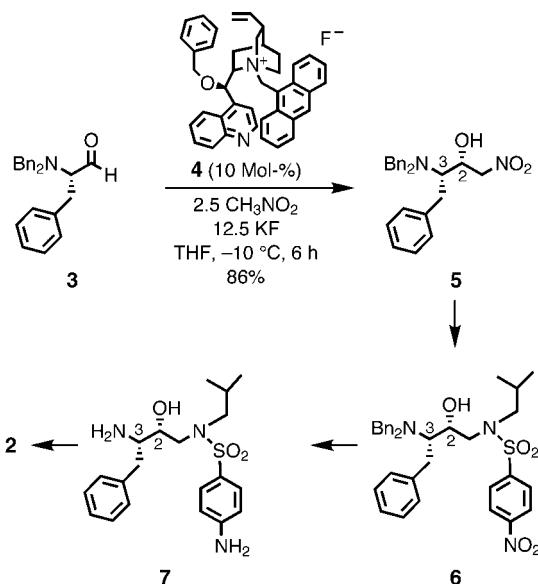


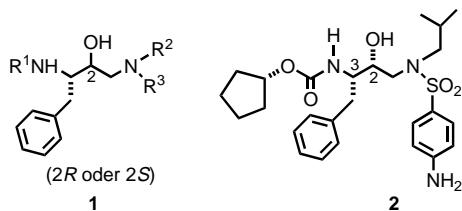
re-* und *si*-Seiten-selektive*Nitroaldolreaktionen, katalysiert durch ein starres, chirales, quartäres Ammoniumsalz – hochstereoselektive Synthese des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir (Vertex 478)****

E. J. Corey* und Fu-Yao Zhang

Die Entwicklung therapeutisch einsetzbarer HIV-Protease-Inhibitoren war in diesem Jahrzehnt einer der Hauptbeiträge der synthetischen und medizinischen Chemie zum Wohlergehen der Menschen.^[1, 2] Da einige dieser Agentien als zentrale Struktureinheit chirale, substituierte 1,3-Diamino-2-hydroxypropylgruppen aufweisen, z.B. die mit Phenylalanin verwandte Einheit **1**, wurde besonders intensiv nach Methoden zu deren Synthese gesucht.^[3, 4] Im folgenden wird eine neue Strategie zur Stereokontrolle bei der Synthese von Einheiten des Typs **1** beschrieben sowie eine praktische Anwendung in der Synthese von Amprenavir **2**^[5, 6] vorgestellt. Dieser wichtige HIV-Protease-Inhibitor der zweiten Generation zeigt



Schema 1. Die durch chirale, quartäre Ammoniumsalze unterstützte stereoselektive Nitroaldolreaktion, angewendet in der Synthese von Amprenavir **2**.



eine Reihe klinischer Vorteile gegenüber Protease-Inhibitoren der ersten Generation. Die zur Zeit verwendete Methode zur Herstellung von **2** enthält als Schlüsselschritt die Carboxy-Aktivierung von *N*-*tert*-Butoxycarbonylphenylalanin und dessen Umsetzung mit Diazomethan zum Diazomethylketon.^[7] Die intrinsischen Gefahren dieser Reaktion lassen eine sicherere Alternative wünschenswert scheinen.

