

nen Zwitterionen vorliegt. Cyclovoltammetrisch konnte der ETC-katalysierte Prozeß über das Verschwinden der Startkomplexe und das Auftreten der Zwitterionen verfolgt werden (Details werden in einer separaten Publikation beschrieben werden).

Experimentelles

Unter Inertgas wurde ein Schlenk-Gefäß mit dem Carbonylfulvalendimetallkomplex (0.1 mmol) und THF (10 mL) gefüllt; PR₃ (100 μL, 1 mmol) wurde mit einer Spritze zugegeben und anschließend eine Lösung des Fe¹-Komplexes in Dimethoxyethan (0.01 mmol). Nach 5 min zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse (Silicagel, 1/1 THF/Hexan), daß kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden war. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in MeCN aufgenommen und durch einen Celite-Pfropfen (1 × 4 cm) filtriert. Danach wurde das Lösungsmittel wieder im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Aceton/Ether bei –78 °C oder –30 °C umkristallisiert.

Eingegangen am 6. Oktober 1993 [Z 6400]

- [1] a) Die erste ETC-katalysierte Reaktion: H. Taube, R. L. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2608; b) vergleichende Übersicht über ETC-Katalysen in der Molekülkemie: M. Chanon, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 23; c) L. Eberson, *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*, Springer, Berlin, **1987**; d) J.-M. Savéant, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 323; e) J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 139.
- [2] a) D. Astruc, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 662; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 643; *Comments Inorg. Chem.* **1987**, *6*, 61; *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 36; b) W. Kaim, *J. Organomet. Chem. Libr.* **1980**, *22*, 173; c) J. Heinze, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 831.
- [3] Zur photochemisch induzierten Disproportionierung von Carbonylmakomplexen siehe a) D. R. Tyler, *Prag. Inorg. Chem.* **1988**, *36*, 125; b) D. R. Tyler, F. Mao, *Coord. Chem. Rev.* **1985**, *97*, 199.
- [4] Neben der ETC-Initialisierung sind die beiden Hauptfunktionen von Elektronenreservoirkomplexen: (1) stöchiometrischer Elektronentransfer zur Aktivierung von Molekülen und in den Materialwissenschaften sowie (2) Redoxkatalyse: D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 377; *New J. Chem.* **1992**, *16*, 305.
- [5] a) J.-R. Hamon, D. Astruc, P. Michaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 758; b) J. Green, M. R. Kelly, M. P. Payne, E. A. Seddon, D. Astruc, P. Michaud, *Organometallics* **1983**, *2*, 211; c) zur Synthese der Fe¹-Komplexe siehe Lit. [5a] und D. Astruc, J.-R. Hamon, M. Lacoste, M.-H. Desbois, A. M. Madonik, E. Román in *Organometallic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: R. B. King), Elsevier, Amsterdam, **1988**, S. 172–187.
- [6] a) R. W. Boyd, *Nonlinear Optics*, Academic Press, New York, **1992**; b) S. R. Marder, D. N. Beratan, L. T. Cheng, *Science* **1991**, *252*, 103; c) W. M. Laidlaw, R. G. Denning, *Nature* **1993**, *363*, 58.
- [7] a) Die nicht ETC-katalysierte Synthese von **10** beispielweise erforderte zweitägiges Erhitzen von [Ru₂(Fv)(CO)₄] (Fv = Fulvalen) mit PMe₃ und Metallierung des gebildeten [Ru(Fv)(CO)(PMe₃)₃] mit [Mo(CO)₄(MeCN)₄]; M. A. Huffman, D. A. Newman, M. Tilset, W. B. Tolman, K. P. C. Vollhardt, *Organometallics* **1986**, *5*, 1926; b) M. Tilset, K. P. C. Vollhardt, *ibid.* **1985**, *4*, 2230.
- [8] K. P. C. Vollhardt, T. W. Weidman, *Organometallics* **1984**, *3*, 82.
- [9] a) M.-H. Delville-Desbois, D. Brown, K. P. C. Vollhardt, D. Astruc, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1355; b) D. Brown, M.-H. Delville-Desbois, K. P. C. Vollhardt, D. Astruc, *New J. Chem.* **1992**, *16*, 899.
- [10] a) W. E. Geiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2632; zur Elektrochemie zwei- und vierkerniger Organometallkomplexe siehe b) W. E. Geiger, *Prog. Inorg. Chem.* **1985**, *33*, 275; c) W. E. Geiger, N. G. Connelly, *Adv. Organomet. Chem.* **1985**, *24*, 87; d) P. Lemoine, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *58*, 55; *ibid.* **1988**, *64*, 169.
- [11] a) P. Lahuerta, M. Latorre, H. Sanau, H. Kisch, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, C27; b) B. Olbrich-Deussner, R. Gross, W. Kaim, *ibid.* **1989**, *366*, 155.
- [12] Für eine umfangreiche Studie zum ETC-Ersatz von CO durch Phosphane in Clustern siehe K. Hinkelmann, J. Heinze, H. T. Schacht, T. S. Field, H. Vahrenkamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5078.
- [13] a) R. A. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1956**, *24*, 966; b) R. A. Marcus, N. Sutin, *Biochem. Biophys. Acta* **1985**, *811*, 265.
- [14] **2**: siehe Lit. [7b]. – **4**: M. Tilset, Dissertation, University of California at Berkeley, **1986**. – **6**: Schmp. 128–129 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 5.63 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 5.14 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 5.12 (m, 2H), 4.96 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.68 (m, 18H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 225.86, 215.06, 106.61, 90.75, 86.55, 86.32, 83.92, 79.48, 54.45 (t, J(P,C) = 3.7 Hz); ³¹P{¹H}-NMR (121.5 MHz, CD₃CN): δ = 167.97; IR (CH₃CN): ν = 1985, 1895, 1783 cm^{−1} (CO); MS: m/z (%): 700 (10) (M⁺ – CO), 672 (26.2) (M⁺ – 2CO), 616 (36.8) (M⁺ – 4CO), 520 (18.1) (M⁺ – P(OMe)₃ – 3CO), 492 (34.4) (M⁺ – P(OMe)₃ – 4CO); befriedigende C,H-Analyse. – **8**: Schmp. > 250 °C (Zers. ohne zu schmelzen); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 5.57 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 5.12 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 4.87 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 4.81 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 1.48 (m, 18H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 226.20, 217.32, 105.08, 92.93, 86.26, 85.87,

