

## 209. Synthese des Dysidins

von Hermann Köhler und Hans Gerlach\*

Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth

(13.VIII.84)

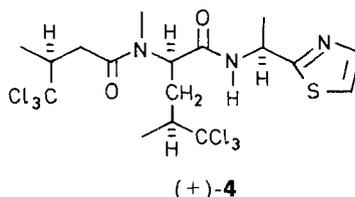
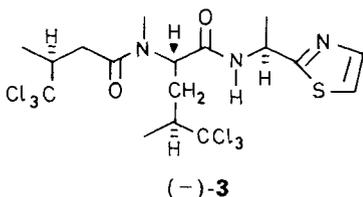
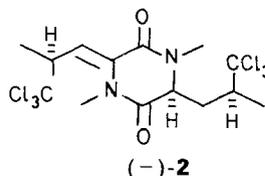
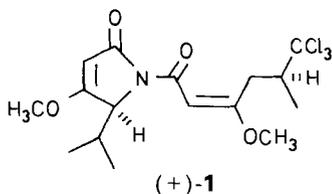
### Synthesis of Dysidin

#### Summary

The synthesis of dysidin ((-)-**1**), the enantiomer of a metabolite of the marine sponge *Dysidea herbacea*, is described. To effect the synthesis, ( $\pm$ )-5-isopropyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-one (**7**) is converted to its lithium salt and reacted with (-)-(5*R*,2*E*)-3-methoxy-5-trichloromethyl-2-hexenoyl chloride ((-)-**11**) to give (-)-**1** and its diastereoisomer (+)-5-epidysidin ((+)-**12**) epimeric at C(5) of the pyrrolinone ring. The (-)-acyl chloride (-)-**11** has been synthesized from (+)-(*R*)-3-(trichloromethyl)butanoic acid ((+)-**8**) via the intermediates (+)-**9** and (-)-**10**, the pyrrolinone **7** from *N*-benzyl-oxy-carbonyl-L-valine via the intermediate **5**. The enantiomers of acid **8** have been resolved by fractional crystallization of their diastereoisomeric *N*-(1-phenylethyl)amides. The (*R*)-chirality of (+)-**8** was determined by comparing the <sup>1</sup>H-NMR spectra of the diastereoisomeric *N*-(1-phenylethyl)amides **16** and **17**, made from (+)-**8** by substituting deuterium for chlorine, with the spectra of the *N*-(1-phenylethyl)amides **14** and **15** of known absolute configuration. This correlation shows that literature value (*R*) for (-)-**8** is in error. Therefore, the structural formulae of (-)-dysidenin and (+)-isodysidenin, two other metabolites of *D. herbacea*, have to be changed to their mirror images as shown in formulae (-)-**3** and (+)-**4**, respectively.

**Einleitung.** – Bei der Untersuchung der antimikrobiell wirksamen Inhaltsstoffe des krustenbildenden Meeresschwammes *Dysidea herbacea* wurde das (+)-Dysidin ((+)-**1**) isoliert und seine Struktur von Hofheinz & Oberhänsli [1] durch Abbaureaktionen und mittels einer Röntgenstrukturanalyse bestimmt. Die auf dem australischen Great Barrier Reef gesammelten Exemplare des Meeresschwammes enthielten ca. 1% des Naturstoffs (+)-**1** in der Trockenmasse. Das Tetramsäurederivat Dysidin (**1**) besitzt eine neuartige Struktur mit CCl<sub>3</sub>-Gruppe, eine Gruppierung, welche vorher bei Naturstoffen nicht aufgefunden wurde. Bei der Röntgenstrukturanalyse des (+)-Dysidins wurde eine Reihe von Röntgen-Reflexen (Friedel-Paare) unter Verwendung von Cu-K $\alpha$  Strahlung nochmals vermessen. Aus dem anomalen Streuverhalten der Cl-Atome konnte die absolute Konfiguration des Naturstoffs bestimmt werden. Beide asymmetrischen C-Atome des (+)-Dysidins besitzen demnach (*S*)-Chiralität (vgl. Formel (+)-**1**).

Später isolierten andere Arbeitsgruppen aus der Spezies *Dysidea herbacea* drei weitere Verbindungen mit CCl<sub>3</sub>-Gruppen, nämlich das (-)-Dehydrodiketopiperazin (-)-**2**

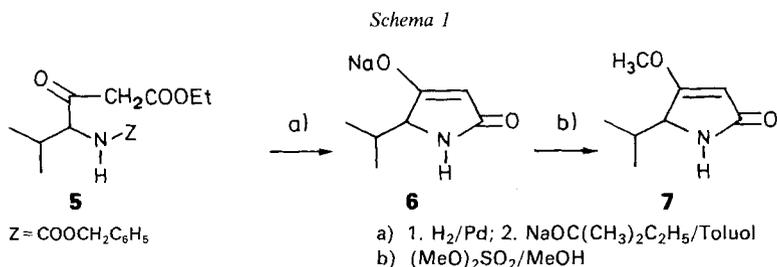


[2], das (-)-Dysidenin ((-)-**3**) [3] und das (+)-Isodysidenin ((+)-**4**) [4]. An einem Derivat des (+)-Isodysidenins ((+)-**4**) wurde von *Karlson et al.* [4] eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt und die absolute Konfiguration ebenfalls mit Hilfe der anomalen Röntgenstreuung abgeleitet. Der im (+)-Isodysidenin ((+)-**4**) enthaltene 3-(Trichlormethyl)butansäure-Rest sollte demnach (*R*)-Konfiguration<sup>1)</sup> besitzen. Durch Abbau- und Umwandlungsreaktionen haben dann *Charles et al.* [5] in überzeugender Weise gezeigt, dass sich (-)-Dysidenin ((-)-**3**) und (+)-Isodysidenin ((+)-**4**) nur in der Konfiguration des C( $\alpha$ )-Atoms ihrer Trichlorleucin-Bausteine unterscheiden, während die übrigen drei asymmetrischen C-Atome in beiden Verbindungen dieselbe Chiralität aufweisen. Besonders interessant war, dass die Autoren bei der Hydrolyse von (-)-**3** und (+)-**4** dasselbe Enantiomere der 3-(Trichlormethyl)butansäure erhielten. Es wurde in Form des linksdrehenden 4-Bromphenacylesters vom Schmp. 96° charakterisiert und sollte aufgrund des Experiments von *Karlson et al.* [4] (*R*)-konfiguriert<sup>1)</sup> sein (vgl. oben).

