

Enantioselektive Synthese von (–)-(R)- und (+)-(S)-[6]-Gingerol – Gewürzprinzip des Ingwers¹⁾

Dieter Enders*, Herbert Eichenauer und Reimund Pieter

Institut für Organische Chemie der Universität Gießen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

Eingegangen am 20. Februar 1979

Enantioselektive Synthesen des Hauptgewürzprinzips des Ingwers (+)-(S)-[6]-Gingerol [(S)-1] und des (–)-(R)-Antipoden werden in guten Ausbeuten und mit 33 – 39% optischer Ausbeute beschrieben. Als Schlüsselschritt wird eine Aldolreaktion mit dem „Anion“ des chiralen Hydrazons **6** und n-Hexanal benutzt. Die chirale Hilfsverbindung **13** wird in fünf Stufen von (R)-Glutaminsäure hergestellt.

Enantioselective Synthesis of (–)-(R)- and (+)-(S)-[6]-Gingerol – Pungent Principle of Ginger¹⁾

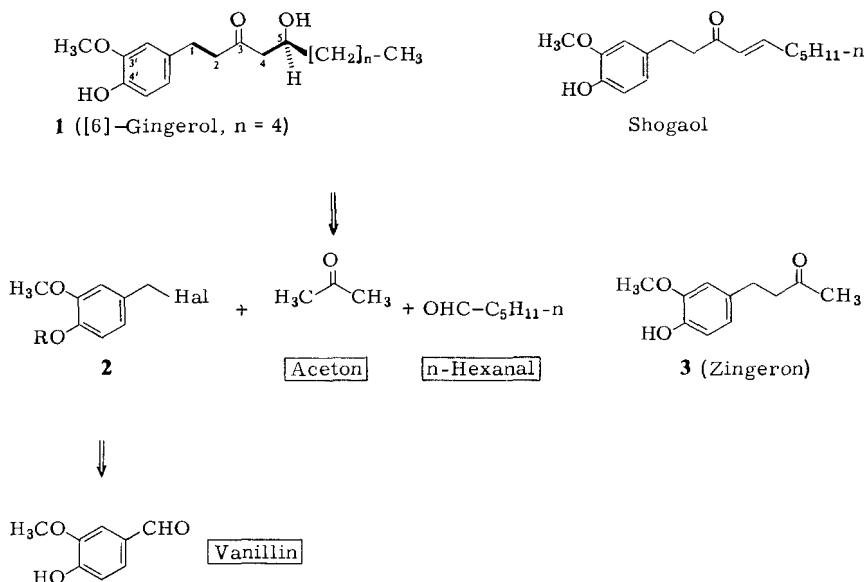
Enantioselective syntheses of the major pungent principle of ginger (+)-(S)-[6]-gingerol [(S)-1] and the (–)-(R)-antipode in good yields and optical yields of 33 – 39% are described. As a key step, an aldol reaction is used with the “anion” of the chiral hydrazone **6** and n-hexanal. The chiral auxiliary compound **13** is prepared in five steps from (R)-glutamic acid.

Ingwer, der getrocknete Wurzelstock von *Zingiber officinale* Roscoe (Familie *Zingiberaceae*), wird seit dem Altertum wegen seiner Geschmacks- und Gewürzqualitäten geschätzt. Obwohl der Rückstand der Lösungsmittel-Extraktion der getrockneten Wurzeln, der die Geschmacks- und Gewürzkomponenten von Ingwer enthält, seit nunmehr 100 Jahren Gegenstand zahlreicher chemischer Untersuchungen ist²⁾, wurden die empfindlichen Verbindungen erst kürzlich identifiziert³⁾. Die Hauptgewürzkomponente ist (+)-(S)-[6]-Gingerol [(S)-1], neben niederen (n = 1 – 3) und höheren (n = 6, 8, 10) Homologen sowie strukturell verwandten Verbindungen^{4–6)}. Shogaol und Zingeron (**3**) sind hierbei vermutlich Artefakte, die sich aus [6]-Gingerol durch Dehydratisierung bzw. Retroaldol-Spaltung leicht bilden können³⁾.

racem. [6]-Gingerol wurde erstmals 1972⁷⁾ und später von *Mukaiyama* et al.⁸⁾ sowie *Whiting* et al.⁶⁾ synthetisiert. Geschmacklich kommt *racem*-[6]-Gingerol Ingwer bereits recht nahe, es fehlt ihm jedoch der geschätzte typische Ingwergeruch⁷⁾.

Wir berichten in dieser Arbeit über die enantioselektive Synthese beider Antipoden, (–)-(R)- [(R)-1] und (+)-(S)-[6]-Gingerol [(S)-1], (–)-(R)-4'-O-Methyl-[6]-gingerol (**5b**), sowie von Zingeron (**3**). Die retrosynthetische Analyse von [6]-Gingerol zeigt, daß die Trennung der fett gedruckten strategischen Bindungen in **1** letztlich zu den billigen Ausgangsverbindungen Aceton, n-Hexanal und Vanillin führt (Schema 1). Die Halogenide **2** (R = CH₃, C₆H₅CH₂) sind ausgehend von Veratrylalkohol bzw. Vanillin leicht

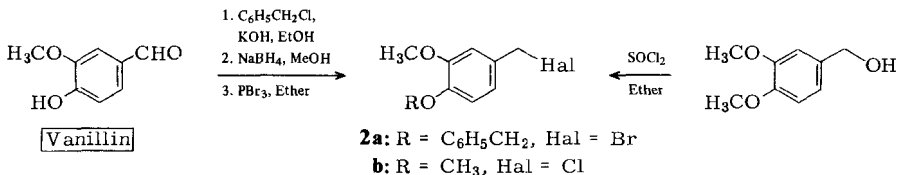
zugänglich (Kap. 1). Es sollte daher möglich sein, mit Hilfe der kürzlich entwickelten Methode zur Durchführung asymmetrischer Aldolreaktionen⁹⁾ Gingerol durch regio-spezifische α,α' -Doppelfunktionalisierung von Aceton enantioselektiv herzustellen.



