

Synthese von *rac*-Detoxinin

Johannes Häusler

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

Eingegangen am 18. Januar 1983

Versuche zur Synthese des 3-Oxoesters **5** aus *N*-Boc-3-Hydroxyprolin (**1**) werden beschrieben. Acylierung von Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) mit dem Pyrrolidin-2,3-carbolacton **8** in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)pyridin liefert die Acylmeldrumsäure **7**, die thermisch zum 4-Hydroxy-2-pyron **9** cyclisiert wird. Reduktion von **9** mit Amin-Boran-Komplexen im schwach Säuren führt zu den isomeren Hydroxypyronen **10** und **11**; analoge Umsetzung mit **16** liefert **17** und **18** (Isomerenverhältnis jeweils ca. 1 : 2). Nach Abspaltung des Boc-Restes gehen **10** und **11** Lactonringöffnungen zur Titelaminosäure **19** bzw. deren Isomerem **20** ein. Analog läßt sich **21** zur ungesättigten Aminosäure **22** öffnen.

Synthesis of *rac*-Detoxinine

Attempts to synthesize the 3-oxo ester **5** starting with *N*-Boc-3-hydroxyproline (**1**) are described. Acylation of Meldrum's acid (2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione) by the pyrrolidine-2,3-carbolactone **8** in the presence of 4-(dimethylamino)pyridine affords the acyl derivative **7** of Meldrum's acid which on heating cyclizes to give the 4-hydroxy-2-pyrone **9**. Reduction of **9** with amine-borane complexes in weakly acidic medium leads to the hydroxypyrene isomers **10** and **11**; analogous reaction with **16** produces **17** and **18** (isomeric ratio about 1 : 2). After cleavage of the Boc rest **10** and **11** undergo opening of their lactone rings yielding the title amino acid **19** and its isomer **20**, respectively. Under identical conditions **21** is opened to yield the unsaturated amino acid **22**.

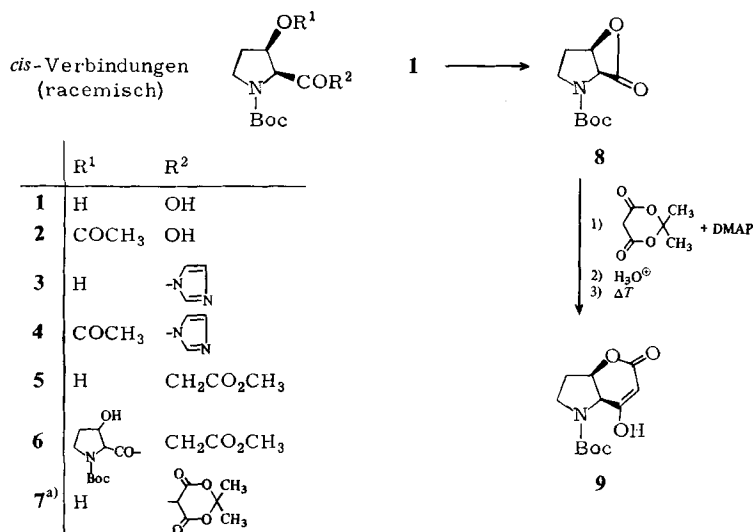
4-Amino-3-hydroxycarbonsäuren wurden in der Natur vereinzelt aufgefunden. Sie stellen Bausteine von biologisch aktiven Peptiden dar¹⁾. Die Titelverbindung Detoxinin (**19**) ist Teil des Depsipeptids Detoxin, das gegenüber dem Nucleosidantibiotikum Blasticidin S selektive antagonistische Wirkung zeigt^{2a)}.

Obleich vor kurzem δ -Detoxininlactone – zwecks Festlegung der absoluten Konfiguration – durch Anellierung des Pyrrolidinrings an entsprechende epimere Hexopyranosen über zahlreiche Schritte synthetisiert wurden^{2b)}, ist die Aminosäure Detoxinin selbst noch nicht beschrieben. Der leichte Zugang zu *cis*-3-Hydroxyprolin aus Prolin³⁾ legte Versuche nahe, dieses zum Ausgangspunkt einer Detoxininsynthese zu machen. Sie läuft im wesentlichen auf eine Verlängerung der Carboxylgruppe des 3-Hydroxyprolins zur β -Hydroxycarbonsäurefunktion hinaus. Von den in der Literatur beschriebenen⁴⁾ Synthesewegen für eine entsprechende Umwandlung konnte die Acylacetatbildung mit nachträglicher Reduktion der β -Oxogruppe erfolgreich durchgeführt werden. Die Synthese gestattete den vorteilhaften Einbau der 3-Hydroxygruppe des Prolins in ein konfigurationsstabiles *cis*-5,6-überbrücktes 4-Hydroxy-2-pyron. Reduk-

tion der Oxogruppe lieferte δ -Detoxininlacton, das sich leicht zum Detoxinin öffnen ließ.

Synthese des 4-Hydroxy-2-pyrons 9 (Enolstruktur)

Anfängliche Versuche zielten auf die Synthese von 3-Oxoestern des Typs 5 ab. Überraschenderweise setzte sich das Imidazolid 4 mit dem Magnesiumsalz des Monomethylmalonats nach *Masamune*⁵⁾ nicht um. Das Scheitern dieser sehr schonenden Standardreaktion zur Darstellung von Alkyl-3-oxoalkanoaten muß sterischer Hinderung zugeschrieben werden, da das Hydroxyimidazolid 3 sehr wohl reagierte, die Anwesenheit der Hydroxygruppe jedoch zu einer Reihe von Folgeprodukten führte. Die 3-Oxoester 5 und 6 (Diastereomergemisch) konnten isoliert und charakterisiert werden.



^{a)} Nicht isoliert.

Boc = $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_3)_3$, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin.

