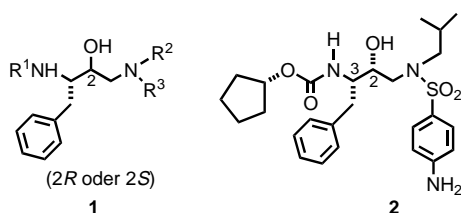


**re- und si-Seiten-selektive Nitroaldolreaktionen, katalysiert durch ein starres, chirales, quartäres Ammoniumsalz – hochstereoselektive Synthese des HIV-Protease-Inhibitors Amprenavir (Vertex 478)\*\***

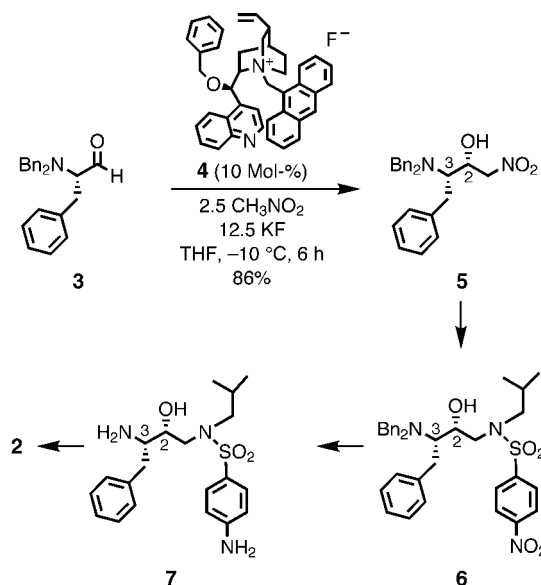
E. J. Corey\* und Fu-Yao Zhang

Die Entwicklung therapeutisch einsetzbarer HIV-Protease-Inhibitoren war in diesem Jahrzehnt einer der Hauptbeiträge der synthetischen und medizinischen Chemie zum Wohlergehen der Menschen.<sup>[1, 2]</sup> 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.<sup>[3, 4]</sup> 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**<sup>[5, 6]</sup> vorgestellt. Dieser wichtige HIV-Protease-Inhibitor der zweiten Generation zeigt



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.<sup>[7]</sup> 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**<sup>[8]</sup> in Tetrahydrofuran (THF) wurde unter Rühren zu einem Gemisch aus dem quartären Ammoniumsalz **4**,<sup>[9, 10]</sup> Nitromethan und feinverteiltem Kaliumfluorid in THF gegeben. Nach 6 h wurde der Nitroalkohol **5** durch Blitzchromatographie an Kieselgel in einer Ausbeute von 86 % isoliert.<sup>[10]</sup> Das polarere C(2)-Diastereomer von **5** wurde in einer Ausbeute von 5 % erhalten, was einer Diastereoselektivität von 17:1 in der Nitroaldolreaktion entspricht.<sup>[11]</sup> Mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid<sup>[8c]</sup> statt **4** erhielt man bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen ein Gemisch aus **5** und



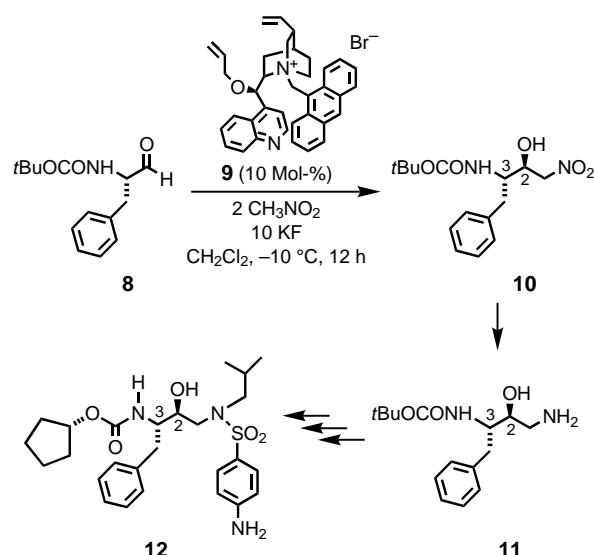
Schema 1. Die durch chirale, quartäre Ammoniumsalze unterstützte stereoselektive Nitroaldolreaktion, angewendet in der Synthese von Amprenavir **2**.