Schema 1. Gewürzkomponenten des Ingwers und retrosynthetische Analyse von [6]-Gingerol (1)

1. Enantioselektive Synthese von (-)-(R)-[6]-Gingerol [(R)-1] und (-)-(R)-4'-O-Methyl-[6]-gingerol (5b)

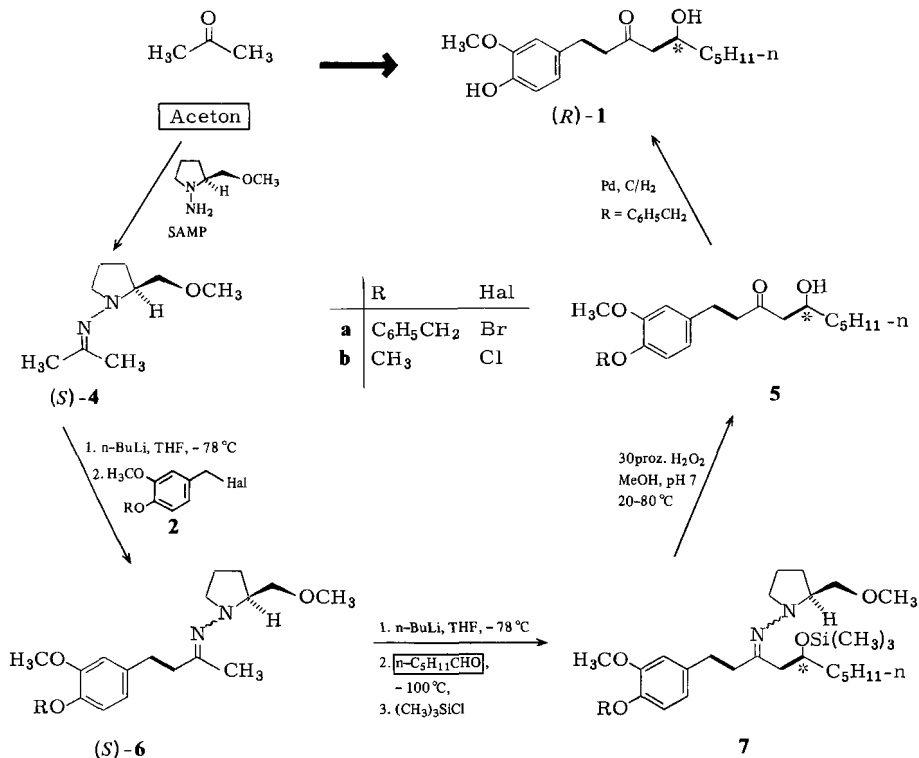
Zur elektrophilen Einführung des benzyliischen Restes in α -Stellung zur Carbonylgruppe von Aceton benötigten wir zunächst die Halogenide **2a** und **b**. Hierzu wurde Vanillin mit Benzylchlorid in wäßrigem KOH/Ethanol benzyliert¹⁰⁾ (62% Ausb.), das gebildete *O*-Benzylvanillin mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert (56% Ausb.) und der entstandene Alkohol mit Phosphortribromid in Ether zum Bromid **2a** umgesetzt (93% Ausb.). Veratrylchlorid (**2b**) erhielten wir nach einer Literaturvorschrift¹¹⁾ aus Veratrylalkohol durch Umsetzung mit Thionylchlorid in Ether.



Im ersten Schritt der asymmetrischen Synthese wurde nun Aceton durch Reaktion mit (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin¹²⁾ in das entsprechende chirale Hydrazon (*S*)-**4** übergeführt (93% Ausb. nach Destillation). Metallierung mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran (THF) bei -78°C und Umsetzung der gebildeten Lithiumverbin-

dung mit dem Bromid **2a** in THF lieferte das alkylierte Hydrazon (*S*)-**6a** in einer Rohausbeute von 98%. Das gelbe, hochviskose Öl war bereits analysenrein. Erneute Metallierung mit *n*-Butyllithium in THF bei -78°C , nun regiospezifisch an der Methylgruppe, und Reaktion mit *n*-Hexanal bei -100°C führte nach Abfangen des gebildeten Adduktes mit Chlortrimethylsilan zur Verbindung **7a**. Das doppelt geschützte chirale β -Keton ist gegen Dehydratisierung und Retroaldol-Spaltung stabil und kann in dieser Form im Kühlschrank gelagert werden (98% Rohausb.). Das Rohprodukt **7a** wurde mit 30proz. Wasserstoffperoxid/Methanol bei pH 7 5 h bei 80°C gerührt, wobei beide Schutzgruppen abgespalten werden (88% **5a**). Debenzylierung mit Pd-C/Wasserstoff lieferte schließlich (*R*)-[6]-Gingerol [(*R*)-**1**] in einer chemischen Gesamtausbeute, bezogen auf Aceton, von ca. 75% und einer optischen Reinheit von 36%. Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit authentischen [6]-Gingerol-Spektren überein. Erwartungsgemäß zeigte das auf diese Weise enantioselektiv in der unnatürlichen Konfiguration erzeugte [6]-Gingerol nicht den typischen Ingwergeruch.

Analog haben wir unter Verwendung von Veratrylchlorid (**2b**) als Alkylierungsmittel über (*S*)-**6b** und **7b** (*R*)-4'-*O*-Methyl-[6]-gingerol (**5b**) enantioselektiv in einer chemischen Gesamtausbeute, bezogen auf Aceton, von ca. 60% und in einer vergleichbaren optischen Reinheit von 33% hergestellt (Schema 2).

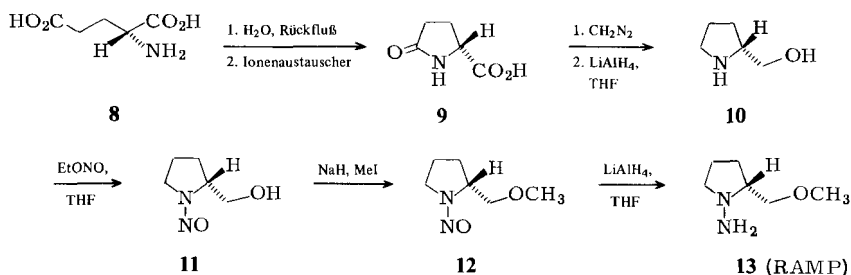


Schema 2. Enantioselektive und regiospezifische α, α' -Doppelfunktionalisierung von Aceton zu (*R*)-[6]-Gingerol [(*R*)-**1**] bzw. (*R*)-4'-*O*-Methyl-[6]-gingerol (**5b**)

2. Darstellung des chiralen Hilfsreagenzes (+)-(R)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**13**) (RAMP)

Zur Darstellung von natürlich konfiguriertem (*S*)-[6]-Gingerol benötigten wir den optischen Antipoden des chiralen Hydrazins SAMP, (*R*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**13**) (RAMP). Ein chirales Hilfsreagenz sollte möglichst billig und in guten Ausbeuten aus dem „chiralen pool“ zugänglich sein. Wir griffen daher die alte Idee auf, Prolin bzw. seine Derivate aus der außerordentlich billigen Glutaminsäure über Pyroglutaminsäure herzustellen. Hierzu hat es zahlreiche Versuche gegeben^{13–19}, die jedoch durchweg nur unbefriedigende chemische Ausbeuten lieferten und teilweise zur partiellen Racemisierung führten. Erst in jüngster Zeit wurden unabhängig und etwa gleichzeitig mit unseren Arbeiten präparativ akzeptable Verfahren publiziert^{20,21}.