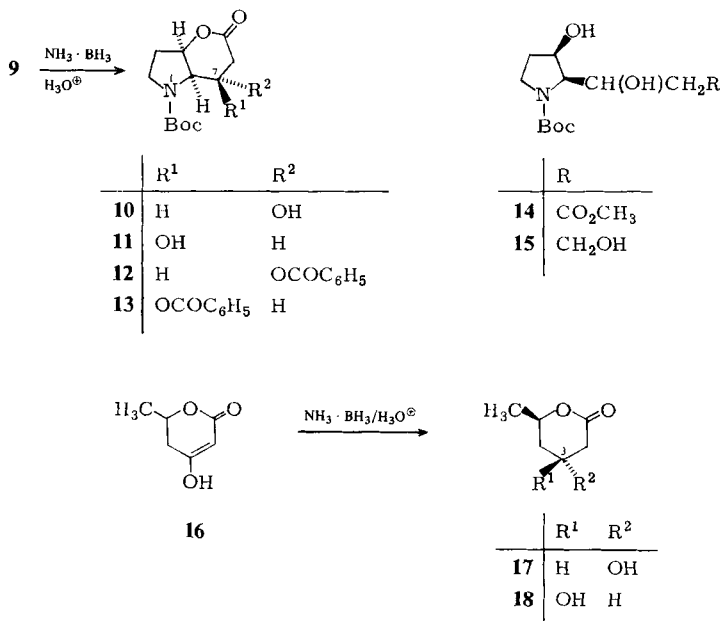
Gleichfalls zur Synthese von Alkyl-3-oxoalkanoaten gebräuchlich ist die Alkoholyse von Acylmeldrumsäuren. Sie sind ihrerseits leicht aus Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion) und Säurechloriden⁶⁾, Anhydriden⁷⁾ bzw. Imidazoliden⁸⁾ zugänglich. Es war daher naheliegend, die günstige *cis*-Orientierung der 3-Hydroxygruppe in 1 zur intramolekularen Alkoholyse der entsprechenden Acylmeldrumsäure 7 zu nützen. Eine derartige Ringschlußreaktion einer β -Hydroxyacylmeldrumsäure wurde von uns kürzlich zur Synthese von 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-on (16) verwendet⁹⁾. Im vorliegenden Fall wurde 7 durch Acylierung von Meldrumsäure mit dem β -Lacton 8 in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) gewonnen und vorteilhaft in siedendem Dioxan unter Abspaltung von Aceton und Decarboxylierung gleich weiter zum gewünschten 4-Hydroxy-2-pyron 9 cyclisiert. Verwendung des gegenüber dem Imidazolid 2 energiereicheren (glatte Ringöffnung von 8 zu 2 durch

Imidazol) β -Lactons erwies sich für den Acylierungsschritt als günstiger, die immer noch mäßige Gesamtausbeute von 44% spiegelt jedoch die allgemeine Problematik der Carboxylaktivierung von Aminosäuren mit freien Hydroxylgruppen wider.

Reduktion von **9** zu den Hydroxylactonen **10** und **11**

Zur Darstellung von 3-Hydroxylactonen durch Reduktion entsprechender 4-Hydroxy-2-pyrone liegen bisher fast ausschließlich Ergebnisse katalytischer Hydrierungen vor¹⁰⁾, wofür sich besonders Platin und Raney-Nickel eignen. Mit letzterem Katalysator erhält man im Falle der Hydrierung von **16** das thermodynamisch stabilere *cis*-3-Hydroxy-5-hexanolid (**18**).

Überraschenderweise erwies sich das Pyron **9** unter analogen Hydrierbedingungen als inert, lange Reaktionszeiten (> 12 h) lieferten zunehmend polares Material¹¹⁾. Die Aufgabe bestand nun darin, **9** mittels nichtkatalytischer Methoden zu reduzieren.



Gegen Tetrahydroborate als Reduktionsmittel spricht a priori folgendes: **9** liegt sowohl in polaren (90proz. wäßriges Methanol) als auch in weniger polaren Lösungsmitteln (CHCl₃, CCl₄) fast vollständig als Enol vor und zeigt zudem deutlich saure Eigenschaften (vgl. pK von **16**: 5.1¹¹⁾). Tatsächlich wurden Natrium-, Zink-¹²⁾ und Tetra-butylammonium-tetrahydroborat in Ethanol, Ether oder Dichlormethan durch **9** unter Wasserstoffgasentwicklung glatt zersetzt. Das Pyron **9** war in allen Fällen zu ca. 80% rückgewinnbar. Offenkettige, schwach saure Alkyl-3-oxoalkanoate (pK-Werte: 10–11) lassen sich hingegen mit diesen Reduktionsmitteln gut reduzieren¹³⁾. Auch das im Säuren beständige Natrium-cyanotrihydroborat war unter üblichen Bedingungen nicht imstande, **9** bzw. **16** zu reduzieren.

Eine Lösung des Reduktionsproblems brachte schließlich die Anwendung von Amin-Boran-Komplexen¹⁴⁾. So ließ sich **9** in 90proz. wäßrigem Methanol mit überschüssigem $\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$ (oder auch *tert*-Butylamin $\cdot \text{BH}_3$) zu $\geq 80\%$ in ein Gemisch (Verhältnis ca. 1 : 2) der isomeren Alkohole **10** und **11** überführen. Unerlässlich war dabei stets der Zusatz schwacher Säure (1 M Citronensäurelösung). Diesem für die glatte Reduktion unentbehrlichen Säurezusatz kommt mehrfache Bedeutung zu: Gewährleistung einer raschen Gleichgewichtseinstellung zwischen Enol und Keton, Verhinderung von Substrat-entzug als Enolat durch das bei der Reaktion freigesetzte Amin, Beschleunigung der Reduktion durch Carbonylprotonierung¹⁵⁾ und schließlich Zerstörung von Reagenz-überschuß nach Reduktionsende. Nebenreaktionen bei dieser Reduktion spielten eine unbedeutende Rolle. Lediglich die Verbindungen **14** und **15** (Isomergemische) entstanden in Anteilen von weniger als 0.5%.

Das monocyclische Modellpyron **16** lieferte unter analogen Reduktionsbedingungen in ca. 75% Rohausbeute ein schlecht trennbares Gemisch (Verhältnis 1:2) der 3-Hydroxy-5-hexanolide **17**¹⁰⁾ und **18**¹⁶⁾.

Die relative Zuordnung der chiralen Zentren C-7 und C-7a der Reduktionsprodukte **10** bzw. **11** zur 7S*,7aR*- bzw. 7R*,7aR*-Konfiguration wurde von uns mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren versucht, und zwar durch Vergleich mit den Spektren^{2b)} der aus den entsprechenden Hexopyranosen aufgebauten Detoxininlactonderivaten. Eine ursprüngliche Konfigurationszuordnung des natürlichen Detoxins auf Grund von NMR-Daten^{2a)} war nach Synthese dieser Lactone ohne weitere Diskussion revidiert worden^{2b)}. Trotz dieser früheren Schwierigkeiten wurde versucht, die Zuordnung der Konfiguration von **10** und **11** auf der Basis von NMR-Befunden zu treffen.

