. des Luftbades. Schmp. (unkorrigiert): *Büchi 510, Tottoli*-Apparatur (Temp. < 200°) und Schmp.-Bestimmungsapparatur nach *Culatti* (Temp. > 200°). Spezifische Drehung: *Perkin-Elmer-241-Polarimeter*. IR: *Perkin-Elmer 283* (KBr) und *297* (Film). ^{1}H-NMR: *Varian EM-390* (90 MHz) und *Varian VXR-300* (300 MHz), δ [ppm] bezogen auf TMS (= 0 ppm) in $CDCl_3$ und auf HDO (= 4,70 ppm) in D_2O, Kopplungskonstante J [Hz]. ^{13}C-NMR: *Varian CFT-20* (20 MHz); Breitband-Spektren sind angegeben, δ [ppm] bezogen auf CH_3CN (CH_3-Peak = 1,6 ppm). ^{31}P-NMR: *Varian VXR-300* (121 MHz), δ [ppm] bezogen auf Triphenyl-phosphat (= 0 ppm) als äussere Referenz. MS: *Hitachi-Perkin-Elmer RMU-6M*, Intensität [%] in Klammern.

1. Radikalische Kopplung. – *(2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methylbuttersäure* (**1**). Zu einer Lösung von (2*R*,3*R*)-2-Methyl-3-hydroxybuttersäure-methylester[13]) (7,1 g, 54 mmol) in DMF (55 ml) wurden (*tert*-Butyl)dimethylsilyl-chlorid (9,7 g, 64 mmol) und Imidazol (4,4 g, 64 mmol) zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf H_2O (100 ml) gegossen und mit Et_2O (5 × 60 ml) extrahiert. Die vereinigten Et_2O-Phasen wurden mit H_2O (2 ×) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingedampft. Destillation des Rückstandes lieferte der (2*R*,3*R*)-3-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methylbuttersäure-methylester (12,5 g, 94%). Sdp. 81–

[12]) Solche Elektrolysen können mit einer viel einfacheren Anordnung ('Batterie, Becherglas, Pt-Blech') ohne grössere Ausbeuteverluste durchgeführt werden, s. z.B. die in [20] beschriebene Vorschrift.

[13]) Nach [21] hergestellt.

83°/Torr. Dieser Ester (11,5 g, 47 mmol) wurde in MeOH (50 ml) gelöst und mit KOH (3,15 g, 56 mmol) in H_2O (6 ml) umgesetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei RT. wurde das MeOH abgezogen. Der Rückstand wurde in H_2O (20 ml) gelöst, mit konz. HCl (*ca.* 5 ml) angesäuert und mit Et_2O (5 × 50 ml) extrahiert. Destillation lieferte **1** (8,7 g, 80%) als klare Flüssigkeit. Sdp. 96–98°/0,1 Torr. $[\alpha]_D^{25} = -12{,}5°$ (*c* = 1, $CHCl_3$). IR (Film): 3000 (br.), 2960, 2930, 1710, 1460, 1255, 1120. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,05 (*s*, $(CH_3)_2Si$); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,10 (*d*, *J* = 7, CH_3–C(2)); 1,15 (*d*, *J* = 7, 3 H–C(4)); 2,45 (*q*, *J* = 7, H–C(2)); 4,03 (*q*, *J* = 7, H–C(3)); 12,10 (br., COOH). MS: 217 (1), 175 (29), 119 (45), 75 (100). Anal. ber. für $C_{11}H_{24}O_3Si$ (232,40): C 56,85, H 10,41; gef.: C 56,66, H 10,28.

