

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|----|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07H 13/04, C07C 99/10 // C07C 121/43, 121/45 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 00592 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1988 (28.01.88) |
|---|----|---|

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP87/00371

(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Juli 1987 (10.07.87)

(31) Prioritätsaktenzeichen: P 36 24 376.0

(32) Prioritätsdatum: 18. Juli 1986 (18.07.86)

(33) Prioritätsland: DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): CELAMERCK GMBH & CO. KG CELAMERCK PFLANZENSCHUTZ GMBH [DE/DE]; D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder;und

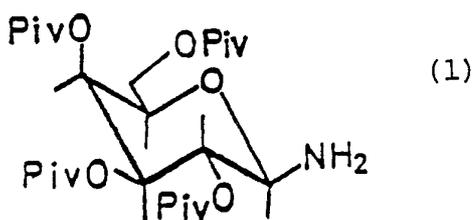
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KUNZ, Horst [DE/DE]; Gemeindefohl 50, D-6500 Mainz-Drais (DE). SAGER, Wilfried [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 53, D-6500 Mainz-Bretzenheim (DE). PFRENGE, Waldemar [DE/DE]; Junkermühle 1, D-6531 Seibersbach (DE). DECKER, Mathias [DE/DE]; Bayernstraße 56, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(74) Anwalt: BOEHRINGER INGELHEIM ZENTRALE GMBH; D-6507 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: DIASTEROSELECTIVE STRECKER SYNTHESIS OF α -AMINOACIDS FROM GLYCOSYLAMINE DERIVATES(54) Bezeichnung: DIASTEREOSELEKTIVE STRECKER SYNTHESE VON α -AMINOSÄUREN AUS GLYCOSYLAMINDERIVATEN

(57) Abstract

O-acyl-protected glycosylamines, in particular 2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamine (1), their preparation and their use for the diastereoselective synthesis of α -aminoacids. With compounds such as (1), one can obtain by Strecker synthesis high yields and high diastereomer surplus. The direction of the asymmetric induction can be determined by the selection of the solvent. This type of synthesis is particularly effective when carried with Lewis acid catalysts. One obtains also high yields and high diastereoselectivity during Ugi four component synthesis facilitated by Lewis acids by using amines such as (1).

(57) Zusammenfassung

O-acyl-geschützte Glycosylamine, insbesondere das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin (1), deren Herstellung und deren Verwendung in diastereoselektiven Synthesen von α -Aminosäure-Derivaten. In den Strecker-Synthesen mit Verbindungen, wie (1), werden hohe Ausbeuten und hohe Diastereomerenüberschüsse erreicht, wobei die Richtung der asymmetrischen Induktion durch die Wahl des Lösungsmittels gelenkt werden kann. Besonders effektiv verlaufen diese Synthesen unter Lewis-Säure-Katalyse. Hohe Ausbeuten und hohe Diastereoselektivität werden auch in Vier-Komponenten-Synthesen nach Ugi mit Aminen, wie (1), erzielt, die ebenfalls durch Lewis-Säuren begünstigt werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

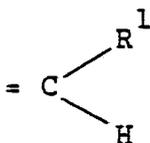
| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | GA | Gabun | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | RO | Rumänien |
| BJ | Benin | JP | Japan | SD | Sudan |
| BR | Brasilien | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SN | Senegal |
| CG | Kongo | LI | Liechtenstein | SU | Soviet Union |
| CH | Schweiz | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CM | Kamerun | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| DE | Deutschland, Bundesrepublik | MC | Monaco | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| DK | Dänemark | MG | Madagaskar | | |
| FI | Finnland | ML | Mali | | |

Diastereoselektive Strecker Synthese von α -Aminosäuren aus
Glycosylaminderivaten.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



worin Q für zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe



steht, wobei

R ein Kohlenhydratrest, vorzugsweise ein Rest einer Hexose oder Pentose ist, deren Hydroxyfunktionen Acylschutzgruppen tragen und der über den anomeren Kohlenstoff an die Stickstoff-Funktion gebunden ist,

R¹ einen aliphatischen Rest mit 1-18 C-Atomen, der auch sauerstoff- oder schwefelunterbrochen oder CN-, CONH₂- oder Sulfonyl- substituiert sein kann,
einen aromatischen, ggf. halogen-, niederalkyl-, niederalkoxy-, cyano- oder nitro- substituierten Rest, einen heteroaromatischen Rest, der mindestens ein Heteroatom aus der Gruppe O, S und N als Ringglied enthält, oder einen ggf. niederalkylsubstituierten C₃-C₇-cycloaliphatischen Rest

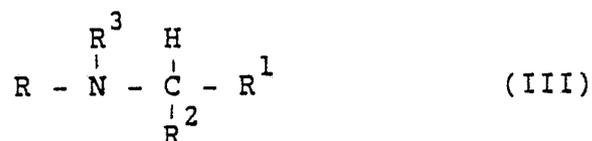
bedeutet, sowie die Verwendung der Verbindungen I zur diastereoselektiven Synthesen von chiralen Aminoverbindungen der nachstehenden Formel III.

Als Aromaten sind Phenyl und Naphthyl zu nennen, als Heteroaromaten Thiophen, Furan und N-haltige Aromaten wie Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin.

Die aliphatischen Reste können bei entsprechender Länge auch ungesättigt sein.

Als "Niederalkyl" bzw. "Niederalkoxy" werden ggf. verzweigte Gruppen mit bis zu 4 C-Atomen bezeichnet. "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom, Jod, vor allem Chlor.

Die Acylschutzgruppen der Hydroxylfunktionen der Kohlenhydrate können aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste enthalten. Bevorzugt sind verzweigte aliphatische Gruppen, wie z.B. in Pivaloyl. Die Verbindungen der Formel I können zur diastereoselektiven Synthese von chiralen Aminoverbindungen der Formel



dienen, worin R und R¹ die obige Bedeutung haben und R² ein derivatisierter Carboxylrest, vorzugsweise -CN und -CONHR⁴, R³ Wasserstoff oder aliphatisches C₁-C₆-Acyl, R⁴ C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl oder einem ggf. substituierten aromatischen Rest bedeutet.

Soweit R³ ein aliphatisches Acyl bedeutet, sind Formyl und Acetyl hervorzuheben. Steht R⁴ für Alkyl, ist die bevorzugte Bedeutung tert.-Butyl. Als aromatische Reste für R₄ kommen besonders Phenyl und Naphthyl in Betracht, wobei als Substituenten die bei R¹ angegebenen vorhanden sein können.

Der (acylierte) Kohlenhydratrest R in den Formel I und III und im folgenden leitet sich vorzugsweise vom Glucosyl-, Arabinosyl-, Mannosyl- oder Galactosyl-Rest ab, hervorzuheben ist der β-D-Galactopyranosyl-Rest.

