

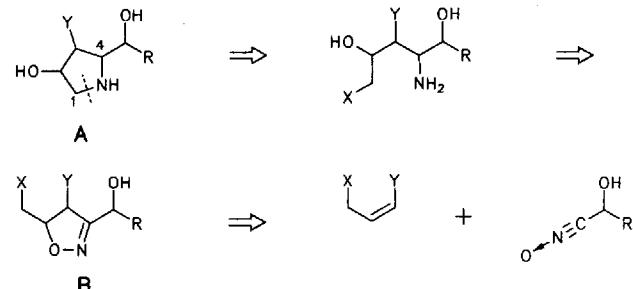
**Eine neue Synthese von 1,3,4-Tridesoxy-1,4-iminoglyciten mit variabler Kettenlänge durch ( $C_3 + C_n$ )-Verknüpfung von Allylhalogeniden und Glycononitriloxiden\*\***

Rudolf Müller, Thomas Leibold, Michael Pätzelt und Volker Jäger\*

Professor Heinz Günther Viehe zum 65. Geburtstag gewidmet

Iminoglycine wie A finden als Zielverbindungen wie als Zwischenprodukte für polyhydroxierte N-Bicyclen gleichermaßen Beachtung. Zu den bekannten Vertretern dieser Reihen, die häufig sehr starke Glycosidase-Inhibitoren sind, gehören Pyrrolidin-Derivate wie 1,4-Didesoxy-1,4-imino-L-arabinit (LAB)<sup>[2]</sup> und -D-lyxit<sup>[3–5]</sup>, Piperidine wie Desoxynojirimycin (DNJ) und DNJ-Derivate/Analoga<sup>[6]</sup> sowie Indolizidin-Abkömmlinge der Typen Swainsonin<sup>[7]</sup> oder Castanospermin<sup>[8]</sup>. Das zunehmende Interesse an einfachen Synthesen spezifischer Vertreter und entsprechenden Derivaten mit unnatürlichen Strukturen beruht auf deren potentiellen pharmazeutischen Anwendungen, da mit der entsprechenden Enzymhemmung auch physiologische Wirkungen (anti-retroviral, -bakteriell, -tumoral; Blutzuckerspiegel-senkend) einhergehen können. Als Leitlinie für derartige Produkte dient im allgemeinen die topographische Äquivalenz mit dem entsprechenden Glycosid<sup>[3, 6, 9]</sup> oder Pyranosyl-Kation<sup>[4, 6]</sup>. Unsere Untersuchungen zielen darauf, in der Pyrrolidin-Reihe unnatürliche Analoga – durch Weglassen, andere Plazierung oder Hinzufügen von Hydroxy-Gruppen – zugänglich zu machen. Zwei Wege zu cis-Dihydroxypyrrolidinen, basierend auf einer Nitroaldol-Reaktion oder Aminopentenol-Cyclisierungen, wurden kürzlich vorgestellt<sup>[5]</sup>. Wir beschreiben nun eine dritte Route zu 4-Hydroxypyrrolidinen (1,3,4-Tridesoxy-1,4-iminoglyciten), wofür die hochselektive katalytische Hydrierung von 5-Halogenmethyl-4,5-dihydro-1,2-oxazolen B als neuer Schlüsselschritt gefunden wurde (Schema 1). Dies ist am Beispiel der Sequenz zum L-ribo-Hexit 5 und zu den Diastereomeren 6–8 im Detail dargestellt (Schema 2).

Ausgehend von L-(+)-Weinsäurediethylester wurde dazu der Glycerinaldehyd 1 hergestellt<sup>[13]</sup> und durch Oximierung/Chlorierung<sup>[12a]</sup> in das Hydroxamsäurechlorid 2 überführt. Die Cycloaddition des Nitriloxids mit Allylchlorid nach Huisgens In-situ-Methode<sup>[12b]</sup> ergab die diastereomeren 5-Chlormethyl-



Schema 1. Retrosynthese von 1,4-Iminoglycinen (Hydroxypyrrolidinen) A nach der Isoxazolin-Route. Y = H, R = (CHOH)<sub>n</sub>-H: diese Arbeit; Y = OH, R = (CHOH)<sub>n</sub>-H: Lit. [10, 19]: X = Cl, Br, CHO, OTos ... Die Hydroxypyrrolidine A werden zum besseren Vergleich mit den Strukturen und Konfigurationen natürlicher Glycosidase-Substrate als 1,4-Iminoglycine bezeichnet.

dihydro-1,2-oxazole 3/4, wie erwartet<sup>[14]</sup>, als ca. 1:1-Gemisch in je 46% Ausbeute (Gramm-Mengen) nach chromatographischer Trennung. Damit sind zwei, bei Einbeziehen des D-Weinsäureesters vier stereoisomere Reihen an Folgeprodukten eröffnet.

