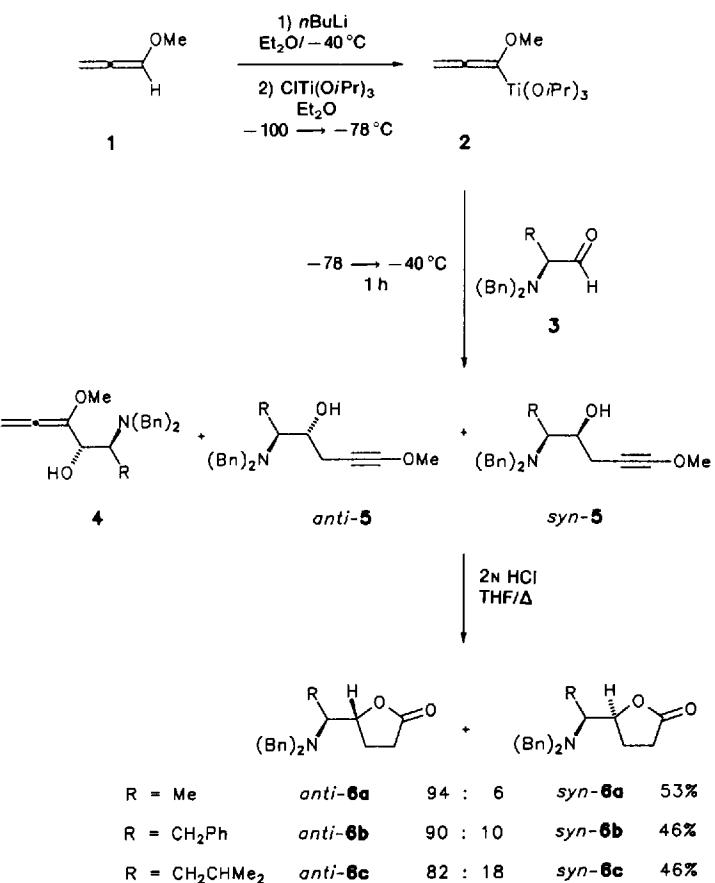


- [7] M. T. Weller, D. R. Lines, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 484–485.  
[8] D. W. Murphy, S. A. Sunshine, P. K. Gallagher, H. M. O'Bryan, R. J. Cava, B. Batlogg, R. B. van Dover, L. F. Schneemeyer, S. M. Zaharka, *Chemistry of High-Temperature Superconductors* (Hrsg.: D. L. Nelson, M. S. Whittingham, T. F. George) (*ACS Symp. Ser.* **1987**, 351, 181–191).  
[9] R. Gottschall, R. Schöllhorn, *Solid State Ionics* **1993**, 59, 93–98.  
[10] M. Machida, K. Yasuoka, K. Eguchi, H. Arai, *J. Solid State Chem.* **1991**, 91, 176–179.  
[11] S. Petricek, N. Bukovec, P. Bukovec, *J. Solid State Chem.* **1992**, 99, 58–62.  
[12] K. Kinoshita, T. Yamada, *Nature* **1992**, 357, 313–315.  
[13] M. Huve, C. Michel, A. Maignan, M. Hervieu, C. Martin, B. Raveau, *Physica C (Amsterdam)* **1993**, 205, 214–224.  
[14] M. Takano, M. Azuma, Z. Hiroi, Y. Bando, Y. Takeda, *Physica C (Amsterdam)* **1991**, 176, 441–444.  
[15] H. M. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* **1969**, 2, 65–71.  
[16] A. C. Larson, R. B. Von Dreele, Los Alamos Laboratory Rep. No. LA-UR-86-748, 1987.  
[17] N. E. Brese, M. O'Keeffe, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1991**, 47, 192–197.



Schema 1.