84.93, 78.27, 21.28 (t, J(P,C) = 16.2 Hz); ³¹P{¹H}-NMR (121.5 MHz, CD₃CN): δ = 25.33; IR (CH₃CN): ν = 1958, 1895, 1785 cm^{−1} (CO); FAB-MS (Nitrobenzylalkohol): m/z: 632 (M⁺); befriedigende C,H-Analyse. – **10**, **13**: siehe Lit. [7a]. – **12**: Schmp. > 300 °C (Zers.); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 5.69 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 5.62 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 5.57 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 5.14 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 11.5 Hz, 9H); ¹³C{¹H}-NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 245.82, 225.54, 110.44, 89.13, 86.84, 86.24, 85.63, 81.61, 20.76 (d, J(P,C) = 3.7 Hz); ³¹P{¹H}-NMR (121.5 MHz, CD₃CN): δ = 6.62; IR (CH₃CN): ν = 2003, 1899, 1796, 1789 cm^{−1} (CO); hochauflösendes MS (FAB): MH⁺ ber. für C₁₈H₁₈O₅P⁹⁹Ru¹⁸²W 625.9433; gef. 625.9431.

- [15] Röntgenstrukturanalyse von **8**: Ein Kristall von etwa 0.39 × 0.31 × 0.23 mm³ wurde auf einem Nicolet-R3m/V-Diffraktometer mit Mo_κ-Strahlung bei Raumtemperatur vermessen. Die Zelldimensionen, vereinfacht aus den Diffraktometerwinkeln von 50 zentrierten Reflexen, sind *a* = 9.766(1), *b* = 10.973(1), *c* = 12.536(2) Å, α = 77.60(1), β = 73.43(1), γ = 81.13(1) $^\circ$, *V* = 1242.5(3) Å³ mit *Z* = 2, $\rho_{\text{ber.}}$ = 1.720 g cm^{−3}, μ = 5.33 mm^{−1}; Raumgruppe *P* $\bar{1}$; *R* = 0.0393, *R_w* = 0.0426 für 8250 Reflexe mit *F* ≥ 4σ(*F*). Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-57238 angefordert werden.