l- *und* u-*(2*R*)-2-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-3-methyloctan* (**2**). Eine Mischung von **1** (5,8 g, 25 mmol) und Hexansäure (17,4 g, 150 mmol) in CH_3OH (90 ml) wurde mit 1N $NaOCH_3$ (8,75 ml) teilweise neutralisiert und mit einer Stromdichte von i = 370 mA/cm^2 (1,5 F/mol) bei *ca.* 10° elektrolysiert. Das MeOH und das entstandene Decan wurden eingedampft. 'Flash'-Chromatographie des Rückstands (Hexan/Toluol 9:1) lieferte **2** (2,90 g, 45%) als (1:1)-Diastereoisomerengemisch[14]). Eine Probe wurde für anal. Zwecke destilliert. Sdp. 70–80°/0,08 Torr. IR (Film): 2960, 2920, 2860, 1460, 1380, 1250, 840. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,25–0,35 (*m*, $(CH_3)_2Si$); 0,70–0,90 (*m*, *t*-Bu, CH_3–C(3), 3 H–C(8)); 1,00, 1,05 (*2d*, *J* = 7, 3 H–C(1)); 1,10–1,60 (*m*, H–C(3), 4 CH_2); 3,45–3,85 (*m*, H–C(2)). MS: 253 (0,2, $M^{+\cdot}$ – 1), 243 (2), 201 (54), 159 (42), 115 (9), 75 (100), 73 (40). Anal. ber. für $C_{15}H_{34}Si$ (258,52): C 69,69, H 13,26; gef.: C 69,89, H 13,34.

2. Anodische Oxidation von Hydroxyprolin. – *(2*S*,4*R*)-*N*-Methoxycarbonyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]pyrrolidin-2-carbonsäure* (**4**). Zu einer Lsg. von (2*S*,4*R*)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (26,2 g, 200 mmol) in 2N NaOH (100 ml) wurden Chlorameisensäure-methylester (15,4 ml, 200 mmol) und 4N KOH (50 ml) zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde das Gemisch mit 4N HCl angesäuert und mit AcOEt kontinuierlich extrahiert. Nach Trocknung der org. Phase ($MgSO_4$) und Abdampfen des Lsgm. wurde die (2*S*,4*R*)-*N*-Methoxycarbonyl-4-hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (32,1 g, 85%) isoliert. Die rohe Säure (12,0 g, 63 mmol) wurde in DMF (60 ml) gelöst und mit (*tert*-Butyl)dimethylsilyl-chlorid (13,5 g, 90 mmol) und Imidazol (6,1 g, 90 mmol) umgesetzt. Nach 3 Tagen Rühren bei RT. wurde die Lsg. auf CH_2Cl_2 gegossen (300 ml) und mit 1N HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknung ($MgSO_4$) und Abdampfen des Lsgm. erhielt man **4** (18,4 g, 96%) als farbloses Öl, das langsam kristallisiert. Schmp. 66–68°, $[\alpha]_D^{25} = -62{,}9°$ (*c* = 1,8 $CHCl_3$). IR (KBr): 3100 (br.), 2960, 2940, 1760, 1670, 1470, 1395. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,10 (*s*, $(CH_3)_2Si$); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 2,05–2,45 (*m*, 2 H–C(3)); 3,25–3,85 (*m*, 2 H–C(5)); 3,75 (*s*, CH_3O); 4,35–4,70 (*m*, H–C(2), H–C(4)); 9,80 (br., COOH). MS: 288 (1), 258 (4), 246 (63), 174 (14), 142 (23), 107 (19), 89 (71), 75 (100), 68 (59). Anal. ber. für $C_{13}H_{25}NO_5Si$ (303,43): C 51,46, H 8,30, N 4,62; gef.: C 51,02, H 8,13, N 4,52.

l- *und* u-*(4*R*)-4-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-methoxypyrrolidine-1-carbonsäure-methylester* (**5**). Eine Lsg. von **4** (15,2 g, 50 mmol) und Et_3N (0,7 ml, 5 mmol) in MeOH (150 ml) wurde mit einer Stromdichte von i = 275 mA/cm^2 (3,0 F/mol) elektrolysiert. Eindampfen des CH_3OH und 'flash'-Chromatographie des Rückstands ergaben **5** (12,9 g, 89%) als Flüssigkeit (*ca.* (1:1)-Diastereoisomerengemisch). IR (Film): 2960, 2860, 1720, 1445, 1380, 1255, 1120. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,05 (*s*, $(CH_3)_2Si$); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,70–2,35 (*m*, 2 H–C(3)); 3,20–3,70 (*m*, 2 H–C(5)); 3,75 (*s*, CH_3O); 4,40–4,80 (*m*, H–C(4)); 5,05–5,35 (*m*, H–C(2)). MS: 258 (2), 232 (5), 200 (12), 174 (22), 126 (42), 89 (47), 75 (100), 59 (18). Anal. ber. für $C_{13}H_{27}NO_4Si$ (289,46): C 53,95, H 9,40, N 4,84; gef.: C 54,25, H 9,39, N 4,79.