Die Synthese chiraler Verbindungen gewinnt zunehmendes Interesse, da an chemische Wirkstoffe steigende Anforderungen in bezug auf die Selektivität ihrer Wirkung gestellt werden. In diesem Zusammenhang kommt den Aminosäuren und den aus diesen aufgebauten Peptiden besondere Bedeutung zu, weil diese gewissermaßen natürliche Wirkstoffe sind und u.a. als Pharmaka, als Geschmacksstoffe und als Dotierungen in Futtermitteln dienen können.

Zur diastereoselektiven Synthese von α -Aminosäure-Derivaten sind in den vergangenen Jahren mehrere Methoden ausgearbeitet worden. Die meisten dieser Verfahren werden über metallierte, speziell lithiierte, Zwischenstufen ausgeführt, wobei teure Metallierungsmittel, wie n-Butyllithium, eingesetzt und Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluß gewährleistet werden müssen. Als Beispiel für diese Verfahren sei die Alkylierung der Bis-lactimether von Diketopiperazinen nach Schöllkopf genannt (U.Schöllkopf, Pure Appl.Chem. 55(1983), 1799).

Eine ökonomische, industriell genutzte Aminosäuresynthese ist die Strecker-Synthese (vgl. z.B. die Übersicht von A.Kleemann et al. in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Bd. A2, 57,

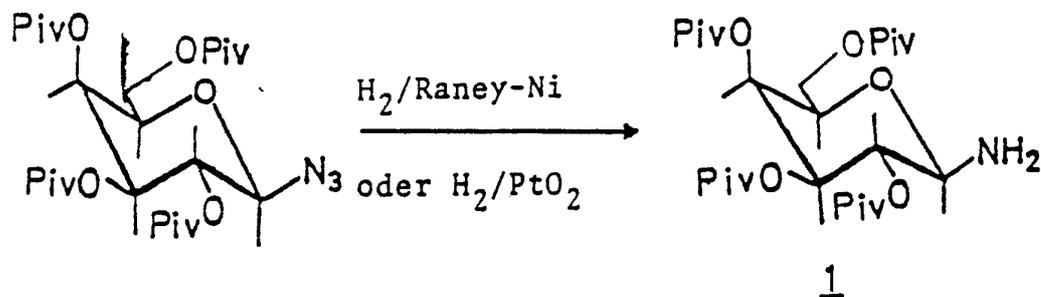
5.Auflage, VCH Verl. Weinheim 1985).

Dabei werden racemische Gemische erhalten, die in gesonderten Schritten getrennt werden müssen.

Asymmetrische Strecker-Synthesen wurden von K.Weinges und Mitarbeitern (Liebig's Ann.Chem. 1980, 212; ibid. 1985, 566) mit 4S,5S-(+)-5-Amino-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan durchgeführt. Die optische Induktion ist nach diesem Verfahren mäßig. Allerdings konnten in manchen Fällen reine Diastereomere zur Kristallisation gebracht werden. Andere Autoren beobachteten bei Strecker-Synthesen mit Dipeptiden als Induktor bei geringem Umsatz hohe, mit zunehmenden Umsatz aber stark abnehmende Überschüsse an einem Diastereomeren. (S.Inoue et al. J.C.S.Chem.Comm. 1981, 229).

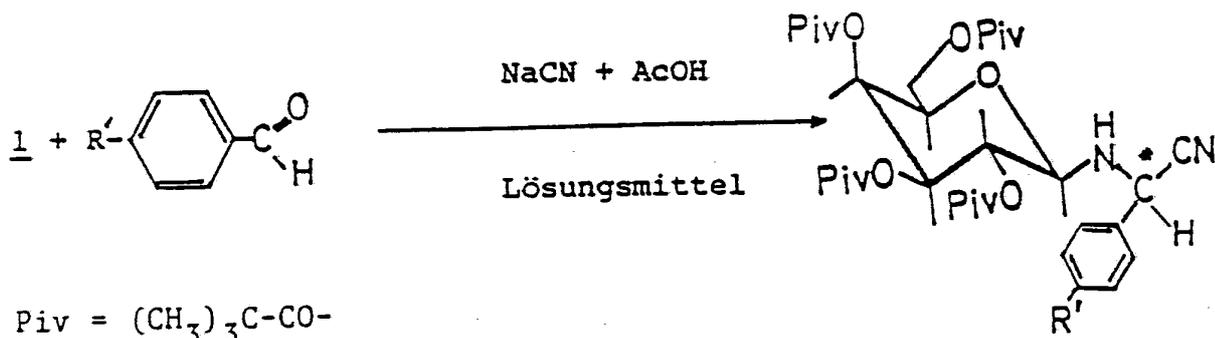
Mit den Verbindungen I, die Gegenstand dieser Erfindung sind, wird in Strecker-Synthesen eine hohe asymmetrische Induktion bei hohen Umsätzen erreicht. Unter den erprobten O-acetyl- und O-pivaloyl-geschützten Glycosylaminen I erwies sich das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosylamin 1 (Synthese: Beispiel 1) als am wirksamsten. Daher wird im folgenden mit wenigen Ausnahmen über die ertragreichen Synthesen mit dem pivaloyl-geschützten Galactosylamin 1 berichtet. Mit anderen Glycosylaminen verlaufen die Umsetzungen analog, aber in der Regel mit niedrigerer Diastereoselektivität.

Zur Herstellung von 1 wird aus D-Galactose Penta-O-pivaloyl- β -D-galactopyranose gewonnen, die mit Trimethylsilylazid/Zinntetrachlorid in das 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-azid überführt wird. Aus diesem erhält man durch Reduktion bzw. durch katalytische Hydrierung über Platin oder Raney-Nickel das Amin 1 (Beispiel 1):



Völlig analog gewinnt man die entsprechenden β -Glucosyl-, α -Mannosyl- (Beispiel 2) und die D- und L-Arabinosyl-amine.

