

Ein Zugang zu enantiomerenreinen DAVA-Derivaten, 2. Mitt.⁶⁾

Synthese homochiraler 2-Piperidone aus D-Ribonolacton

Claus Herdeis* und Dagmar Waibel

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 19. Februar 1990

Die katalytische Hydrierung des Azids **8**, dargestellt aus D-Ribonolacton, liefert **9**. Durch Transformation der funktionellen Gruppen erhält man die homochiralen 5-Hydroxy- Δ^3 -piperidin-2-one **20** und **21**. Die angestrebte Hydrolyse von **20** zu **23** gelingt nicht. Behandlung des Benzylenothers **19** mit Bariumhydroxid verläuft unter Isomerisierung der Doppelbindung zu **22**. Hydrolyse von **14** liefert 5-Amino-2R,3R,4R-trihydroxypentansäure **18**.

Approach to Enantiomerically Pure DAVA-Derivatives, II: Synthesis of Homochiral 2-Piperidones from D-Ribonolactone

Catalytic hydrogenation of the azide **8**, prepared from D-ribonolactone, furnishes the 2-piperidone **9**. Modification of the functional groups provides the homochiral 5-hydroxy- Δ^3 -piperidine-2-ones **20** and **21**. Hydrolytic ring cleavage of **20** does not furnish **23**. Treatment of **19** with barium hydroxide affords the benzylenoether **22** with isomerization of the double bond. Hydrolysis of **14** gives 5-amino-2R,3R,4R-trihydroxy-pentanoic acid **18**.

Die Entdeckung der neuromodulatorischen und antiepileptischen Eigenschaften von R(-)-GABOB (**I**) (γ -Amino- β -hydroxybuttersäure)¹⁾ hat die Synthesemethoden zur Darstellung der enantiomerenreinen Verbindung stark gefördert. So erschien 1980 - 1987 eine Reihe grundverschiedener Strategien zur Synthese von **I**²⁾. R(-)-GABOB diente auch als Startmaterial zur Synthese heterocyclischer GABA-Derivate³⁾. Vergleichende Studien zur räumlichen Struktur und Aktivität von R-GABOB und R-Baclofen (**II**) zeigten, daß der GABA-A und GABA-B Rezeptor entgegengesetzte Stereoselektivität besitzt⁴⁾. Außer R-Baclofen ($IC_{50} = 0.78 \mu M$) ist R-GABOB ($IC_{50} = 0.35 \mu M$) diejenige Verbindung mit der höchsten Affinität zum GABA-B Rezeptor^{4,5)}.

Im Gegensatz zu den beiden "klassischen" Substanzen **I** und **II** wurden Rezeptorstudien zu den CH_2 -Homologen der γ -Aminobuttersäure, den DAVA-Derivaten (δ -Amino-valeriansäure), erst in den letzten Jahren bekannt^{4,5)}. Durch eine chiral pool Synthese der beiden optischen Antipoden der 5-Amino-4-hydroxy-pentansäure (4-OH-DAVA) (**III**) konnten wir die Lücke der noch fehlenden Regioisomeren der hydroxysubstituierten DAVA-Verbindungen schließen⁶⁾. *In vitro* Studien zeigten, daß nur R(-)-4-OH-DAVA (**III**) Affinität zum GABA-B Rezeptor besitzt⁷⁾.

Verbindung **III** kann nach Schema 2 in guten Ausbeuten dargestellt werden⁶⁾. Diese Ringerweiterungsreaktion wurde als allgemeines Syntheseprinzip auch von Fleet zur Darstellung einer Reihe cyclischer polyhydroxylierten Aminosäuren angewandt⁸⁾.

Polyfunktionalisierte Lactone vom Typ **1**, die sich von Zuckerlactonen ableiten, z.B. D-Ribonolacton⁹⁾, sollten durch Modifikation der funktionellen Gruppen einen Zugang zu lipophileren, enantiomerenreinen Derivaten **IV** schaffen. Über die Reaktionssequenz (Schema 3) haben wir 1988 berichtet¹⁰⁾.

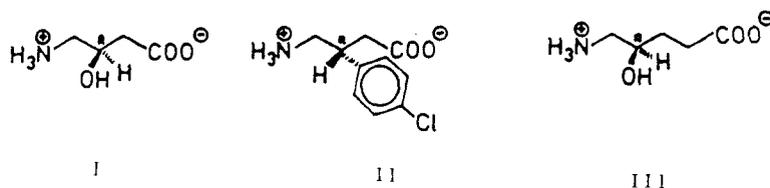
Der Eintritt der Alkylgruppe R trans zur Lactonseitenkette zu Verbindung **5** erfolgt durch Alkylcuprat Addition¹¹⁾ an das Butenolid **4**¹²⁾. Damit sind beide stereogenen Zentren in **6a** festgelegt. Wie läßt sich das zu **6a** diastereomere Lactam **6b** aus Lacton-Vorstufen darstellen? Unser Plan visierte die Synthese des Δ^3 -Lactams **17** bzw. **19** an. Die konjugierte Addition von Nucleophilen (speziell C-Nucleophile) sollte dann **6b** liefern (Schema 4).

Wir berichten hier über die Synthese der Lactame **17** und **19** und erste Additionsversuche von Nucleophilen.

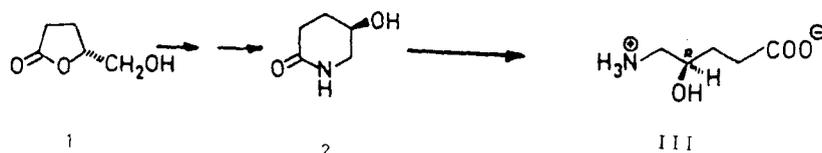
Darstellung der homochiralen (S)-5-Hydroxy- Δ^3 -piperidin-2-one **20** und **21**

D-Ribonolacton **3** ist ein käufliches Zuckerderivat, das als Ausgangsmaterial zur Synthese von Naturstoffen vielfach verwendet wurde⁹⁾. Die cis-3,4-Dihydroxyfunktion dient uns zur Einführung der Δ^3 -Doppelbindung nach der Ringerweiterungsreaktion zum 6-Ringlactam.

