

meist auf unmodifizierte DNA und RNA beschränkt, weil Polymerasen die meisten chemisch modifizierten Mononucleotide nicht tolerieren und daher das Selektionsverfahren beim Einbau solcher Nucleotide bereits nach einer Amplifikationsrunde abbricht.“

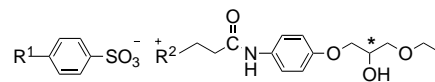
- [8] A. F. Cook, E. Vuocolo, C. L. Brakel, *Nucleic Acids Res.* **1988**, *16*, 4077–4095.
- [9] T. Kovács, L. Ötvös, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4525–4528.
- [10] **3** wurde schon früher aus Desoxyuridintriphosphat (dUTP) synthetisiert. Diese Methode bringt aber hohe Kosten für dUTP und Probleme mit Nebenprodukten mit sich. P. R. Langer, A. A. Waldrop, D. C. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 6633–6637.
- [11] Einige Derivate von **3** waren geeignete Substratanaloga von dTTP für *E. coli*-DNA-Polymerase und gut verwendbar bei der Nick-Translation und bei Random-priming-Synthesen. Ein homogener Einbau dieser Derivate durch PCR ist wegen Kettenabbruchs nicht möglich. Siehe Lit. [11 c] für den Einsatz von Derivaten in der PCR. a) M. Shimkus, J. Levy, T. Herman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 2593–2597; b) B. L. Iverson, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1241–1243; Lit. [10]; c) H. Yu, J. Chao, D. Patek, R. Mujumdar, A. S. Waggoner, *Nucleic Acids Res.* **1994**, *22*, 3226–3232.
- [12] Die PCR-Produkte mit den modifizierten Nucleotidanaloga wurden in den Vektor pCR2.1TOPO kloniert, wobei der Topoisomerase-aktivierte Vektor des Herstellers (Invitrogen) verwendet wurde.
- [13] S. Nesbitt, L. A. Hegg, M. J. Fedor, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 619–630.
- [14] Übersichtsartikel über die Strukturen von ligandenbindenden Nucleinsäuren beschreiben ausführlich die Unterschiede zwischen den Ligandenbindungsstellen von Nucleinsäuren und Proteinen: a) K. A. Marshall, M. P. Robertson, A. D. Ellington, *Structure* **1997**, *5*, 729–734; b) M. Egli, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 494–497; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 480–482; c) D. J. Patel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 32–46; d) J. Feigon, T. Dieckmann, F. W. Smith, *Chem. Biol.* **1996**, *3*, 611–617.

## Ungewöhnliche fehlgeordnete Kristallstruktur eines Racemats als neues Phänomen bei der Racematspaltung: bevorzugte Anreicherung\*\*

Rui Tamura,\* Hiroki Takahashi, Ken Hirotsu,\* Yoshitaka Nakajima, Takanori Ushio und Fumio Toda

Wir berichteten bereits über den ersten Fall einer erfolgreichen Racematspaltung durch einfaches Umkristallisieren einer Reihe von racemischen Verbindungen ((±)-**ST**,<sup>[1, 2]</sup> (±)-

**SC**<sup>[3]</sup> und (±)-**SN**<sup>[4]</sup>), obwohl diese Art der Enantiomeren-trennung über ein Jahrhundert lang, seit der mechanischen Trennung enantiomerer Konglomerate (einer Mischung von (+)- und (–)-Kristallen einer Verbindung) durch Pasteur<sup>[5]</sup> und der Entdeckung der Technik der „bevorzugten Kristallisation“ durch Gernez<sup>[6, 7]</sup> im Prinzip für undurchführbar gehalten wurde. Wir bezeichnen dieses neue Phänomen der Racematspaltung als „bevorzugte Anreicherung“ in der Mutterlauge.