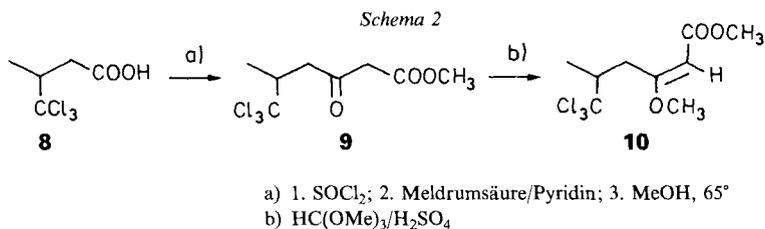
In der vorliegenden Arbeit wird eine Synthese des (-)- und des ( $\pm$ )-Dysidins beschrieben. Dysidin (**1**) enthält im Tetramsäureteil und in der Hexenoyl-Seitenkette je ein asymmetrisches C-Atom. Bei einer Synthese aus diesen Teilstücken in racemischer Form werden deshalb zwei Enantiomerenpaare mit diastereoisomeren Konfigurationen entstehen. Wegen des grossen Abstands zwischen den beiden asymmetrischen C-Atomen und der damit verbundenen geringen gegenseitigen Beeinflussbarkeit erscheint eine stereospezifische Synthese wenig erfolgversprechend. Deshalb wurde versucht, 5-Isopropyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**7**) und (*E*)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexenoylchlorid (**11**) in enantiomerenreiner Form herzustellen, und sie durch *N*-Acylierung miteinander zu kombinieren. Dieses Vorgehen liefert auch dann reine Enantiomere mit Dysidin- und Epidysidinstruktur, wenn nur einer der Bausteine als Enantiomeres, der andere aber als racemisches Gemisch eingesetzt wird; die bei der Acylierung zu gleichen Teilen entstehenden Diastereoisomeren müssen aber anschliessend getrennt werden.

**Synthese von (-)- und ( $\pm$ )-Dysidin ((-)- bzw. ( $\pm$ )-**1**) sowie von (+)- und ( $\pm$ )-Epidysidin ((+)- bzw. ( $\pm$ )-**12**).** - Zur Synthese des Tetramsäureteils **7** wurde *N*-Benzyloxy-

<sup>1)</sup> Vgl. aber den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit.



carbonyl-L-valin zuerst mit Carbonyldiimidazol in das Imidazolid überführt, und dieses dann analog einer Vorschrift von *Brooks et al.* [6] mit dem neutralen Magnesiumsalz des Malonsäuremonoäthylesters umgesetzt. Bei dieser C-Acylierung unter neutralen Bedingungen entstand in 60proz. Ausbeute der 4-(Benzyloxycarbonyl)amino-5-methyl-3-oxohexansäure-äthylester (**5**; *Schema 1*) in optisch inaktiver Form. Selbst unter den milden Reaktionsbedingungen war demnach eine Racemisierung eingetreten. Nach der hydrogenolytischen Entfernung der Z-Schutzgruppe aus **5** erfolgte der Ringschluss zur Tetraensäure durch Reaktion der Estergruppe mit der freigesetzten Aminogruppe. Diese Umsetzung wurde am besten mit Natrium-(*tert*-pentyl)oxid in Toluol durchgeführt und das gebildete Natriumsalz **6** der Tetraensäure direkt mit Dimethylsulfat in MeOH zu ( $\pm$ )-5-Isopropyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**7**) *O*-methyliert<sup>2)</sup> (70proz. Ausbeute bzgl. **5**).

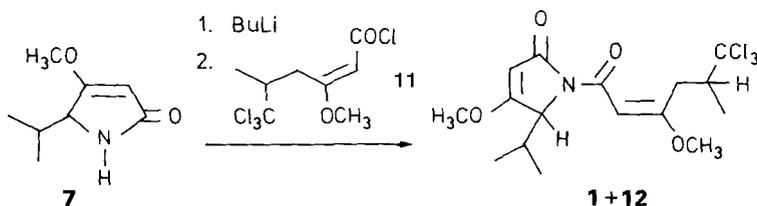


Für die Synthese der Hexenoyl-Seitenkette wurde die 3-(Trichlormethyl)butansäure (**8**) in optisch aktiver Form benötigt. Den racemischen Methylester dieser Säure hatte schon *Dehmlow* [7] durch Addition von  $\text{CHCl}_3$  an Crotonsäuremethylester mittels Phasentransferkatalyse hergestellt. Zur Enantiomerentrennung wurde der Ester verseift, die racemische Säure ( $\pm$ )-**8** (Schmp. 75°) mit Thionylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt und dieses mit (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin umgesetzt. Durch zweimaliges Umkristallisieren der diastereoisomeren Säureamide aus Hexan/Benzol 2:1 liess sich das schwerer lösliche mit Schmp. 158,5–159,0° rein isolieren. Hydrolyse desselben mit  $\text{H}_2\text{O}/\text{Dioxan}/\text{H}_2\text{SO}_4$  ergab die (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure ((+)-**8**) mit Schmp. 59°, welche einen ebenfalls rechtsdrehenden 4-Bromphenacyl-ester mit Schmp. 95–96° ergab. Nach der Strukturbestimmung von (+)-Isodysidenin ((+)-**4**) durch *Karlson et al.* [4] und dem chemischen Abbau von (+)-**4** durch *Charles et al.* [5] (vgl. oben) sollte die (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure und das ebenfalls rechtsdrehende Säurechlorid (vgl. *Exper. Teil*) die (*S*)-Chiralität<sup>1)</sup> besitzen. Deshalb wurde zum weiteren Aufbau der

<sup>2)</sup> Mit MeI und Aceton erfolgte C-Alkylierung in 3-Stellung (vgl. *Exper. Teil*).

Hexenylseitenkette dieses Enantiomere eingesetzt. Dazu wurde das (+)-3-(Trichlormethyl)butyryl-chlorid mit Meldrumsäure (= 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion)/Pyridin umgesetzt und die gebildete Acylmeldrumsäure durch Kochen mit MeOH in den (+)-3-Oxo-5-(trichlormethyl)hexensäure-methylester ((+)-**9**) übergeführt (*Schema 2*). Durch Reaktion mit Orthoameisensäure-trimethylester und H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> entstand daraus bei Raumtemperatur der (–)-(2*E*)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexensäure-methylester ((–)-**10**). Der Ester (–)-**10** wurde durch kurzes Kochen mit KOH/EtOH verseift. Ansäuern mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ergab die (–)-(2*E*)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexensäure (Schmp. 95,5–96,5°), die mit Oxalylchlorid in das entsprechende Säurechlorid (–)-**11** übergeführt wurde. Auf analoge Weise liess sich aus (±)-3-(Trichlormethyl)butyryl-chlorid auch (±)-**11** gewinnen.