Schema 1

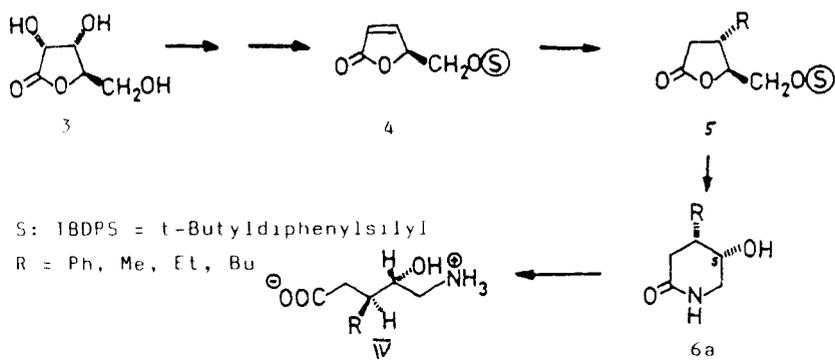


Schema 2

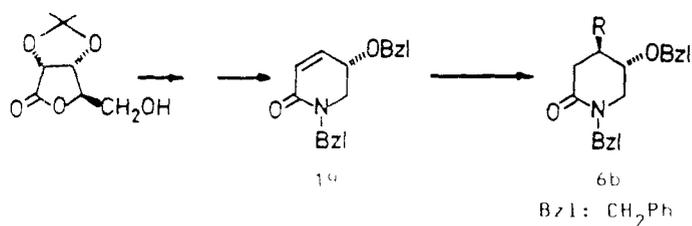


Herrn Prof. Dr. Dr. E. Mutschler mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

Schema 3



Schema 4



Durch Reaktion von D-Ribonolacton mit Aceton unter Säurekatalyse erhält man das Isopropyliden-Derivat **7**¹³. Konz. H₂SO₄ oder HCl als Katalysator führen zu mäßigen Ausbeuten. Wir fanden, daß Nafion NR 50¹⁴ den idealen Katalysator für diese Reaktion darstellt. Verfärbungen während der Reaktion durch "Karamelisierung" des Ribonolactons sind nicht festzustellen, zudem wird die Aufarbeitung wesentlich erleichtert. Mesylierung und Umsetzung zum Azid **8** erfolgen nach bekannten Methoden⁶. Das geschützte Trihydroxypiperidon **9** wird mit LiBF₄ in wäßrigem Acetonitril¹⁵ zu **14** hydrolysiert, das analytisch rein aus der Reaktionslösung auskristallisiert. Ringöffnung mit Ba(OH)₂⁶ liefert die 5-Amino-2*R*,3*R*,4*R*-trihydroxypentansäure (2*R*,3*R*, 4*R*-Trihydroxy-DAVA) (**18**).

Die folgenden Transformationen liefern das (*S*)-5-Hydroxy- Δ^3 -piperidin-2-on (**20**), den Grundkörper dieser Reihe bzw. das *N*-Benzylderivat **21**.

Die freie Hydroxylfunktion in **9** wird mit einer gegen die folgende Hydrolyse stabilen Silylschutzgruppe versehen (\rightarrow **10**), anschließende Hydrolyse von **10** liefert **15**, das mit Thiophosgen¹⁶ und *p*-Dimethylaminopyridin in das Thiocarbonat **16** übergeführt wird. Alle Versuche, **16** mit Thiocarbonyldiimidazol darzustellen, scheiterten aus sterischen Gründen (vgl. aber **12** \rightarrow **13**).

Die Olefinierungsreaktion zu **17** mit Raney-Nickel in THF¹⁷ verläuft glatt und in hohen Ausbeuten. Abspaltung der Schutzgruppe mit wäßriger Trifluoressigsäure liefert **20**.

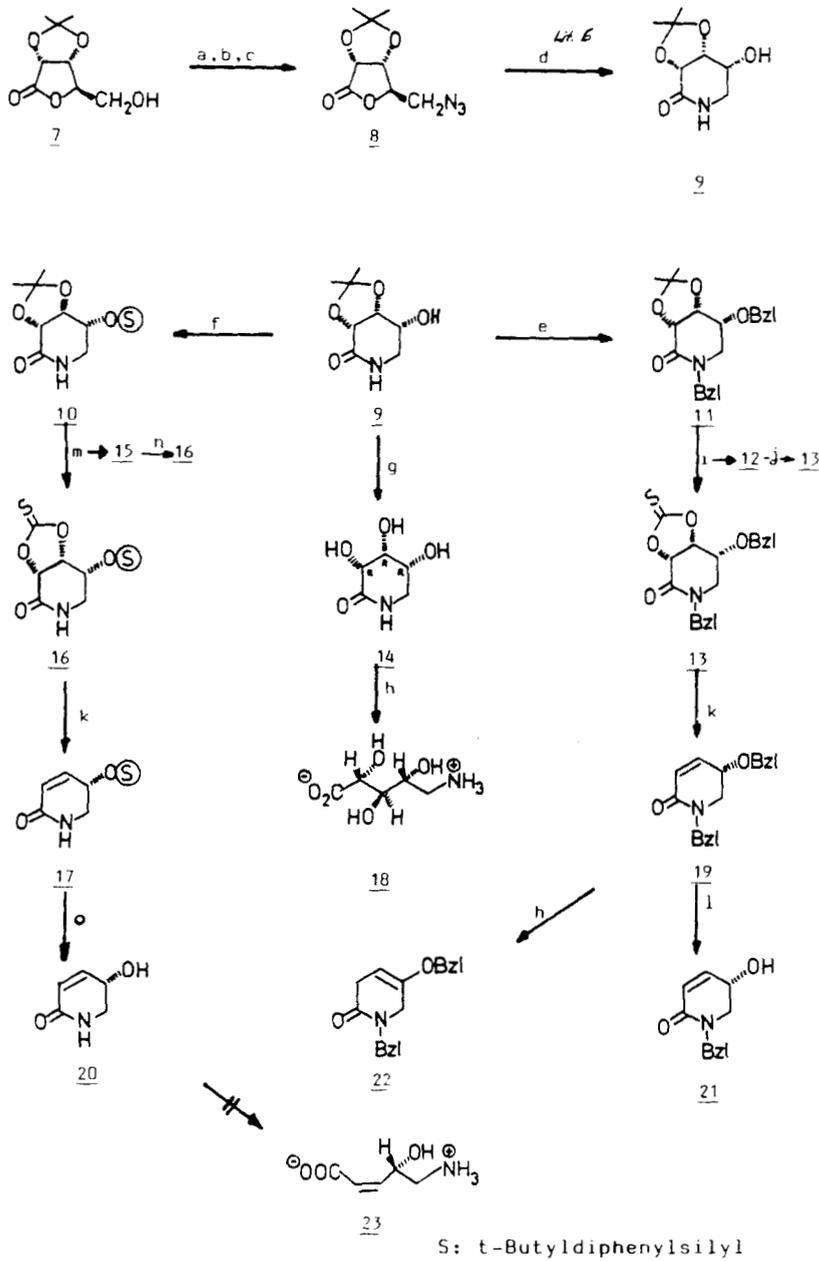
Eine sehr ähnliche Reaktionsfolge führt zum *N*-Benzylgeschützten Hydroxylactam **21**. Das Thiocarbonat kann in diesem Fall (**12** \rightarrow **13**) über die Thiocarbonyldiimidazol-Methode eingeführt werden. Die selektive Abspaltung der *O*-Benzylschutzgruppe erfolgt mit Bortrifluoridetherat-Dimethylsulfid¹⁸ zu **21**.

