

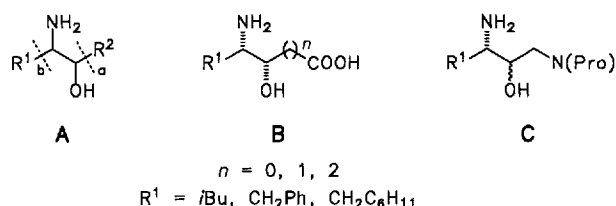
- [12] a) K.-C. Liu, B. R. Shelton, R. K. Howe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916–3918; b) R. Huisgen, *Naturwiss. Rundsch.* **1961**, *14*, 43–52; C. Grundmann, P. Grünanger, *The Nitrile Oxides*, Springer, Berlin, **1971**; K. B. G. Torrsell, *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic 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. Hausser, 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. Hörfold, *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. Lichtenthaler, 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 NMR-spektroskopisch nicht, jedoch anhand umfangreicher Daten (Drehwerte, HPLC- und MPLC-Laufverhalten) konsistent und zweifelsfrei möglich [19], vgl. [2]_D-Werte für 3/4, 10/11, 19/5-Epimer in den Legenden der Schemata. Um die Enantiomerenreinheit und eine eventuelle Racemisierung/Epimerisierung auf der Nitriloxid-Stufe zu prüfen, wurden Korrelationen durch Abbau 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. Pätz, 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 LiAlH₄-Reduktionen von Isoxazolin 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. Herradon, M. Martín-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. Zähler, *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. Keeping, 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/–7.4; 10/11: –88.7/+85.1; 19/5-*epi*-19: –6.5/+151.8; (5*R*/5*S*)-3-[1-(*S*)-1,2-O-Isopropyliden-1,2-(dihydroxyethyl)]-isoxazolin-5-carbonsäuremethylester: –165.0/+145.8; das (5*R*)-Derivat, 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 Schnering

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^[1], Norstatin^[2] und Homostatin^[3] (vgl. Formel **B**) sowie verwandte Diaminoalkohole **C**^[4a], die als Kern von Peptid-Isosteren starke Inhibitoren von Proteinasen (Aspartase, Acetylcholin-Esterase (ACE), Renin, Pepsin, Penicillopepsin, Cathepsin D, HIV-Protease) sind^[4b].



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^1 „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 α -Oxyaldehyd-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-Benzylglyceraldehyds **1**^[5] 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“^[6]. 2) Neben wenigen Fällen von

[*] Prof. Dr. V. Jäger^[+], Dr. T. Franz, Dipl.-Chem. M. Hein^[+], Dipl.-Chem. U. Veith^[+]

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

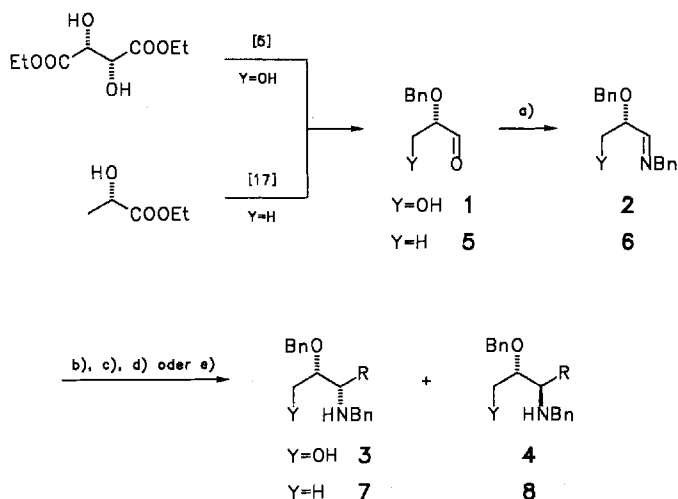
E.-M. Peters, Dr. K. Peters, Prof. Dr. H. G. von Schnering
Max-Planck-Institut für Festkörperforschung

[+] 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.