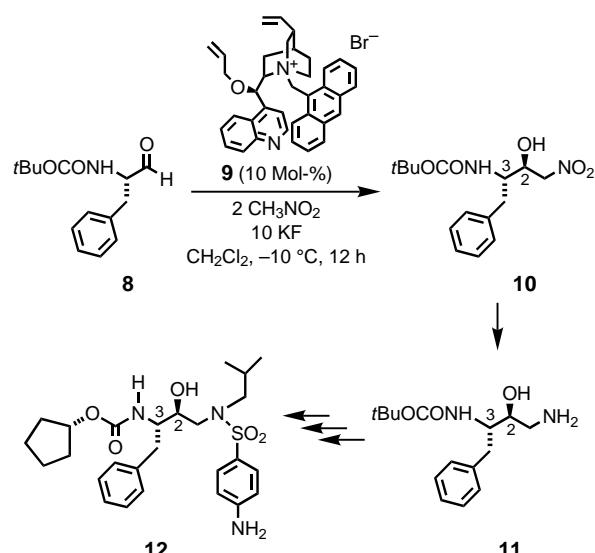
Die Sequenz, die wir nun zur Herstellung von **2** verwendeten, ist in Schema 1 zusammengefaßt. *N,N*-Dibenzyl-(*S*)-phenylalaninal **3**^[8] in Tetrahydrofuran (THF) wurde unter Rühren zu einem Gemisch aus dem quartären Ammoniumsalz **4**,^[9, 10] Nitromethan und feinverteiltem Kaliumfluorid in THF gegeben. Nach 6 h wurde der Nitroalkohol **5** durch Blitzchromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 86 % isoliert.^[10] Das polarere C(2)-Diastereomer von **5** wurde in einer Ausbeute von 5 % erhalten, was einer Diastereoselektivität von 17:1 in der Nitroaldolreaktion entspricht.^[11] Mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid^[8c] statt **4** erhielt man bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus **5** und

seinem C(2)-Diastereomer in einer Diastereoselektivität von nur 4:1. Die Behandlung des Nitroalkohols **5** mit 2.5 Äquiv. NiCl₂ und 25 Äquiv. NaBH₄ in Methanol bei 0 °C ergab nach 10 min heftigem Rühren den Aminoalkohol (85 %), der durch Schiff-Base-Bildung mit Isobutyraldehyd/MgSO₄ und vierstündige Umsetzung mit Natriumborhydrid in Ethanol bei 0–23 °C reduktiv alkaliert wurde. Die Reaktion des erhaltenen sekundären Amins (82 % Ausbeute)^[12] mit *p*-Nitrobenzylsulfonylchlorid/Et₃N in CH₂Cl₂ bei 23 °C ergab in 2 h das Sulfonamid **6** (94 %). Amprenavir **2** wurde aus **6** in einer Gesamtausbeute von 95 % wie folgt synthetisiert: 1) katalytische Hydrierung (1 atm H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, 23 °C, 4 h) zum Diamin **7** und 2) 1 h Reaktion von **7** mit (*S*)-3-Tetrahydrofuran-N-oxysuccinimidylcarbonat und Et₃N in CH₂Cl₂ bei 23 °C. Die Gesamtausbeute an **2**, ausgehend vom Aminoaldehyd **3**, betrug 50 %. Der Spektrenvergleich bestätigte die Übereinstimmung des synthetisierten **2** mit authentischem Amprenavir.

Die durch das chirale, quartäre Ammoniumfluorid beschleunigte Nitroaldolreaktion wurde, ausgehend von **8**, dem *N*-*tert*-Butoxycarbonylderivat von (*S*)-Phenylalaninal, auch zur stereoselektiven Synthese der 2*S*,3*S*-Diastereomerenreihe genutzt (Schema 2).^[9b] Ein Gemisch aus **8**, dem quartären Ammoniumsalz **9**^[13] und feinpulverisiertem KF in CH₂Cl₂ wurde unter Rühren mit Nitromethan behandelt. Nach 12 h wurde das organische Produkt, das aus einem 9:1-Gemisch des (2*S*,3*S*)-Nitroalkohols **10** und des (2*R*,3*S*)-Diastereomers 2-*epi*-**10** bestand (88 % Gesamtausbeute), durch Blitzchromatographie an Kieselgel getrennt, und man erhielt beide Isomere in reiner Form. Reduktion von **10** (1 atm H₂, Pd/C, EtOH, 23 °C, 5 h) ergab den Aminoalkohol **11** (87 %), und analog ergab die Reduktion von 2-*epi*-**10** 2-*epi*-**11**. Letzteres konnte durch Vergleich mit einer authentischen Probe identifiziert werden.^[7b, 14] Der Aminoalkohol **11** wurde mit den bei der Synthese von **2** beschriebenen Methoden in **12** umgewandelt. Wurde statt des chiralen Salzes **9** *n*Bu₄NF oder

[*] Prof. E. J. Corey, Dr. F.-Y. Zhang
Department of Chemistry and Chemical Biology
Harvard University
12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-0376
E-mail: corey@chemistry.harvard.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health unterstützt. Wir danken David Barnes-Seeman für die graphischen Illustrationen in den Abbildungen 1 und 2.