Schema 3



Zur Umsetzung mit dem Chlorid (–)-**11** musste das (±)-5-Isopropyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**7**) erst mit BuLi in Tetrahydrofuran bei ±0° in das Lithiumsalz umgewandelt werden, welches dann bei der Reaktion mit (–)-**11** in 50% Ausbeute ein (1:1)-Gemisch von (–)-Dysidin ((–)-**1**) und (+)-5-Epidysidin ((+)-**12**) ergab (*Schema 3*). Die präparative Trennung der Diastereoisomeren gelang durch Mitteldruckflüssigchromatographie<sup>3)</sup> an Alox (*B*, 25–40 μm) mit Petroläther/AcOEt 19:1. Das synthetisierte (–)-Dysidin, Schmp. 130°, stimmte in allen Eigenschaften (Schmp., IR, NMR und MS) mit denjenigen des Naturstoffs (+)-**1** (vgl. [1]) überein, besass aber überraschenderweise (vgl. unten) den entgegengesetzten Drehsinn (vgl. *Exper. Teil*). Das (+)-5-Epidysidin ((+)-**12**) besitzt den Schmp. 113° (vgl. *Exper. Teil*). Führt man die Synthese auf analoge Weise mit (±)-**11** und racemischem **7** durch, so erhielt man (±)-Dysidin ((±)-**1**) mit Schmp. 85,5–86,5° und sein ebenfalls racemisches Diastereoisomeres (±)-**12** mit Schmp. 146,5–147,5°.

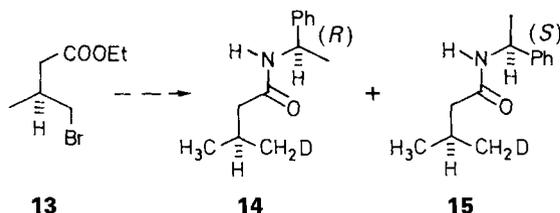
**Zur absoluten Konfiguration von (+)-Dysidin ((+)-1).** – Die unerwartete Bildung von (–)-Dysidin bei der Synthese ausgehend von (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure (vgl. oben) zeigte klar, dass entweder die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-Dysidin [1] oder diejenige von (+)-Isodysidenin [4] falsch sein musste. Beide Bestimmungen sind mit Hilfe der anomalen Röntgenstreuung durchgeführt worden und waren entscheidend für unsere Wahl der (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure als Ausgangsmaterial für die Synthese, welche zum natürlichen (+)-Dysidin ((+)-**1**) hätte führen sollen. Das Ergebnis der Synthese deckt den Widerspruch auf, sagt aber nichts

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Professor Dr. G. Helmchen und seinen Mitarbeitern, Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg, für die freundliche Erlaubnis zur Benützung der Mitteldruckflüssigchromatographie-Anlage.

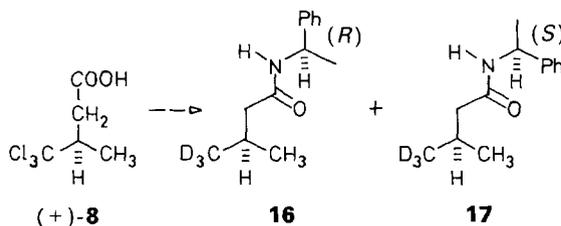
darüber aus, welche der beiden Bestimmungen falsch ist. Deshalb wurde versucht, durch eine unabhängige chemische Verknüpfung der (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure mit (-)-(*S*)-3-Methyl-4-butanolid, einer Bezugsverbindung mit bekannter Konfiguration<sup>4</sup>), endgültig Klarheit zu schaffen.

Das (-)-(*S*)-3-Methyl-4-butanolid wurde nach Schmid & Barner [9] mit HBr/EtOH in den (*S*)-4-Brom-3-methylbutansäure-äthylester (**13**) umgewandelt. Durch Reduktion von **13** mit aktiviertem Zn in D<sub>2</sub>O und anschliessender Verseifung entstand auf eindeutige Weise die Monodeuterioverbindung (*R*)-3-(*D*)Methylbutansäure. Diese wurde, ohne zu isolieren, zuerst mit Oxalylchlorid in das Säurechlorid umgewandelt und dann sowohl mit (+)-(*R*)- als auch mit (-)-(*S*)-1-Phenyläthylamin umgesetzt (Schema 4). Die so gebildeten *N*-(1-Phenyläthyl)amide **14** und **15** der (*R*)-3-(*D*)Methylbutansäure besitzen eine durch ihre Herstellungsweise bekannte diastereoisomere Konfiguration und unterscheiden sich im 250-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auf charakteristische Weise (vgl. *Exper. Teil*). Im (*R,R*)-*N*-(Phenyläthyl)amid **14** erscheint das Signal von CH<sub>3</sub>(4) als *d* bei 0,930 ppm, d.h. bei höherem Feld als das teilweise verdeckte Signal von CH<sub>2</sub>D-C(3) bei 0,94 ppm<sup>5</sup>). Im (*R,S*)-*N*-(Phenyläthyl)amid **15** dagegen erscheint das Signal von CH<sub>2</sub>D-C(3) als *dt* bei 0,912 ppm, d.h. bei höherem Feld als das *d* der CH<sub>3</sub>-Gruppe bei 0,951 ppm<sup>5</sup>).

Schema 4



Schema 5



<sup>4</sup>) Das (-)-(*S*)-3-Methyl-4-butanolid wurde durch Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in das (-)-(*S*)-2-Methylbutan-1,4-diol überführt [8], dessen absolute Konfiguration durch Verknüpfung mit (-)-(*S*)-Methylbernsteinsäure bekannt war.

<sup>5</sup>) Die entsprechende undeuterierte Verbindung, das 3-Methyl-*N*-(1-phenyläthyl)butyramid, zeigt im 250-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum die Signale der hier diastereotopen CH<sub>3</sub>-Gruppen als *d* bei 0,931 und 0,953 ppm. Durch  $\sigma$ -Donoreffekt des D-Atoms sind die <sup>1</sup>H-NMR-Signale der CH<sub>2</sub>D-Gruppe in den Derivaten **14** und **15** von (*R*)-3-(*D*)Methylbutansäure gegenüber dem entsprechenden CH<sub>3</sub>-Signal der undeuterierten Verbindung um ca. 0,015 ppm nach höherem Feld verschoben. Die relative Lage der CH<sub>3</sub>-Signale in den deuterierten Derivaten erlaubt auch eine Zuordnung der Signale der diastereotopen CH<sub>3</sub>-Gruppen im (*R*)-3-Methyl-*N*-(1-phenyläthyl)butyramid (vgl. *Exper. Teil*).