## Titanierter Methoxyallen als neuartiges Homoaldoläquivalent in diastereoselektiven Additionen an chirale Aminoaldehyde\*\*

Von Stephan Hormuth, Hans-Ulrich Reißig\* und Dieter Dorsch\*

Professor Reinhard W. Hoffmann zum 60. Geburtstag gewidmet

Methoxyallen **1** ist ein vielfältig einsetzbarer Synthesebaustein<sup>[1]</sup>. So kann lithiiertes Methoxyallen als synthetisches Äquivalent für das  $\alpha$ -Acrolein-Anion eingesetzt werden<sup>[2]</sup>, jüngst auch in diastereoselektiven Reaktionen mit  $\alpha$ -Aminoaldehyden<sup>[3]</sup>. Wir haben nun untersucht, ob durch Änderung des Metalls auch  $\gamma$ -Additionen zu Methoxyalkinderivaten erreicht werden können; mehrere Arbeitsgruppen<sup>[4]</sup> haben bereits für andere metallierte Allenderivate über entsprechende Reaktionen berichtet. Insbesondere für Allenyltitanverbindungen war in Analogie zu Allyltitanverbindungen eine sehr gute  $\gamma$ -Selektivität zu erhoffen; für hetero-substituierte Allenyltitanverbindungen lagen noch keine Befunde vor<sup>[5]</sup>. Eine derartige Addition an  $\alpha$ -Aminoaldehyde ergäbe einen neuen, möglicherweise diastereoselektiven Zugang zu Vorstufen von Homostatinderivaten<sup>[6]</sup>, die große Bedeutung als Bestandteile einiger Inhibitoren von Aspartyl-Proteasen wie Renin<sup>[7]</sup>, einem blutdruckregulierenden Enzym, und HIV-1-Protease, einem an der Bildung von infektiösen HIV-Partikeln beteiligten Enzym<sup>[8]</sup>, haben. Wir berichten hier über diastereoselektive Additionen von titaniertem Methoxyallen **2** an  $\alpha$ -*N,N*-Dibenzylaminoaldehyde **3** zu Methoxyalkinderivaten **5** und deren weitere Umsetzungen.

Methoxyallen **1** wurde mit *n*-Butyllithium lithiiert<sup>[2]</sup>, die Lithiumverbindung bei -50°C mit einem Moläquivalent Chlor(triisopropoxy)titan<sup>[9]</sup> zur Titanverbindung **2**<sup>[10]</sup> ummetalliert und diese mit *N,N*-Dibenzylalaninal **3a**<sup>[11]</sup> umgesetzt (Schema 1). Für eine befriedigende Ausbeute zusammen mit hoher  $\gamma$ -Selektivität erwies es sich als nützlich, die

Ummetallierung mit Chlor(triisopropoxy)titan bei -100°C bis -78°C über 14 h durchzuführen. Man erhielt so ein Verhältnis von  $\alpha$ -Additionsprodukt **4a** (überwiegend *anti*-Diastereomer) zu den beiden  $\gamma$ -Additionsprodukten *anti*-**5a** und *syn*-**5a** von 9:91 (ermittelt aus dem Vergleich der Methoxysignale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum)<sup>[12]</sup>. Die *anti*-Konfiguration des Hauptproduktes wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse des Folgeproduktes *anti*-**6a** zweifelsfrei bestimmt<sup>[13]</sup>. Ganz analog zu den Verhältnissen bei der Addition von lithiertem Methoxyallen an  $\alpha$ -*N,N*-Dibenzylaminoaldehyde<sup>[3]</sup> kann der stereochemische Verlauf der Reaktion nach dem Felkin-Anh-Modell ohne die Annahme der Bildung eines Chelats erklärt werden.

Methoxyalkine wie **5** haben als reaktive Carbonsäurederivate ein hohes Synthesepotential. So können sie nach Arens et al.<sup>[14]</sup> leicht sauer hydrolysiert werden, wobei sich in diesem Fall die Lactone **6** bilden. Zweckmäßigerweise führt man Addition und Hydrolyse als Eintopfreaktion durch. Man erhält so in einem Schritt aus den *N*-geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyden **3** die *N*-geschützten Homostatinlactone **6** in Ausbeuten um 50% (Schema 1)<sup>[15]</sup>.

