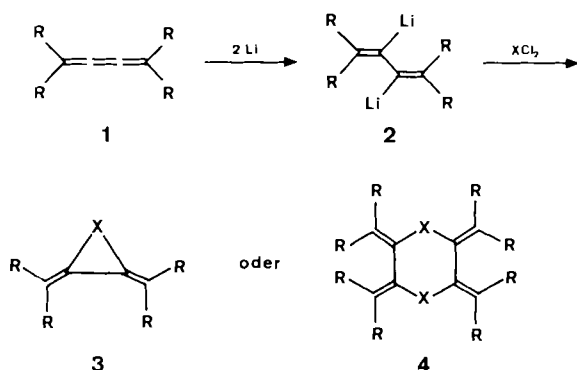


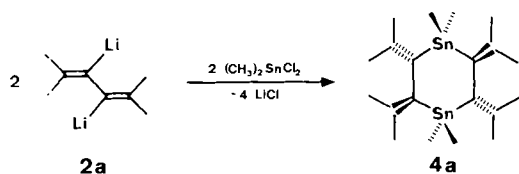
# Ein Tetramethylen-1,4-distannacyclohexan aus 3,4-Dilithio-2,5-dimethyl-2,4-hexadien und Dichlordimethylstannan, das erste Dimetalla[6]radialen\*\*

Von Adalbert Maercker\*, Franz Brauers, Walter Brieden, Michael Jung und Heinz Dieter Lutz

2,3-Dilithio-1,3-butadienderivate **2** sind durch Addition von Lithium an die zentrale Doppelbindung aliphatischer Butatrienderivate **1** leicht zugänglich<sup>[1,2]</sup> und bieten sich daher für die Synthese heterocyclischer Radialenderivate an. Zu erwarten ist die Bildung von Dreiringen **3** oder Sechsringen **4**. Bisher sind nur je eine Verbindung **3** und **4** bekannt (X=S, R=CH<sub>3</sub>); die Ausbeuten der vielstufigen Synthesen sind jedoch unbefriedigend<sup>[3]</sup>.



Bei der Umsetzung von 3,4-Dilithio-2,5-dimethyl-2,4-hexadien **2a**<sup>[1,2]</sup> mit Dichlordimethylstannan in Diethylether bei 0°C entsteht nicht der Dreiring **3** (X=Sn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R=CH<sub>3</sub>), sondern das formale Dimer, der Sechsring 1,1,4,4-Tetramethyl-2,3,5,6-tetra-2-propyliden-1,4-distannacyclohexan **4a** (Ausbeute 45%, nicht optimiert, Rest vermutlich polymer), eine farblose, kristalline, an der Luft beständige Substanz.



Die Sechsringstruktur folgt aus den weitreichenden SnH- und SnC-Kopplungen im <sup>1</sup>H- bzw. <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sowie aus dem Massenspektrum (Tabelle 1). So zeigen z. B. die Signale der Allylprotonen von **4a** bei δ = 1.59 und 1.75 nicht nur eine <sup>4</sup>J<sub>SnH</sub>-Kopplung zu einem Zinnatom, sondern zusätzlich eine <sup>5</sup>J<sub>SnH</sub>-Kopplung zu einem zweiten Zinnatom. Die unterschiedlichen SnC-Kopplungen zu den beiden Zinnatomen ermöglichen eine eindeutige Zuordnung der <sup>13</sup>C-NMR-Signale der olefinischen C-

Atome. Unterschiede in der Größe der Kopplungskonstanten zu den Kernen <sup>117</sup>Sn und <sup>119</sup>Sn sind nur bei den Sn-gebundenen C-Atomen sowie bei den Protonen der Sn-gebundenen Methylgruppen zu beobachten.

Tabelle 1. <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR- sowie MS-Daten von **4a**; J-Werte in Hz jeweils für <sup>119</sup>Sn.

<sup>1</sup> H-NMR (80 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.25 (s, 12 H, 2 × Sn(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , <sup>2</sup> J(SnH) = 52.2), 1.59 (s, 12 H, 4 × CH <sub>3</sub> , <sup>4</sup> J(SnH) = 12.3, <sup>5</sup> J(SnH) = 7.6), 1.75 (s, 12 H, 4 × CH <sub>3</sub> , <sup>2</sup> J(SnH) = 16.7, <sup>3</sup> J(SnH) = 10.6)
<sup>13</sup> C-NMR (20.1 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ = -5.63 (Sn(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , <sup>1</sup> J(SnC) = 302.7), 21.03 (CH <sub>3</sub> , <sup>1</sup> J(SnC) = 53.7), 26.24 (CH <sub>3</sub> , <sup>1</sup> J(SnC) = 45.2), 135.71 (CMe <sub>2</sub> , <sup>2</sup> J(SnC) = 28.1, <sup>3</sup> J(SnC) = 41.5), 142.25 (SnC, <sup>1</sup> J(SnC) = 468.8, <sup>2</sup> J(SnC) = 28.1)
MS: m/z 514 (M <sup>+</sup> , 14%), 499 (M <sup>+</sup> - Me, 12%), 297 (66%), 135 (100%)