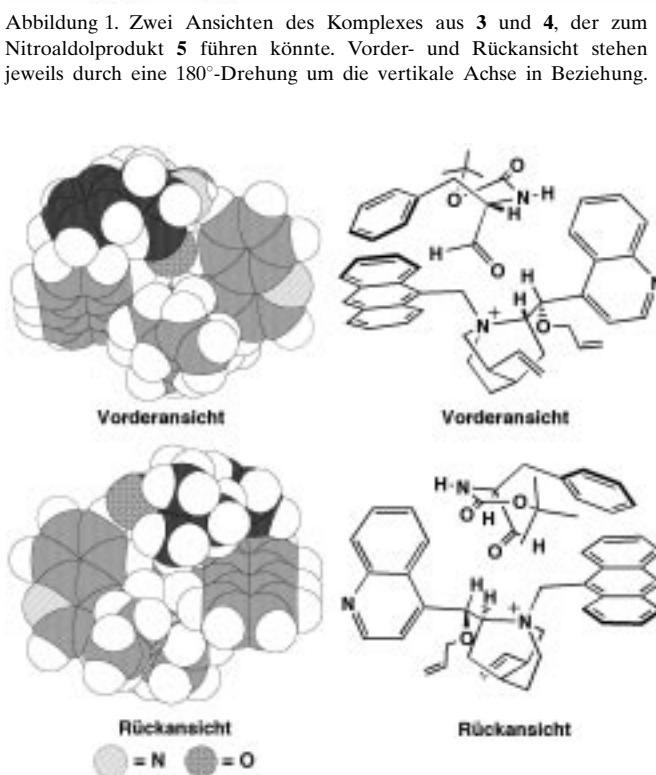
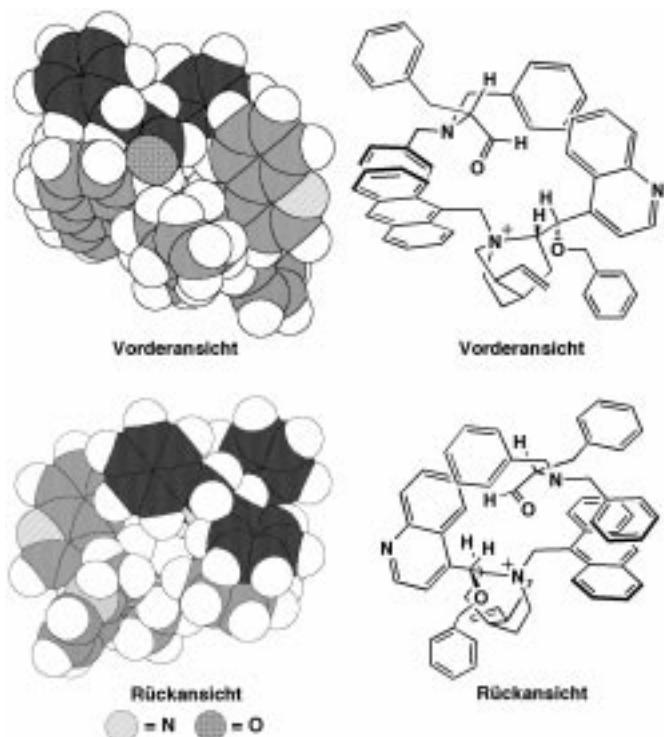


Schema 2. Die durch chirale, quartäre Ammoniumsalze unterstützte stereoselektive Nitroaldolreaktion, angewendet in der Synthese des C(2)-Diastereomers **12** von Amprenavir **2**.

ein achirales Amin eingesetzt, verlief die Reaktion von **8** mit Nitromethan zu ungefähr 1:1-Gemischen aus **10** und dem C(2)-Diastereomer.