Setzt man die O-geschützten Glycosylamine, wie 1, im Sinne einer Strecker-Synthese mit Aldehyden und Natriumcyanid/Essigsäure um, so werden diastereoselektiv in hohen Ausbeuten die entsprechenden N-Glycosyl- α -amino-nitrile gebildet. Dabei beobachtet man eine interessante Abhängigkeit der Richtung der optischen Induktion vom Lösungsmittel, z.B. in den folgenden Reaktionen des Galactosylamins 1:



$\text{R}' = \text{CH}_3$, Lösungsmittel: CHCl_3 , (R):(S)=1:5, Ausb. 72 %

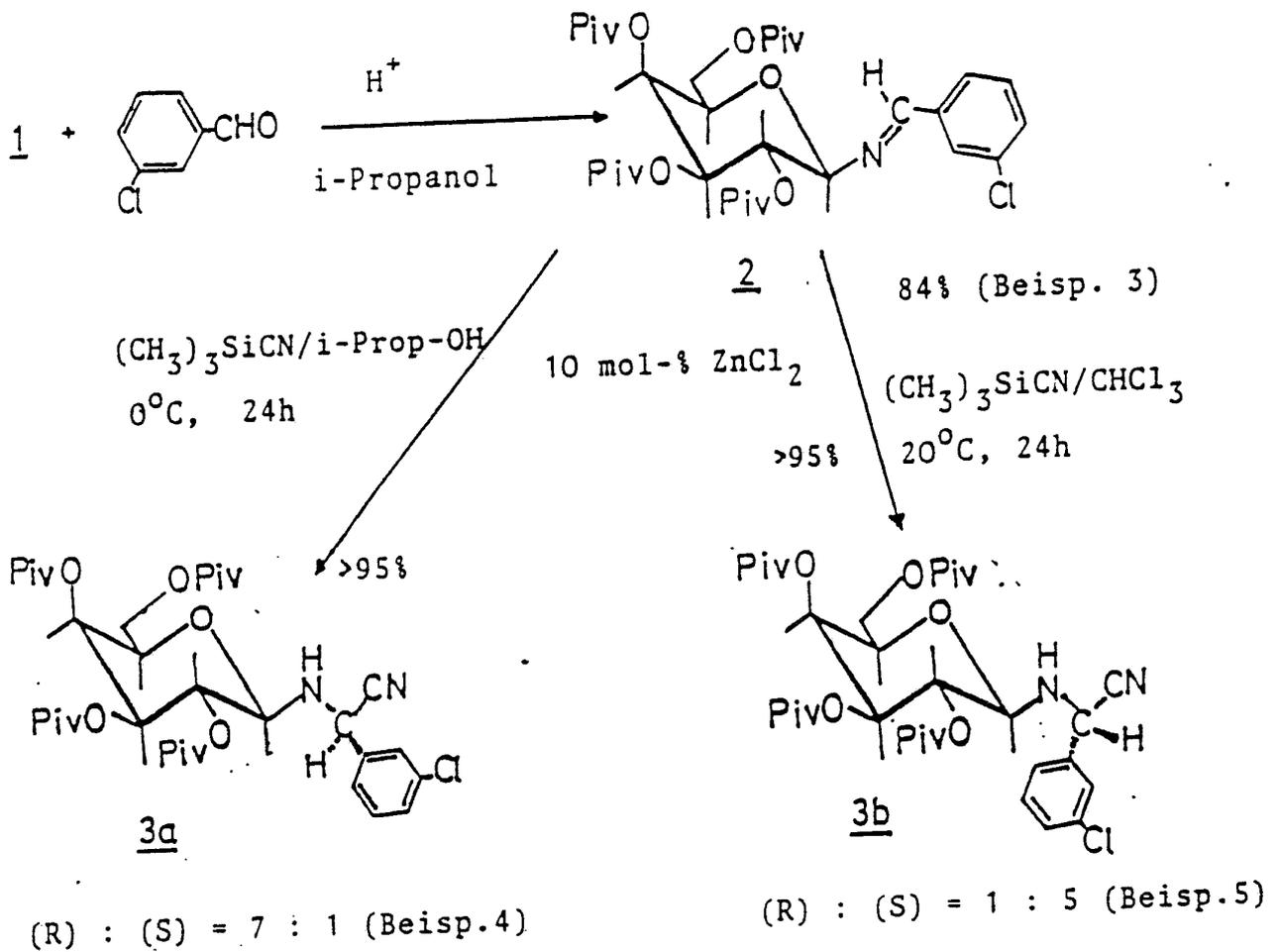
$\text{R}' = \text{OCH}_3$, " :i-Propanol, (R):(S)=7:2, Ausb. 95 %

In Chloroform entsteht bevorzugt das (S)-konfigurierte α -Aminonitril, während in Isopropanol überwiegend das (R)-Diastereomere gebildet wird. Verwendbar sind auch z.B. andere $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkohole.

Allerdings ist in beiden Fällen eine beträchtliche Reaktionszeit vonnöten. Die Reaktion in Isopropanol erfordert 24 h die in Chloroform sogar 15 Tage.

Als günstiger hat sich deshalb ein anderes Vorgehen erwiesen: Man stellt zunächst aus dem Glycosylamin und dem Aldehyd die entsprechende Schiff'sche Base (Formel I, Q gleich II)

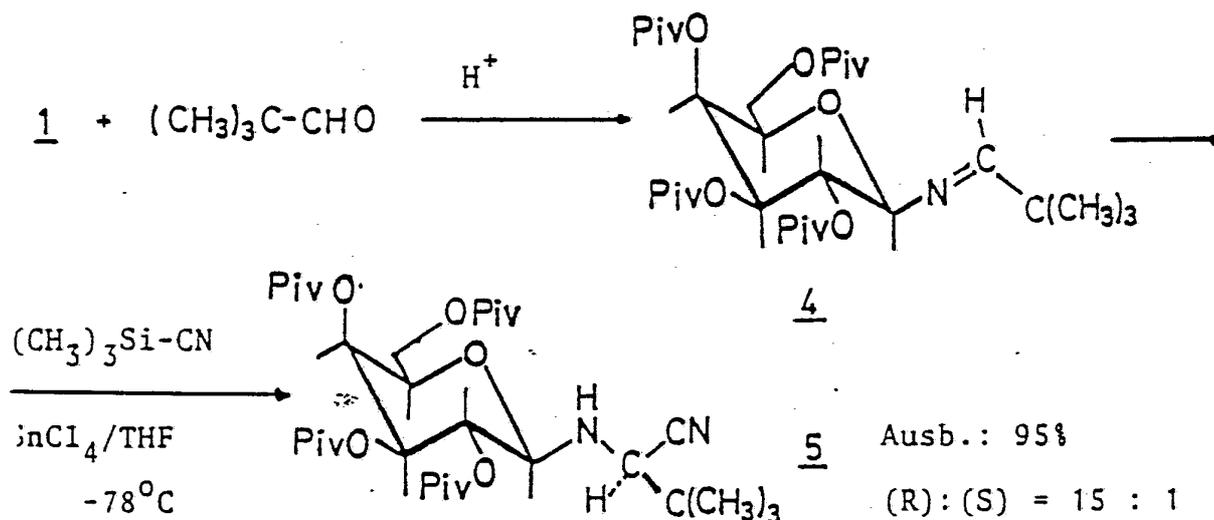
her und setzt diese dann in dem die gewünschte Induktionsrichtung bewirkenden Lösungsmittel in Gegenwart von Lewisäuren, wie Zink-II-chlorid, Aluminiumchlorid oder Zinn-IV-chlorid, mit Trimethyl-silylcyanid um. Je nach Menge des eingesetzten Lewis-Säure-Katalysators ist die Reaktion in 10 min -24 h quantitativ abgelaufen, wobei wiederum hohe Diastereoselektivität erzielt wird. Am Beispiel des m-Chlor-benzylaldehyds wird dieses Verfahren (Beispiel 3,4,5) exemplarisch beschrieben.