Tabelle 1. Relevante Protonenresonanzen von **10** – **13**, **17** und **18**
(δ -Werte bezüglich TMS, J in Hz, Lösungsmittel CDCl_3 bei 293 K)

	6- H_a, H_e ($J_{6,7}$)	7-H	($J_{7,7a}$)	7a-H
10	2.56, 2.81 (12.1, 3.7)		ca. 3.9 – 4.1	
10 ^{a)}	2.18, 2.72 (12.1, 4.0)	3.75	(4.0)	3.44
11 ^{b)}	2.65 (AB-Teil) ($\sum J_{6,7} = 10.4$) ^{c)}	4.42	(4.2)	4.15
12 ^{b)}	2.81 (AB-Teil) ($\sum J_{6,7} = 6.0$) ^{c)}	6.06	(4.3)	4.14
13 ^{b)}	2.62, 3.02 (2.3, 4.0)	5.91	(5.6)	4.32
	2- H_a, H_e ($J_{2,3}$)	3-H		4- H_a, H_e ($J_{3,4}$)
17	2.67, 2.62 ^{c)} (4.9, 3.2)	4.36		1.71, 2.02 (3.0, 3.4)
18	2.45, 2.88 (7.6, 5.6)	4.25		1.58, 2.28 (9.0, 5.5)

a) C_6D_6 . – b) 333 K. – c) Nach Entkopplung gewonnene Werte.

Relativ einfach liegen die Verhältnisse bei den monocyclischen Hydroxypyronen **17** und **18**. Die bereits früher beschriebene Verbindung **17** war durch Analyse der ABX-Spinsysteme aus 2- H_2 und 3-H sowie 4- H_2 und 3-H zur *trans*-Reihe mit äquatorialer Methylgruppe an C-5 und axialem

Hydroxylrest zugeordnet worden¹⁶⁾. Dem Isomeren **18** kommt auf Grund der betragsmäßig größeren Kopplungskonstanten $J_{2-H_2,3-H}$ somit die stabilere *cis*-Konfiguration mit äquatorialer OH-Gruppe und axialem 3-H zu. In beiden Fällen zusätzlich beobachtete W-Fernkopplungen zwischen 2-H_e und 4-H_e deuten auf das Vorliegen angenäherter Halbsesselkonformationen hin. Interessant bei **17** und **18** sind die Unterschiede der durch Anisotropieeffekte verursachten Verschiebungsdifferenzen zwischen den Methylenprotonen an C-2 und C-4. Während sie bei 2-CH₂ auffallend klein sind ($\Delta\delta = 0.05$ bzw. 0.43 ppm), entsprechen sie für die C-4-Methylenprotonen ($\Delta\delta = 0.31$ bzw. 0.70 ppm) den bei isomeren Hydroxycyclohexanpaaren beobachteten Unterschieden¹⁷⁾.

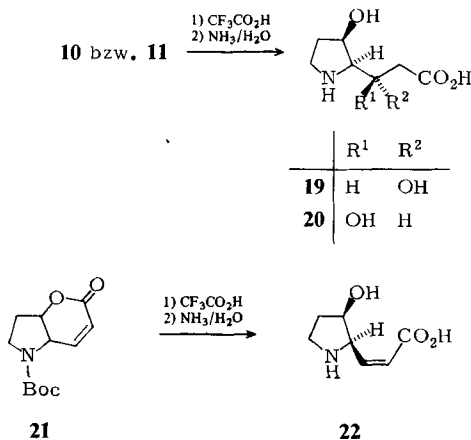
Im Falle der bicyclischen Hydroxypyronen **10** und **11** gelang es nicht, identische ¹H-NMR-Aufnahmebedingungen (Lösungsmittel, Temperatur) zu finden; es wurden daher bevorzugt die Benzoylderivate **12** und **13** untersucht. Das Auftreten von je zwei teilweise koaleszierenden Signalen (293 K) für die Protonen 2-H und 7-H, 7a-H sowie für die *tert*-Butylprotonen in **12** und **13** läßt auf Rotationsbehinderung (Rotamerenverhältnis ca. 2:3) um die N–CO-Bindung zwischen N-1 und dem *tert*-Butoxycarbonylrest schließen. Analyse der ABXY-Spinsysteme (6-H₂, 7-H, 7a-H) bei 333 K (wo nahezu vollständige Koaleszenz vorliegt) führte zu den Kopplungskonstanten in Tabelle 1. Die Auswertung dieser Daten ließ zunächst keine eindeutigen Schlüsse auf die Molekülgeometrien zu. Messung von Nuclear-Overhauser-Enhancement-(NOE-)Effekten ermöglichte jedoch Aussagen bezüglich der Konformationen der beiden Benzoate. Sättigung der Resonanzen von 3a-H oder 7a-H in **13** führt zu einer deutlichen Intensitätszunahme der 6-H-Methylenprotonenresonanz bei $\delta = 2.62$. Dies deutet auf das Vorliegen einer ²-H,3a-H-B-Wannenform des Pyronsechsrings hin. Entsprechende Einstrahlungen bei **12** lassen die Signalintensitäten der 6-H₂-Methylprotonen hingegen unberührt. Das Fehlen dieses transannularen NOE-Effektes in **12** läßt auf einen im Vergleich zu **13** größeren räumlichen Abstand zwischen 3a-H oder 7a-H und den C-6-Protonen und damit auf eine Abflachung des Pyronsechsrings schließen. Da in Pyronsystemen auf Grund der notwendigen Koplanarität der C–O–CO–C-Gruppe¹⁸⁾ nur Halbsessel- oder Wannenkonformationen in Frage kommen, spricht dieser Befund für das überwiegende Vorliegen eines Halbsessels mit axialem N-1-Substituenten in **12**. (Ein Halbsessel mit äquatorialem N-1 kann mangels großer vicinaler Kopplungskonstanten $J_{6-H_2,7-H}$ und $J_{7-H,7a-H}$ ausgeschlossen werden.)

Die Benzoate **12** und **13** liegen also in unterschiedlichen Konformationen vor. Das macht auch die sehr ähnlichen (kleinen) vicinalen Kopplungskonstanten zwischen den Protonen 6-H₂ und 7-H verständlich. In beiden Fällen befindet sich der Sauerstoff an C-7 in jeweils antiperiplanarer Anordnung zu einem der Methylenprotonen an C-6 und übt somit einen maximalen betragsmindernden Einfluß¹⁹⁾ auf die entsprechende 6-H,7-H-Kopplung aus. Dieser Sachverhalt ist nur in den oben diskutierten Konformationen und den eingangs vorweggenommenen Konfigurationen gültig. Umgekehrte Konfigurationszuordnung ließe für beide Benzoate jeweils eine vicinale Kopplung von $J_{6-H,7-H} \geq 10$ Hz erwarten.