Asymmetrische Synthese hochsubstituierter Pyrrolidine durch 1,3-Dipolare Cycloaddition von Azomethin-Yilden an N-Acryloylprolinbenzylester**

Herbert Waldmann*, Edwin Bläser, Martin Jansen und Hans-Peter Letschert

Professor János Rétey zum 60. Geburtstag gewidmet

1,3-Dipolare Cycloadditionen zählen zu den leistungsfähigsten Methoden der organischen Synthese. So ermöglichen z.B. die Umsetzungen von Azomethin-Yilden mit Olefinen den gleichzeitigen Aufbau von bis zu vier Stereozentren und eröffnen so einen direkten und effizienten Zugang zu hochsubstituierten Pyrrolidinen^[1]. Diese Heterocyclen kommen als Strukturelement in vielen biologisch bedeutsamen Alkaloiden vor^[1] und stoßen auch in der medizinischen Chemie auf beträchtliches Interesse, z.B. als hochwirksame Glycosidase-Inhibitoren^[2] und als Antagonisten excitatorischer Aminosäuren^[3]. Cycloadditionen mit Azomethin-Yilden sind daher immer häufiger Schlüsselschritte bei komplexen Natur- und Wirkstoffsynthesen^[4]. Die Entwicklung leistungsfähiger chiraler Auxiliare, mit deren Hilfe der sterische Verlauf solcher Cycloadditionen gelenkt werden kann, wird aus diesen Gründen seit kurzem zwar intensiv vorangetrieben, jedoch mit bislang sehr wechselhaftem Erfolg^[5]. Wir haben nun gefunden, daß hochdiastereoselektive 1,3-Dipolare Cycloadditionen mit Azomethin-Yilden gelingen, wenn Prolinbenzylester als stereodirigierende chirale Hilfsgruppe^[6] eingesetzt wird.

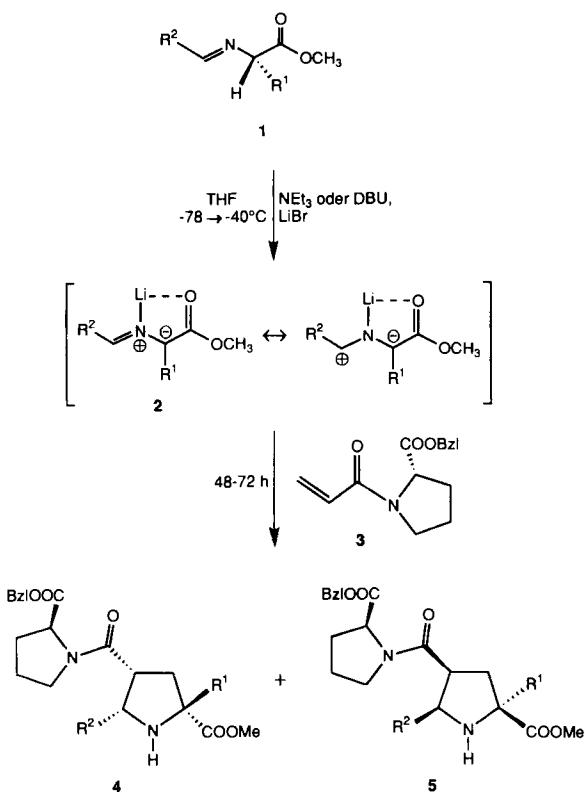
Schiff-Basen **1** von Aminosäureestern können in einfacher Weise durch Kondensation der zugehörigen Aldehyde und Aminosäureester in Dichlormethan in Gegenwart von MgSO₄ als wasserentziehendem Agens hergestellt werden^[7]. Behandelt man diese Imine mit Triethylamin oder mit 1,8-Diazabicy-