So effizient die Darstellung der Δ^3 -Piperidin-2-one **17**, **19**, **20** und **21** ist, die Verwendung von D-Ribonolacton als Startmaterial liefert nur die 5*S*-konfigurierte Reihe. Da L-Ribonolacton nur sehr umständlich und kostspielig zu erhalten ist²², suchten wir ein Startmaterial aus dem "chiral pool", das in beiden optischen Antipoden leicht erhältlich ist. Verbindung **2** ist dazu die ideale Ausgangsverbindung, da sowohl *R*- als auch *S*-**2** aus D- bzw. L-Glutaminsäure im Gramm-Maßstab erhältlich ist⁶ und die Doppelbindung in geeignet geschütztes **2** über α -Amidenolatanion, Phenylselenierung und oxidative Eliminierung einführbar sein sollte.

Ausgehend von **24**, das durch Dibenzylierung von *S*-**2** (s. auch **9** \rightarrow **11**) und anschließende selektive *O*-Debenzylierung mit Pd/C/H₂ leicht zugänglich ist²³, wird die *t*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe eingeführt²⁴. Durch Phenylselenierung²⁵ des Amidenolatanions²⁶ erhält man ein Diastereomerenmischung von **26a** und **26b** im Verhältnis von ca. 1:1. **26a** und **26b** können sc getrennt werden. - *Cis*-**26** ist eine kristalline Verbindung. Im ¹H-NMR-Spektrum sind im Unterschied zur *trans*-Verbindung **26b** die Kopplungskonstanten $J_{3,4a} \approx J_{5,4a}$ und $J_{3,4e} \approx J_{5,4e}$ annähernd identisch. **27** kann ausgehend vom Diastereomerenmischung **26** dargestellt werden. Es konnte kein merklicher Unterschied in der Eliminierungsgeschwindigkeit der beiden Diastereomeren festgestellt werden.

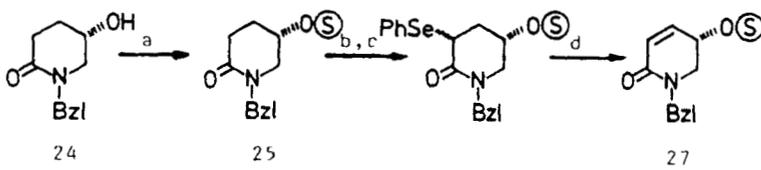
Erste Versuche zur Addition von Nucleophilen an die Doppelbindung führten wir mit der Dibenzylverbindung **19** durch. Trotz der sterisch weniger anspruchsvollen Benzylgruppe als Schutzfunktion des Alkohols in 5-Position verlief die Addition von OH und CH₃O stereospezifisch. Eine vergleichbare Reaktion mit identischer Stereospezifität wurde kürzlich an 6-Ringlactonen von *Takabe* und *Yoda* beschrieben²⁷.

Schema 5



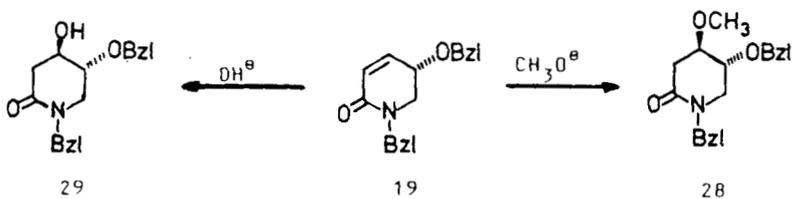
a: Aceton/Nafion NR 50, RT; b: MesCl, Et₃N;
 c: NaN₃, CH₃CN, D; d: Pd/C, H₂, MeOH; e: DMSO,
 KOH, (plv.), BzI; f: TBDPSiCl, Imidazol, DMF;
 g: LiBF₄, 2% H₂O/CH₃CN; h: Ba(OH)₂/H₂O, D;
 i: AcOH/H₂O 80/20; j: Thiocarbonyldiimidazol/THF,
 D; k: Raney-Ni, THF, Δ; l: BF₃ · OEt₂(CH₃)₂S;
 m: AcOH/H₂O, 80/20, Δ; n: Thiophosgen, DMAP,
 CH₂Cl₂; o: CF₃COOH/H₂O, 50/50, RT;

Schema 6



a: *t*-Butyldiphenylchlorosilan, DMF, Imidazol, Δ; b: 2.2
 LDA, -78°C, THF; c: PhSeCl, -78°C; d: H₂O₂, Py, Δ.

Schema 7



Erste Ergebnisse von 1,4-Additionen mit C-Nucleophilen (R_2CuLi) zeigen ebenfalls eine hohe Stereospezifität.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit (He 1513/2-2) und der Firma Degussa für Spenden von D-Glutaminsäure. Frau A. Betz danken wir für die Herstellung der Startmaterialien.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin Elmer 681.- 1H -NMR und ^{13}C -NMR: Bruker AC 200, TMS als inn. Stand.- Optische Drehung: Perkin Elmer Polarimeter 241, Küvettenlänge 10 cm.- DC auf Kieselgel-Platten, Merck 60 GF₂₅₄. Detektion: Ioddampf.

Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Würzburg (Abt. Anorganische Chemie) bzw. Firma I. Beetz, Kronach.- Lösungsmittel wurden nach Lit.²¹) gereinigt und absolutiert.- Schmelzpunktbestimmung (unkorrigiert): Mettler FP1/51 oder Büchi 510.

5*R*-Hydroxymethyl-3*R,4R*-O-isopropyliden-dihydro-2(3*H*)-furanon (7)

100 mmol (14.8 g) D(+)-Ribonolacton werden mit 500 mg Nafion NR 50 (10-35 mesh) und 100 ml trockenem Aceton 20 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen und Abfiltrieren des Katalysators wird eingeengt. Der Rückstand wird zur Kristallisation gebraucht und aus *t*-Butylmethylether umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 139 °C.- $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$) (Lit.¹¹): 138-139 °C, $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$.- Ausb. 16 g (85%).- $C_8H_{12}O_5$ (188.0) Ber. C 51.1 H 6.38 Gef. C 49.8 H 6.53.- IR (KBr): 3440 (OH); 2900-3000 (CH); 1770 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.85 (d, $J = 5.6$ Hz; 1H), 4.79 (d, $J = 5.6$ Hz; 1H), 4.63 (t, $J = 1.9$ Hz; 1H), 4.0 (dd, $J_{AB} = 12$ Hz, $J = 2.3$ Hz; 1H), 3.8 (dd, $J_{AB} = 12$ Hz, $J = 1.7$ Hz; 1H), 2.64 (s; 1H), 1.47 (s; 3H), 1.38 (s; 3H).

