

α -Trifluormethylsubstituierte α -Hydroxysäuren mit Alkinfunktionen in der Seitenkette

α -Trifluoromethyl Substituted α -Hydroxy Acids with Alkyne Functions in the Side Chain

Norbert Sewald und Klaus Burger*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching, BRD

Herrn Prof. Dr. H. P. Fritz zum 60. Geburtstag gewidmet

Z. Naturforsch. **45b**, 871–875 (1990); eingegangen am 16. Januar 1990

Trifluoromethyl Alkyne Hydroxy Acids, Trifluoro Pyruvates

Trifluoromethyl substituted α -hydroxy acids with alkyne functions in the side chain are obtained on reaction of trifluoro pyruvates with alkynyl Grignard reagents and alkali metal salts of alkynes, respectively.

Einleitung

Die Darstellung von α -Hydroxysäuren mit Alkinfunktionen in der Seitenkette war bereits mehrfach Gegenstand von Untersuchungen. Sie sind durch Addition von Grignardverbindungen terminaler Alkine an Glyoxalsäureester [1] sowie durch Cyanhydrinsynthese aus α,β -Acetylenaldehyden zugänglich [2]. α -Hydroxycarbonsäuren mit einer Alkinfunktion in β,γ -Stellung und einer zusätzlichen α -Alkyl- bzw. α -Arylfunktion sind aus Brenztraubensäureestern, α -Ketobuttersäureestern oder Phenylglyoxylsäureestern und metallierten terminalen Alkinen erhältlich [3–7].

α -Hydroxysäuren mit einer Alkinfunktion stellen wichtige Suicidinhibitoren von Enzymen dar. Der Stammkörper dieser Klasse, die 2-Hydroxybut-3-insäure (HBA), und deren Ester deaktivieren eine Reihe flavinabhängiger Oxidoreduktasen, z. B. Lactatdehydrogenase aus *Mycobacterium smegmatis* [8–10], L- α -Hydroxysäureoxidase aus Rattenniere [11], D-Lactatdehydrogenase aus *Megasphaera elsdenii* [12], in *Escherichia coli* membrangebundene, D-Lactat-abhängige Transportenzyme [13, 14], ebenso wie das Flavocytochrom b_2 aus Bäckerhefe [15]. Außerdem werden Glycolatoxidase aus menschlicher Leber [16] und Glycollatoxidase aus den Blättern von Erbsen [17, 18], Sonnenblumen [19], Gerste [20] und Mais [21] deaktiviert. In den grünenden Pflanzen konnte zudem beobachtet werden, daß die Bildung der Chlo-

roplastenpigmente durch den Methylester der HBA inhibiert wird [20, 21].

Es wird angenommen, daß für die Desaktivierung von Flavoenzymen durch HBA die Anwesenheit eines Protons in α -Stellung zur Carboxylgruppe essentiell ist [10, 12]. Systematische Untersuchungen über die biologischen Eigenschaften α -substituierter α -Hydroxysäuren mit Alkinfunktionen stehen allerdings noch aus.

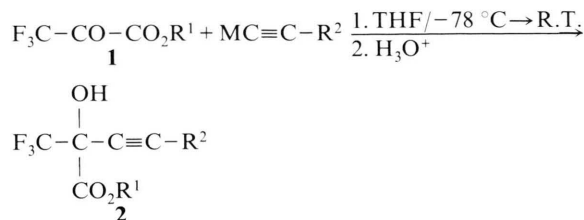
Im Rahmen unserer Arbeiten über das Synthesepotential fluorierter α -Ketosäuren und ihrer N-Acylimine berichteten wir kürzlich über eine einfache Synthese für α -trifluormethylsubstituierte Aminosäuren mit Alkinfunktionen in der Seitenkette [22]. α -Aminosäuren mit Alkinfunktionen haben gleichfalls als Enzyminhibitoren Bedeutung erlangt [23].

In der vorliegenden Arbeit stellen wir nun eine präparativ einfache Synthese für α -trifluormethylsubstituierte α -Hydroxysäuren mit einer Alkinfunktion in β,γ -Stellung vor. Der Ersatz des Wasserstoffatoms in α -Position durch eine Trifluormethylgruppe würde die Überprüfung des postulierten Wirkungsmechanismus ermöglichen. Fluorierete Enzymsubstrate stellen für die Untersuchung biologischer Prozesse ohnehin interessante Modellverbindungen dar, da die fluorhaltigen Intermediate mittels ^{19}F -NMR-Spektroskopie gut verfolgt werden können. Darüber hinaus erwarten wir aufgrund der hohen Lipophilie der Trifluormethylgruppe, die einen günstigen Einfluß auf die Transporteigenschaften der Hydroxysäuren *in vivo* [24] nehmen sollte, ein interessantes biologisches Wirkungsspektrum.

