

frisch bereitetem Raney-Nickel [33] (0.5–1.0 g Ni-Al-Legierung pro mmol Hydrazin) versetzt und im Autoklaven unter Röhren bei 70–100 °C und einem Wasserstoffdruck von 70 bar 20 bis 60 h hydriert (dünnsschichtchromatographische Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Ether aufgenommen und die Etherlösung über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen werden die α -Aminoacetale durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, wasserfreies Methanol). Abdestillieren des Methanols und Kugelrohrdestillation gereinigt.

α -Aminosäuren 7: Nach nucleophiler 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)**2** (siehe oben), fängt man bei –78 °C mit 5.5 Äquivalenten Acetylchlorid ab und lässt anschließend 1 h bei 0 °C röhren. Man arbeitet mit 40 mL gesättigter Na_2CO_3 -Lösung/Ether auf und reinigt die Hydrazine durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether:Petrolether 2:1). Das in wasserfreiem THF (1 mL mmol^{−1}) gelöste *N*-acylierte Hydrazin wird bei –78 °C in Ammoniak (15 mL mmol^{−1}) gelöst und mit blankem Li-Draht (4 mmol mmol^{−1}) versetzt, wobei die Lösung schnell blau wird. Man entfernt das Kältebad, lässt die Lösung bei –33 °C 1 h röhren, beendet die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl (12 mmol mmol^{−1}) und lässt das Ammoniak verdampfen. Der Rückstand wird in 40 mL Wasser aufgenommen und mehrfach mit Ether extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Phasen erhält man die *N*-acylierten α -Aminoacetale, die in Glycol (3 mL mmol^{−1}) gelöst, mit 0.1 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) versetzt und 3 h bei 80 °C gerührt werden. Nach Abdestillieren der flüchtigen Bestandteile nimmt man in 40 mL Wasser auf, extrahiert mit CH_2Cl_2 , trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 , engt ein und reinigt die α -Aminoacetale (*R*)**5** durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Essigester). Eine Lösung von (*R*)**5** in wasserfreiem THF (5 mL mmol^{−1}) wird bei –78 °C mit 1.1 Äquivalenten *nBuLi* versetzt, 4 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Boe_2O (5 mmol mmol^{−1}) abgefangen. Nach Einengen der Rohlösung nimmt man in Methanol (5 mL mmol^{−1}) auf, versetzt mit wasserfreiem Hydrazin (3 mL mmol^{−1}) und lässt 4 h unter Rückfluß röhren. Nach wäßriger Aufarbeitung und Extraktion mit Ether erhält man die carbamatgeschützten α -Aminoacetale, die durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ether: Petrolether 2:1) gereinigt werden. Man nimmt sie in Essigester (15 mL mmol^{−1}) auf, setzt bei –78 °C mit Ozon um (dünnsschichtchromatographische Kontrolle) und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels die reinen Ester (*R*)**6**, die in CHCl_3 (5 mL mmol^{−1}) mit 3 Äquivalenten Trimethylsilyliod unter Argon umgesetzt werden (3–5 min). Man arbeitet mit 1 n HCl auf und reinigt die Aminosäuren durch Ionenaustausch-Chromatographie (Lewatit SP 112, 2 N wäßrige NH_3 -Lösung).

Eingegangen am 23. September 1992 [Z 5594]