Für die Sn-gebundenen Methylgruppen wurde sowohl im <sup>1</sup>H- (selbst bei -90°C) als auch im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum nur ein einziges, temperaturunabhängiges Signal erhalten, was gegen eine starre Sesselkonformation spricht. Eine rasche Ringinversion ist andererseits nicht zu erwarten, da die sperrigen Isopropylidengruppen – wie Modellbetrachtungen zeigen – nur sehr schwer aneinander vorbeikommen. Zur endgültigen Klärung der Konformation von **4a** wurde eine Röntgenstrukturanalyse<sup>[4]</sup> durchgeführt; sie zeigt, daß **4a** die Twistkonformation einnimmt (Abb. 1).

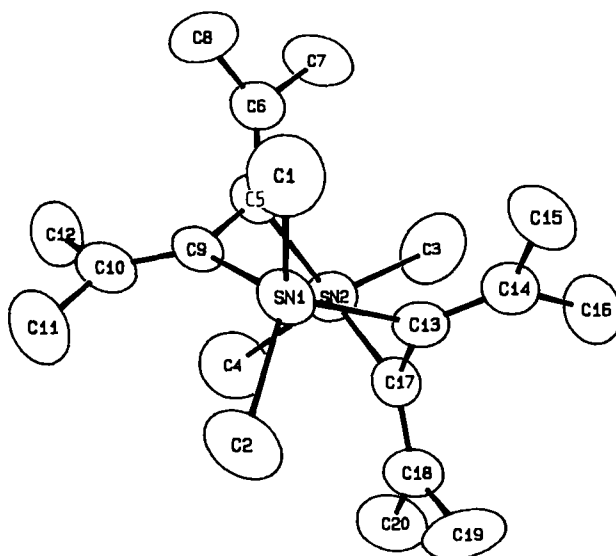


Abb. 1. Struktur von **4a** im Kristall (Ellipsoide mit 50% Wahrscheinlichkeit). Wichtige Abstände [Å] und Winkel [°]: Sn1-C1 2.155(10), Sn1-C2 2.178(10), Sn2-C3 2.152(10), Sn2-C4 2.182(11), Sn1-C9 2.128(9), Sn1-C13 2.154(8), Sn2-C5 2.129(8), Sn2-C17 2.144(10), C13-C17 1.522(10), C5-C9 1.517(10), C5-C6 1.348(13), C9-C10 1.344(13), C13-C14 1.334(12), C17-C18 1.337(13); C1-Sn1-C2 110.3(4), C3-Sn2-C4 110.0(4), C9-Sn1-C13 101.6(3), C5-Sn2-C17 102.1(3), Sn2-C5-C9 109.0(5), C6-C5-C9 121.8(7), Sn2-C5-C6 129.1(5), Sn1-C9-C10 127.4(6), C5-C9-C10 121.4(8), Sn1-C9-C5 111.1(6), Sn1-C13-C17 109.1(6), Sn1-C13-C14 128.6(5), C14-C13-C17 122.0(7), Sn2-C17-C13 110.4(6), Sn2-C17-C18 127.1(6), C13-C17-C18 122.5(8), Diederwinkel C6-C5-C9-C10 84.4(8), C14-C13-C17-C18 83.1(8).

Im Kristall liegen neben Molekülen mit der abgebildeten auch solche mit der enantiomeren Konformation vor. Versuche zur Enantiomerentrennung von **4a** durch HPLC an chiralen stationären Phasen blieben bisher erfolglos<sup>[5]</sup>, was auf ungeeignete stationäre Phasen oder auch auf eine zu niedrige Inversionsbarriere von **4a** zurückzuführen sein könnte.

[\*] Prof. Dr. A. Maercker, Dipl.-Chem. F. Brauers, Dipl.-Chem. W. Brieden Institut für Organische Chemie der Universität Adolf-Reichwein-Straße, D-5900 Siegen

Prof. Dr. H. D. Lutz [\*], Dr. M. Jung [\*] Institut für Anorganische Chemie der Universität Adolf-Reichwein-Straße, D-5900 Siegen

[\*] Röntgenstrukturanalyse.