Wir haben die wohlfeile, unnatürlich konfigurierte (*R*)-Glutaminsäure (**8**) nach bekannter Methodik durch einfaches Erhitzen in Wasser racemisierungsfrei in (*R*)-Pyroglutaminsäure (**9**) übergeführt²². Unsere Freude, daß sich **9** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF direkt mit 57% Ausbeute zu (*R*)-Prolinol (**10**) reduzieren ließ (10-mmol-Ansatz) wurde dadurch getrübt, daß die Ausbeute beim Vergrößern des Ansatzes auf 0.5 mol drastisch auf 15% absank. Die Ausbeute konnte auch bei Anwendung verschiedener Varianten nicht wesentlich verbessert werden. Überführt man jedoch **9** mit Diazomethan zunächst in den Methylester (97% Ausb.)²³, so gelingt die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion zu **10** glatt mit 76% Ausbeute. Nitrosierung mit Ethylnitrit in THF zum Nitrosamin **11**, Veretherung mit Natriumhydrid/Methyliodid zu **12** und erneute Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in THF lieferte das (*R*)-konfigurierte Hydrazin **13** (RAMP) in einer Gesamtausbeute, bezogen auf (*R*)-Glutaminsäure, von 35% (Schema 3). Die Untersuchung mit dem NMR-Verschiebungsreagenz Tris[3-(heptafluor-1-hydroxybutyliden)-*d*-campherato]europium(III) zeigte die optische Reinheit von **13** an¹². Die hier beschriebene Synthese ermöglicht somit auch die Darstellung des (*S*)-konfigurierten Hilfsreagenzes SAMP aus der im Vergleich zu (*S*)-Prolin sehr viel preiswerteren (*S*)-Glutaminsäure.

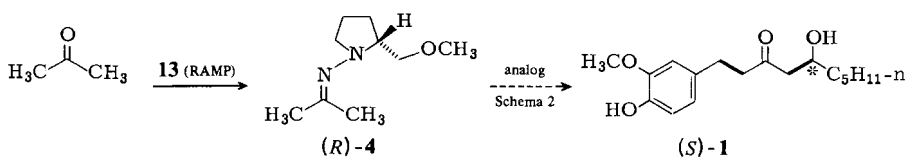


Schema 3. Darstellung des chiralen Hilfsreagenzes **13** (RAMP) aus (*R*)-Glutaminsäure (**8**)

3. Enantioselektive Synthese von (+)-(S)-[6]-Gingerol [(*S*)-**1**]

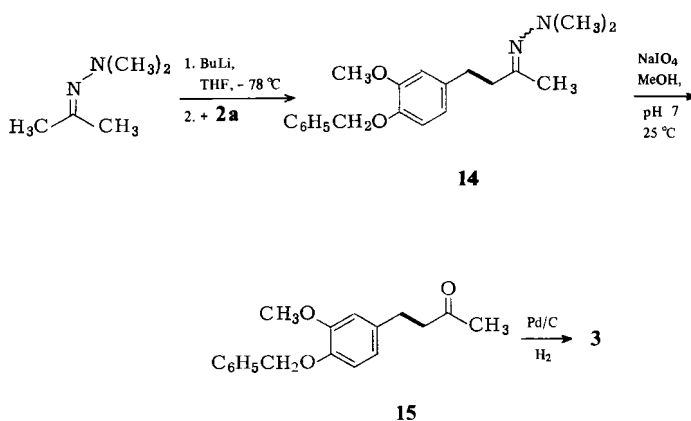
Zur enantioselektiven Synthese der Hauptgewürzkomponente des Ingwers wurde Aceton mit dem chiralen Hydrazin RAMP (**13**) umgesetzt. Das so erhaltene Hydrazon (*R*)-**4** stimmte in allen spektroskopischen Daten mit denen seines Spiegelbildes (*S*)-**4**

überein. Enantioselektive und regiospezifische α,α' -Doppelfunktionalisierung unter Verwendung von **2a** und n-Hexanal als Elektrophilen analog Schema 2 lieferte schließlich (S)-[6]-Gingerol [(S)-1] in einer optischen Reinheit von 39%. Die chemischen Ausbeuten der einzelnen Stufen und die spektroskopischen Daten der Zwischenverbindungen stimmten mit denen der (R)-Gingerol-Synthese (Schema 2) überein. Das IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (S)-1 stimmte jeweils mit authentischen Gingerol-Spektren aus drei verschiedenen Arbeitskreisen überein. Die erfolgreiche enantioselektive Synthese der Gewürzkomponente zeigte sich auch am typischen Ingwergeruch des Endprodukts.



4. Synthese von Zingeron (3) nach der Hydrazon-Methode

Zingeron (**3**), das im Ingweröl ebenfalls enthalten ist, wurde bisher durch Aldol- bzw. Knoevenagel-Kondensation aus Vanillin und Aceton bzw. Acetessigester und anschließende Reduktion hergestellt^{24,25,6,8)}. Es bot sich an, das Keton aus Aceton und **2a** mit Hilfe der Hydrazon-Methode²⁶⁾ herzustellen. Aceton-dimethylhydrazon wurde mit n-Butyllithium in THF bei -78°C metalliert und mit einer THF-Lösung des Bromids **2a** umgesetzt. Die Verbindung **14** wurde kristallin und in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Oxidative Hydrolyse mit wässrigem Natriummetaperiodat/Methanol bei pH 7 lieferte O-Benzylzingeron (**15**), das mit Pd-C/Wasserstoff zu Zingeron (**3**) debenzyliert wurde (Schema 4). Alle Reaktionsschritte verlaufen sauber und in ausgezeichneten Ausbeuten ($>95\%$). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) des so erhaltenen Zingerons stimmten mit denen der Literatur überein⁸⁾.



Schema 4. Darstellung von Zingeron (**3**) nach der Hydrazonmethode

Die hier beschriebene enantioselektive Synthese der Hauptgewürzkomponente des Ingwers sollte auch zur Darstellung der anderen Gingerole 1 ($n = 1 - 3, 6, 8$ und 10) geeignet sein, da die als Elektrophile eingesetzten Aldehyde frei wählbar sind. Prinzipiell sollten mit der hier beschriebenen Methodik über metallierte Hydrazone alle bisher im Ingweröl nachgewiesenen Gewürzkomponenten in ausgezeichneten chemischen Ausbeuten darstellbar sein. Untersuchungen zur Verbesserung der noch nicht befriedigenden optischen Ausbeuten und zum Mechanismus der als Schlüsselschritt verwendeten asymmetrischen Aldolreaktionen sind im Gange.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. D. Seebach (Zürich), dem *Verband der Chemischen Industrie* (Liebig-Stipendium an D. E.) und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* (Sachmittel, Habilitanden-Stipendium an D. C.). Den Herren Dr. M. Miyamoto (Osaka), Prof. Dr. T. Mukaiyama (Tokyo) und Dr. D. A. Whiting (Nottingham) sind wir für die Übersendung von IR- und NMR-Spektren von [6]-Gingerol und seinen Derivaten sehr zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Tottoli-Schmelzpunktbestimmungsapparat der Fa. Büchi mit 50°C-Bereichs-Anschützthermometern (1/5°C Eichung); die Siede- und Schmelzpunkte sind unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 225-IR-Gitterspektrometer. – NMR-Spektren: Jeol Minimar 100 Spektrometer, Varian XL 100 (TMS innerer Standard). – Massenspektren: Varian MAT 311 A, Varian MAT 111. – Drehwerte: Perkin-Elmer P141 Polarimeter.