**ST**, R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup>=Me<sub>2</sub>S    **SN**, R<sup>1</sup>=NO<sub>2</sub> R<sup>2</sup>=Me<sub>2</sub>S  
**SC**, R<sup>1</sup>=Cl R<sup>2</sup>=Me<sub>2</sub>S    **NC**, R<sup>1</sup>=Cl R<sup>2</sup>=Me<sub>2</sub>NH

Diese bevorzugte Anreicherung hat folgende Merkmale: 1) Wiederholtes Umkristallisieren des Racemats und jeder Fraktion der resultierenden abgeschiedenen Kristalle führt zu einer bemerkenswerten abwechselnden Anreicherung der beiden Enantiomere bis zu einem Enantiomerenüberschuß (*ee*) von 100 % in den Mutterlauge (Enantiomerenanreicherung in der Mutterlauge). 2) Wenn nichtracemische Mischungen mit geringen *ee*-Werten umkristallisiert werden, weisen die resultierenden abgeschiedenen Kristalle stets die entgegengesetzte Chiralität auf (Chiralitätsumkehr bei den abgeschiedenen Kristallen)<sup>[1–4]</sup> (Abb. 1). Eine Röntgenstrukturanalyse der racemischen Einkristalle (0 % *ee*) von **ST** und **SC**

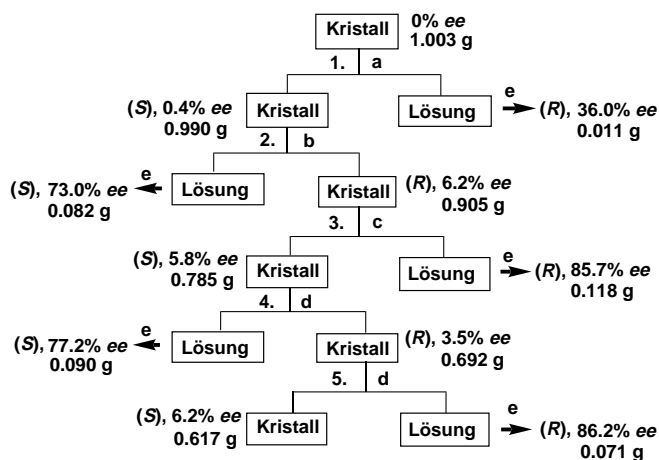


Abb. 1. Bevorzugte Anreicherung von **NC**. Die Kristalle wurden unter Erhitzen in EtOH gelöst. Die gesättigte Lösung wurde auf 25 °C abgekühlt, bis zur beginnenden Kristallisation gerührt und dann für die angegebene Zeitdauer stehengelassen. Kristallisationsbedingungen: a) EtOH (10 mL), 25 °C, 17 d; b) EtOH (10 mL), 25 °C, 5 d; c) EtOH (10 mL), 25 °C, 3 d; d) EtOH (8 mL), 25 °C, 3 d; e) Verdunsten des Lösungsmittels. Die *ee*-Werte der Mutterlauge und der Kristalle wurden durch HPLC-Analyse unter Verwendung einer Säule mit chiraler stationärer Phase (Chiralcel OD-H, 0.46 × 25 cm) und eines Gemischs von Hexan, EtOH, CF<sub>3</sub>COOH und Et<sub>2</sub>NH (800/200/5/1) als mobiler Phase bestimmt.

ließ darauf schließen, daß die stabilen kristallinen Formen dieser racemischen Verbindungen jeweils eine regelmäßige Packung des (*R*)- und des (*S*)-Enantiomers im Kristallgitter aufweisen (Raumgruppe *P*<sub>1</sub>, *Z* = 2).<sup>[1–3]</sup> Außerdem wurde

[\*] Prof. R. Tamura  
 Graduate School of Human and Environmental Studies  
 Kyoto University  
 Kyoto 606-8501 (Japan)  
 Fax: (+81) 75-753-2957  
 E-mail: tamura@helios.jinkan.kyoto-u.ac.jp

Prof. K. Hirotsu, Y. Nakajima  
 Department of Chemistry, Graduate School of Science  
 Osaka City University, Osaka (Japan)  
 H. Takahashi  
 Division of Material Science  
 Graduate School of Environmental Earth Science  
 Hokkaido University, Sapporo (Japan)

Dr. T. Ushio  
 Taiho Pharmaceutical Co., Saitama (Japan)

Prof. F. Toda  
 Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering  
 Ehime University, Matsuyama (Japan)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur gefördert.