[\*\*] Polylithiumorganische Verbindungen, 8. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Stiftung Volkswagenwerk gefördert. - 7. Mitteilung: A. Maercker, B. Grebe, J. Organomet. Chem. 334 (1987) C 21.

Bemerkenswert an der Struktur von **4a** sind zum einen die großen Diederwinkel innerhalb der beiden Butadieneinheiten – die Winkel C6-C5-C9-C10 und C14-C13-C17-C18 (Abb. 1) betragen 84 bzw. 83° – und zum anderen der Torsionswinkel von 48° zwischen den beiden C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SnC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-Ebenen; beides Indizien für die Spannung im Sechsring. Die zentralen Bindungen der Butadieneinheiten, innerhalb derer keine Konjugation besteht, sind 1.522(10) (C13-C17) und 1.517(10) Å (C5-C9) lang.

Im Gegensatz zur analogen Dischwefelverbindung **4** (X = S, R = CH<sub>3</sub>)<sup>[3]</sup> reagiert **4a** nicht mit 4-Phenyl-1,2,4-triazol-3,5-dion in einer [4 + 2]-Cycloaddition. Wahrscheinlich ist die coplanare Einstellung der Isopropylidengruppen durch die Sn-Methylgruppen zusätzlich erschwert.

#### Arbeitsvorschrift

**4a:** Zu 11.0 g (0.05 mol) Dichlordimethylstannan (Merck) in 50 mL Diethylether werden bei 0°C 55 mL einer 1.0 molaren Lösung von **2a** in 450 mL Diethylether binnen 2 h unter Rühren getropft. Nach der wäßrigen Aufarbeitung wird der Rückstand destilliert (135–145°C/0.01 Torr). Nach Zusatz von *n*-Hexan kristallisiert **4a** bei –25°C. Abschließend wird aus *n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute laut GC: 45% (Standard: *trans*-Stilben); Reinausbeute: 2.3 g (18%); Fp = 195–196°C; korrekte C,H-Analyse.

Eingegangen am 19. Oktober 1987 [Z 2479]

CAS-Registry-Nummern:

**2a:** 96445-43-1 / **4a:** 112897-93-5 / (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>)<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>: 753-73-1.

[1] A. Maercker, R. Dujardin, *Angew. Chem.* 97 (1985) 612; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 571.

[2] A. Maercker, R. Dujardin, F. Brauers, *Organomet. Synth.* 4 (1988), im Druck.

[3] W. Ando, Y. Hanyu, T. Takata, K. Ueno, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3019.

[4] **4a:** Kristallgröße 0.5 mm × 0.5 mm × 0.2 mm, Raumgruppe P2<sub>1</sub>/c, *a* = 19.824(3), *b* = 15.219(3), *c* = 17.196(9) Å, β = 114.13(2)°, *V* = 4734.7 Å<sup>3</sup>, *Z* = 8, ρ<sub>ber</sub> = 1.44 g cm<sup>-3</sup>, ρ<sub>beob.</sub> = 1.43 g cm<sup>-3</sup>, Mo<sub>Kα</sub>, Meßtemperatur 20°C, maximaler Winkel θ<sub>max</sub> = 30°, 5098 Reflexe gemessen, 3905 beobachtet (*I* > 3σ(*I*)), 398 Parameter, *R* = 0.047. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-52748, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[5] Verwendete Säulen: Bakerbond Chiral (DNBPG-Covalent) HPLC-Säule (J. T. Baker Research Products, Phillipsburg, NJ, USA), EC 250/8/4 Cel-Ac-40XF (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren).

### Reduktion mit Hefezellen, der Schlüsselschritt einer effizienten Synthese von (3*S*,4*S*)-4-Amino-3-hydroxypentansäuren\*\*

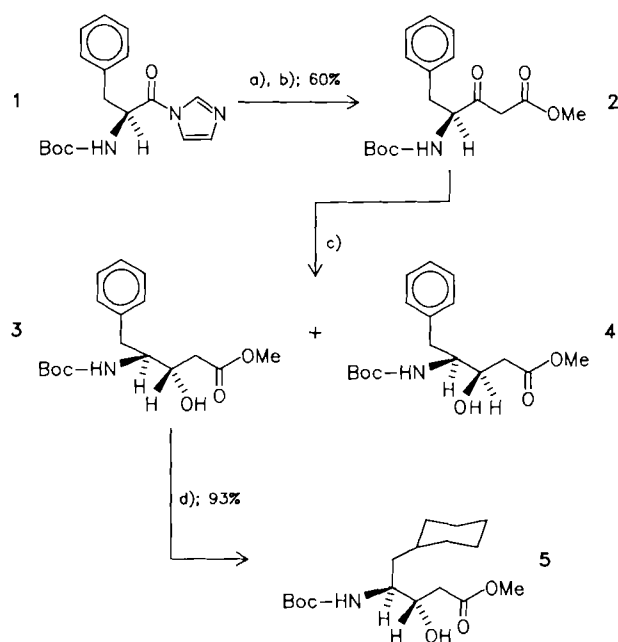
Von Peter Raddatz, Hans-Eckart Radunz\*, Günther Schneider und Harry Schwartz