3. $TiCl_4$-vermittelte nukleophile Substitution. – *Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV).* Zu einer Mischung von **5** (10 mmol) und Nukleophil (15 ml) in CH_2Cl_2 (40 ml) wurde langsam unter Ar eine 2M $TiCl_4$-Lsg. in CH_2Cl_2 (5,5 ml, 11 mmol) getropft. Das gelbe bis rote Gemisch wurde während 10 h auf RT. aufgewärmt und auf $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$ (5 g) in CH_2Cl_2 (50 ml) gegossen. Nach ½ h Rühren wurde $MgSO_4$ zugegeben und 10 min weitergerührt. Filtration und Abdampfen des Lsgm. lieferten das Rohprodukt.

*(4*R*,2*S*)-2-Allyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]pyrrolidin-1-carbonsäure-methylester* (**6**). Nach *AAV* wurde aus **5** (2,90 g, 10 mmol) und (Allyl)trimethylsilan (3 ml, 18,8 mmol) nach 'flash'-Chromatographie (Et_2O/Pentan 1:3) **6** (2,25 g, 75%) als farblose Flüssigkeit erhalten. Das Diastereoisomerenverhältnis konnte nicht aus NMR-Spektren (Peak-Verbreiterung wegen Rotameren) bestimmt werden (Hydrolyse von rohem **6** zu **7** führte zu einem einzigen Diastereoisomer, s. unten). $[\alpha]_D^{25} = +22{,}9°$ (*c* = 1,4, $CHCl_3$). IR: 3100, 2980, 2870, 1710, 1455, 1395. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,10 (*s*, $(CH_3)_2Si$); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 1,70–3,00 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(1')); 3,00–4,10 (*m*, H–C(2), 2 H–C(5)); 3,70 (*s*, CH_3O); 4,20–4,40 (*m*, H–C(4)); 4,90–5,30 (*m*, 2 H–C(3')); 5,50–6,00 (*m*, H–C(2')). MS: 284 (1), 258 (78), 242 (14), 174 (20), 126 (100), 89 (52), 73 (68). Anal. ber. für $C_{15}H_{29}NO_3Si$ (299,49): C 60,16, H 9,76, N 4,68; gef.: C 60,16, H 9,88, N 4,58.

---

[14]) Aus dem ^{1}H-NMR (300 MHz) bestimmt. Die beiden Diastereoisomeren können durch 'flash'-Chromatographie (Hexan) getrennt werden.

*(2R,4R)-4-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-cyanopyrrolidin-1-carbonsäure-methylester* (**8**). Nach *AAV* wurde aus **5** (2,90 g, 10 mmol) und Trimethylsilyl-cyanid (1,90 ml, 15 mmol) nach Destillation **8** (1,68 g, 70%) als Öl erhalten, das langsam kristallisierte (Hydrolyse von **8** führte zu diastereoisomerenreinem **9**, s. unten). Sdp. 130°/0,01 Torr. $[\alpha]_D^{25} = +47{,}4°$ (*c* = 1,6, $CHCl_3$). IR (KBr): 2950, 2860, 2240, 1720, 1690, 1450, 1390, 1100, 1020. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,10 (*s*, $(CH_3)_2Si$); 0,90 (*s*, *t*-Bu); 2,15–2,35 (*m*, 2 H–C(3)); 3,40–3,60 (*m*, 2 H–C(5)); 3,75 (br. *s*, CH_3O); 4,35–4,80 (*m*, H–C(2), H–C(4)). MS: 269 (2), 227 (85), 200 (14), 142 (41), 89 (34), 75 (100). Anal. ber. für $C_{13}H_{24}N_2O_3Si$ (284,43): C 54,90, H 8,51, N 9,85; gef.: C 54,95, H 8,56, N 9,84.