Die katalytische Hydrierung von 3 und 4 in Gegenwart von Platin auf Kohle lieferte jeweils die entsprechenden trans-Hydroxypyrrolidine als Hauptprodukt, wobei aus 3 die 2-O-Benzyl-Derivate (L-ribo/L-xylo) im Diastereomerenverhältnis (dr) 93:7 und aus 4 die L-lyxo/L-arabino-Isomere mit dr = 80:20 gebildet wurden. Nach reduktiver Entfernung der O-Benzyl-Schutzgruppe mit H<sub>2</sub>/Palladium auf Kohle wurden dann die freien Iminoglycine 5/6 bzw. 7/8 erhalten. Aus dem ersten Paar wurde das Hauptisomer 5 durch Kristallisation in 73% Ausbeute rein isoliert (dr > 95:5 laut <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR). Die 3/4 entsprechenden Bromverbindungen (aus 2/Et<sub>3</sub>N und Allylbromid) ergaben ebenfalls chemo-, aber etwas weniger stereoselektiv die 2-O-Benzyl-Derivate von 5/6 bzw. 7/8 als Hydrobromide (dr = 91:9 bzw. 73:27)<sup>[11, 15]</sup>.

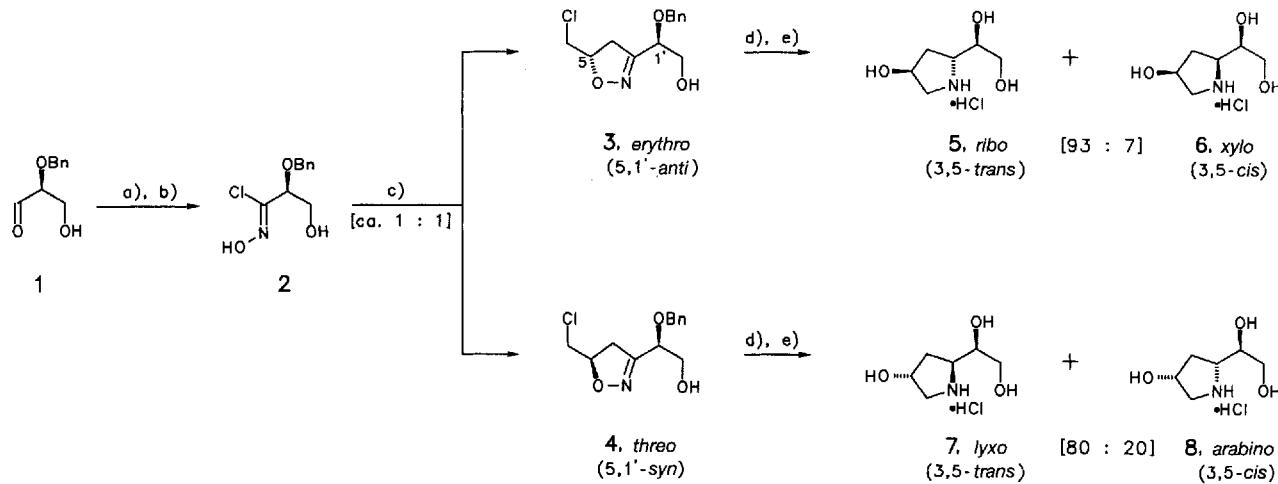
Der Weg zur D-Reihe – im Prinzip in analoger Weise mit den enantiomeren D-Weinsäureestern offenstehend – wurde ausgehend von 2,3-O-Isopropyliden-D-glycerinaldehyd 9 beschritten, um zugleich Auskunft über etwaige Struktureinflüsse der 3-Seitenkette bei der Hydrierung zu erhalten (Schema 3). Das erythro-Dihydro-1,2-oxazol 10 (5,1'-anti) wurde mit Platin auf Kohle wieder mit höherer Selektivität hydriert (12/13 mit dr = 85:15; aus 11/14/15 mit dr = 73:27), doch erwies sich hier Palladium auf Kohle als vorteilhafter: Das damit in 96% Ausbeute anfallende Produkt der Reduktion/Cyclisierung, das D-ribo-Iminohept 12, enthielt nur ca. 5% des xylo-Isomers 13; aus dem threo-Dihydro-1,2-oxazol 11 (syn) resultierten so die D-lyxo/D-arabino-Produkte 14/15 im Verhältnis 89:11<sup>[11]</sup>. Die Konfiguration von 12 (D-ribo) wurde nach N-Schutz und Hydrolyse zu 16 durch oxidativen Abbau mit Periodat/Brom in Methanol nach Lichtenthaler et al.<sup>[16]</sup>, gefolgt von Verseifung des Methyl-esters zum N-Z-4-Hydroxyprolin 17<sup>[17]</sup>, zugeordnet (Schema 3).