Pepstatin<sup>[1]</sup>, ein von H. Umezawa isoliertes Pentapeptid, enthält die ungewöhnliche γ-Aminosäure Statin ((3*S*,4*S*)-4-Amino-3-hydroxy-6-methylheptansäure). Statin und Statin-Analoga sind zentrale Bausteine vieler hochwirksamer, spezifischer Aspartylprotease-Inhibitoren, unter anderem auch von Renin-Inhibitoren<sup>[2]</sup>, die als blutdrucksenkende Medikamente interessant sind. Kinetische Studien haben gezeigt, daß die Hydroxygruppe in Statinen *S*-konfiguriert

sein muß, die Kohlenstoffkette an C-4 jedoch chemisch modifiziert werden kann<sup>[3]</sup>.

Wünschenswert ist eine flexible, diastereoselektive Statin-Synthese, die von leicht zugänglichen Edukten ausgeht. Bisher publizierte Synthesen<sup>[4]</sup> erfüllen diese Voraussetzungen nicht oder nur teilweise.

Bei der hier vorgestellten Statin-Synthese kann prinzipiell von jeder α-Aminosäure ausgegangen werden. Diese wird mit einem Malonesterbaustein umgesetzt, und der resultierende γ-Amino-β-ketoester kann mit bestimmten Hefen diastereoselektiv zum β-Hydroxyderivat reduziert werden. Dieses Vorgehen sei am Beispiel der Synthese von (3*S*,4*S*)-*N*-Boc-4-amino-3-hydroxy-5-cyclohexylpentansäuremethylester **5** beschrieben (Schema 1). Der entscheidende Schritt ist die stereoselektive Reduktion von **2**, das aus *N*-Boc-L-phenylalanin-imidazolid **1** und dem Magnesiumenolat des Malonsäuremonomethylesters<sup>[4b]</sup> entsteht, zu dem an C-3 *S*-konfigurierten Alkohol **3**. Die katalytische Hydrierung von **2** mit Raney-Nickel lieferte ein 1 : 1-Gemisch der diastereomeren Alkohole **3** und **4**. Selbst mit komplexen, sterisch anspruchsvollen Hydriden entstand keines der Diastereomere deutlich bevorzugt. Um das Verhältnis zugunsten eines der Diastereomere zu verschieben, wurde die Reduktion des β-Ketoesters **2** mit Bäckerhefe versucht<sup>[5]</sup>. Die Umsetzungen mit käuflicher Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) waren nur unvollständig (30 bis 50%), aber immerhin entstand das gewünschte 3*S*,4*S*-Diastereomer **3** mit 60% *de*.



Schema 1. Synthese von **5**. a) HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me, *i*PrMgBr; b) 15proz. HCl; c) Reduktion mit Hefe; d) Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl. Physikalische und spektroskopische Daten von **2**–**5** siehe Tabelle 1.

Da sich Bäckerhefe je nach Herkunft und Stamm als Reagens verschieden verhält, wurde versucht, durch Verwendung von Reinkulturen ausgewählter Hefestämme der Gattungen *Kloeckera*, *Hansenula*, *Candida* und *Torulopsis*<sup>[6]</sup> eine bessere Stereoselektivität zu erzielen. Lediglich fünf von 74 getesteten Hefestämmen reduzierten den β-Ketoester **2** vollständig. Vier Stämme, darunter *Hansenula anomala*, bildeten das 3*S*,4*S*-Diastereomer **3** mit 92% *de*, während von der Hefe *Candida boidinii* vorwiegend das 3*R*,4*S*-Diastereomer **4** gebildet wurde (90% *de*). Weitere

[\*] Dr. H.-E. Radunz, Dr. P. Raddatz, G. Schneider  
E. Merck

Leitung Pharmazeutische Chemie  
Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt

Dr. H. Schwartz

E. Merck

Zentrale Forschung und Entwicklung Chemie  
Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt

[\*\*] Herrn Dr. M. Heinrich danken wir für die Durchführung der Fermentation, Herrn O. Kaser für die experimentelle Mitarbeit.