- [1] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531; b) J. Jurczak, A. Golebiowski, *Chem. Rev.* **1989**, 149; c) L. E. Fisher, J. M. Muchowski, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 399.
- [2] a) E. Fischer, T. Kametaka, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1909**, 365, 7; b) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41, 1019.
- [3] a) K. Balenovic, N. Bregant, D. Cerar, D. Fles, J. Jambresic, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 297; b) K. Balenovic, N. Bregant, T. Galijan, Z. Stefanac, V. Skaric, *ibid.*, **1956**, *21*, 115.
- [4] M. Gacek, K. Undheim, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 4233.
- [5] a) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Heterocycles* **1987**, *26*, 2805; b) S. Kano, T. Yokomatsu, H. Iwasawa, S. Shibuya, *Chem. Lett.* **1987**, 1531.
- [6] G. Bringmann in *The Alkaloids*, Vol. 29 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, **1987**, S. 141.
- [7] G. Bringmann, J. P. Geisler, *Synthesis* **1989**, 608.
- [8] M. Thiam, F. Chastrette, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1429.
- [9] A. Alexakis, N. Lensen, P. Mangeney, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1171.
- [10] K. Harada in *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double-Bond* (Hrsg.: S. Patai), Interscience, London, **1970**.
- [11] Übersichten: a) D. J. Hart, D.-C. Ha, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447; b) M.-J. Brown, *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225; c) Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **1987**, 243. Jüngere Beispiele: d) S. Laschat, H. Kunz, *Synlett* **1990**, 51; e) M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, M. Hübel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 76; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103; f) K. Tomioka, I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3095; g) Y. Ukaji, J. Watai, T. Sumi, T. Fujisawa, *Chem. Lett.* **1991**, 1555; h) G. Cainelli, D. Giacomini, E. Mezzina, M. Pannuzio, P. Zarantonello, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2967; i) R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, P. G. Cozzi, *ibid.*, **1992**, *33*, 1113.
- [12] a) P. Münster, W. Steglich, *Synthesis* **1987**, 223; b) R. Kobes, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, H. Reuter, H. Puff, *Tetrahedron* **1985**, 1693; c) P. Ermert, I. Meyer, C. Stucki, J. Schneebeli, J. P. Obrecht, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1265.
- [13] a) Z.-Y. Chang, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475; b) M. A. Schwartz, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1689.
- [14] C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 909.
- [15] a) F. A. Davis, M. A. Giangiordano, W. E. Starner, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3957; b) J. Siske, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393.
- [16] D. H. Hua, S. W. Miao, J. S. Chen, S. Iguchi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4.

- [17] H. Fujioka, M. Fuji, Y. Okaichi, T. Yoshida, H. Annoura, Y. Kita, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 602.
- [18] H. Takahashi, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4295, zit. Lit.
- [19] D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8265.
- [20] a) D. Enders, H. Schubert, C. Nübling, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1118; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1109; b) D. Enders, D. Bartzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 569.
- [21] a) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2224; b) S. E. Denmark, T. Weber, J. P. Edwards, *Synlett* **1989**, *1*, 20.
- [22] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, 29.
- [23] H. Stetter, K. H. Mohrmann, *Synthesis* **1981**, 129.
- [24] a) D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, USA **1984**, S. 275; b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173, 183; b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proced. Int.* **1985**, *17*, 1.
- [25] a) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4763; b) T. Imamoto, Y. Sugiura, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *C21*, 285; c) T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4233; d) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904.
- [26] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [27] Geeignete Kristalle wurden bei –20 °C aus EtOAc/Cyclohexan (2:1) gewonnen. Monoklin, Raumgruppe $P2_1(4)$, $a = 10.758(5)$, $b = 10.336(4)$, $c = 11.720(6)$ Å, $\beta = 113.73(4)$. Bei einem Zellvolumen von $1193.0(9)$ Å³, $Z = 2$ und $M = 431.5$ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{\text{er}} = 1.201 \text{ g cm}^{-3}$. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle $F(000) = 460$, $\text{Mo}_{\text{K}\alpha}$ -Strahlung ($\lambda = 0.71069$ Å, Graphitmonochromator), $\mu = 0.91 \text{ cm}^{-1}$. Siemens-R3m/Vierkreisdiffraktometer, $2\theta - \theta$ -Scans, 23 °C. 2241 unabhängige Reflexe ($+h + k \pm l$), davon 1074 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), $R_m = 0.07$, $\sin \theta/\lambda_{\text{max}} = 0.597$. Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden (Siemens SHELLXTL PLUS) und die Verfeinerung unter der Verwendung des XTAL3.0-Programmpakets [28]. Wasserstoffpositionen berechnet. 270 Parameter verfeinert, $R = 0.073$ ($R_w = 0.029$), Restelektronendichte 0.5 eÅ^{−3}. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56669, der Autoren und des Zeitschriftenzitals angefordert werden.
- [28] *XTAL3.0 User's Manual* (Hrsg.: S. R. Hall, J. M. Stewart), Universities of Western Australia und Maryland, **1990**.
- [29] P. Deslongchamps, P. Atlani, D. Frehel, A. Malaval, C. Moreau, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3651.
- [30] a) C. Nübling, *Dissertation*, Technische Hochschule Aachen, **1987**; b) S. E. Denmark, O. Nicaise, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6219.
- [31] Alle neuen Verbindungen ergeben korrekte Elementaranalysen sowie passende IR-, NMR- und Massenspektren.
- [32] D. Enders, M. Klatt, R. Funk, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [33] *Organikum*, 16. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**.