Die genannten Fälle – und weitere<sup>[19]</sup> – zeigen, daß der stereochemische Verlauf von Dihydro-1,2-oxazol(Isoxazolin)-Hydrierungen durch mehrere Parameter bestimmt wird. Die C1'-Konfi-

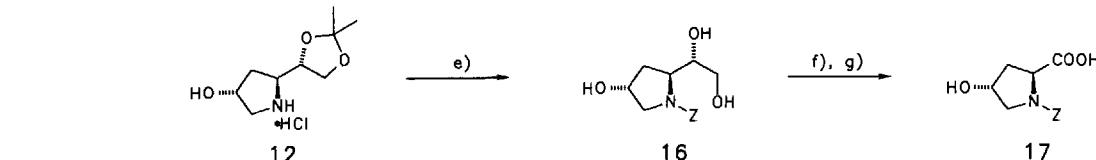
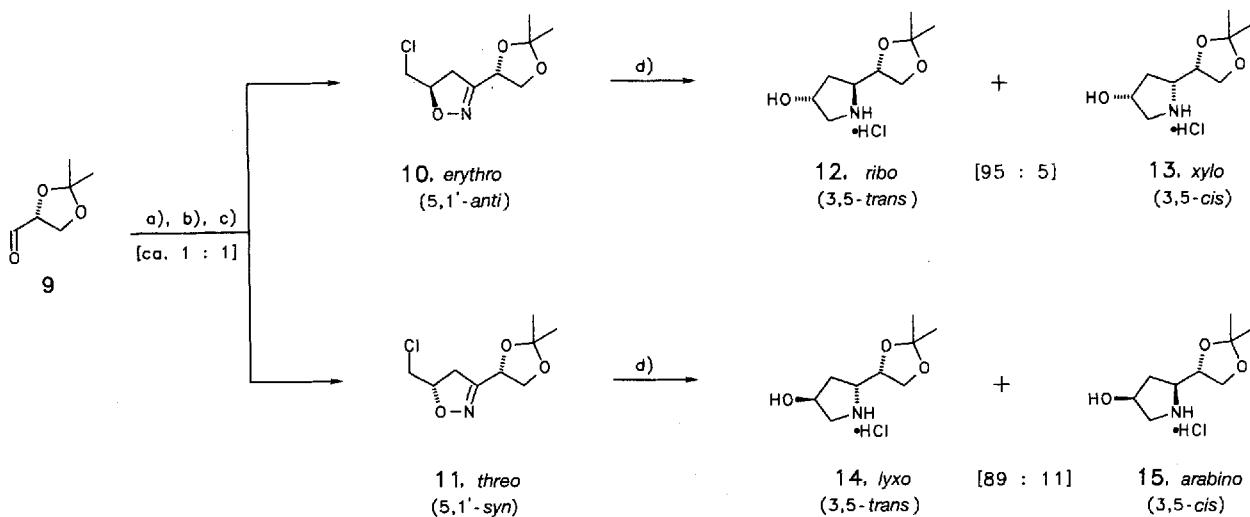
[\*] Prof. Dr. V. Jäger<sup>[1]</sup>, Dr. R. Müller, Dipl.-Chem. T. Leibold<sup>[1]</sup>, Dr. M. Pätzelt  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-97074 Würzburg

[†] Neue Adresse: Institut für Organische Chemie und  
Isotopenforschung der Universität  
Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart  
Telefax: Int. +711/685-4321

[\*\*] Synthesen mit Isoxazolinen, 22. Mitteilung. Teil der Dissertationen von R. Müller Würzburg, (1992) und T. Leibold (Würzburg/Stuttgart, geplant) sowie Teil der Arbeiten mit Dr. M. Pätzelt von 1989 bis 1991. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Postdoktoranden-Stipendien für M. Pätzelt), dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (AIDS-Forschungsförderung im Bundesgesundheitsamt), der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Bayer AG, Wuppertal; für experimentelle Hilfe sind wir Frau Sabine Ebeling zu Dank verpflichtet. – 21. Mitteilung: [1]