gezeigt, daß mehrere verwandte racemische (fehlgeordnete) Mischkristalle,<sup>[8]</sup> bei denen Moleküle des (*R*)- und (*S*)-Enantiomers die gleichen Gitterplätze zu gleichen Anteilen besetzen, keine bevorzugte Anreicherung aufweisen.<sup>[4]</sup> Wir berichten hier über einen neuen Fall von bevorzugter Anreicherung, bei der die stabile kristalline Form des Racemats der (fehlgeordnete) Mischkristall ist. In diesem liegt jedoch eine schwach geordnete Anordnung der beiden Enantiomere vor, bei der die zentrosymmetrische heterochirale cyclische Dimerstruktur (*R,S*) als Hauptkomponente zu etwa 54% im Kristallgitter enthalten ist.

Für das Ammonium-Analogon von ( $\pm$ )-**SC**, ( $\pm$ )-[2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyl]dimethylammonium-*p*-chlorbenzolsulfonat [( $\pm$ )-**NC**], wurde die bevorzugte Anreicherung beim Umkristallisieren aus einer fünffach übersättigten Lösung in Ethanol oder 2-Propanol bei 25°C erhalten; dabei trat sowohl die abwechselnde Anreicherung der Enantiomere in den Mutterlaugen (bis zu 86% *ee*) als auch die Chiralitätsumkehr bei den abgeschiedenen Kristallen ein (Abb. 1). Das Pulverdiffraktogramm des Racemats war dem des reinen Enantiomers ähnlich, aber doch deutlich davon verschieden. Weiterhin ist der durch Differentialthermoanalyse (DSC, differential scanning calorimetry) bestimmte Schmelzpunkt des Racemats (124.4–130.0°C) höher als der des reinen Enantiomers (73.5–96.2°C). Anhand dieser Ergebnisse sagten wir voraus, daß die stabile kristalline Form des Racemats von **NC** eine racemische Verbindung sein würde, wie es für verwandte Verbindungen beobachtet wurde.<sup>[1–4]</sup>

Die Einkristalle des Racemats und der mit dem (*S*)-Enantiomer angereicherten nichtracemischen Mischung (ca. 40% *ee*) wurden durch Umkristallisieren aus einer zweifach übersättigten Lösung der racemischen bzw. der nichtracemischen Verbindung (65% *ee*) in 2-Propanol ohne Rühren bei 25°C erhalten, anschließend wurde das Lösungsmittel sehr langsam verdampft und die Kristalle einer Röntgenstrukturanalyse unterzogen. Die Kristallstruktur des Racemats von **NC** wurde in der Raumgruppe  $P\bar{1}$  gelöst,<sup>[9a]</sup> da die erhaltenen Einkristalle aus fast gleichen Mengen der beiden Enantiomere mit einem durch HPLC-Analyse bestimmten *ee*-Wert von weniger als 0.4% bestanden. Die einzigartige molekulare Anordnung der (*R*)- und (*S*)-Enantiomere ist