Additionen, die Grignard-^[7], Organolithium^[7a, 8] und Organokupfer-Verbindungen^[8, 9] an enolisierbare Iminе betrafen, waren vor allem Reaktionen mit weniger basischen Allyl-Grignard-Verbindungen^[9] bekannt. Im Laufe unserer Untersuchungen wurden Additionen mit Organolithium-^[10–12], Organokupfer-^[12, 13] und Organocer-Verbindungen^[11–13] sowie Additionen an aktivierte Iminе^[11, 14] beschrieben.

Nach ersten, nicht befriedigenden Versuchen zur stereoselektiven Addition von C-Nucleophilen^[15] erhielten wir bei einem der wenig aussichtsreich scheinenden Fälle eine glatte und hoch stereoselektive Umsetzung: Mit Isobutylmagnesiumbromid in Ether wurde aus **2** nach 31 h bei Raumtemperatur in 68 % Ausbeute ein analysenreines Aminodiol **3/4** (Schema 1) isoliert, in dem ein Isomer zu >90:10 Teilen vorlag. Dieses wurde als **3d** identifiziert und war optisch aktiv.



Schema 1. Synthese von Aminoalkoholen aus *N,O*-Dibenzylglyceraldimin und -lactaldimin. a) H_2NBN , Al_2O_3 neutral, Raumtemperatur (RT), 1 h, quant.; b) 4 RMgX , Ether, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h \rightarrow 3d, 41–92%; c) 4 RMgX , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 d, kein vollständiger Umsatz; d) 2.5 RLi , Ether, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 79–83%, vgl. Lit. [11]; e) 4 $\text{RMgX}/4 \text{ CeCl}_3$, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h, 62–70%, vgl. Lit. [19].

Bei der systematischen Untersuchung dieser Reaktion erhielten wir die in Tabelle 1 (in Auswahl) zusammengefaßten Resultate^[16]. Dabei waren zunächst Fragen bezüglich der Variationsbreite der Organo-Grignard-Einheit und der Ursache für die unerwartet hohe Reaktivität der Aldimin-Komponente zu klären, weiter die Möglichkeiten, Änderungen/Verbesserungen/Umkkehr bei der Diastereodifferenzierung im C-C-Verknüpfungsschritt zu bewirken.

Die Reaktionen wurden im allgemeinen mit vier Äquivalenten Grignard-Verbindung bei Raumtemperatur durchgeführt; sie verliefen gemächlich, ergaben durchweg befriedigende Ausbeuten an isolierten Aminoalkoholen (41–92 %) und zeigten stark unterschiedliche Diastereoselektivität – von ca. 1:1 bis >95:5 (Versuche 1–12). Es lag nahe, die Ursache für den beschleunigten, einheitlichen Reaktionsablauf in der intermediär präsenten Alkoxy-Magnesiumhalogenid-Funktion zu suchen. Mit dem Desoxy-Derivat, d.h. dem Lactaldimin **6** (analog aus **5**^[17]), wurden jedoch bei Grignard-Additionen unter gleichen Bedingungen ebenfalls gute Produktausbeuten erzielt, siehe Versuche 13–20 in Tabelle 1. Wir schreiben den Erfolg all dieser Umsetzungen deshalb der Fünfring-Chelat-Bildung mit der 2-Alkoxy-Gruppe zu, wobei induktiver Effekt und Koordinationsvermögen von OR^[18] im Verbund mit der Lewis-Basizität des Stickstoffatoms des *N*-Alkylimins verantwortlich sein dürf-

Tabelle 1. Addition von metallorganischen Verbindungen an *N,O*-Dibenzylglyceraldimin **2** und -lactaldimin **6**.

