

### 43. Herstellung von 'Semialdehyd'-Derivaten von Asparaginsäure- und Glutaminsäure durch *Rosenmund*-Reduktion

von Guido Bold\*, Heinz Steiner, Luzia Moesch und Bernhard Walliser

Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(25.I.90)

---

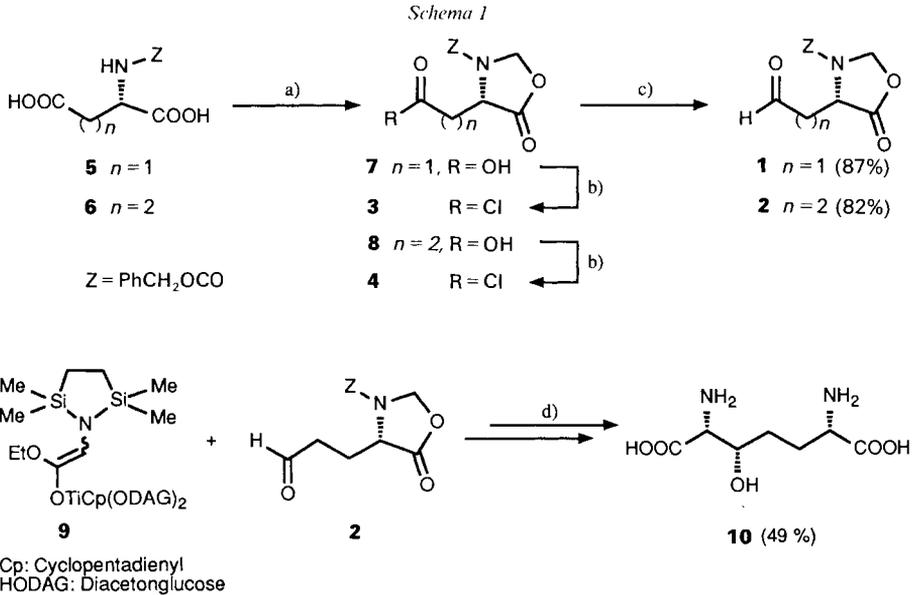
#### Preparation of 'Semialdehyde' Derivatives of Aspartic and Glutamic Acid via the *Rosenmund* Reduction

Suitably protected aspartic-acid ' $\beta$ -semialdehyde' and glutamic-acid ' $\gamma$ -aldehyde' derivatives can be obtained, in good yield by *Rosenmund* reduction of the corresponding acid chlorides. Benzyloxycarbonyl (Z) and (*tert*-butoxy)carbonyl (Boc) protecting groups are not affected under these reaction conditions. The sensitive aldehydes, which are obtained in higher purity than by hydride reductions, can directly be used for further transformations like aldol-type reactions.

---

'Semialdehyde' von Asparaginsäure- und Glutaminsäure-Derivaten stellen vielseitig verwendbare Synthesebausteine dar [1]. So wurden aus den *N*-benzyloxycarbonyl(Z)-geschützten Oxazolidinonen **1** und **2** (*Schema 1*) von Baldwin und Lee [2]  $\gamma$ -Lactame und von Lee und Miller [3] nicht proteinogene Aminosäuren synthetisiert. Hergestellt wurden diese Aldehyde durch Reduktion der entsprechenden Säure-chloride **3** [4] und **4** [5] mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  [6] oder  $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$  [7]. In unseren Händen ergaben Versuche, den Glutaminsäure-'Semialdehyd' **2** durch Reduktion mit  $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$  aus **4** herzustellen [3], ein Rohprodukt, das gemäss  $^1\text{H-NMR}$  nur sehr wenig Aldehyd enthielt. Die gleiche Beobachtung machten Baldwin und Lee [2] bei der Reduktion von **3** mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , aus der sie ein Rohprodukt erhielten, das nur zu ca. 40% aus Asparaginsäure-'Semialdehyd' **1** bestand. Die nicht kristallinen Aldehyde **1** und **2** lassen sich kaum reinigen. Sie zersetzen sich beim Chromatographieren an Kieselgel [2] und müssen somit direkt als Rohprodukte weiter umgesetzt werden. Es war deshalb wünschenswert, ein Verfahren zu finden, das die entsprechenden Aldehyde in höherer Reinheit liefert.