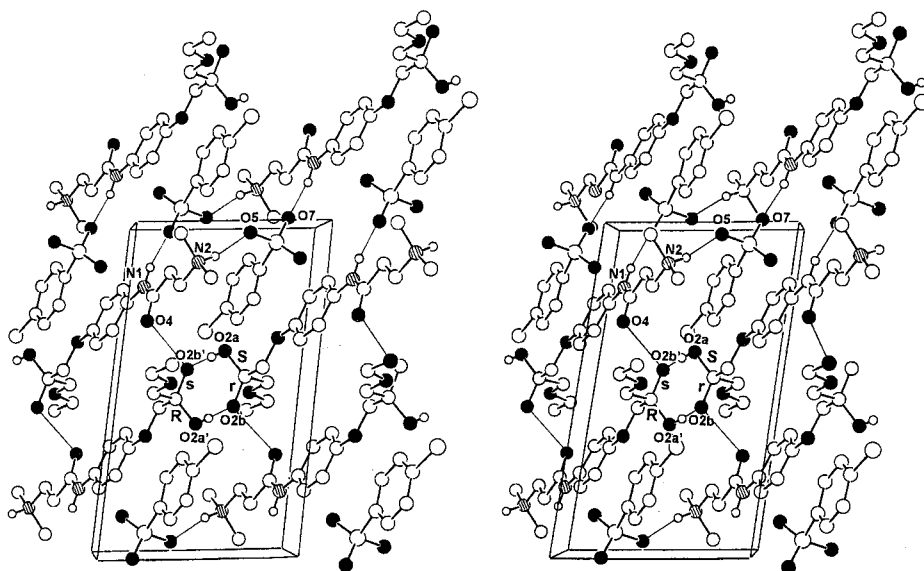


Abb. 2. Kristallstruktur von ( $\pm$ )-**NC**; die Blickrichtung ist parallel zur *a*-Achse (Stereodarstellung). Die *b*-Achse verläuft vertikal und die *c*-Achse horizontal. Kohlenstoff- und Stickstoffatome sind durch leere, ausgefüllte bzw. schraffierte Kreise dargestellt. Wasserstoffatome (außer denen von Hydroxy- und Amid-Gruppen) sind aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Wasserstoffbrückenbindungen sind durch dünne Linien symbolisiert. **R** und **r** bezeichnen häufiger bzw. weniger häufig besetzte Atompositionen der (*R*)-Enantiomere, **S** und **s** die entsprechenden Atompositionen der (*S*)-Enantiomere.

in den Abbildungen 2 und 3 gezeigt. Entgegen unseren Erwartungen ist die stabile kristalline Form von ( $\pm$ )-**NC** keine racemische Verbindung, sondern der racemische (fehlgeordnete) Mischkristall. Es ist überraschend, daß ein Racemat, das in Form eines stabilen racemischen (fehlgeordneten) Mischkristalls vorliegt, die bevorzugte Anreicherung ergeben kann.<sup>[4]</sup> Um diesen unerwarteten Befund zu erklären, untersuchten wir die Kristallstruktur von ( $\pm$ )-**NC** im Detail und verglichen sie mit der des nichtracemischen Kristalls.

Die Kristallstruktur von ( $\pm$ )-**NC** ist durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Hydroxygruppe und dem Ethoxy- oder Amid-Sauerstoffatom des langkettigen Kations sowie zwischen den Ammonium- und Amid-NH-Gruppen des langkettigen Kations und den Sulfonatgruppen des

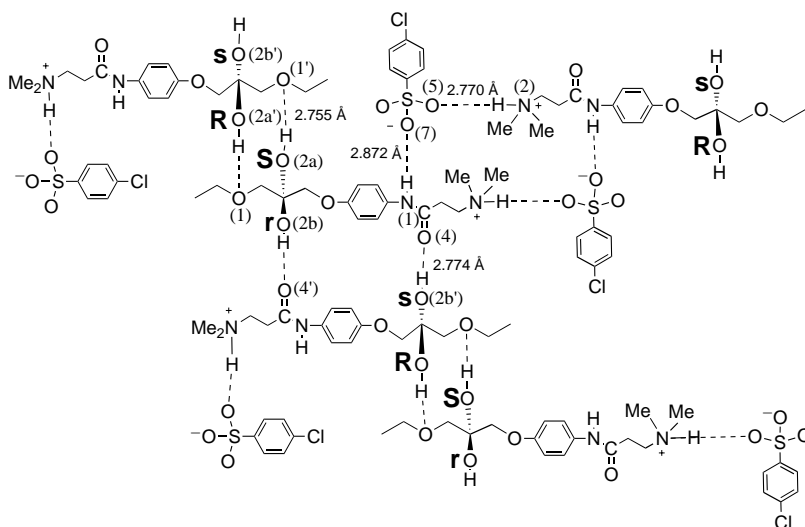


Abb. 3. Schematische Darstellung der verschiedenen Typen intermolekularer Wasserstoffbrücken im Kristall von ( $\pm$ )-**NC**.