Versuch	Edukt	RM	Produkt	Ausb. [%]	3 (7): 4 (8)[a] threo/erythro
1	2	MeMgBr	3a/4a	78	63:37
2	2	<i>n</i> BuMgBr	3b/4b	73	73:27
3	2	<i>i</i> PrMgCl	3c/4c	81	80:20
4	2	<i>t</i> BuMgBr	3d/4d	92	88:12
5	2	3-MeBuMgBr	3e/4e	89	90:10
6	2	CyCH ₂ MgBr	3f/4f	58	>95: 5
7	2	<i>t</i> BuMgCl	3b/4g	86	56:44
8	2	AdMgBr	3h/4h	41	55:45
9	2	PhMgBr	3i/4i	61	76:24
10	2	VinylMgBr	3j/4j	91	83:17
11	2	AllylMgBr	3k/4k	74	40:60
12	2	BnMgBr	3l/4l	87	40:60
13	6	MeMgBr	7a/8a	83	88:12
14	6	<i>n</i> BuMgBr	7b/8b	69	93: 7
15	6	<i>i</i> PrMgCl	7c/8c	86	91: 7
16	6	<i>t</i> BuMgBr	7d/8d	(74) [b]	>95: 5
17	6	CyCH ₂ MgBr	7f/8f	(83) [b]	>95: 5
18	6	PhMgBr	7i/8i	62	96: 4
19	6	AllylMgBr	7k/8k	86	81:19
20	6	BnMgBr	7l/8l	89	>95: 5
21	2	<i>n</i> BuMgBr	3b/4b	(79) [b]	46:54
22	2	<i>t</i> BuMgBr	3d/4d	(93) [b]	47:53
23	2	MeLi	3a/4a	80	46:54
24	2	<i>n</i> BuLi	3b/4b	81	57:43
25	2	<i>t</i> BuLi	3g/4g	79	40:60
26	2	PhLi	3i/4i	83	44:56
27	2	MeMgCl/CeCl ₃	3a/4a	69	9:91
28	2	<i>t</i> BuMgBr/CeCl ₃	3d/4d	62	<5:95
29	2	BnMgCl/CeCl ₃	3l/4l	70	76:24

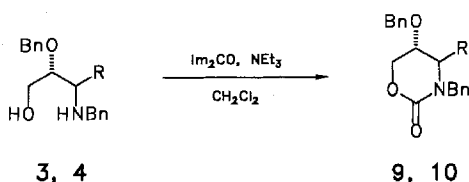
[a] Diastereomerenverhältnisse aus Rohprodukten; Solventien: Fälle 21, 22, 27–29 in THF; Rest in Et₂O. 3-MeBu = 3-Methylbutyl; Cy = Cyclohexyl, Ad = 1-Adamantyl; [b] Rohausbeute, noch mit Imin **2** oder **6** verunreinigt.

ten. Bemerkenswert ist weiter das stark vom organischen Rest R abhängige Ausmaß der 1,2-asymmetrischen Induktion. Methyl, *tert*-Butyl, Adamantyl, Allyl sowie Benzyl werden wenig selektiv aufgenommen (Versuche 1, 7, 8, 11, 12), Isopropyl und Vinyl mit zufriedenstellender (ca. 4:1, Versuche 3, 10), die β -verzweigten Gruppen Isobutyl und Cyclohexylmethyl mit sehr guter Stereoselektivität (Versuche 4, 6). In der Lactaldimin-Reihe wurden bereits mit Methyl und Allyl gute (Fälle 13, 19), mit Benzyl (Versuch 20) und anderen organischen Resten sehr hohe Induktionen gefunden; bei letzteren war das jeweils zweite Diastereomer NMR-spektroskopisch praktisch nicht nachzuweisen (Versuche 16–18).

Geschwindigkeit und Stereoselektivität der RM-Additionen an das Dibenzylglyceraldimin **2** erwiesen sich als stark Solvens- und Metallkation-abhängig. Bei Grignard-Additionen an **2** in THF (statt Ether) wurden langsamere Reaktionen (z.T. unvollständiger Umsatz nach 76 h) und fast keine Induktion mehr beobachtet (Fälle 21, 22). Die Umsetzung mit Organolithium-Verbindungen in Ether verliefen in bezug auf die Ausbeute gut, aber ohne nennenswerte Selektivität (Versuche 23–26)^[11]. Bei Zusatz von CeCl₃^[19] in THF wurde eine bemerkenswerte Umkehr der Selektivität zugunsten der *erythro* (*anti*)-konfigurierten Addukte **4** beobachtet (mit R = Alkyl, Versuche 27, 28). Dies war umso überraschender, da z.B. bei Threose-abgeleiteten Iminen ausschließlich die *xylo* (1,2-*syn*)-Isomere als Reaktionsprodukte beschrieben worden waren^[13]. Die mit 2 erhaltenen Diastereomerenverhältnisse von 3/4 schreiben wir daher einer effektiven Ceraalkoxid-Bildung mit Koordinierung am N-Atom zu, d.h. einem O[−]...Ce³⁺...N-Sechsring-Chelat.