* Sonderdruckerfordernungen an Prof. Dr. K. Burger.

Ergebnisse und Diskussion

Die Reaktion von Trifluorbrenztraubensäureestern **1** [25, 26] mit Grignardverbindungen terminaler Alkine oder mit Natriumacetylid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF führt in einem Schritt in guten Ausbeuten zu den α -trifluormethylsubstituierten α -Hydroxysäuren mit einer Alkinfunktion in β,γ -Position:

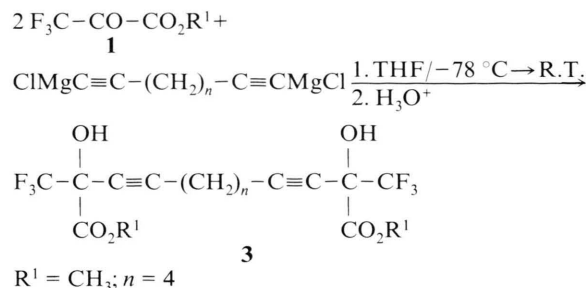


Tab. I. Dargestellte Verbindungen des Typs **2**.

	R ¹	M	R ²	Ausbeute [%]
2a	CH ₃	Na	H	56
2b	C ₂ H ₅	MgCl	Si(CH ₃) ₃	66
2c	C ₂ H ₅	MgCl	<i>n</i> -C ₄ H ₉	55
2d	C ₂ H ₅	MgCl	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	50
2e	C ₂ H ₅	MgCl	C ₆ H ₅	49

Durch Umsetzung zweier Äquivalente Trifluorbrenztraubensäureester **1** mit dimetallierten terminalen Dialkinen steht der Weg zu multifunktionalen Alkinhydroxysäuren offen, wobei die Brücke zwischen den beiden Alkinfunktionen in Bezug auf Kettenlänge und Skelettatommuster in breitem Rahmen variiert werden kann. Dabei fallen grundsätzlich Diastereomerenmischungen an, die im Falle von **3** jedoch nur ¹⁹F-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnten. Im ¹H- und im ¹³C-

NMR-Spektrum ist jeweils nur ein Satz von Signalen zu beobachten.



Die Struktur der neu synthetisierten Verbindungen ist durch die gängigen spektroskopischen Methoden abgesichert. Aus den IR-Spektren kann die Präsenz der OH-Funktion ($3450\text{--}3480\text{ cm}^{-1}$) und der C≡C-Dreifachbindung ($2140\text{--}2260\text{ cm}^{-1}$) abgeleitet werden. Die C≡C-Dreifachbindung ist auch anhand der ¹³C-NMR-Daten (Tab. II) zweifelsfrei belegbar. In einigen Fällen wird bei dem hochfeldverschobenen Resonanzsignal der Alkinfunktion eine Fernkopplung ³J(¹³C¹⁹F{¹H}) in der Größenordnung von etwa 1 Hz beobachtet. Dieser Befund erleichtert die Zuordnung der Alkinresonanzen beträchtlich. Ein direkter Vergleich mit den entsprechenden Daten der N-Benzyloxycarbonyl-geschützten trifluormethylsubstituierten Alkinaminosäuren [22] belegt die große strukturelle Ähnlichkeit beider Substanzklassen und bietet eine zusätzliche Strukturabsicherung.

Aufgrund des großen Reaktionspotentials der C≡C-Dreifachbindung [27] stellen die Verbindungen **2** und **3** ihrerseits interessante Ausgangsverbindungen für die Synthese multifunktionaler trifluormethylsubstituierter Hydroxysäuren dar. Versuche zur enantioselektiven Synthese sind im Gange [28].