Zu Einzelheiten über die Arbeitstechnik bei Metallierungsreaktionen, Reinigung der Lösungsmittel etc. verweisen wir auf frühere Arbeiten^{12,26,27}. Vanillin, Veratrylalkohol und n-Hexanal waren im Handel erhältlich. (R)-Glutaminsäure und Ethylnitrit (85%) wurden von der Fa. Riedel de Haën bezogen.

1. Darstellung der Halogenide 2

1-Benzylloxy-4-(brommethyl)-2-methoxybenzol (2a): *O*-Benzylvanillin wurde nach Lit.¹⁰ aus Vanillin hergestellt (wäßr. KOH/EtOH/C₆H₅CH₂Cl, 5h Rückfluß; 62% Ausb.), Schmp. 62°C (Lit.²⁸) 64–65°C). 12.11 g (50 mmol) Benzylvanillin wurden portionsweise unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung von 0.71 g (18.80 mmol) Natriumborhydrid in 100 ml wasserfreiem Methanol gegeben. Es wurde 1 h gerührt und dann solange tropfenweise 2 N HCl zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war und die Lösung schwach sauer reagierte (ca. 20 ml 2 N HCl). Danach wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das als Feststoff zurückbleibende *4-Benzylloxy-3-methoxybenzoldimethanol* (8.66 g, 71%) wurde aus Benzol/Petrolether (60–80°C) (1:1) umkristallisiert; 6.83 g (56%) eines farblosen Feststoffs vom Schmp. 70°C (Lit.²⁹) 64–65°C).

IR (Film): 3430, 3085, 3060, 3030, 3000, 2940, 2870, 1605, 1590, 1510, 1452, 1419, 1380, 1260, 1225, 1155, 1136, 1020, 915, 852, 808, 738, 696 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.70 (s, 1H, OH), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂OH), 5.18 (s, 2H, CH₂O), 6.80–7.12 (m, 3H, C₆H₃), 7.24–7.56 (m, 5H, C₆H₅). – MS (70 eV): *m/e* = 244 (14%, M⁺), 91 (100, C₇H₇).

1.47 g (6.0 mmol) des Alkohols wurden in 15 ml absol. Ether suspendiert und bei 0°C tropfenweise mit 0.19 ml (2.0 mmol) Phosphortribromid versetzt. Es wurde 1 h bei Raumtemp. gerührt, dann vorsichtig mit ca. 10 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer blieben 1.82 g (99%) rohes Bromid zurück, das aus

Petrolether (60–80°C) umkristallisiert wurde; 1.71 g (93%) farbloser Feststoff vom Schmp. 73°C.

IR (Film): 3070, 3040, 3010, 2940, 2880, 2840, 1607, 1594, 1518, 1459, 1422, 1390, 1340, 1269, 1240, 1214, 1170, 1142, 1114, 1030, 1000, 920, 860, 807, 750, 699, 655, 562 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 4.53 (s, 2 H, CH_2Br), 5.22 (s, 2 H, CH_2O), 6.85–7.12 (m, 3 H, C_6H_3), 7.33–7.68 (m, 5 H, C_6H_5). – MS (80 eV): m/e = 308 (sehr schwach, M^+ , ^{81}Br), 306 (sehr schwach, M^+ , ^{79}Br), 228 (3%), 227 (6, $\text{M}^+ - \text{Br}$), 107 (7, $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}$), 92 (9, C_7H_8), 91 (100, C_7H_7), 65 (17, C_5H_5), 51 (4, C_4H_3), 39 (8, C_3H_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (307.2) Ber. C 58.64 H 4.92 Gef. C 59.16 H 4.91

4-(Chlormethyl)-1,2-dimethoxybenzol (Veratrylchlorid) (**2b**): Nach Lit.¹¹⁾ aus Veratrylalkohol mit Thionylchlorid in Ether.

2. Darstellung des chiralen Hilfsreagenzes (+)-(R)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**13**) (RAMP)

(+)-(R)-5-Oxo-2-pyrrolidincarbonsäure [(R)-Pyroglutaminsäure] (**9**)²²⁾: Die Suspension von 50 g (408 mmol) (R)-Glutaminsäure (**8**) in 250 ml destilliertem Wasser wurde 15 h unter Rückfluß gekocht. Die resultierende klare Lösung wurde auf Raumtemp. abgekühlt und durch eine Ionenaustauscher-Kolonnen filtriert (Dowex AG 50 WX 8, 200–400 mesh, H^+ -Form; 2.5 cm \times 25 cm; 80 g). Es wurde solange mit Wasser nachgewaschen, bis das Eluat nicht mehr sauer reagierte. Die vereinigten wäßrigen Eluate wurden im Rotationsverdampfer eingeeengt (40°C, Wasserstrahlvakuum). Zugabe von 50 ml Ethanol und erneutes Einengen lieferten 43.2 g (82%) kristalline, optisch reine Pyroglutaminsäure; Schmp. 154–157°C (Lit.³⁰⁾ 156–157°C); $[\alpha]_D^{20} = +11.3^\circ$ ($c = 2.0$, Wasser).

Erhitzen von reiner (R)-Glutaminsäure auf 150°C Innentemp. lieferte partiell racemisierte (ca. 5%) (R)-Pyroglutaminsäure.

