

107.2 (CCMe₃ oder MeCCMe₃), 41.7, 29.6 (CMe₃), 29.2, 28.5 (CMe₃). (C₂D₂Cl₄, 0 °C): **2a**: δ = 114.2, 113.9 (C₃H₅), 36.7 (CHMe₂), 20.4 (CHMe₂), 17.6 (C=C(iPr)(Me)). **2b**: δ = 306.9 (C=C(nPr)(Me)), 153.9 (C=C(nPr)(Me)), 114.1, 114.0 (C₃H₅), 56.6 (q, ¹J(C,H) = 109 Hz; μ-Me).

Eingegangen am 30. Januar 1992 [Z 5159]

CAS-Registry-Nummern:

1, 141847-81-6; **2a**, 141847-83-8; **2b**, 141847-85-0; **2c**, 141847-87-2; [Cp₂ZrMe₂], 12636-72-5; [PhMe₂NH][BPh₄], 136763-54-7; *t*BuC≡CH, 917-92-0; *i*PrC≡CH, 598-23-2; *n*PrC≡CH, 627-19-0; 4-Tolyl-C≡CH, 766-97-2.

- [1] G. G. Hlatky, H. W. Turner, R. R. Eckman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2728.
- [2] a) J. J. Eisch, A. M. Piotrowski, S. K. Brownstein, E. J. Gabe, F. L. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7219; b) A. D. Horton, A. G. Orpen, *Organometallics* **1991**, *10*, 3910; c) A. D. Horton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 185.
- [3] X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3623.
- [4] X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *Organometallics* **1991**, *10*, 840.
- [5] A. D. Horton, A. G. Orpen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1193.
- [6] a) Z. Lin, J.-F. Le Marechal, M. Sabat, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4127; b) A. D. Horton, J. H. G. Frijns, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1152; c) A. D. Horton, A. G. Orpen, *Organometallics* **1992**, *11*, 8.
- [7] a) H. Krauledat, H.-H. Brintzinger, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1412; b) W. E. Piers, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9406; c) P. Corradini, G. Guerra, *Prog. Polym. Sci.* **1991**, *16*, 239.
- [8] R. F. Jordan, P. K. Bradley, N. C. Baenziger, R. E. La Pointe, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1289.
- [9] **1**: C₅₅H₅₃BF₄Zr₂, *M*_r = 1011.3, triklin, Raumgruppe *P*1 (Nr. 2), *a* = 12.695(3), *b* = 12.982(5), *c* = 15.652(5) Å, α = 86.28(3), β = 70.52(2), γ = 77.28(3)°, *V* = 2372(1.3) Å³, *Z* = 4, ρ = 1.41 g cm⁻³, λ = 0.71069 Å, μ(MoKα) = 4.8 cm⁻¹, *F*(000) = 1776, *T* = 200 K; *R* = 0.079, *R*_w = 0.069, *S* = 1.71 für 3889 unabhängige Reflexe mit *I* > 2σ(*I*) und 4.0 < θ < 50.0°. Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Direktor des Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW, unter Angabe des vollständigen Literaturzitates angefordert werden.
- [10] a) R. S. Dickson, G. N. Pain, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 277; b) C.-L. Lee, C. T. Hunt, A. L. Balch, *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2498.
- [11] D. J. Crowther, N. C. Baenziger, R. F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1455.
- [12] G. Erker, M. Albrecht, C. Krüger, S. Werner, *Organometallics* **1991**, *10*, 3791.
- [13] G. Erker, R. Zwettler, C. Krüger, R. Noe, S. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9620.
- [14] a) T. Yoshida, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1276; b) V. C. Gibson, G. Parkin, J. E. Bercaw, *Organometallics* **1991**, *10*, 220.
- [15] a) M. A. Busch, R. Harlow, P. L. Watson, *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *140*, 15; b) S. L. Buchwald, E. A. Lucas, W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 397; c) R. M. Waymouth, B. D. Santasiero, R. J. Coots, M. J. Brownikowski, R. H. Grubbs, *ibid.* **1986**, *108*, 1427.
- [16] Der Komplex [Cp₂Zr{CH=C(*t*Bu)(Me)}(thf)]⁺ wird langsam gebildet (85%, 25 °C, 18 h) bei Umsetzung von [Cp₂ZrMe(thf)]⁺ mit *t*BuC≡CH.
- [17] Katalyse durch **4** (*R* = *t*Bu), in Analogie zur Chemie von C₃Me₃, liefert etwas H₂C=C(*t*Bu)C≡C*t*Bu (**1** und **2** zeigen keine katalytische Wirkung) bevor es durch [Cp₂ZrMe₂] abgefangen wird.
- [18] D. Afzal, C. M. Lukehart, *Organometallics* **1987**, *6*, 546.
- [19] J. C. W. Chien, A. Razavi, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1988**, *26*, 2369.