Unseres Wissens wurde die katalytische Hydrogenolyse der Säure-chloride **3** und **4** bisher nicht untersucht. Zwar hat die *Rosenmund*-Reduktion [8] den Ruf schlechter Reproduzierbarkeit; neuere Modifizierungen [9] machen diese Hydrierung jedoch zu einer zuverlässigeren Methode. Wie in *Schema 1* gezeigt wird, lassen sich die *N*-(Benzyloxycarbonyl)-aminosäuren **5** und **6** via die Säuren **7** und **8** nach Literaturvorschriften leicht in die Säurechloride **3** und **4** überführen, welche mit  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  als Katalysator in guten Ausbeuten zu den Aldehyden **1** und **2** hydriert werden. Bemerkenswerterweise wurde unter den gewählten Hydrierbedingungen in keinem Fall Abspaltung der hydrogenolytisch sehr labilen [10] Z-Schutzgruppe beobachtet. Gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fallen die Aldehyde in einer Reinheit von bis zu 90% an, so dass sie problemlos als Rohprodukte weiter umgesetzt werden können. So erhält man aus der Reaktion von **2** mit dem enantiomerenreinen chiralen Glycin-enolat **9** nach Hydrolyse die  $\beta$ -Hydroxydianinopimelinsäure **10** in 49% Gesamtausbeute [11].



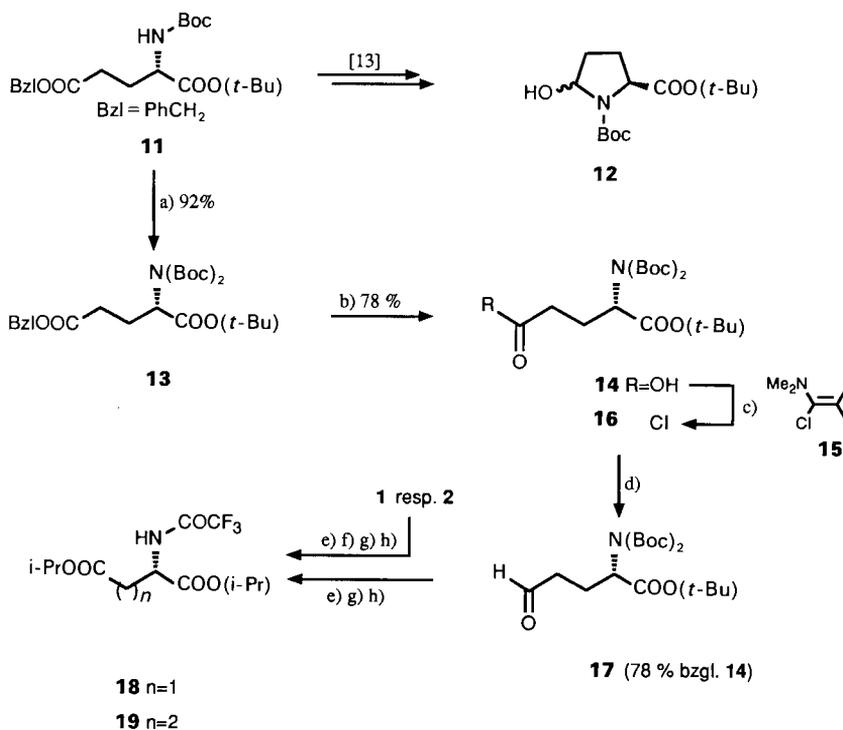
- a) Paraformaldehyd/TsOH/Toluol  $\uparrow\downarrow$  (Wasserabscheider) [2] [3].  
 b)  $\text{SOCl}_2$   $\uparrow\downarrow$ .  
 c)  $\text{H}_2/5\% \text{Pd}/\text{BaSO}_4/\text{Toluol}$   $\uparrow\downarrow$ .  
 d) 1. THF/ $\text{Et}_2\text{O}$ /-78° bis RT., 2. wässrige Aufarbeitung, 3. 5N HCl/2 h 100° [11].

