

## Synthese von (–)-Detoxin D<sub>1</sub>

Johannes Häusler

Institut für Organische Chemie der Universität Wien,  
Währingerstraße 38, A-1090 Wien

Eingegangen am 18. Juni 1985

Untersuchungen an den Oxylactonen 3–8 zeigen, daß sich mit wäßriger Alkalilauge lediglich bei den Hydroxylactonen 3 und 4 sowie beim Tetrahydropyranylether 8 der Lactonring ohne  $\beta$ -Eliminierung des 7-Oxyrests öffnen läßt, nicht jedoch bei den empfindlicheren Acyloxylactonen 5–7. Die bei der Lactonringöffnung von 4, 8 und 14 anfallenden Alkalicarboxylate werden mit Benzylbromid verestert und gegebenenfalls acetyliert (Produkte 9, 12, 13 und 23). Abspaltung der Schutzgruppe von 13 liefert neben wenig Umacylierungsprodukt 11 den Hydroxyester 10. – Acylierung von racemischem Detoxininlacton 3 mit (S)-Valin ergibt das Diastereomerenmisch der Valyldetoxininlactone 15a und b, das aufgetrennt wird. Das natürlich konfigurierte 15a wird analog zur Darstellung von 10 aus 4 zum Valyldetoxinin 19 umgesetzt. Diese Syntheseschritte verlaufen jedoch uneinheitlicher (Eliminierungsprodukte 22a und 24). Der Aufbau der Seitenkette führt schließlich über 20 und 21 zur Titelverbindung 1.

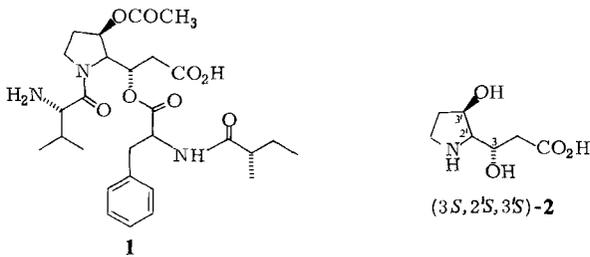
### Synthesis of (–)-Detoxine D<sub>1</sub>

Experiments with the oxylactones 3–8 show that on treatment with alkaline solution lactone ring opening occurs without  $\beta$ -elimination of the 7-oxy substituent only with the hydroxylactones 3 and 4 and the tetrahydropyranyl ether 8, but not with the more sensitive acyloxylactones 5–7. The alkali carboxylates produced by the ring opening of the lactones 4, 8, and 14 are esterified with benzyl bromide and are subsequently acylated in some cases (products 9, 12, 13, and 23). Cleavage of the protection group in 13 yields the hydroxy ester 10 besides of a little transacylated product 11. – Acylation of the racemic detoxinine lactone 3 with (S)-valine leads to a diastereomeric mixture of the valyldetoxinine lactones 15a and b which are separated. Analogously to the synthesis of 10 from 4, the naturally configured 15a is transformed into the valyldetoxinine 19. These synthetic steps proceed less homogeneously (elimination products 22a and 24). The completion of the side chain via 20 and 21 finally leads to the title compound 1.

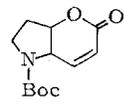
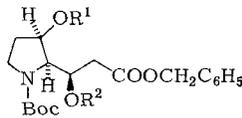
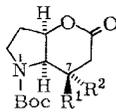
Detoxin D<sub>1</sub> (1), der Hauptvertreter einer Gruppe nahe verwandter Depsipeptide aus *Streptomyces caespitosus* var. *detoxicus* wurde vom Arbeitskreis um Kakinuma<sup>1)</sup> isoliert und strukturell aufgeklärt. Es zeigt potente antagonistische Aktivität gegen eine durch Blastocidin S in lebenden Zellen verursachte Toxizität<sup>1a)</sup>.

Den zentralen Baustein von 1 bildet die cyclische  $\gamma$ -Amino- $\beta$ - $\delta$ -dihydroxycarbonsäure Detoxinin (2), deren Stickstoff den (S)-Valylrest und deren Sauerstoffe den Acetyl- bzw. N-[(S)-2-Methyl-1-oxobutyl]-(S)-phenylalanin-Rest tragen. Vor kurzem fanden wir einen synthetischen Zugang zum racemischen 2<sup>2)</sup> und berichten nun über den Aufbau der Titelverbindung 1. Wesentlich für die Synthese war,

einerseits die beiden sekundären Hydroxygruppen in **2** mit ungleichen Acylresten zu substituieren, andererseits aber auch die hohe Eliminierungstendenz der  $\beta$ -Acyloxygruppe in der Seitenkette zu umgehen. Während die  $\beta$ -Eliminierungsreaktion nie ganz vermieden werden kann, lag es aber nahe, das Detoxininlacton **3**, in dem eine der Hydroxygruppen von **2** als Teil des Pyronringes bereits „geschützt“ vorliegt, als Ausgangsverbindung zu verwenden. Es bot sich daher folgendes Synthesekonzept an: a) Acylierung der 7-Hydroxygruppe von **3**, b) Lactonringöffnung und c) Acylierung der freiwerdenden Hydroxygruppe. Dazu wurden zunächst orientierende Versuche mit racemischem **3** mit der „natürlichen“ relativen Konfiguration *3aR\**, *7S\**, *7aR\**, aber auch bevorzugt mit seinem (*3aR\**, *7R\**, *7aR\**)-Isomeren **4**, das in größerer Menge zur Verfügung stand, gemacht.



racemische  
Verbindungen



**14**<sup>2)</sup>

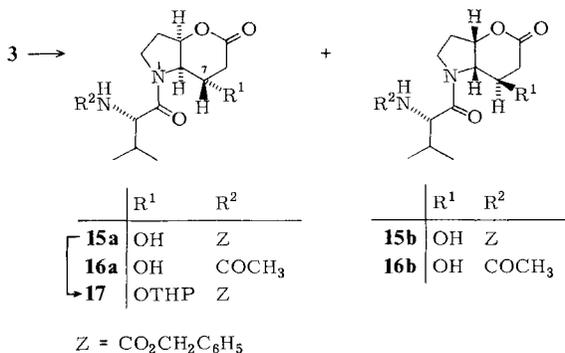
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>3</b> <sup>2)</sup>	H	OH	<b>9</b>	H	H
<b>4</b> <sup>2)</sup>	OH	H	<b>10</b>	COCH <sub>3</sub>	H
<b>5</b> <sup>2)</sup>	H	OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>11</b>	H	COCH <sub>3</sub>
<b>6</b> <sup>2)</sup>	OCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>12</b>	COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
<b>7</b>	OCOCH <sub>3</sub>	H	<b>13</b>	COCH <sub>3</sub>	THP
<b>8</b>	O-THP	H			

Boc = CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, THP = Tetrahydro-2-pyranyl

### Ringöffnungsversuche an den Lactonen **3–8**

In Hinblick auf das Eliminierungsverhalten der Lactone **3–8** im Basischen interessierte neben der für eine Ringöffnung unerlässlichen Verwendung von Alkalilauge zunächst auch das Verhalten gegenüber schwächeren Basen. So lassen sich **3** und **4** in Pyridin ohne  $\beta$ -Eliminierung durch Säurechloride acylieren<sup>2)</sup>. Die Anwendung von Überschüssen stärkerer Basen wie 4-(Dimethylamino)pyridin (4-DMAP) sollte jedoch vermieden werden. Ließ man z. B. 4-DMAP in Chloroform auf die Acyloxylactone **5–7** einwirken (Konzentration von Base und Substrat jeweils 0.05 mol/l), war das Eliminierungsprodukt **14** schon nach Minuten

nachweisbar. Nach 96 Stunden enthielten die Lösungen bereits 53, 20 bzw. 8 mol-% **14**. Die Lactone **8** und **17** wie auch der „offene“ Ester **12** zeigten unter gleichen Bedingungen keine Eliminierung.



