

frisch bereitetem Raney-Nickel [33] (0.5–1.0 g Ni-Al-Legierung pro mmol Hydrazin) versetzt und im Autoklaven unter Rühren bei 70–100 °C und einem Wasserstoffdruck von 70 bar 20 bis 60 h hydriert (dünn-schichtchromatographische Kontrolle). Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert, das Filtrat vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand in Ether aufgenommen und die Etherlösung über Na₂SO₄ 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 rühren. Man arbeitet mit 40 mL gesättigter Na₂CO₃-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 rühren, beendet die Reaktion durch Zugabe von NH₄Cl (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 über CH₂Cl₂, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄, 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 *n*BuLi versetzt, 4 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit Boc₂O (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 rühren. 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 (dünn-schichtchromatographische Kontrolle) und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels die reinen Ester (R)-**6**, die in CHCl₃ (5 mL mmol^{–1}) mit 3 Äquivalenten Trimethylsilyliodid 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 NH₃-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. Preced. 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**, *24*, 3. 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. Zantonello, *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. Erment, 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. Starnier, *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. Bartsen, *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. Preced. 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 *P*2₁(4), *a* = 10.758(5), *b* = 10.336(4), *c* = 11.720(6) Å, β = 113.73(4)°. Bei einem Zellvolumen von 1193.0(9) Å³, *Z* = 2 und *M* = 431.5 ergibt sich eine Dichte von ρ_{ber} = 1.201 g cm^{–3}. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle *F*(000) = 460, Mo_K α -Strahlung (λ = 0.71069 Å, Graphitmonochromator), μ = 0.91 cm^{–1}. Siemens-R3m/V-Vierkreisdiffraktometer, 2θ -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 SHELXTL 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 Zeitschriftenzitats angefordert werden.
- [28] *XTAL3.0 User's Manual* (Hrsg.: S. R. Hall, J. M. Stewart), Universities of Western Australia and 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 ergaben 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

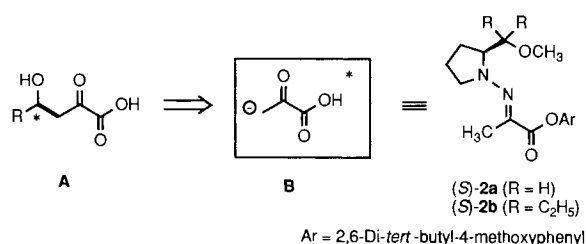
Für die stereoselektive Synthese 1,3-dioxygenerter Synthesebausteine wird bevorzugt die Aldolreaktion angewendet^[1]. Die enantiofaciale Differenzierung der Enolate läßt sich durch kovalent gebundene Auxiliare diastereoselektiv steuern; die Auxiliare ermöglichen den Aufbau von ein oder zwei stereogenen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

[*] 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 Ulosensäuren^[2] 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].

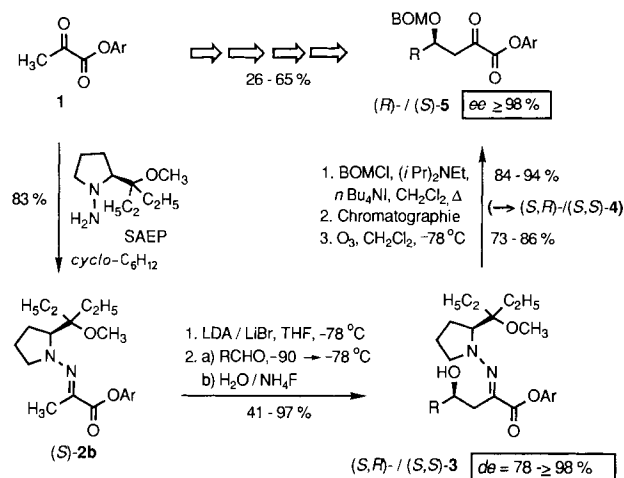
In Nachahmung des von der Natur genutzten Synthesprinzips sind mehrere achirale metallierte Brenztraubensäurederivate (d^2 -Synthone **B**) als chemische Äquivalente für PEP umgesetzt worden^[9]. Stereoselektive Reaktionen dieser Reagentien beschränken sich jedoch auf diastereoselektive Aldolreaktionen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



Wir berichteten kürzlich über die Entwicklung eines enantiomerenreinen homologen PEP-Äquivalents^[10] unter Anwendung unserer SAMP/RAMP-Hydrasonmethode^[11, 12] und dessen Einsatz 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-Hydrasons (*S*)-**2a** untersucht. Das einheitlich (*E*)-konfigurierte Hydrason wird in 96% Ausbeute als hellgelber Feststoff (Fp = 84 °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 Hydrasons (*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-Hydrasons (*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-oxocarbonsäureester **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 Hydrason (*S*)-**2b** in 83% Ausbeute als gelbes viskoses Öl. Die Metallierung des Hydrasons 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–≥98%) zu den Hydrasonen (*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* ≥ 98%, (*S,S,R*)-**3h**).