Durch eine *modifizierte Rosenmund-Reduktion* [9] lassen sich auch (*tert*-Butyl-oxycarbamate von Säure-chloriden in Aldehyde überführen (*Schema 2*). Dabei wirkt das modifizierend eingesetzte 2,6-Lutidin [12] gleichzeitig als Base und verhindert eine Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppen durch Neutralisierung der während der Hydrierung gebildeten HCl. Da sich der vom Glutaminsäure-Derivat **11** hergeleitete 'Semialdehyd' zum Hydroxyprolin **12** cyclisiert [13], wird **11** zunächst durch eine zweite Boc-Gruppe geschützt [14] ( $\rightarrow$  **13**; *Schema 2*). Hydrogenolyse ergibt die Monosäure **14**, welche unter nicht sauren Bedingungen mit dem von Ghosez und Mitarbeitern [15] eingeführten Chloro-enamin **15** ins Säure-chlorid **16** übergeführt wird. Letzteres lässt sich direkt als Rohprodukt zum Aldehyd **17** umsetzen, der in guten Ausbeuten und hoher Reinheit anfällt.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit der Semialdehyde **1**, **2** und **17** wurden diese in die entsprechenden *N*-(Trifluoracetyl)-diisopropylester **18** und **19** übergeführt und durch GC an einer *Chirasil-L-Val*-Säule [16] analysiert: Sie weisen alle einen Enantiomerenüberschuss von  $> 97\%$  auf.

Wir danken Herrn *K. Auer* (Kilolabor) für die Herstellung des Säure-chlorids **4** und des Chloro-enamins **15**, Herrn *M. Probst* für die Durchführung der Hydrierexperimente und unseren Kollegen von der Analytik für Spektren und Elementaranalysen.

Schema 2



- a)  $(\text{Boc})_2\text{O}/\text{DMAP}/\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
 b)  $\text{H}_2/5\% \text{ Pd}/\text{C}/\text{EtOH}$ .  
 c) **15**/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  [15].  
 d)  $\text{H}_2/5\% \text{ Pd}/\text{C} / 2,6\text{-Lutidin}/\text{THF}$ .

- e)  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Aceton}/\text{H}_2\text{O}/0^\circ$ .  
 f)  $5\text{N HCl}_{\text{aq}} \uparrow \downarrow$ .  
 g)  $i\text{-PrOH}/\text{HCl} \uparrow \downarrow$ .  
 h)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{RT}$ .

### Experimenteller Teil

1. (*S*)-4-[2'-(Chloroformyl)ethyl]-5-oxooxazolidin-3-carbonsäure-benzylester (**4**). In 61,4 ml frisch destilliertem  $\text{SOCl}_2$  werden 24,73 g (84,3 mmol) 3-[3'-(Benzyloxycarbonyl)-5'-oxooxazolidin-4'-yl]propionsäure (**8**) [3] während 70 min unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige  $\text{SOCl}_2$  wird unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in  $\text{AcOEt}/\text{Hexan}$  30:70 unter Erwärmen gelöst und auf  $-40^\circ$  abgekühlt. Dabei kristallisieren 19,9 g (76%) **4** [3] aus.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,1–2,7 (m, 3 H), 3,07 (m, 1 H) (2 H–C(1'), 2 H–C(2')); 4,38 (t,  $J = 6,1$ , H–C(4)); 5,21 (m, 3 H); 5,54 (m, 1 H) (2 H–C(2),  $\text{PhCH}_2$ ); 7,39 (s, 5 arom. H).

2. (*S*)-4-(2'-Formylethyl)-5-oxooxazolidin-3-carbonsäure-benzylester (**2**). In einem 1,5-l-Sulfierkolben werden 51,4 g (0,165 mol) **4** und 25 g Katalysator (5%  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$ , Engelhard Code 4607) in 500 ml abs. Toluol zum Rückfluss erhitzt. Gleichzeitig leitet man einen kräftigen  $\text{H}_2$ -Strom durch die Lsg. Das mit dem überschüssigen  $\text{H}_2$  ausgetriebene  $\text{HCl}$ -Gas wird in  $\text{H}_2\text{O}$  absorbiert und fortlaufend titriert. Da sich die  $\text{HCl}$ -Entwicklung nach 6 h verlangsamt, werden weitere 25 g Katalysator zugesetzt. Nach weiteren 5 h kommt die  $\text{HCl}$ -Entwicklung bei 90% der erwarteten Menge zum Stillstand. Das Gemisch wird abgekühlt und der Katalysator abfiltriert. Man wäscht das Filtrat mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und schliesslich ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., extrahiert die wässr. Phasen mit 2 Portionen  $\text{Et}_2\text{O}$  und trocknet (wasserfreies  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) die vereinigten org. Phasen. Schonendes Eindampfen ergibt 37,5 g (82%) **2** als rotbraunes Öl.  $[\alpha]_D = 89$  ( $c = 1,4$ ,  $\text{MeCN}$ ). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2920w, 2825w, 1800s, 1720s, 1496w, 1450m, 1412s, 1357m, 1168m, 1130m, 1050m.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,1–2,7 (m, 2 H–C(1'), 2 H–C(2')); 4,37 (t,  $J = 6,1$ , H–C(4)); 5,07–5,27 (m, 3 H), 5,45–5,60 (m, 1 H) (2 H–C(2),  $\text{PhCH}_2$ ); 7,29–7,46 (m, 5 arom. H);

