

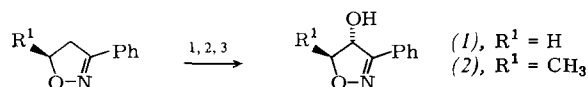
- [7] Auf eine prinzipiell ähnliche Reaktionslenkung bei Disaccharid-Synthesen sei hingewiesen: R. R. Schmidt, M. Reichrath, *Angew. Chem.* 91, 497 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18, 466 (1979).
- [8] Vgl. Empirische Substituentenparameter: H. Förster, F. Vögtle, *Angew. Chem.* 89, 443 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 429 (1977); R. Knorr, *Chem. Ber.* 113, 2441 (1980), zit. Lit.
- [9] Diese Additivität gilt auch bei a) 5-CH₃ vs. 5-C₆H₅: V. Jäger, R. Abt, unveröffentlicht und b) 5-Alkyl vs. *trans*-4-OH: W. Schwab, Dissertation; Universität Gießen 1981; siehe auch [5].
- [10] In Analogie zu Keton-Reduktionen; Übersicht: J. R. Boone, E. C. Ashby, *Top. Stereochem.* 11, 53 (1979).
- [11] Zur Steuerung von LiAlH₄-Reduktionen durch koordinierende O-Substituenten siehe z. B. folgende Übersichten: J. D. Morrison, H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Am. Chem. Soc., Washington D.C. 1976, S. 100ff.; P. A. Bartlett, *Tetrahedron* 36, 2 (1980); daneben auch M. W. Lunn, J. MacMillan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 2317; S. Yamaguchi, K. Kabuto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 3033 (1977); J. J. Cawley, D. V. Petrocine, *J. Org. Chem.* 41, 2608 (1976).

4-Hydroxylierung von Isoxazolinen; Synthese von *rac*-Phytosphingosin (*ribo*-2-Amino-1,3,4-octadecantriol)^[**]

Von Wilfried Schwab und Volker Jäger^[*]

Professor Siegfried Hünig zum 60. Geburtstag gewidmet

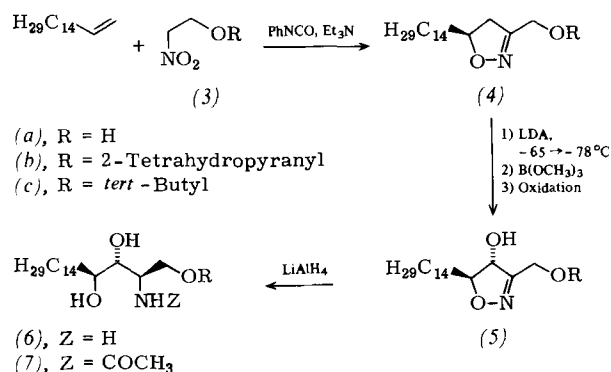
4-Hydroxyisoxazoline sind potentielle Vorläufer vieler natürlicher Aminopolyole und Aminozucker^[1]. Sie sind jedoch nicht durch Nitriloxid-Cycloaddition an Enolether oder -ester erhältlich, da hierbei 5-Alkoxy- bzw. 5-Acyloxyisoxazoline entstehen^[2]. Einen Zugang zu *trans*-4-Hydroxyisoxazolin-4-anionen^[3] mit Borsäureestern, gefolgt von oxidativer Aufarbeitung^[4]. Letztere ist der kritische Schritt dieser Reaktion: Obwohl die Anion-Bildung nahezu quantitativ verläuft^[3], war trotzdem kein vollständiger Umsatz zu beobachten; dies führten wir auf die konkurrierende Protolyse eines intermediären Boronsäureesters zurück. Die besten Ergebnisse wurden dann mit konzentrierten Oxidationsmitteln (Wasserstoffperoxid oder *tert*-Butylhydroperoxid) bei Amin- oder Ammoniak-Zusatz erzielt. (1) und (2) wurden so in Ausbeuten von 67% (Fp=96 °C) bzw. 78% (Fp=102–105 °C) isoliert^[5]. Bei (2) war laut ¹³C-NMR-Spektrum des Rohproduktes nur das *trans*-Isomer entstanden (>90:10).