seinem C(2)-Diastereomer in einer Diastereoselektivität von nur 4:1. Die Behandlung des Nitroalkohols **5** mit 2.5 Äquiv.  $\text{NiCl}_2$  und 25 Äquiv.  $\text{NaBH}_4$  in Methanol bei 0 °C ergab nach 10 min heftigem Rühren den Aminoalkohol (85 %), der durch Schiff-Base-Bildung mit Isobutyraldehyd/ $\text{MgSO}_4$  und vierstündige Umsetzung mit Natriumborhydrid in Ethanol bei 0–23 °C reduktiv alkyliert wurde. Die Reaktion des erhaltenen sekundären Amins (82 % Ausbeute)<sup>[12]</sup> mit *p*-Nitrobenzylsulfonylchlorid/ $\text{Et}_3\text{N}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH, 23 °C, 4 h) zum Diamin **7** und 2) 1 h Reaktion von **7** mit (*S*)-3-Tetrahydrofuranyl-*N*-oxysuccinimidylcarbonat und  $\text{Et}_3\text{N}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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).<sup>[9b]</sup> Ein Gemisch aus **8**, dem quartären Ammoniumsalz **9**<sup>[13]</sup> und feinpulverisiertem KF in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{H}_2$ , 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.<sup>[7b, 14]</sup> Der Aminoalkohol **11** wurde mit den bei der Synthese von **2** beschriebenen Methoden in **12** umgewandelt. Wurde statt des chiralen Salzes **9**  $n\text{Bu}_4\text{NF}$  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.



Scheme 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 ungefähren 1:1-Gemischen aus **10** und dem C(2)-Diastereomer.

Der bereits beschriebene präparative Nutzen der chiralen, quartären Ammoniumsalze bei enantioselectiven Alkylierungen und Michael-Additionen beruht auf der Starrheit der dreidimensionalen Struktur des Kations sowie der Bevorzugung einer bestimmten Konformation in Lösung.<sup>[9]</sup> 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 einzig zugänglichen Seite<sup>[9]</sup> des Ammoniumstickstoffatoms kommt (dies führt im Übergangszustand der Addition von  $^-CH_2NO_2$  an die Formylgruppe zur Bildung eines Kontaktionenpaares  $-O^{\delta-} \cdots N^+$ ) 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 Zusammenpassens von **3** und **4** in der in Abbildung 1 gezeigten Anordnung ist nur die *re*-Seite von **3** für  $^-CH_2NO_2$  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**

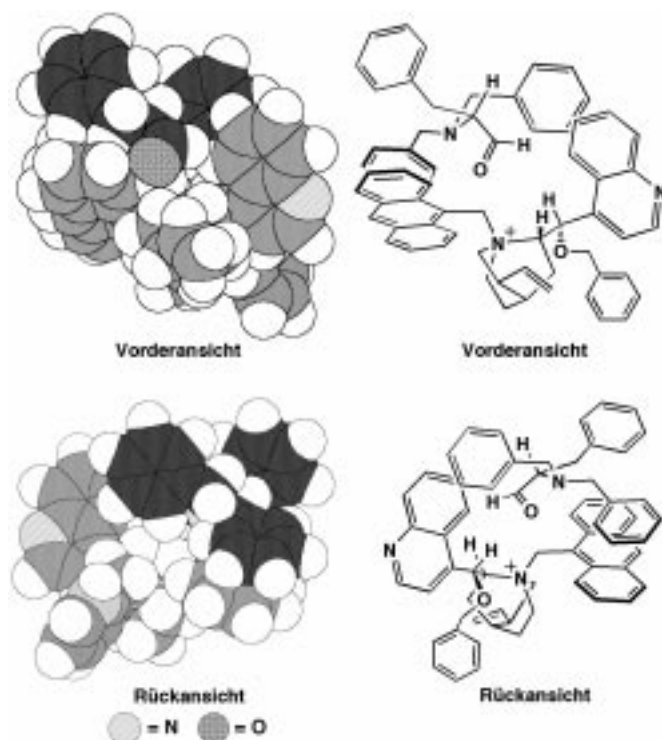


Abbildung 1. Zwei Ansichten des Komplexes aus **3** und **4**, der zum Nitroaldolprodukt **5** führen könnte. Vorder- und Rückansicht stehen jeweils durch eine 180°-Drehung um die vertikale Achse in Beziehung.