Der bereits beschriebene préparative Nutzen der chiralen, quartären Ammoniumsalze bei enantioselektiven Alkylierungen und Michael-Additionen beruht auf der Starrheit der dreidimensionalen Struktur des Kations sowie der Bevorzugung einer bestimmten Konformation in Lösung.^[9] Diese Konformation führt zu einem mechanistischen Arbeitsmodell, das eine plausible Erklärung für die hier beschriebenen Seiten-selektiven Nitroaldolreaktionen liefert. Im Falle der *re*-Seiten-selektiven Nitroaldolreaktion **3**→**5** gibt es eine Anordnung aus **3** und dem Kation in **4**, in der es zu einer räumlichen Nähe des Formylsauerstoffatoms und der einzigen zugänglichen Seite^[9] des Ammoniumstickstoffatoms kommt (dies führt im Übergangszustand der Addition von $\text{-CH}_2\text{NO}_2$ an die Formylgruppe zur Bildung eines Kontaktionspaars $-\text{O}^{\delta-}\cdots\text{N}^+$) und bei der zugleich die van-der-Waals-Kontakte zwischen **3** und **4** maximal sind. Abbildung 1 zeigt Ansichten der dreidimensionalen Struktur dieses Komplexes aus **3** und **4**. In den Kalottenbildern sind die Kohlenstoffatome von **3** dunkler als die von **4** abgebildet. In der Vorderansicht blickt man auf die *re*-Seite der Formylgruppe, die *si*-Seite liegt hinten, und das Formylsauerstoffatom ist direkt über dem Ammoniumzentrum N^+ (nicht sichtbar) positioniert. Eine der Benzylgruppen von **3** geht einen Fläche-Fläche-Kontakt mit der Anthraceneinheit von **4** ein (siehe Rückansicht), die andere mit der Chinolineinheit. Als Folge des guten Zusammensetzens von **3** und **4** in der in Abbildung 1 gezeigten Anordnung ist nur die *re*-Seite von **3** für $\text{-CH}_2\text{NO}_2$ zugänglich, und die Nähe von N^+ zum Formylsauerstoffatom von **3** beschleunigt die Carbonyladdition durch Ladungseffekte.

Abbildung 2 zeigt die Anordnung aus **8** und dem Kation in **9**, die van-der-Waals-Kontakte zwischen der *tert*-Butyl- und der Phenylgruppe von **8** und der 9-Anthracenylmethyl-Einheit von **9** ermöglicht und in der das Formylsauerstoffatom von **8** in räumlicher Nähe zur exponierten Seite von N^+ in **9**



positioniert ist. Der Angriff von $\text{-CH}_2\text{NO}_2$ auf das Formylkohlenstoffatom muß bei dieser Anordnung über die *si*-Seite der CHO-Gruppe erfolgen. Dieser Reaktionsweg führt zum Haupt-Nitroaldoladdukt **10**.

Alternative Reaktionswege, in denen ein Kontaktionspaar aus $\text{-CH}_2\text{NO}_2$ und dem chiralen, quartären Ammonium-

Ion mit einem externen Aldehydmolekül reagiert, können nicht ausgeschlossen werden. Solche Mechanismen führen jedoch nicht zu einer schlüssigen Erklärung für die hohen Stereoselektivitäten der Nitroaldolreaktionen **3**→**5** und **8**→**10**.