5*R*-Mesyloxymethyl-3*R,4R*-O-isopropyliden-dihydro-2(3*H*)-furanon

15.95 mmol (3.0 g) 7 werden in 90 ml CH_2Cl_2 gelöst. Nach Abkühlen auf -30 °C gibt man 2.4 ml Triethylamin zu und tropft durch eine Kanüle unter Rühren 17.5 mmol (1.36 ml) Methansulfonsäurechlorid zu. Man rührt die Mischung 5 min bei -30 °C dann 2 h bei RT. Nach Zugabe von 20 ml 0.5 N HCl wird 3 x mit 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte org. Phase wird 3 x mit 20 ml H_2O gewaschen, dann mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert bei RT. Umkristallisieren aus Ether/EtOH liefert farblose Nadeln. Schmp. 43-44 °C.- $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).- RF = 0.6 (Etac). Ausb. 3.6 g (86%).- $C_9H_{14}O_7S$ (266.1) Ber. C 40.6 H 5.26 Gef. C 39.9 H 5.05.- IR (KBr): 3040-2960 (CH), 1790 (C=O), 1360 (-SO₂) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.85-4.78 (m; 3H), 4.47-4.46 (m; 2H), 3.06 (s; 3H), 1.49 (s; 3H), 1.40 (s; 3H).

5*R*-Azidomethyl-3*R,4R*-O-isopropyliden-dihydro-2(3*H*)-furanon (8)

10 mmol (2.6 g) Mesylat werden in 15 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 11 mmol (715 mg) Natriumazid zu und erhitzt unter Rühren 16 h rückfließend (DC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird eingeengt und der Rückstand mit $CHCl_3$ /Etac 9+1 über eine kurze Kieselgelsäule "filtriert". Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird das zurückbleibende Öl im Feinvakuum destilliert. Das Destillat erstarrt und kann aus Petrolether umkristallisiert werden: Farblose Kristalle. Schmp. 40 °C.- $[\alpha]_D^{20} = 9.9^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$).- RF = 0.7 ($CHCl_3$ /Etac 9+1).- Ausb. 1.6 g (75%).- $C_8H_{11}N_3O_4$ (213.0) Ber. C 45.1 H 5.16 N 19.7 Gef. C 44.8 H 5.30 N 19.6.- IR (KBr): 3000-2940 (CH); 2105 (N₃); 1780 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.86 (d, $J = 5.6$ Hz; 1H), 4.70 (t, $J = 2.8$ Hz; 1H), 4.65 (d, $J = 5.6$ Hz; 1H), 3.71 (dd; $J_{AB} = 13.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz; 1H), 3.67 (dd, $J_{AB} = 13.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz; 1H), 1.47 (s; 3H), 1.38 (s; 3H).

5*R*-Hydroxy-3*R,4R*-O-isopropyliden-2-piperidinon (9)

7 mmol (1.5 g) Azid 8 werden mit 25 mg Pd/C bei 30 °C in 100 ml Methanol ca. 3 h hydriert (DC-Kontrolle). Der Katalysator wird abfiltriert, das Lösungsmittel eingeengt und der ölige Rückstand mit Ethylacetat zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisieren aus Etac farblose Kristalle. Schmp. 138 °C.- $[\alpha]_D^{20} = -12.1^\circ$ ($c = 2.47$, MeOH).- RF = 0.3 ($CHCl_3$ /MeOH 9+1).- Ausb. 0.96 g (73%).- $C_8H_{13}NO_4$ (187.0) Ber. C 51.4 H 6.95 N 7.5 Gef. C 50.0 H 7.04 N 7.1.- IR (KBr): 3520 (OH); 3420 (OH); 3240-3500 (NH); 2900-3000 (CH); 1630 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.6 (m; 1H; NH), 5.20 (d, $J = 5.2$ Hz; 1H, OH), 4.37 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz; H-4), 4.27 (d, $J = 6.3$ Hz; H-3), 3.7 (m; H-5), 3.17 (m; 1H, H-6), 2.9 (m; 1H, H-6).

5*R*-*t*-Butyldiphenylsiloxy-3*R,4R*-O-isopropyliden-2-piperidinon (10)

10.7 mmol (2 g) 9 werden mit 28 mmol (1.88 g) Imidazol in 30 ml absol. DMF gelöst. Dann wird mit 12.9 mmol (3.36 ml) *t*-Butyldiphenylsilylchlorid 12 h bei RT gerührt. DMF wird im Feinvakuum abdestilliert und der Rückstand in Ether/ H_2O aufgenommen. Die Etherphase wird 3 x mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Das zähe gelbe Öl wird mit Lignoïn kristallisiert: Schmp. 88 °C.- $[\alpha]_D^{20} = 24.7^\circ$ ($c = 0.97$, $CHCl_3$).- RF = 0.2 ($CHCl_3$ /Etac 9+1).- Ausb. 4.3 g (94%).- $C_{24}H_{31}NO_4Si$ (425.3) Ber. C 67.7 H 7.29 N 3.3 Gef. C 67.4 H 7.41 N 3.0.- IR (KBr): 3300 (NH); 3000-2850 (CH); 1680 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75-7.26 (m; 10 H), 6.52 (m; 1H, NH), 4.28 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz; H-4), 4.17 (d, $J = 6.1$ Hz; H-3), 4.02 (m; H-5), 3.51 (m; H-6), 3.03 (m; H-6).

1-Benzyl-5*R*-benzyloxy-3*R,4R*-O-isopropyliden-2-piperidinon (11)

Die Dibenzilylierung erfolgt nach der KOH/DMSO-Methode¹⁹). Der ölige Rückstand wird mit Ether kristallisiert, aus Ether farblose Kristalle. Schmp. 100 °C.- $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$ ($c = 0.7$, $CHCl_3$).- Ausb. 64%. - $C_{22}H_{26}O_4N$ (368.2) Ber. C 71.7 H 7.06 N 3.8 Gef. C 72.1 H 6.95 N 3.8.- IR (KBr): 2900-3100 (CH); 1640 (C=O); 1600 cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33-7.18 (m; 10 H), 4.63-4.46 (m; 6H), 3.68 (ddd, $J = 9.8$ Hz, 4.1 Hz, 2.4 Hz; 2H, H-6), 3.56 (m; H-5), 3.08 (ddd, $J = 9.8$ Hz, 4.1 Hz, 1.2 Hz; H-6), 1.44 (s; 3H), 1.40 (s; 3H).