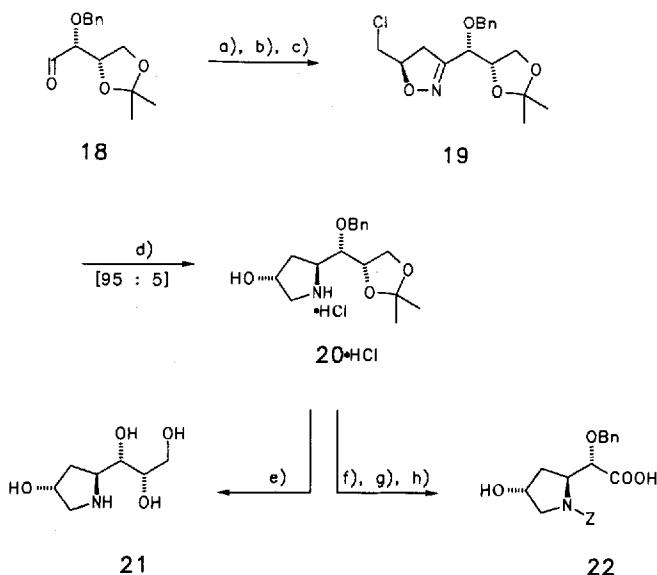
Schema 2. Synthese von 1,3,4-Tridesoxy-1,4-iminohexiten **5–8** der L-Reihe aus 2-O-Benzyl-L-glyceraldehyd **1** [11, 18]: a) HONH<sub>2</sub>Cl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 20 h; 95% Oxim als (83:17)-E/Z-Gemisch,  $[\alpha]_D^{20} = -62.4$  ( $c = 1.51$  in EtOH); b) *N*-Chlorsuccinimid (NCS), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), HCl (kat.), 25 °C, 1 h (vgl. Lit. [12]); 96% **2**, farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{24} = -79.7$  ( $c = 0.780$  in MeOH); c) 6 Äquiv. ClCH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, 25 °C, 3 d; Diastereomerieverhältnis (*dr*) des Rohprodukts = 50:50; Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographie (MPLC) LiChroprep Si60, 15–25 µm, *t*BuOMe: **3**,  $[\alpha]_D^{24} = -7.4$  ( $c = 0.85$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), und **4**,  $[\alpha]_D^{24} = -193$  ( $c = 0.645$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), jeweils 46% an farblosem, analysenreinem Öl; d) H<sub>2</sub>, Pt/C, MeOH, 25 °C, 24 h; Ausb. aus **3** quant. mit *dr* = 93:7 (<sup>13</sup>C-NMR),  $[\alpha]_D^{22} = +29.4$  ( $c = 0.715$  in MeOH); Ausb. aus **4**: 94% mit *dr* = 80:20,  $[\alpha]_D^{24} = +35.9$  ( $c = 0.570$  in MeOH); e) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/konz. HCl (10:1), 25 °C, 3 d; nach Kristallisation aus MeOH 73% **5**·HCl mit *dr* > 97:3, Schmp. 132–133 °C,  $[\alpha]_D^{24} = +26.1$  ( $c = 0.640$  in H<sub>2</sub>O), bzw. 93% **7/8** (Hydrochlorid) mit *dr* = 80:20, leicht gelbliches Öl, bei –20 °C erstarrend (Schmp. 109–110 °C).



Schema 3. Synthese von 1,3,4-Tridesoxy-1,4-iminohexiten der D-Reihe aus 1,2-O-Isopropyliden-D-glyceraldehyd **9** und Korrelation mit *trans*-4-Hydroxy-L-prolin (Benzyloxycarbonyl(Z)-Derivat) [11, 18]. a) HONH<sub>2</sub>Cl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0 → 25 °C, 2 h; nach Destillation (Badtemp. 100–120 °C/0.1 Torr); 70% Oxim, E/Z = 60:40 (<sup>1</sup>H-NMR),  $[\alpha]_D^{20} = -74.6$  ( $c = 1.60$  in CHCl<sub>3</sub>); b) NCS, DMF, HCl (kat.), 25 °C, 18 h (vgl. Lit. [12]); 77%, farbloses Pulver, Schmp. 82–83 °C; c) 5 Äquiv. ClCH<sub>2</sub>—CH=CH<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, 3 d; Rohprodukt *dr* = 50:50, MPLC (vgl. Schema 2), Eluens Petrolether/EtOAc 4:1: **10**: 33%,  $[\alpha]_D^{23} = -88.7$  ( $c = 1.22$  in CHCl<sub>3</sub>); **11**: 37% (3.64 g bei 42.5-mmol-Ansatz),  $[\alpha]_D^{23} = +85.1$  ( $c = 1.02$  in CHCl<sub>3</sub>); beides farblose Öle mit Sdp. 130 °C/0.04 Torr; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 25 °C, 18 h; **12/13** in 96% Ausb. mit *dr* = 95:5; **14/15** in 97% Ausb. mit *dr* = 89:11; e) ClCOOBn, Ag<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (20:1), 25 °C, 4 d. Filtration/Hydrolyse mit Kieselgel; 73% an **16** als ca. (2:1)-Rotamerengemisch,  $[\alpha]_D^{20} = -53.4$  ( $c = 0.500$  in MeOH); f) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/MeOH 2:1, 25 °C, 45 min, dann Br<sub>2</sub> (2 Äquiv.)/MeOH, 25 °C, 1 h (gemäß Lit. [16]); 79% an Z-L-4-Hydroxyprolinmethylester als (55:45)-Rotamerengemisch,  $[\alpha]_D^{21} = -50.1$  ( $c = 0.340$  in MeOH); g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/EtOH 5:2, 25 °C, 7 d; MPLC (LiChroprep RP 18, 15–25 µm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3); 66% an **17**, analysenreines (55:45)-Rotamerengemisch (laut NMR) und gemäß Edukt **12** vermutlich ca. 95:5 *trans/cis*-Gemisch;  $[\alpha]_D^{24} = -62.1$  ( $c = 0.800$  in CHCl<sub>3</sub>); Lit. [17]:  $[\alpha]_D^{20} = -72$  ( $c = 1.00$  in CHCl<sub>3</sub>) für Z-*trans*- und  $[\alpha]_D^{24} = +26.3$  ( $c = 1.0$  in CHCl<sub>3</sub>) für Z-*cis*-4-Hydroxyprolin.