Enantioselektive Aldolreaktionen mit einem Phosphoenolpyruvat-Äquivalent: asymmetrische Synthese von 4-Hydroxy-2-oxocarbonsäureestern**

Von Dieter Enders*, Hubert Dyker und Gerhard Raabe
Professor Rudolf Hoppe zum 70. Geburtstag gewidmet

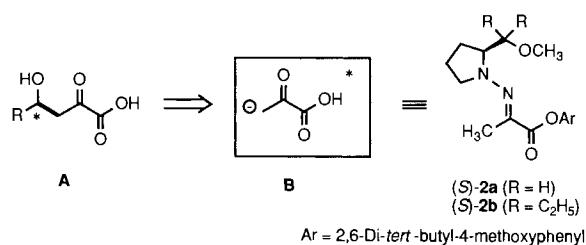
Für die stereoselektive Synthese 1,3-dioxogenierter Synthesebausteine wird bevorzugt die Aldolreaktion angewendet^[1]. Die enantiofaciale Differenzierung der Enolate lässt sich durch kovalent gebundene Auxiliare diastereoaselektiv steuern; die Auxiliare ermöglichen den Aufbau von ein oder zwei stereogenen Zentren mit hoher Selektivität und vorher-sagbarer Konfiguration. Die Natur nutzt enzymatisch kata-

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. H. Dyker, Dr. G. Raabe
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden. H. D. dankt dem Fonds der Chemischen Industrie für ein Kekulé-Stipendium.

lysierte Aldolreaktionen z.B. zum stereoselektiven Aufbau von Monosacchariden. Die Übertragung der Pyruvateinheit als Phosphoenolpyruvat (PEP) auf Aldosen unter Erzeugung von 4-Hydroxy-2-oxocarbonsäuren **A** bei der Biosynthese von Ulosonsäuren^[21] und Sialinsäuren^[3] ist einer der wichtigsten Synthesewege dieser Art. Aldolasen, die diese Reaktionen katalysieren, fanden in jüngerer Zeit Verwendung bei der biokatalytischen Synthese natürlicher und nicht natürlicher höherer Monosaccharide aus PEP oder Pyruvat und Aldehyden^[4-8].