Anions gekennzeichnet. Interessanterweise findet man, daß die Hydroxygruppe an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom (C4) über zwei Positionen fehlgeordnet ist. Die eingeschränkte Verfeinerung dieser beiden Positionen ergab die Besetzungszahlen 0.737 und 0.263 für die Atompositionen O2a bzw. O2b. Dies zeigt, daß sich an der gleichen Stelle im Kristallgitter entweder das (R)- oder das (S)-Enantiomer befinden kann. Das Auftreten des racemischen (fehlgeordneten) Mischkristalls wird so gedeutet, daß eine Stelle im Kristallgitter vorhanden ist, wo sowohl die Atome an den Positionen O2a als auch die an den Positionen O2b Platz haben und jeweils Wechselwirkungen mit H-Brücken-Acceptoren eingehen können. (R)- und (S)-Enantiomere auf den Gitterplätzen mit der größeren Besetzungszahl werden in Abbildung 2 und 3 mit **R** bzw. **S** (Besetzungszahl jeweils 0.737) bezeichnet, die auf den Gitterplätzen mit der kleineren Besetzungszahl mit **r** bzw. **s** (Besetzungszahl jeweils 0.263). Die Hydroxygruppen von **R** (O2a'-H) und **S** (O2a-H) bilden Wasserstoffbrückenbindungen zum Ethoxy-Sauerstoffatom (O1 oder O1') eines symmetrieverwandten **S**- bzw. **R**-Moleküls, was zur Bildung eines cyclischen, Kopf-Kopf-verknüpften Dimers auf einem Inversionszentrum bei  $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$  (Wahrscheinlichkeit:  $0.737 \times 0.737 = 0.543$ ) führt; die Längen der Wasserstoffbrückenbindungen betragen 2.755(3) Å für O2a'-O1 und O2a-O1'. In ähnlicher Weise bilden die Hydroxygruppen von **r** (O2b-H) und **s** (O2b'-H) H-Brücken zum Carbonyl-Sauerstoffatom (O4' oder O4) der symmetrieverwandten Moleküle; dies führt zur Bildung eines cyclischen Dimers mit Seite-an-Seite-Anordnung auf einem Inversionszentrum bei  $1, \frac{1}{2}, 1$  und  $0, \frac{1}{2}, 0$  (Wahrscheinlichkeit:  $0.263 \times 0.263 = 0.069$ ); die Längen der H-Brücken betragen hier 2.774(8) Å für O2b-O4' und O2b'-O4. Der erste, häufiger vorkommende Typ von H-Brücken zwischen den **R**- und **S**-Molekülen und der zweite, weniger häufig vorkommende zwischen den **r**- und **s**-Molekülen wurde auch bei den verwandten Verbindungen ( $\pm$ )-**SC**<sup>[3]</sup> bzw. ( $\pm$ )-**ST** gefunden.<sup>[1, 2]</sup> Der Rest des Kristalls besteht aus gleichen Mengen an (R)- und (S)-Enantiomeren, die keine cyclischen Dimere bilden. Die Werte der Besetzungszahlen waren für die racemischen Kristalle reproduzierbar. Für einen in einem anderen Ansatz gezüchteten Kristall erhielt man Werte von 0.747 für O2a und 0.253 für O2b.

Obwohl die ursprüngliche Strukturbestimmung zeigte, daß der nichtracemische Kristall mit dem von ( $\pm$ )-**NC** isomorph ist, und obwohl die E-Statistik sowie die kumulative Wahrscheinlichkeitsverteilung  $N(z)^{[10a]}$  mit dem Vorliegen eines Inversionszentrums im Einklang waren, wurde die Kristallstruktur von (S)-angereichertem nichtracemischem **NC** in der Raumgruppe *P*1 gelöst und verfeinert,<sup>[9b]</sup> da der *ee*-Wert der in den Kristallen enthaltenen Verbindung durch HPLC-Analyse zu etwa 40% bestimmt wurde. Der Hamilton-Test ergab auf einem Signifikanzniveau von 99.5%,<sup>[10b]</sup> daß die Raumgruppe des nichtracemischen Kristalls *P*1 ist. Die Struktur des Mischkristalls von (S)-angereichertem nichtracemischem **NC** war mit der von ( $\pm$ )-**NC** (Abb. 2) isomorph. Die Hydroxygruppen sind um ein Pseudo-Inversionszentrum fehlgeordnet, aber die ursprüngliche Verfeinerung zeigte, daß eines der beiden kristallographisch unabhängigen Moleküle im wesentlichen geordnet ist und (S)-Konfiguration hat. In