guration spielt eine gewisse Rolle (vgl. Reduktion der Paare 3/4, 10/11)<sup>[20]</sup>, weiter sind das Katalysatorsystem und die Struktur der 3- und 5-Seitenketten von Bedeutung. So wird bei anderen aus **9** hergestellten Dihydro-1,2-oxazolen mit 5-TosCH<sub>2</sub>- oder 5-MeOOC-Gruppe oder unsubstituiert in 5-Stellung nur unerhebliche Induktion (ca. 60:40) festgestellt (siehe unten). In der richtigen Kombination aller Faktoren sollte diese Sequenz jedoch für den Aufbau höherer Tridesoxyiminoglycine aus anderen Glycononitriloxiden geeignet sein.

Diese Hoffnung bestätigte sich bei der analog verlaufenden Synthese des Imino-L-talo-heptits **21**, eines Tetrols, wofür wir den ebenfalls in beiden enantiomeren Formen gut zugänglichen<sup>[21]</sup> (aus Weinsäureester oder 2-O-Benzylthreit) C<sub>4</sub>-Baustein **18**, ein Threose-Derivat, einsetzen (Schema 4).



Schema 4. Synthese von 1,3,4-Tridesoxy-1,4-imino-L-talo-heptit **20** und von Di-hydroxy-L-homoprolin **21**. a), b), c) Reaktionen wie in Schema 2. Oxim von **18** 84 %,  $[\alpha]_D^{22} = +37.1$  ( $c = 0.675$ , MeOH), farbloses, zähes, teilweise festes Öl ( $E/Z = 80:20$ ); Hydroxamsäurechlorid 84 %,  $[\alpha]_D^{20} = +33.8$  ( $c = 0.685$  in MeOH); **19**: (31 %); Schmp. 93–94 °C (aus Et<sub>2</sub>O/Petrolether),  $[\alpha]_D^{20} = 6.5$  ( $c = 0.535$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); 5-Epimer (32 %): Schmp. 36 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +152$  ( $c = 0.485$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); d) H<sub>2</sub>, Pt/C, MeOH, 25 °C, 25 h (Kontrolle anhand von H<sub>2</sub>-Verbrauch und mit Dünnenschichtchromatographie (DC)); 95 % **20**·HCl mit  $dr = 95:5$  (<sup>13</sup>C-NMR), Schmp. (Zers.) 142–148 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -16.4$  ( $c = 0.510$  in MeOH); e) 0.7 N HCl, 25 °C, 20 h, dann Pd/C, MeOH/konz. HCl (15:1), 25 °C, 4 d; 79 % an **21**·HCl, Schmp. 154–155 °C (aus MeOH),  $[\alpha]_D^{20} = -16.1$  ( $c = 0.615$  in H<sub>2</sub>O),  $dr > 97:3$  (NMR); völlig analoge Daten für D-Reihe (via 3-O-Benzylacetoxyl-glucose), Lit. [19]; f) Z-Cl, Ag<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, 3 d, Filtration/Hydrolyse mit Kieselgel, Eluens EtOAc/MeOH (85:15), 69 % an N-Z-5-O-Benzyltetroxid als (75:25)-Rotamerengemisch,  $[\alpha]_D^{20} = -81.8$  ( $c = 0.185$  in MeOH), Schmp. 59–62 °C; g) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/MeOH (2:1), 25 °C, 75 min, dann Br<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH [16] 2 h; 80 % am Methylester,  $[\alpha]_D^{20} = -89.9$  ( $c = 0.300$  in MeOH); h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O/EtOH (5:2), 25 °C, 7 d; 81 % an **22** als (55:45)-Rotamerengemisch (<sup>1</sup>H-NMR); farbloses Öl,  $[\alpha]_D^{20} = -95.3$  ( $c = 0.395$  in MeOH).

Das Cycloaddukt **19** wurde nach chromatographischer Trennung in 31 % Ausbeute (daneben 32 % des 5-Epimers) erhalten; die Hydrierung mit Pt-Katalysator ergab das *trans*-Hydroxypyrrolidin **20** als einziges Stereoisomer (>95:5 laut <sup>13</sup>C-NMR) und nach Schutzgruppenabspaltung den Iminoheptit **21** (ab **18** in sechs Stufen mit 16 % Gesamtausbeute). Die Konfiguration von **20** bezüglich C4 wurde auf der Stufe des Dihydro-1,2-oxazols mit dem zuvor genannten 5-Epimer von **19** durch Abbau (Hydrolyse, dann Periodat-Spaltung und Reduktion) ermittelt; dabei wurde das Enantiomer von **4** (D-threo) erhalten. Ein ähnli-

cher Abbau zum Dihydroxyhomoprolin-Derivat **22**<sup>[22]</sup> wurde mit **20** durchgeführt (Schema 4).