Die Lactone **6** können nach Weinreb et al.<sup>[16]</sup> mit sekundären Aminen wie Pyrrolidin und Piperidin in Gegenwart von Trimethylaluminium zu Homostatinderivaten **7** geöffnet werden. Nach Chromatographie werden die Hydroxycarbonsäureamide (4*R,5S*)-**7** diastereomerenrein in 70 bis 90% Ausbeute isoliert (Schema 2).

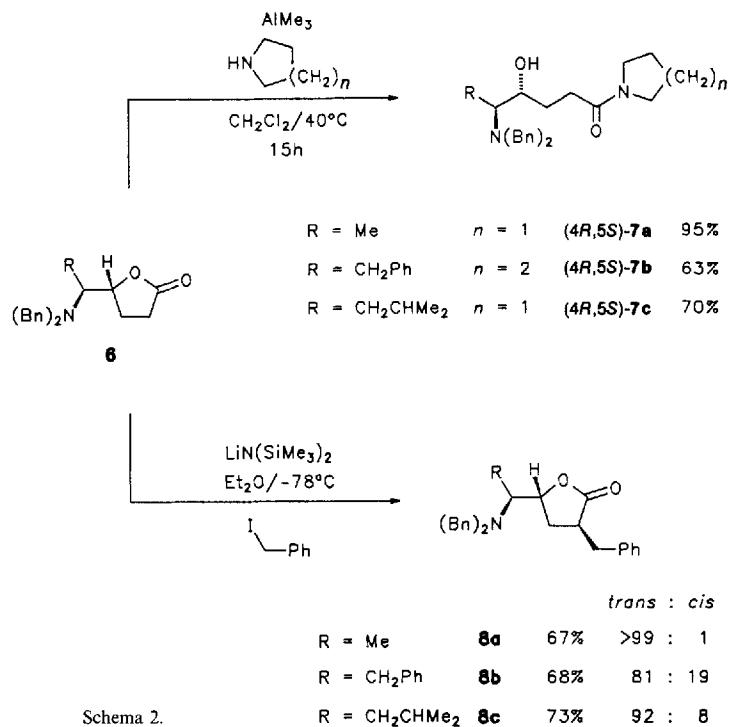
Deprotonierung der Lactone **6** und Alkylierung mit Benzyljodid<sup>[17]</sup> liefert mit hoher Stereoselektivität *trans*-substituierte Benzylactone **8** (Schema 2), deren *trans*-Konfiguration anhand eines 500 MHz-2D-ROESY-NMR-Spektrums von **8a** ermittelt wurde. Diese Lactone sind Zwischenstufen für die Synthese von Stereoisomeren von HIV-Proteasehemmern.

[\*] Prof. Dr. H.-U. Reißig<sup>[1,2]</sup>, Dipl.-Ing. S. Hormuth  
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule  
Petersenstraße 22, D-64287 Darmstadt

Dr. D. Dorsch  
E. Merck, Praktische Pharmaforschung  
D-64271 Darmstadt  
Telefax: Int. + 6151/71-0757

[+] Neue Adresse: Institut für Organische Chemie und Farbenchemie  
der Technischen Universität  
Mommsenstraße 13, D-01062 Dresden  
Telefax: Int. + 351/463-7030

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.



Schema 2.

Über die hier beschriebenen Reaktionen von titaniertem Methoxyallen hinaus erscheint eine Vielzahl weiterer Anwendungen dieses Homoaldoläquivalents in Reaktionen mit achiralen und chiralen Aldehyden möglich. Zusätzlich könnten die hierbei zunächst erhaltenen Methoxyalkine als aktivierte Carbonsäurederivate auch direkt mit Elektrophilen<sup>[14]</sup> zur weiteren Funktionalisierung umgesetzt werden.