Die Zuordnung der Aminodiol-Produkte **3/4** zur *threo*- oder *erythro*-Reihe wurde anhand von Analogien der spektroskopi-

schen Daten (^1H - und ^{13}C -NMR) getroffen. Die ^{13}C -chemischen Verschiebungen der Resonanzsignale von C-1 bis C-4 und selbst von $\text{OCH}_2\text{Ph}/\text{NCH}_2\text{Ph}$ erwiesen sich nach Richtung und Ausmaß weitgehend als konsistent (bei zwölf Wertepaaren nur eine Abweichung, bei **3i/4i**). Für Fall 6, bei dem die Daten nur eines der beiden Diastereomere verfügbar waren, wurde dann die Zuordnung zur *threo*-Reihe anhand der ^1H -NMR-Kopplungen getroffen. Die Konfiguration einiger Addukte (Fälle 1, 4, 5, 7, 12) wurden anhand der ^1H -NMR-Daten der aus den Aminodiolen nach Schema 2 hergestellten Tetrahydro-1,3-oxazin-2-one **9**, **10** abgeleitet^[16].



Schema 2. Im = 1-Imidazolyl.

Aus den ^1H -NMR-Daten der N-geschützten Oxazinone wurden bei **9** die Kopplungskonstanten $J_{4,5} = 4.4\text{--}4.9$, $J_{4,6} = 0.8\text{--}1.0$ und $J_{5,6} = 4.4\text{--}4.9$ sowie $8.0\text{--}8.9$ Hz ermittelt, bei **10** erhielt man Werte für $J_{4,5}$ und $J_{5,6}$ von jeweils $2.1\text{--}2.2$ Hz. Die erhaltenen Werte stimmen sehr gut mit Ergebnissen bei 3,4,5-substituierten Tetrahydrooxazinonen^[20] überein und zeigen, daß in CDCl_3 **9** und **10** vorzugsweise Sofa-ähnliche Konformationen einnehmen (Abb. 1 oben). Die *threo*-Konfiguration des Oxazinons **9a** wurde durch eine Kristallstrukturanalyse (Abb. 1 unten)^[12] gesichert, wobei im Kristall bei **9a** bemerkenswerterweise eine Konformation mit 4-äquatorialer Methylgruppe bevorzugt ist^[22].

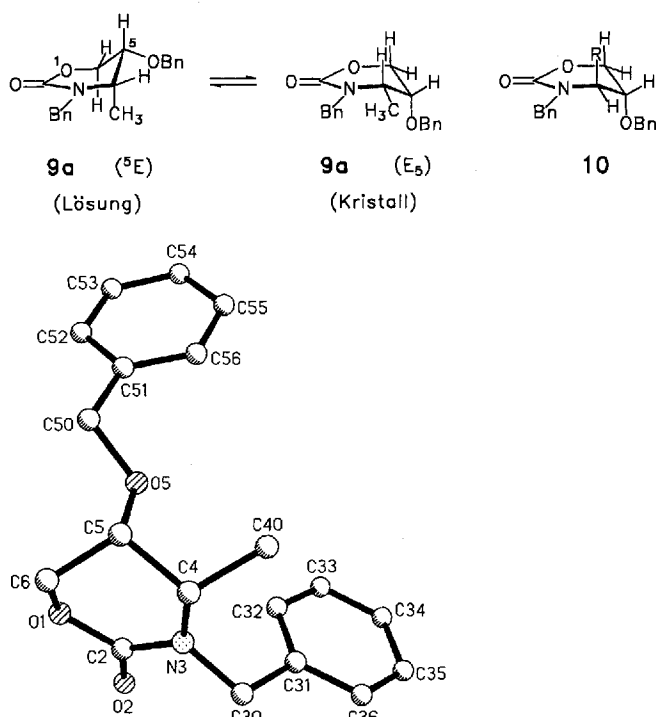


Abb. 1. Oben: Konformationen von **9a** und **10** (E_5); unten: Molekülstruktur von **9a** im Kristall^[12].