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

	R	Ausb. an 3 [%]	<i>de</i> [a] [%]	Ausb. an 4/5 [b] [%]	[α] _D ²⁵ [c] [°]	5 <i>ee</i> [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	<i>n</i> -C ₄ H ₉	93	93	93/86	+5.0	≥98(<i>R</i>)
c	<i>n</i> -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	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	92	≥98	94/73	–55.8	≥98(<i>S</i>)
g	<i>p</i> -H ₃ CO-C ₆ H ₄	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 Auxiliär wurde SAMP verwendet. Die Diastereomere wurden auf der Hydrasonstufe nicht getrennt; [f] Fp = 57–59 °C.

Da 4-Hydroxy-2-oxocarbonsäureester **5**, die Endprodukte der hier beschriebenen Reaktionssequenz, bei der chromatographischen Reinigung zur Eliminierung und zu Nebenreaktionen neigen^[9k, 1], ist die Einführung einer Schutzgruppe erforderlich. *O*-Silyl- und *O*-Acetyl-Schutzgruppen führten nicht zum Erfolg. Mit der *O*-Benzyloxymethyl(BOM)-Schutzgruppe gelang jedoch die zersetzungsfreie Isolierung der End-

produkte **5**. Durch Umsetzung der Aldolprodukte **3** mit Benzoyloxymethylchlorid im Überschuß in Gegenwart der Hünig-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 ($de \geq 98\%$) und mit Ausbeuten von 84–94 % als hellgelbe hochviskose Öle erhalten werden. Ein weiteres Isomer war ^{13}C -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 Diastereomenüberschüsse der Hydrazone **3** und der BOM-geschützten Aldolprodukte **4** wurden ^{13}C -NMR spektroskopisch ermittelt. Die Angabe der Enantiomerenüberschüsse der Endprodukte **5** beruht auf den durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmten Diastereomenüberschüssen 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

Allgemeine Arbeitsvorschrift

Zu 2.2 mmol einer auf -78°C gekühlten LDA/LiBr-Lösung (hergestellt durch Zugabe von 1.47 mL einer 1.5 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan zu einer Lösung von 0.22 g (2.2 mmol) Diisopropylamin und 0.35 g (4 mmol) LiBr in 15 mL wasserfreiem THF bei 0°C unter Argon) tropft man langsam eine Lösung von 0.95 g (2 mmol) des Hydrazons (*S*)-**2b** gelöst in 3–4 mL THF und rührt 1–2 h bei dieser Temperatur. Die Lösung kühlt man auf -90°C und gibt 2.2 mmol des Aldehyds gelöst in 2 mL THF langsam zu. Nach 1–2 h bei -90°C läßt man auf -78°C erwärmen, rührt 1 h bei dieser Temperatur und hydrolysiert die Reaktionslösung mit 2 mL gesättigter NH_4F -Lösung. Die Lösung erwärmt man auf Raumtemperatur, verdünnt mit 150 mL Ether, wäscht mit je 10 mL Wasser, Pufferlösung (pH 7) und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet mit MgSO_4 . Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Essigester 4:1). Zur Einführung der Benzoyloxymethyl(BOM)-Schutzgruppe löst man 1 mmol des Aldolprodukts zusammen mit 14 mg (0.1 mmol) $n\text{Bu}_4\text{NI}$ in 10 mL wasserfreiem CH_2Cl_2 und gibt nacheinander 0.52 g (4 mmol) *N*-Ethyl-diisopropylamin und 0.47 g (3 mmol) Benzylchloromethylether langsam zu. Die Lösung wird 12–15 h unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung zur Umsetzung des überschüssigen Chlorids mit 2 mL Methanol versetzt, 2 h bei Raumtemperatur gerührt und eingeeengt. Den Rückstand nimmt man in 150 mL Ether auf, wäscht mit je 10 mL gesättigter NH_4Cl -Lösung und 10 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknet mit MgSO_4 . Nach dem Einengen wird das Produkt durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel, Petrolether/Essigester 95:5). Zur Spaltung wird 1 mmol des Hydrazons in ca. 50 mL CH_2Cl_2 gelöst und unter Argon auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird solange Ozon durch die Lösung geleitet, bis die Reaktion beendet ist. Nach Vertreibung des überschüssigen Ozons im Argonstrom läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, engt die Lösung ein und reinigt das Produkt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, Petrolether/Essigester/2-Propanol 90:10:1).