#### Experimentelles

Herstellung der Lactone **6** am Beispiel der Verbindung **6a**: Zu einer Lösung von 980 mg (6.00 mmol) Methoxyallen 1 in 12 mL wasserfreiem Ether gibt man bei  $-40^\circ\text{C}$  7.5 mL (12.0 mmol) einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan. Man röhrt 5 min nach und kühlt dann auf  $-78^\circ\text{C}$  ab. Bei  $-78^\circ\text{C}$  tropft man innerhalb 1 h 3.12 g (12.0 mmol) frisch destilliertes Chlor(triisopropoxy)titan, gelöst in 24 mL wasserfreiem Ether, zu. Man röhrt 14 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nach und gibt dann 1.67 g (6.00 mmol) des Aldehyds **3a**, gelöst in 12 mL wasserfreiem Ether, zu. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb 1 h von  $-78^\circ\text{C}$  auf  $-40^\circ\text{C}$  erwärmen und gibt dann 40 mL einer 1:1-Mischung aus THF und 2 N HCl zu. Nach der Hydrolyse erhitzt man die Mischung 3 h unter Rückfluß, läßt sie dann auf Raumtemperatur abkühlen und neutralisiert mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Nachdem die Reaktionsmischung mit NaCl gesättigt wurde, wird fünfmal mit 25 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (30 cm-Säule, Petrolether/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält 1.08 g (53%) eines Gemisches der Lactone *anti*-**6a** und *syn*-**6a** im Verhältnis von 94:6 als blaßgelbes Öl. Durch Kristallisieren aus Methanol erhält man 825 mg (44%) diastereomerenreines *anti*-**6a** als farblosen Feststoff; Schmp. 83–84°C;  $[\alpha]_D^{20} = +29.0$  (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>).

Eingegangen am 8. April 1993 [Z 5987]

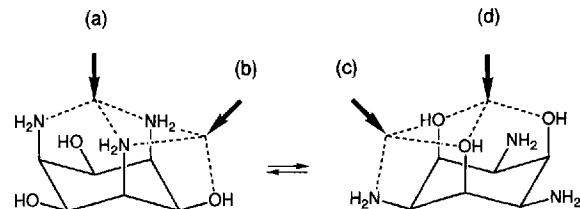
- [1] Übersicht: R. Zimmer, *Synthesis* **1993**, 165–178.
- [2] Erste Beispiele: S. Hoff, L. Brandsma, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 1179–1184; siehe auch Lit. [1].
- [3] S. Hormuth, H.-U. Reißig, *Synlett* **1991**, 179–180.
- [4] R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1971**, 4546–4550; G. Hahn, G. Zweifel, *Synthesis* **1983**, 883–885; R. Matsuoka, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1299–1302; R. W. Hoffmann, J. Lanz, R. Metternich, G. Tarara, D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1196–1197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1145–1146; R. W. Hoffmann, J. W. Lanz, R. Metternich, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 161–166; M. R. Burns, J. K. Coward, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 528–532.
- [5] Erste  $\gamma$ -selektive Umsetzungen von Allyltrialkoxytititanverbindungen mit Aldehyden: L. Widler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1085–1089; 1-Methoxyallenylmagnesiumbromid reagiert mit Carbonylverbindungen zu Gemischen von  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Produkten: L. Brandsma, unpublizierte Ergebnisse; L. Brandsma, H. Verkruissse, *Preparative Polar Organometallic Chemistry*, Vol. 1, Springer, Berlin, 1987, S. 97.