9,70 (s, 0,8 H, CHO).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 23,4, 38,8 (C(1'), C(2')); 53,8 (C(4)); 68,1 ( $\text{PhCH}_2$ ); 77,7 (C(2)); 128,2, 128,6, 135,0 (arom. C); 152,8 ( $\text{PhCH}_2\text{OCO}$ ); 171,4 (C(5)); 199,6 (CHO). MS: u.a. 277 (1,  $M^+$ ), 249 (2), 142 (18), 92 (11), 91 (100), 65 (15), 41 (13), 39 (12).

*Bestimmung der optischen Reinheit.* Eine Lsg. von 0,38 g (1,38 mmol) **2** in 10 ml Aceton wird bei 0° mit 1,7 ml Chromat.-Lsg. (3,25M  $\text{CrO}_3$ , 5,29M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) versetzt. Nach 2 h gibt man 1 ml *i*-PrOH zu, verteilt das Gemisch zwischen 3  $\times$  25 ml AcOEt, 2  $\times$  35 ml 1N  $\text{KHSO}_4$ -Lsg., 35 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 35 ml ges. NaCl-Lsg., trocknet die org. Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft sie ein; 0,50 g Rückstand. Eine Probe von 60 mg wird mit 1 ml 5N HCl während 1 h auf 105° erhitzt und wiederum eingedampft: 26 mg Rückstand. Im abgeschlossenen Glühröhr erhitzt man 5 mg davon mit 0,5 ml 1,26N HCl in *i*-PrOH (hergestellt aus  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$  und *i*-PrOH) während 2 h auf 110°, bläst das Lsgm. im  $\text{N}_2$ -Strom ab, gibt 0,3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und 0,2 ml  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  zu, lässt 2 h bei RT. stehen und dampft erneut durch Durchblasen von  $\text{N}_2$  ein. Der Rückstand wird in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und durch GC analysiert (*Chirasil-L-Val* [16]; 90–180°, 2°/min): 99,45% (*S*)-Enantiomer ( $t_R$  32,6 min), 0,55% (*R*)-Enantiomer ( $t_R$  31,2 min); ee = 98,9%.

3. (*S*)-4-[*(Chloroformyl)methyl*]-5-oxooxazolidin-3-carbonsäure-benzylester (**3**). In 28 ml frisch destilliertem  $\text{SOCl}_2$  werden 21,5 g (77 mmol) 2-[3'-*(Benzylloxycarbonyl)*-5'-oxooxazolidin-4'-yl]essigsäure (**7**) [2] während 3 h unter Rückfluss gekocht. Das überschüssige  $\text{SOCl}_2$  wird unter Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Den öligen Rückstand rührt man unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in 120 ml Hexan während 30 min bei 60°, kühlt ab, dekantiert die Hexan-Phase und trocknet das Öl. HV.: 18,1 g (79%).  $^1\text{H-NMR}$  [2] (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,47–4,00 (*m*,  $\text{CH}_2\text{COCl}$ ); 4,28–4,38 (*m*, H–C(4)); 5,07–5,27 (*m*,  $\text{PhCH}_2$ ); 5,29–5,60 (*m*, 2 H–C(2)); 7,30–7,47 (*m*, 5 arom. H).