Die erfolgreiche Verwendung der starren, chiralen, quartären Ammoniumsalze **4** und **9** zur Steuerung der Seitenselektivität in nucleophilen Additionen an die Aldehyde **3** bzw. **8**, wobei die Art der Seitenselektivität (*re* oder *si*) von der N-Schutzgruppe der (*S*)-Phenylalaninaleinheit abhängt, lässt eine neue Strategie zur Stereokontrolle solcher Reaktionen wahrscheinlich werden. Auch wenn noch weitere Forschung nötig ist, um die Anwendungsbreite zu bestimmen und das stereochemische/mechanistische Modell zu bestätigen, sind die hier und bereits früher^[9] beschriebenen Ergebnisse (und die experimentelle Einfachheit) doch schon ein großer Anreiz für weitere Untersuchungen. Diese stereoselektiven Nitroaldolreaktionen sind äußerst einfach durchzuführen (siehe *Experimentelles*).

Experimentelles

Synthese von **5:** Ein gut gerührtes Gemisch aus **4** (12 mg, 0.02 mmol), Kaliumfluorid (145 mg, 2.5 mmol), THF (0.3 mL) und Nitromethan (27 µL, 0.5 mmol) wurde auf –10°C gekühlt und mit einer Lösung aus (*S*)-*N,N*-Dibenzylphenylalaninal **3** (66 mg, 0.2 mmol) in THF (0.4 mL) versetzt. Nach 6 h Röhren bei –10°C wurde das Gemisch filtriert, um KF zu entfernen, und eingeeengt. **4** wurde durch Zugabe eines Ether-Hexan-Gemisches (7:3) ausgefällt, und aus der das Produkt enthaltenden löslichen Fraktion wurde im Vakuum das Lösungsmittel entfernt; das verbleibende Öl wurde durch Blitzchromatographie (Kieselgel, 10/1 Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhielt 66 mg des (*2R,3S*)-Nitroalkohols **5** und 4 mg des (*2S*)-Diastereomers. **5**: $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ (*c* = 1.1 in CHCl₃); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3565.7, 3490.4, 3085.7, 2929.1, 2843.0, 2808.6, 1602.5, 1552.3, 1494.7, 1454.1, 1381.8, 1264.5, 1181.9 cm^{–1}; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7.29–7.10 (m, 15 H), 4.72 (dd, *J* = 13.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 3.93 (dd, *J* = 9.7, 13.4 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H), 3.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 6.2, 10.5 Hz, 2 H), 2.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 140.2, 138.8, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 127.2, 126.2, 79.9, 70.6, 61.6, 54.6, 32.3; HRMS (CI): ber. (gef.) für C₂₄H₂₇N₂O₃·[M+H⁺]: 391.2022 (391.2030).

Eingegangen am 3. März 1999 [Z13104]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1934

Stichwörter: Aminoalkohole · Chirale Auxiliare · Diastereoselektivität · Nitroaldolreaktionen · Phasen-Transfer-Katalyse

- [1] C. Flexner, *New Engl. J. Med.* **1998**, *338*, 1281–1292.
- [2] M. L. West, D. P. Fairlie, *Trends Pharm. Sci.* **1995**, *16*, 67–74.
- [3] D. Lednicer, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol. 6, Wiley, New York, **1999**, Kap. 1, S. 1–32.
- [4] N. Shibata, T. Katoh, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 619–620, zit. Lit.
- [5] E. E. Kim, C. T. Baker, M. D. Dwyer, M. A. Murcko, B. G. Rao, R. D. Tung, M. A. Navia, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1181–1182.
- [6] R. D. Tung, M. A. Murcko, G. R. Bhisetti (Vertex Pharmaceuticals, Inc.), WO-A 94/05639 **1994**.
- [7] a) Persönliche Mitteilung von Dr. J. D. Wilson, Director of Process Chemistry, Vertex Pharmaceuticals, Inc.; b) siehe auch: P. Chen, P. T. W. Cheng, M. Alam, B. D. Beyer, G. S. Bisacchi, T. Dejneka, A. J. Evans, J. A. Greytok, M. A. Hermsmeier, W. Griffith Humphreys, G. A. Jacobs, O. Koc, P.-F. Lin, K. A. Lis, M. A. Marella, D. E. Ryono, A. K. Sheaffer, S. H. Spergel, C.-q. Sun, J. A. Tino, G. Vite, R. J.