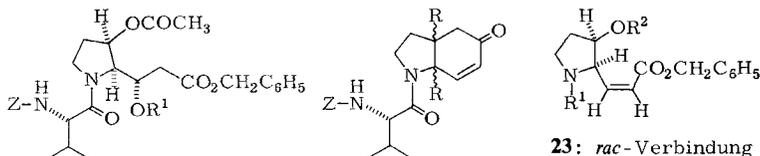
Wäßrige Natronlauge öffnete den Lactonring im Hydroxylacton **3** erwartungsgemäß glatt ohne  $\beta$ -Eliminierung. Das entstandene Natriumsalz ließ sich mit Benzylbromid in aprotischem Milieu (DMF, Iodidkatalyse) mit 79proz. Ausbeute zum Benzylester **9** umsetzen, der weiter zu **12** diacetyliert wurde. Diese Veresterungsmethode nach erfolgter Ringöffnung ist auch auf ungesättigte Lactone anwendbar, wie die Umsetzung von **14** zu **23** zeigt.

Hingegen erleiden die empfindlicheren Acyloxylactone **5–7** durch Alkalilauge neben der Ringöffnung nahezu quantitative  $\beta$ -Eliminierung. Daher mußte die 7-OH-Gruppe mit einem eliminierungsunempfindlichen Rest geschützt werden. Dafür erwies sich die Tetrahydropyranylether-Gruppe von **8**, die nicht nur gegenüber tertiären Aminen (siehe oben) sondern auch gegenüber Alkalilauge inert war, als geeignet. Nach der Ringöffnungs-, Veresterungs- und Acetylierungsprozedur fiel **13** mit 82proz. Ausbeute an und wurde mittels katalytischer Mengen Chlorwasserstoff in Ether/Methanol schonend von der Schutzgruppe befreit (**13**  $\rightarrow$  **10**). Erwähnenswert scheint die Beobachtung, daß bei der dünn-schichtchromatographischen Verfolgung des Deblockierungsschrittes die Ausgangsverbindung **13** nie ganz verschwand, längere Reaktionszeiten jedoch auf Kosten der gewünschten Monoacetylverbindung **10** gingen und die Bildung eines zusätzlichen Fleckes förderten. Nach Abtrennung erwies sich diese Fraktion im NMR-Vergleich als Gemisch aus **11** und etwa je 10% **7** und **10**. Offensichtlich unterliegen die beiden Acetate **10** und **11** über einen günstigen Sechsring einem Acyлаustausch. Diese Nebenreaktion trat jedoch nur im Umfang einiger Prozente auf.

### Synthese des Detoxin D<sub>1</sub>

Racemisches Detoxinlacton **3** wurde nach üblicher Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit (*S*)-*N*-(Benzoyloxycarbonyl)valin-anhydrid<sup>3</sup>/*N*-Methylmorpholin mit 78–88proz. Ausbeute zum Diastereomergemisch **15a** + **15b** acyliert. Durch präparative Schichtchromatographie ließ sich das Gemisch quantitativ auftrennen.

Zwecks Zuordnung der beiden erhaltenen Diastereomeren **15a** und **15b** zur (3*aR*,7*S*,7*aR*)- bzw. (3*aS*,7*R*,7*aS*)-Konfiguration wurden die beiden *N*-Acetylderivate **16a** und **16b** dargestellt und mit der aus dem Naturstoff gewonnenen *N*-Acetylverbindung<sup>1a)</sup> verglichen. Dabei erwiesen sich die NMR-Daten nur des Isomeren **15a** mit denen des Naturstoffabkömmlings als übereinstimmend.

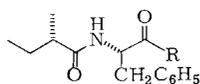
**23:** *rac*-Verbindung**24:** *cis/trans*-Gemisch

	R <sup>1</sup>
<b>17</b> → <b>18</b> <sup>a)</sup>	THP
<b>19</b>	H
<b>20</b>	( <i>S</i> )- <i>N</i> -Boc-Phe-
<b>1</b> ← <b>21</b>	( <i>S</i> )-H <sub>3</sub> C <sub>2</sub> -CH-C(=O)-( <i>S</i> )-Phe

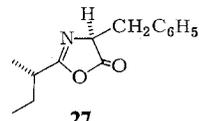
<sup>a)</sup>Nicht isoliert

	R
<b>a</b>	▬H
<b>b</b>	◀H

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>23</b>	Boc	H
<b>24</b>	( <i>S</i> )-Z-Val-	COCH <sub>3</sub>



**25:** R = OH  
**26:** R = SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Das Diastereomere **15a** mit freier Hydroxygruppe an C-7 wurde nun in den THP-Ether **17** übergeführt und dieser nachfolgend der Ringöffnungs-, Veresterungs- und Acetylierungsprozedur unterworfen, die sich bei den Hydroxypyronen **3**, **4** und **8** gut bewährt hatten. Wider Erwarten zeigte sich, daß die im Eintopf durchgeführten Reaktionen beim komplexeren **17** weit weniger einheitlich verliefen und im wesentlichen drei Produkte lieferten. Neben einer Spur des ungesättigten Pyrons **22a** (**22b** wurde durch gezielte Eliminierung aus **15b** mit Phosphorylchlorid/Pyridin<sup>4)</sup> hergestellt) wurde die gewünschte Verbindung **18** neben vergleichbaren Mengen des ungesättigten Esters **24** gefunden. Die erhöhte Eliminierungsfreudigkeit beim Valyldetoxininlacton **17** kann auf eine sterisch günstige Beteiligung des Amidstickstoffes (vergleichbare p*K*<sub>B</sub>-Werte von OH<sup>⊖</sup> und -CO-N<sup>⊖</sup>-) des Valinrestes beim Eliminierungsvorgang zurückgeführt werden. Die Tatsache, daß das Eliminierungshauptprodukt **24** als 4:1-Mischung der *cis/trans*-Isomeren anfiel, spricht außerdem für einen Eliminierungszeitpunkt, bei dem freie Rotation der Seitenkette vorlag, also nach erfolgter Ringöffnung.

Verglichen mit **13** ließ sich der THP-Rest von **18** merklich schwieriger abspalten, erhöhte Säurekonzentration und verlängerte Reaktionszeit förderten allerdings auch hier die Bildung unerwünschter Umacylierungsprodukte. Als Folge der Nebenreaktion betrug die Ausbeute an **19**, bezogen auf **17**, somit lediglich 29%.

Zur Verknüpfung des Phenylalanins mit der sekundären Hydroxygruppe von **19** wurde das reaktive System<sup>5)</sup> (*S*)-*N*-Boc-phenylalanin-anhydrid<sup>3)/4</sup>-DMAP gewählt. Trotz der erforderlichen starken Aktivierung dieser Aminosäure hielt sich jedoch deren Racemisierung mit 4% im Rahmen des Tolerierbaren<sup>6)</sup>. Nach üblicher Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **20** und Acylierung mit (*S*)-2-Methyl-

butansäure-anhydrid<sup>7)</sup>/*N*-Methylmorpholin fiel das geschützte Detoxinderivat **21** mit 92proz. Ausbeute an. Seine Hydrogenolyse lieferte schließlich die Titelverbindung **1**. Zwecks weiterer Charakterisierung<sup>8)</sup> und struktureller Absicherung des Syntheseprodukts wurde auch der beschriebene<sup>1a)</sup> *N*-Acetyldetoxin-methylester hergestellt.

In Hinblick auf eine Synthesevereinfachung war ursprünglich geplant, den (*S*)-*N*-[(*S*)-2-Methyl-1-oxobutyl]phenylalanin-Rest (**25**) in einem einzigen Schritt einzuführen. In Anlehnung an erfolgreiche Veresterungen bei Makroliden<sup>9)</sup>, wurde die Darstellung und Reaktion des entsprechenden Phenylthioesters untersucht, der nach Schwermetallaktivierung der vorliegenden Zielsetzung hätte entsprechen können. Während es gelang, nach dem Dicyclohexylcarbodiimid/4-DMAP-Verfahren<sup>10)</sup> in Gegenwart eines hohen Benzolthiolüberschusses den optisch reinen Thiolester **26** herzustellen, lieferte jedoch die Umsetzung mit 2-Methyl-2-propanol/Silbertrifluoracetat ausschließlich das Azlacton **27** mit total racemisiertem Aminosäureteil. Dieser Befund spiegelt erneut die allgemeine Problematik der Aktivierung von *N*-Acylaminosäuren mit nicht racemisierungshemmendem Acylrest wider<sup>11)</sup>.