4. (*S*)-4-(*Formylmethyl*)-5-oxooxazolidin-3-carbonsäure-benzylester (**1**). In zur Hydrierung von **4** analoger Weise werden 18,1 g (60,8 mmol) **3** mit 8 g Katalysator (5% Pd/ $\text{BaSO}_4$ , Engelhard Code 4607) in 180 ml siedendem abs. Toluol hydriert. Nach 5 h kommt die HCl-Entwicklung bei 89% der erwarteten Menge zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man extrahiert die wässr. Phasen mit 2  $\times$  AcOEt, trocknet die vereinigten org. Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft sie schonend ein; 13,9 g (87%) **1** als Öl.  $[\alpha]_D = 107$  ( $c = 1,3$ , MeCN). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2970w, 2920w, 1800s, 1720s, 1498w, 1450m, 1418s, 1405s, 1382w, 1358s, 1322w, 1309m, 1170m, 1134m, 1060m, 1035m, 1028m, 698m.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2,9–3,6 (*m*,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 4,28 (*t*,  $J = 3,7$ , H–C(4)); 5,0–5,6 (*m*, 2 H–C(2),  $\text{PhCH}_2$ ); 7,32 (*s*, 5 arom. H); 9,54 (*s*, 0,8 H, CHO).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 43,4 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ); 49,8 C(4); 67,8 ( $\text{PhCH}_2$ ); 78,2 (C(2)); 128,1, 128,5, 128,6, 135,4 (arom. C); 152,6 ( $\text{PhCH}_2\text{OCO}$ ); 171,9 (C(5)); 198,9 (CHO). MS (FD): 263 ( $M^+$ ). Optische Reinheit (Probe wie für **2** beschrieben derivatisiert): 98,95% (*S*)-Enantiomer ( $t_R$  24,8 min), 1,05% (*R*)-Enantiomer ( $t_R$  24,2 min); ee = 97,9%.

5. (*S*)-2-[*Bis*(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]glutarsäure-5-benzyl-1-(*tert*-butyl)ester (**13**). Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wird eine Lsg. von 153 g (0,389 mol) *N*-*Boc*-L-glutaminsäure-5-benzyl-1-(*tert*-butyl)ester (**11**) [13], 169,8 g (0,778 mol) *Di*(*tert*-butyl)-dicarbonat, 4,3 g (35 mmol) Dimethylamino-pyridin, 500 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  und 300 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  60 h bei RT. gerührt. Da das Gemisch gemäß DC (Kieselgel, 15% AcOEt in Hexan) noch viel **11** enthält, setzt man nochmals 150 g (0,69 mol) *Di*(*tert*-butyl)-dicarbonat und 4,3 g (35 mmol) Dimethylamino-pyridin zu und erhitzt während 6 h auf 40°. Das Gemisch wird eingedampft, der Rückstand in  $\text{Et}_2\text{O}$  aufgenommen und mit 2 Portionen 1N  $\text{KHSO}_4$ -Lsg., 2 Portionen  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Man extrahiert die wässr. Phasen mit 2 Portionen  $\text{Et}_2\text{O}$ , trocknet die vereinigten  $\text{Et}_2\text{O}$ -Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft sie ein. Das Rohprodukt (342 g) wird mit 8% AcOEt in Hexan durch Kieselgel filtriert (ergibt 266 g Öl) und am Kugelrohrfen bei RT./0,01 mbar mehrere Stunden bis zur Gewichtskonstanz getrocknet: 177 g (92%) reines ( $^1\text{H-NMR}$ ) **13**. Für die Bestimmung der anal. Daten werden 10,3 g davon an Kieselgel (8% AcOEt in Hexan) chromatographiert: 8,38 g (75%).  $[\alpha]_D = -23$  ( $c = 1,3$ , EtOH). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 3000m, 2975s, 2930m, 1783m, 1735s, 1695m, 1477m, 1453m, 1390s, 1380s, 1370s.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,44 (*s*, *t*-Bu); 1,49 (*s*, 2 *t*-Bu); 2,0–2,3 (*m*, 1 H), 2,3–2,6 (*m*, 3 H) (2 H–C(3), 2 H–C(4)); 4,80 (*dd*,  $J = 9,6$ , 4,7 H–C(2)); 5,11 (*s*,  $\text{PhCH}_2$ ); 7,26–7,42 (*m*, 5 arom. H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 24,6 (C(3)); 27,96 ( $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 28,01 (2  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ); 31,1 (C(4)); 58,2 (C(2)); 66,3 ( $\text{PhCH}_2$ ); 81,4 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ); 83,0 (2  $\text{Me}_3\text{C}$ ); 128,21, 128,23, 128,6, 136,0 (arom. C); 152,4 (NCO); 169,3 (C(1)); 172,7 (C(5)). MS: u.a. 392 (4,  $[\text{M} - \text{CO}_2(\text{t-Bu})]^+$ ), 236 (14), 192 (45), 91 (75), 57 (100), 41 (19). Anal. ber.: C 63,27, H 7,96, N 2,84; gef.: C 63,19, H 7,68, N 3,12.