diesem Stadium wurde die Besetzungszahl der OH-Gruppe (O2a in Abb. 2) für die (S)-Konfiguration auf 1.0 festgelegt, und die Position für die (R)-Konfiguration (O2b) wurde aus der Atomliste gestrichen. Die Besetzungszahlen der Hydroxygruppen, die zu dem anderen der beiden unabhängigen Moleküle gehören, wurden auf Werte von 0.59 für die (R)-Konfiguration (O2a') und 0.41 für die (S)-Konfiguration (O2b') verfeinert; für diesen nichtracemischen Kristall wurde ein *ee*-Wert von 41% berechnet. Das Muster des Pulverdiffraktogramms dieses Kristalls liegt zwischen dem des Racemats und dem des reinen Enantiomers. Daher liegt die Annahme nahe, daß mit wachsendem Anteil von (S)-Enantiomeren im Kristall die Besetzung der Positionen O2a-H und O2b'-H steigt und die von O2a'-H und O2b-H abnimmt (Abb. 2 und 3), wobei man zur Kristallstruktur des reinen (S)-Enantiomers gelangt. Die stabile kristalline Form von nichtracemischem **NC** erwies sich also als ein (fehlgeordneter) Mischkristall, der aus unterschiedlichen Mengen der beiden Enantiomere besteht.

Der Ursprung dieser einzigartigen Kristallstrukturen von racemischem und nichtracemischem **NC** könnte zumindest teilweise mit dem Vorhandensein des dritten Typs intermolekularer Wasserstoffbrückenbindungen in den Kristallen erklärt werden. Die Schwänze der langkettigen Kationen wechselwirken stark mit den Sulfonatgruppen der Anionen, wobei die Salzbrücke N2-H-O5-S (N2-O5 = 2.770(3) Å, O5-S = 1.452(2) Å) sowie die H-Brücke N1-H-O7 (N1-O7 = 2.872(3) Å, O7-S = 1.436(2) Å) gebildet werden, was ein cyclisches Dimer ergibt (Abb. 2 und 3). Diese Wechselwirkungen spielen sicher auch bei der Festlegung der Anordnung der **NC**-Moleküle im Kristall eine wichtige Rolle.

Obwohl die stabile kristalline Form von racemischem **NC** als (fehlgeordneter) Mischkristall der beiden Enantiomere charakterisiert wurde, was für eine bevorzugte Anreicherung als ungünstig gilt, konnte für **NC** aufgrund der nur schwachen Ordnung der beiden enantiomeren Moleküle, mit dem zentrosymmetrischen cyclischen Dimer (**R,S**) als Hauptkomponente im Kristallgitter, eine bevorzugte Anreicherung erhalten werden. Dieser Befund könnte den Anwendungsbeereich der bevorzugten Anreicherung erweitern.

### Experimentelles

Herstellung von ( $\pm$ )-**NC**: Ein Gemisch der Vorstufe ( $\pm$ )-[2-[4-(3-Ethoxy-2-hydroxypropoxy)phenylcarbamoyl]ethyl]dimethylamin (1.52 g, 4.90 mmol) und *p*-Chlorbenzolsulfonsäure (1.20 g, 6.23 mmol) in Aceton (20 mL) wurde 15 h bei 55°C gerührt, erst auf 25°C und dann auf 5°C abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde mit einer kleinen Menge Diethylether gewaschen, wobei man ( $\pm$ )-**NC** als weißen Feststoff erhielt (1.94 g, 79%, 0% *ee*). Der *ee*-Wert wurde durch HPLC-Analyse bestimmt. (S)-(+)-**NC** wurde in ähnlicher Weise aus (S)-(+)-Epichlorhydrin hergestellt. Der spezifische Drehwert  $[\alpha]_D^{25}$  (2.03, MeOH) betrug +1.7° (Standardabweichung 0.2).