1-Benzyl-5*R*-benzyloxy-3*R,4R*-dihydroxy-2-piperidinon (12)

2.72 mmol (1 g) 11 werden in 10 ml 60proz. Essigsäure 3 h rückfließend erhitzt. Nach Erkalten wird mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und die org. Phase 3 x mit $NaHCO_3$ Lösung und 1 x mit H_2O gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der org. Phase wird das zurückbleibende Öl mit Ether zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle. Schmp. 101 °C (n-Hexan).- $[\alpha]_D^{20} = 54^\circ$ ($c = 1.13$, MeOH).- RF = 0.54 ($CHCl_3$ /MeOH 9+1).- Ausb. 0.71 g (80%).- $C_{19}H_{21}O_4N$ (327.1) Ber. C 69.5 H 6.42 N 4.3 Gef. C 69.5 H 6.51 N 4.2.- IR (KBr): 3400-3300 (OH); 3100-2880 (CH); 1630 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.35-7.19 (m; 10 H), 4.67 (m; 5H), 4.02 (m; H-3), 3.82 (m; H-5), 3.47 (m; H-6), 3.28 (m; H-6), 3.08 (s; 2H, OH).

1-Benzyl-5*R*-benzyloxy-3*R,4R*-O-(thiocarbonyl)-2-piperidinon (13)

6.1 mmol (2 g) 12 werden in 200 ml THF gelöst. Nach Zugabe von 9.4 mmol (1.68 g) Thiocarbonyldiimidazol wird 3 h rückfließend erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird eingeengt, mit H_2O versetzt und 3 x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der CH_2Cl_2 -Lösung wird der Rückstand mit MeOH zur Kristallisation gebracht. Farblose Kristalle. Schmp. 188 °C (EtOH).- $[\alpha]_D^{20} = 126.8^\circ$ ($c = 1.94$, $CHCl_3$).- Ausb. 1.69 g (75%).- $C_{20}H_{19}O_4NS$ (369.2) Ber. C 65.0 H 5.14 N 3.8 Gef. C 63.7 H 4.88 N 3.5.- IR (KBr): 3040-2880 (CH); 1650 (C=O); 1170

(C=S) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Aceton): δ (ppm) = 7.36-7.19 (m; 10H), 5.61 (dd, J = 9 Hz, 3.5 Hz; H-4), 5.45 (d, J = 9 Hz; H-3), 4.85 (d, J_{AB} = 14.7 Hz; 1H), 4.48 (d, J_{AB} = 11.9 Hz; 1H), 4.34 (d, J_{AB} = 11.9 Hz; 1H), 4.32 (d, J_{AB} = 14.7 Hz, 1H), 4.21 (m; H-5), 3.59 (m; 2H, H-6).- $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -Aceton): δ (ppm) = 43.7 (OCH₂), 49.0 (NCH₂), 68.1 (C-5), 70.9 (C-6), 134.4 (C-4), 135.7 (C-3), 156.0 (C=S), 160.7 (C=O).

3*R*,4*R*,5*R*-Trihydroxy-2-piperidon (14)

2.7 mmol (0.5 g) 9 und 0.25 g LiBF₄ werden in Acetonitril (2% H₂O) gerührt. Nach ca. 8 h (DC-Kontrolle) wird eingengt, der Rückstand in CHCl₃/MeOH 1+1 gelöst und über eine kurze Kieselgelsäule "filtriert". Nach Einengen des Lösungsmittels wird die kristalline Substanz aus Etac umkristallisiert. Schmp. 219 °C (Lit.²⁰): 193-195 °C).- $[\alpha]_D^{20}$ = 29 ° (c = 2.0, H₂O) (Lit.²⁰): 33 °).- RF = 0.48 (CHCl₃/MeOH 1+1).- Ausb. 210 mg (54%).- C₅H₉O₄N (147.0) Ber. C 40.8 H 6.12 N 9.5 Gef. C 40.3 H 6.01 N 9.1.- IR (KBr): 3600-3000 (OH); 1630 (C=O) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.3 (s; NH), 5.01 (d, J = 3.4 Hz; OH), 4.95 (d; J = 6 Hz, OH), 4.67 (d, J = 4.3 Hz; OH), 3.89-3.81 (m; H-3,4,5), 3.17-3.0 (m; 2H, H-6).

5-Amino-2*R*,3*R*,4*R*-trihydroxy-pentansäure (18)

3.5 mmol (0.5 g) 14 werden in 10 ml H₂O gelöst. Nach Zugabe von 0.7 g Ba(OH)₂ wird 20 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird filtriert und nach Erkalten mit 0.1 N H₂SO₄ auf pH 6.8 eingestellt. BaSO₄ wird abzentrifugiert, der klare Überstand zur Trockne eingengt und mit MeOH zur Kristallisation gebracht. Schmp. 185-190 °C (Zers.).- $[\alpha]_D^{20}$ = 2.1 ° (c = 0.5, H₂O).- Ausb. 0.33 g (59%).- C₅H₁₁O₅N (165.0) Ber. C 36.4 H 6.67 N 8.5 Gef. C 35.9 H 7.01 N 8.3.- IR (KBr): 3600-2600 (OH); 2000 (NH₄) cm^{-1} .

5*R*-*t*-Butyldiphenylsiloxy-3*R*,4*R*-dihydroxy-2-piperidon (15)

1.18 mmol (0.5 g) 10 werden in 60proz. Essigsäure 10 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen versetzt man mit 100 ml CH₂Cl₂ und wäscht die org. Phase 3 x mit NaHCO₃-Lösung. Nach Trocknen und Einengen der CH₂Cl₂-Phase wird zur Abtrennung eines evtl. vorhandenen Silylrestes über eine kurze Kieselgelsäule "filtriert" (CHCl₃/MeOH 9+1). Anschließend wird 15 mit MeOH von der Säule eluiert. Nach Abtrennen des Lösungsmittels kristallisiert 15 aus. Schmp. 115 °C (Ether).- $[\alpha]_D^{20}$ = 34 ° (c = 1, CHCl₃).- Ausb. 0.69 g (76%).- C₂₁H₂₇NOSi (385.2) Ber. C 65.5 H 7.01 N 3.6 Gef. C 63.6 H 7.45 N 3.2.- IR (KBr): 3500-3250 (OH, NH), 3100-2850 (CH), 1680 (C=O) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 7.7-7.3 (m; 10H), 6.26 (s; NH), 4.17 (t, J = 2.1 Hz; H-4), 4.01 (m; H-5), 3.74 (d, J = 3.9 Hz; H-3), 3.55 (m; 2H, H-6), 3.13 (s, 2H, OH), 3.08 (m; H-6).