Lactonringöffnung zu **19**, **20** und **22**

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe in **10** und **11** erfolgte in üblicher Weise mit Trifluoressigsäure. Die nun ungeschützten Detoxininlactone wurden als sekundäre Amine zunächst an einem stark sauren Ionenaustauscher fixiert und durch Elution mit verdünnter Ammoniumhydroxidlösung zu **19** bzw. **20** ringgeöffnet (Ablösung vom Harz durch Übergang des Amins in die Aminosäure). Racemisches Detoxinin (3*R**/2*R**,3*S**)-**19** und sein (3*S**/2*R**,3*S**)-Isomeres **20** wurden so in Ausbeuten von 85 bzw. 63% erhalten.

Ein Versuch, die Ausbeute des für eine Detoxinsynthese notwendigen Isomeren **10** aus dem überwiegend entstehenden **11** mit „falscher“ Konfiguration an C-7 durch Veresterung unter Inversion mit Triphenylphosphan/Diethylazodicarboxylat/Benzoessäure zu erhöhen, führte in 44% Ausbeute zu dem Eliminierungsprodukt **21**; das erwartete Benzoat **12** wurde nicht aufgefunden. Aus Verbindung **21**, die auch mit Phosphorylchlorid/Pyridin^{4b)} aus **11** in 65% Ausbeute zugänglich ist, erhält man unter den Bedingungen der Lactonöffnung die interessante²⁰⁾, ungesättigte Aminosäure **22**.



Herrn Prof. K. Kratzl danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit, Herrn Doz. E. Haslinger für die Ausführung der NOE-Experimente, Herrn Prof. K. Kakinuma (Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan) für die freundliche Zusendung von 100-MHz-NMR-Spektren 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 Heitzischmikroskop nach Kofler; für die ^1H -NMR-Spektren ein Varian-EM-360- (Verbindungen **1**–**4**) und Bruker-WM-250-Gerät [Meßtemperatur – wenn nicht anders lautend – 293 K; Lösungsmittel – wenn nicht anders angegeben – CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard; bei D_2O als Solvens mit Natrium-(3-trimethylsilyl-1-propan-sulfonat) (DSS) als Bezugssubstanz]; für das Massenspektrum ein Varian-MAT-311-A-Gerät; – Die NOE-Messungen wurden im Differenzmodus durchgeführt. – Zur Dünnschichtchromatographie (DC) der Aminosäuren diente das Laufmittelsystem Butanol/Eisessig/Wasser (8:2:2) auf Kieselgel 60 (Fa. Merck).

Das mehrfache Auftreten gewisser ^1H -NMR-Peaks bei *N*-Acylaminosäurederivaten infolge des Vorliegens von verschiedenen Rotameren wird mit einem Plus-Zeichen (+) zwischen den zusammengehörigen Resonanzwerten gekennzeichnet.

Verwendete Abkürzungen: PSC = Präparative Schichtchromatographie; PE = Petrolether mit einem Siedebereich um 40°C; Boc = *tert*-Butyloxycarbonyl.

Darstellung der 3-Hydroxypyrrolidinderivate 1–8 und des Pyrons 9

Die *Boc-Aminosäuren* 1 und 2 wurden nach einer Standardmethode²¹⁾ aus den entsprechenden Aminosäuren³⁾ in Ausbeuten von 87 bzw. 85% hergestellt. Die Reaktionszeiten müssen hier jedoch mindestens 6 h betragen.

cis-N-Boc-3-Hydroxyprolin (1): Farblose, gut wasserlösliche Kristalle vom Schmp. 139–140°C (Ether/PE, 1:1). – ¹H-NMR: δ = 1.43 (s; 9H), 1.80–2.38 (m; 2H), 3.33–3.83 (m; 2H, NCH₂), 4.30–5.00 (m; 2H, OCH, NCH), 9.40 (s, br; 2H).

C₁₀H₁₇NO₅ (231.3) Ber. C 51.94 H 7.41 N 6.06 Gef. C 51.85 H 7.23 N 5.89

cis-N-Boc-3-Acetoxyprolin (2): Farblose Kristalle vom Schmp. 103–106°C (Ether/PE, 1:4). – ¹H-NMR: δ = 1.50 (s; 9H), ca. 2.0–2.50 (m; 2H), 2.10 (s; 3H), 3.37–3.95 (m; 2H), 4.62 (d, *J* = 7 Hz; 1H, NCH), 5.57 (q, *J* = 7 Hz; 1H, OCH), 11.24 (s; 1H).

C₁₂H₁₉NO₆ (273.3) Ber. C 52.74 H 7.01 N 5.13 Gef. C 52.67 H 6.98 N 5.13

cis-N-Boc-3-Hydroxyprolin-imidazolid (3): Eine Lösung von 426 mg (2 mmol) 8 und 136 mg (2 mmol) Imidazol in 4 ml wasserfreiem Benzol wurde 2 min zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. nahm man in wenig wasserfreiem Ether auf. Nach ca. 12 h kristallisierten 465 mg (83%) farblose Kristalle vom Schmp. 139–142°C. – ¹H-NMR: δ = 1.27 + 1.47 (s, s; 9H), 1.85–2.43 (m; 2H), 3.23–3.90 (m; 2H), 4.63–5.17 (m; 2H, OCH, NCH), 5.53 (s, br; OH), 7.07 (m; 1H), 7.65 (m; 1H), 8.13 (m; 1H).

C₁₃H₁₉N₃O₄ (281.3) Ber. C 55.50 H 6.81 N 14.94 Gef. C 55.50 H 6.80 N 14.98

cis-N-Boc-3-Acetoxyprolin-imidazolid (4): Das Imidazolid 4 wurde bei der analogen⁵⁾ Umsetzung von 2 mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol und Magnesium-monomethylmalonat als einziges Produkt in 53% Ausbeute isoliert; farblose Spieße vom Schmp. 87–90°C (Ether/PE, 1:4). – ¹H-NMR: δ = 1.27 + 1.45 (s, s; 9H), 1.77 (s; 3H), ca. 2.0–2.57 (m; 2H), 3.23–3.95 (m; 2H, NCH₂), 5.10 + 5.16 (d, d, *J* = 7 Hz; 1H, NCH), 5.62 (q, *J* = 7 Hz; 1H, OCH), 7.12 (m; 1H), 7.50 (m; 1H), 8.20 (m; 1H).