- [6] Von mehreren Arbeitsgruppen sind bereits Umsetzungen von Titan-Homoaldolreagentien mit verschiedenartigen, geschützten  $\alpha$ -Aminoaldehyden mit dem Ziel der Synthese von Homostanderivaten beschrieben worden: S. Kano, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 233–236; A. E. DeCamp, A. T. Kawaguchi, R. P. Volante, I. Shinkai, *ibid.* **1991**, 32, 1867–1870; J. D. Armstrong III, F. W. Hartner, Jr., A. E. DeCamp, R. P. Volante, I. Shinkai, *ibid.* **1992**, 33, 6599–6602; F. Rechders, D. Hoppe, *Synthesis* **1992**, 859–870.
- [7] B. Weidmann, *Chimia* **1991**, 45, 367–376; R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, 38, 460–464; W. Greenlee, *J. Med. Res.* **1990**, 10, 173–236.
- [8] R. Huff, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2306–2314.
- [9] Hergestellt nach D. Seebach in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3 (Hrsg.: R. Scheffold), Salle Sauerländer, Frankfurt am Main, 1983, S. 223.
- [10] Die Annahme der Struktur von **2** als Allenyltitanderrivat und nicht, wie es auch denkbar wäre, als Propargyltitanderrivat stützt sich auf  $^{13}\text{C}$ -NMR-Untersuchungen von Lösungen von **2** in  $[\text{D}_6]\text{THF}$ . Das Signal des C2-Atoms erscheint bei der für Allenkohlenstoffatome typischen chemischen Verschiebung von  $\delta = 195.7$ , ähnlich wie im Methoxyallen selbst ( $\delta = 202.0$ ) und im lithiierten Methoxyallen ( $\delta = 196.3$ ).
- [11] M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1186–1187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1141–1143.
- [12] Die Umsetzung von **2** mit Benzaldehyd liefert ein Gemisch aus annähernd gleichen Teilen  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Additionsprodukt.
- [13] S. Hormuth, H.-U. Reißig, S. Foro, H. J. Lindner, *Z. Kristallogr.* **1993**, im Druck.
- [14] H. C. Volger, J. F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, 77, 1170–1188.
- [15] M. Meints, C. Wolff, W. Tochtermann, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 527–530, zit. Lit.
- [16] A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4171–4174.
- [17] A. K. Ghosh, S. P. McKee, W. J. Thompson, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6500–6503.

#### Durch Hydrolyse zu einem Komplex mit einer zentralen, oktaedrischen $(\mu_6\text{-O})\text{In}_6$ -Einheit\*\*

Von Kaspar Hegetschweiler\*, Michele Ghisletta,  
Thomas F. Fässler und Reinhard Nesper

In den letzten zwei Jahren haben wir in einer Reihe von Studien zeigen können, daß der Ligand 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxy-*cis*-inosit (taci) ein außerordentlich vielseitiger Metallkomplexbildner ist<sup>[1–4]</sup>. In wäßriger Lösung werden ein- bis vierfach geladene Kationen aus den Gruppen 1–15 glatt komplexiert. Zwei unterschiedliche Sesselkonformationen (Schema 1) ermöglichen die Bindung eines Metall-Ions an drei Stickstoffatome (a), zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoffatom (b), zwei Sauerstoffatome und ein Stickstoffatom (c) sowie an drei Sauerstoffatome (d). In den  $[\text{M}(\text{taci})_2]^{3+}$ -Komplexen mit  $\text{M} = \text{Al}, \text{Ga}, \text{Tl}$  erfolgt die Koordination über die triaxialen Formen (a) und (d). Dabei



Schema 1. Koordinationsmöglichkeiten des Liganden taci.

[\*] Dr. K. Hegetschweiler, Dipl.-Chem. M. Ghisletta, Dr. T. F. Fässler, Prof. R. Nesper  
Laboratorium für Anorganische Chemie  
ETH Zentrum, CH-8092 Zürich (Schweiz)  
Telefax: Int. +1/252-8935

[\*\*] 1,3,5-Triamino-1,3,5-tridesoxy-*cis*-inosit, ein neuer, bemerkenswert vielseitiger Ligand. 6. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der ETH Zürich gefördert. – 5. Mitteilung: K. Hegetschweiler, R. D. Hancock, M. Ghisletta, T. Kradolfer, V. Gramlich, H. W. Schmalle, *Inorg. Chem.*, im Druck.