5*R*-*t*-Butyldiphenylsiloxy-3*R*,4*R*-O-(thiocarbonyl)-2-piperidon (16)

7.8 mmol (3 g) 15 werden mit 18.7 mmol (2.3 g) 4-Dimethylaminopyridin in CH₂Cl₂ gelöst. Unter Rühren wird auf -15 °C gekühlt und 9.4 mmol (0.72 ml) Thiophosgen werden mit einer Kanüle zugespritzt. Man rührt 15 min bei -15 °C, dann 20 min bei RT. Nach Zugabe von 10 ml N HCl wird die org. Phase abgetrennt, mit N HCl, NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, getrocknet und eingengt. Das rötlichbraune Öl wird mit Ether gelöst. Durch Zugabe von Petrolether wird ein beigefarbenes Pulver ausgefällt. Schmp. 96-100 °C.- $[\alpha]_D^{20}$ = 30.6 ° (c = 2.0, CHCl₃).- Ausb. 2.5 g (75%).- C₂₂H₂₅NO₄SSi (427.3) Ber. C 61.8 H 5.85 N 3.3 Gef. C 61.5 H 6.05 N 3.3.- IR (KBr): 3050 (NH); 2970-2880 (CH); 1690 (C=O); 1110 (C=S) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 7.75-7.67 (m; 4H), 7.5-7.3 (m; 6H), 6.70 (s; NH), 5.1 (s; 2H, H-3,4), 4.33 (m; H-5), 2.98 (d, J_{AB} = 13.7 Hz; H-6), 2.85 (dd, J_{AB} = 13.7 Hz, 5.0 Hz; H-6), 1.06 (s; 9H).

5*S*-*t*-Butyldiphenylsiloxy-3,4-dehydro-2-piperidon (17)

5.85 mmol (2.5 g) 16 werden in trockenem THF gelöst (250 ml). Dann werden 20 g Raney-Nickel zugegeben (Ra/Ni über Nacht in siedendem

Aceton erhitzen, dann Aceton abpipettieren). Die THF/Ra-Ni Suspension wird 30 min auf 60 °C erhitzt (DC-Kontrolle), das Ra-Ni abfiltriert und mit THF gewaschen. Die THF Lösung wird eingengt und der ölige Rückstand mit heißem Petrolether extrahiert. Die Petroletherextrakte werden eingengt, und der kristalline Rückstand wird aus n-Hexan umkristallisiert. Schmp. 87 °C.- $[\alpha]_D^{20}$ = 62 ° (c = 1.9, CHCl₃).- Ausb. 1.6 g (81%).- $^{21}\text{H}_2\text{Si}$ (351.3) Ber. C 71.8 H 7.12 N 4.0 Gef. C 71.5 H 7.31 N 4.0.- IR (KBr): 3210 (NH); 3050-2850 (CH); 1690 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 7.67-7.62 (m; 4H), 7.50-7.35 (m; 6H), 6.50 (dd, J = 10 Hz, 3.3 Hz; H-4), 6.21 (s; NH), 5.83 (d, J = 10 Hz; H-3), 4.44 (m; H-5), 3.45 (dd, J_{AB} = 12.5 Hz, 6 Hz; H-6), 3.30 (dd, J_{AB} = 12.5 Hz, 7.6 Hz, H-6), 1.06 (s; 9H).

1-Benzyl-5*S*-benzyloxy-3,4-dehydro-2-piperidon (19)

1.35 mmol (0.5 g) 13 werden nach obiger Vorschrift mit 4.25 g Raney-Nickel behandelt. Schmp. 40 °C (Petrolether).- $[\alpha]_D^{20}$ = 129 ° (c = 1.1, CHCl₃).- Ausb. 0.28 g (70%).- C₁₉H₁₉NO₂ (293.2) Ber. C 77.8 H 6.48 N 4.8 Gef. C 77.5 H 6.47 N 4.7.- IR (KBr): 3100-2900 (CH); 1670 (C=O); 1610 (C=C) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 7.37-7.19 (m; 10H), 6.60 (dd, J = 9.8 Hz, 4.1 Hz; H-4), 6.12 (dd, J = 9.8 Hz, 0.7 Hz; H-3), 4.71 (d, J_{AB} = 14.2 Hz; 1H), 4.55 (d, J_{AB} = 14.2 Hz; 1H), 4.44 (s; OCH₂), 4.12 (m; H-5), (dd, J = 5.3 Hz, 1.2 Hz; 2H, H-6).- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 48.8 (OCH₂), 68.5 (C-5), 70.5 (C-6), 127-136.7 (Carom.), 137.4 (C-3), 137.9 (C-4), 163.0 (C=O).

5*R*-Hydroxy-3,4-dehydro-2-piperidon (20)

3.1 mmol (1.1 g) 17 werden in 50 ml 50proz. Trifluoressigsäure bei RT 4 h gerührt (DC-Kontrolle). Nach Einengen der Lösung wird das zurückbleibende gelbliche Öl mit Ether zur Kristallisation gebracht. Schmp. 127 °C (Isopropanol).- $[\alpha]_D^{20}$ = 15.4 ° (c = 1, MeOH).- Ausb. 250 mg (71%).- C₅H₇NO₂ (113.0) Ber. C 53.1 H 6.19 N 12.4 Gef. C 52.7 H 6.26 N 11.8.- IR (KBr): 3300-3000 (NH, OH); 1670 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7.0 (s; NH), 6.70 (d; J = 10 Hz; H-4), 5.82 (d, J = 10 Hz; H-3), 4.41-4.28 (m; 2H, H-5, OH), 3.49 (dd, J_{AB} = 12.7 Hz, 5.6 Hz; H-6), 3.36 (dd, J_{AB} = 12.7 Hz, 7.2 Hz; H-6).

1-Benzyl-5*S*-hydroxy-3,4-dehydro-2-piperidon (21)

1.7 mmol (0.5 g) 19 werden in 30 ml absol. CH₂Cl₂ gelöst. Unter N₂ werden 3.4 ml Dimethylsulfid und 85 mmol (10.7 ml) frisch destilliertes BF₃·OEt₂ zugegeben. Man läßt bei 30 °C 48 h rühren. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile abdestilliert, der Rückstand wird mit H₂O/CH₂Cl₂ versetzt und die CH₂Cl₂-Phase mehrmals mit H₂O gewaschen. Nach Trocknen und Einengen der CH₂Cl₂-Phase kristallisiert der Rückstand beim Abkühlen. Schmp. 40 °C/(Diisopropylether).- $[\alpha]_D^{20}$ = 87 ° (c = 0.16, MeOH).- Ausb. 178 mg (51%).- C₁₂H₁₃NO₂ (203.1) Ber. C 70.9 H 6.40 N 6.9 Gef. C 71.0 H 6.14 N 6.6.- IR (KBr): 3100 (OH); 2900-3100 (CH); 1660 (C=O); 1600 (C=C) cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 7.3-7.2 (m; 5H), 6.62 (ddd, $J_{4,3}$ = 9.8 Hz, $J_{4,5}$ = 4.4 Hz, $J_{4,6c}$ = 0.5 Hz; H-4), 6.0 (dd, $J_{3,4}$ = 9.8 Hz, $J_{3,5}$ = 0.7 Hz; H-3), 4.78 (d, J_{AB} = 14.7 Hz; 1H), 4.45 (d, J_{AB} = 14.7 Hz; 1H), 4.29 (ddd, $J_{5,4}$ = 4.4 Hz, $J_{5,6a}$ = 5 Hz, $J_{5,3}$ = 0.7 Hz, H-5), 3.45 (dd, J_{AB} = 13.4 Hz, $J_{6a,5}$ = 5 Hz; H-6), 3.35 (ddd, J_{AB} = 13.4 Hz, $J_{6e,5}$ = 5 Hz, $J_{6e,4}$ = 0.5 Hz, H-6), 2.98 (s; OH).