C₁₅H₂₁N₃O₅ (323.3) Ber. C 55.72 H 6.55 N 13.00 Gef. C 55.18 H 6.56 N 13.12

Umsetzung von 3 mit Magnesium-monomethylmalonat nach Lit.⁵⁾: Das Rohprodukt bestand aufgrund der DC-Analyse (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 9:1) aus drei Hauptkomponenten, von denen die mit den größten *R_F*-Werten (0.45 bzw. 0.60) mittels PSC isoliert wurden. Die in Ausbeuten von 14 und 27% isolierten Verbindungen erwiesen sich als 5 bzw. 6.

3-[(2*R**,3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]-3-oxopropionsäure-methylester (5): Farbloses, unbeständiges Öl. – ¹H-NMR: δ = 1.42 + 1.46 (s, s; 9H), 1.88–2.19 (m; 2H), 3.19 + 3.29 (s, br, s, br; OH), 3.45–3.86 (m; 4H, NCH₂, COCH₂), 3.76 (s; 3H, OCH₃), 4.36 + 4.44 (d, d, *J* = 6.8 Hz; 1H, NCH), 4.58–4.80 (m; 1H, OCH, koaleszierend).

C₁₃H₂₁NO₆ (278.3) Ber. C 54.34 H 7.37 N 4.88 Gef. C 53.81 H 7.44 N 4.82

3-[(2*R**,3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-[(2*R**,3*S**)-1-*tert*-butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]carbonyloxy]-2-pyrrolidinyl]-3-oxopropionsäure (6): Farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 164–166°C (Chloroform/Ether). – MS (70 eV): *m/e* (%) = 500 (M⁺, 0.2), 399 (8.5), 343 (6), 327 (1.5), 299 (12), 243 (69), 57 (100). – ¹H-NMR: δ = 1.42, 1.46, 1.50 (s, s, s; 18H), 1.94–2.30 (m; 4H), 3.26–4.10 (m; 7H), 3.78, 3.79, 3.80 (s, s, s; 3H, OCH₃), 4.25 + 4.30 (d, d, *J* = 6.9 Hz; 1H, NCH), 4.42–4.56 (m; 1H, NCH), 4.63 (sext; 1H, OCH), 5.63 (m; 1H, OCH).

C₂₃H₃₆N₂O₁₀ (500.5) Ber. C 55.18 H 7.25 N 5.60 Gef. C 54.96 H 7.23 N 5.50

1-*tert*-Butyloxycarbonylpyrrolidin-2,3-carbolacton (8): Lösungen von 11.55 g (50 mmol) 1 und 14.1 g (55 mmol) 4-Brombenzolsulfonylchlorid in 50 bzw. 35 ml wasserfreiem Pyridin wurden un-

ter Eiskühlung vereinigt und 15 h bei +5 °C aufbewahrt. Nach Verdampfen des Pyridins im Rotationsverdampfer (Wasserbad bis 40 °C) wurde der Rückstand zwischen 200 ml Ethylacetat und 60 ml 1 N HCl verteilt und die organische Phase mit 1 N HCl und gesättigter Natriumchloridlösung (je 20 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Öl wurde in Chloroform aufgenommen und durch Kieselgel (ca. 20 g) filtriert. Eindampfen der Eluate i. Vak. und Verreiben des Rückstandes mit PE lieferte 8.96 g (84%) rohes Produkt, das i. Hochvak. (Kugelrohr, Luftbadtemp. 100–130 °C) destilliert wurde; Ausb. 8.08 g (76%). Zur Analyse wurde eine Probe mit Schmp. 91–93 °C durch Kristallisieren aus Chloroform/PE gewonnen. – ¹H-NMR: δ = 1.49 (s; 9H), 1.85–2.02 (m; 1H), 2.32 (dd; 1H), 3.35 (sext; 1H), 4.07 (t, br; 1H, OCH), 5.37–5.68 (m; 1H, NCH, koaleszierend).

C₁₀H₁₅NO₄ (213.2) Ber. C 56.32 H 7.09 N 6.57 Gef. C 56.22 H 6.89 N 6.56

1-(tert-Butyloxycarbonyl)-1,2,3,3a,5,7a-hexahydro-7-hydroxypyran[3,2-b]pyrrol-5-on (9) [= Enolform von *1-(tert-Butyloxycarbonyl)-1,2,3,3a,5,6,7a-octahidropyrano[3,2-b]pyrrol-5,7-dion*]: Eine Lösung von 4.26 g (20 mmol) **8**, 3.03 g (21 mmol) Meldrumsäure und 2.57 g (21 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 40 ml wasserfreiem Chloroform wurde 19 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdünnen mit Chloroform auf das doppelte Volumen wurde mit 1 N HCl und gesättigter Natriumchloridlösung (je 30 ml) ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das zurückbleibende Öl nahm man in 60 ml wasserfreiem Dioxan auf und erhitze 25 min unter Rückfluß (Zugabe eines Siedesteines erleichtert die CO₂-Entwicklung). Nach Entfernen des Dioxans i. Vak. wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und durch ca. 25 g Kieselgel filtriert. Die vereinigten Eluate wurden erneut i. Vak. eingengt und das zurückbleibende Öl mit Cyclohexan/Ether (5:2) angerieben. Es kristallisierten nach 48 h 2.23 g Rohprodukt. Aus der Mutterlauge ließen sich chromatographisch (70 g Kieselgel 60, Chloroform/1% Ethanol) weitere 0.22 g Produkt gewinnen. Nach dem Umkristallisieren aus relativ konz. Diisopropyletherlösung blieben 2.29 g (44%) farblose Spieße vom Schmp. 111–112 °C zurück. – ¹H-NMR: δ = 1.51 (s; 9H), 2.09–2.38 (m; 2H), 3.53 (mc; 1H), 3.72 (mc; 1H), 4.40 (d, *J* = 6.5 Hz; 1H, NCH), 5.09 (mc; 1H, OCH), 5.33 (s; 1H), 10.47 (s; OH).