[*] Prof. Dr. H. Waldmann, Dipl.-Chem. E. Bläser
Institut für Organische Chemie der Universität
Richard-Willstätter-Allee 2, D-76128 Karlsruhe
Telefax: Int. + 721/608-4825

Prof. Dr. M. Jansen, Dipl.-Chem. H. Letschert
Institut für Anorganische Chemie der Universität Bonn

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Wir danken der Degussa AG für Chemikalienspenden.

clo[5.4.0]undec-7-en (DBU), so werden sie zu Azomethin-Yliden deprotoniert, die mit wasserfreiem LiBr metallierte 1,3-Dipoole **2** mit fixierter Konformation ergeben^[8] (Schema 1).



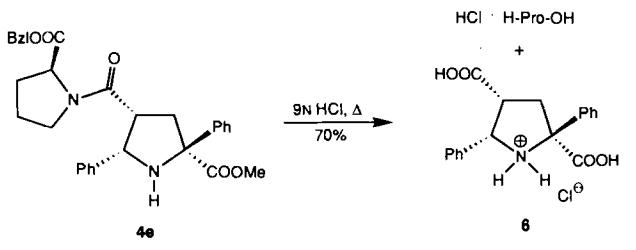
Schema 1. Asymmetrische 1,3-Dipolare Cycloadditionen zwischen *N*-Acryloyl-(*S*)-prolinbenzylester und metallierten Azomethin-Yliden (Bzl = Benzyl).

Die Komplexe **2** reagieren mit *N*-Acryloyl-(*S*)-prolinbenzylester **3** in THF bereits bei -78 bis -40°C in zufriedenstellenden Ausbeuten und mit sehr hoher Stereoselektivität zu den Pyrrolidinen **4** und **5** (Tabelle 1). Von den maximal möglichen acht Diastereomeren konnten stets maximal vier nachgewiesen werden, von denen wiederum jeweils ein Stereoisomer im großen Überschuß entsteht. Bei Verwendung von Lithiumdiisopropylamid (LDA) zur Deprotonierung und Komplexbildung^[9] oder Acetonitril als Lösungsmittel^[9] bilden sich Produktgemische bzw. ist die Stereoselektivität niedriger.

Als Vorläufer für die erzeugten 1,3-Dipole können Imine aliphatischer und aromatischer Aminosäureester eingesetzt werden (Tabelle 1). In allen Fällen entstehen die gewünschten Cy-

cloaddukte mit nahezu vollständiger *endo/exo*-Selektivität (in der Regel $>99:1$), lediglich im Fall von **4f** konnten die zugehörigen *exo*-Addukte nachgewiesen werden. Bei den asymmetrischen 1,3-Dipolaren Cycloadditionen an den Prolinbenzylester **3** bilden sich die bevorzugt entstehenden *endo*-Isomere **4** mit ausgezeichneten Diastereomerenüberschüssen. Mit steigendem sterischen Anspruch der Seitenketten der in den 1,3-Dipolen inkorporierten Aminosäuren nimmt dabei die Stereoselektivität zu (Tabelle 1). So entstehen **4a** und **4b**, die sich vom Benzaldehyd des Glycin- bzw. des Alaninmethylesters ableiten, mit Diastereomerenverhältnissen von $93:7$ bzw. $91:9$ (Tabelle 1, Nr. 1 und Nr. 2). Werden hingegen Schiff-Basen von Valin-, Isoleucin- oder Phenylglycinmethylester eingesetzt, so beobachtet man stets ein Isomerenverhältnis von $>95:5$ bis $>99:1$ (Nr. 3–7). Für die Pyrrolidine **4c**, **4d** und **4e** konnte das zugehörige *endo*-Isomere **5** überhaupt nicht nachgewiesen werden. Die Verhältnisse der Stereoisomere wurden aus den ungereinigten Reaktionsgemischen mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt. Die im Überschuß entstandenen Diastereomere können leicht durch einfache Flash-Chromatographie als farblose Feststoffe isoliert werden. Ihre absolute Konfiguration wurde zweifelsfrei durch eine Kristallstrukturanalyse des Pyrrolidins **4e** belegt^[10].