Die hier beschriebenen Resultate zeigen einmal, daß die katalytische Hydrierung von Isoxazolinen (4,5-Dihydro-1,2-oxazolen)<sup>[20]</sup> bisher nicht erkannte Möglichkeiten für stereoselektive Reduktionen birgt und die gut untersuchte, „kalkulierbare“ LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion<sup>[1, 20, 23]</sup> ergänzt. Der Mechanismus dieser Umwandlung ist bisher nicht klar: Die katalytische Reduktion von 5-Halogenmethylisoxazolinen wie **3** zum Hydroxypyrrolidin **5** beinhaltet vier Schritte (N—O- und C=N-Reduktion, Rotation zu cyclisierungsfähiger Konformation und N-ringschließende Substitution an C1) – die Abfolge könnte zudem strukturabhängig sein (*dr* von 40:60 bis 95:5). Alle bisherigen Ergebnisse von katalytischen Isoxazolin-Hydrierungen – zu Aminoalkoholen wie zu Aldolen – hatten zu dem Schluss geführt, daß hierbei primär N—O-Spaltung und danach C=N-Hydrierung eintreten würde<sup>[15, 20a, 23]</sup>.

Die abschaffbaren Möglichkeiten, andere Glycononitrioxide mit Allylchlorid im Baukastenprinzip gemäß ( $C_3 + C_4$ ) zu kombinieren, werden derzeit mit Zielrichtung „höhere Homologe“, „andere Ringgrößen“ und „Bicyclen“ untersucht. Die hier vorgelegten, neuen Ergebnisse

- 1) chromatographische Trennbarkeit diastereomerer Isoxazoline aus chiralen Nitriloxiden im präparativen Maßstab (Gramm Mengen),
- 2) hochselektive katalytische Reduktion von Isoxazolinen mit bestimmten Kombinationen von 3- und 5-Seitenketten,
- 3) Konfigurationszuordnung 5-epimerer Isoxazoline anhand konsistent stark differenzierender spezifischer Drehwerte<sup>[24]</sup> sollten wesentliche Hilfen für die Erreichung der oben skizzierten sowie verwandter Ziele sein.

Eingegangen am 6. Dezember 1993 [Z 6539]

- [1] W. Malisch, J. Zöller, M. Schwarz, V. Jäger, A. M. Arif, *Chem. Ber.*, im Druck.  
[2] G. W. J. Fleet, P. W. Smith, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5685–5692.  
[3] G. N. Austin, P. D. Baird, G. W. J. Fleet, J. M. Peach, P. W. Smith, D. J. Watkinson, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3095–3108; G. W. J. Fleet, A. Karpas, R. A. Dwek, L. E. Fellows, A. S. Tym, S. Petrusson, S. K. Namgoong, N. G. Ramsden, P. W. Smith, J. C. Son, F. Wilson, D. R. Witty, G. S. Jacob, T. W. Rademacher, *FEBS Lett.* **1988**, *237*, 128–132; T. Ziegler, A. Straub, F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 737–738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 716–717; C. H. Von der Osten, A. J. Sinskey, C. F. Barbas III, R. L. Pederson, Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3924–3927.  
[4] D. A. Winkler, G. Holan, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2084–2089, zit. Lit. Wir danken Herrn Dr. D. A. Winkler, CSIRO, Clayton, Victoria (Australien), für Kommentare und Hinweise bezüglich der in Lit. [5] beschriebenen Verbindungen sowie den Herren Dr. B. Junge und Dr. D. Häbich, Bayer AG, Wuppertal, für zahlreiche Diskussionen.  
[5] V. Jäger, V. Wehner, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1180–1182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1169–1171; V. Jäger, W. Hümmel, *ibid.* **1990**, *102*, 1182–1183 bzw. **1990**, *29*, 1171–1173.  
[6] H. Paulsen, K. Todt, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1968**, *23*, 116–232; G. Legler, E. Jülich, *Carbohydr. Res.* **1984**, *128*, 61–72; G. Legler, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1457–1464; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 318–384.  
[7] D. R. P. Tuliani, H. P. Broquist, L. F. James, O. Touster, *Arch. Biochem. Biophys.* **1984**, *232*, 76–85; U. Fuhrmann, E. Bause, H. Ploegh, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *825*, 95–110; M. H. Ali, C. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 447–448; S. A. Miller, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8100–8112.  
[8] A. M. Scofield, L. E. Fellows, R. J. Nash, G. W. J. Fleet, *Life Sci.* **1986**, *39*, 645–650; D. Taylor-Robinson, L. E. Fellows, *Lancet* **1987**, 1025–1028; R. C. Bernotas, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165–168; K. Burgess, I. Henderson, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045–4066.  
[9] T. Kajimoto, K. K.-C. Liu, R. L. Pederson, Z. Zhong, Y. Ichikawa, J. A. Porco, Jr., C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187–6196.  
[10] V. Jäger, R. Müller, T. Leibold, G. Legler, unveröffentlichte Ergebnisse, 1991; siehe auch *Abstr. Pap. XVIIth Int. Carbohydr. Symp. IUPAC*, Paris, 5.–10. Juli 1992, II-A9.  
[11] Reinheit, Struktur und Konfiguration der genannten Verbindungen und Diastereomerengemische sind durch zufriedenstellende Elementaranalysen sowie spektroskopische Daten belegt.