Colonna, R. Zahler, J. C. Barrish, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1991–2007; c) A. K. Ghosh, J. F. Kincaid, W. Cho, D. E. Walters, K. Krishnan, K. A. Hussain, Y. Koo, H. Cho, C. Rudall, L. Holland, J. Buthod, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 687–690.

- [8] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559–1573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531–1546; b) M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1186–1188; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141–1143; c) S. Hanessian, P. V. Devasthale, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 987–990; d) hergestellt aus (*S*)-Phenylalanin durch N-Dibenzylierung mit Benzylbromid und K₂CO₃ in Ethanol/Wasser 1/2 bei 65°C (92 %) und Oxidation mit dem Pyridin/SO₃-Komplex und Et₃N in Dimethylsulfoxid bei 10°C (97 %).
- [9] a) E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414–12415; b) E. J. Corey, Y. Bo, J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000–13001; c) E. J. Corey, M. C. Noe, F. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347–5350.
- [10] Das quartäre Ammoniumfluorid **4** wurde aus dem Bromid hergestellt, indem eine methanolische Lösung dieses Salzes durch eine Säule mit Ionenaustauscherharz Amberlyst A-26 (OH[–]) geleitet wurde. Das so erhaltene Ammoniumhydroxid wurde mit 1 Äquiv. HF behandelt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. **4** kann zurückgewonnen werden, indem der Nitroalkohol **5** durch selektives Lösen in Ether abgetrennt wird.
- [11] Zu diastereoselektiven Nitroaldolreaktionen, die durch Lanthanoid-Li-BINOL-Komplexe katalysiert werden, siehe: H. Sasai, W.-S. Kim, T. Suzuki, M. Shibusaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6123–6126.
- [12] Die Eigenschaften dieses Aminoalkohols waren identisch mit früher beschriebenen: J. S. Ng, C. A. Przybyla, C. Liu, J. C. Yen, F. W. Muellner, C. L. Weyker, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6397–6410.
- [13] Das quartäre Ammoniumsalz **9** mit einer Allylether-Einheit zeigte in dieser Reaktion eine etwas bessere Stereoselektivität als das Salz **4** mit einer Benzylether-Einheit. Das Bromid **9** wurde *in situ* in das Fluorid umgewandelt.
- [14] Wir danken Dr. Peter Cheng vom Bristol-Myers Squibb Research Institute (Princeton, NJ) für eine authentische Probe von *2-epi*-**11**^b und für spektroskopische Daten.

Ein dreidimensionales Koordinationspolymer mit erweiterter NbO-Struktur**

Tianyan Niu, Xiqu Wang und Allan J. Jacobson*

Die Koordinationschemie gestattet einen systematischen Zugang zur Synthese ausgedehnter Gitter.^[1] Es ist von vielen Strukturen mit zuvor unbekannten Gittertypen berichtet worden, während andere auf Gerüsten beruhen, die in einfachen anorganischen Strukturen wie Diamant,^[2] PtS^[3] und Quarz^[4] auftreten. Mehrere Koordinationspolymere mit quadratisch-planaren Zentren wurden beschrieben,^[5] die auf

[*] Prof. A. J. Jacobson, T. Niu, Dr. X. Wang
Department of Chemistry
University of Houston
Houston, TX 77204-5641 (USA)
Fax: (+1) 713-743-2787
E-mail: ajjacobs@uh.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (Grant DMR-9214804) und von der Robert A. Welch Foundation unterstützt. Wir machen Gebrauch von den MRSEC/TCSUH Shared Experimental Facilities, die von der National Science Foundation (Grant DMR-9632667) und dem Texas Center for Superconductivity an der University of Houston unterstützt werden. Wir danken Dr. James Korp für hilfreiche Diskussionen.