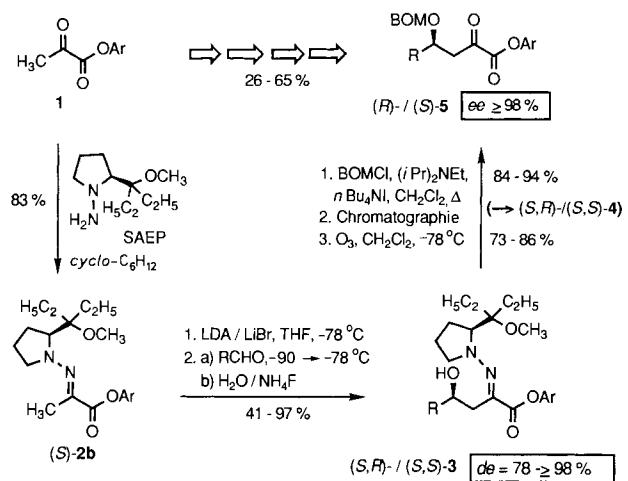
In Nachahmung des von der Natur genutzten Syntheseprinzips sind mehrere achirale metallierte Brenztraubensäurerivate (d^2 -Synthone **B**) als chemische Äquivalente für PEP umgesetzt worden^[9]. Stereoselektive Reaktionen dieser Reagentien beschränken sich jedoch auf diastereoselektive Aldolreaktionen mit enantiomerenreinen Aldehyden^[9g-i].



Wir berichteten kürzlich über die Entwicklung eines enantiomerenreinen homologen PEP-Äquivalents^[10] unter Anwendung unserer SAMP/RAMP-Hydrazonmethode^[11, 12] und dessen Einatz bei der enantioselektiven Synthese 3-substituierter 2-Oxocarbonsäureester. Wir stellen nun ein enantiomerenreines chemisches PEP-Äquivalent vor, das die biomimetische enantioselektive Synthese von 4-Hydroxy-2-oxocarbonsäureestern **A** gestattet. Schlüsselschritt ist die diastereoselektive Aldolreaktion von **(S)-2** mit achiralen und chiralen Aldehyden.

Zur orientierenden Untersuchung der Metallierungs- und Alkylierungsbedingungen wurde zunächst die einfache Alkylierung des SAMP-Hydrazons **(S)-2a** untersucht. Das einheitlich (*E*)-konfigurierte Hydrazon wird in 96 % Ausbeute als hellgelber Feststoff ($F_p = 84^\circ\text{C}$) durch Umsetzung des entsprechenden Brenztraubensäureesters **1**^[10] mit **(S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin** (SAMP)^[12, 13] erhalten. Die Verwendung des 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methoxyphenylesters^[14] ist zur Vermeidung der Selbstkondensation der entsprechenden Azaenolate von entscheidender Bedeutung^[10].

Überraschenderweise verläuft die Alkylierung des Hydrazons **(S)-2a** mit Benzylbromid bei Metallierung mit 1.1 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA) unvollständig. Das alkylierte Produkt wird in 71 % Ausbeute neben 21 % nicht umgesetztem Ausgangsmaterial isoliert. Die Verwendung von 2.2 Äquivalenten LDA ergibt in wechselnden Ausbeuten das einfach alkylierte neben dem doppelt alkylierten Produkt. Erst die Verwendung von 1.1 Äquivalenten der Base in Gegenwart von 2 Äquivalenten Lithiumbromid bei -78°C in THF führt zu einem vollständigen Umsatz bei der Alkylierung (98 % Ausbeute). Ähnliche Effekte sind für verwandte Systeme beschrieben worden^[9j, 15]. Die Aldolreaktion des auf diese Weise metallierten SAMP-Hydrazons **(S)-2a** mit 3-Methylbutanal bei -90°C verläuft ebenfalls mit hoher Ausbeute, aber mit nur mäßiger Stereoselektivität zum Aldolprodukt **(S,R)-3a** (84 % Ausbeute, $de = 36\%$). Die Stereoselektivität der Aldolreaktion lässt sich beträchtlich durch den Einsatz des sterisch anspruchsvolleren Auxiliars **(S)-1-Amino-2-(1-ethyl-1-methoxypropyl)pyrrolidin**



Schema 1. Vierstufige enantioselektive Synthese BOM-geschützter 4-Hydroxy-2-oxocarboxylate **5** (BOM = PhCH₂OCH₂).

(SAEP)^[16] anstelle von SAMP erhöhen (Schema 1, Tabelle 1).