- [12] a) K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918; b) R. Huisgen, *Naturwiss. Rundsch.* **1961**, *14*, 43–52; C. Grundmann, P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer, Berlin, **1971**; K. B. G. Torsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis, Novel Strategies in Synthesis*, VCH, Weinheim, **1988**.

[13] V. Jäger, V. Wehner, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 512–513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 469–470.

[14] S. S. Ko, P. N. Confalone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3511–3518; J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faire, C. Haussler, C. Sebastian, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 1484–1489; A. P. Kozikowski, S. Goldstein, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1139–1141; V. Jäger, R. Schohe, E. F. Paulus, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5501–5504.

[15] Die bisher bekannten katalytischen Hydrierungen von Dihydro-1,2-oxazolen hatten durchweg zu (40:60)-*erythro/threo*-Gemischen geführt; siehe z.B. Synthese von 4-Hydroxyprolin (racemisch, *erythro/threo*-Gemisch 4:6): G. Drehfahl, H.-H. Hörfeld, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 159–164; T. Kusumi, H. Kakisawa, S. Suzuki, K. Harada, C. Kashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1261–1262 sowie Lit. [20a] (1979): *erythro/threo* 46:54.

[16] F. W. Lichtenhaler, P. Jarglis, K. Lorenz, *Synthesis* **1988**, 790–792.

[17] A. A. Patchett, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 185–192.

[18] Die Zuordnung zu der stereochemischen Reihe der Cycloaddukte ist NMRspektroskopisch nicht, jedoch anhand umfangreicher Daten (Drehwerte, HPLC- und MPLC-Laufverhalten) konsistent und zweifelsfrei möglich [19], vgl.  $[\alpha]_D^{20}$ -Werte für 3/4, 10/11, 19/5-Epimeren in den Legenden der Schemata. Um die Enantiomerenreinheit und eine eventuelle Racemisierung/Epimerisierung auf der Nitriloxid-Stufe zu prüfen, wurden Korrelationen durch Abbau von Isoxazolinen der drei Reihen (aus **1**, **9**, und **18**) vorgenommen. Die Abweichung der Drehwerte von so auf unabhängigem Wege gewonnenen Enantiomeren von Isoxazolin-3-carbonsäure-Derivaten lag in der Größenordnung von  $\leq 5\%$ . Weiter wurden bei einer Reihe von Cycloadditionen mit optisch aktiven Olefinen in den Rohprodukten stets nur zwei Diastereomere beobachtet, eine signifikante Racemisierung/Epimerisierung auf der Nitriloxid-Stufe hätte zum Auftreten von zwei weiteren Diastereomeren führen müssen. – Zusammenstellung aller Korrelationen und Abbaureaktionen siehe Lit. [10, 19].

[19] R. Müller, Dissertation, Universität Würzburg, **1992**; M. Pätzelt, T. Leibold, V. Jäger, unveröffentlichte Arbeiten **1991**, **1993**.

[20] Die induzierenden Effekte durch unterschiedliche C-5/C-3'-Relativkonfigurationen scheinen nach bisher vorliegenden Resultaten [19] additiv, wie mit „C4/C5-Fällen“ bei LiAlH<sub>4</sub>-Reduktionen von Isoxazolinen registriert: a) V. Jäger, Habilitationsschrift, Universität Gießen, **1979**; V. Jäger, V. Buß, W. Schwab, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3133–3136; *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 122–139; V. Jäger, I. Müller, R. Schohe, M. Frey, R. Ehrler, B. Häfele, D. Schröter, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1985**, *8*, 79–98; V. Jäger, D. Schröter, *Synthesis* **1990**, 556–560, zit. Lit.; b) siehe auch analoges Match/mismatch-Konzept: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1–30.

[21] E. Hungerbühler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 687–702; S. Valverde, B. Herrandon, M. Martin-Lomas, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3731–3734; vgl. auch B. Steuer, Diplomarbeit, Universität Würzburg, **1991**.

[22] Ein N-Val-Derivat von **22** wurde für die Struktur des Antibiotikums TÜ 1718 B vorgeschlagen: A. Kern, G. Bovermann, G. Jung, M. Wanning, H. Zähner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 361–365; H.-T. Postels, W. A. König, *ibid.* **1992**, 1281–1287; revidierte Struktur: J. E. Baldwin, T. D. W. Claridge, K.-C. Goh, J. W. Keepling, C. J. Schofield, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5645–5648.

[23] V. Jäger, I. Müller, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3519–3528; V. Jäger, V. Buß, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 101–121.