1-Benzyl-5*S*-*t*-butyldiphenylsiloxy-3*RS*-phenylselenenyl-2-piperidon (26)

3 mmol (0.42 ml) Diisopropylamin werden in THF mit 1.88 ml n-BuLi (1.6 molar in Hexan) bei -78 °C versetzt, 30 min bei 0 ° gerührt, dann auf -78 °C gekühlt. Zu diesen 2.2-Äquivalenten LDA (vgl. Lit.^{26b}) gibt man 1.354 mmol (600 mg) 25, in THF gelöst. Nach 30 min Rühren bei -78 °C gibt man 1.5 mmol (287 mg) Phenylselenenylchlorid in THF gelöst zu. Nach 2 h wird die Reaktion mit NH₄Cl Lösung und Ether versetzt. Die abgetrennte Etherphase wird mit H₂O gewaschen, getrocknet und einge-

engt. Rohausb. 420 mg (55%).- Chromatographie an Kieselgel mit Petrol-ether/Ether = 2:1 liefert kristallines Material. RF = 0.2.- $C_{34}H_{37}NO_2SiSe$ (598.4) Ber. C 68.2 H 6.18 N 2.3 Gef. C 68.4 H 6.42 N 2.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.8-7.12 (m; 20 H), 4.59 (d, J_{AB} = 14.5 Hz; 1H), 4.32 (d, J_{AB} = 14.5 Hz; 1H), 3.98 (t, J = 6 Hz; H-3), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, H-5), 2.95 (d, J = 4.9 Hz; 2H; H-6), 2.36 (m; 2H; H-4), 1.03 (s; 9H).- RF = 0.25 (Öl); 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.6-7.2 (m; 20 H), 4.65 (d, J_{AB} = 14.7 Hz; 1H), 4.36 (d, J_{AB} = 14.7 Hz; 1H), 4.40 (dd, $J_{3a,4a}$ = 9.4 Hz, $J_{3a,4e}$ = 6.1 Hz; H-3), 4.04 (dd, $J_{5e,4a}$ = 6.2 Hz, $J_{5e,4e}$ = 2.5 Hz; H-5), 3.04 (m; 2H; H-6), 2.15-1.97 (m; 2H, H-4), 0.95 (s; 9H).

1-Benzyl-5S-t-butylphenylsiloxy-3,4-dehydro-2-piperidon (27)

0.585 mmol (350 mg) **26** werden in 20 ml CH_2Cl_2 gelöst. Nach Zusatz von 1.4 mmol (0.12 ml) Pyridin tropft man zu der auf 0 °C gekühlten Lösung unter Rühren eine Mischung aus 0.6 ml 30% H_2O_2 und 0.6 ml H_2O . Nach 30 min läßt man auf Raumtemp. kommen, rührt weitere 2 h, gibt dann $NaHCO_3$ -Lösung zu und trennt die org. Phase ab. Die CH_2Cl_2 -Phase wird 2 x mit $NHCl$ und H_2O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl ist dc und 1H -NMR-spektroskopisch rein.- RF = 0.5 ($CHCl_3/MeOH$ = 9:1).- $C_{28}H_{31}NO_2Si$ (441.3) Ber. C 76.2 H 7.03 N 3.17 Gef. C 75.4 H 7.90 N 2.8.- IR (Film): 3090-2840 (CH); 1670 (C=O); 1615 (C=C) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.6-7.2 (m; 15 H), 6.30 (dd, $J_{4,3}$ = 9.8 Hz, $J_{4,5}$ = 3.9 Hz, H-4), 5.96 (dd, $J_{3,4}$ = 9.8 Hz, $J_{3,5}$ = 0.8 Hz, H-3), 4.73 (d, J_{AB} = 14.9 Hz; 1H), 4.37 (d, J_{AB} = 14.9 Hz; 1H), 4.31 (m; 1H, H-5), 3.34 (dd, J_{AB} = 13 Hz, $J_{6,5}$ = 5.7 Hz, H-6), 3.19 (dd, J_{AB} = 13 Hz, $J_{6,5}$ = 5.2 Hz, H-6), 0.99 (s; 9H).

1-Benzyl-5R-benzyloxy-4R-methoxy-2-piperidon (28)

1.0 mmol (293 mg) **19** werden in 20 ml einer 1 molaren $NaOCH_3/MeOH$ Lösung unter Rühren bei 0 °C gelöst. Nach Erwärmen auf RT wird nach 3 h $NHCl$ zugegeben (pH 3) und mit CH_2Cl_2 extrahiert (3x). Die vereinigten org. Phasen werden mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wird über eine kurze Kieselgelsäule "filtriert" ($CHCl_3/MeOH$ = 9:1). Nach Einengen bleibt ein farbloses Öl zurück.- RF = 0.5 ($CHCl_3/MeOH$ = 9:1).- Ausb. 246 mg (74%).- $[\alpha]_D^{20}$ = 20.4 ° (c = 0.5, MeOH).- $C_{20}H_{23}NO_3$ (325.2) Ber. C 73.8 H 7.07 N 4.3 Gef. C 73.4 H 7.14 N 4.1.- IR (Film): 3080-2820 (CH), 1645 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32-7.18 (m; 10 H), 4.82 (d, J_{AB} = 16 Hz, 1H), 4.44 (s; 2H), 4.33 (d, J_{AB} = 16 Hz; 1H), 3.72 (m; 2H; H-4, H-5), 3.42 (ddd, J_{AB} = 13 Hz, $J_{6,5}$ = 4.9 Hz, $J_{6,4}$ = 2 Hz; H-6), 3.37 (s; 3H, OCH_3), 3.23 (ddd, J_{AB} = 13 Hz, $J_{6,5}$ = 2.5 Hz, $J_{6,4}$ = 1.2 Hz; H-6), 2.84 (dd, J_{AB} = 17 Hz, $J_{3,4}$ = 3.7 Hz; H-3), 2.62 (dd, J_{AB} = 17 Hz, $J_{3,4}$ = 2.8 Hz; H-3).