- 1) Lithiumdiisopropylamid (LDA), Tetrahydrofuran (THF)/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA), -78 °C.
2) B(*o*-i-C₃H₇)₃ für (1), B(OCH₃)₃ für (2), -78 °C.
3) H₂O₂, NEt₃ für (1), NH₃ für (2), -78 °C → RT.

Für die Synthese von C₁₈-Phytosphingosin (6a), der für pflanzliche Sphingolipide typischen langkettigen Base^[6], dienten 1-Hexadecen sowie 2-Nitroethanol (3a) als Bausteine. (3a) wurde für die Cycloaddition nach der Mukaiyama-Methode^[2a] als 2-Tetrahydropyranylether (3b) verwendet^[1].

Die ähnlich wie bei den Modellverbindungen durchgeführte Metallierung/Hydroxylierung des Cycloaddukts (4b) lieferte nach langwierigem fraktionierendem Kristallisieren oder nach Kristallisation und chromatographischer Reinigung der Mutterlauge bis zu 55.5% (5b). Auch hier verlief die Hydroxylierung hochstereoselektiv: In den ¹³C-NMR-Spektren von (5b) und von dessen Hydrolyseprodukt (5a) (mit CH₃OH/HCl; 98%, Fp=74–78 °C) sind die zu erwartenden Signale des *cis*-Isoxazolins^[7] nicht sichtbar. LiAlH₄-Reduktion^[1] von (5b), gefolgt von THP-Abspaltung mit HCl/CH₃OH, ergab das Hydrochlorid von (6a), dessen Breitband-entkoppeltes ¹³C-NMR-Spektrum wiederum keinen Hinweis auf das Vorliegen weiterer Diastereomere oder anderer Verunreinigungen gab. Dies steht in Übereinstimmung mit dem stereochemischen Verlauf der Reduktion der Modellverbindung (1)^[1]. *rac*-Phytosphingosin (6a), nach Elementaranalyse und ¹³C-NMR-Spektrum einheitlich, wurde daraus mit basischem Ionenaustauscher freigesetzt (Ausb. ca. 33%, bezogen auf Nitroethanol). Das synthetische (6a) wurde in das *N*-Acetyl-Derivat (7) umgewandelt; ein ¹³C-NMR-spektroskopischer Vergleich mit authentischem D-(7)^[8] bestätigte die relative Konfiguration des synthetischen Produktes ebenso wie ein gaschromatographischer Vergleich^[9] der silylierten Derivate.



In einer Variante dieser Route wurde (6a) vom *tert*-Butylether (3c) ausgehend in ähnlicher Gesamtausbeute (29%) erhalten. Das 4-Hydroxyisoxazolin (5c) wurde durch Kristallisation *ohne* nachfolgende Chromatographie in 46 bzw. 51% Ausb. (oxidative Aufarbeitung mit *tert*-Butylhydroperoxid/Triethylamin oder 85proz. Wasserstoffperoxid/konz. Ammoniakwasser) isoliert.

Ein Vergleich mit früheren Synthesen von Phytosphingosin (7–9 Stufen, Gesamtausb. 2–6%^[6b,d]) zeigt die Effizienz der Isoxazolin-Route für den gezielten Aufbau derartiger Aminopolyole. Stereokontrollierte Synthesen wichtiger Aminozucker auch anderer Konfiguration sind Gegenstand weiterer, bei Schlüsselschritten bereits erfolgreicher Untersuchungen^[10].

Arbeitsvorschrift

(6a)^[5] *Cycloaddition*: Gemäß ^[1] werden 14.4 cm³ (50 mmol) Hexadecen und 50 mmol (3b) (Rohprodukt der Reaktion von (3a) mit 2 Äquivalenten Dihydropyran/50 mg *p*-Toluolsulfonsäure) umgesetzt; Ausbeute 13.46 g (70.5%) (4b) in Fraktionen mit Fp=28–30 bis 34–36.5 °C (Diastereomeren-gemische). Analog wurde (4c) als farblose Flüssigkeit in 74.1% Ausbeute (20 mmol-Ansatz) aus (3c) (Rohprodukt aus (3a) mit 2-Methylpropen/konz. H₂SO₄ in CH₂Cl₂) erhalten. – *Hydroxylierung*: 381 mg (1 mmol) (4b) in 2 cm³ THF wurden bei –65 °C zu einer Lösung von 1.5 mmol LDA in 15 cm³ THF/0.7 cm³ (4.0 mmol) HMPA gespritzt, nach 30 min auf –78 °C gekühlt und 2 h später mit 0.23 cm³ (2 mmol) B(OMe)₃ versetzt. Nach 2.5 h wurden 0.83 cm³ (6 mmol)