Diese charakteristischen Unterschiede fanden sich auch in den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der diastereoisomeren *N*-(1-Phenyläthyl)amide **16** und **17** eines Enantiomeren der 3-( $\text{D}_3$ )Methylbutansäure mit zunächst noch unbekannter Chiralität (*Schema 5*). Die Diastereoisomeren **16** und **17** wurden durch Reduktion der Amide aus (*R*)-1-Phenyläthylamin (Amid (*R,R*)-**19**, Schmp. 158,5–159,0°) bzw. (*S*)-1-Phenyläthylamin (Amid (*R,S*)-**19**, Schmp. 98,5–99,5°) und (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure mit aktiviertem Zn und  $\text{D}_2\text{O}$  erhalten (vgl. *Exper. Teil*). Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16** erscheint das *d* von  $\text{CH}_3$ (4) bei 0,949 ppm, im Spektrum von **17** bei 0,926 ppm, d. h. bei höherem Feld<sup>6)</sup>. Dieser Befund zeigt eindeutig, dass es sich um die beiden Derivate der (*S*)-3-( $\text{D}_3$ )Methylbutansäure handeln muss, weil die relative chemische Verschiebung der  $\text{CH}_3$ -*d* gerade umgekehrt ist als in den entsprechenden *N*-(1-Phenyläthyl)amiden **14** und **15** der (*R*)-3-( $\text{D}$ )Methylbutansäure mit bekannter Konfiguration. Die (+)-3-(Trichlormethyl)butansäure, deren *N*-(1-Phenyläthyl)amide beim Austauschen von Cl durch D die beiden Derivate **16** und **17** der (*S*)-3-( $\text{D}_3$ )Methylbutansäure ergeben haben, muss demnach (*R*)-Chiralität besitzen und nicht, wie aus dem anomalen Röntgenstreuungsexperiment von *Karlson et al.* [4] und der chemischen Strukturaufklärung von *Charles et al.* [5] abzuleiten war, (*S*)-Chiralität. Die in [4] und [5] angegebenen Strukturen von (–)-Dysidenin und (+)-Isodysidenin sind deshalb durch die dazu spiegelbildlichen Formeln (–)-**3** und (+)-**4** zu ersetzen. Dagegen haben die oben diskutierten Verknüpfungsexperimente zusammen mit der Tatsache, dass aus (+)-(*R*)-3-(Trichlormethyl)butansäure bei der Synthese das Enantiomere (–)-**1** des Naturstoffs entsteht, die von *Oberhänsli et al.* [1] gefundene (*S,S*)-Chiralität für (+)-Dysidin ((+)-**1**) bestätigt.

Das Dehydrodiketopiperazin (–)-**2** wurde bei der Strukturaufklärung [2] mit Zn/AcOH und durch katalytische Hydrierung in 3,6-Diisobutyl-1,4-dimethylpiperazin-2,5-dion mit  $[\alpha]_{\text{D}} = +60^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) übergeführt. Es muss sich um das von *Yoshimura et al.* [10] mit  $[\alpha]_{\text{D}} = +49^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ) beschriebene (3*S*,6*S*)-Enantiomere handeln. Damit ist die (*S*)-Chiralität für das C( $\alpha$ )-Atom des Trichlorleucin-Bausteins von (–)-**2** festgelegt. Da (–)-**2** wie die Verbindungen (+)-**1**, (–)-**3** und (+)-**4** aus der gleichen *Dysidea herbacea* Art isoliert wurde, darf angenommen werden, dass die beiden asymmetrischen C-Atome, welche die  $\text{CCl}_3$ -Gruppe tragen, ebenfalls wie oben für (+)-**1**, (–)-**3** und (+)-**4** nachgewiesen, die (*S*)-Chiralität haben. Das Dehydrodiketopiperazin besitzt dann die in der Formel (–)-**2** wiedergegebene absolute Konfiguration.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeine Bemerkungen.* S. [11].

(±)-3-(Trichlormethyl)butansäure ((±)-**8**). Durch Verseifen von 3-(Trichlormethyl)butansäure-methylester [7] mit 2*N* KOH/EtOH erhielt man (±)-**8**, Schmp. 74,5–75,0°, nach Umkristallisieren aus der 3fachen Menge Hexan und Sublimieren (60°/0,01 Torr). Spektroskopische Daten entsprechend denen von (+)-**8** (vgl. unten).

(+)-(*R*)-3-(Trichlormethyl)butansäure ((+)-**8**). Eine Suspension von 12,35 g (40,00 mmol) Amid (*R,R*)-**19** (Schmp. 158–159°; vgl. unten) in 65 ml Dioxan und 200 ml 50proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wurde unter intensivem Rühren 22 Std. gekocht. Die kalte Lösung wurde mit 500 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und 3mal mit 100 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert; dann wurden die  $\text{CHCl}_3$ -Schichten 3mal mit 50 ml 1*N* KOH extrahiert, diese Extrakte mit 10*N*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und 3mal mit 50 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schichten ergaben nach Waschen mit wenig  $\text{H}_2\text{O}$ ,

<sup>6)</sup> Auch im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einer (1:2)-Mischung von **16** und **17** befindet sich das intensivere  $\text{CH}_3$ -*d* bei höherem Feld.

Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Eindampfen i. V. 4,29 g (52%) (+)-**8** als farblose Plättchen, welche für die weiteren Umsetzungen verwendet wurden. Zur Analyse wurde eine Probe aus der gleichen Menge Hexan umkristallisiert und bei 50° i. HV. sublimiert: farblose Plättchen, Schmp. 58,5–59,0° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +30,1° ( $c = 1,00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). IR ( $\text{CCl}_4$ ): u. a. 2500–3500, 1705. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,43 (*dd*,  $J = 6,4, 0,9$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,48 (*dd*,  $J = 17,0, 10,3$ ,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ); 3,07–3,23 ( $\text{H}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ). Nach Einstrahlung bei  $\delta = 1,43$  ( $\text{CH}_3$ ): 3,14 (*dd*,  $J = 10,3, 2,8$ ,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 3,18 (*dd*,  $J = 17,0, 2,8$ ,  $\text{H}-\text{C}(2)$ ). <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 16,98 (*q*), 38,09 (*t*), 51,27 (*d*), 104,32 (*s*), 177,75 (*s*). MS: 204 (*O*,  $M^+$ ), 169 (*S*), 133 (*32*), 97 (*10*), 87 (*100*,  $M^+ - \text{CCl}_3$ ), 60 (*28*), 45 (*57*), 43 (*93*). Anal. ber. für  $\text{C}_5\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_2$  (205,47): C 29,24, H 3,43; gef.: C 29,24, H 3,47.

(+)-(*R*)-3-(*Trichlormethyl*)butansäure-(4-bromphenacyl)ester: Farblose Nadeln, Schmp. 95–96°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +7,9° ( $c = 0,60$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ([5]: Schmp. 95–96°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –7,8° ( $c = 2,35$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) für die enantiomere Verbindung).

(*R*)-3-(*Trichlormethyl*)butyryl-chlorid ((*R*)-**18**). Eine Lösung von 3,13 g (15,2 mmol) (+)-**8** in 20 ml  $\text{CCl}_4$  und 4,35 ml (60 mmol)  $\text{SOCl}_2$  wurde 1 Std. gekocht, dann 3mal nach Zugabe von 50 ml  $\text{CCl}_4$  i. V. eingedampft: 3,38 g (100%) (*R*)-**18**, die direkt umgesetzt wurden. Eine Probe wurde destilliert, Sdp. ca. 100°/14 Torr. IR ( $\text{CCl}_4$ ): u. a. 1800.