1-Benzyl-5R-benzyloxy-4R-hydroxy-2-piperidon (29)

1.71 mmol (500 mg) **19** werden in THF gelöst. Unter Zusatz von 15 ml 0.1 N $NaOH$ wird die Lösung 4 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit $NHCl$ beendet und das org. Material mit CH_2Cl_2 extrahiert (3x). Die vereinigten org. Phasen werden 1x mit 0.1 N HCl und H_2O gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird aus Ether umkristallisiert. Schmp. 111 °C.- $[\alpha]_D^{20}$ = -20 ° (c = 0.12, MeOH).- Ausb. 400 mg (76%).- $C_{19}H_{21}NO_3$ (311.2) Ber. C 73.3 H 6.75 N 4.5 Gef. C 73.5 H 6.90 N 4.43.- IR (KBr): 3400 (OH); 3100-2960 (CH); 1655 (C=O) cm^{-1} .- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34-7.19 (m; 10 H), 4.71 (d, J_{AB} = 14.9 Hz; NCH), 4.46 (s; OCH_2), 4.39 (d, J_{AB} = 14.9 Hz; NCH), 4.09 ("q", J = 5.2 Hz, H-5), 3.61 (m; H-4), 3.46 (dd, J_{AB} = 12.7 Hz, $J_{6,5}$ = 4 Hz; H-6), 3.14 (dd, J_{AB} = 12.7 Hz, $J_{6,5}$ = 4.7 Hz; H-6), 2.91 (dd, J_{AB} = 17.6 Hz, $J_{3,4}$ = 4.9 Hz; H-3), 2.48 (dd, J_{AB} = 17.6 Hz, $J_{3,4}$ = 5.2 Hz; H-3).

Literatur

- M. Otsuka, K. Obata, Y. Miyata und Y. Yaneka, *J. Neurochem.* **18**, 287 (1971); K. Ushikubo, *Nippon Seirigaku Zasshi* **21**, 616 (1959); *C.A.* **54**, 9127 f (1960).
- Aus Ascorbinsäure: M.E. Jung und T.J. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 6304 (1980).
Aus Äpfelsäure: E.T. Kaiser und B. Rajashekhar, *J. Org. Chem.* **50**, 5480 (1985).
Aus (2S,4R)-Hydroxyprolin: D. Seebach und P. Renaud, *Synthesis* **5**, 424 (1986); J. Häusler, *Mh. Chem.* **118**, 865 (1987).
durch Sharpless-Oxidation: K.B. Sharpless und B.E. Rossiter, *J. Org. Chem.* **49**, 3707 (1984).
- L. Brehm, P. Jacobsen, J.S. Johansen und P.J. Krogsgaard-Larsen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1459.
- E. Falch, A. Hedegaard, L. Nielsen, B.R. Jensen, H. Hjeds und P. Krogsgaard-Larsen, *J. Neurochem.* **47**, 898 (1986); P. Krogsgaard-Larsen, E. Falch, O.M. Larsson und A. Schousboe, *Epilepsy Res.* **1**, 77 (1987).
- P. Krogsgaard-Larsen, H. Hjeds, E. Falch, F.S. Jorgensen und L. Nielsen, *Adv. Drug Res.* **17**, 381 (1988), dort S. 424 ff.
1. Mitteilung: C. Herdeis, *Synthesis* **3**, 232 (1986), zu dieser Ringerweiterung siehe auch Lit. 20 und T.D. Inch, C.C. Deane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 813.
- A. Hedegaard, B. Frolund, C. Herdeis, H. Hjeds und P. Krogsgaard-Larsen, *Int. Congress in Medicinal Chemistry, Budapest, August 1988*, Poster presentation.
- B.P. Basyal, H.F. Chow, L.E. Fellows und G.W.J. Fleet, *Tetrahedron* **43**, 415 (1987); G.W.J. Fleet, N.G. Ramsden und D.R. Witty, *Tetrahedron* **45**, 319 (1985); G.W.J. Fleet, S. Petursson, A.L. Campbell, R.A. Mueller, J.R. Behling, K.A. Babiak, J.S. Ng und M.G. Scaros, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 665.
- Übersichtsartikel: K.L. Bhat, S.Y. Chen und M.M. Joulie, *Heterocycles* **23**, 691 (1985).
- C. Herdeis und D. Waibel, "Naturstoffe als Leitsubstanzen für neue Arzneistoffe" 2. Symposium der Fachgruppe Pharmazeut. Chemie der DPhG, 18./19. März 1988 in Bonn.
- S. Hanessian, P.J. Murray und S.P. Sakoo, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5627 (1985), siehe auch: S. Hanessian, *Aldrichimica Acta* **22**, 3 (1989).
- V. Jäger und B. Häfele, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 85; S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi und K. Ogasawara, *Synthesis* **5**, 403 (1986); K. Koga, K. Tamioka, T. Ishiguro und Y. Iitaka, *Tetrahedron* **40**, 1303 (1984); P. Camps, J. Cardellach, J. Font, R.M. Ortuno und O. Ponsati, *Tetrahedron* **38**, 2395 (1982); **4** wurde nach der Ireland-Methode dargestellt; Lit. 17.
- L. Hough, J.K.N. Jones und D.L. Mitchel, *Can. J. Chem.* **36**, 1720 (1958).
- G.A. Olah, S.C. Narang, D. Meidar und G.F. Salem, *Synthesis* **4**, 282 (1981).
- B.H. Lipshutz und D.F. Harvey, *Synth. Commun.* **12**, 267 (1982).
- Übersichtsartikel: S. Sharma, *Synthesis* **9**, 803 (1978); siehe auch E.J. Corey und P.B. Hopkins, *Tetrahedron Lett.* **23**, 1979 (1982); E.J. Corey und R.A.E. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2677 (1963).
- R.E. Ireland, R.C. Anderson, R. Badoud, B.J. Fitzsimmons, G.J. McGarvey, S. Thaisrivongs und C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 1988 (1983).
- K. Fuji, T. Kawabata und E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.* **28**, 3662 (1980).
- C. Herdeis, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **316**, 719 (1983).
- S. Hanessian und T.H. Haskell, *J. Heterocycl. Chem.* **1**, 55 (1964).
- D.D. Perrin, W.L.F. Armarego und D.R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd ed., Pergamon Press, Oxford 1980.
- S. Takano, K. Inomata und K. Ogasawara, *Heterocycles* **27**, 2413 (1988).
- C. Herdeis und Zhau Rong, unveröffentlichte Ergebnisse (1989).
- S. Hanessian und R. Lavallee, *Can. J. Chem.* **53**, 2975 (1975).
- D.L.J. Clive, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 695. H.J. Reich, J.M. Renga und I.L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5434 (1975). P.A. Grieco, C.S. Pogonowski und S. Burke, *J. Org. Chem.* **40**, 542 (1975).
- zur Darstellung α,β -ungesättigter cyclischer Amide siehe: a) Y. Ohfuno und M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 3511 (1982); b) P.A. Zoretic und P. Soja, *J. Heterocycl. Chem.* **14**, 681 (1977); c) C.G. Chavdarian, *J. Org. Chem.* **48**, 1529 (1983).
- H. Yoda, S. Naito, K. Takabe, N. Tanaka und K. Hosoya, *Chem. Express* **4**, 585 (1989). [Ph797]