Die Konfiguration der Lactaldimin-Addukte **7**, **8**^[16] ergab sich durch Vergleich mit Daten bekannter Aminoalkohole bzw. Oxazolidinone sowie anhand der ebenfalls konsistenten ^{13}C -NMR-Verschiebungsmuster. Die Grignard-Additionen an Glyceraldimin und Lactaldimin **2** bzw. **6** verlaufen praktisch racemisierungsfrei, wie NMR-spektroskopische Überprüfungen mit (*R*)-Trifluoranthrylethanol^[23] für die Fälle 4 und 5 sowie der Drehwertvergleich für ein bekanntes Relais-Präparat von **7** zeigten^[24].

Eingegangen am 6. Dezember 1993 [Z 6539]

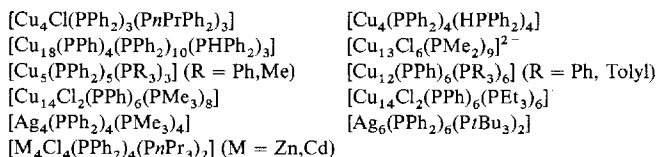
- [1] U. Schmidt, B. Riedl, G. Haas, H. Griesser, A. Vetter, S. Weinbrenner, *Synthesis* **1993**, 216–220, zit. Lit.
- [2] a) D. H. Rich, B. J. Moon, A. S. Boparai, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2288–2290; b) K. Iizuka, T. Kamijo, T. Kubota, K. Akahane, H. Uemeyama, Y. Kiso, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 701–704; K. Iizuka, T. Kamijo, H. Harada, K. Akahane, T. Kubota, H. Uemeyama, T. Ishida, Y. Kiso, *ibid.* **1990**, *33*, 2702–2714.
- [3] H.-E. Radunz, V. Eiermann, G. Schneider, A. Riethmüller, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1887–1894.
- [4] a) D. H. Rich, J. Green, M. V. Toth, G. R. Marshall, S. B. H. Kent, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1285–1288; D. H. Rich, C.-Q. Sun, J. V. N. Vara Prasad, A. Pathiasseri, M. V. Toth, G. R. Marshall, M. Clare, R. A. Mueller, K. Houseman, *ibid.* **1991**, *34*, 1222–1225; N. A. Roberts, J. A. Martin, D. Kinchington, A. V. Broadhurst, J. C. Craig, I. B. Duncan, S. A. Galpin, B. K. Handa, J. Kay, A. Kröhn, R. W. Lambert, J. H. Merrett, J. S. Mills, K. E. B. Parkes, S. Redshaw, A. J. Ritchie, D. L. Taylor, G. J. Thomas, P. J. Machin, *Science* **1990**, *248*, 358–361; b) vgl. Übersicht: D. Häbich, *HIV-Infektionen und AIDS (Chem. Unserer Zeit)*, **1991**, *25*, 295–307.
- [5] V. Jäger, V. Wehner, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 512–513; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 469–470.
- [6] R. A. Volkmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 355–396.
- [7] a) J. Yoshimura, Y. Ohgo, T. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3858–3862; Y. Ohgo, J. Yoshimura, T. Sato, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1969**, *42*, 728–731; b) T. Fukumaru, T. Atsumi, T. Ogawa, M. Matsui, *Agric. Biol. Chem.* **1973**, *37*, 2617–2619; T. Atsumi, T. Fukumaru, T. Ogawa, M. Matsui, *ibid.* **1973**, *37*, 2621–2626; T. Atsumi, T. Fukumaru, M. Matsui, *ibid.* **1973**, *37*, 2627–2630; c) M. Carcano, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 297–298; vgl. neuere Arbeiten L. Lay, F. Nicotra, A. Paganini, C. Pangrazio, L. Panza, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555–4558.