Herrn Prof. K. Kratzl danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit, Herrn Dr. K. Kakinuma (Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan) für die freundliche Zusage von Spektren und Vergleichsmaterial und dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 4009) für die Bereitstellung eines 250-MHz-Kernresonanzspektrometers (Fa. Bruker).

## Experimenteller Teil

Es wurden folgende Geräte verwendet: Für die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) ein Heitzschmikroskop nach Kofler; für die optischen Drehungen ein Polarimeter 241 der Fa. Perkin-Elmer; für die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und das <sup>13</sup>C-Spektrum (62.9 MHz) ein Bruker-WM-250-Gerät [Meßtemperatur – wenn nicht anders lautend – 293 K; Lösungsmittel – wenn nicht anders angegeben – CDCl<sub>3</sub> mit Tetramethylsilan als innerem Standard]; für das Massenspektrum ein Varian-MAT-311-A-Gerät. – Zur Dünnschichtchromatographie von **1** diente das Laufmittelsystem Butanol/Eisessig/Wasser (8:2:2) auf Kieselgel 60 (Fa. Merck). – Für die präparative Schichtchromatographie (PSC) fand das Laufmittelsystem Ethylacetat/Petrolether (Siedebereich 60–70°C), 1:1 (A) und 1:4 (B) Verwendung. – Verwendete Abkürzungen: PE = Petrolether mit einem Siedebereich um 40°C, DMF = Dimethylformamid, DMSO = Dimethylsulfoxid, THF = Tetrahydrofuran.

### Darstellung der Detoxinlactonderivate 3–8

Die Verbindungen **3–6** wurden nach Lit.<sup>2)</sup> gewonnen. – Die für die Darstellung von **3** und **4** benötigte Ausgangsverbindung, das Enol *1-(tert-Butyloxycarbonyl)-1,2,3,3a,5,7a-hexahydro-7-hydroxypyranol[3,2-b]pyrrol-5-on* konnte deutlich verbessert gewonnen werden: Anstelle des 19stdg. Erhitzens unter Rückfluß wurde der Reaktionsansatz 1 Woche bei 20°C aufbewahrt. Der Cyclisierungsschritt in siedendem Dioxan wurde auf 45 min ausgedehnt. Diese Änderungen der Reaktionsbedingungen erhöhten die Ausbeute auf 74%.

Die für die Auftrennung der **3** und **4** enthaltenden Mutterlaugen beschriebene PSC wurde (Ansatz: 40 mmol) vorteilhaft durch Mitteldruckchromatographie (Kieselgel 60, 0.040–0.063 mm; Säule 30 × 200 mm; Laufmittel = Chloroform/1% Ethanol) ersetzt. Die quantitative Trennung lieferte bei einer Reduktionsausbeute von 89% Verbindung **3** mit 39% Isomerenanteil.

(3aR\*,7R\*,7aR\*)-7-Acetyloxy-1-tert-butyloxycarbonyl-1,2,3,3a,5,6,7,7a-octahydropyrano[3,2-b]pyrrol-5-on (7): Durch Acetylieren von **4** nach der Anhydrid/Pyridin-Methode gewonnen; Ausbeute nach PSC (Kieselgel 60, Laufmittel A) 62% voluminöse Nadelchen mit Schmp. 100–103°C (Ether/PE, 1:4). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.47 (s; 9H), 2.06 (s; 3H, CO—CH<sub>3</sub>), 2.17–2.38 (m; 2H), 2.55 (dd, *J* = 2.0, 16.7 Hz; 1H, CO—CH), 2.92 (dd, *J* = 4.0, 16.7 Hz; 1H, CO—CH'), 3.30–3.55 (m; 1H), 3.55–3.86 (m; 1H, koalesziert), 4.09–4.40 (m; 1H, NCH, koalesziert), 5.00 (mc; 1H, OCH), 5.71 (m; 1H, O—CHCH<sub>2</sub>—CO, koalesziert).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub> (299.3) Ber. C 56.18 H 7.07 N 4.68 Gef. C 56.20 H 6.99 N 4.78

(3aR\*,7R\*,7aR\*)-1-tert-Butyloxycarbonyl-1,2,3,3a,5,6,7,7a-octahydro-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)pyrano[3,2-b]pyrrol-5-on (**8**) (Diastereomergemisch): Eine Lösung von 515 mg (2.00 mmol) **4** und 170 mg (4.00 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran in 4 ml Dichlormethan wurde nach Zusatz einiger Kristalle Toluol-4-sulfonsäure-monohydrat 3 h bei 20°C aufbewahrt. Nach Verdünnen mit 25 ml Ether und Waschen mit gesättigten Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid wurde die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die chromatographische Abtrennung (Aluminiumoxid N, Woelm, Aktivitätsstufe III; Säule 15 × 170 mm; Laufmittel A) von Verunreinigungen mit größeren R<sub>F</sub>-Werten lieferte 470 mg (69%) farbloses Öl. — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.36–1.90 (m; 6H), 1.50 (s; 9H), 2.04–2.58 (m; 3H), 2.95 (m; 1H), 3.30–3.97 (m; 4H), 3.97–4.30 (m; 1H), 4.36–4.89 (m; 2H), 4.89–5.15 (m; 1H).

C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub> (341.4) Ber. C 59.81 H 7.97 N 4.10 Gef. C 59.57 H 7.97 N 4.03

### Ringöffnung und Veresterung der Lactone **4** und **14**

*Darstellung der Verbindungen 9 und 23.* — *Allgemeine Vorschrift:* Die Lactone **4** bzw. **14** (2 mmol) wurden in 10 ml 90proz. wäßrigem 1,2-Dimethoxyethan gelöst und unter Stickstoff mit 1.95 ml 1 N NaOH gegenüber Thymolphthalein tropfenweise titriert, wobei nach jeder Zugabe das Verschwinden der Blaufärbung abgewartet wurde. Nach beendeter Zugabe engte man i. Vak. ein, nahm den Rückstand in ca. 20 ml Wasser auf, schüttelte mit je 5 ml Dichlormethan dreimal aus und dampfte erneut i. Vak. ein. Im Falle von **4** wurde das kristallisierende Natriumsalz mit 60 ml Acetonitril/Ether (1:3) angerieben, abgesaugt und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Bei **14** wurde der Rückstand durch dreimaliges Eindampfen i. Vak. mit je 100-ml-Portionen Acetonitril/Benzol (1:1) vom restlichen Wasser befreit. Die Natriumsalze rührte man nun in 7 ml wasserfreiem DMF nach Zusatz eines Körnchens Kaliumiodid mit 346 mg (2.02 mmol) Benzylbromid 12 h. Der Ansatz wurde zwischen Ethylacetat (30 ml) und Wasser verteilt, mehrmals mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. abgedampft. Das zurückgebliebene Öl kristallisierte nach Überschichten mit den angegebenen Lösungsmitteln. Zur Analyse wurden die Verbindungen nochmals umkristallisiert.

(3R\*)-3-[(2S\*,2R\*)-1-tert-Butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]-3-hydroxypropansäure-benzylester (**9**): Ausb. 580 mg (79%) zu Sternen angeordnete Spieße mit Schmp. 115–117°C (Ether/PE, 1:9). — <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1.47 (s; 9H), 1.98 (mc; 2H, CCH<sub>2</sub>C), 2.61–2.84 (m; 2H, CH<sub>2</sub>—CO, AB-Teil eines ABX-Spinsystems), 3.45 (mc, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.72 (s, br; 2 OH), 3.81 (t; 1H, NCH), 4.47–4.61 (m; 2H, O—CHCH<sub>2</sub>—CO und CH—OH), 5.17 (s; 2H, CH<sub>2</sub>—O), 7.36 (s; 5H).