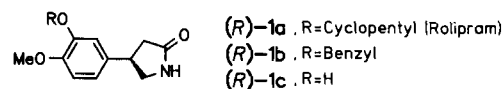
Enantioselektive Synthese des Antidepressivums Rolipram durch Nitroolefin-Michael-Addition

Von Johann Mulzer*, Ralf Zuhse und Ralph Schmichen

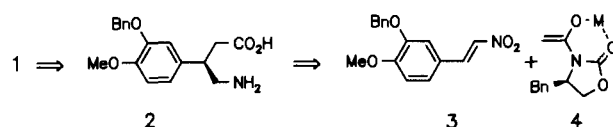
Chiral verzweigte Pyrrolidone vom Typ des Roliprams **1a** sind hochwirksame Antidepressiva mit neuartigem, postsynaptischem Wirkmechanismus^[1]. Die Vorzüge des Roliprams

[*] Prof. Dr. J. Mulzer, Dr. R. Zuhse
Institut für Organische Chemie der Freien Universität
Takustraße 3, W-1000 Berlin 33
Dr. R. Schmichen
Forschungslaboratorium der Schering AG, Berlin

gegenüber den herkömmlichen Antidepressiva liegen in der geringen Dosierung (3 × 0.75 mg pro Tag) und dem Fehlen lästiger und zum Teil gefährlicher anticholinerger Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Sehstörungen und Cardiotoxizität. Die pharmakologische Aktivität hängt vom Rest *R* und von der Absolutkonfiguration ab; bei **1a** hat das (*R*)-(–)-Enantiomer die stärkere Wirkung.

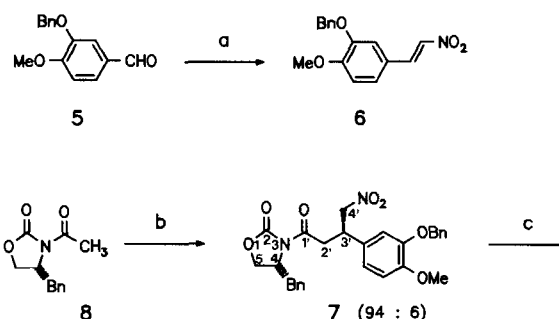


Die bekannten Synthesen^[2] beschränkten sich auf die Gewinnung von Racematen, die anschließend chromatographisch in die Enantiomere getrennt wurden. Wir beschreiben hier die erste enantioselektive Synthese jeweils beider Enantiomere von **1a–c** im Multigramm-Maßstab. (*R*)-**1c** kann durch Williamson-Veretherung mit einer Vielzahl von Resten *R* versehen werden und ist damit eine Schlüsselverbindung dieser Serie. Das zentrale präparative Problem ist die Anlage der chiralen C-C-Verzweigung in der Aminocarbonsäure **2**. Unter den zahlreichen Lösungsmöglichkeiten für dieses Problem (z.B. Alkylierung eines chiralen Enolats, Claisen- oder [2,3]-sigmatrope Umlagerung, Epoxidöffnung mit Cupraten etc.) erschien uns die in Schema 1 dargestellte



Schema 1. Retrosynthetische Analyse von **1**.

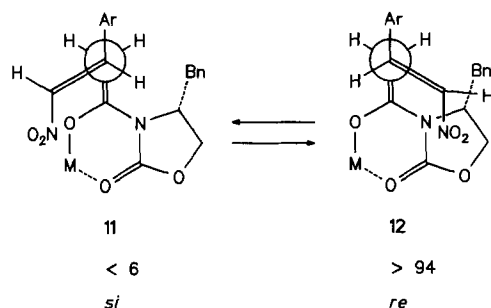
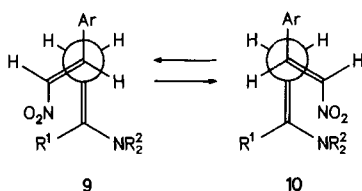
Michael-Addition des chiralen Enolates **4** an das ω-Nitrostyrol **3** als besonders günstig^[3]. Wie in Schema 2 dargestellt, wird der bekannte Aldehyd **5**^[4] ins Nitrostyrol **6** überführt und mit dem Enolat (*R*)-**4** des *N*-Acetyloxazolidinons **8**^[5] umgesetzt. Es entstehen **7** und sein C(3′)-Diastereomer im Verhältnis 94:6 (HPLC- und ¹³C-NMR-Analyse). Nach einmaligen Kristallisieren aus Methanol ist **7** zu mehr als 99%



Schema 2. Synthese von (*R*)-**1a** (Rolipram). a: CH₃NO₂, NH₄OAc, HOAc, Rückfluß, 73%; b: 1) NaN(SiMe₃)₂, THF, 2) **6**, 65% nach Kristallisation; c: H₂, Raney-Nickel, EtOAc/EtOH (1:1), 3 bar, 22 °C, 20 h, 72%; d: C₆H₁₁Br, NaH, THF, Rückfluß, 60%.

diastereomerenrein^[6]. Die Umwandlung von **7** in (*R*)-**1c** gelingt in einer Stufe durch katalytische Hydrierung^[7], über die nicht isolierten Zwischenverbindungen **2b** und (*R*)-**1b**. Mit Cyclopentylbromid wird **1c** zu **1a** alkyliert. Da das Enantiomer von **8** ebenfalls zugänglich ist, steht auch der Weg in die (*S*)-Serie offen.