C₁₂H₁₇NO₅ (255.3) Ber. C 56.46 H 6.71 N 5.49 Gef. C 56.31 H 6.57 N 5.45

Reduktion der 4-Hydroxy-2-pyrone **9** und **16**

Reduktion von 9: Zu einer Lösung von 1.27 g (5 mmol) **9** in 25 ml 90proz. wäbrigem Methanol wurden 0.25 g (8 mmol) BH₃ · NH₃ (Fa. Ventron) zugesetzt. Man ließ die stürmische Wasserstoffentwicklung abklingen (2 min) und tropfte unter Rühren innerhalb von 30 min 5 ml 1 M Citronensäurelösung zu. Nach 1 h wurde das Methanol im Rotationsverdampfer entfernt, das teilweise kristallisierende Produkt in Chloroform aufgenommen und die wäßrige Phase noch mehrmals extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete organische Lösung wurde i. Vak. eingengt und das zurückbleibende Öl in wenig Ethylacetat/Ether (1:2) aufgenommen. Es kristallisierten 740 mg schwerlösliches, fast reines **11**. Die Mutterlauge wurde mittels PSC aufgetrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Chloroform/5% Methanol; zweifache Entwicklung; da die Verbindungen die 254-nm-Fluoreszenz des Indikators nicht löschen, wurde zonenweise abgekratzt und eluiert). Man erhielt an reinen Substanzen: 335–390 mg (26–30%) **10** (*R*_F = 0.55), 25 mg **11** (*R*_F = 0.42), 33 mg (0.02%) **14** (*R*_F = 0.28) und 22 mg (0.017%) **15** (*R*_F = 0.11). Nach Umkristallisieren von 765 mg rohem **11** blieben 697 mg (54%) reines Produkt zurück. Der isomere Anteil an **10** betrug somit 32–36%.

rac-(3aR,7S*,7aR*)-1-tert-Butyloxycarbonyl-1,2,3,3a,5,6,7,7a-octahydro-7-hydroxypyran[3,2-b]pyrrol-5-on (10)*: Farblose Kristalle vom Zers.-P. ab ca. 110 °C (PE/Ether, 4:1). – ¹H-NMR ([D₆]Benzol): δ = 0.94–1.14 (m; 1H), 1.38 (s; 9H), 1.46–1.66 (m; 1H), 2.18 (dd, *J* = 12.1, 14.9 Hz; 1H, COCH), 2.72 (dd, *J* = 4.0, 14.9 Hz; 1H, COCH'), 2.94 (mc; 1H), 3.09 (mc;

1 H), 3.44 (t, $J = 4$ Hz; 1 H, NCH), 3.75 (dt, $J = 4.0, 12.1$ Hz; 1 H, CHOH), 3.85 (t, $J = 4$ Hz; 1 H, CHO), 5.12 (s, br; OH).

(3*aR**, 7*R**, 7*aR**)-Isomeres **11**: Farblose Kristalle vom Zers.-P. ab ca. 160 °C (Ethylacetat/Ether, 1:2). – $^1\text{H-NMR}$ (333 K): $\delta = 1.50$ (s; 9 H), 1.93–2.29 (m; 2 H), 2.65 (mc, AB-Teil eines ABXY-Spinsystems; 2 H, COCH₂), 3.41 (mc; 1 H), 3.78 (mc; 1 H), 4.15 (dd, $J = 4.2, 4.4$ Hz; 1 H, NCH), 4.42 (ddt, $J = 4.2, \text{ca. } 4, 5.2$ Hz; 1 H, CHOH), 4.94 (ddd, $J = 2.3, 4.4, 4.8$ Hz; 1 H, CHO), 5.1 (s, br; OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.45 10: Gef. C 56.14 H 7.31 N 5.51

11: Gef. C 55.74 H 7.36 N 5.54

Die **10** und **11** entsprechenden *O*-Benzoylderivate **12** und **13** wurden in 76 bzw. 70% nach der üblichen Säurechlorid/Pyridin-Methode gewonnen.

12: Farblose Kristalle vom Zers.-P. 138–144 °C (Ether/PE, 3:1). – $^1\text{H-NMR}$ (333 K): $\delta = 1.51$ (s; 9 H), 1.96–2.15 (m; 1 H), 2.15–2.29 (m; 1 H), 2.8 (mc, AB-Teil eines ABXY-Spinsystems; 2 H, COCH₂), 3.30–3.54 (m; 1 H), 3.86 (mc; 1 H), 4.14 (t, $J = 4.3$ Hz; 1 H, NCH), 5.23 (dt, $J = 4.3, 1.5$ Hz; 1 H, OCH), 6.06 (q, $J = 3.7$ Hz; 1 H, O–CH–CH₂–CO), 7.36–8.06 (m; 5 H).

13: Farblose Kristalle vom Zers.-P. 159–170 °C (Ether/PE, 3:1). – $^1\text{H-NMR}$ (333 K): $\delta = 1.37$ (s; 9 H), 2.15–2.41 (m; 2 H), 2.62 (dd, $J = 2.3, 16.4$ Hz; 1 H, COCH), 3.02 (dd, $J = 4.0, 16.4$ Hz; 1 H, COCH'), 3.29–3.54 (m; 1 H), 3.60–3.78 (m; 1 H), 4.32 (dd, $J = 5.6, 6.6$ Hz; 1 H, NCH), 5.05 (dt, $J = 4.0, 6.6$ Hz; 1 H, OCH), 5.91 (ddd, $J = 2.3, 4.0, 5.6$ Hz; 1 H, O–CH–CH₂–CO), 7.35–8.00 (m; 5 H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (361.4) Ber. C 63.14 H 6.14 N 3.88 12: Gef. C 63.35 H 6.39 N 3.81

13: Gef. C 63.68 H 6.33 N 3.89

3-(2*R**, 3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]-3-hydroxypropansäure-methylester (**14**): Farblose Kristalle vom Schmp. 130–133 °C (PE/Ether, 4:1). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.47$ (s; 9 H), 1.92–2.26 (m; 2 H), 2.59–2.78 (m; 2 H, CH₂CO), 2.82 (s, br; OH), 3.35–3.61 (m; 2 H, CH₂N), 3.73 (s; OCH₃), 3.93 (dd, $J = 4.4, 7.7$ Hz; 1 H, NCH), 4.22 (s, br; OH), 4.41–4.60 (m; 2 H, OCH, O–CH–CH₂–CO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (289.32) Ber. C 53.96 H 8.01 N 4.84 Gef. C 53.27 H 7.79 N 4.76