Die Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe aus den Cycloadditionsprodukten gelingt, wie in Schema 2 stellvertretend für **4e** gezeigt, einfach und in hoher Ausbeute durch saure Hydrolyse der Amidbindung zum Prolin, wobei gleichzeitig die in den Molekülen vorhandenen Ester verseift werden (Schema 2). Das da-



Schema 2. Abspaltung der chiralen Hilfsgruppe aus den Cycloaddukten.

bei freigesetzte Prolin kann z.B. chromatographisch leicht zurückgewonnen werden.

Enantiomerenreine Pyrrolidin-2,4-dicarbonsäuren wie **6** sind nicht nur als Vorläufer für weiterführende Alkaloidsynthesen^[1, 2], sondern darüber hinaus auch als potentielle Wirkstoffe von Interesse, da sie als Antagonisten der excitatorisch wirkenden Glutaminsäure fungieren und für das Studium des Glutaminsäurerezeptors herangezogen werden können^[3].

Tabelle 1. Ergebnisse der asymmetrischen 1,3-Dipolaren Cycloadditionen der Azomethin-Ylide **2** mit *N*-Acryloyl-(*S*)-prolinbenzylester **3** zu den Pyrrolidinen **4** und **5**.

Nr.	Verb.	R^1	R^2	T [$^\circ\text{C}$]	Reakt.- zeit [h]	$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)	Schmp. [$^\circ\text{C}$]	Ausb. [%] [a]	<i>endo/exo</i> - Verh.	4:5 [b]
1	4a	H	Ph	$-78 \rightarrow 25$	72	-99.3	87	43	>99:1	93:7
2	4b	CH_3	Ph	$-40 \rightarrow 25$	72	-251.0	Öl	48	>99:1	91:9
3	4c	<i>iPr</i> [c]	Ph	$-40 \rightarrow 25$	72	-128.0	95	30	>99:1	>99:1
4	4d	<i>iBu</i> [c]	Ph	-40	72	-153.5	119	30	>99:1	>99:1
5	4e	Ph	Ph	$-78 \rightarrow 25$	48	-74.8	115	67	>99:1	>99:1
6	4f	Ph	$4\text{-NO}_2\text{Ph}$	-40	48	-77.5	160	60	93:7	97:3
7	4g	Ph	4-MeOPh	-40	48	-79.8	53	65	>99:1	95:5

[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf reines Diastereomer **4** nach chromatographischer Reinigung. Alle Pyrrolidine **4** wurden anhand ihrer 400-MHz- ^1H -NMR-Spektren (jeweils in CDCl_3) identifiziert; alle Verbindungen ergaben korrekte Elementaranalysen. [b] Bestimmt aus den ungereinigten Reaktionsgemischen durch HPLC. [c] DBU wurde als Base benutzt.

Um die nahezu vollständige *endo/exo*- und die sehr hohe Sei- tenselektivität bei den 1,3-Dipolaren Cycloadditionen des α,β - ungesättigten Prolinbenzylesteramids **3** mit den metallierten Azomethin-Yliden **2** zu erklären, nehmen wir an, daß bevorzugt die hochgeordneten *endo*-Übergangszustände **A** und **B** durchlaufen werden (Abb. 1). In beiden wird das Lithium-Kation

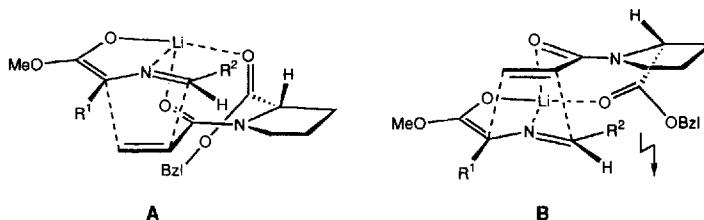


Abb. 1. Mögliche Übergangszustände zur Erklärung der Stereoselektion bei den 1,3-Dipolaren Cycloadditionen zwischen *N*-Acryloyl-(*S*)-prolinbenzylester und Azomethin-Yliden.