[*] Prof. Dr. V. Jäger^[*], Dr. W. Schwab
Institut für Organische Chemie der Universität Gießen

[*] Korrespondenzautor; Neue Adresse:
Institut für Organische Chemie der Universität
Am Hubland, D-8700 Würzburg.

[**] Synthesen mit Isoxazolin, 10. Mitteilung. Teilweise vorgetragen in Würzburg (3. 7. 1979) und Berlin (GDCh-Hauptversammlung, 14. 9. 1979); Teil der Dissertation von W. S., Gießen 1981. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt. – 9. Mitteilung: [1].

Et₃N/1 cm³ *tert*-Butylhydroperoxid (10 mmol; 80proz. mit Di-*tert*-butylperoxid) zugegeben und nach Aufwärmenlassen 60 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzte nun sukzessive mit 5 cm³ H₂O, nach 30 min mit 5 cm³ konz. NH₄Cl-Lösung, nach 15 min mit 1 g NaHSO₃ und extrahierte nach weiteren 15 min viermal mit Ether. Nach Waschen (1 N NaOH, halbkonz. NH₄Cl-, dreimal halbkonz. NaCl-Lösung), Trocknen (Na₂SO₄), Einengen und Kristallisation aus Cyclohexan/Pentan wurden 138 mg (5b) vom Fp=68–73 °C erhalten, weitere 79 mg (5b) vom Fp=47–50 °C (Hauptteil; Rest bis 69 °C) nach Chromatographie (SiO₂-Fertigsäule, Merck, Elutionsmittel CH₂Cl₂/Et₂O 4:1) und Kristallisation wie oben; Gesamtausbe. 55.5%. – (5c): Aus 3 mmol (4c) analog, jedoch Oxidation mit 0.9 cm³ (ca. 12 mmol) konz. Ammoniakwasser/0.78 cm³ 85proz. H₂O₂; wiederholte Kristallisation aus Cyclohexan lieferte jeweils analysenreine Fraktionen von 375 mg (Fp=63–64 °C), 103 mg (Fp=60–65 °C) und 85 mg (Fp=60–63 °C; laut ¹³C-NMR mit einer Spur Edukt); Gesamtausbe. 50.8%. – Reduktion: a) (5b) wurde wie in [1] beschrieben reduziert; THP wurde mit CH₃OH/HCl in 1.5 h bei 60 °C abgespalten. Aus 360 mg (5b) wurden 89.5% analysenreines (6a)·HCl vom Fp (Zers.) ≥ 200 °C (nach ¹³C-NMR einheitlich) erhalten, aus dem mit Lewasorb A 50 (OH-Form) die Base (6a) freigesetzt wurde (95%); „Schmelzbereich“ 68–76 °C (amorph nach Debye-Scherrer-Aufnahme). Nach Umkristallisieren aus CH₃CN/Ether erhielt man ein Produkt vom Fp=138–144 °C (mit Sintern ab ca. 85 °C; Lit. Fp=149–151 °C^[6d]). Zur Identifizierung wurden 265 mg (6a)·HCl mit Acetanhydrid/3 N NaOH behandelt; Ausbeute nach Umkristallisieren aus Aceton 250 mg (93%) (7) als farbloses, analysenreines Produkt mit Fp=118–123 °C (Sintern bei 96–98 °C, Lit. Fp=110–111 °C für D,L-(7)^[6d]; Fp=113–123 °C von natürlichem D-(7)^[18]). ¹³C-NMR (CDCl₃/CH₃OH ca. 4:1; Werte für D-(7) in Klammern^[8]): δ=33.4 [C-5 (33.3)], 52.5 [C-2 (52.3)], 61.3 [C-1 (61.3)], 72.8 [C-4 (72.7)], 75.9 [C-3 (75.9)] als wichtigste Signale. – b) Reduktion von (5c): aus 323 mg (5c) wurden 308 mg (95%) farbloses, kristallines (6c) erhalten, Fp=80–83.5 °C. Nach Abspaltung der *tert*-Butylgruppe aus 115 mg (6c) mit 0.4 cm³ BF₃·OEt₂ in 4 cm³ CH₂Cl₂ bei Raumtemperatur wurde mit 2 cm³ CH₃OH, dann mit 3 cm³ konz. Ammoniakwasser jeweils 15 min gerührt, mit 10 cm³ halbkonz. NH₄Cl-Lösung versetzt und dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Waschen (H₂O, dann zweimal mit halbkonz. NaCl-Lösung), Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurden 77 mg (81%) (6a) wie oben erhalten.