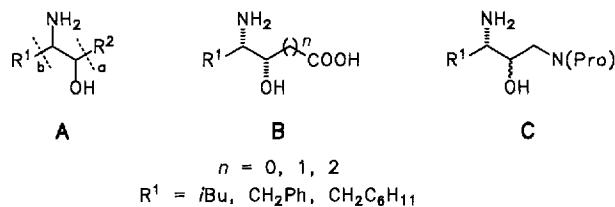
[24] Beispiele für 5-Epimere optisch aktiver 4,5-Dihydro-1,2-oxazole; Drehwerte: **4/3**:  $-193^\circ/-7.4^\circ$ ; **10/11**:  $-88.7^\circ/+85.1^\circ$ ; **19/5-epi-19**:  $-6.5^\circ/+151.8^\circ$ ; (*5R/5S*)-3-[1-S]-1,2-O-Isopropylidene-1,2-(dihydroxyethyl)-isoxazolin-5-carbonsäuremethylester:  $-165.0^\circ/+145.8^\circ$ ; das den deutlich kleineren Drehwert aufweist, ist jeweils vorangestellt.

# Einfache und variable Synthese optisch aktiver 1,2-Aminoalkohole durch Grignard-Addition an *N,O*-Dibenzylglyceraldimin und -lactaldimin\*\*

Thomas Franz, Matthias Hein, Ulrich Veith,  
Volker Jäger\*, Eva-Maria Peters, Karl Peters und  
Hans Georg von Schnerring

*Professor Ulrich Schmidt zum 70. Geburtstag gewidmet*

Das 1,2-Aminoalkohol-Fragment A ist in vielen Natur- und Wirkstoffen zu finden, insbesondere als zentraler Bestandteil nicht-proteinogener Aminosäuren oder Aminopolyole. Als Beispiele seien genannt Statin<sup>[11]</sup>, Norstatin<sup>[22]</sup> und Homostatin<sup>[33]</sup> (vgl. Formel B) sowie verwandte Diaminoalkohole C<sup>[4a]</sup>, die als Kern von Peptid-Isosteren starke Inhibitoren von Proteinasen (Aspartase, Acetylcholin-Esterase (ACE), Renin, Pepsin, Penicillopepsin, Cathepsin D, HIV-Protease) sind<sup>[4b]</sup>.



Für die Synthese derartiger Verbindungen wurden und werden überwiegend N-geschützte Ester und Aldehyde der entsprechenden Aminosäuren eingesetzt (Weg (a), Formel A). Bei diesem Vorgehen sind Variationen von R<sup>1</sup>, „natürliche“ Grenzen gesetzt, die bisher nur selten durch „unabhängige“, d. h. nicht auf Aminosäuren basierende Synthesen überschritten wurden.

Wir berichten nun zusammenfassend über den ersten Teil unserer Versuche, disubstituierte Aminoalkohole des Typs A durch Additionen von C-Nucleophilen an die C=N-Bindung von  $\alpha$ -Oxaldehyd-Derivaten gemäß Weg (b) (Formel A) aufzubauen. Als aussichtsreiche Substrate, zugleich für Folgereaktionen am anderen Kettenende prädestiniert, haben wir Imin-Derivate des in beiden Enantiomeren Formen leicht zugänglichen 2-O-Benzylglycerinaldehyds 1<sup>[5]</sup> geprüft. Nach der bis 1990 vorliegenden Literatur über Additionen von Organometall-Reagentien an Imine ergab sich folgendes Bild: 1) Additionen an enolisierbare Imine und Ketone galten als sehr problematisch: „In general, these aldimines and ketimines are inert to alkyl Grignards and in their presence will undergo complete enolization (...) in refluxing THF“<sup>[6]</sup>. 2) Neben wenigen Fällen von

[\*] Prof. Dr. V. Jäger<sup>[+]</sup>, Dr. T. Franz, Dipl.-Chem. M. Hein<sup>[+]</sup>,  
Dipl.-Chem. U. Veith<sup>[+]</sup>

Institut für Organische Chemie der Universität  
Am Hubland, D-97074 Würzburg

E.-M. Peters, Dr. K. Peters, Prof. Dr. H. G. von Schnerring  
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung

[+] Neue Adresse: Institut für Organische Chemie und Isotopenforschung der Universität Pfaffenwaldring 55, D-70569 Stuttgart  
Telefax: Int. + 711/685-4321

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Fonds der Chemischen Industrie, vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (AIDS-Forschungsförderung im Bundesgesundheitsamt) und von der Bayer AG gefördert. Herrn Dr. D. Häbich danken wir für Diskussionen, Frau Petra Schneider für experimentelle Hilfe. Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden erstmals in Hamburg, Org.-Chem. Kolloquium, 30. November 1990 sowie beim 13th International Symposium „Synthesis in Organic Chemistry“, Perkin Division, RSC, Oxford, 20.–22. Juli 1993, vorgetragen.