Mit äquimolaren Mengen ZnCl_2 ist die Reaktion bei gleicher Induktion schon nach 10 min beendet. Bei der Aufarbeitung des Ansatzes in Isopropanol (Beispiel 4) kristallisiert das (R)-Diastereomere rein aus. Es kann in einer Ausbeute von ca. 65 % isoliert werden.

Bemerkenswert ist, daß auch aus dem Ansatz, bei dem das (S)-Diastereomere im Überschuß gebildet wird, das (R)-Diastereomere aus Methanol/Wasser oder aus n-Heptan langsam rein auskristallisiert, so daß auf diese Weise auch das (S)-Diastereomere hoch angereichert werden kann.

Wie die aromatischen so können auch die aliphatischen Aldehyde in diesen diastereoselektiven Synthesen von α -Amino-nitrilen eingesetzt werden, was am Beispiel des Pivalaldehyds gezeigt wird. Dessen Umsetzung mit 1 ergibt das entsprechend Azomethin 4, welches mit Trimethylsilylcyanid in hoher Diastereoselektivität das α -Amino-nitril 5 liefert, ein Derivat des D-tert.-Leucins. In diesem Beispiel wird gezeigt, daß $ZnCl_2$ mit gutem Erfolg durch $SnCl_4$ ersetzt werden kann. (Beispiel 6).



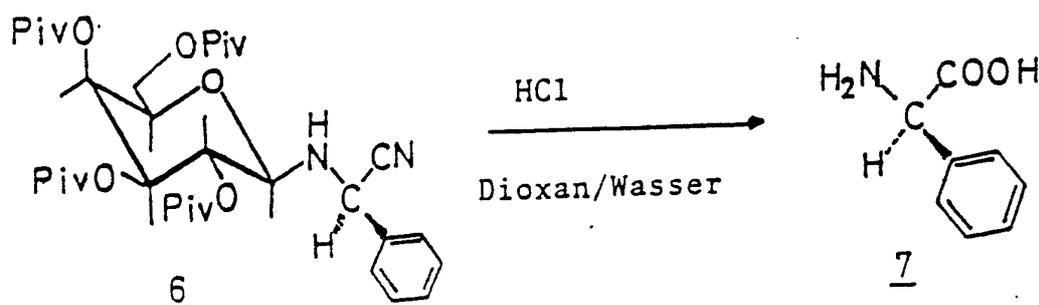
Auch aus dem Gemisch 5 kristallisiert aus wäßrigem Methanol das Hauptdiastereomere rein aus. Es kann in 80 % Ausbeute isoliert werden. Statt THF können auch andere cyclische Ether, etwa Dioxan, verwendet werden.

Die angegebenen Diastereomerenverhältnisse werden direkt aus der Reaktionsmischung durch HPLC (HPLC-System der Fa. LKB mit Dioden-Array-Detektor) an RP-Säulen (ODS II-Säule, 3μ) in Methanol/Was-

ser-Gemischen bei einem Fluß von 1ml/min bestimmt.

Zur Ermittlung der Konfiguration der Diastereomeren wurde das aus 1 mit Benzaldehyd in Isopropanol gebildete Produktgemisch mit Salzsäure in Wasser-Dioxan hydrolysiert, wobei D-Phenylglycin 7 als überschüssiges Enantiomer entstand. Statt Dioxan können auch andere mit Wasser mischbare Lösungsmittel, etwa niedere Alkohole, dienen, als Säuren sind andere starke Säuren verwendbar, z.B. Schwefelsäure.

Aus den Retentionszeiten der zu 6 analogen Diastereomeren kann bei den übrigen Produkten auf die Konfiguration im α -Amino-nitril-Teil geschlossen werden.



(R) : (S) > 12 : 1

$[\alpha]_D^{22} = -152.2$ (c=0.5, 1nHCl)

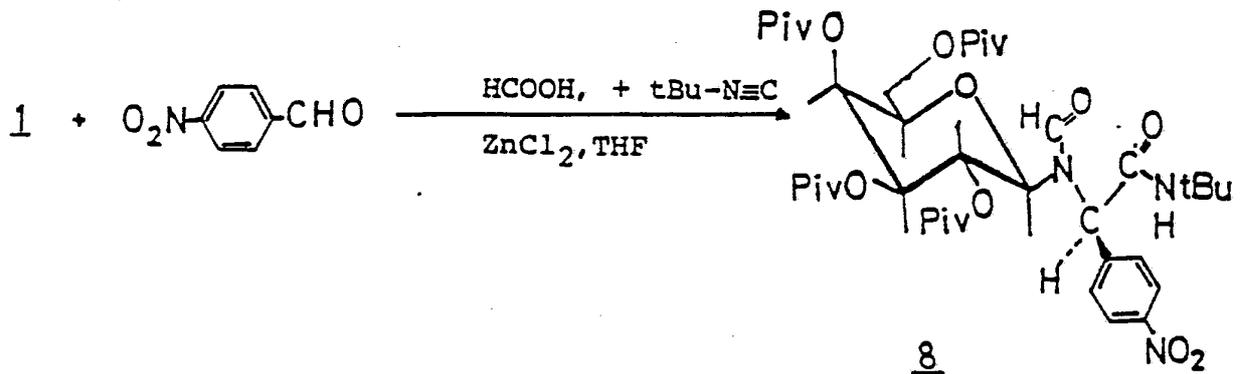
(R)-Phenylglycin: $[\alpha]_D^{22} = -166.9$

(c=1.5, 16% wäBr.HCl)

Die Reaktion 6 \rightarrow 7 illustriert zugleich die Umwandlung der N-Glycosyl-amino-nitrile in Aminosäuren. Im Prinzip können die pivaloylierten Glycosylverbindungen zurückgewonnen werden.

Die Glycosylamine des Typs 1 bewirken auch bei anderen Reaktionen, an denen Aminoverbindungen beteiligt sind, hohe asymmetrische Induktionen.

Als Beispiel haben wir die Vier-Komponenten Synthese nach Ugi durchgeführt. So reagiert z.B. das Galactosylamin 1 mit p-Nitrobenzaldehyd, Zinkchlorid, Ameisensäure und tert.-Butylisocyanid bei 0°C in 1 h praktisch quantitativ zu den diastereomeren p-Nitrophenylglycin-Derivaten 8, wobei eine Diastereoselektivität von ca. 12.5:1 erreicht wird.