Die Kondensation des Brenztraubensäureesters **1** mit dem Hydrazin SAEP liefert das (*E*)-konfigurierte Hydrazon (**S**)-**2b** in 83 % Ausbeute als gelbes viskoses Öl. Die Metallierung des Hydrazons mit LDA in Gegenwart von Lithiumbromid unter den oben angegebenen Bedingungen und die Umsetzung des so erzeugten reaktiven Azaenolats mit Aldehyden zwischen -90 und -78°C führt in sehr guten Ausbeuten (86–97 %) und mit hohen Diastereomerenüberschüssen ($de = 78- \geq 98\%$) zu den Hydrazonen (*S,R*)-/(*S,S*)-**3** als hochviskose gelbe Substanzen, die chromatographisch gereinigt und charakterisiert werden. Lediglich die Reaktion mit dem isopropylidengeschützten (*R*)-Glycerinaldehyd verläuft mit niedriger Ausbeute (41 %, $de \geq 98\%$, (*S,S,R*)-**3h**).

Tabelle 1. Durch enantioselektive Aldolreaktion aus dem Brenztraubensäureester **1** über das SAEP-Hydrazon (**S**)-**2b** hergestellte enantiomerenreine, BOM-geschützte 4-Hydroxy-2-oxocarboxylate **5**.

R	Ausb. an 3 [%]	de [a] [%]	Ausb. an 4/5 [b] [%]	5 [α] ^c [c] ee [d] [%]
a [e]	(H ₃ C) ₂ CHCH ₂	84	36	94/81 +3.6 36(<i>R</i>)
a	(H ₃ C) ₂ CHCH ₂	96	90	93/76 [f] +11.0 ≥ 98 (<i>R</i>)
b	n-C ₄ H ₉	93	93	93/86 +5.0 ≥ 98 (<i>R</i>)
c	n-C ₅ H ₁₁	86	90	91/76 +6.1 ≥ 98 (<i>R</i>)
d	PhCH ₂ CH ₂	87	78	84/82 +1.9 ≥ 98 (<i>R</i>)
e	C ₆ H ₅	95	≥ 98	90/84 -- 59.3 ≥ 98 (<i>S</i>)
f	p-H ₃ C-C ₆ H ₅	92	≥ 98	94/73 - 55.8 ≥ 98 (<i>S</i>)
g	p-H ₃ CO-C ₆ H ₅	97	≥ 98	94/86 - 77.3 ≥ 98 (<i>S</i>)
h		41	≥ 98	89/85 + 8.8 ≥ 98 (<i>S,R</i>)

[a] ¹³C-NMR-spektroskopisch bestimmter Diastereomerenüberschuss. [b] Ausbeute des Hauptdiastereomers **5** nach Flash-Chromatographie. [c] (*c* = 1, CHCl₃). [d] ¹³C-NMR-spektroskopisch auf der Stufe der Hydrazone **4** als *de* bestimmt. Die absolute Konfiguration ist in Klammern angegeben. [e] Als chirales Auxiliar wurde SAMP verwendet. Die Diastereomere wurden auf der Hydrazonstufe nicht getrennt; [f] $F_p = 57-59^\circ\text{C}$.

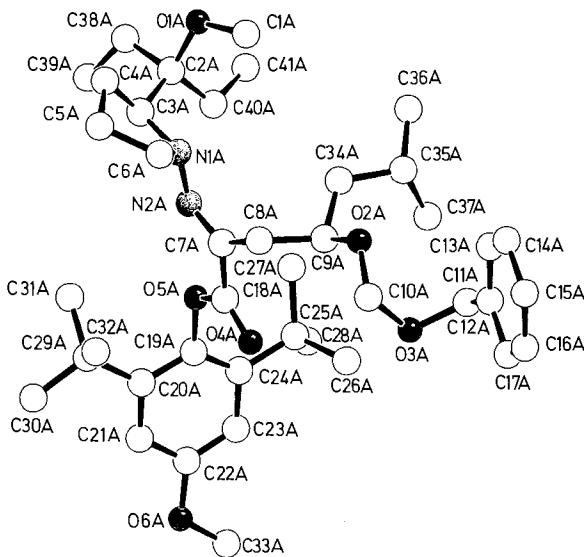
Da 4-Hydroxy-2-oxocarboxylate **5**, die Endprodukte der hier beschriebenen Reaktionssequenz, bei der chromatographischen Reinigung zur Eliminierung und zu Nebenreaktionen neigen^[9k, 11], ist die Einführung einer Schutzgruppe erforderlich. *O*-Silyl- und *O*-Acetyl-Schutzgruppen führen nicht zum Erfolg. Mit der *O*-Benzoyloxymethyl(BOM)-Schutzgruppe gelang jedoch die zersetzungsfreie Isolierung der End-