Eingegangen am 3. März 1998 [Z11548]

**Stichwörter:** Enantiomerentrennung • Kristallisation • Mischkristalle • Racemische Verbindungen • Röntgenstrukturanalyse

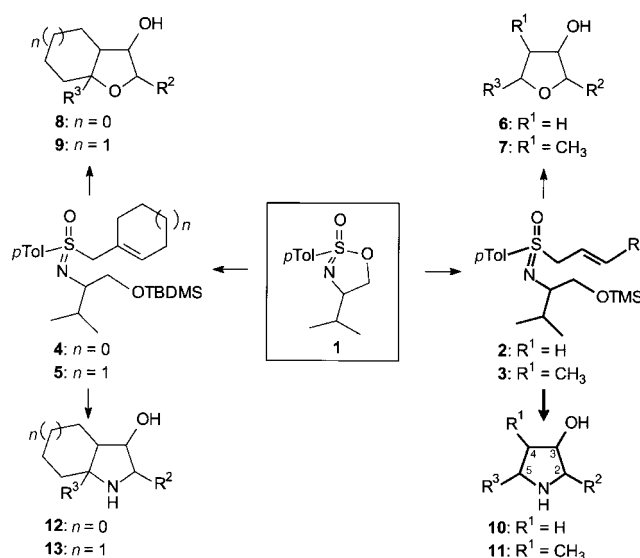
- [1] T. Ushio, R. Tamura, H. Takahashi, N. Azuma, K. Yamamoto, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2544–2546; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2372–2374.

- [2] T. Ushio, R. Tamura, N. Azuma, K. Nakamura, F. Toda, K. Kobayashi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1996**, 276, 245–252.
- [3] R. Tamura, T. Ushio, K. Nakamura, H. Takahashi, N. Azuma, F. Toda, *Enantiomer* **1997**, 2, 277–280.
- [4] R. Tamura, T. Ushio, H. Takahashi, K. Nakamura, N. Azuma, F. Toda, K. Endo, *Chirality* **1997**, 9, 220–224.
- [5] L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1848**, 24, 442.
- [6] M. Gernez, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1866**, 63, 843.
- [7] a) A. Collet, M.-J. Brienne, A. Jacques, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 215–230; b) E. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 297–322; c) A. Collet in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: D. N. Reinhoudt), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 113–149; d) K. Kinbara, Y. Hashimoto, M. Sukegawa, H. Nohira, K. Saigo, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3441–3449.
- [8] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, W. Krieger Publishing, Malabar, FL, **1994**, S. 104–131.
- [9] a) Röntgenstrukturanalyse von  $(\pm)$ -NC:  $C_{22}H_{31}O_7N_2S$ ,  $M_r = 503.01$ , triklin, Raumgruppe  $P\bar{1}$ ,  $a = 9.896(1)$ ,  $b = 15.250(2)$ ,  $c = 8.496(3)$  Å,  $\alpha = 98.20(1)$ ,  $\beta = 91.88(1)$ ,  $\gamma = 71.15(1)^\circ$ ;  $V = 1200.9(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.391$  g cm<sup>-3</sup>,  $\text{MoK}\alpha$  ( $\lambda = 0.71073$  Å),  $\mu = 2.91$  cm<sup>-1</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$ ,  $R = 0.043$ ,  $R_w = 0.070$ , 4224 unabhängige, 3379 beobachtete Reflexe ( $I > 2\sigma(I)$ ), 303 verfeinerte Parameter, maximale Restelektronendichte  $0.34e$  Å<sup>-3</sup>. Die fehlgeordneten Atome O2a und O2b wurden anisotrop und isotrop verfeinert, was Temperaturfaktoren von  $3.4$  Å<sup>2</sup> ( $B_{\text{eq}}$ ) bzw.  $5.0$  Å<sup>2</sup> ( $B_{\text{iso}}$ ) ergab. Das thermische Ellipsoid von O2a ist nicht anomal.<sup>[9c]</sup> b) Röntgenstrukturanalyse von (S)-(+)-angereichertem nichtracemischem NC:  $a = 9.917(2)$ ,  $b = 15.248(2)$ ,  $c = 8.502(1)$  Å,  $\alpha = 98.26(1)$ ,  $\beta = 92.27(1)$ ,  $\gamma = 71.13(1)^\circ$ ,  $V = 1203.9(4)$  Å<sup>3</sup>, triklin, Raumgruppe  $P1$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber}} = 1.387$  g cm<sup>-3</sup>,  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1.54178$  Å),  $\mu = 26.07$  cm<sup>-1</sup>,  $2\theta_{\text{max}} = 120.1^\circ$ ,  $R = 0.039$ ,  $R_w = 0.049$ , 3571 unabhängige und 2761 beobachtete ( $I > 2\sigma(I)$ ) Reflexe, 595 verfeinerte Parameter, maximale Restelektronendichte  $0.32e$  Å<sup>-3</sup>. Die fehlgeordneten Atome O2a' und O2b' wurden isotrop verfeinert, was Temperaturfaktoren von  $3.4$  bzw.  $5.0$  Å<sup>2</sup> ergab.<sup>[9c]</sup> c) Allgemeines: Die Daten wurden mit einem AFC7R-Vierkreisdiffraktometer (Rigaku) gesammelt ( $T = 296$  K). Die Strukturen wurden mit Direkten Methoden (SHELX86) und anschließenden Fourier-Synthesen (DIRDIF94) gelöst und nach der Methode der Volle-Matrix-kleinste-Quadrate-Verfeinerung gegen  $|F|$  verfeinert, wobei alle Wasserstoffatome auf berechneten Positionen fixiert wurden. Es wurden empirische Absorptionskorrekturen angewandt. Alle Rechnungen wurden mit dem Kristallographie-Software-Paket teXsan (Molecular Structure Corporation, **1985**, **1992**) durchgeführt. Die kristallographischen Daten (ohne Struktur-faktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur(en) wurden als „supplementary publication no. CCDC-101049“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [10] a) E. R. Howells, D. C. Phillips, D. Rogers, *Acta Crystallogr.* **1950**, 3, 210–214; b) W. C. Hamilton, *Acta Crystallogr.* **1965**, 18, 502–510.