	$\delta(\text{C-3})$ [ppm]	$\delta(\text{C-4})$ [ppm]	$\delta(\text{C-3})$ [ppm] der analogen Alkinaminosäuren	$\delta(\text{C-4})$ [ppm]
2a	74,33, q	76,01	73,18	76,62
2b	95,26, breit	93,65	93,56, breit	94,11
2c	71,49	88,71		
2d	71,73, breit	92,65	69,93, breit	92,96
2e	79,92	87,25	78,05	87,45
3	72,12, q	88,80	71,74, breit	88,74

Tab. II. ¹³C-NMR-Daten der Alkinfunktion in den Verbindungen **2** und **3**.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (nicht korrigiert) wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 157G bzw. 257, die ^1H -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL JMN-PMX 60 (60 MHz), BRUKER WP 200 (200 MHz) und BRUKER AM 360 (360 MHz) aufgenommen (Tetramethylsilan als interner Standard). Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit den Geräten JEOL FX 90Q (22,5 MHz) und BRUKER AM 360 (90,6 MHz) (Tetramethylsilan als interner Standard) und die ^{19}F -NMR-Spektren mit den Geräten JEOL C 60HL (56,5 MHz), JEOL FX 90Q (84,3 MHz) und BRUKER AM 360 (338,8 MHz) (Trifluoressigsäure als externer Standard, tieffeldverschobene Signale erhalten ein positives Vorzeichen) gemessen. Die Massenspektren wurden mit einem Varian-Gerät MAT CH 5 (Ionisierungsenergie 70 eV) aufgenommen.

Die Trifluorbrenztraubensäureester wurden nach Literaturangaben [25, 26] aus Hexafluorpropenoxid dargestellt. Die Spaltrohrdestillation erfolgte mit einer Apparatur der Fa. Fischer, Bonn.

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Variante A: Darstellung von **2b–d** und **3**

Eine Lösung der Alkin Komponente (20 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (50 ml) wird bei R.T. unter N_2 -Atmosphäre mehrere Stunden lang mit Methylmagnesiumchlorid (20 mmol pro terminaler Alkinfunktion) gerührt. Bei der Darstellung von **3** werden wegen der schlechteren Löslichkeit des dimetallierten Dialkins 150 ml abs. Tetrahydrofuran verwendet. Die Beendigung der Reaktion ist daran zu erkennen, daß kein Methan mehr entwickelt wird. Zu der Alkin-Grignardverbindung wird bei -78 bis -50 °C unter Rühren rasch eine Lösung von Trifluorbrenztraubensäureester **1** (20 mmol pro terminaler Alkinfunktion) in abs. Tetrahydrofuran (20 ml) getropft. Die Mischung wird danach noch 30 min bei -50 °C gerührt und langsam auf R.T. erwärmt. Dann wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser (100 ml) gegossen, bis zum Neutralpunkt mit 1 N HCl angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt durch Destillation über eine Spaltrohrkolonne unter vermindertem Druck, im Falle von **3** mit einer konventionellen Destillationsapparatur im Hoch-

vakuum. **2e** wird durch Säulenchromatographie (Eluent: Chloroform/Hexan 1:5) gereinigt.

Variante B: Darstellung von **2a**

Zu einer Dispersion von Natriumacetylid (20 mmol) in Xylol (20 ml) und abs. Tetrahydrofuran (20 ml) wird bei -78 bis -50 °C unter Rühren rasch eine Lösung von Trifluorbrenztraubensäureester **1** (20 mmol) in abs. Tetrahydrofuran (20 ml) getropft. Die Mischung wird danach noch 30 min bei -50 °C gerührt und langsam auf R.T. erwärmt. Dann wird der Reaktionsansatz auf Eiswasser (50 ml) gegossen, bis zum Neutralpunkt mit 1 N HCl angesäuert und dreimal mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Die Reinigung erfolgt durch Destillation über eine Spaltrohrkolonne.

2-Hydroxy-2-trifluormethylbut-3-insäuremethyl-ester (**2a**)

Ausbeute: 56% (2,0 g). – Sdp.: 161 °C. – IR (Film): $\nu = 3450, 3290, 2960, 2140, 1750, 1440 \text{ cm}^{-1}$. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,72$ (s, 1 H, $\equiv\text{CH}$); 3,98 (s, 3 H, CO_2CH_3); 4,62 ppm (s, breit, 1 H, OH). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 54,92$ (CO_2CH_3); 70,90 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2); 74,33 (q, $^3J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 1 \text{ Hz}$, C-3); 76,01 (C-4); 121,27 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 166,18 ppm (C-1). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -0,1 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 123; 59$.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{O}_3$ (182,10)

Ber. C 39,57 H 2,77,

Gef. C 39,60 H 2,78.