Das Racemat ( $\pm$ )-**18** wurde wie (*R*)-**18** hergestellt und direkt weiterverwendet.

(*R*)-N-((*R*)-1-Phenyläthyl)-3-(*trichlormethyl*)butyramid ((*R,R*)-**19**). Eine Lösung von 28,77 g (140,0 mmol) ( $\pm$ )-**8** in 33 ml (450 mmol)  $\text{SOCl}_2$  wurde 75 Min. gekocht, dann i. V. eingeeengt und noch 3mal nach Zugeben von 100 ml  $\text{CCl}_4$  i. V. eingeeengt: 31,17 g (99%) ( $\pm$ )-**18**. Dessen Lösung in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde unter Rühren innerhalb 4 Std. zu 38,15 ml (300 mmol) (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin (*BASF*) in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft und 3 Tage bei RT. stehen gelassen. Dann wurde das Gemisch mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit 2*N*  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2*N*  $\text{KOH}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die org. Phase getrocknet und i. V. eingedampft: 42,38 g (98%) diastereoisomere Amide. Umkristallisieren aus 200 ml Hexan/Benzol 2:1 ergab 14,62 g Kristallinat, Schmp. 148–156°, nochmaliges Umkristallisieren aus 500 ml Hexan/Benzol 2:1 12,65 g, Schmp. 155–158°, die wiederum aus 250 ml Hexan/Benzol 2:1 umkristallisiert wurden: 12,35 g (58%) (*R,R*)-**19**, Schmp. 158,5–159,0°;  $\geq 96\%$  de (vgl. <sup>1</sup>H-NMR). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3430, 1670. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,37 (*dd*,  $J = 6,4, 0,7, 3\text{H}$ ); 1,53 (*d*,  $J = 7,4, 3\text{H}$ ); 2,17 (*dd*,  $J = 15,0, 10,1, 1\text{H}$ ); 2,99 (*dd*,  $J = 15,0, 3,3, 1\text{H}$ ); 3,22 (*m*, 1H); 5,17 (*dq*,  $J_1 = J_2 = 6,8, 1\text{H}$ ); 5,75 (*br.*, 1H); 7,25–7,45 (5H). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}$  (308,64): C 50,59, H 5,23, Cl 34,46, N 4,54; gef.: C 50,46, H 5,20, Cl 34,63, N 4,42.

(*S*)-N-((*S*)-1-Phenyläthyl)-3-(*trichlormethyl*)butyramid ((*S,S*)-**19**). Der Eindampfrückstand der Mutterlauge der oben beschriebenen fraktionierten Kristallisation wurde hydrolysiert, die zurückgewonnene Säure in das Säurechlorid überführt und dieses mit (–)-(*S*)-1-Phenyläthylamin (*BASF*) umgesetzt: 13,48 g Amidgemisch, welches nach 3maligem Umkristallisieren aus Hexan/Benzol 2:1 5,25 g (*S,S*)-**19**, farblose Nadeln, Schmp. 157,5–159,0°, ergab. <sup>1</sup>H-NMR: entsprechend demjenigen von (*R,R*)-**19**.

(–)-(*S*)-3-(*Trichlormethyl*)butansäure ((–)-**8**). Aus (*S,S*)-**19** analog hergestellt wie (+)-**8**: Plättchen, Schmp. 57,5–59,0°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = –30° ( $c = 0,4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

(*R*)-N-((*S*)-1-Phenyläthyl)-3-(*trichlormethyl*)butyramid ((*R,S*)-**19**). Hergestellt aus (*R*)-**18** und (–)-(*S*)-1-Phenyläthylamin: farblose Nadeln, Schmp. 98,5–99,5°, aus der 10fachen Menge Hexan/Benzol 4:1. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,31 (*dd*,  $J = 6,4, 0,7, 3\text{H}$ ); 1,51 (*d*,  $J = 6,8, 3\text{H}$ ); 2,16 (*dd*,  $J = 14,2, 8,6, 1\text{H}$ ); 3,03 (*dd*,  $J = 14,2, 3,4, 1\text{H}$ ); 3,22 (*m*, 1H); 5,18 (*dq*,  $J_1 = J_2 = 6,7, 1\text{H}$ ); 5,74 (*br.*, 1H); 7,25–7,45 (5H).

3-Methyl-N-((*R*)-1-phenyläthyl)butyramid (**20**) wurde hergestellt aus (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin und 3-Methylbutyrylchlorid und aus der fünfzehnfachen Menge Hexan umkristallisiert, farblose Nadeln, Schmp. 63–64° ([12]: Schmp. 61–62°). <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,931 (*d*,  $J = 6,3, 3\text{H}$ , (*Re,R*)- $\text{CH}_3$ ); 0,953 (*d*,  $J = 6,3, 3\text{H}$ , (*Si,R*)- $\text{CH}_3$ ); 1,50 (*d*,  $J = 6,9, 3\text{H}$ ); 2,02–2,23 (3H); 5,19 (*dq*,  $J_1 = J_2 = 6,8, 1\text{H}$ ); 5,66 (*br.*, 1H); 7,2–7,4 (5H).

(*R*)-3-(*D*)Methyl-N-((*R*)-1-phenyläthyl)butyramid (**14**). Eine Lösung von 672 mg (3,2 mmol) (–)-(*S*)-4-Brom-3-methylbutansäure-ethylester (aus (–)-(*S*)-3-Methyl-4-butanolid nach [9] hergestellt) in 10 ml  $\text{THF}/\text{D}_2\text{O}$  (min. 99,5% *D*; *Merck*) 4:1 und 0,42 g verkupferter Zink (hergestellt nach [5]) wurde 18 Std. gekocht. Dann wurde abgekühlt, abfiltriert, das Filtrat i. V. eingeeengt und der Rückstand in 12 ml 2*N*  $\text{KOH}/\text{EtOH}$  2:1 gelöst und 30 Min. gekocht. Dann wurde die Lösung i. V. eingeeengt, mit 3 ml 10*N*  $\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert und 3mal mit 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Schichten wurden bei Normaldruck eingedampft, der Rückstand (225 mg) in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und zu 0,7 ml (8 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 1 Std. bei RT. wurde das überschüssige Reagenz und das Lösungsmittel bei 85° Badtemp. abdestilliert, das rohe Säurechlorid in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und in 2 Teile geteilt. Ein Teil (1,5 ml) wurde mit 0,25 ml (2 mmol) (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin umgesetzt und das Rohprodukt durch Chromatographie an 10 g Kieselgel mit Hexan/ $\text{AcOEt}$  2:1 gereinigt: 28 mg **14** farblose Kristalle, Schmp. 60–63°. <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,930 (*d*,  $J = 6,3, \text{CH}_3(4)$ ); 0,94 (Signal nur teilweise sichtbar,  $\text{CH}_2\text{D}-\text{C}(3)$ ); übrige Signale entsprechend denjenigen der undeutierten Verbindung.