- [8] M. Wada, Y. Sakurai, K.-y. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *84*, 1079–1082, 1083–1084; R. D. Clark, Jahangir, M. Souchet, J. R. Kern, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 930–931.
- [9] Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5031–5033; Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 814–816; Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778–7786.
- [10] H.-W. Kleemann, H. Heitsch, R. Henning, W. Kramer, W. Kocher, U. Lerch, W. Linz, W.-U. Nickel, D. Ruppert, H. Urbach, R. Utz, A. Wagner, R. Weck, F. Wiegand, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 559–567.
- [11] M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 76–78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103–106.
- [12] Y. Ukaj, T. Watai, T. Sumi, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1555–1558.
- [13] T. Matsumoto, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, Y. Ito, T. Kamijo, H. Harada, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4175–4176; Y. Kobayashi, K. Nakatani, Y. Ito, S. Terashima, *Chem. Lett.* **1990**, 1709–1710; Y. Kobayashi, T. Matsumoto, Y. Takemoto, K. Nakatani, Y. Ito, T. Kamijo, H. Harada, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2550–2555.
- [14] G. Cainelli, D. Giacomini, E. Mezzina, M. Panunzio, P. Zarantonello, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2967–2970; G. Cainelli, D. Giacomini, M. Panunzio, P. Zarantonello, *ibid.* **1992**, *33*, 7783–7786.
- [15] Strecker-Reaktion mit dem *N*-Benzylimin **2**: 88 % Aminonitril, wenig stereoselektiv [60:40]; Grignard-Addition an das **2** entsprechende *N*-Benzyliminon: vollständiger Umsatz, aber eine Vielzahl nicht auftrennbarer Produkte; vgl. Hetaryl-M-Additionen an Nitron: A. Dondoni, F. Junquera, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4221–4224; A. Dondoni, S. Franco, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *ibid.* **1993**, *34*, 5479–5482.
- [16] Struktur und Konfiguration der hergestellten Verbindungen sind durch spektroskopische Daten und korrekte Elementaranalysen belegt.
- [17] K. Mislow, R. E. O'Brien, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1940–1944; S. K. Massad, L. D. Hawkins, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180–5182.
- [18] Zur Rolle der α -Benzyloxy-Gruppe bei Additionen an Ketone und zu kinetischen Untersuchungen bezüglich Cram's Regel („Cram-Chelatkomplex“) siehe E. L. Eliel, S. V. Frye, E. R. Hortelano, X. Chen, X. Bai, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 1591–1598; X. Chen, E. R. Hortelano, E. L. Eliel, S. V. Frye, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6130–6131; *ibid.* **1992**, *114*, 1778–1784. – Wir danken einem der Gutachter für diesen Hinweis.