(-)-(R)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin [(R)-Prolinol] (**10**): 18.1 g (140 mmol) staubfein gepulvertes **9** wurden unter Eiskühlung und Rühren solange mit einer etherischen Diazomethan-Lösung versetzt, bis keine Entfärbung mehr erfolgte. Es wurde noch 40 ml Methanol zugegeben, um eine klare Lösung zu erhalten, dann wurde über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Entfernen der Lösungsmittel im Rotationsverdampfer (45°C, Wasserstrahlvakuum) lieferte 20.5 g rohen (R)-Pyroglutaminsäure-methylester als farbloses Öl, der ohne Reinigung reduziert wurde. Hierzu wurde die Lösung des Rohöls in 400 ml absol. THF innerhalb von 3 h zu einer siedenden Suspension von 21.2 g (560 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 11 THF getropft. Nach 17 h Kochen unter Rückfluß wurde abgekühlt und zunächst mit 25 g 20proz. Kalilauge und dann mit 25 g Wasser tropfenweise versetzt. Es wurde noch 2 h unter Rückfluß gekocht und dann der gebildete Hydroxidniederschlag heiß abgesaugt. Der Filtrückstand wurde zweimal mit je 300 ml THF ausgekocht, die vereinigten THF-Filtrate wurden im Rotationsverdampfer eingeeengt. Das zurückbleibende Rohöl wurde in 500 ml Methylenchlorid gelöst, die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet und erneut eingeeengt. Fraktionierte Destillation lieferte 10.76 g (76%) (R)-Prolinol als farbloses Öl vom Sdp. 74–76°C/2 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -31.7^\circ$ ($c = 1.0$, Benzol). Die spektroskopischen Daten (IR, NMR) stimmten mit denen von (S)-Prolinol¹²⁾ überein.

(+)-(R)-2-(Hydroxymethyl)-1-nitrosopyrrolidin (**11**): Die Lösung von 10.6 g (105 mmol) **10** in 70 ml THF wurde bei 0°C unter Rühren mit 50 ml Ethylnitrit (85proz.) versetzt. Es wurde auf Raumtemp. aufgewärmt und bei geschlossenem Reaktionskolben unter Lichtausschluß 1 d gerührt (DC-Kontrolle). Überschüssiges Ethylnitrit, gebildetes Ethanol und THF wurden im Rotationsverdampfer entfernt. Das zurückbleibende Öl wurde destilliert; 11.7 g (86%) eines gelben Öls vom Sdp. 92–95°C/0.1 Torr; $[\alpha]_D^{20} = +157.1^\circ$ ($c = 1.9$, Methanol). Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit denen des optischen Antipoden¹²⁾ überein.

(+)-(R)-2-(Methoxymethyl)-1-nitrosopyrrolidin (**12**): Die Lösung von 11.60 g (89 mmol) **11** in 90 ml THF wurde mit 8.0 ml (128 mmol) Methyljodid versetzt und auf -40°C abgekühlt. Nun wurden unter Rühren im Schutzgasstrom 2.64 g (110 mmol) Natriumhydrid zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde langsam auf Raumtemp. aufgewärmt. Es wurde noch 30 min gerührt und dann durch Zugabe von 6 ml Wasser hydrolysiert. Aufarbeitung mit Methylchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer lieferten 12.58 g (98%) eines gelbbraunen Öls, das sogleich zu **13** reduziert wurde. Ein kleiner Teil wurde durch PSC (Kieselgel, Ether) gereinigt: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +90^{\circ}$ ($c = 1.8$, Benzol); im IR und NMR übereinstimmend mit dem optischen Antipoden¹².

(+)-(R)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (RAMP) (**13**): Die Lösung von 12.4 g (86 mmol) rohem **12** in 100 ml THF wurde innerhalb von 1.5 h zu einer siedenden Suspension von 7.2 g (190 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml THF getropft. Es wurde 2 h unter Rückfluß gekocht, kurz abgekühlt, mit 8.7 g 20proz. Kalilauge, gefolgt von 7 g Wasser, hydrolysiert und wie für **10** beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch fraktionierte Destillation gereinigt; die Hauptfraktion ging als farbloses Öl vom Sdp. $62-66^{\circ}\text{C}/5$ Torr über; 7.94 g (71%); $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +49.7^{\circ}$ ($c = 1.3$, Benzol). Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit denen von SAMP¹² überein.

3. Darstellung von (R)-[(R)-**1**] und (S)-[6]-Gingerol [(S)-**1**], sowie (R)-4'-O-Methyl-[6]-gingerol [(R)-**5b**]

(+)-(S)-1-(Isopropylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(S)-**4**]: 9.11 g (70 mmol) (–)-(S)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP)¹² und 7.34 ml (100 mmol) Aceton wurden bei 20°C zusammengegeben, und die Reaktionsmischung wurde 3 h gerührt. Aufarbeitung mit Methylchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferten quantitativ das Rohhydrazon, das destilliert wurde; 11.21 g (94%) eines farblosen Öls vom Sdp. $44^{\circ}\text{C}/0.25$ Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +350^{\circ}$ ($c = 1.6$, Benzol), $\alpha_{\text{D}}^{22} = +307^{\circ}$ (rein).

IR (Film): 2970, 2915, 2875, 2820, 2720, 1645 (CN), 1458, 1445, 1430, 1370, 1358, 1277, 1249, 1192, 1125, 1030, 969, 925, 810 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.75$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 1.84 (s, 3H, CH_3), 1.87 (s, 3H, CH_3), 2.35 (mc, 1H, NCH_2), 2.92–3.40 (komplexer Bereich, 4H, NCH_2 , OCH_2 , CH), 3.28 (s, 3H, OCH_3). – MS (80 eV): $m/e = 170$ (2%, M^+), 126 (6), 125 (68, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$), 55 (100, $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (170.3) Ber. C 63.49 H 10.65 N 16.46 Gef. C 63.46 H 10.78 N 16.72

(–)-(R)-1-(Isopropylidenamino)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(R)-**4**]: Aus 2.60 g (20 mmol) RAMP (**13**) und 2.20 ml (30 mmol) Aceton wie für (S)-**4** beschrieben; 3.13 g (92%) eines farblosen Öls vom Sdp. $45^{\circ}\text{C}/0.25$ Torr; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -349^{\circ}$ ($c = 1.8$, Benzol); im IR, NMR und MS mit (S)-**4** übereinstimmend.

(+)-(S)-1-[3-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(S)-**6a**]: Die Lösung von 1.70 g (10 mmol) (S)-**4** in 40 ml THF wurde unter Argon und Rühren bei -78°C mit 6.66 ml (11 mmol) einer 1.65 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Nach 4 h Metallierungsdauer wurde die Lösung von 3.07 g (10 mmol) **2a** in 15 ml THF tropfenweise zugegeben und dann die Reaktionsmischung innerhalb von 1 h auf 0°C aufgewärmt. Aufarbeitung mit Methylchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferten 3.90 g (98%) eines gelben, hochviskosen Öls, das bereits analysenrein war; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +155^{\circ}$ ($c = 1.3$, Benzol).