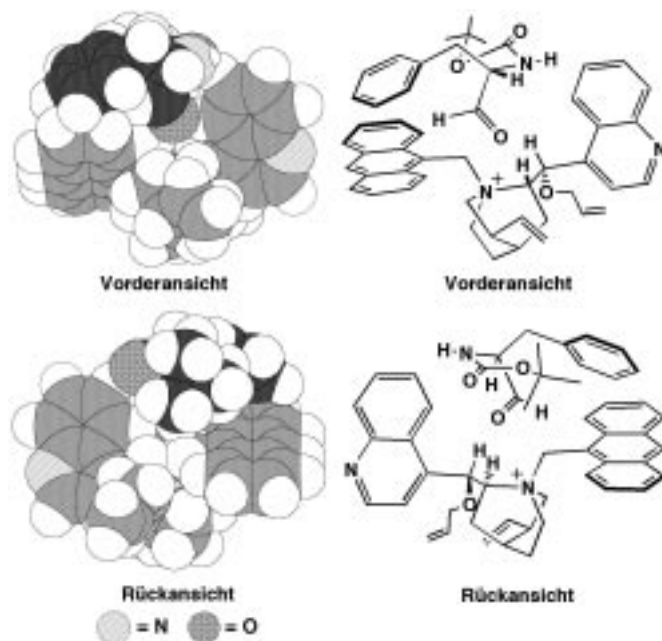


Abbildung 2. Zwei Ansichten des Komplexes aus **8** und **9**, der zum Nitroaldolprodukt **10** führen könnte. Vorder- und Rückansicht stehen jeweils durch eine 180°-Drehung um die vertikale Achse in Beziehung.

positioniert ist. Der Angriff von  $^-CH_2NO_2$  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 Kontaktionenpaar aus  $^-CH_2NO_2$  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, quar-tären Ammoniumsalze **4** und **9** zur Steuerung der Seiten-selektivität in nucleophilen Additionen an die Aldehyde **3** bzw. **8**, wobei die Art der Seitenselektivität (*re* oder *si*) von der N-Schutzgruppe der (*S*)-Phenylalanineinheit abhängt, läßt eine neue Strategie zur Stereokontrolle solcher Reak-tionen wahrscheinlich werden. Auch wenn noch weitere Forschung nötig ist, um die Anwendungsbreite zu bestimmen und das stereochemische/mechanistische Modell zu bestäti-gen, sind die hier und bereits früher<sup>[9]</sup> beschriebenen Ergeb-nisse (und die experimentelle Einfachheit) doch schon ein großer Anreiz für weitere Untersuchungen. Diese stereose-lektiven Nitroaldolreaktionen sind äußerst einfach durchzu-führen (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  $\mu$ L, 0.5 mmol) wurde auf  $-10^{\circ}\text{C}$  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 Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  wurde das Gemisch filtriert, um KF zu entfernen, und eingengt. **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 (2*R*,3*S*)-Nitroalkohols **5** und 4 mg des (2*S*)-Diastereomers. **5**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.5$  ( $c = 1.1$  in  $\text{CHCl}_3$ ); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3565.7, 3490.4, 3085.7, 2929.1, 2843.0, 2808.6, 1602.5, 1552.3, 1494.7, 1454.1, 1381.8, 1264.5, 1181.9\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 7.29\text{--}7.10$  (m, 15 H), 4.72 (dd,  $J = 13.4, 2.0\text{ Hz}$ , 1 H), 4.42 (m, 1 H), 3.93 (dd,  $J = 9.7, 13.4\text{ Hz}$ , 1 H), 3.72 (d,  $J = 13.5\text{ Hz}$ , 2 H), 3.44 (d,  $J = 13.5\text{ Hz}$ , 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.96 (dd,  $J = 6.2, 10.5\text{ Hz}$ , 2 H), 2.29 (d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 140.2, 138.8, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 127.2, 126.2, 79.9, 70.6, 61.6, 54.6, 32.3$ ; HRMS (CI): ber. (gef.) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot [\text{M}+\text{H}^+]$ : 391.2022 (391.2030).

Eingegangen am 3. März 1999 [Z13104]

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

**Stichwörter:** Aminoalkohole • Chirale Auxiliare • Diaste-roselektivität • 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. Kocy, P.-F. Lin, K. A. Lis, M. A. Marella, D. E. Ryono, A. K. Sheaffer, S. H. Spengel, C.-q. Sun, J. A. Tino, G. Vite, R. J.

- Colonno, 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*)-Phenylalaninol durch *N*-Dibenzilylierung mit Benzylbromid und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Ethanol/Wasser 1/2 bei  $65^{\circ}\text{C}$  (92 %) und Oxidation mit dem Pyridin/ $\text{SO}_3$ -Komplex und  $\text{Et}_3\text{N}$  in Dimethylsulfoxid bei  $10^{\circ}\text{C}$  (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 ( $\text{OH}^-$ ) 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. Shibasaki, *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. Mueller, 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**<sup>[7b]</sup> 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.<sup>[1]</sup> Es ist von vielen Strukturen mit zuvor unbekannten Gittertypen berichtet worden, während andere auf Gerüsten beruhen, die in einfachen anorganischen Strukturen wie Diamant,<sup>[2]</sup>  $\text{PtS}_3$ <sup>[3]</sup> und Quarz<sup>[4]</sup> auftreten. Mehrere Koordinationspolymere mit quadratisch-planaren Zentren wurden beschrieben,<sup>[5]</sup> 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: ajjacob@uh.edu

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (Grant DMR-9214804) und von der Robert A. Welch Foundation unterstützt. Wir machten 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.