2-Hydroxy-5,5-dimethyl-2-trifluormethyl-5-silahex-3-insäureethylester (**2b**)

Ausbeute: 66% (3,5 g). – Sdp.: 127 °C/65 mbar. – IR (Film): $\nu = 3480, 2980, 2190, 1750 \text{ cm}^{-1}$. – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,08$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 1,21 (t, $^3J(^1\text{H}^1\text{H}) = 7,1 \text{ Hz}$, 3 H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,28 (m, 2 diastereotope H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,33 ppm (s, breit, 1 H, OH). – ^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = -1,16$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 13,43 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 64,67 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 71,54 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2); 93,56 (C-4); 95,26 (C-3); 121,68 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 166,29 ppm (C-1). – ^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,2 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 268 [\text{M}]^+$; 253; 195.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3\text{Si}$ (268,31)

Ber. C 44,77 H 5,64,

Gef. C 44,73 H 5,49.

2-Hydroxy-2-trifluormethyloct-3-insäureethylester (2c)

Ausbeute: 55% (2,8 g). – Sdp.: 105 °C/16 mbar. – IR (Film): $\nu = 3480, 2980, 2950, 2890, 2260, 1750 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,92$ (t, $^3J(\text{H}^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 3H, $\text{H}_3\text{C-8}$); 1,35 (t, $^3J(\text{H}^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,43 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C-7}$); 1,52 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C-6}$); 2,26 (t, $^3J(\text{H}^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 2H, $\text{H}_2\text{C-5}$); 4,40 (m, 2 diastereotope H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,42 ppm (s, breit, 1H, OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT-135 (CDCl_3): $\delta = 12,92$ (C-8); 13,23 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 17,87 (C-5); 21,45 (C-7); 29,67 (C-6); 64,36 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 71,21 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2); 71,49 (C-3); 88,71 (C-4); 121,74 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 166,64 ppm (C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,3 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 253 [\text{M}+1]^+$; 179.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_3$ (252,23)
Ber. C 52,38 H 5,99,
Gef. C 51,91 H 6,00.

4-Cyclohexyl-2-hydroxy-2-trifluormethylbut-3-insäureethylester (2d)

Ausbeute: 50% (2,8 g). – Sdp.: 173 °C/63 mbar. – IR (Film): $\nu = 3480, 2940, 2870, 2260, 1750, 1460 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,36$ (t, $^3J(\text{H}^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ und m, 3H, Cyclohexyl-H); 1,50 (m, 3H, Cyclohexyl-H); 1,72 (m, 4H, Cyclohexyl-H); 2,48 (m, 1H, Cyclohexyl-H); 4,16 (s, breit, 1H, OH); 4,41 ppm (m, 2 diastereotope H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). – $^{13}\text{C-NMR}$ und DEPT-135 (CDCl_3): $\delta = 13,58$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 24,23 (CH_2); 25,67 (CH_2); 28,60 (CH); 31,62 (CH_2); 64,48 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 71,28 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2); 71,73 (C-3); 92,65 (C-4); 121,79 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 166,84 ppm (C-1). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,0 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 278 [\text{M}]^+$; 205; 187; 186; 163; 135; 107.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_3$ (278,27)
Ber. C 56,11 H 6,16,
Gef. C 56,43 H 6,40.

2-Hydroxy-4-phenyl-2-trifluormethylbut-3-insäureethylester (2e)

Ausbeute: 49% (2,7 g). – Öl. – IR (Film): $\nu = 3480, 3000, 2260, 1750, 1500, 1450 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,33$ (t, 3H, $^3J(\text{H}^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,40 (m, 2 diastereotope H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,62 (s, breit, 1H, OH); 7,26–7,34 (m, 3H, Aromaten-H); 7,44–7,49 ppm (m, 2H, Aromaten-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 13,57$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 64,95 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 71,94 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2); 79,92 (C-3); 87,25 (C-4); 121,96 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 166,47 (C-1); 120,64, 128,39, 129,67, 132,08 ppm (Aromaten-C). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,5 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 272 [\text{M}]^+$; 199; 129.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_3$ (272,22)
Ber. C 57,36 H 4,07,
Gef. C 57,51 H 4,10.

2,11-Dihydroxy-2,11-bis(trifluormethyl)dodeca-3,9-diin-1,12-disäuredimethylester (3)