sowohl durch das Azomethin-Ylid als auch durch das Dipolophil komplexiert, so daß eine kompakte und effiziente Anordnung der Reaktionspartner resultiert. Bei einer *exo*-Orientierung des 1,3-Dipols wäre diese Chelatisierung nicht möglich. Um eine Komplexierung des Lithiums durch die Amid- und die Estercarbonylgruppe des Dipolarophils zu ermöglichen, muß das Acrylamid die vorgeschlagene *cis-anti*-Konformation annehmen^[6], denn in der zugehörigen *cis-syn*-Konformation, in der die Dipole der Carbonylgruppen aus elektrostatischen Gründen antiparallel und damit günstiger angeordnet wären, könnte die Estercarbonylgruppe nicht zusätzlich zur Koordinierung des Kations herangezogen werden. Von den beiden *endo*-Übergangszuständen ist **A** der energetisch günstigere, denn in **B** liegt der Rest R² des Dipols in räumlicher Nähe der COOBzL-Gruppe des Prolinbenzylesters, während es in **A** lediglich zu Wechselwirkungen mit dem sterisch anspruchslosen α -Wasserstoffatom des Prolins kommt.

Eingegangen am 21. Oktober 1993 [Z 6437]

- [1] Übersicht: W. J. Lown in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, 1984. Siehe auch ausführliche Zitate in Lit. [5c].
- [2] Übersichten: G. W. Fleet, *Top. Med. Chem.* **1988**, *65*, 149; b) R. T. Schwarz, R. Datema, *Trends Biochem. Sci.* **1984**, *32*. Für neuere Arbeiten siehe: V. Wehner, V. Jäger, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1180; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1169, zit. Lit.
- [3] Siehe beispielsweise R. J. Bridges, F. E. Lovering, J. M. Humphrey, M. S. Stanley, T. N. Blakely, M. F. Cristofaro, A. R. Chamberlin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 115, zit. Lit.
- [4] Siehe beispielsweise a) G. A. Kraus, J. A. Nagy, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3537; b) P. DeShong, D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979; c) C.-L. Wang, W. C. Ripka, P. N. Confalone, *ibid.* **1984**, *25*, 4613; d) P. N. Confalone, R. A. Earl, *ibid.* **1986**, *27*, 2695; e) P. Garner, W. B. Ho, H. Shin, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767, zit. Lit.; d) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1990**, 1239.
- [5] Chirale Hilfsgruppe im 1,3-Dipol: P. Deprez, J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1189; A. S. Anslow, L. M. Harwood, H. Philips, D. Watkin, L. F. Wong, *ibid.* **1991**, *2*, 1343; R. M. Williams, W. Zhai, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6527. Chirale Hilfsgruppe im Dipolarophil: P. Garner, W. B. Ho, *ibid.* **1990**, *55*, 3973; S. Kanemasa, T. Hayashi, J. Tanaka, H. Yamamoto, T. Sakurai, *ibid.* **1991**, *56*, 4473; D. A. Barr, M. J. Dorrity, R. Grigg, J. F. Malone, J. Montgomery, S. Rajivroongit, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6569; T. Coulter, R. Grigg, J. F. Malone, V. Sridharan, *ibid.* **1991**, *32*, 5417; A. H. Fray, A. I. Meyers, *ibid.* **1992**, *33*, 3575.
- [6] Verwendung von Prolinbenzylester als chirale Hilfsgruppe in Carbo-Diels-Alder-Reaktionen: H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6133; *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 671; in 1,3-Dipolaren Cycloadditionen mit Nitroxiden: H. Waldmann, *ibid.* **1990**, 1013; in radikalischen Additionen an Carbonylgruppen: H. Waldmann, *Synlett* **1990**, 627; *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1317. Übersichten zur Verwendung von Aminosäureestern als chirale Hilfsgruppen: H. Waldmann,