- [19] T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904–3912; T. Imamoto, N. Takijama, K. Nakamura, T. Hatayama, Y. Kamija, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392–4398; S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *ibid.* **1987**, *109*, 2224–2225.
- [20] B. J. Kurtev, M. J. Lyapova, S. M. Mishev, O. G. Nakova, A. S. Orahovatz, I. G. Pojarlieff, *Org. Magn. Reson.* **1983**, *21*, 334–338; P. G. M. Wuts, Y.-W. Jung, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 365–372; S. Akai, Y. Tsuzuki, S. Matsuda, S. Kitagaki, Y. Kita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 2813–2820.
- [21] Kristallstrukturdaten von **9a**: orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 1527.8(4)$, $b = 1897.5(6)$, $c = 574.7(1)$ pm; $M = 311.38$, $V = 1666.0(8) \times 106 \text{ pm}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.241 \text{ g cm}^{-3}$. $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, unabhängige Reflexe: 2780, Reflexe mit $F > 3\sigma(F)$: 1773. Vollmatrix-Kleinste-Fehlerquadrat-Verfeinerung ergab $R = 0.066$, $R_w = 0.053$ (SHELXTL PLUS). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-400480 angefordert werden.
- [22] Der Tetrahydrooxazinon-Ring von **9a** ist bis auf die Umgebung von C5 nahezu eben; O1 und C6 sind gegenläufig um je etwa 10 pm ausgelenkt, C5 um 65 pm. Der Dieder-Winkel C6-O1-N3-C2 ist 15.1° , die Faltung der (ausgleichenden) Ebene O1, C2, N3, C4, C6 zu der von C4, C5, C6 gebildeten beträgt 131° .
- [23] W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384–387; W. H. Pirkle, *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263–331. Die Diastereomerenpaare **3d/4d** und **3e/4e** wurden in beiden Enantiomerenreihen entsprechend aus L- und D-2-O-Benzylglycerinaldehyd dargestellt. Es gelang jeweils bei einer racemischen Rohproduktmischung, im ^1H -NMR-Spektrum durch Zusatz von (R)-Trifluoranthrylethanol vier Signalgruppen voneinander zu trennen.
- [24] **71** wurde in *trans*-4-Benzyl-5-methyloxazolidin-2-on überführt: $[\alpha]_D^{21} = -70.7$ ($c = 0.920$ in CHCl_3); Literaturwert für (4S, 5S)-Enantiomer: $[\alpha]_D = -71.8$ ($c = 0.9$ in CHCl_3). S. Kano, Y. Yuasa, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2867–2869.

[Cu₉₆P₃₀{P(SiMe₃)₂}₆(PEt₃)₁₈], ein neuer phosphorverbrückter Kupfercluster**

Dieter Fenske* und Werner Holstein

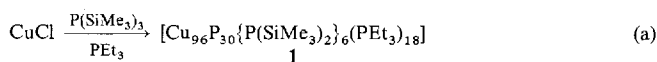
Durch die Umsetzung von Halogeno(phosphan)-Übergangsmetallkomplexen mit silylierten Phosphanen lassen sich Clusterkomplexe synthetisieren^[1]. Beispielsweise erhält man bei den Reaktionen von Silylphosphanen R_2PSiMe_3 oder $\text{RP(SiMe}_3)_2$ (R = organische Gruppe) mit MCl und M'Cl_2 ($\text{M} = \text{Cu, Ag}$; $\text{M'} = \text{Zn, Cd}$) in Gegenwart von Phosphanliganden PR_3 eine Vielzahl von Clusterkomplexen, die verbrückende Phosphido- und Phosphinidenliganden enthalten^[2]. Einige Beispiele sind in Schema 1 zusammengefaßt. Die organischen Reste an den verbrückenden P-Atomen wirken durch ihren sterischen Anspruch stabilisierend auf das Clustergerüst, verhindern dadurch aber auch die Bildung größerer Einheiten.



Schema 1.

Wir haben nun analoge Umsetzungen von CuCl in Gegenwart von Phosphanen PR_3 mit $\text{P(SiMe}_3)_3$ untersucht. Dabei bilden sich in THF tiefschwarze Lösungen, aus denen jedoch

keine kristallinen Verbindungen erhalten werden konnten. Nur mit PEt_3 konnte kristallines **1** isoliert werden^[3]. Bei der Reaktion (a) müssen die Komponenten im Verhältnis $\text{CuCl}:\text{PEt}_3$:



$\text{P(SiMe}_3)_3$ von 1:0.5:0.6 eingesetzt werden, da sonst auch hier keine kristallinen Verbindungen entstehen. **1** bildet sich in Form von schwarzen Kristallen, die in organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich sind und mit Wasser unter Zersetzung reagieren.

Im ^{31}P -NMR-Spektrum der Reaktionslösung sind bei Raumtemperatur keine Signale erkennbar, die **1** zuzuordnen wären, man beobachtet lediglich die Resonanzsignale der Ausgangsverbindungen. Selbst bei tiefen Temperaturen resultieren aus Lösungen von **1** nur sehr breite ^{31}P -NMR-Signale. Auch das IR-Spektrum liefert nur wenige Informationen. Zur Bestimmung der Molekülstruktur wurde daher eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt^[4].