Der stereochemische Ablauf der Addition von **4** an **3** folgt dem schon früher von Seebach et al. für die Addition von Enaminen an Nitrostyrole formulierten Modell^[8], das sich auf folgende Annahmen stützt: 1. Die formalen Doppelbindungen sind wie in **9/10**, *syn* angeordnet. 2. Donor- (NR₂) und Acceptorfunktion (NO₂) stehen möglichst nahe beieinander, was zu einer Bevorzugung der reaktiven Zwischenstufe **10** gegenüber **9** führt. Unser Beispiel weicht vom Seebach-Modell weitgehend ab, da anstelle eines Enamins ein chirales, metalliertes O,N-Acetal^[9] **4** verwendet wird, dessen Aminofunktion als Teil einer Imid-Einheit ein schwächerer Donor ist. Von den zur Auswahl stehenden reaktiven Zwischenstufen **11** und **12** scheint jedoch, in Analogie zu Seebachs Befunden, **12** stark begünstigt. Offensichtlich ist für



die simple Diastereoselektivität der Addition weniger die Donorwirkung des Enamin-Stickstoffatoms als vielmehr dessen *syn*-Anordnung zur Nitroolefin-Einheit verantwortlich. Eine pericyclische Verschiebung des Metallkations zur Nitrogruppe, analog zum Zimmerman-Traxler-Mechanismus der Aldoladdition^[10] scheint im vorliegenden Fall wegen der ungünstigen Ringgröße (Achtring) keine Rolle zu spielen. Die hohe Stereoselektivität bei der Bildung von **7** ist auch insofern bemerkenswert, als Enolate vom Typ **4**, die am C-Atom keine Substituenten tragen, z.B. bei Aldoladditionen^[11] nicht stereoselektiv reagieren.

Eingegangen am 1. Februar 1992 [Z 5165]

- [1] H. H. Schneider, R. Schmiechen, M. Brenzinski, J. Seidler, *Eur. Pharmacol.* **1986**, *127*, 105–115.
- [2] J. Crossland, *Drugs of the future* **1988**, *13*, 38–41.
- [3] Evans-Oxazolidinone wurden erst nach Abschluß unserer Arbeiten für Michael-Additionen eingesetzt, allerdings mit völlig anderen Substitutionsmustern: D. A. Evans, M. T. Bilodeau, T. C. Somers, J. Clardy, D. Cherry, Y. Kato, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5750–5752.
- [4] C. Schöpf, L. Winterhalder, *Liebigs. Ann. Chem.* **1940**, *544*, 62–71.
- [5] **8** wurde entsprechend der Literaturvorschrift für *N*-Acyl-Oxazolidinone hergestellt: D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757–6761.