M. Braun, *Gazz. Chim. Ital.* **1991**, *121*, 277; H. Waldmann, *Kontakte* **1993** (1), 58; *ibid.* **1993** (2), 34.

- [7] a) H. Takashi, H. Omatsu, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 466; b) G. Grundke, W. Keese, M. Rippler, *Synthesis* **1987**, *12*, 1115.
- [8] K. Amornraksa, D. Barr, G. Donegan, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4649, zit. Lit.
- [9] D. A. Barr, R. Grigg, H. Q. Nimal Gunaratne, J. Kemp, P. McMeekin, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 557, zit. Lit.
- [10] Kristalldaten: C₃₁H₃₂N₂O₅, kristallisiert orthorhombisch, Raumgruppe P2₁/m (Nr. 11), mit $a = 8.473(5)$, $b = 17.736(3)$, $c = 8.927(2)$ Å, $Z = 2$, $\beta = 95.32(1)$. Es wurden 2807 Reflexe gemessen (Vierkreisdiffraktometer Enraf-Nonius CAD-4, Mo_{Kα}-Strahlung, Graphitmonochromator), davon 2717 unabhängige mit $I > 2\sigma(I)$. Die Strukturaufklärung erfolgte mittels direkter Methoden (SHELX-76 und SHELXL-93), $R = 0.0547$, $R_w = 0.0838$, $w = 1/\sigma^2(F) + 0.0001F^2$. Alle C-, N-, und O-Atome wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome befinden sich auf berechneten Lagen mit jeweils gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren für CH, CH₂, CH₃ und Phenyl-H. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-58112 angefordert werden.

Vanadium(II)- und Niob(III)-induzierte, diastereoselektive Pinakol-Kupplung homochiraler Peptidaldehyde zu C₂-symmetrischen HIV-Protease-Inhibitoren

Bernhard Kammermeier*, Gerhard Beck, Detlev Jacobi und Heiner Jendralla*

1993 haben sich fünfzehn europäische und amerikanische Pharmafirmen entschlossen, auf dem Gebiet der medikamentösen AIDS-Bekämpfung zu kooperieren^[1]. Hierbei sind die synthetischen Ansatzpunkte für prinzipielle chemotherapeutische Eingriffsmöglichkeiten in den komplexen viralen Vermehrungscyclus des „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) ebenso vielfältig wie problembehaftet. Sie reichen von der Blockade der viralen gp120-Oberflächenstruktur über die Inhibition des viruspezifischen Enzyms Reserve Transkriptase (RT) bis zur Hemmung der HIV-Protease, einer 1989 strukturell aufgeklärten Aspartylprotease, die für die Ausreifung infektiöser Viruspartikel essentiell ist^[2]. Insbesondere die Inhibition der C₂-symmetrischen HIV-Protease durch Verbindungen des Strukturtyps **1** (siehe Schema 1)^[3] hat sich als vielversprechendstes therapeutisches Ziel herauskristallisiert. Dies hat im wesentlichen zwei Gründe: Zum einen sind die Proteasen des Wirtorganismus nicht in der Lage, die proteolytischen Aufgaben einer inhibierten HIV-Protease zu übernehmen, und zum anderen zählt die Klasse der Aspartylproteasen, der beispielsweise auch Renin und Pepsin angehören, zu den mechanistisch gut charakterisierten proteolytischen Enzymen.

C₂-symmetrische Inhibitoren wurden erstmals 1990 von Kempf und Erickson et al. synthetisiert und auf ihre biologische Aktivität hin untersucht^[4]. Ein entscheidendes Problem beim Aufbau dieser Aminodiole ist der stereoselektive Zugang zum wirksamsten Diastereomerotyp **1**^[5]. Wegen der Molekülsymmetrie zeichnet sich eine Synthese aus den „Molekülhälften“ **2** (Schema 1) durch besonders geringe Stufenzahl aus. Die gängigen reduktiven Dimerisierungen führen hier aber nicht zum

[*] Dr. B. Kammermeier, Priv.-Doz. Dr. H. Jendralla, Dr. G. Beck
Pharma-Forschung der Hoechst AG
Postfach 800320, D-65926 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/331-369
Dr. D. Jacobi
Landes-Entwicklungs-Gesellschaft, D-70182 Stuttgart