IR (Film): 3065, 3035, 2940, 2880, 2830, 1635 (CN), 1607, 1550, 1510, 1452, 1416, 1375, 1358, 1260, 1226, 1153, 1135, 1031, 966, 910, 850, 800, 733, 694 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.80$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 1.90 und 1.93 (zwei s, 3H, $\text{CH}_3\text{-E/Z}$), 2.28–2.92 (komplexer Bereich, 5H,

CH₂, NCH₂), 2.97–3.48 (komplexer Bereich, 4H, NCH₂, OCH₂, CH), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.90 und 3.92 (zwei s, 3H, OCH₃-E/Z), 5.15 (s, 2H, benzyl. OCH₂), 6.70–6.95 (m, 3H, C₆H₃), 7.30–7.60 (m, 5H, C₆H₅); E:Z ≅ 1:1³¹). – MS (70 eV): m/e = 396 (M⁺).

C₂₄H₃₂N₂O₃ (396.5) Ber. C 72.69 H 8.14 N 7.07 Gef. C 72.61 H 8.16 N 6.92

(-)-(R)-1-[3-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-1-methylpropylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(R)-6a]: Aus 1.70 g (10 mmol) (R)-4 und 3.07 g (10 mmol) 2a wie vorstehend. 3.83 g (96%) eines hellgelben viskosen Öls; [α]_D²² = -155.5° (c = 1.64, Benzol); im IR, NMR und MS mit (S)-6a übereinstimmend.

(2S)-1-[1-[2-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)ethyl]-3-(trimethylsilyloxy)octylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (7a): Die Lösung von 1.59 g (4 mmol) (S)-6a in 40 ml THF wurde unter Argon und Rühren bei -78°C mit 2.72 ml (4.5 mmol) einer 1.65 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 3 h wurde auf -100°C abgekühlt und die Lösung von 0.51 ml (4.25 mmol) n-Hexanal in 5 ml THF tropfenweise zugegeben. Es wurde 1 h zwischen -100 und -90°C und 12 h bei -78°C gerührt. Zugabe von 0.58 ml (4.5 mmol) Chlortrimethylsilan bei -70°C, Aufwärmen auf 0°C und Aufarbeitung mit Methylenchlorid/verd. NaHCO₃-Lösung lieferten nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen mit Na₂SO₄ und Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer 2.23 g (98%) eines gelben Öls, das ohne Reinigung zu (-)-5a gespalten wurde.

IR (Film): 3070, 3040, 2960, 2935, 2875, 1630 (CN), 1610, 1591, 1515, 1460, 1420, 1380, 1263, 1252, 1230, 1157, 1140, 1038, 841, 749, 698 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.12 (s, 9H, SiMe₃), 0.90 (t, 3H, CH₃), 1.30 (mc, 8H, Octyliden-CH₂-4–7), 1.80 (mc, 4H, Ring-CH₂), 2.25–2.92 (komplexer Bereich, 7H, Ethyl-CH₂, NCH₂, Octyliden-CH₂-2), 2.96–3.45 (komplexer Ber., 4H, NCH₂, OCH₂, CH), 3.28 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (m, 1H, OCH), 5.08 (s, 2H, benzyliche OCH₂), 6.56–6.92 (m, 3H, C₆H₃), 7.20–7.52 (m, 5H, C₆H₅).

C₃₃H₅₂N₂O₄Si Ber. 568.8794 Gef. 568.8790 (MS)

(2R)-7a: Aus 1.59 g (4 mmol) (R)-6a und 0.51 ml (4.25 mmol) n-Hexanal wie vorstehend. 2.16 g (95%) eines hellgelben viskosen Öls; IR und NMR mit 7a übereinstimmend.

(-)-1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-decanon [(–)-5a]: Die Lösung von 1.48 g (2.6 mmol) 7a in 10 ml Methanol wurde mit 5 ml pH-7-Pufferlösung (KH₂PO₄/NaOH) und 5 ml 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt und 5 h bei 80°C gerührt (DC-Kontrolle). Aufarbeitung mit Ether/Wasser, Schütteln der organischen Phase mit FeSO₄, Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferten 0.88 g (88%) rohes 4'-O-Benzylgingerol als hellgelbes Öl. Ein Teil wurde durch PSC (Kieselgel/Ether) gereinigt; farblose Kristalle, die bei Raumtemp. schmelzen (Lit.⁷⁾ Schmp. des Racemats 67°C); [α]_D²⁴ = -7.3° (c = 1.7, CHCl₃).

IR (Film): 3440 (OH), 3060, 3040, 2960, 2930, 2860, 1710 (CO), 1608, 1590, 1515, 1464, 1453, 1419, 1379, 1265, 1230, 1160, 1140, 1034, 915, 855, 804, 768, 740, 697 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3H, CH₃), 1.25 (mc, 8H, CH₂-6–9), 2.52 (m, 2H, CH₂-4), 2.80 (m, 4H, CH₂-1,2), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (m, 1H, CH), 5.15 (s, 2H, OCH₂), 6.60–6.90 (m, 3H, C₆H₃), 7.30–7.60 (m, 5H, C₆H₅); die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (±)-5a annähernd überein⁷⁾.

(+)-1-(4-Benzyloxy-3-methoxyphenyl)-5-hydroxy-3-decanon [(+)-5a]: Aus 1.62 g (2.86 mmol) (2R)-7a wie vorstehend 0.88 g (80%) rohes 4'-O-Benzylgingerol als hellgelbes Öl; ein Teil wurde durch PSC (Kieselgel/Ether) gereinigt; [α]_D²² = +7.55° (c = 2.26, CHCl₃); die spektroskopischen Daten stimmten mit denen von (-)-5a überein.

(-)-(R)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-decanon [(R)-[6]-Gingerol] [(R)-1]: Die Lösung von 0.5 g (1.3 mmol) (-)-5a in 40 ml absol. Methanol wurde mit 1.0 g Palladium auf

Kohle (10proz.) versetzt und 24 h bei Raumtemp. unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieben 0.37 g (98%) (*R*)-[6]-Gingerol als farbloses Öl; $[\alpha]_D^{25} = -9.1^\circ$ ($c = 4.5$, CHCl_3), optische Reinheit 36% bezogen auf $[\alpha]_D^{24} = +25.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3) für optisch reines [6]-Gingerol^{4,34}); die IR- und NMR-Spektren stimmten mit denen von authentischen Gingerol-Spektren aus drei verschiedenen Arbeitskreisen überein^{4,6,8}).

(+)-(*S*)-5-Hydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-decanon [(*S*)-[6]-Gingerol] [(*S*)-1]: Aus 0.5 g (1.3 mmol) (+)-**5a** wie vorstehend; 0.34 g (90%) schwach henjelbes Öl; $[\alpha]_D^{22} = +9.8^\circ$ ($c = 3.16$, CHCl_3), optische Reinheit 39%; die IR- und NMR-Spektren stimmten mit denen von authentischen Gingerol-Spektren aus drei verschiedenen Arbeitskreisen überein^{4,6,8}).