l- *oder* u-*(4R)-4-[(*tert*-Butyl)dimethylsilyloxy]-2-(2'-oxo-2'-phenylethyl)pyrrolidin-1-carbonsäure-methylester* (**10**). Einer Lsg. von **5** (2,90 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (40 ml) wurde bei −78° unter Ar mit einer 2M (in CH_2Cl_2) $TiCl_4$-Lsg. (5,1 ml, 10,2 mmol) umgesetzt. Danach wurde über 30 min 1-Phenyl-1-(trimethylsilyloxy)ethylen (1,24 ml, 10 mmol) zugetropft. Die Lsg. wurde über Nacht auf RT. erwärmt und wie in *AAV* aufgearbeitet. Man erhielt rohes **10** (3,10 g) als gelbes Öl. 'Flash'-Chromatographie (Et_2O/Pentan 1:3 bis 1:1) lieferte zuerst das Diastereoisomer von **10** (*ca.* 150 mg, nicht charakterisiert) gefolgt von **10** (2,07 g, 55%). $[\alpha]_D^{25} = +20{,}5°$ (*c* = 1,2, $CHCl_3$). IR: 2960, 2860, 1700, 1680, 1600, 1580, 1450, 1375. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 90 MHz): 0,00 (*s*, CH_3-Si); 0,05 (*s*, CH_3-Si); 0,85 (*s*, *t*-Bu); 1,80–2,50 (*m*, 2 H–C(3), 2 H–C(1')); 3,20–3,90 (*m*, CH_3O, 2 H–C(5)); 4,25–4,60 (*m*, H–C(2), H–C(4)); 7,30–7,60 (*m*, 3 arom. H); 7,80–8,15 (*m*, 2 arom. H). MS: 346 (1), 320 (30), 200 (14), 195 (100), 105 (59), 75 (91). Anal. ber. für $C_{20}H_{31}NO_4Si$ (377,56): C 63,62, H 8,28, N 3,71; gef.: C 63,42, H 8,40, N 3,75.

l- *oder* u-*(4R)-1-Methoxycarbonyl-4-[(*tert*-butyl)dimethylsilyloxy]pyrrolidin-2-phosphonsäure-dimethylester* (**11**). Nach *AAV* erhielt man aus **5** (2,90 g, 10 mmol) und Trimethyl-phosphit (1,77 ml, 15 mmol) rohes kristallines **11** (3,91 g; Hydrolyse von rohem **11** führte zu **12** (96% ds, s. unten). Umkristallisation aus Et_2O/Pentan lieferte diastereoisomerenreines **11** (2,40 g, 65%) als farblose Kristalle. Schmp. 88–89°. $[\alpha]_D^{25} = +36{,}6°$ (*c* = 1, CH_2Cl_2). IR (KBr): 3960, 1710, 1450, 1380, 1250, 1030. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 0,05 (*s*, CH_3-Si); 0,06 (*s*, CH_3-Si); 0,88 (*s*, *t*-Bu); 2,06–2,22 (*m*, H–C(3)); 2,37–2,52 (*m*, H–C(3)); 3,08 (*dd*, *J* = 8, 11, H–C(5)); 3,71 (*s*, CH_3OCO); 3,77, 3,80 (2*d*, *J*(H, P) = 2, $(CH_3O)_2PO$); 3,85–4,00 (*m*, H–C(5)); 4,21–4,29 (*m*, H–C(2), H–C(4)). MS: 352 (1), 310 (44), 258 (20), 185 (78), 126 (100), 73 (44). Anal. ber. für $C_{14}H_{30}NO_6PSi$ (367,46): C 45,76, H 8,23, N 3,81; gef.: C 45,69, H 8,24, N 3,82.

4. Hydrolysen. – *(3R,5S)-5-Allylpyrrolidin-3-ol* (**7**). Eine Lsg. von **6** (626 mg, 2,1 mmol) in 1N wässr. KOH-Lsg. (5 ml) und MeOH (2 ml) wurde 50 h am Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 (5 ×) extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit 1N HCl extrahiert. Nach Abdampfen von H_2O erhielt man das diastereoisomerenreine (nach ^{13}C-NMR) **7**·HCl (305 mg, 88%). Für anal. Zwecke wurde ein Teil aus Et_2O/CH_3OH umkristallisiert. Schmp. 116,5–117,5°. $[\alpha]_D^{25} = -5{,}5°$ (*c* = 1,5, H_2O). IR (KBr): 3350, 2920, 2800, 1640, 1570, 1420, 1070, 930. ^{1}H-NMR (D_2O, 90 MHz): 1,50–1,85 (*m*, H–C(4)); 2,30–2,70 (*m*, H–C(4), 2 H–C(1')); 3,15 (*d*, *J* = 4, 2 H–C(2)); 3,5–3,9 (*m*, H–C(5)); 4,45–4,70 (*m*, H–C(3)); 4,70 (*s*, HDO); 5,05–5,35 (*m*, 2 H–C(3')); 5,50–6,00 (*m*, H–C(2')). ^{13}C-NMR (D_2O): 37,42; 38,02; 53,13; 59,24; 69,65; 119,84; 133,44. MS: 149 (0,3), 86 (100), 68 (44), 58 (11), 41 (24), 36 (29). Anal. ber. für $C_7H_{14}ClNO$ (163,17): C 51,38, H 8,62, N 8,56; gef.: C 51,11, H 8,70, N 8,34.