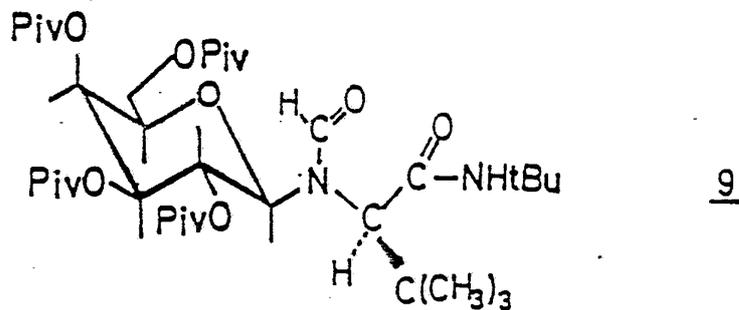


Ausbeute ca. quant.: (R):(S)= 12.5:1

Nach Umkrist. aus n-Heptan/ CH_2Cl_2 :

reines (R)-Diastereomeres Ausb. 81 %

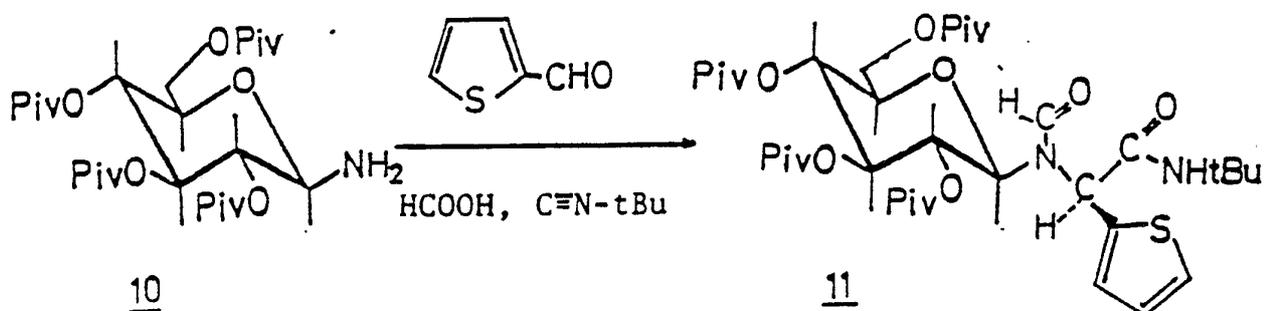
Bereits nach einmaligem Umkristallisieren erhält man das reine (R)-Diastereomere 8 in 81 % Ausbeute. (Beispiel 7). In dieser Reaktion kann mit gleichem Erfolg Thiophen-2-carbaldehyd eingesetzt werden (Beispiel 8). Mit Pivalaldehyd, als Beispiel eines aliphatischen Aldehyds, entsteht in praktisch quantitativer Ausbeute nur ein Diastereomeres des tert.-Leucin-Derivats 9 (Beispiel 9).



Sowohl in der HPLC als auch in den Hochfeld- ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren ist ein zweites Diastereomeres nicht nachweisbar. Die NMR-Spektren der Verbindungen des Typs 8/9 weisen Signalverdopplungen auf, die auf die Rotameren der Formylgruppe zurückzuführen sind.

Behandelt man das reine Diastereomere 8 mit katalytischen Mengen Na-methylat in Methanol, so kann man die Epimerisierung am α -CH des Aminosäure-teils im Dünnschichtchromatogramm und im NMR-Spektrum direkt beobachten.

Die Vier-Komponenten-Reaktion (vergleiche die Bildung von 8) verläuft mit dem 1 entsprechenden Glucosyl-amin 10 in fast gleicher Diastereoselektivität, wie die Umsetzung mit dem Thiophen-2-aldehyd zeigt. (Beispiel 10).



(R) : (S) = 11 : 1

Insgesamt sind die Glycosylamine sehr wirksame optische Induktoren (Auxilliare), mit denen bei Reaktionen mit Aminbeteiligung, wie der Strecker-Synthese und der Ugi-Reaktion, hohe Diastereoselektivität bei gleichzeitig hohen, nahezu quantitativen Ausbeuten erreicht werden. In vielen Fällen können reine Diastereomere durch Kristallisation direkt erhalten werden. Der Glycosylrest als Hilfsgruppe kann durch saure Spaltung der N-glycosidischen Bindung abgelöst werden.

Aus den Produkten sind interessante optisch aktive Verbindungen, wie α -Aminosäuren, β -Amino-alkohole und 1,2-Diamine, zugänglich.

Beispiel 1:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I: 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-amin 1

5,5 g (10 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl-azid (Schmp. 92°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -20.7$ ($c=1$, CHCl_3)) werden in 200 ml Ethanol über 0,4 g Platindioxyd hydriert. Nach Abdest. des Lösungsmittels i.Vak. wird das zurückbleibende Galactosylamin 1 aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.95 g, 96 %, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.3$ ($c=1$, CHCl_3), Schmp. 88°C .

IR- und ^1H -NMR-Spektrum sowie Elementaranalyse entsprechen der Struktur 1.

Beispiel 2:

2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- α -D-mannopyranosyl-amin

0.55 g (1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- α -D-mannopyranosyl-azid (aus Penta-pivaloyl-mannopyranose gewonnen; Schmp. $86-87^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +84.5$ ($c=1$, CHCl_3), werden wie im vorangehenden Beispiel beschrieben in 20 ml Ethanol über 40 mg PtO_2 hydriert, und die Reaktionslösung wird analog aufgearbeitet. Ausb.: 0.5 g, 98 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.1$ ($c=2$, CHCl_3); Elementaranalyse und ^1H -NMR-Spektrum entsprechen der Struktur.

Beispiel 3:

Synthese einer Verbindung der allgemeinen Struktur II: N-(m-Chlor-benzyliden)-2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl-amin 2

10 g (20 mmol) des pivaloylgeschützten Galactopyranosylamins 1 und 5.6 (40 mmol) m-Chlorbenzaldehyd werden in 50 ml Isopropanol mit 30 Tropfen Eisessig versetzt. Nach 30 min filtriert man die ausgefallene Schiff'sche Base 2 ab (quantitativ) und kristallisiert aus Isopropanol um. Ausb. 10.6 g (84 %); Schmp. 135°C; $[\alpha]_D^{20} = -14.1$ (c=1, CHCl₃).

¹³C- und ¹H-NMR-Spektrum bestätigen die Struktur von 2.

¹³C-NMR: δ = 159.3 (C=N), 92.8 (C-1).