Eingegangen am 7. November 1980 [Z 766b]

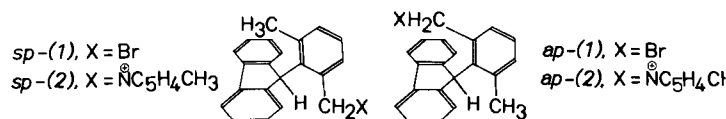
- [1] V. Jäger, W. Schwab, V. Buß, Angew. Chem. 93, 576 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20, Nr. 6/7 (1981).
 [2] a) C. Grundmann, P. Grünanger: The Nitrile Oxides, Springer, Berlin 1971, S. 96 ff.; b) K. Bast, M. Christl, R. Huisgen, W. Mack, R. Sustmann, Chem. Ber. 106, 3258 (1973), zit. Lit.; c) vgl. Furan-Cycloadditionen: P. Caramella, G. Cellerino, A. Corsico Coda, A. Gamba Invernizzi, P. Grünanger, K. N. Houk, F. Marinone Albini, J. Org. Chem. 41, 3349 (1976).
 [3] V. Jäger, H. Grund, Angew. Chem. 88, 27 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 50 (1976); V. Jäger, W. Schwab, Tetrahedron Lett. 1978, 3129; siehe auch H. Grund, V. Jäger, Liebigs Ann. Chem. 1980, 80; J. Chem. Res. (S), 1979, 54; (M), 1979, 649.
 [4] a) Hydroxylierung von Aryl- oder Allyl-Anionen siehe R. B. Woodward, T. R. Hoye, J. Am. Chem. Soc. 99, 8007 (1977) sowie M. Schlosser, G. Rauchsvalbe, ibid. 100, 3258, 6544 (1978) und zit. Lit.; b) oxidative Aufarbeitung vgl. R. Köster, Y. Morita, Angew. Chem. 78, 589 (1966); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 5, 580 (1966); G. W. Kabalka, H. C. Hedgecock, Jr., J. Org. Chem. 40, 1776 (1975); c) Literaturübersicht Enolat- und ähnliche-Hydroxylierungen: E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, ibid. 43, 188 (1978); d) zu vermeidende Nebenreaktionen sind unter anderem die zum Teil bereits bei –80 °C stattfindende Ringöffnung zu Enoximaten [3] sowie die Oxidation zu Isoxazol [2a].
 [5] Die beschriebenen Verbindungen sind durch korrekte Elementaranalysen sowie IR-, ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren charakterisiert. Isomerenreinheit und Konfigurationen wurden ¹³C-NMR-spektroskopisch ermittelt.