Um die Konfiguration zu bestimmen, wurde **7**·HCl (200 mg) mit 1N KOH umgesetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknung ($MgSO_4$) und Destillation erhielt man **7** (90 mg) als farblose Flüssigkeit. Sdp. 120°/11 Torr. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 1,32 (*dddd*, *J* = 13,7, 7,5, 3,0, 1,4, H–C(4)); 2,18 (*ddd*, *J* = 13,7, 7,9, 6,6, H–C(4)); 2,28–2,40 (*m*, 2 H–C(1')); 2,79 (*dd*, *J* = 11,7, 4,7, H–C(2)); 2,81 (br., NH, OH); 2,93 (*ddd*, *J* = 11,7, 1,4, 1,4, H–C(2)); 3,02 (*d*, *J* = 7,5, H–C(5)); 4,31 (*m*, H–C(3)); 5,00–5,12 (*m*, 2 H–C(3')); 5,74–5,88 (*m*, H–C(2')). NOE-Messungen: Einstrahlung bei 4,31 (H–C(3)); Intensitätssteigerung der Signale bei 3,02 (H–C(5)), 2,93 (H–C(2)) und 2,18 (H–C(4)). Einstrahlung bei 2,18 (H–C(4)): Intensitätssteigerung der Signale bei 3,02 (H–C(5)) und 4,31 (H–C(3)). Einstrahlung bei 1,32 (H–C(4)): Keine Intensitätssteigerung bei 3,02 und 4,31.

(2R,4R)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (**9**). Eine Lsg. von **8** (1,15 g, 4 mmol) in 6N HCl wurde 17 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und eingedampft. Chromatographie des Hydrolysates an *Dowex 50 W × 8* lieferte diastereoisomerenreines (nach ^{13}C-NMR) **9** (400 mg, 75%). Schmp. 246–247° ([22]: Schmp. 248°). $[\alpha]_D^{25} = +59{,}6°$ (*c* = 2,1, H_2O) ([23]: $[\alpha]_D^{25} = +59{,}2°$ (*c* = 2, H_2O)). ^{13}C-NMR (D_2O) des rohen Hydrochlorids: 37,23; 53,93; 58,75; 69,36; 172,29.

l- *oder* u-*(4R)-4-Hydroxypyrrolidin-2-phosphonsäure* (**12**). Eine Lsg. von reinem **11** (1,83 g, 5 mmol) in 6N HCl wurde 18 h unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen und eingedampft. Chromatographie des Hydrolysats an *Dowex 50 W × 8* (Laufsmittel: 1,3N NH_3) lieferte diastereoisomerenreines (nach ^{31}P-NMR) **12** (0,74 g, 80%) als Monoammonium-Salz. Für anal. Zwecke wurde ein Teil des Produktes aus H_2O/C_2H_5OH umkristallisiert. Schmp. 255–256° (Zers.). $[\alpha]_D^{25} = +9{,}1°$ (*c* = 1,3, H_2O). IR: 2760 (br.), 1660, 1470, 1200, 1100, 990. ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz): 2,09 (*m*, H–C(3)); 2,47 (*m*, H–C(3)); 3,32 (*A* von *ABX*, J_{AB} = 12,5, J_{AX} = 3,2, H–C(5)); 3,75 (*B* von *ABX*, J_{AB} = 12,2, J_{BX} = 5,1, H–C(5)); 3,49 (*ddd*, *J* = 9,8, 9,8, 7,1, H–C(2)); 4,52

(*m*, H–C(4)). ^{31}P-NMR (D_2O): 10,88. MS: 167 (0,4), 149 (3), 83 (1), 71 (2), 57 (3), 17 (97), 16 (100). Anal. ber. für $C_4H_{13}N_2O_4P$ (184,13): C 26,09, H 7,12, N 15,21; gef.: C 26,11, H 7,08, N 14,88.