Beispiel 4:

Strecker-Synthese mit einem Glycosylamin - Synthese einer Verbindung des Typs III; Lenkung der Reaktion zum (R)-Diastereomeren: N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-m-chlor-phenyl-glycino-nitril 3a

1 g (1.55 mmol) der Schiff'schen Base 2 wird in 25 ml Isopropanol bei 0°C mit 0,5 ml Trimethylsilylcyanid (3.75 mmol) und 10 mg ZnCl₂ unter Feuchtigkeitsausschluß 24 h gerührt. Danach engt man i.Vak. auf ca. 10 ml ein, gibt 50 ml Dichlormethan zu, schüttelt den Ansatz zweimal mit 50 ml Wasser aus, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄ und dampft das Lösungsmittel i.Vak. ab. Der Rückstand zeigt nach HPLC-Analyse ein Diastereomerenverhältnis (R): (S) von 7:1 (1.1 g ~ quantitativ). Nach Umkristallisieren aus n-Heptan erhält man laut HPLC reines (R)-Diastereomeres: 0.69 g (66 %). Schmp. 136°C, $[\alpha]_D^{22} = +12.1$ (c=1, CHCl₃), Ret.-Zeit: t = 3'50" (Methanol/Wasser 85:15, Fluß 1ml/min).

Die ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren belegen die Struktur.

^{13}C -NMR: $\delta = 118.7$ ($\text{C}\equiv\text{N}$), 87.25 (C-1), 49.7 (α -C).

Beispiel 5:

Strecker-Synthese mit dem Galactosylamin 1 analog Beispiel 4, aber Lenkung zum (S)-Diastereomeren.

In einem analogen Ansatz, wie in Beispiel 4 angegeben, bei dem aber in 25 ml Chloroform als Lösungsmittel bei Raumtemperatur gearbeitet wird, erhält man quantitativ (1 g) ein Diastereomeren-gemisch 3b der N-Glycosylamino-nitrile, in dem laut HPLC das (S)-Diastereomere überwiegt: (R):(S) = 1:5. Das Gemisch bleibt ölig. Aus Wasser/Methanol kristallisiert sehr langsam das in geringerem Anteil vorhandene (R)-Diastereomere aus.

Das (S)-Diastereomere zeigt eine Retentionszeit von $t = 4'34''$ unter Standardbedingungen (s.o. Beispiel 4).

^{13}C -NMR: $\delta = 118.6$ ($\text{C}\equiv\text{N}$), 86.4 (C-1), 49.3 (α -C).

Beispiel 6:

Strecker-Synthese mit Pivalaldehyd und dem Galactopyranosylamin 1: N-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-tert.leucin-nitril 5

1 g (2 mmol) des Glycosylamins 1 und 1 ml Pivalaldehyd werden in 20 ml n-Heptan mit 1 ml saurem Ionenaustauscher IR 200 gerührt. Nach 15 min gibt man wasserfreies MgSO_4 zu und filtriert nach 5 min Rühren ab. Aus dem Filtrat wird das Heptan abdestilliert, und vom Rest werden zweimal 10 ml Toluol i.Vak. abgedampft. Die zurückbleibende Schiff'sche Base II wird in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C gekühlt, mit 0.3 ml Trimethylsilylcyanid und

anschließend mit 0.2 ml SnCl_4 versetzt. Man rührt 2 h und arbeitet dann wie unter Beispiel 4 angegeben auf. Das Gemisch zeigt ein Diastereomerenverhältnis von (R):(S)= 15:1. Nach Umkristallisieren aus Wasser/Methanol erhält man das Hauptdiastereomere rein in 82 % Ausbeute. Schmp. 178°C ; $[\alpha]_D^{20} = + 32.8$ (c=1, CHCl_3); Ret.-Zeit: t= 4'15'' in Methanol-Wasser 85:15.

^{13}C -NMR: $\delta = 119.6$ (C=N), 90.2 (C-1), 58.0 (α -C).

Beispiel 7:

Vier-Komponenten Reaktion nach Ugi - Beispiel der Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel III: N-Formyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- β -D-galactopyranosyl)-p-nitro-phenyl-glycin-N'-tert.-butylamid 8

Zu 1 g (2 mmol) Galactopyranosylamin 1, 0.32 g (2.1 mmol) p-Nitrobenzaldehyd, 0.37 g (2 mmol) ZnCl_2 und 0.1 g (2.1 mmol) Ameisensäure (100 %) in 20 ml absol. Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C 0.174g (2.1 mmol) tert.-Butyl-isocyanid und rührt 1 h bei 0°C , dann noch 12 h bei Raumtemp.. Man gibt 50 ml Dichlormethan zu und extrahiert die Mischung mit 200 ml 2n Salzsäure. Es wird mit Wasser nachgewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Das Produkt wird praktisch quantitativ erhalten: Diastereomerenverhältnis laut HPLC: 12.5:1. Nach Umkristallisieren aus n-Heptan/Dichlormethan erhält man das reine Haupt-(R)-Diastereomere in 81 % Ausbeute; Schmp. 138°C ; $[\alpha]_D^{27} = -35.6$ (c=1, CHCl_3).

Die Elementaranalyse sowie ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum stimmen mit der Struktur 8 überein. Signalverdopplungen resultieren von den Rotameren der Formylgruppe.

Beispiel 8:

Vier-Komponenten-Reaktion nach Ugi mit einem heteroaromatischen Aldehyd: N-Formyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-2-thienyl-glycin-N'-tert.-butylamid

Die Reaktion erfolgt in der unter Beispiel 7 beschriebenen Weise, wobei aber Thiophen-2-carbaldehyd anstelle von p-Nitrobenzaldehyd eingesetzt wird. Das Diastereomerenverhältnis des Rohprodukts beträgt (R):(S) = 25:2. Nach Chromatographie an Kieselgel in Petrolether/Essigester (3:1) erhält man reines (R)-Diastereomeres in 80 % Ausb. Schmp. 124°C, $[\alpha]_D^{25} = -29.7$ (c=1, CHCl₃). Elementaranalyse und ¹H-NMR-Spektrum stimmen mit der Struktur überein.

Beispiel 9

Vier-Komponenten-Reaktion nach Ugi mit einem aliphatischen Aldehyd: N-Formyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl-β-D-galactopyranosyl)-tert.-leucin-N'-tert.-butylamid

In dieser Reaktion werden statt des p-Nitro-benzaldehyds entsprechende Mengen an Pivalaldehyd eingesetzt. Im übrigen erfolgt die Reaktionsführung und Aufarbeitung wie unter Beispiel 7 angegeben. Man erhält ein öliges Produkt, das amorph erstarrt und laut HPLC nur ein Diastereomeres der Struktur 9 enthält. In einem Anteil von ca. 10 % ist ein offenbar α-konfiguriertes Nebenprodukt anwesend.