produkte **5**. Durch Umsetzung der Aldolprodukte **3** mit Benzoyloxymethylchlorid im Überschuß in Gegenwart der Hüning-Base läßt sich die BOM-Gruppe in sehr guten Ausbeuten (in der Regel über 90 %) einführen. Durch Flash-Chromatographie ist eine Trennung der Diastereomere einfach möglich, so daß nach chromatographischer Reinigung die Produkte **4** diastereomerenrein (*de* ≥ 98 %) und mit Ausbeuten von 84–94 % als hellgelbe hochviskose Öle erhalten werden. Ein weiteres Isomer war ¹³C-NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar.

Die so geschützten Aldolprodukte **4** lassen sich racemisierungsfrei und in guten Ausbeuten durch oxidative Spaltung mit Ozon in die enantiomerenreinen Endprodukte (*R*-) und (*S*)-**5** überführen, die durch möglichst schnelle Flash-Chromatographie gereinigt werden (73–86 % Ausbeute).

Die Diastereomerenüberschüsse der Hydrazone **3** und der BOM-geschützten Aldolprodukte **4** wurden ¹³C-NMR spektroskopisch ermittelt. Die Angabe der Enantiomerenüberschüsse der Endprodukte **5** beruht auf den durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmten Diastereomerenüberschüssen der BOM-geschützten Aldolprodukte **4**. Die Isolierung der Verbindung (*S,R*)-**5h** in diastereo- und enantiomerenreiner Form belegt den racemisierungsfreien Verlauf der Einführung der Schutzgruppe und der Hydrazonspaltung.

Die Angabe der absoluten Konfigurationen der Hydrazone und damit auch der Endprodukte **5** basiert auf einer Röntgenstrukturanalyse von Einkristallen des Hydrazons (*S,R*)-**4a** (Abb. 1)^[17], das als einzige Substanz als Feststoff erhalten wurde ($F_p = 57\text{--}59^\circ\text{C}$), und der Annahme eines einheitlichen Reaktionsmechanismus. Die für das neu erzeugte



- 39, 356; d) T. Vettiger, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 189; e) M. P. Cooke, Jr., *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1638.

[15] a) M. Murakata, M. Nakajima, K. Koga, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1657; b) N. DeKimpe, L. D'Hondt, E. Stanoeva, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3879.

[16] D. Enders, H. Kipphardt, P. Gerdts, L. J. Breña-Valle, V. Bushan, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 691.