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub> (365.4) Ber. C 62.45 H 7.45 N 3.83 Gef. C 62.26 H 7.54 N 3.79

Das entsprechende *O,O'*-Diacetat **12** wurde durch Acetylierung von **9** mit äquivalenten Mengen Acetanhydrid/4-(Dimethylamino)pyridin in Dichlormethan mit 91proz. Ausbeute

als farbloses Öl gewonnen. —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.46$  (s; 9H), 1.98 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.04 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.09–2.27 (m; 2H), 2.67 (dd,  $J = 7.2, 15.2$  Hz; 1H, CH-CO), ca. 2.70–2.88 (m; 1H, CH-CO, koalesziert), 3.22 (mc; 1H), 3.34–3.50 (m; 1H), 4.24 (m; 1H, NCH, koalesziert), 5.10 (mc,  $J_{\text{AB}} = 12.5$  Hz; 2H, AB-Spinsystem), 7.35 (s; 5H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_8$  (449.5) Ber. C 61.46 H 6.95 N 3.12 Gef. C 61.24 H 6.89 N 2.95

(2Z)-3-[(2R\*,3R\*)-1-tert-Butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]propensäure-benzylester (23): Ausb. 67% farblose Kristalle mit Zers. P. 97–104°C (Petrolether). —  $^1\text{H-NMR}$  (333 K) (bei 293 K zeigte das Spektrum das Vorliegen von zwei Rotameren im Verhältnis 1:1.2 an):  $\delta = 1.41$  (s; 9H), 1.87 (mc; 1H), 2.02 (mc; 1H), 2.40 (s, br.; OH), 3.42–3.66 (m; 2H), 4.59 (mc; 1H, NCH), 5.17 (s; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.19 (t; 1H, CH-O), 6.03 (d,  $J = 11.3$  Hz; 1H, CO-CH=), 6.13–6.28 (m; 1H, C-CH=), 7.35 (s; 5H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (347.4) Ber. C 65.69 H 7.25 N 4.03 Gef. C 65.50 H 7.19 N 4.17

### Ringöffnung, Veresterung und Acetylierung des Lactons 8

(3R\*)-3-[(2R\*,3R\*)-3-Acetoxy-1-tert-butyloxycarbonyl-2-pyrrolidinyl]-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propansäure-benzylester (13) (Diastereomerengemisch): Mit 458 mg (1.34 mmol) **8** wurde zunächst analog zur Darstellung von **23** die Lactonöffnung und Veresterung durchgeführt. Das erhaltene ölige Produkt und 342 mg (2.80 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin wurden in 4 ml Dichlormethan aufgenommen und bei –20°C mit 272 mg (2.66 mmol) Acetanhydrid in 1 ml Dichlormethan versetzt. Nach 3 h bei 20°C verdünnte man mit 30 ml Ethylacetat, schüttelte zweimal mit 3 N Citronensäure-Lösung, je einmal mit gesättigten Lösungen von Natriumhydrogencarbonat und Natriumchlorid aus und trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat. Eindampfen i. Vak. lieferte als Rohprodukt ein Öl, das mittels PSC (2 Platten 20 × 20 cm, Entwicklung: zweimal Laufmittel B, einmal Laufmittel A) gereinigt wurde; Ausb. 506 mg (82%). —  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.35$ –1.87 (m; 6H), 1.45 (s; 9H), ca. 2.04–2.27 (m; 2H), 2.08 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.58–2.98 (m; 2H, CO-CH<sub>2</sub>), 3.18–3.51 (m; 2H), 3.73–3.83 (m; 1H), 3.98–4.16 (m; 1H), 4.43–4.72 (m; 2H), 5.00–5.37 (m; 3H), 7.35 (s; 5H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_7$  (463.6) Ber. C 64.77 H 8.05 N 3.02 Gef. C 64.13 H 7.73 N 3.05

*Abspaltung des THP-Restes von 13*: Eine Lösung von 476 g (1.03 mmol) **13** in 7 ml Ether/Methanol (7:3) wurde mit einem Tropfen einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoff in wasserfreiem Ether versetzt. Alle 15 min wurde der Reaktionsverlauf mittels DC (Kieselgel 60, Laufmittel A) verfolgt. Der Gehalt an THP-Ether **13** ( $R_F = 0.72$ ) nahm rasch zugunsten von **10** ( $R_F = 0.59$ ) ab. Gleichzeitig trat in geringem Umfang ein Substanzfleck bei  $R_F = 0.25$  auf. Nach 70 min wurde das Reaktionsgemisch i. Vak. eingedampft und die Produkte durch PSC (1 Platte 20 × 20 cm) isoliert. Man erhielt 292 mg (73%) **10** und 33 mg eines Gemisches aus **11** und ca. je 10% **7** und **10**.

(3R\*)-3-[(2R\*,3R\*)-3-Acetoxy-1-tert-butyloxycarbonyl-2-pyrrolidinyl]-3-hydroxypropansäure-benzylester (10): Farbloses, zähes Öl. —  $^1\text{H-NMR}$  (333 K):  $\delta = 1.48$  (s; 9H), 1.84–2.25 (m; 2H), 1.99 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.47 (dd,  $J = 9.2, 15.4$  Hz; 1H, CO-CH), 2.63 (dd,  $J = 3.1, 15.4$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.25–3.44 (m; 1H), 3.50–3.70 (m; 1H), 4.14 (dd,  $J = 1.5, 6$  Hz; 1H, NCH), 4.31 (mc; 1H, CO-CH<sub>2</sub>CH, koalesziert), 4.88 (s, br.; OH), 5.17 (s; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.44 (dt,  $J = 5.3, 6$  Hz; 1H, O-CH), 7.25–7.55 (m; 5H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_7$  (407.5) Ber. C 61.90 H 7.17 N 3.44 Gef. C 61.82 H 7.19 N 3.48

(3R\*)-3-Acetoxy-3-[(2S\*,3R\*)-tert-butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]propansäure-benzylester (11):  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 1.46$  (s; 9H), 1.82–2.19 (m; 2H), 1.99 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.78 (dd,  $J = 5.4, 15.6$  Hz; 1H, CO-CH), 2.91 (dd,  $J = 8.8, 15.6$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.19–3.53

(m; 2H), 3.97 (mc; 1H, koalesziert), 4.47 (mc; 1H, koalesziert), 5.11 (s; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.72 (mc; 1H, CO-CH<sub>2</sub>CH, koalesziert), 7.35 (s; 5H); die OH-Resonanz konnte nicht eindeutig zugeordnet werden.

### Darstellung der Valyldetoxininlactone 15–17

*Darstellung von 15a und b:* Zunächst wurde die Boc-Schutzgruppe von **3** wie üblich mit Trifluoressigsäure abgespalten. Das entsprechende *Trifluoracetat des Detoxininlactons* fiel durch Anreiben mit Acetonitril/Ether (1:4) in fast quantitativer Ausbeute kristallin an. Zu einer Suspension von 1.35 g (5.0 mmol) *Trifluoracetat* und 2.56 g (5.3 mmol) (*S*)-*N*-(Benzyl-oxycarbonyl)valin-anhydrid<sup>3</sup> in 25 ml wasserfreiem Acetonitril wurden bei -5°C 1.11 g (11.0 mmol) *N*-Methylmorpholin zugesetzt. Es ging alles rasch in Lösung. Nach 12stdg. Aufbewahren im Kühlschrank verdampfte man das Lösungsmittel i. Vak., nahm in 100 ml Ethylacetat auf, wusch die organische Phase nachfolgend mehrmals mit 3 N Citronensäure-, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknete sie mit Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Das zurückgebliebene Öl wurde mittels PSC (4 Platten 20 × 40 cm, Laufmittel A, zehnfache Entwicklung) aufgetrennt. Man erhielt zwei knapp beieinanderliegende Zonen. Die obere (**15a**) wurde so geschnitten, daß sie mit Sicherheit einheitliches Isomeres enthielt. Nach Elution der unteren Zone wurde das wenig **15a** enthaltende **15b** aus wenig Dichlormethan/PE (1:4) kristallisiert. **15b** fiel zunächst als Solvat mit wechselndem Lösungsmittelgehalt vom Schmelzbereich ca. 40–90°C an, das i. Vak. bei längerem Erhitzen auf 80°C unter Lösungsmittelabgabe zu einer kristallinen Masse mit Schmp. ca. 110°C erstarrte. Diese wurde aus Ethylacetat/PE (1:3) nochmals umkristallisiert. Die Mutterlaugen aller Kristallisationen von **15b** wurden zur Gewinnung weiterer Mengen **15a** und **b** rechromatographiert. Es wurden 727 mg **15a** und 765 mg **15b** gewonnen. Das entspricht einer Acylierungsausbeute von 76%.