(+)-(*S*)-1-[3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-methylpropylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin [(*S*)-**6b**]: Die Lösung von 1.70 g (10 mmol) (*S*)-**4** in 40 ml THF wurde unter Argon und Rühren bei -78°C mit 6.66 ml (11 mmol) einer 1.65 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Nach 4 h wurden 1.92 ml (11 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid und 10 min später die Lösung von 1.86 g (10 mmol) Veratrylchlorid (**2b**) in 20 ml THF tropfenweise zugegeben und dann die Reaktionsmischung langsam auf 0°C aufgewärmt. Aufarbeitung mit Ether/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Kaliumcarbonat und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. lieferten 3.16 g (99%) eines hellgelben Öls, das bereits analysenrein war; $[\alpha]_D^{20} = +180^\circ$ ($c = 1.38$, Benzol), $\alpha_D^{20} = +187^\circ$ (rein).

IR (Film): 3070–3040, 2940, 2870, 2830, 1630 (CN), 1605, 1588, 1510, 1460, 1413, 1370, 1355, 1258, 1331, 1150, 1131, 1025, 965, 915, 845, 800, 760 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.80$ (mc, 4H, Ring- CH_2), 1.92 und 1.95 (zwei s, 3H, CH_3 -*E/Z*), 2.30–2.96 (komplexer Bereich, 5H, Propyliden- CH_2 , NCH_2), 3.00–3.48 (komplexer Bereich, 4H, NCH_2 , OCH_2 , CH), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.92–3.96 (vier s, 6H, OCH_3 jeweils *E/Z*), 6.72–6.95 (m, 3H, C_6H_3); *E:Z* $\cong 1:1^{31}$), nach 8 h Stehenlassen bei 60°C war der Anteil des *Z*-Isomeren auf 20% zurückgegangen. – MS (80 eV): $m/e = 320$ (1%, M^+), 275 (75), 206 (28), 178 (47), 165 (38), 151 (46), 150 (30), 107 (27), 70 (30), 45 (80), 44 (66), 41 (100), 32 (88).

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ (320.4) Ber. C 67.47 H 8.81 N 8.74 Gef. C 67.18 H 8.72 N 8.48

(2*S*)-1-[1-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-3-(trimethylsilyloxy)octylidenamino]-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (**7b**): Die Lösung von 3.10 g (9.67 mmol) (*S*)-**6b** in 40 ml THF wurde unter Argon und Rühren bei -78°C mit 6.66 ml (11 mmol) einer 1.65 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Nach 3 h wurde auf -100°C abgekühlt und langsam die Lösung von 1.20 ml (10 mmol) *n*-Hexanal in 3 ml THF zutropft. Es wurde 1 h zwischen -100 und -90°C und 15 h bei -78°C gerührt. Nach kurzem Aufwärmen auf -30°C wurde erneut auf -78°C abgekühlt und mit 1.43 ml (11.1 mmol) Chlortrimethylsilan umgesetzt. Aufarbeitung mit Methylenchlorid/verd. NaHCO_3 -Lösung, Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen der flüchtigen Bestandteile i. Vak. lieferten 4.61 g (97%) eines gelben hochviskosen Öls, das ohne Reinigung zu **5b** gespalten wurde.

IR (Film): 3070–3040, 2980, 2940, 2870, 1630 (C=N), 1615, 1600, 1520, 1470, 1425, 1380, 1270, 1195, 1165, 1140, 1040, 980, 850, 760, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.15$ und 0.17 (zwei s, 9H, SiMe_3 -Diast.), 0.93 (t, 3H, CH_3), 1.32 (mc, 8H, Octyliden- CH_2 -4–7), 1.80 (m, 4H, Ring- CH_2), 2.40–3.45 (komplexer Bereich, 11H, NCH_2 , Ethyl- CH_2 -1,2 und Octyliden- CH_2 -2, OCH_2 , CH), 3.35 und 3.37 (zwei s, 3H, OCH_3 -Diast.), 3.90 (m, 1H, OCH), 3.86–3.95 (vier überlagerte s, 6H, OCH_3 -Diast.), 6.85 (mc, 3H, C_6H_3).

$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ Ber. 492.7806 Gef. 492.7798 (MS)

(-)-(*R*)-1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-3-decanon [(*R*)-4'-*O*-Methyl-[6]-gingerol] [(-)-**5b**]: 0.99 g (2 mmol) **7b** wurden wie für (-)-**5a** beschrieben mit 30proz. Wasserstoffperoxid oxidiert.

dativ gespalten (4h, 80°C). Nach Aufarbeitung und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieben 0.43 g (69%) rohes Methylgingerol als hellgelbes Öl zurück. Reinigung durch PSC (Kieselgel, Ether) lieferte ein farbloses Öl; $[\alpha]_D^{23} = -8.8^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3), optische Reinheit 33% bezogen auf $[\alpha]_D^{22} = +27.0^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3) von optisch reinem 4'-O-Methylgingerol³⁴); IR und NMR übereinstimmend mit den Literaturangaben³.

4. Darstellung von Zingeron (3)

4-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-butanon-dimethylhydrazon (**14**): Die Lösung von 0.50 g (5.0 mmol) Aceton-dimethylhydrazon²⁶) in 20 ml absol. THF wurde unter Argon und Rühren bei -78°C mit 33.3 ml (5.50 mmol) einer 1.65 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 30 min wurde tropfenweise die Lösung von 1.54 g (5.0 mmol) **2a** in 5 ml THF zugegeben und dann die Reaktionsmischung innerhalb von 30 min auf 0°C aufgewärmt. Aufarbeitung mit Methylenchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferten 1.61 g (99%) eines hochviskosen, farblosen Öls³⁵; ein Teil wurde durch PSC (Kieselgel/Ether) gereinigt.

IR (Film): 3065, 3035, 2980, 2950, 2860, 2770 (NMe_2), 1640 ($\text{C}=\text{N}$), 1667, 1590, 1510, 1470, 1455, 1420, 1381, 1360, 1333, 1265, 1242, 1226, 1190, 1158, 1140, 1080, 1032, 1020, 967, 920, 850, 805, 767, 745, 699 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.94$ (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 6H, NMe_2), 2.55 und 2.80 (zwei m, 4H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.15 (s, 2H, CH_2O), 6.68–6.97 (m, 3H, C_6H_3), 7.32–7.59 (m, 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): $m/e = 326$ (18%, M^+), 269 (19), 254 (12), 235 (8), 227 (7, $\text{M}^+ - 99$), 149 (7), 137 (8), 99 [70, $\text{CH}_3\text{C}(\text{NNMe}_2)\text{CH}_2$], 91 (100, C_7H_7), 65 (10, C_3H_5), 56 (30), 44 (7, NMe_2).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (326.4) Ber. C 73.58 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.40 H 7.88 N 8.31

4-(4-Benzoyloxy-3-methoxyphenyl)-2-butanon (**15**): Die Lösung von 1.31 g (4.0 mmol) **14** in 50 ml Methanol wurde mit 10 ml einer pH-7-Pufferlösung und einer Lösung von 1.88 g (8.80 mmol) Natriummetaperiodat in 20 ml Wasser versetzt und 4 h bei 25°C gerührt (DC-Kontrolle). Abfiltrieren des ausgefallenen Natriumiodats, Aufarbeiten mit Methylenchlorid/Wasser, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer lieferten 1.12 g (98%) eines farblosen Feststoffs, der aus n-Pentan/Methanol (5:1) umkristallisiert wurde, Schmp. 64°C .