[17] Geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus Methanol bei 2 °C erhalten. Monoklin, Raumgruppe $P2_1(4)$, $a = 10.940(1)$, $b = 15.822(2)$, $c = 23.817(4)$ Å, $\beta = 92.42(1)$. Bei einem Zellvolumen von 4118.9 Å³, zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit und $M_r = 680.98$ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{ber} = 1.098$ g cm⁻³. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle $F(000) = 1488$. Enraf-Nonius CAD-4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator, $\lambda/2\theta$ -Scans, -50 °C, Cu $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54179$ Å), $\mu = 5.42$ cm⁻¹, 7218 unabhängige Reflexe ($\pm h + k + l$), davon 6518 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), $R_m = 0.008$, $\sin \theta/\lambda_{max} = 0.620$. Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden (SHELXS-86 [23]) und die Verfeinerung unter Verwendung der Routinen des SDP-Programmpakets [24]. Die beiden unabhängigen Moleküle unterscheiden sich deutlich bezüglich der Konformation der Substituenten an C3A,B des Fünfringes. Von den Phenylresten C12A,B-C17A,B wurden wegen einer Fehlordnung die Atome C14A,B-C16A,B in idealisierten Positionen berechnet und die Substituenten als starre Gruppen isotrop verfeinert. Wasserstoffpositionen berechnet. 783 Parameter verfeinert, $R = 0.089$ ($R_w = 0.120$). Isotroper Extinktionskoeffizient $a = 2.2 \times 10^{-6}$. Restelektronendichte weitgehend lokalisiert im Bereich der Phenylreste C12A,B-C17A,B; maximaler Wert 0.45 e Å⁻³. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, W-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-56869, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[18] H. Eichenauer, E. Friedrich, W. Lutz, D. Enders, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 206.

[19] D. Enders, H. Eichenauer, R. Pieter, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3703.

[20] D. Enders, *Chem. Scr.* **1985**, 25, 139.

[21] E. Keller, *Chem. Unserer Zeit* **1986**, 20, 178.

[22] Alle neuen Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen sowie IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren.

[23] G. M. Sheldrick in *Crystallographic Computing 3* (Hrsg.: G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard), Oxford University Press, **1985**, S. 175–189.

[24] B. A. Frenz und Ass., Inc., *Structure Determination Package (VAX SDP)*, College Station, TX 77840, USA, und Enraf-Nonius, Delft, Niederlande.

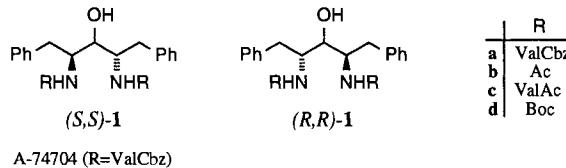
Diastereo- und enantioselektive Synthese C_2 -symmetrischer HIV-1-Protease-Inhibitoren**

Von Dieter Enders*, Udo Jegelka und Barbara Dücker

Seit das „Center for Disease Control“ in Atlanta (USA) 1982 den diagnostischen Begriff AIDS (Aquired Immunodeficiency Syndrome) definierte^[1] wurden erst drei Medikamente zur Behandlung von AIDS zugelassen: 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT, Wellcome, 1987) und 2',3'-Didesoxyinosin (DDI, Bristol Myers Squibb, 1992); als drittes Mittel wurde kürzlich 2',3'-Didesoxycytosin (DDC, Hoffmann La-Roche, 1992) für den begrenzten Gebrauch eingeführt. Diese Medikamente inhibieren das Enzym Reverse Transkriptase des „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV), können allerdings nur die mittlere Überlebenszeit von Patienten im fortgeschrittenen AIDS-Stadium etwas verlängern und führen zu beträchtlichen Nebenwirkungen (Knochenmarksschädigungen, Neuropathien) sowie zur Bildung resisternter Virusstämme^[2].

Seit ihrer Strukturaufklärung im Jahre 1989^[3] ist die HIV-1-Protease ein neuer, stark favorisierter chemotherapeuti-

scher Angriffspunkt^[4]. Sie gehört zur Klasse der sauren Aspartat-Proteasen und hat eine ungewöhnliche homodimere C_2 -symmetrische Struktur. Ausgehend von der durch das Enzym am häufigsten bevorzugten Schnittstelle Phe-Pro entwickelten Erickson und Kempf et al.^[5] den C_2 -symmetrischen hochselektiven HIV-1-Protease-Inhibitor A-74 704 (*S,S*)-**1a**. Sie konnten zeigen, daß die starke inhibitorische Wirkung auf der optimalen Einpassung des Inhibitors in das aktive Zentrum der C_2 -symmetrischen Protease beruht. Auch andere Substituenten an den Aminofunktionen führten zu aktiven Verbindungen, z.B. (*S,S*)-**1b** und -**1c**^[6].