## Metallierte 2-Alkenylsulfoximide in der asymmetrischen Synthese: diastereoselektive Herstellung hochsubstituierter Pyrrolidinderivate\*\*

Michael Reggelin\* und Timo Heinrich

Metallierte enantiomerenreine 2-Alkenylsulfoximide aus cyclischen Sulfonimidaten **1**<sup>[1]</sup> wurden 1994 in die organische Synthese eingeführt und haben sich als leistungsfähige asymmetrische d<sup>3</sup>-Synthone bewährt.<sup>[2, 3]</sup> Unter Verwendung des Reagens **1** konnten über die acyclischen Vorstufen **2** und **3** hochsubstituierte, isomerenreine Tetrahydrofuran-derivate **6** bzw. **7**<sup>[4]</sup> sowie die Oxabicyclen **8** und **9**<sup>[3]</sup> (über **4** bzw. **5**) effizient aufgebaut werden (Schema 1).



Schema 1. Auswahl von Heterocyclen, die über das cyclische Sulfonimidat **1** zugänglich sind. R<sup>2</sup> = Alkyl, Alkaryl, Alkheteroaryl; R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>S(O)(p-Tol)N<sub>val</sub>, Vinyl, Methyl. TMS = Trimethylsilyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse erschien es möglich, unsere Heterocyclensynthese auf die Herstellung von Azamono- (**10** und **11**) und Azabicyclen (**12** und **13**) zu erweitern. Im folgenden beschreiben wir die stereokontrollierte Synthese der enantiomerenreinen, hochsubstituierten Pyrrolidinderivate **10** und **11**. Dieses Strukturelement kommt in vielen biologisch aktiven Alkaloiden<sup>[5]</sup> vor, z. B. in Glycosidase-Inhibitoren,<sup>[6]</sup> in Antagonisten excitatorischer Aminosäuren<sup>[7]</sup> und in ACE-Hemmern (ACE = Acetylcholinesterase).<sup>[8]</sup> Ferner sind gewisse Pyrrolidinderivate von Interesse, die in einer Reihe von organischen Synthesen als asymmetrische

[\*] Priv.-Doz. Dr. M. Reggelin, T. Heinrich  
Fachbereich Chemie der Universität  
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main  
Fax: (+49) 69-7982-9128  
E-mail: re@krypton.org.chemie.uni-frankfurt.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Re 1007/1–4) und von der Fa. Solvay Pharmaceuticals (Hannover) unterstützt. Herrn Prof. Dr. C. Griesinger danken die Autoren für die Unterstützung und der Degussa AG für großzügige Aminosäure-spenden.