(*R*)-3-(*D*)Methyl-N-((*S*)-1-phenyläthyl)butyramid (15). Der zweite 1,5-ml-Anteil der Säurechloridlösung (s. oben) wurde mit 0,25 ml (2 mmol) (–)-(*S*)-1-Phenyläthylamin umgesetzt und das Rohprodukt durch Chromatographieren gereinigt (vgl. oben): 25 mg 15, farblose Kristalle, Schmp. 60–63°. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,912 (*dt*, *J* = 6,3, 1,8, CH<sub>2</sub>D–C(3)); 0,952 (*d*, *J* = 6,3, CH<sub>3</sub>(4)); übrige Signale entsprechend denjenigen der undeutlierten Verbindung.

(*S*)-3-(*D*<sub>3</sub>)Methyl-N-((*R*)-1-phenyläthyl)butyramid (16). Eine Lösung von 93 mg (0,30 mmol) (*R,R*)-19 (Schmp. 158,5–159°) in 6 ml THF/D<sub>2</sub>O (min. 99,5%; Merck) 5:1 und 0,75 g verkupfertes Zn [5] wurden 14 Std. gekocht. Dann wurde abgekühlt, filtriert, das Filtrat eingedampft, in wenig H<sub>2</sub>O aufgenommen und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Eindampfrückstand der CHCl<sub>3</sub>-Phasen: 62 mg (100%) farbloses Kristallinat. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,949 (*d*, *J* = 6,3, CH<sub>3</sub>–C(3)); übrige Signale entsprechend denjenigen der undeutlierten Verbindung.

(*S*)-3-(*D*<sub>3</sub>)Methyl-N-((*R*)-1-phenyläthyl)butyramid (17). Analog hergestellt wie oben aus (*R,S*)-19 (Schmp. 98,5–99,5°) durch Reduktion mit Zn/D<sub>2</sub>O: farbloses Kristallinat, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,926 (*d*, *J* = 6,3, CH<sub>3</sub>–C(3)); übrige Signale entsprechend denjenigen der undeutlierten Verbindung.

(+)-(*R*)-3-Oxo-5-(trichlormethyl)hexensäure-methylester ((+)-9). Eine Lösung von 3,44 g (15,4 mmol) (*R*)-18 in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde innerhalb 2 Std. unter N<sub>2</sub> bei 0° unter Rühren zu 2,30 g (16,0 mmol) 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion und 2,6 ml (32 mmol) Pyridin in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> getropft. Dann wurde 1 Std. bei 0° und über Nacht bei RT. weitergerührt und dann das Gemisch mit 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gewaschen, die org. Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. V. eingedampft. Der dunkle Rückstand wurde in 100 ml MeOH gelöst und 2 Std. gekocht. Dann wurde die Lösung i. V. eingedampft und der Rückstand (3,96 g) mit Hexan/AcOEt 4:1 an 300 g Kieselgel chromatographiert: 1,78 g (44%) (+)-9, Sdp. ca. 55°/0,005 Torr, [α]<sub>D</sub> = +32° (*c* = 1,08, CHCl<sub>3</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): u. a. 1750, 1725, 1660, 1630. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (*dd*, *J* = 6,4, 0,8, 3H); 2,75 (*dd*, *J* = 18,0, 10,5, 1H); 3,18–3,35 (2H); 3,53 (*s*, 2H); 3,78 (*s*, 3H). MS: 264 (1), 262 (3), 260 (3, *M*<sup>+</sup>), 227 (2), 225 (3), 189 (34), 187 (24), 143 (36), 125 (32), 123 (48), 101 (100). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (261,53): C 36,74, H 4,24, Cl 40,67; gef.: C 36,90, H 4,28, Cl 40,93.

Das Racemat (±)-9 wurde analog hergestellt wie (+)-9.

(–)-(*S*R,2E)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexensäure-methylester ((–)-10). Zu einer Lösung von 764 mg (2,92 mmol) (+)-9 in 0,43 ml (3,9 mmol) HC(OMe)<sub>3</sub> wurden 2 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gegeben und 5 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit 2N KHCO<sub>3</sub> gewaschen, die CHCl<sub>3</sub>-Phase getrocknet, i. V. eingedampft und der Rückstand an 110 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 4:1 chromatographiert: 711 mg (93%) (–)-10, farbloses Öl, Sdp. ca. 70°/0,005 Torr, [α]<sub>D</sub> = –17° (*c* = 1,2, CHCl<sub>3</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): u. a. 1720s, 1635s. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (*dd*, *J* = 6,3, 0,8, 3H); 3,03 (*m*, 1H); 3,18 (*dd*, *J* = 13,6, 3,6, 1H); 3,38 (*dd*, *J* = 13,6, 10,5, 1H); 3,68 (*s*, 3H); 3,70 (*s*, 3H); 5,15 (*s*, 1H). MS: 274 (2, *M*<sup>+</sup>), 243 (5, *M*<sup>+</sup> – OCH<sub>3</sub>), 207 (6), 157 (100, *M*<sup>+</sup> – CCl<sub>3</sub>), 125 (73, *M*<sup>+</sup> – CCl<sub>3</sub> – CH<sub>3</sub>OH). Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (275,56): C 39,23, H 4,76; gef.: C 39,42, H 4,96.

Das Racemat (±)-10 wurde analog hergestellt wie (–)-10.

(–)-(*S*R,2E)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexensäure ((–)-21). Eine Lösung von 1227 mg (4,46 mmol) (–)-10 in 7 ml EtOH und 5 ml 2N KOH wurde 12 Min. gekocht, dann sofort mit 50 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die wässr. Phase wurde mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert, 3mal mit 20 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert, die org. Phase gewaschen, getrocknet und i. V. eingedampft: 1004 mg. Umkristallisieren aus 4 ml Hexan/Benzol 15:1 ergab 287 mg Nadeln, Chromatographie der Mutterlaugen an Kieselgel mit Hexan/AcOEt/AcOH 50:50:1 weitere 481 mg (–)-21 (66%), Schmp. 89–94°. Eine weitere Kristallisation aus Hexan/Benzol 15:1 lieferte farblose Nadeln, Schmp. 95,5–96,5° ([1]: Öl), [α]<sub>D</sub> = –9,2° (*c* = 0,8, CHCl<sub>3</sub>). IR (CCl<sub>4</sub>): u. a. 3000, 1690s, 1610vs. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (*d*, *J* = 6,5, 3H); 3,02 (*m*, 1H); 3,22 (*dd*, *J* = 13,2, 4,0, 1H); 3,30 (*dd*, *J* = 13, 10, 1H); 3,71 (*s*, 3H); 5,16 (*s*, 1H).