- [6] a) Übersichten: W. Stoffel, Chem. Phys. Lipids 11, 318 (1973); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2. Aufl., Bd. I, Tl. E, Elsevier, Amsterdam 1976, S. 394 ff.; b) Synthesen von D-(6a) aus Zuckern: R. Gigg, C. D. Warren, J. Cunningham, Tetrahedron Lett. 1965, 1303; J. Gigg, R. Gigg, C. D. Warren, J. Chem. Soc. C 1966, 1872; J. Gigg, R. Gigg, ibid. 1966, 1876; c) D-(6a) aus D-Sphingosin: M. Proštenik, B. Majhofer-Orešćanin, B. Ries-Lešić, N. Ž. Stanačević, Tetrahedron 21, 651 (1965); B. Weiss, Biochemistry 4, 686 (1965). Eine Nacharbeitung ergab, daß dabei ein Gemisch von vier Isomeren erhalten wird: R. J. Kulmacz, G. J. Schroeffer, Jr., J. Am. Chem. Soc. 100, 3963 (1978); d) Synthesen von rac - (6a): K. Sisido, N. Hirowatari, T. Isida, J. Org. Chem. 34, 3539 (1969); K. Sisido, N. Hirowatari, H. Tamura, H. Kobata, H. Takagisi, T. Isida, ibid. 35, 350 (1970).
 [7] ¹³C-NMR von cis/trans-4,5-Dialkylisoxazolinen: W. Schwab, Diplomarbeit, Universität Gießen 1978; vgl. Habilitationsschrift V. Jäger, Universität Gießen 1979.
 [8] Herrn Prof. Dr. W. Stoffel, Köln, danken wir für ein ¹³C-NMR-Spektrum sowie für eine Vergleichsprobe von D-(6a), welches aus Hansenula ciferrii gewonnen war.
 [9] H. E. Carter, R. C. Gaver, J. Lipid Res. 8, 391 (1967).
 [10] W. Schwab, Dissertation, Universität Gießen 1981; I. Müller, Diplomarbeit, Universität Würzburg 1980; R. Schohe, Diplomarbeit, Universität Würzburg 1980.

Unterschiedliches Verhalten der Rotamere von 9-(2-Brommethyl-6-methylphenyl)fluoren in Substitutionsreaktionen^[*,**]

Von Shigeru Murata, Seiichiro Kanno, Yo Tanabe, Mikio Nakamura und Michinori Ōki^[*]

Wir berichten hier über das unterschiedliche Verhalten der synperiplanaren (*sp*) und antiperiplanaren (*ap*) Rotamere von 9-(2-Brommethyl-6-methylphenyl)fluoren, *sp*-(1) und *ap*-(1), in Substitutionsreaktionen. *sp*-(1) und *ap*-(1)



wurden durch Bromierung von 9-(2,6-Dimethylphenyl)fluoren hergestellt^[1] und durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (SiO₂/Hexan) getrennt. Da die Aktivierungsparameter für die Umwandlung der beiden Rotamere ineinander (*E*_A=27.1 kcal/mol, lg *A*=11.4) bekannt sind, konnte die Zeit berechnet werden, in der 5% (NMR-Nachweisgrenze) eines reinen Isomers bei einer bestimmten Temperatur durch innere Rotation isomerisieren, z. B. 27.2 h bei 62 °C. Um Unterschiede in den Reaktivitäten der Rotamere zu finden, sind Reaktionen unter Bedingungen durchzuführen, unter denen keine Isomerisierung möglich ist. Für S_N2-Reaktionen in Dimethylsulfoxid zeigten Vorstudien, daß *sp*-(1) mit Methanol bei 57 °C mit meßbarer Geschwindigkeit reagierte, während *ap*-(1) fast inert war. Da bei einer Methanolyse HBr entsteht, das die Umsetzung autokatalysiert, wurde 2-Methylpyridin als Nucleophil verwendet^[2]; dies sollte ermöglichen, die Geschwindigkeiten der S_N2-Reaktionen zu vergleichen. Die Umsetzungen von *sp*-(1) und *ap*-(1) mit 2-Methylpyridin verliefen bei 34 °C in Aceton nach pseudo-erster Ordnung mit den Geschwindigkeitskonstanten 1.4·10⁻² bzw.

[*] Prof. Dr. M. Ōki, S. Murata, S. Kanno, Y. Tanabe, Dr. M. Nakamura Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Tokyo Bunkyo-Ku, Tokyo 113 (Japan)

[**] Reaktivität stabiler Rotamere, 5. Mitteilung. Diese Arbeit wurde durch die Toray Science Foundation unterstützt. – 4. Mitteilung: H. Kikuchi, T. Mitsuhashi, N. Nakamura, M. Ōki, Chem. Lett. 1980, 209.