(2*R**, 3*S**)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-(1,3-dihydroxypropyl)-3-hydroxypyrrolidin (**15**): Farblose, blättrige Spieße vom Schmp. 119–122 °C (Ether). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.48$ (s; 9 H), 1.77–2.18 (m; 4 H), 2.92 (s, br; OH), 3.33 (s, br; OH), 3.41–3.63 (m; 2 H, NCH₂), 3.79–3.97 (m; 3 H, CH₂OH), 4.14–4.31 (m; 1 H), 4.41–4.55 (m; 1 H), 5.13 (s, br; OH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (261.3) Ber. C 55.15 H 8.87 N 5.36 Gef. C 55.28 H 8.86 N 5.39

Reduktion von 16: Das Pyron **16**⁹⁾ wurde analog **9** reduziert, als Lösungsmittel wurde jedoch 90proz. wäßriges Tetrahydrofuran verwendet. Zum möglichst quantitativen Aufnehmen des Produktes in Chloroform mußte die wäßrige Phase mit Natriumchlorid gesättigt werden. Die Ausbeute an Rohprodukt, bestehend aus **17** und **18** im Verhältnis von 1:2 (NMR-Analyse), betrug ca. 75%. Die beiden Isomeren konnten – nicht quantitativ – chromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Ether; R_F -Werte von **17**: 0.28, von **18**: 0.20) getrennt werden. Alle verwendeten Lösungsmittel müssen frisch destilliert und alkoholfrei sein.

trans-3-Hydroxy-5-hexanolid (**17**): Farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$ (vgl. auch die NMR-Analyse in Lit.¹⁶⁾): $\delta = 1.40$ (d, $J = 6.2$ Hz; 3 H, CH₃), 1.71 (ddd, $J = 3.0, 11.1, 14.5$ Hz; 4-H_a), 2.02 (ddd, $J = 3.1, 3.4, 14.5$ Hz; 4-H_e; zusätzliche W-Kopplung von 1.2 Hz mit 2-H_e), 2.52–2.82 (m; 2 H, 2-H; AB-Teil eines ABX-Spinsystems), 3.85 (s, br; OH), 4.36 (m; 1 H, 3-H_e), 4.87 (dq, $J = 3.1, 6.2, 11.1$ Hz; 5-H_a). Zusätzliche, durch Entkoppeln gewonnene Daten: $J_{2\text{-H}_a, 2\text{-H}_e} = 17.8$ Hz, $J_{2\text{-H}_e, 3\text{-H}_e} = 3.2$ Hz, $J_{2\text{-H}_a, 3\text{-H}_e} = 4.9$ Hz.

cis-3-Hydroxy-5-hexanolid (**18**): Farbloses Öl. – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.42 (d, J = 6.3 Hz; 3 H, CH_3), 1.58 (ddd, J = 9.0, 11.7, 13.6 Hz; 4- H_a), 2.28 (ddd, J = 3.2, 5.5, 13.6 Hz; 4- H_c ; zusätzliche W-Kopplung von 1 Hz mit 2- H_c), 2.45 (dd, J = 7.6, 17.2 Hz; 2- H_a), 2.28 (ddd, J = 1, 5.6, 17.2 Hz; 2- H_c), 3.26 (s, br; OH), 4.25 (dddd, J = 5.5, 5.6, 7.6, 9.0 Hz; 3- H_a), 4.37 (dq, J = 3.2, 6.3, 11.7 Hz; 5- H_a).

$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$ (130.1) Ber. C 55.37 H 7.75 Gef. C 54.87 H 7.63

Ringöffnung der Lactone **10**, **11** und **21**

Darstellung der Verbindungen 19, 20 und 22. – *Allgemeine Vorschrift:* Die Lactone **10**, **11** oder **21** (1 mmol) wurden bei 0°C in 3.5 ml Trifluoressigsäure gelöst. Man ließ auf Raumtemp. kommen, verdampfte nach 15 min die überschüssige Säure im Rotationsverdampfer, nahm den öligen Rückstand in wenig Wasser auf und entsalzte mittels Ionenaustauschers (8 ml Dowex 50W X4, H^+ -Form). Langsame Elution mit überschüssigem 1 N wäßrigem NH_3 und Eindampfen der Eluate i. Vak. lieferte ein Öl, das zwecks Entfernung des restlichen Wassers mehrmals mit wasserfreiem Ethanol versetzt und i. Vak. eingengt wurde. Während dieser Prozedur begannen die Produkte – vorerst gallertig – zu kristallisieren. Nötigenfalls wurde auf dieselbe Art umkristallisiert. Im Falle von **22** wurde zum Kristallisieren Aceton zugesetzt.

rac-(3*R**)-3-Hydroxy-3-[(2*R**,3*S**)-3-hydroxy-2-pyrrolidinyl]propansäure (**19**): Ausb. 149 mg (85%) farblose Prismen vom Zers.-P. >200°C. – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 2.03–2.33 (m; 2H), 2.42 (dd, J = 7.9, 15.9 Hz; 1H, CHCO), 2.63 (dd, J = 4.3, 15.9 Hz; 1H, $\text{CH}'\text{CO}$), 3.33–3.58 (m; 3H, NCH , NCH_2), 4.32 (ddd, J = 4.3, 7.9, 9.0 Hz; 1H, O–CH–CO), 4.49 (dt; J = 1.4, 3.5, 3.5 Hz; 1H, OCH).

(3*S**/2*R**,3*S**)-Isomeres **20**: Ausb. 110 mg (63%) verfilzte Nadeln vom Zers.-P. >165°C. – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 2.02–2.30 (m; 2H), 2.49 (dd, J = 8.5, 15.5 Hz; 1H, CHCO), 2.59 (dd, J = 4.7, 15.4 Hz; 1H, $\text{CH}'\text{CO}$), 3.40–3.33 (m; 3H, NCH , NCH_2), 4.37 (ddd, J = 4.7, 8.5, 8.5 Hz; 1H, O–CH–CO), 4.67 (dt, J = 1.5, 3.0, 3.0 Hz; 1H, OCH).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (175.2) Ber. C 47.99 H 7.48 N 8.00 **19**: Gef. C 47.89 H 7.50 N 7.90