IR (Film): 3065, 3040, 3005, 2940, 2870, 1715 (CO), 1610, 1592, 1512, 1465, 1455, 1421, 1366, 1262, 1229, 1158, 1140, 1081, 1032, 917, 856, 805, 769, 740, 699 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.16$ (s, 3H, CH_3), 2.80 (m, 4H, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 5.19 (s, 2H, CH_2O), 6.70–6.95 (m, 3H, C_6H_3), 7.40–7.70 (m, 5H, C_6H_5). – MS (70 eV): $m/e = 284$ (51%, M^+), 193 (29, $\text{M}^+ - 91$), 161 (8), 133 (12), 119 (25), 92 (12), 91 (100, C_7H_7), 65 (12), 43 (25).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (284.3) Ber. C 76.03 H 7.09 Gef. C 76.14 H 7.08

4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanon (Zingeron) (**3**): Die Lösung von 0.28 g (1.00 mmol) **15** in 50 ml absol. Methanol wurde mit 0.5 g Palladium auf Kohle (10proz.) versetzt und 24 h unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. blieben 0.19 g (98%) eines hellgelben Öls zurück, dessen IR- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum mit den Literaturangaben übereinstimmte⁸). – MS (80 eV): $m/e = 194$ (64%, M^+), 151 (21, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$), 138 (14), 137 (100, $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$), 124 (13), 122 (23), 119 (35), 91 (30, C_7H_7), 77 (12, C_6H_5).

Literatur

¹) Teil der geplanten Dissertation von H. Eichenauer, Univ. Gießen.

²) J. C. Thresh, Pharm. J. **12**, 721 (1879).

³) D. W. Connell und M. D. Sutherland, Aust. J. Chem. **22**, 1033 (1969), und dort zit. frühere Arbeiten.

- 4) T. Murata, M. Shinohara und M. Miyamoto, Chem. Pharm. Bull. **20**, 2291 (1972).
- 5) Y. Masada, T. Inoue, K. Hashimoto, M. Fujioka und K. Shiraki, J. Pharm. Soc. Jpn. **93**, 318 (1973); Y. Masada, I. Inoue, K. Hashimoto, M. Fujioka und C. Uchino, ebenda **94**, 735 (1974).
- 6) P. Denniff und D. A. Whiting, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1976**, 711, 712.
- 7) N. Hirao, T. Toyama, A. Takahata und B. Yasui, Chem. Pharm. Bull. **20**, 2287 (1972).
- 8) K. Banno und T. Mukaiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn. **49**, 1453 (1976).
- 9) H. Eichenauer, E. Friedrich, W. Lutz und D. Enders, Angew. Chem. **90**, 219 (1978); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **17**, 206 (1978).
- 10) A. Buzas und C. Dufour, Ann. Pharm. Fr. **17**, 453 (1959) [Chem. Abstr. **54**, 6623e (1960)].
- 11) F. Binns, J. A. G. King, A. Percival, N. C. Robson und G. A. Swan, J. Chem. Soc. C **1970**, 1134.
- 12) D. Enders und H. Eichenauer, Chem. Ber. **112**, 2933 (1979); Angew. Chem. **88**, 579 (1976); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **15**, 549 (1976).
- 13) E. Fischer und R. Boehner, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 1332 (1911).
- 14) P. Karrer, P. Portmann und M. Suter, Helv. Chim. Acta **31**, 1617 (1948).
- 15) E. Hardegger und H. Ott, Helv. Chim. Acta **38**, 312 (1955).
- 16) Z. Pravda und R. Rudinger, Collect. Czech. Chem. Commun. **20**, 1 (1955).
- 17) M. Tanaka, T. Kishi und S. Kinoshita, Nippon Kagaku Kaishi **34**, 782 (1960) [Chem. Abstr. **59**, 6509 (1963)].
- 18) R. Buyle, Chem. Ind. (London) **1966**, 380.
- 19) H. J. Monteiro, Synthesis **1974**, 137; die hier beschriebene hohe Ausbeute an (S)-Prolin konnten wir trotz mehrfacher Bemühungen nicht reproduzieren.
- 20) U. Schmidt und R. Schölm, Synthesis **1978**, 752.
- 21) S. Iriuchijima, Synthesis **1978**, 684.
- 22) Neueste ausführliche Arbeitsvorschrift: P. M. Hardy, Synthesis **1978**, 290.
- 23) Alternativ und billiger kann mit Schwefelsäure/Ethanol verestert werden²⁰⁾.
- 24) H. Nomura, J. Chem. Soc. **111**, 769 (1917).
- 25) A. Lapworth und F. H. Wyker, J. Chem. Soc. **111**, 790 (1917).
- 26) E. J. Corey und D. Enders, Chem. Ber. **111**, 1337, 1362 (1978); Tetrahedron Lett. **1976**, 3, 11.
- 27) D. Seebach und D. Enders, Chem. Ber. **108**, 1293 (1975).
- 28) R. Dickinson, I. M. Heilbron und F. Irving, J. Chem. Soc. **1927**, 1888.
- 29) K. Schofield, R. S. Ward und A. M. Choudhury, J. Chem. Soc. C **1971**, 2834.
- 30) H. Gibian und E. Klieger, Liebigs Ann. Chem. **640**, 145 (1961).
- 31) Der relativ hohe Z-Anteil resultiert aus der Z_{CN}-Anordnung des lithiierten Hydrazons^{26,32,33)}.
- 32) D. Enders, H. Eichenauer, D. E. Bergbreiter, K. G. Davenport und M. Newcomb, Universität Gießen, Texas A + M University, noch unveröffentlicht.
- 33) H. Ahlbrecht, E. O. Düber, D. Enders, H. Eichenauer und P. Weuster, Tetrahedron Lett. **1978**, 3691.
- 34) Dr. M. Miyamoto, Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan, persönliche Mitteilung, 1977.
- 35) Aus dem Rohöl isolierten wir eine geringe Menge 1,2-Bis(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)ethan als farblose Kristalle vom Schmp. 129 °C (Lit.³⁶⁾ 129 – 130 °C).
- 36) I. A. Pearl, J. Org. Chem. **26**, 2553 (1961).