6. (*S*)-2-[*Bis*(*tert*-butyloxycarbonyl)amino]glutarsäure-1-(*tert*-butyl)ester (**14**). In einem Gemisch von 1,6 l EtOH und 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  werden 163,5 g (0,331 mol) **13** unter Zusatz von 8 g Katalysator (5% Pd/C, Engelhard Code 4522) bei 15–20° unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 110% der berechneten Menge an  $\text{H}_2$  kommt die Hydrierung nach 3 h zum Stillstand. Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats ergibt 124,7 g eines Öls, das mit AcOEt/Hexan 1:1 an Kieselgel filtriert wird (117,3 g). Beim Stehenlassen kristallisiert das Öl langsam: 104 g (78%) kristallines **14**. Schmp 73–75°.  $[\alpha]_D = -23$  ( $c = 1,1$ , EtOH). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2975m, 2930w,

1785 $m$ , 1733 $s$ , 1717 (sh), 1478 $w$ , 1455 $w$ , 1393 $m$ , 1382 $m$ , 1371 $s$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,45 ( $s$ ,  $t\text{-Bu}$ ); 1,50 ( $s$ , 2  $t\text{-Bu}$ ); 2,02–2,29 ( $m$ , 1 H); 2,32–2,55 ( $m$ , 3 H) (2 H–C(3), 2 H–C(4)); 4,72–4,86 ( $m$ , H–C(2)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 24,3 (C(3)); 28,0 (3  $\text{C}(\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 30,8 (C(4)); 58,2 (C(2)); 81,5 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ); 83,1 (2  $\text{Me}_3\text{C}$ ); 152,4 (NCO); 169,3 (C(1)); 178,9 (C(5)). MS: u.a. 359 (0,3,  $[\text{M} - \text{CO}_2]^+$ ), 330 (2,  $[\text{M} - \text{O}(t\text{-Bu})]^+$ ), 302 (4,  $[\text{M} - \text{CO}_2(t\text{-Bu})]^+$ ), 174 (12), 146 (22), 130 (29), 102 (23), 84 (20), 57 (100), 41 (22). Anal. ber.: C 56,56, H 8,25, N 3,47; gef.: C 56,71, H 8,29, N 3,63.

7. (*S*)-2-[Bis(tert-butyloxycarbonyl)amino]-4-(chloroformyl)buttersäure-(tert-butyl)ester (16). Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wird eine Lsg. von 2,00 g (4,96 mmol) **14** in 39 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $0^\circ$  mit 0,79 g (5,9 mmol, 0,84 ml) 1-Chloro-*N,N,N*-trimethylprop-1-enylamin (**15**) [15] versetzt, auf RT. aufgewärmt und 20 h gerührt. Man dampft das Lsgm. ab, trocknet während 3 h im Kugelrohrföfen (0,01 mbar,  $40^\circ$ ) und erhält 2,18 g **16**, das laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch 3,8% *N,N*-Dimethylisobutyramid enthält.  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,46 ( $s$ ,  $t\text{-Bu}$ ); 1,54 ( $s$ , 2  $t\text{-Bu}$ ); 2,1–2,3, 2,4–2,6 (2  $m$ , 2 H–C(3)); 2,95–3,15 ( $m$ , 2 H–C(4)); 4,76 ( $dd$ ,  $J = 9,6, 5,4$ , H–C(2)).

8. (*S*)-2-[Bis(tert-butyloxycarbonyl)amino]-4-formylbuttersäure-(tert-butyl)ester (17). Eine Lsg. von 2,17 g **16** in 40 ml abs. THF wird in Gegenwart von 0,5 g Katalysator (5% Pd/C, Engelhard Code 4522) und 0,61 g (5,69 mmol) 2,6-Lutidin unter Normaldruck bei  $10\text{--}15^\circ$  hydriert. Nach 2 h kommt die Hydrierung bei einem  $\text{H}_2$ -Verbrauch von 106% der erwarteten Menge zum Stillstand. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat mit AcOEt verdünnt und mit  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1M  $\text{CuSO}_4$ -Lsg., 3 Portionen ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Man extrahiert die wässr. Phasen mit 2 Portionen AcOEt, trocknet die vereinigten org. Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft sie schonend ein: 1,56 g (78%) **17** als farbloses Öl.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,3$  ( $c = 1,2$ , MeCN). IR ( $\text{CHCl}_3$ ): u.a. 2970 $m$ , 2920 $w$ , 1782 $m$ , 1728 $s$ , 1691 $m$ , 1473 $w$ , 1450 $w$ , 1390 $m$ , 1380 $m$ , 1368 $s$ , 1145 $s$ , 1123 $s$ , 845 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,44 ( $s$ ,  $t\text{-Bu}$ ); 1,50 ( $s$ , 2  $t\text{-Bu}$ ); 2,05–2,29 ( $m$ , 1 H), 2,35–2,69 ( $m$ , 3 H) (2 H–C(3), 2 H–C(4)); 4,74 ( $dd$ ,  $J = 9,4, 5,0$ , H–C(2)); 9,78 ( $s$ , 0,9 H, CHO).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 22,0 (C(3)); 27,95 ( $\text{C}(\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 28,02 (2  $\text{C}(\text{H}_3)_3\text{C}$ ); 40,7 (C(4)); 58,2 (C(2)); 81,5 ( $\text{Me}_3\text{C}$ ); 83,1 (2  $\text{Me}_3\text{C}$ ); 152,4 (NCO); 169,2 (C(1)); 201,2 (CHO). MS (FD): 387 ( $M^+$ ).