20: Gef. C 47.87 H 7.37 N 7.85

[*rac*-(2*Z*)-3-[(2*R**,3*S**)-3-Hydroxy-2-pyrrolidinyl]propansäure (**22**): Ausb. 76 mg (72%) farblose Kristalle vom Zers.-P. >160°C. – $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ = 2.02–2.19 (m; 1H), 2.19–2.39 (m; 1H), 3.32–3.61 (m; 2H), 4.55 (ddd, J = 1.4, 3.4, 4.3 Hz; 1H, OCH), 4.70 (ddd, J = 1.1, 3.4, 8.2 Hz; 1H, NCH), 5.97 (dd, J = 8.2, 11.5 Hz; 1H, C–CH=), 6.24 (dd, J = 1.1, 11.5 Hz; 1H, CO–CH=).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (157.2) Ber. C 53.49 H 7.06 N 8.91 Gef. C 52.98 H 7.13 N 8.74

N-Boc-Derivat: Es wurde analog Lit.²¹⁾ in 82proz. Ausb. gewonnen; Schmp. 130–133°C (PE/Ether, 1:1). Beim Schmelzen zersetzt es sich zum Lacton **21** (siehe nachstehend).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (257.3) Ber. C 56.02 H 7.44 N 5.45 Gef. C 56.06 H 7.49 N 5.36

rac-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-1,2,3,3a,5,7a-hexahydropyrano[3,2-*b*]pyrrol-5-on (**21**). – a) *Aus 11 beim Versuch der Benzoylierung mit Azodicarbonsäureester/Triphenylphosphan:* Zu einer Lösung von 257 mg (1 mmol) **11**, 130 mg (1.06 mmol) Benzoesäure und 277 mg (1.06 mmol) Triphenylphosphan in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran setzte man unter Eiskühlung 184 mg (1.06 mmol) Azodicarbonsäure-diethylester zu. Nach 72stdg. Aufbewahren wurde das Lösungsmittel i. Vak. verdampft, der Rückstand in Essigsäure-ethylester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde abermals i. Vak. eingengt und der Rückstand in wenig Ether aufgenommen. Nach ca. 12 h kristallisierte die Hauptmenge an Triphenylphosphanoxid und Hydrazodicarbonsäure-

ester aus. Die Mutterlauge wurde einer PSC unterworfen (Kieselgel 60, Laufmittel: Chloroform/1% Ethanol; R_F von **21**: ca. 0.3). Man erhielt 105 mg (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 100–102°C (PE/Ether, 9:1). – $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.48 + 1.51 (s, s; 9H), 2.10–2.40 (m; 2H), 3.44–3.77 (m; 2H, NCH_2), 4.19 (t, J = 4 Hz; 1H, NCH), 5.03–5.21 (m; 1H, OCH , koaleszierend), 6.06 (d, J = 10 Hz; 1H, $\text{CO}-\text{CH}=\text{}$), 6.90 + 7.20 (dd, dd, J = 4.10 Hz; 1H, $\text{C}-\text{CH}=\text{}$).

b) Aus **11** durch Dehydratisierung mit Phosphorylchlorid/Pyridin nach Lit.^{4b)}: Nach PSC in 65% Ausb.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (239.3) Ber. C 60.23 H 7.16 N 5.86 Gef. C 60.23 H 7.18 N 5.88

- 1) ^{1a)} M. Narita, M. Otsuka, S. Kobayashi, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita und H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* **23**, 525 (1982). – ^{1b)} D. H. Rich, E. T. Sun und A. S. Boparai, *J. Org. Chem.* **43**, 3624 (1978), und dort zitierte Lit. – ^{1c)} D. L. Pruess, J. P. Scannell, J. F. Blount, H. A. Ax, M. Kellett, T. H. Williams und A. Stempel, *J. Antibiot.* **27**, 754 (1974). – ^{1d)} Y. Ohashi, H. Abe und Y. Ito, *Agric. Biol. Chem.* **37**, 2283 (1973). – ^{1e)} T. P. Hettlinger und L. C. Craig, *Biochemistry* **9**, 1224 (1970).
- 2) ^{2a)} K. Kakinuma, N. Otake und H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2509. – ^{2b)} K. Kakinuma, N. Otake und H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* **21**, 167 (1980).
- 3) J. Häusler, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1073.
- 4) Synthesebeispiele: ^{4a)} Lit. Zitate ^{1a)} und ^{1b)}. – ^{4b)} H. H. Meyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 484. – ^{4c)} R. Steulmann und H. Klostermeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 2245.
- 5) D. W. Brooks, L. D.-L. Lu und S. Masamune, *Angew. Chem.* **91**, 76 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 72 (1979).
- 6) Y. Oikawa, K. Sugano und O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.* **43**, 2087 (1978).
- 7) R. P. Houghton und D. J. Lapham, *Synthesis* **1982**, 451.
- 8) D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan und M. Slettinger, *Tetrahedron Lett.* **21**, 2783 (1980).
- 9) J. Häusler, *Monatsh. Chem.* **113**, 1213 (1982).
- 10) R. Bacardit und M. Moreno-Mañas, *Tetrahedron Lett.* **21**, 551 (1980).
- 11) Hydrierung von **16** ergab auch Alkylspaltung zu 3-Hydroxyhexansäure: H. Stetter und C.-W. Schellhammer, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, 58.
- 12) T. Nakata und T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1641 (1980); N. Y. Wang, C.-T. Hsu und C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 6538 (1981).
- 13) E. Schenker in *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie* (Ed. W. Foerst), Bd. IV, S. 199, Verlag Chemie, Weinheim 1966; A. Hajós in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. IV/1d, S. 214, Thieme, Stuttgart 1981.
- 14) G. C. Andrews und T. C. Crawford, *Tetrahedron Lett.* **21**, 693 (1980), und dort zitierte Lit.
- 15) S. S. White jr. und H. C. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4203 (1970).
- 16) Das *trans*-Isomere **17** wurde glycosidisch gebunden in der Natur aufgefunden: R. Tschesche, H.-J. Hoppe, G. Snatzke, G. Wulff und H.-Fehlhaber, *Chem. Ber.* **104**, 1420 (1971).
- 17) H. Booth in *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* (Ed. J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe), Bd. V, S. 278, Pergamon Press, Oxford 1969.
- 18) F. I. Carroll und J. T. Blackwell, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4173.
- 19) H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 117, Thieme, Stuttgart 1973.
- 20) 4-Amino-2-butensäuren zeigen Hemmwirkung gegenüber GABA-2-oxoglutarataminotransferase: R. D. Allan, G. A. R. Johnston und B. Twitchin, *Aust. J. Chem.* **33**, 1115 (1980).
- 21) L. Moroder, A. Hallett, E. Wunsch, O. Keller und G. Wersin, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 1651 (1976).

[14/83]