Das Racemat (±)-21 wurde analog hergestellt wie (–)-21. Umkristallisieren aus der 15fachen Menge Hexan/AcOEt 2:1 ergab farblose Nadeln, Schmp. 133–134°. IR (CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): entsprechend denjenigen von (–)-21.

(–)-(*S*R,2E)-3-Methoxy-5-trichlormethyl-2-hexenoyl-chlorid ((–)-11). Eine Lösung von 209 mg (0,80 mmol) (–)-21 in 4 ml Benzol wurde unter Rühren bei RT. zu 0,34 ml (4 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml Benzol getropft. Nach 1 Std. bei RT. wurde 2mal nach Zugabe von 10 ml Benzol i. V. eingedampft: 230 mg hellgelbes Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde.

Das Racemat (±)-11 wurde analog hergestellt wie (–)-11, Sdp. 75°/0,01 Torr.

4-(Benzyloxycarbonyl)amino-5-methyl-3-oxohexensäure-äthylester (5). Eine Mischung von 4,65 g (32,3 mmol) Malonsäuremonoäthylester [13], 2,00 g (17,5 mmol) Magnesiumäthoxid (*Fluka*) und 50 ml THF wurde ca. 1 Std. gerührt, dann die entstandene klare, gelbe Lösung i. V. eingedampft, 3mal mit je 50 ml Benzol aufgenommen und wieder i. V. eingedampft: 5,2 g halbkristalline Masse. Dieser Rückstand wurde in 30 ml THF

gelöst und zu einer Lösung von 5,03 g (20,0 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-L-valin und 3,73 g (23,0 mmol) Carbonyldiimidazol in 80 ml THF gegeben, die über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt worden war. Nach 2 Tagen Rühren wurde i. V. eingedampft, der Rückstand mit 50 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und mit 150 und 50 ml AcOEt extrahiert. Die org. Phasen wurden mit 1*M* KHCO<sub>3</sub> gewaschen, getrocknet und eingedampft; der Rückstand (6 g) wurde an 450 g Kieselgel mit Benzol/AcOEt 2:1 chromatographiert: 5,05 g [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = 0 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>), nach <sup>1</sup>H-NMR ca. 80proz. **5** (Ausbeute ca. 60%), das direkt weiterverwendet wurde. IR (CCl<sub>4</sub>): u. a. 3430, 1740s, 1720vs, 1655m, 1625w. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,81 (*d*, *J* = 6,5, 3H); 1,04 (*d*, *J* = 6,5, 3H); 1,27 (*t*, *J* = 6,5, 3H); 2,27 (*m*, 1H); 3,55 (*s*, 2H); 4,20 (*q*, *J* = 6,5, 2H); 4,46 (*dd*, *J* = 8,7, 4,4, 1H); 5,12 (*s*, 2H); 5,38 (*d*, *J* = 8,7, NH); 7,35 (5H). MS: 321 (< 1, *M*<sup>+</sup>), 278 (1, *M*<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 206 (17, *M*<sup>+</sup> - COCH<sub>2</sub>COOEt), 162 (20), 91 (100).

( $\pm$ )-*5*-Isopropyl-4-methoxy-3-pyrrolin-2-on (**7**). Eine Lösung von 402 mg (ca. 1 mmol) 80proz. **5** in 40 ml AcOEt und 1 ml AcOH wurde mit 90 mg 10% PdC unter H<sub>2</sub> 3 Std. gerührt, dann über *Celite* abfiltriert und i. V. eingedampft. Zum Rückstand in 50 ml Toluol und 1 ml MeOH wurden 2,14 ml (1,80 mmol) 0,84*M* Natrium-(*tert*-pentyl)oxid in Toluol gegeben und 5 Tage bei RT. gerührt. Dann wurde i. V. eingedampft, der Rückstand und 1 ml (10 mmol) Dimethylsulfat in 30 ml MeOH gelöst und 20 Std. gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. V. wurde in CHCl<sub>3</sub> gelöst, mit 1*M* KHCO<sub>3</sub> extrahiert und die org. Phase getrocknet und eingedampft: 147 mg, die aus der zehnfachen Menge Benzol/AcOEt 5:1 umkristallisiert wurden; 79 mg **7**, Schmp. 167–169°. Chromatographieren der Mutterlauge mit AcOEt/EtOH 7:1 an 12 g Kieselgel ergab weitere 20 mg **7** (total ca. 70%). Weiteres Umkristallisieren lieferte farblose Plättchen, Schmp. 170–171° ([1]: Schmp. 172–174°). IR (CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), MS: entsprechend den in [1] angegebenen Spektren.

Wurde der Rückstand der Toluollösung mit CH<sub>3</sub>I in Aceton umgesetzt, so erhielt man überwiegend das in 3-Stellung dimethylierte Produkt *5*-Isopropyl-3,3-dimethylpyrrolidin-2,4-dion (**22**), farblose Nadeln aus der vierfachen Menge Hexan/AcOEt 9:1, Schmp. 143–144°. IR (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 3425, 3220, 1770s, 1700vs. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,91 (*d*, *J* = 6,5, 3H); 1,04 (*d*, *J* = 6,9, 3H); 1,21 (*s*, 3H); 1,26 (*s*, 3H); 2,20 (*m*, 1H); 3,91 (*d*, *J* = 4,3, 1H); 6,43 (br., NH). MS: 169 (6, *M*<sup>+</sup>), 141 (37), 72 (100), 70 (56).

(-)-*Dysidin* (= (5*R*)-*5*-Isopropyl-4-methoxy-1-((5*R*,2*E*)-6,6,6-trichloro-3-methoxy-2-hexenoyl)-3-pyrrolin-2-on; (-)-**1**) und (+)-*5*-Epidysidin (= (5*S*)-*5*-Isopropyl-4-methoxy-1-((5*R*,2*E*)-6,6,6-trichloro-3-methoxy-2-hexenoyl)-3-pyrrolin-2-on; (+)-**12**). Zu einer Lösung von 112 mg (0,72 mmol) **7** in 12 ml THF wurden bei 0° unter N<sub>2</sub> 0,62 ml (0,80 mmol) 1,3*M* BuLi in Hexan getropft. Die weisse Suspension wurde noch 80 Min. bei 0° gerührt, dann unter Rühren mit einer Lösung von 230 mg (0,82 mmol) (-)-**11** in 4 ml THF tropfenweise versetzt und die klare gelbe Lösung noch 30 Min. bei 0° und 2,5 Std. bei RT. weitergerührt. Nach Zugabe von 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl wurde i. V. eingeeengt und der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Dann wurde die org. Phase getrocknet, i. V. eingedampft und der Rückstand (320 mg) an 30 g Kieselgel mit Hexan/AcOEt 1:1 chromatographiert: 143 mg (50%) (-)-**1**/(+)-**12** (80% bzgl. **7**). Mit AcOEt/EtOH 7:1 wurden 44 mg nicht umgesetztes **7** eluiert.