Hydrolyse von rohem **11** lieferte **12** als (96:4)-Diastereoisomerengemisch. ^{31}P-NMR: Hauptdiastereoisomer: 11,18; Nebendiastereoisomer: 11,61.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] H. Kolbe, *Liebigs Ann. Chem.* **1849,** *69,* 257; Übersicht: H. J. Schäfer, *Angew. Chem.* **1981,** *93,* 978; *ibid. Int. Ed.* **1981,** *20,* 911.

[2] D. Seebach, Ph. Renaud, *Helv. Chim. Acta* **1985,** *68,* 2342.

[3] L. Eberson, K. Nyberg, R. Servin, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1976,** *30,* 906.

[4] H. Hofer, M. Moest, *Liebigs Ann. Chem.* **1902,** *323,* 284; Übersicht: S. Torii, in 'Electroorganic Syntheses, Part I: Oxidations', Verlag Chemie, Kodansha, 1985.

[5] R. P. Linstead, B. R. Shephard, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1951,** 2854; T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.* **1979,** *44,* 1552 und dort. zit. Lit.

[6] Übersichten: H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1957,** *69,* 463; H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984,** *85,* 181.

[7] D. Seebach, R. Imwinkelried, Th. Weber, in 'Modern Synthetic Methods 1986', Ed. R. Scheffold, Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York–Tokyo, 1986, S. 125–260.

[8] A. I. Meyers, D. A. Dickman, T. R. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985,** *107,* 7974.

[9] Ph. Renaud, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986,** *98,* 836; *ibid. Int. Ed.* **1986,** *25,* im Druck.

[10] Ph. Renaud, D. Seebach, *Synthesis* **1986,** 424.

[11] a) T. Shono, in 'Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis', Springer Verlag, Berlin–Heidelberg–New York, 1984; b) Übersicht: T. Shono, *Tetrahedron* **1984,** *40,* 811.

[12] T. Shono, Y. Matsumara, K. Tsubata, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **1986,** *51,* 2590.

[13] a) K. Irie, K. Aoe, T. Tanaka, S. Saito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985,** 633; P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986,** *108,* 1103; b) M. Thaning, L.-G. Wistrand, *Helv. Chim. Acta* **1986,** *69,* 1711.

[14] D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984,** *67,* 1593; D. Seebach, M. Schiess, W. B. Schweizer, *Chimia* **1985,** *39,* 272.

[15] M. M. Campbell, N. I. Carruthers, S. J. Mickel, *Tetrahedron* **1982,** *38,* 2513.

[16] E. K. Baylis, C. D. Campbell, J. G. Dingwall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984,** 2845; P. Kafarski, B. Lejczak, J. Szewczyk, *Can. J. Chem.* **1983,** *61,* 2425.

[17] R. Huber, A. Knierzinger, J.-P. Obrecht, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1985,** *68,* 1730 und dort zit. Lit.

[18] J. W. Huber, W. F. Gilmore, L. W. Robertson, *J. Med. Chem.* **1975,** *18,* 106; J. G. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbet, P. S. Ringrose, *Nature (London)* **1978,** *272,* 56; T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, S. Haga, H. Sugi, K. Tanigawa, Y. Suzuki, K. Fukawa, O. Irino, O. Saita, S. Yamabe, *Heterocycles* **1981,** *16,* 1205; R. G. Almquist, W.-R. Chao, C. Jennings-White, *J. Med. Chem.* **1985,** *28,* 1067; G. A. Flynn, E. L. Giroux, *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27,* 1757.

[19] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978,** *43,* 2929.

[20] A. Vogel, in 'Vogel's Practical Organic Chemistry', Rev. B. S. Furniss, A. J. Hannaford, V. Rogers, P. W. G. Smith und A. R. Tatchell, Longman, London, 1978, 4. Aufl., S. 94.

[21] G. Fráter, U. Müller, W. Gunther, *Tetrahedron* **1984,** *40,* 1269; D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985,** *63,* 109.

[22] A. Neuberger, *J. Chem. Soc.* **1945,** 429.

[23] D. S. Robinson, J. Greenstein, *J. Biol. Chem.* **1952,** *195,* 383.