Ausb. (aus der HPLC): 80 %; $[\alpha]_D^{22} = -4.9$ (c=1, CHCl₃).

Retentionszeit: 4'33'' in Methanol/Wasser (87/13) bei Fluß 1ml/min wiederum an Säule ODSII.

Beispiel 10:

Vier Komponenten-Reaktion mit 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosylamin 10: N-Formyl-N-(2,3,4,6-tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosyl)-2-thienyl-glycin-N'-tert.-butylamid 11

Zu einer Lösung von 1 g (2.1 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- β -D-glucopyranosylamin 10, 0,24 g (2.1 mmol) Thiophen-2-carbaldehyd, 0,37 g (2 mmol) $ZnCl_2$ und 0,1 g (2,1 mmol) Ameisensäure (100 %) in 20 ml absol. THF gibt man bei 0°C 0.174 g (2.1 mmol) tert.-Butyl-isocyanid, rührt 1 h bei 0°C und dann 24 h bei Raumtemp.. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter Beispiel 7 angegeben und ergibt in 88 % Ausbeute ein öliges Gemisch der Diastereomeren 11. Diastereomerenverhältnis (R):(S)= 11:1 laut HPLC an ODSII-Säule (3 μ) in Methanol/Wasser (86/14) bei einem Fluß von 1 ml/min.) Retentionszeit: (S)= 3'43''; (R)= 4'15'';

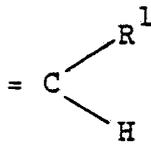
$$[\alpha]_D^{25} = -40.7(c=1, CHCl_3).$$

Patentansprüche

1) Verbindungen der Formel



worin Q für zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe



steht, wobei

R ein Kohlenhydratrest, vorzugsweise ein Rest einer Hexose oder Pentose ist, deren Hydroxylfunktionen Acylschutzgruppen tragen und der über den anomeren Kohlenstoff an die Stickstoff-Funktion gebunden ist,

R₁ einen aliphatischen Rest mit 1-18 C-Atomen, der auch sauerstoff- oder schwefelunterbrochen oder CN-, CONH₂ oder Sulfonyl- substituiert sein kann, einen aromatischen, ggf. halogen-, niederalkyl-, niederalkoxy-, cyano- oder nitro- substituierten Rest, einen heteroaromatischen Rest, der mindestens ein Heteroatom aus der Gruppe O, S und N als Ringglied enthält, oder einen ggf. niederalkylsubstituierten C₃-C₇-cycloaliphatischen Rest

bedeutet.

- 2) Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Acyl-Schutzgruppen an den Hydroxylgruppen Pivaloyl-Reste sind.
- 3) Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Kohlenhydratrest zur β -D-Glucopyranosyl- oder zur β -D-Galactopyranosyl-Reihe gehört.
- 4) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die entsprechenden O-acylgeschützten Glycosylazide durch Reduktion in die Amine überführt.
- 5) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenhydrate zunächst in die Penta-O-pivaloyl-Derivate überführt werden, welche dann in die Tetra-O-glycosyl-azide umgewandelt werden, die dann durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3 ergeben.
- 6) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I (mit Q gleich Rest der Formel II), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach Anspruch 1, 2 oder 3, in der Q für 2 Wasserstoffatome steht, mit Aldehyden der Formel



umsetzt, worin R^1 die obige Bedeutung hat.

- 7) Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung des Aldehyds mit der Verbindung der Formel I unter den Bedingungen einer STRECKER-Synthese oder einer Vier-Komponenten-Synthese nach UGI erfolgt.

- 8) Verbindungen der Formel



in der R und R¹ die obige Bedeutung haben und R² ein derivatisierter Carboxylrest, vorzugsweise -CN und -CONHR⁴, R³ Wasserstoff oder aliphatisches C₁-C₆-Acyl, R⁴ C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder -Cycloalkenyl, oder einem ggf. substituierten aromatischen Rest bedeutet.

- 9) Verbindungen nach Anspruch 7, in denen R² eine Cyanogruppe ist.
- 10) Verbindungen nach Anspruch 7, in denen R² eine N-substituierte Carboxamid-Gruppe und R³ ein Acylrest ist.
- 11) Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3 in diastereoselektiven Synthesen von Verbindungen nach Anspruch 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 87/00371

| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | |
|--|--|-------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int. Cl. ⁴ C 07 H 13/04; C 07 C C 99/10; // C 07 C 121/43; C 07 C 121/45 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| Int. Cl. ⁴ | C 07 H 13/00 C 07 H 15/00 C 07 C 99/00 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸ | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | |
| Category ⁹ | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ |
| X | Angewandte Chemie, International Edition in English, vol. 24, No. 1, 1985, VCH Verlagsgesellschaft mbH, (Weinheim, DE), L.F. Tietze et al.: "Synthesis of 1,4- dihydropyridine nucleosides by photochemical cycloaddition", pages 127-128 see page 128, compounds 3A-C -- | 1, 3, 4 |
| X | Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, No. 1, 7 January 1976, G. MacKenzie et al.: "Synthesis of analogues of 5-aminoimidazole ribonucleotides and their effects as inhibitors and substrates of the enzymes, phosphoribosylaminoimidazole carboxylase and phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthetase involved in the biosynthesis of purine nucleotides De novo", pages 453-455 see page 454, compound Ib -- | 1, 4 |
| X | The Journal Of Organic Chemistry, vol 43, No. 10, 12 May 1978, American Chemical Society, (US), R.J.M. Nolte et al.: "Poly(iminomethylenes). 6. Synthesis and polymerization of α and β -D- Glucopyranosyl isocyanide" pages | 1, 3, 4 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| 9 October 1987 (09.10.87) | 6 November 1987 (06.11.87) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| EUROPEAN PATENT OFFICE | | |