(*3aR,7S,7aR*)-1-[*(2S)*-2-Benzylloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-1,2,3,3a,5,6,7,7a-octahydro-7-hydroxypyran[3,2-*b*]pyrrol-5-on (**15a**): Farbloses Glas,  $[\alpha]_D^{20} = -18$  ( $c = 0.99$ , CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.92, 0.97$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 2.008 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], ca. 2.06–2.25 (m; 1H), 2.30–2.45 (m; 1H), 2.59 (dd,  $J = 12.7, 14.8$  Hz; 1H, CO-CH), 2.85 (dd,  $J = 4.4, 14.8$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.64 (mc; 1H), 3.83 (dt,  $J = 4.4, 12.7$  Hz; 1H, OCHCH<sub>2</sub>-CO), 4.06–4.22 (m; 2H, NCH, NCHH), 4.34 [dt,  $J = 6.7, 8.6$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.93 (dt,  $J = 4.4$  Hz; O-CH), 5.09 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.62 (d,  $J = 8.6$  Hz; 1H, NH), 7.35 (s; 5H); die OH-Resonanz konnte nicht aufgefunden werden.

{(*3aS,7R,7aS*)(*2S*)}-Isomeres **15b**: Farblose Kristalle mit Schmp. 122–124°C (Ethylacetat/PE, 1:3) und  $[\alpha]_D^{20} = 23$  ( $c = 1.04$ , CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.98, 1.01$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 1.97 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], ca. 2.05–2.21 (m; 1H), 2.31–2.46 (m; 1H), 2.56 (dd,  $J = 13.1, 15.1$  Hz; 1H, CO-CH), 2.84 (dd,  $J = 5.9, 15.1$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.68–3.96 (m; 3H, NCH<sub>2</sub>, O-CHCH<sub>2</sub>-CO), 4.13 (t,  $J = \text{ca. } 4.5$  Hz; 1H, NCH), 4.33 [t,  $J = 8.4$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.96 (t,  $J \approx 4$  Hz; 1H, O-CH), 5.11 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.47 (s, 1H, OH), 5.55 (d,  $J = 8.4$  Hz; 1H, NH), 7.37 (s; 5H).

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (390.4) Ber. C 61.53 H 6.71 N 7.18

**15a:** Gef. C 60.88 H 6.35 N 6.79

**15b:** Gef. C 61.51 H 6.81 N 7.09

(*3aR,7S,7aR*)-1-[*(2S)*-2-Acetylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-1,2,3,3a,5,6,7,7a-octahydro-7-hydroxypyran[3,2-*b*]pyrrol-5-on (**16a**): In einem kleinen Spitzkolben wurde mittels einer Kapillare durch eine Lösung von 35 mg (0.09 mmol) **15a** in 2 ml Eisessig nach Zusatz von 4 mg Palladium-Kohle (10proz., Fa. Matthey Chem.) Wasserstoffgas geleitet, bis keine Koh-

lendioxidentwicklung mehr nachweisbar war (ca. 20–30 min). Nach Abfiltrieren und Waschen des Katalysators dampfte man i. Vak. ein und trocknete das Öl i. Hochvak. Durch Aufnehmen in 2 ml wasserfreiem Acetonitril und Zugabe von 36 mg (0.36 mmol) *N*-Methylmorpholin und 9.2 mg (0.09 mmol) Acetanhydrid (in 1 ml Dichlormethan) wurde acetyliert. Nach 1 h wurden einige Tropfen einer 4 N Lösung von Chlorwasserstoffgas in wasserfreiem Ether zugesetzt, i. Vak. rasch eingedampft und der teilweise kristallisierende Rückstand mit Ethylacetat digeriert und von unlöslichen Anteilen abgetrennt. Das Produkt wurde noch durch Filtration über eine kleine Säule 300 mg Kieselgel 60, Laufmittel Chloroform/Methanol, 95:5 gereinigt. Aus Chloroform/Ether (1:4) kristallisierten 26 mg (97%) **16a** mit Schmp. 174–176°C (Schmp. des entsprechenden Trideuterioacetylderivates<sup>1a)</sup>: 174–176°C),  $[\alpha]_D^{20} = -28$  ( $c = 0.41$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – Die <sup>1</sup>H-NMR-Daten sind mit den in Lit.<sup>1)</sup> berichteten nahezu identisch.

Das [(3*aS*,7*R*,7*aS*)-(2*S*)]-Isomere **16b** wurde analog zu **16a** hergestellt; Ausb. fast quantitativ, farbloses Glas,  $[\alpha]_D^{20} = -9$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.96, 0.99$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), ca. 2.0 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], 2.05 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), ca. 2.10–2.30 (m; 1H), 2.35–2.47 (m; 1H), 2.59 (dd,  $J = 12.8, 15.1$  Hz; 1H, CO-CH), 2.86 (dd,  $J = 4.4, 15.1$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.77 (mc; 1H, NCHH), 3.84–3.98 (m; 2H, NCHH, O-CHCH<sub>2</sub>-CO), 4.15 (t,  $J \approx 5$  Hz; 1H, NCH), 4.66 [dd,  $J = 7.2, 8.7$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.99 (t,  $J \approx 5$  Hz; 1H, O-CH), 5.50 (s, br; 1H, OH), 6.16 (d,  $J = 8.7$  Hz; 1H, NH).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$  (298.3) Ber. C 56.36 H 7.43 N 9.39

**16a:** Gef. C 56.27 H 7.33 N 9.31

**16b:** Gef. C 55.73 H 7.04 N 8.97

(3*aR*,7*S*,7*aR*)-1-[(2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-1,2,3,3*a*,5,6,7*a*-octahydro-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)pyranof[3,2-*b*]pyrrol-5-on (**17**) (Diastereomeregemisch): Die Verbindung wurde analog zu **8** dargestellt, jedoch mittels PSC (Kieselgel 60, Laufmittel A) gereinigt; Ausb. 87–94% farbloser, glasiger Schaum. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.88, 0.98$  (d, d; 3H, 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 1.43–1.90 (m; 6H), 1.90–2.21 (m; 2H), 2.21–2.51 (m; 2H), 2.62–2.95 (m; 1H), 3.44–3.67 (m; 2H), 3.76–4.00 (m; 1H), 4.04–4.48 (m; 3H), 4.70–5.00 (m; 2H), 5.10 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.23, 5.30 (t, t; 1H, O-CH-O), 5.48 (mc; 1H, NH), 7.35 (m; 5H).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$  (474.5) Ber. C 63.27 H 7.22 N 5.90 Gef. C 62.82 H 7.19 N 5.73

### Ringöffnung, Veresterung und Acetylierung des Lactons 17

*Darstellung der Verbindungen 18, 22a und 24:* Das Lacton **17** (660 mg, 1.39 mmol) wurde wie für **13** beschrieben umgesetzt. Man erhielt ein rohes Öl, das durch PSC (2 Platten 20 × 20 cm, Laufmittel A) in folgende Fraktionen aufgetrennt wurde: 578 mg eines ca. 1:1-Gemisches aus **18** und **24** ( $R_F$ -Werte 0.46 bzw. 0.53, die Isolierung von **24** erfolgte nach der THP-Rest-Abspaltung, siehe nachstehend), 62 mg Ausgangslacton **17** ( $R_F = 0.23$ ) und 38 mg **22a**.