Bestimmung der optischen Reinheit. Eine Lsg. von 0,44 g (1,14 mmol) **17** in 10 ml Aceton versetzt man bei  $0^\circ$  mit 1,4 ml Chromat.-Lsg. (3,25M  $\text{CrO}_3$ , 5,29M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ) und rührt 1,5 h nach. Man gibt 1 ml *i*-PrOH zu und verteilt das Gemisch schliesslich zwischen 3 Portionen AcOEt und 1N  $\text{KHSO}_4$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., trocknet die org. Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dampft sie ein: 0,33 g farbloses Öl. Ca. 5–10 mg davon werden mit 0,3 ml 1.26M HCl in *i*-PrOH (hergestellt aus  $\text{Me}_2\text{SiCl}_2$  und *i*-PrOH) während 2 h auf  $100^\circ$  erhitzt, wie für 2 beschrieben mit  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  ins Trifluoroacetat überführt und durch GC analysiert: 99,1% (*S*)-Enantiomer ( $t_{\text{R}}$  34,1 min), 0,9% (*R*)-Enantiomer ( $t_{\text{R}}$  32,7 min); ee = 98,2%.

9. (2*R*,3*S*,6*S*)-2,6-Diamino-3-hydroxyheptandisäure (10). Zu einer Lsg. von 11,25 ml (66,9 mmol) *N*-Cyclohexyl-*N*-isopropylamin in 300 ml wasserfreiem THF werden bei  $-20^\circ$  37,5 ml (60 mmol) 1,6M BuLi in Hexan gegeben (Ar). Nach 20 min wird auf  $-78^\circ$  gekühlt, eine Lsg. von 14,7 g (60 mmol) (2,2,5,5-Tetramethyl-1-aza-2,5-disilacyclopent-1-yl)essigsäure-ethylester [17] in 200 ml THF zugetropft und 1 h bei  $-78^\circ$  gerührt. Zur gelben Enolat-Lsg. gibt man anschliessend 672 ml (67,2 mmol) einer 0,1M Lsg. von Chloro(cyclopentadienyl)bis(1,2:5,6-di-*O*-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucopyranos-3-*O*-yl)titanat in  $\text{Et}_2\text{O}$  [18] zu und rührt 24 h bei  $-78^\circ$ . Mittels Stahlkanüle wird die rote Lsg. durch Ar-Überdruck in eine auf  $-78^\circ$  gekühlte Lsg. von 18,6 g (67,2 mmol) **2** in 80 ml wasserfreiem THF transferiert. Nach 12 h bei  $-78^\circ$  lässt man langsam auf RT. aufwärmen, rührt 2 h und hydrolysiert mit 750 ml Puffer-Lsg. (0,41M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 0,28M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Verteilen des Reaktionsgemischs zwischen  $3 \times 250$  ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und  $3 \times 250$  ml ca. 10% und schliesslich 250 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lsg., Trocknen der vereinigten org. Phasen (anh.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und schonendes Eindampfen ergibt 69,1 g eines Öls. Eine Chromatographie an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$  4:1  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOH}$  17:2:1) liefert 17,6 g eines Gemisches aus dem erwarteten Aldolprodukt und desilyliertem Material. Dieses Gemisch wird in 500 ml 5N HCl 2 h auf  $100^\circ$  erhitzt. Extraktion mit  $2 \times 300$  ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und Waschen mit 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  ergibt aus den wässr. Phasen 11,0 g eines braunen Festkörpers. Dieser wird auf eine saure Ionenauschersäule (Dowex 50 *W*) aufgetragen, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und mit 1% wässr.  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lsg. eluiert ( $\rightarrow$  6,98 g). Das braune Material wird in 70 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und mit 3,5 g Aktivkohle entfärbt. Lösen des Eindampfrückstandes in wenig  $\text{H}_2\text{O}$ , Übersichten mit EtOH und Stehenlassen führt zu 6,38 g (49%) kristallinem **10**, das gemäss Elementaranalyse 5%  $\text{H}_2\text{O}$  enthält. Schmp.  $230\text{--}232^\circ$  (Zers.). IR (KBr): u.a. 3600–2400 $s$  (br.), 1635 $s$ , 1600 $s$ , 1490 $s$ , 1409 $s$ , 1346 $s$ , 1317 $m$ , 1301 $m$ , 1271 $w$ , 1054 $m$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 1,30–1,46 ( $m$ , 1 H), 1,51–1,65 ( $m$ , 1 H), 1,66–1,95 ( $m$ , 2 H) (2 H–C(4), 2 H–C(5)); 3,44 ( $d$ ,  $J = 5$ , H–C(2)); 3,58 ( $t$ ,  $J = 6$ , H–C(6)); 3,85 ( $m$ , H–C(3)).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 27,9, 30,1 (C(4), C(5)); 55,2, 60,1, 69,9 (C(2), C(3), C(6)); 173,2, 175,0 (C(1), C(7)). Anal. für **10** mit 5.19%  $\text{H}_2\text{O}$  ber.: C 38,66, H 7,11, N 12,88; gef.: C 38,94, 7,07, 12,94,  $\text{H}_2\text{O}$  5,19.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) J. E. Baldwin, A. Flinn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3605 und darin zit. Lit.; b) B. W. Bycroft, S. R. Chhabra, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 423; c) J. E. Baldwin, R. T. Freeman, Ch. Lowe, Ch. J. Schofield, E. Lee, *Tetrahedron* **1989**, 45, 4537; d) D. Wernic, J. DiMaio, J. Adams, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4224; e) J. Faust, K. Schreiber, *Z. Chem.* **1989**, 29, 20; f) R. M. Valerio, P. F. Alewood, R. B. Johns, *Synthesis* **1988**, 786; g) D. M. Walker, J. F. McDonald, E. W. Logusch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1710; h) K. Ramsamy, R. K. Olsen, T. Emery, *Synthesis* **1982**, 42; i) S. Fushiya, S. Nakatsuyama, Y. Sato, S. Nozoe, *Heterocycles* **1981**, 15, 819.
- [2] J. E. Baldwin, E. Lee, *Tetrahedron* **1986**, 42, 6551.
- [3] B. H. Lee, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 927.
- [4] F. G. Salituro, I. A. McDonald, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6138.
- [5] a) W. Bloemhoff, K. E. T. Kerling, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1975**, 94, 182; b) T. L. Ho, B. Gopalan, J. J. Nestor, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2405.
- [6] H. G. Kuivila, E. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 571.
- [7] H. C. Brown, B. C. S. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5377.
- [8] a) K. W. Rosenmund, *Chem. Ber.* **1918**, 51, 585; b) E. Mosettig, R. Mozingo, *Org. React.* **1948**, 4, 362.
- [9] W. F. Maier, S. J. Chettle, R. S. Rai, G. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2608 und darin zitierte Literaturstellen.
- [10] a) P. N. Rylander, in 'Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses', Academic Press, New York–San Francisco–London, 1979, S. 275; b) M. Freifelder, in 'Practical Catalytic Hydrogenation', Wiley & Sons, New York–London–Sydney–Toronto, 1971, S. 414.
- [11] G. Bold, R. O. Duthaler, M. Riediker, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 491.
- [12] A. W. Burgstahler, L. O. Weigel, C. G. Shaefer, *Synthesis* **1976**, 767.
- [13] R. K. Olsen, K. Ramasamy, T. Emery, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3527.
- [14] K. Gunnarsson, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 411.
- [15] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180.
- [16] a) H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 396; b) E. Bayer, *Z. Naturforsch., B* **1983**, 38, 1281.
- [17] S. Djuric, J. Venit, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1787.
- [18] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 488.