Diastereomerengemisch. – Ausbeute: 55% (4,6 g). – Schmp.: 54–56 °C. – Sdp.: 110 °C/0,06 mbar. – IR (Film): $\nu = 3490, 3470, 2460, 2250, 1760, 1450 \text{ cm}^{-1}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,66$ (m, 4H, $\text{H}_2\text{C-6}/\text{H}_2\text{C-7}$); 2,32 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C-5}/\text{H}_2\text{C-8}$); 3,97 (s, 6H, CO_2CH_3); 4,30 ppm (s, breit, 2H, OH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 18,18$ (C-5/C-8); 26,83 (C-6/C-7); 55,16 (CO_2CH_3); 71,55 (q, $^2J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 34 \text{ Hz}$, C-2/C-11); 72,12 (q, $^3J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 1 \text{ Hz}$, C-3/C-10); 88,80 (C-4/C-9); 121,98 (q, $^1J(^{13}\text{C}^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}) = 286 \text{ Hz}$, CF_3); 167,41 ppm (C-1/C-12). – $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,28$ (s, CF_3); $-0,26 \text{ ppm}$ (s, CF_3). – MS: $m/e = 418 [\text{M}]^+$; 359; 341.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_6$ (418,29)
Ber. C 45,94 H 3,86,
Gef. C 46,36 H 3,82.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung sowie der HOECHST AG, Frankfurt/Main, für großzügige Chemikalienspenden.

- [1] M. Verny und R. Vessiere, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2210.
- [2] T. Cromartie, J. Fisher, G. Kaczorowski, R. Laura, P. Marcotte und C. T. Walsh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 597.
- [3] I. Iwai und Y. Yura, *Yakugaku Zasshi* **80**, 1193 (1960); *C. A.* **55**, 3646f (1961).
- [4] I. Iwai und Y. Yura, *Yakugaku Zasshi* **80**, 1199 (1960); *C. A.* **55**, 3647d (1961).
- [5] T. A. Favorskaya und B. N. Samusik, *Zh. Obshch. Khim.* **33**, 3157 (1963); engl. Übers.: *J. Gen. Chem. USSR* **33**, 3084 (1963).
- [6] R. K. Hill, S. Sawada und S. M. Arfin, *Bioorg. Chem.* **8**, 175 (1979).
- [7] A. Meyer, M. Flammang und C.-G. Wermuth, *Synthesis* **1976**, 832.
- [8] C. T. Walsh, A. Schönbrunn, O. Lockridge, V. Massey und R. H. Abeles, *J. Biol. Chem.* **247**, 6004 (1972).
- [9] S. Ghisla, H. Ogata, V. Massey, A. Schönbrunn, R. H. Abeles und C. T. Walsh, *Biochemistry* **15**, 1791 (1976).
- [10] A. Schönbrunn, R. H. Abeles, C. T. Walsh, S. Ghisla, H. Ogata und V. Massey, *Biochemistry* **15**, 1798 (1976).
- [11] T. H. Cromartie und C. T. Walsh, *Biochemistry* **14**, 3482 (1975).
- [12] S. Ghisla, S. T. Olson, V. Massey und J.-M. Lhotse, *Biochemistry* **18**, 4733 (1979).
- [13] C. T. Walsh, R. H. Abeles und H. R. Kaback, *J. Biol. Chem.* **247**, 7858 (1972).
- [14] G. Kaczorowski, H. R. Kaback und C. T. Walsh, *Biochemistry* **14**, 3903 (1975).
- [15] D. Pompon und F. Lederer, *Eur. J. Biochem.* **148**, 145 (1985).
- [16] H. Schwam, S. Michelson, W. C. Randall, J. M. Sondey und R. Hirschmann, *Biochemistry* **18**, 2828 (1979).
- [17] P. J. Jewess, M. W. Kerr und D. P. Whitaker, *FEBS Lett.* **53**, 292 (1975).
- [18] G. Fendrich und S. Ghisla, *Biochim. Biophys. Acta* **702**, 242 (1982).
- [19] S. Doravari und D. T. Canvin, *Plant Physiol.* **66**, 628 (1980).
- [20] C. L. D. Jenkins, L. J. Rogers und M. W. Kerr, *Phytochem.* **21**, 1849 (1982).
- [21] C. L. D. Jenkins, L. J. Rogers und M. W. Kerr, *Phytochem.* **21**, 1859 (1982).
- [22] K. Burger und N. Sewald, *Synthesis* **1990**, 115.
- [23] C. T. Walsh, *Tetrahedron* **38**, 871 (1982).
- [24] J. Kollonitsch in R. Filler und Y. Kobayashi (Herausg.): *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Kodansha, Tokio; Elsevier Biomedical, Amsterdam (1982), S. 93 ff. und dort zit. Lit.
- [25] A. Pasetti, F. Tarli und D. Sianesi, *Gazz. Chim. Ital.* **98**, 277 (1968).
- [26] I. L. Knunyants, V. V. Shokina und V. V. Tyuleneva, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **169**, 594 (1966); engl. Übers.: *Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect.* **169**, 722 (1966).
- [27] S. Patai (Herausg.): *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto (1978).
- [28] N. Sewald, Dissertation in Vorbereitung.