*Abspaltung des THP-Restes von 18 zu 19:* Das Gemisch **18/24** wurde wie für **10** beschrieben behandelt. Mit der vierfachen Menge an Chlorwasserstoff betrug die Reaktionszeit etwa 150 min. PSC (2 Platten 20 × 20 cm, Laufmittel A) lieferte 214 mg (29%, bez. auf **17**) **19** ( $R_F = 0.40$ ), 203 mg **24** ( $R_F = 0.53$ ) und ca. 20 mg eines nicht näher untersuchten Gemisches an Umacetylierungsprodukten ( $R_F = 0.14$ ).

(3*S*)-3-⟨(2*R*,3*R*)-3-Acetoxy-1-[(2*S*)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-2-pyrrolidiny]⟩-3-hydroxypropansäure-benzylester (**19**): Farbloses Glas,  $[\alpha]_D^{20} = -38$  ( $c = 0.53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.96, 1.04$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 2.04 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], 2.09 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.24 (mc; 2H), 2.53 (dd,  $J = 8.7, 16.0$  Hz; 1H, CO-CH),

2.64 (dd,  $J = 3.1, 16.0$  Hz; 1H, CO-CH'), 3.62–3.77 (m; 1H, NCHH), 3.83–3.93 (m; 2H, NCHH, OH), 4.26–4.51 [m; 3H, O-CHCH<sub>2</sub>-CO, NCH, CO-CH (Val)], 5.09 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.14 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), 5.23 (q,  $J = 7$  Hz; 1H, O-CH), 5.55 (d,  $J = 8.9$  Hz; 1H, NH), 7.34 (s; 5H).

C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (540.6) Ber. C 64.43 H 6.71 N 5.18 Gef. C 64.44 H 6.73 N 5.04

(3*aR*,7*aR*)-1-[ (2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-1,2,3,3*a*,5,7*a*-hexahydro-pyrano[3,2-*b*]pyrrol-5-on (**22a**): Farbloses, zähes Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -218$  ( $c = 0.55$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.91, 0.92$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 1.95 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], 2.14–2.47 (m; 2H), 3.74 (mc; 1H, NCHH), 4.08 (mc; 1H, NCHH), 4.27 [dd,  $J = 6.8, 9.0$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.40 (t,  $J = 4.7$  Hz; 1H, NCH), 5.10 (mc; 2H, O-CH<sub>2</sub>), ca. 5.0–5.2 (m; 1H, O-CH), 5.50 (d,  $J = 9.0$  Hz; 1H, NH), 6.04 (d,  $J = 9.8$  Hz; 1H, =CH-CO), 7.29 (dd,  $J = 4.7, 9.8$  Hz; 1H, NCHCH=), 7.36 (s; 5H).

[(3*aS*,7*aS*)(2*S*)]-Isomeres **22b**: Es wurde durch Dehydratisierung von **15b** mit Phosphorylchlorid/Pyridin nach Lit.<sup>4)</sup> mit 51proz. Ausbeute gewonnen; aus Tetrachlorkohlenstoff farblose Kristalle mit Schmp. 122–124°C,  $[\alpha]_D^{20} = +231$  ( $c = 0.55$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.96, 0.99$  (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 1.99 [mc; 1H, CHCH<sub>3</sub> (Val)], 2.16–2.48 (m; 2H), 3.68–3.96 (m; 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.30 [dd,  $J = 6.7, 9.1$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.49 (t,  $J = 4.6$  Hz; 1H, NCH), 5.02–5.19 (m; 3H, O-CH, O-CH<sub>2</sub>), 5.48 (d,  $J = 9.1$  Hz; 1H, NH), 6.01 (d,  $J = 10.1$  Hz; 1H, =CH-CO), 7.21 (dd,  $J = 4.6, 10.1$  Hz; 1H, NCHCH=), 7.35 (s; 5H).

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (372.4) Ber. C 64.50 H 6.50 N 7.72

**22a**: Gef. C 64.13 H 6.60 N 7.23

**22b**: Gef. C 64.28 H 6.39 N 7.22

3-⟨(2*R*,3*R*)-3-Acetoxy-1-[(2*S*)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-2-pyrrolidinyl⟩propensäure-benzylester (**24**) (cis/trans-Gemisch): Farbloses Glas. – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.86, 0.89$  (20%); 0.95, 1.03 (d, d; 3H, 3H, Valyl-CH<sub>3</sub>), 1.84–2.28 (m; 3H), 1.98 (20%); 2.01 [s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>], 3.59–3.83; 3.94–4.08 (m; 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.29–4.43 [m; 1H, CO-CH (Val)], 4.97–5.28 (m; 4H, CH<sub>2</sub>-O), 5.50 (d; 1H, NH), ca. 5.65 (m; 1H, NCH), 5.56 (20%); 5.73 (m; 1H, O-CH), 5.87–6.25 (m; 2H, CH=CH), ca. 7.30 (m; 10H).

C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (522.6) Ber. C 66.65 H 6.56 N 5.36 Gef. C 66.50 H 6.51 N 5.25

### Darstellung der Verbindungen 20, 21 und 1

(2*S*)-*N*-(*tert*-Butyloxycarbonyl)phenylalanin-(1*S*)-1-⟨(2*R*,3*R*)-3-acetoxy-1-[(2*S*)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-2-pyrrolidinyl⟩-2-(benzoyloxycarbonyl)ethylester (**20**): Eine Lösung von 156 mg (0.289 mmol) **19** und 300 mg (0.58 mmol) (*S*)-*N*-Boc-phenylalanin-anhydrid<sup>3)</sup> wurde bei –20°C mit 50 mg (0.4 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin versetzt und 2 h bei dieser Temperatur aufbewahrt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei 5°C wurde die Lösung mit 30 ml Ethylacetat verdünnt, nachfolgend mehrmals mit 3 *N* Citronensäure-, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wurde durch PSC (1 Platte 20 × 20 cm; Laufmittel B, zweimalige Entwicklung; Laufmittel A, einmalige Entwicklung) gereinigt. Nach längerem Trocknen i. Hochvak. bei 40°C erhielt man 195 mg (87%) farbloses, zähes Glas,  $[\alpha]_D^{20} = -38$  ( $c = 0.29$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.92, 1.01$  [d, d; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> (Val)], 1.39 (s; 9H), 1.87–2.14 (m; 2H), 2.05 (s; 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2.22–2.39 (m; 1H), 2.53 (dd,  $J = 6.5, 16.3$  Hz; 1H, CHH-CO), 2.72 (dd,  $J = 7.9, 16.3$  Hz; 1H, CHH-CO), 2.93 [dd,  $J = 7.0, 13.5$  Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.13 [dd,  $J = 5.6, 13.5$  Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.54–3.69 (m; 1H, NCHH), 3.74–3.90 (m; 1H, NCHH), 4.39 [dd,  $J = 6.1, 8.7$  Hz; 1H, CO-CH (Val)], 4.56 [ddd,  $J = 5.6, 7.0, 8.7$  Hz; 1H, CO-CH (Phe)], 4.79

(d,  $J = 8.7$  Hz; 1H, NH), 4.85 (d,  $J \approx 7.8$  Hz; 1H, NCH), 5.03–5.29 (m; 5H, O–CH<sub>2</sub>, O–CH<sub>2</sub>, CH–OCOCH<sub>3</sub>), 5.46 (d,  $J = 8.7$  Hz; 1H, NH), 5.58 (t,  $J \approx 7.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CH–O), 7.11–7.53 (m; 15H).