Eine Beschreibung der Struktur ist ähnlich problematisch wie bei den kürzlich hergestellten Cu-Se-^[5] und Cu-Te-Clustern^[6]. Die Ursache dafür ist, daß keine kleinen Clusterbausteine erkennbar sind, aus denen man sich die Gesamtstruktur aufgebaut vorstellen könnte. Auffällig ist jedoch, daß in **1** (ohne PEt_3 -Liganden) etwa ein $\text{Cu}:\text{P}$ -Verhältnis von 3:1 vorliegt. Es liegt daher nahe, bei der Diskussion einen Bezug zur Struktur von Cu_3P herzustellen^[7].

In der Struktur von Cu_3P beobachtet man eine Stapelfolge von Cu- und P-Atomen, die man auch als Anordnung von zwei unterschiedlich zusammengesetzten Schichten beschreiben könnte. Als Folge davon haben die P^{3-} -Ionen die hohe Koordinationszahl elf. Im Prinzip handelt es sich um ein von P^{3-} -Ionen zentriertes trigonales Cu_6 -Prisma, dessen Flächen von weiteren Cu^+ -Ionen besetzt sind. Die Koordinationszahlen für die Cu^+ -Ionen sind unterschiedlich hoch und betragen 12 ($8\text{Cu} + 4\text{P}$; $9\text{Cu} + 3\text{P}$) und 13 ($9\text{Cu} + 4\text{P}$).

In **1** liegt eine Einheit der Cu_3P -Struktur vor, die eine ungewöhnliche Struktur aufweist. Der Clusterkern wird von 18 PEt_3 -Liganden (P19–P27) und sechs μ_2 - $\text{P(SiMe}_3)_2$ -Gruppen (P16–P18) sterisch abgeschirmt (Abb. 1). Dabei liegen die C-Atome der Ethylgruppen stark fehlgeordnet vor.

Für die substituentenfreien P^{3-} -Liganden (P1–P15) liegen vier Koordinationsformen vor: die P-Atome an der Clusterperipherie wirken als μ_6 -Liganden (P5, P6, P8 und P13), P1, P3, P4, P7, P9–P12 und P15 fungieren als μ_7 -Liganden. Ähnlich hohe Koordinationszahlen, wie sie in Cu_3P beobachtet werden, findet man nur für die vier P-Atome (P14, P14A, P2, P2A) im Clusterzentrum, die an neun bzw. an zehn Cu-Atome gebunden sind.

In **1** sind die Cu-P-Kontakte unterschiedlich lang: Zu den substituentenfreien P-Atomen betragen sie 216.5–255.6, zu den $\text{P(SiMe}_3)_2$ -Gruppen 221.1–227.4 und zu den PEt_3 -Gruppen 217.9–224.0 pm. Diese Werte sind deutlich kleiner als die der Cu-P-Bindungen in Cu_3P (236.7–257.5 pm), können jedoch mit denen Phosphan-substituierter Cu-Cluster verglichen werden. Geht man davon aus, daß P^{3-} - und $\text{P(SiMe}_3)_2$ -Liganden vorliegen, erhalten die Cu-Atome in **1** die formale Oxidationszahl +1 (d^{10} -Konfiguration). Zwischen diesen Cu-Atomen betragen die kürzesten Abstände 240.3–279.8 pm; die Vergleichswerte von Cu_3P sind mit 262.8–277.5 pm ähnlich. Ab-initio-Rechnungen an kleineren Cu-Komplexen^[8] zeigen, daß man bindende Cu-Cu-Wechselwirkungen ausschließen kann, wenn die Cu-Cu-Abstände in diesem Bereich liegen. Ursache für die relativ

[*] Prof. Dr. D. Fenske, Dipl.-Chem. W. Holstein
Institut für Anorganische Chemie der Universität
Engesserstraße, Geb. Nr. 30.45, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/661921

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 195) und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.