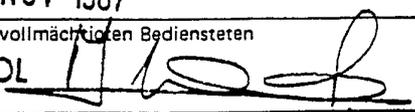
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET) | | |
|--|---|----------------------|
| Category* | Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to Claim No |
| | 1972-1975 see page 1972, schema 1, compound 5a -- | |
| X | Chemical Abstracts, Chemical Substance Index, vol. 102, part 3, January-June 1985, (Columbus, Ohio, US), see page 3471, β -D-Glucopyranosylamine-, N-[(4-bromophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate-, N-[(4-chlorophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate-, N-[(4-methoxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate-, N-[(4-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate-, N-(phenylmethylene)-2,3,4,6-tetraacetate & Chemical Abstracts, vol. 102, No. 7, 18 February 1985, (Columbus, Ohio, US), G. Westphal et al.: "Studies on the Maillard reaction. Part 12. Formation of a bisglucosylamine derivative", see page 487, abstract No. 60884, & Nahrung 1984, 28(8), 809-14 -- | 1,3,4 |
| X | Chemical Abstracts, Ninth Collective Index, vols. 76-85, 1972-1976, formulas, (Columbus, Ohio, US), see page 11528, $C_{21}H_{24}N_2O_{11}$ β -D-Glucopyranosylamine, N-[(3-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate $C_{21}H_{24}N_2O_{12}$, β -D-Glucopyranosylamine, N-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate and page 11560, $C_{21}H_{25}NO_{10}$, β -D-Glucopyranosylamine, N-[(2-hydroxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate-, N-[(4-hydroxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate & Chemical Abstract, vol. 83, No. 3, 21 July 1975, (Columbus, Ohio, US), S.H. Doss et al.: "NMR studies on the effect of the nitrogen atom on the anomeric proton of β -D-glucopyranosides", see pages 542-543, Abstract No. 28518n, & Rev. Roum. Chim. 1974, 19(11), 1767-72 -- | 1,3,4 |
| P, X | Angewandte Chemie, International Edition in English, vol. 26, No. 6, 1987, VCH Verlagsgesellschaft mbH, (Weinheim, DE), H. Kunz et al.: "Diastereoselective Strecker synthesis of α -aminonitriles on carbohydrate templates", pages 557-559 see the whole document -- | 1-11 |
| A | Chemische Berichte, vol. 106, 1973, published by Chemie GmbH, (Weinheim, DE), K: Weinges et al.: "Die asymmetrische Strecker-Synthese von aliphatischen α -Methyl- α -aminosäuren", pages 2291-2297 see page 2291, abstract -- | 1,7,11 |

| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET) | | |
|--|--|----------------------|
| Category * | Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to Claim No |
| A | The Journal of Organic Chemistry, vol. 49, No. 10, 18 May 1984, American Chemical Society, (US), S.-Y. Chen et al.: "Total synthesis of two furanomycin stereoisomers" pages 1769-1772 see page 1770, column 1, lines 25-35 ----- | 1,7,11 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 87/00371

| | | |
|--|--|--|
| I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ | | |
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC | | |
| Int Cl 4 C 07 H 13/04; C 07 C 99/10; // C 07 C 121/43; C 07 C 121/45 | | |
| II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE | | |
| Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷ | | |
| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole | |
| Int Cl 4 | C 07 H 13/00 C 07 H 15/00 C 07 C 99/00 | |
| Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸ | | |
| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹ | | |
| Art* | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
| X | Angewandte Chemie, International Edition in English, Band 24, Nr. 1, 1985, VCH Verlagsgesellschaft mbH, (Weinheim, DE), L.F. Tietze et al.: "Synthesis of 1,4-dihydropyridine nucleosides by photochemical cycloaddition", Seiten 127-128 siehe Seite 128, Verbindungen 3A-C | 1, 3, 4 |
| X | Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, Nr. 1, 7. Januar 1976, G. MacKenzie et al.: "Synthesis of analogues of 5-aminoimidazole ribonucleotides and their effects as inhibitors and substrates of the enzymes, phosphoribosylaminoimidazole carboxylase and phosphoribosylaminoimidazole-succinocarboxamide synthetase involved in the biosynthesis of purine nucleotides De novo", Seiten 453-455 siehe Seite 454, Verbindung Ib | 1, 4 |
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> | | |
| IV. BESCHEINIGUNG | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts |
| 9. Oktober 1987 | | - 6 NOV 1987 |
| Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt | | Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten M. VAN MOL  |

| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) | | |
|--|--|--------------------|
| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | The Journal of Organic Chemistry, Band 43, Nr. 10, 12. Mai 1978, American Chemical Society, (US), R.J.M. Nolte et al.: "Poly(iminomethylenes). 6. Synthesis and polymerization of α - and β -D-Glucopyranosyl isocyanide" Seiten 1972-1975 siehe Seite 1972, Schema 1, Verbindung 5a -- | 1,3,4 |
| X | Chemical Abstracts, Chemical Substance Index, Band 102, Teil 3, Januar-Juni 1985, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 3471, β -D-Glucopyranosylamine -,N-[(4-bromophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate -,N-[(4-chlorophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate -,N-[(4-methoxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate -,N-[(4-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate -,N-(phenylmethylene)-2,3,4,6-tetraacetate & Chemical Abstracts, Band 102, Nr. 7, 18. Februar 1985, (Columbus, Ohio, US), G. Westphal et al.: "Studies on the Maillard reaction. Part 12. Formation of a bisglucosylamine derivative", siehe Seite 487, Zusammenfassung Nr. 60884, & Nahrung 1984, 28(8), 809-14 -- | 1,3,4 |
| X | Chemical Abstracts, Ninth Collective Index, Bände 76-85, 1972-1976, Formulas, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 11528, $C_{21}H_{24}N_2O_{11}$ β -D-Glucopyranosylamine, N-[(3-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate $C_{21}H_{24}N_2O_{12}$, β -D-Glucopyranosylamine, N-[(2-hydroxy-5-nitrophenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate und Seite 11560, $C_{21}H_{25}NO_{10}$, β -D-Glucopyranosylamine, N-[(2-hydroxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate -,N-[(4-hydroxyphenyl)methylene]-2,3,4,6-tetraacetate & Chemical Abstract, Band 83, Nr. 3, 21. Juli 1975, (Columbus, Ohio, US), S.H. Doss et al.: "NMR studies on the effect of the nitrogen atom on the anomeric proton of β -D-glucopyranosides", siehe Seiten 542-543, Zusammenfassung Nr. 28518n, & Rev. Roum. Chim. 1974, 19(11), 1767-72 -- | 1,3,4 |
| P,X | Angewandte Chemie, International Edition in English, Band 26, Nr. 6, 1987, VCH Verlagsgesellschaft mbH, (Weinheim, DE), ./.. | |

| III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) | | |
|--|--|--------------------|
| Art * | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| | H. Kunz et al.: "Diastereoselective Strecker synthesis of α -aminonitriles on carbohydrate templates", Seiten 557-559 siehe das ganze Dokument | 1-11 |
| A | Chemische Berichte, Band 106, 1973, Verlag Chemie GmbH, (Weinheim, DE), K. Weinges et al.: "Die asymmetrische Strecker-Synthese von aliphatischen α -Methyl- α -aminosäuren", Seiten 2291-2297 siehe Seite 2291, Zusammenfassung | 1,7,11 |
| A | The Journal of Organic Chemistry, Band 49, Nr. 10, 18. Mai 1984, American Chemical Society, (US), S.-Y. Chen et al.: "Total synthesis of two furanomycin stereoisomers" Seiten 1769-1769-1772 siehe Seite 1770, Spalte 1, Zeilen 25-35 | 1,7,11 |
| | ----- | |