C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> (775.9) Ber. C 65.01 H 6.89 N 5.42 Gef. C 65.36 H 6.83 N 5.26

(2*S*)-*N*-[(2*S*)-2-Methyl-1-oxobutyl]phenylalanin-(1*S*)-<(2*R*,3*R*)-3-acetoxy-1-[(2*S*)-2-benzoyloxycarbonylamino-3-methyl-1-oxobutyl]-2-pyrrolidinyl>-2-(benzoyloxycarbonyl)ethyl-ester (**21**): Unter Eiskühlung wurden 195 mg (0.25 mmol) **20** in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man ließ während 20 min auf Raumtemp. erwärmen, verdampfte die überschüssige Säure i. Vak. und vervollständigte die Entfernung der Säure durch mehrmaliges Eindampfen mit wasserfreiem Acetonitril und Anlegen von Ölpumpenvak. Das schwachfarbige, ölige Trifluoracetat wurde in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0–5°C durch Zugabe von 60 mg (0.32 mmol) (*S*)-2-Methylbutansäure-anhydrid<sup>7)</sup> und 65 mg (0.64 mmol) *N*-Methylmorpholin acyliert. Die wäßrige Aufarbeitung des Acylierungsgemisches und die Reinigung des Rohproduktes erfolgten analog **20**. Es wurden 171 mg (90%) farbloses, zähes Glas erhalten;  $[\alpha]_D^{20} = -34$  ( $c = 0.48$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.81$  (t; 3H), 0.91, 1.00 [d, d; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> (Val)], 1.02 (d; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35, 1.57 (sept, sept; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.88–2.11 (m; 3H), 2.03 (s; 3H, CO–CH<sub>3</sub>), 2.22–2.42 (m; 1H), 2.54 (dd,  $J = 7.1$ , 15.8 Hz; 1H, CO–CHH), 2.75 (dd,  $J = 6.2$ , 15.8 Hz; 1H, CO–CHH), 2.94 [dd,  $J = 7$ , 14.4 Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.19 (dd,  $J = 6$ , 14.4 Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.54–3.70 (m; 1H, NCHH), 3.74–3.90 (m; 1H, NCHH), 4.34 [dd,  $J = 5.1$ , 8.4 Hz; 1H, CO–CH (Val)], 4.75–4.92 [m; 2H, NCH, CO–CH (Phe)], 4.98–5.27 (m; 5H, O–CH<sub>2</sub>, O–CH<sub>2</sub>, CH–OCOCH<sub>3</sub>), 5.48 (d,  $J = 8.4$  Hz; 1H, NH), 5.62 (ddd,  $J = 2$ , 6, 6.2 Hz; 1H, O–CHCH<sub>2</sub>), 5.71 (d,  $J = 7.7$  Hz; 1H, NH), 7.10–7.56 (m; 15H).

C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> (759.9) Ber. C 66.38 H 7.03 N 5.53 Gef. C 66.52 H 6.92 N 5.56

(–)-Detoxin *D*<sub>t</sub> {(3*S*)-3-<(2*R*,3*R*)-3-Acetoxy-1-[(2*S*)-valyl]-2-pyrrolidinyl>-3-<(2*S*)-*N*-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutyl]phenylalanyloxy>propansäure} (**1**): Eine Lösung von 171 mg (0.225 mmol) **21** in 6 ml Methanol wurde nach Zusatz von 30 mg Palladium-Kohle analog **16a** hydrogenolysiert. Nach Abfiltrieren und Waschen des Katalysators wurde i. Vak. eingengt und das zurückgebliebene Öl mit wasserfreiem Ether angerieben. Das feste, klumpige Rohprodukt (116 mg, 93%) konnte nach Lösen in wenig Wasser, Abtrennen geringer öligere Anteile und Lyophilisieren in DC-einheitlicher, mikrokristalliner Form gewonnen werden; Ausb. 108 mg (88%) leichte, nicht hygroskopische Flocken (*K. Kakinuma* erhielt einen eher hygroskopischen, feinen Niederschlag durch Fällung mit Methanol-Aceton-Hexan<sup>12)</sup> mit Erweichungspunkt ab ca. 120°C (Lit.<sup>1a)</sup>: Schmp. 156–158°C),  $[\alpha]_D^{25} = -40$  ( $c = 0.53$ , CH<sub>3</sub>OH) [Lit.<sup>1a)</sup>:  $-16$  ( $c = 1$ , CH<sub>3</sub>OH). – MS (FAB-Spektrum in Butantriolmatrix mit Xenon als Reaktantgas):  $m/z$  (%) = 548 (M<sup>+</sup> + H, 85), 449 (30), 431 (9), 299 (21), 120 (100). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 393 K):  $\delta = 0.76$  (t; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 (d; 3H, CO–CHCH<sub>3</sub>), 0.86, 0.94 [d, d; 3H, 3H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> (Val)], 1.25, 1.46 (sept, sept; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75–2.05 (m; 2H), 1.99 (s; 3H, CO–CH<sub>3</sub>), 2.12 (mc; 1H, CO–CHCH<sub>3</sub>), ca. 2.22 (m; 1H), 2.35 (dd,  $J = 4.4$ , 16.5 Hz; 1H, CHHCO<sub>2</sub>H), 2.60 (dd,  $J = 8.0$ , 16.5 Hz; 1H, CHHCO<sub>2</sub>H), 2.88 [dd,  $J = 9.6$ , 13.6 Hz; CHH (Phe)], 3.12 [dd,  $J = 5.2$ , 13.6 Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.37 [d,  $J = 4.8$  Hz; 1H, CO–CH (Val)], 3.47–3.61 (m; 1H, NCHH), 3.66–3.80 (m; 1H, NCHH), 4.52 [mc; 1H, CO–CH (Phe)], 4.69 (d,  $J = 7.2$  Hz; NCH), 5.11 (dt,  $J \approx 7.6$  Hz; 1H, CH–OCOCH<sub>3</sub>), 5.43 (mc; 1H, O–CHCH<sub>2</sub>), 7.13–7.35 (m; 5H), 7.91 (m; 1H, teilweise bereits gegen D ausgetauscht, NH). – <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 303 K; <sup>1</sup>H-breitbandentkoppelt) (die Zuordnung der Resonanzen erfolgte in Anlehnung an Lit.<sup>13)</sup>; die Symbolgebung für das C-Gerüst wurde beibehalten):  $\delta = 12.30$  (C-4''), 17.35, 17.57 (C-4'), 17.71 (C-5''), 19.18, 19.76 (C-5'), 20.97 (C-9), 28.00, 28.06, 28.28 (C-3''), 30.91 (C-6), 31.28, 32.02 (C-3'), 37.89, 38.32

(C-3''), 39.83 (C-2), 43.51 (C-2'''), 44.78, 46.09 (C-7), 54.17, 54.69 (C-2''), 57.88 (C-4), 58.70, 59.65 (C-2'), 72.20, 72.51 (C-3), 73.16, 73.53 (C-5), 127.68, 127.77, 129.39, 129.46, 130.35, 138.53 (Phenylrest), 171.63, 171.98, 172.02, 176.63, 178.88 (Carbonylgruppen).

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **1** in CDCl<sub>3</sub> und CD<sub>3</sub>OD sind infolge des Vorliegens von Rotameren komplex und nicht interpretierbar. Während diese Tatsache auch von *Kakinuma*<sup>12)</sup> festgestellt wurde, findet sie – im Gegensatz zu unserer Aufnahme, bei der einige Resonanzen mehrfach auftraten – keine Bestätigung in den publizierten<sup>13)</sup> <sup>13</sup>C-NMR-Daten. Wir erklären dies mit einer deutlich besseren Auflösung mit unserem Gerät.

Der entsprechende *N-Acetyldetoxin-methylester* wurde durch Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin und mit Diazomethan nach PSC (Kieselgel 60; Laufmittel Chloroform/Methanol, 95:5; Mehrfachentwicklung) mit 78proz. Ausb. als farbloses, zähes Glas gewonnen;  $[\alpha]_D^{20} = -39$  ( $c = 0.42$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.84$  (t; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 [d; 6H, CH<sub>3</sub> (Val)], 1.37, 1.64 (oct, oct; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.91–2.14 (m; 3H), 2.02 (s; 3H, CO–CH<sub>3</sub>), 2.08 (s; 3H, CO–CH<sub>3</sub>), 2.21–2.38 (m; 1H), 2.54 (dd,  $J = 6.5, 15.6$  Hz; CO–CHH), 2.72 (dd,  $J = 6.5, 13.8$  Hz; 1H, CO–CHH), 2.98 [dd,  $J = 6.5, 13.8$  Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.21 [dd,  $J = 6.5, 13.8$  Hz; 1H, CHH (Phe)], 3.57–3.75 (m; 1H, NCHH), 3.68 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.99 (m; 1H, NCHH), 4.71 [dd,  $J = 6.0, 9.0$  Hz; 1H, CO–CH (Val)], 4.80 (dd,  $J = 2.0, 7.8$  Hz; 1H, NCH), 4.87 [q,  $J = 7.6$  Hz; 1H, CO–CH (Phe)], 5.17 (q,  $J = 7.8$  Hz; 1H, CH–OCOCH<sub>3</sub>), 5.60 (dt,  $J = 2.0, 6.5$  Hz; 1H, CHCH<sub>2</sub>–CO), 5.82 (d,  $J = 7.6$  Hz; 1H, NH), 6.25 (d,  $J = 9.0$  Hz; 1H, NH), 7.14–7.34 (m; 5H).