Die diastereoisomeren (-)-**1** und (+)-**12** wurden auf einer MPLC-Anlage (2 hintereinandergeschaltete Glassäulen, Länge 30 cm, Durchmesser 3 cm, Adsorbens Alox B 25–40  $\mu$ m, Petroläther/AcOEt 95:5, 24 ml/Min. bei 5 bar, UV-Detektion bei 280 nm) präparativ getrennt<sup>3</sup>). Die Fraktionen wurden an einer anal. HPLC-Säule (Merck-Hibar-Fertigsäule, EC 250-4 Li-chrosorb Alox T 5  $\mu$ m) mit demselben Elutionsmittel analysiert. Aus 200 mg Gemisch erhielt man nach einem Durchgang in den ersten Fraktionen 37 mg reines (-)-**1** und Mischfraktionen, die 75% (+)-**12** enthielten. Ein zweites Chromatogramm dieser Fraktionen ergab 32 mg reines (+)-**12**. (-)-*Dysidin* ((*R*,*R*); (-)-**1**): Umkristallisieren von 37 mg aus 0,8 ml Hexan ergab 29 mg farblose Nadeln, Schmp. 130° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -139° (*c* = 0,30, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), IR (CCl<sub>4</sub>), MS: übereinstimmend mit denjenigen des natürlichen (+)-*Dysidins* ((*S*,*S*)), vom Schmp. 127–129° und [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +141° (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>; vgl. [1]). (+)-*5*-Epidysidin ((*S*,*R*); (+)-**12**): Umkristallisieren von 32 mg aus 0,5 ml Hexan ergab 23 mg, Schmp. 113,0–113,5°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +105° (*c* = 0,30, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,76 (*d*, *J* = 7,0, 3H); 1,12 (*d*, *J* = 7,0, 3H); 1,29 (*dd*, *J* = 6,6, 0,5, 3H); 2,57 (*qqd*, *J* = 7,0, 7,0, 3,3, 1H); 3,04 (*m*, 1H); 3,23 (*dd*, *J* = 13,7, 3,9, 1H); 3,34 (*dd*, *J* = 13,7, 10,5, 1H); 3,77 (*s*, 3H); 3,84 (*s*, 3H); 4,67 (*d*, *J* = 3,3, 1H); 6,83 (*s*, 1H).

( $\pm$ )-*Dysidin* (( $\pm$ )-**1**) und ( $\pm$ )-*Epidysidin* (( $\pm$ )-**12**). Analog hergestellt wie oben aus 121 mg (0,78 mmol) ( $\pm$ )-**7**, 0,9 mmol BuLi und 380 mg (1,10 mmol) frisch destilliertem ( $\pm$ )-**11**: Nach Chromatographie 178 mg (57%) Gemisch vom Schmp. 95–140°, das 3mal aus der 20- bis 50fachen Menge Hexan/Benzol 7:1 umkristallisiert wurde: 42 mg ( $\pm$ )-**12**, farblose Würfel, Schmp. 146,5–147,5°. IR (CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), MS: identisch mit denjenigen von (+)-**12** (vgl. oben).

Aus den Mutterlauen wurden durch erneutes chromatographisches Reinigen 24 mg Öl erhalten und aus 0,05 ml Hexan umkristallisiert: 6 mg ( $\pm$ )-**1**, farblose Würfel, Schmp. 85,5–86,5°. IR (CHCl<sub>3</sub>), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), MS: identisch mit denjenigen des (-)-**1** und (+)-**1** (vgl. [1]).

5-Isopropyl-4-methoxy-1-[(2*E*)-3-methoxy-2-butenoyl]-3-pyrrolin-2-on (**23**). Analog wie oben hergestellt aus der Lithiumverbindung von **7** und (2*E*)-3-Methoxy-2-butyryl-chlorid<sup>7)</sup>: 74% **23**, Schmp. 83,5–84,5° aus der 6fachen Menge Hexan umkristallisiert. IR (CCl<sub>4</sub>): u.a. 1720, 1660, 1625, 1600. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,75 (*d*, *J* = 7,3, 3H); 1,13 (*d*, *J* = 7,3, 3H); 2,33 (*s*, 3H); 2,58 (*qqd*, *J* = 7,3, 7,3, 2,8, 1H); 3,73 (*s*, 3H); 3,84 (*s*, 3H); 4,64 (*d*, *J* = 2,8, 1H); 5,04 (*s*, 1H); 6,71 (*s*, 1H). MS: 253 (16, *M*<sup>+</sup>), 238 (10, *M*<sup>+</sup>–CH<sub>3</sub>), 222 (13, *M*<sup>+</sup>–OCH<sub>3</sub>), 99 (100). Anal. ber. für C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (253,30): C 61,64, H 7,56, N 5,53; gef. C 61,51, H 7,67, N 5,51.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung *D. Manser*) ausgeführt.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *W. Hofheinz & W. E. Oberhänli*, *Helv. Chim. Acta* **60**, 660 (1977).
- [2] *R. Kazlauskas, P. T. Murphy & R. J. Wells*, *Tetrahedron Lett.* **19**, 4945 (1978).
- [3] *R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, R. J. Wells & W. Vetter*, *Tetrahedron Lett.* **18**, 3183 (1977).
- [4] *C. Charles, J. C. Braekman, D. Dalozé, B. Tursch & R. Karlsson*, *Tetrahedron Lett.* **19**, 1519 (1978).
- [5] *C. Charles, J. C. Braekman, D. Dalozé & B. Tursch*, *Tetrahedron* **36**, 2133 (1980).
- [6] *D. W. Brooks, L. D.-L.-Lu & S. Masamune*, *Angew. Chem.* **91**, 76 (1979).
- [7] *E. V. Dehmlow*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **758**, 148 (1972).
- [8] *H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner & M. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 455 (1979).
- [9] *M. Schmid & R. Barner*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 464 (1979).
- [10] *J. Yoshimura, H. Nakamura & K. Matsunari*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 605 (1975).
- [11] *M. Fink, H. Gaier & H. Gerlach*, *Helv. Chim. Acta* **65**, 2563 (1982).
- [12] *P. A. Petyunin & L. A. Tetyueva*, *Zh. Org. Chim.* **8**, 74 (1972); *Chem. Abstr.* **77**, 114 464z (1972).
- [13] *R. E. Strube*, *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 417 (1963).
- [14] *L. N. Owen*, *J. Chem. Soc.* **1945**, 385.

---

<sup>7)</sup> Hergestellt aus (*E*)-3-Methoxy-2-butensäure [14] und Oxalylchlorid.