Eingegangen am 29. September 1992 [Z 5604]

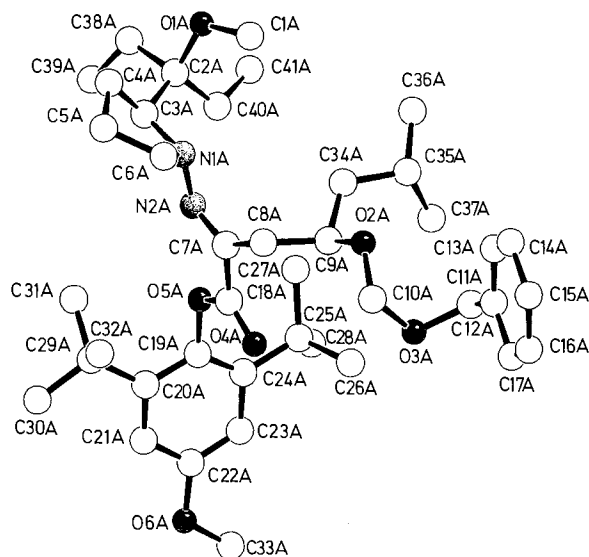


Abb. 1. Struktur eines der zwei unabhängigen Moleküle von (*S,R*)-**4a** im Kristall (Schakal-Plot [21]).

stereogene Zentrum ermittelte (*R*)-Konfiguration ((*S*)-Konfiguration bei $R = \text{Ar}$ und im Fall **h**) ist mit dem bisher bei SAMP/RAMP-Hydrazonen beobachteten stereochemischen Verlauf von Aldolreaktionen in Einklang^[18–20].

Die hier beschriebene Methode gestattet die effiziente hochenantioselektive Übertragung der Pyruvateinheit auf achirale und chirale Aldehyde^[22]. Die Synthese von Naturstoffen, demonstriert am Beispiel des geschützten 2-Keto-3-desoxygluconats (KDG) **5h**^[4], und deren Analoga ist ebenso Gegenstand laufender Untersuchungen wie die Erweiterung dieses neuen Syntheseverfahrens auf homologe Phosphoenolpyruvat-Äquivalente.

- [1] a) C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, **1984**, S. 111; b) S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, 97, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 1; c) M. Braun, *ibid.* **1987**, 99, 24 bzw. **1987**, 26, 24; d) R. W. Hoffmann, *ibid.* **1987**, 99, 503 bzw. **1987**, 26, 489; e) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock), Pergamon, Oxford, **1991**, Kap. 1.5–1.7, 1.9 und 1.15.
- [2] F. M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, 38, 323.
- [3] a) R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, 40, 132; b) R. Schauer, A. P. Cornfield in *Sialic Acids, Chemistry, Metabolism and Function (Cell Biol. Monogr. 10)*, Hrsg.: R. Schauer, Springer, Wien, **1982**; c) R. Schauer, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 907.
- [4] S. T. Allen, G. R. Heintzelmann, E. J. Toone, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 426.
- [5] L. M. Reimer, D. L. Conley, D. L. Pompliano, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8010.
- [6] a) M. D. Bednarski, C. D. Crans, R. Dicosimo, E. S. Simon, P. D. Stein, G. M. Whitesides, M. J. Scheider, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 427; b) C. Auge, B. Bouxom, B. Cavaye, C. Gautheron, *ibid.* **1989**, 30, 2217.
- [7] a) C. Auge, S. David, C. Gautheron, A. Malleron, B. Cavaye, *New J. Chem.* **1988**, 12, 733; b) M.-J. Kim, W. J. Hennen, H. M. Sweers, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6481; c) A. Schrell, G. M. Whitesides, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 111; d) U. Kragl, D. Gyax, O. Ghisalba, C. Wandrey, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 827.
- [8] a) C. Auge, C. Gautheron, S. David, *Tetrahedron* **1990**, 46, 201; b) C. Gautheron-LeNarvor, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7816.
- [9] a) C. G. Wermuth, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 1435; b) R. R. Schmidt, R. Betz, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 430; c) A. Esswein, R. Betz, R. R. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1; d) R. Metternich, W. Lüdi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3923; e) I. Tapia, V. Alcazar, J. R. Moran, C. Caballero, M. Grande, *Chem. Lett.* **1990**, 697; f) I. Tapia, V. Alcazar, J. R. Moran, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 2190; g) A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6063; h) *ibid.* **1990**, 31, 4513; i) A. Dondoni, P. Merino, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5294; j) D. R. Williams, J. W. Benbow, *ibid.* **1990**, 55, 5881; k) H. Sugimura, Y. Shigekawa, M. Uematsu, *Synlett* **1991**, 153; l) C. Chen, D. Crich, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1289.
- [10] D. Enders, H. Dyker, G. Raabe, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 649; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 618.
- [11] D. Enders in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, FL, USA, **1984**, S. 275.
- [12] D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, 65, 173, 183.
- [13] a) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Prep. Proc. Int.* **1985**, 17, 1; b) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933.
- [14] a) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. H. Montgomery, J. Lampe, *Tetrahedron* **1981**, 37, 4087; b) C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, S. D. Young, J. P. Hagan, E. T. Jarvi, U. Badertscher, H.-P. Märki, S. H. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8161; c) R. Häner, D. Seebach, *Chimia* **1985**,