C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (603.7) Ber. C 61.67 H 7.51 N 6.96 Gef. C 61.32 H 7.42 N 6.93

### Darstellung und Umsetzung des Thiolesters **26**

(*S*)-*N*-*I*(*S*)-2-Methyl-1-oxobutyl]phenylalanin (**25**): Eine Suspension von 2.16 g (10.0 mmol) (*S*)-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid in 40 ml Chloroform wurde unter Eiskühlung mit 1.86 g (10 mmol) (*S*)-2-Methylbutansäure-anhydrid<sup>7)</sup> und 2.02 g (20 mmol) *N*-Methylmorpholin versetzt. Es ging nahezu alles in Lösung. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel i. Vak. weitgehend entfernt, und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde nachfolgend gründlich mit 3 N Citronensäure-, gesättigter Natriumchlorid- und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingedampft. Der zurückgebliebene *Methylester* wurde in 25 ml 85proz. wäßrigem Dioxan gelöst und durch tropfenweises Zugeben von 9.5 ml 1 N NaOH verseift. Nach Eindampfen i. Vak. und Aufnehmen in Wasser trennte man durch Ausschütteln mit Dichlormethan von wasserunlöslichen Anteilen ab und säuerte mit 2 N HCl an. Das Produkt schied sich ölig ab, wurde in Ethylacetat aufgenommen und nach Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. als zähes Glas gewonnen. Durch Anreiben mit Ethylacetat/PE (1:4) kristallisierten 1.91 g (77%) farblose Spieße mit Schmp. 96–98°C (Lit.<sup>18)</sup>; 122–123°C; eine aus natürlichem Detoxin gewonnene, von *K. Kakinuma* überlassene Vergleichsprobe schmolz allerdings gleichfalls bei 95–98°C),  $[\alpha]_D^{20} = +105$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.85$  (t; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.40, 1.63 (sept, sept; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.13 (sext; 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.14 (dd,  $J = 6.4, 13.6$  Hz; CHH), 3.28 (dd,  $J = 6.4, 13.6$  Hz; 1H, CHH), 4.93 (q,  $J = 6.4$  Hz; 1H, CO–CH), 6.07 (d,  $J \approx 7$  Hz; 1H, NH), 7.11–7.38 (m; 5H), 8.68 (s, br.; OH).

Der *Phenylthioester 26* wurde nach *Steglich*<sup>10)</sup> unter Verwendung der zehnfachen molaren Benzolthiolmenge mit 68proz. Ausb. gewonnen. (Mit der bloß molaren Thiolmenge findet man 20% Racemisierung im Phenylalaninteil.) Feine Nadeln mit Zers.-P. 135–143°C (Cyclohexan);  $[\alpha]_D^{20} = -99$  ( $c = 0.93$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.89$  (t; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.42, 1.68 (sept, sept; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.14 (sext; 1H, CHCH<sub>3</sub>), 3.12 (sym-

metrischer AB-Teil eines ABX-Systems; 2H, NCHCH<sub>2</sub>), 5.16 (q, X-Teil des ABX-Systems; 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 5.86 (d; 1H, NH), 7.13–7.55 (m; 10H).

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>S (341.5) Ber. C 70.34 H 6.79 N 4.25 Gef. C 70.34 H 6.81 N 4.24

(4*S*)-4-Benzyl-[(1*S*)-1-methylpropyl]oxazol-5(4*H*)-on (**27**): Es wurde nach dem Carbo-diimid-Verfahren aus **25** und Dicyclohexylcarbodiimid nach Kugelrohrdestillation (Hochvak., Luftbadtemp. 70–80 °C) mit 86proz. Ausb. als farbloses Öl gewonnen;  $[\alpha]_D^{20} = -119$  ( $c = 1.4$ , CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR:  $\delta = 0.74$  (t; 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (d; 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.41, 1.58 (sept, sept; 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.38 (sext; 1H, CO–CH), 3.15 (dd,  $J = 5.5, 14.0$  Hz; 1H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.27 (dd,  $J = 4.9, 13.4$  Hz; 1H, CHHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.47 (t; 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 7.13–7.34 (m; 5H).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.22 H 7.43 N 6.00

Versuch der Acylierung von 2-Methyl-2-propanol mit **26**/Silbertrifluoracetat: Eine Mischung von 100 mg (0.29 mmol) **26**, 30 mg (0.4 mmol) 2-Methyl-2-propanol, 70 mg (0.32 mmol) Silbertrifluoracetat und 4 ml Dichlormethan wurde 3 h gerührt. Nach Entfernen des blaßgelben Niederschlages durch Absaugen, wurde das Filtrat mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat i. Vak. eingengt. Kugelrohrdestillation des Rückstandes lieferte 44 mg (65%) farbloses, öliges Azlacton **27**. Im vorliegenden Fall traten jedoch die <sup>1</sup>H-NMR-Resonanzen bei  $\delta = 0.74, 1.06, 1.41, 1.58, 2.38$  und 3.15 doppelt auf.

<sup>1)</sup> <sup>1a)</sup> K. Kakinuma, N. Otake und H. Yonehara, Tetrahedron Lett. **1972**, 2509. – <sup>1b)</sup> K. Kakinuma, N. Otake und H. Yonehara, Tetrahedron Lett. **21**, 167 (1980).

<sup>2)</sup> J. Häusler, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 982; bezüglich einer Synthese von (–)-Detoxinin siehe: Y. Ohfuné und H. Nishio, Tetrahedron Lett. **25**, 4133 (1984).

<sup>3)</sup> F. M. F. Chen, K. Kuroda und N. L. Benoiton, Synthesis **1978**, 928.

<sup>4)</sup> H. H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 484.

<sup>5)</sup> C. Gilon, Y. Klausner und A. Hassner, Tetrahedron Lett. **1979**, 3811.

<sup>6)</sup> Zur Bestimmung des Racemisierungsumfanges wurde **20** unter Standardbedingungen total hydrolysiert, und die enantiomeren Aminosäuren wurden als *N*-Trifluoracetate der Isopropylester gaschromatographisch aufgetrennt. Die verwendete chirale stationäre Phase (XE-60-*L*-Valin-*tert*-butylamid) wurde nach I. Benecke, Dissertation, Univ. Hamburg 1982, hergestellt.

<sup>7)</sup> C.-T. Hsu, N.-Y. Wang, L. H. Latimer und Ch. J. Sih, J. Am. Chem. Soc. **105**, 593 (1983).

<sup>8)</sup> Detoxin läßt sich nur als mikrokristalliner Feststoff isolieren und ist somit schwierig in reiner Form zu gewinnen. In diesem Sinne sind offenbar auch die Differenzen einiger physikalischer Daten <sup>1a)</sup> (siehe Experimenteller Teil) mit den hier angegebenen zu erklären.

<sup>9)</sup> S. Masamune, Aldrichimica Acta, **11**, 2, 23 (1978).

<sup>10)</sup> B. Neises und W. Steglich, Angew. Chem. **90**, 556 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 522 (1978).

<sup>11)</sup> E. Wünsch in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 15/1, S. 35, Thieme, Stuttgart 1974.

<sup>12)</sup> Persönliche Mitteilung.

<sup>13)</sup> T. Ogita, N. Otake, K. Kakinuma und H. Yonehara, Agric. Biol. Chem. **42**, 2403 (1978).