Wir berichten nun über einen neuen, hochdiastereo- und enantioselektiven Zugang zu C_2 -symmetrischen HIV-1-Protease-Inhibitoren des Typs 1. Beispielhaft für das Verfahren wurden aus den dibenzylierten Ketonen (*R,R*)- und (*S,S*)-3 (*de*, *ee* = 98 %) beide Enantiomere des *tert*-Butyloxycarbonyl(Boc)-geschützten Diaminoalkohols **1d** sowie das Racemat *rac*-**1d** (Dimethylhydrazon-Methode^[11]) synthetisiert. (*R,R*)-und (*S,S*)-3 wurden aus dem Dihydroxyacetonderivat **2**^[17–91] nach der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode^[10] in vier Stufen und über 60 % Ausbeute hergestellt.

Wie in Schema 1 (Weg A) gezeigt, wird das Keton (*R,R*)-3 mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol reduziert, dieser als Benzylether geschützt und durch saure Hydrolyse das Diol (*R,R*)-4 (*de*, *ee* = 98 %, Gesamtausbeute 92 %) freigesetzt. Versuche, das Bisazid (*S,S*)-5 über ein quantitativ zugängliches Bismesylat mit Natriumazid in Dimethylformamid (20 h, 90 °C) zu gewinnen, lieferten 5 und das entsprechende HN_3 -Eliminierungsprodukt im ungünstigen Verhältnis von 1:1. Erst die Überführung von 4 in das Bistriflat mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf_2O) und anschließender Substitution mit Tetramethylguanidiniumazid^[1,2] in Dichlormethan führte unter doppelter Inversion zu (*S,S*)-5 in 85 % Ausbeute (*de*, *ee* = 98 %). In beiden Fällen ließ sich das Eliminierungs-Nebenprodukt chromatographisch leicht abtrennen. Das Bisazid wird schließlich durch Hydrierung in Gegenwart katalytischer Mengen Pd/C und von 2.4 Äquivalenten Boc_2O in die Boc-geschützten Diamine überführt. Verwendet man Essigester als Lösungsmittel, werden die voll *N*-Boc- und *O*-Bn-geschützten Diaminoalkohole in 75 % Ausbeute erhalten. Anschließende Hydrierung in Methanol liefert quantitativ das praktisch diastereo- und enantiomerenreine (*S,S*)-1d; (*R,R*)-1d entsteht entsprechend unter Verwendung des Auxiliars SAMP (Weg B). Die Gesamtausbeute an 1d, das am besten als 3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropionsäure(MTPA)-ester^[1,3] charakterisiert wird, beträgt 58–59 % ausgehend von 3 und 36 % bezogen auf 2 (Schema 1).

Wird die Hydrierung von **(S,S)-5** in Methanol durchgeführt, erhält man in 73% Ausbeute den ungeschützten Diaminoalkohol **(S,S)-1** ($R = H$), der nach Kempf et al.^[6] und Dreyer et al.^[14] in den C_2 -symmetrischen HIV-1-Protease-Inhibitor A-74 704 (**S,S**)-**1a** überführt werden kann. Da bei den beiden bisher beschriebenen Synthesen einmal L-Phenylalanin^[6] und einmal D-Arabinol^[14] ins Endprodukt eingebaut wurden, eröffnet der hier beschriebenen Weg A die erste asymmetrische Synthese von A-74 704 und zugleich einen flexiblen und effizienten Zugang zum Enantiomer des Wirkstoffs (Weg B).

[*] Prof. Dr. D. Enders, Dr. U. Jegelka, Dipl.-Chem. B. Dücker
 Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
 Professor-Pirlet-Straße 1, W-5100 Aachen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken den Firmen Degussa AG, BASF AG, Bayer AG und Hoechst AG für Chemikalienspenden.