- 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. Gerdes, 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, $\beta = 92.42(1)^\circ$. Bei einem Zellvolumen von 4118.9 Å³, zwei unabhängigen Molekülen in der asymmetrischen Einheit und $M_r = 680.98$ ergibt sich eine Dichte von $\rho_{\text{ber}} = 1.098$ g cm⁻³. Gesamtzahl der Elektronen pro Elementarzelle $F(000) = 1488$. Enraf-Nonius CAD4-Vierkreisdiffraktometer, Graphitmonochromator, $\Omega/2\theta$ -Scans, -50°C , $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54179$ Å), $\mu = 5.42$ cm⁻¹. 7218 unabhängige Reflexe ($\pm h + k + l$), davon 6518 beobachtet ($I > 2\sigma(I)$), $R_m = 0.008$, $\sin \theta/\lambda_{\text{max}} = 0.620$. 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-56 869, 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, K. 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.

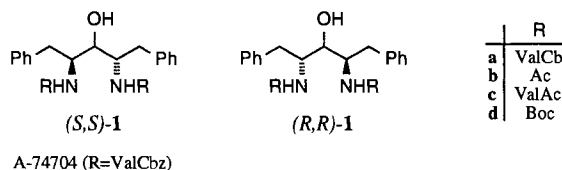
Diastereo- und enantioselektive Synthese C₂-symmetrischer HIV-1-Protease-Inhibitoren**

Von Dieter Enders*, Udo Jegelka und Barbara Dücker

Seit das „Center for Disease Control“ in Atlanta (USA) 1982 den diagnostischen Begriff AIDS (Acquired 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 resistenter 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 C₂-symmetrische Struktur. Ausgehend von der durch das Enzym am häufigsten bevorzugten Schnittstelle Phe-Pro entwickelten Erickson und Kempf et al.^[5] den C₂-symmetrischen hochselektiven HIV-1-Protease-Inhibitor A-74704 (*S,S*)-**1a**. Sie konnten zeigen, daß die starke inhibitorische Wirkung auf der optimalen Einpassung des Inhibitors in das aktive Zentrum der C₂-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 C₂-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**^[7–9] 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 HN₃-Eliminierungsprodukt im ungünstigen Verhältnis von 1:1. Erst die Überführung von **4** in das Bistriflat mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Tf₂O) und anschließender Substitution mit Tetramethylguanidiniumazid^[12] 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 Boc₂O 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^[13] 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 C₂-symmetrischen HIV-1-Protease-Inhibitor A-74704 (*S,S*)-**1a** überführt werden kann. Da bei den beiden bisher beschriebenen Synthesen einmal L-Phenylalanin^[6] und einmal D-Arabitol^[14] ins Endprodukt eingebaut wurden, eröffnet der hier beschriebenen Weg A die erste asymmetrische Synthese von A-74704 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.