- [6] Analytische Daten von (4*S*, 3'*R*)-3-[3-(3-Benzoyloxy-4-methoxyphenyl)-4-nitrobutyl]-4-benzyl-2-oxazolidinon **7**: Fp = 153 °C; [α]_D²⁰ = –28.05 (c = 2.3 in Chloroform); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 2.72 (dd, *J*_{vic} = 9 Hz, *J*_{gem} = 13.5 Hz, 1H; -CHHPh), 3.22 (dd, *J*_{vic} = 3.8 Hz, *J*_{gem} = 13.5 Hz, 1H; -CHHPh), 3.27 (dd, *J*_{vic} = 6.3 Hz, *J*_{gem} = 17.5 Hz, 1H; H 2'), 3.47 (dd, *J*_{vic} = 7.5 Hz, *J*_{gem} = 17.5 Hz, 1H; H 2'), 3.82 (s, 3H; -OCH₃), 3.95–4.10 (m, 1H; H 3'), 4.06–4.14 (m, 2H; H 5), 4.45–4.59 (m, 1H; H 4), 4.53 (dd, *J*_{vic} = 7.9 Hz, *J*_{gem} = 13 Hz, 1H; H 4'), 4.65 (dd, *J*_{vic} = 7.5 Hz, *J*_{gem} = 13 Hz, 1H; H 4'), 5.16 (s, 2H; -OCH₂Ph), 6.80–6.88 (m, 3H; Aren-H), 7.14–7.50 (m, 10H; Aren-H); ¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 37.70, 38.64, 39.13 (-CH₂Ph, C 2' und C 3'), 55.00, 55.94 (C 4 und -OCH₃), 66.31 (C-5), 71.23 (-OCH₂Ph), 79.60 (C 4'), 112.20, 113.90, 120.40, 127.35, 127.50, 127.84, 128.47, 128.90, 129.28, 130.80, 134.96, 136.83, 148.31, 149.46 (Aren-C), 153.30 (C 1'), 170.04 (C 2). IR (KBr): ν̄ [cm⁻¹] = 1785vs, 1700s, 1550s; MS (80 eV): *m/z* 504 (2%, M⁺), 457 (3), 281 (3), 238 (4), 91 (100, C₇H₇⁺), 65 (5).
- [7] Analytische Daten von (4*S*)-4-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-pyrrolidinon **1c**: Fp = 126 °C; [α]_D²⁰ = –36.7 (c = 1.8 in Chloroform); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 2.47 (dd, *J*_{vic} = 9.4 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz, 1H; -CHHCO), 2.70 (dd, *J*_{vic} = 8.4 Hz, *J*_{gem} = 16.5 Hz, 1H; -CHHCO), 3.39 (dd, *J*_{vic} = 7.5 Hz, *J*_{gem} = 8.5 Hz, 1H; -CHHCO), 3.61 (quint, *J* = 8.5 Hz, 1H; H 4), 3.72 (dd, *J*_{vic} = *J*_{gem} = 8.5 Hz, 1H; -CHHCO), 3.89 (s, 3H; -OCH₃), 5.94 (s, 1H; -NH), 6.38 (s, 1H; -PhOH), 6.69–6.86 (m, 3H; Aren-H); ¹³C-NMR (63 MHz, DMSO, 25 °C): δ = 37.93 (C 5), 40.49 (C 4), 48.80 (C 3), 55.71 (-OCH₃), 112.39, 114.12, 117.27, 135.60, 146.34, 146.54 (Aren-C), 176.02 (-CO); IR (KBr): ν̄ [cm⁻¹] = 3260br m, 1685vs, 1520s, 1445m, 1295m, 1280m, 1240m, 1055m, 1030m. MS (80 eV): *m/z* 207 (55%, M⁺), 150 (100), 135 (40).
- [8] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *65*, 1413–1423; S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *ibid.* **1982**, *65*, 1637–1654.
- [9] D. A. Evans in *Asymmetric Synthesis Vol. 3* (Hrsg.: J. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S.1.
- [10] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *79*, 1920–1923.
- [11] D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129; D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartoli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4957–4960; D. A. Evans, J. S. Clark, R. Metternich, V. J. Novak, G. S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 866–868.

Tetramethyl-*ortho*-chinodimethan (NOCT-1), das erste Mitglied einer Familie maßgeschneiderter cheletroper Spinfänger für Stickstoffmonoxid**

Von Hans-Gert Korth*, Keith U. Ingold*, Reiner Sustmann, Herbert de Groot und Helmut Sies

Stickstoffmonoxid 'NO wurde kürzlich als ein wichtiges physiologisches Stoffwechselprodukt erkannt: Es fungiert als intra- und interzelluläres Signalmolekül, ist an der Regulation des Blutdruckes beteiligt, wirkt als Botenstoff im Zentralnervensystem und vermittelt die Cytotoxizität von Makrophagen (für Übersichten siehe Lit.^[1–4]). Selbst wenn 'NO nicht identisch mit dem „Endothelium Derived Relaxing Factor“ (EDRF)^[5] sein sollte, ist es sicherlich das vom EDRF freigesetzte aktive Agens. Des weiteren spielt Stickstoffmonoxid eine wichtige Rolle bei der durch photochemische und Verbrennungsprozesse hervorgerufenen Luftverschmutzung. Wegen der Bedeutung von 'NO sind recht

- [*] Dr. H.-G. Korth, Prof. Dr. R. Sustmann
Institut für Organische Chemie der Universität-Gesamthochschule
Universitätsstraße 5, W-4300 Essen 1
Prof. Dr. K. U. Ingold
Steacie Institute for Molecular Sciences
National Research Council of Canada
Ottawa, Ontario K1A0R6 (Kanada)
Priv.-Doz. Dr. H. de Groot, Prof. Dr. H. Sies
Institut für Physiologische Chemie I der Universität Düsseldorf

[**] Herausgegeben unter der NRCC No. 33282. Wir danken Dr. J. C. Scaliano (Ottawa) für eine Probe von **3**, die uns das Einstiegsperiment ermöglichte, Prof. A. L. J. Beckwith (Canberra) für eine Probe von TMIO und Frau L. Hughes, Frau P. Lommes sowie J.-F. Wang für wertvolle experimentelle Mithilfe. K. U. I. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für einen Forschungspreis, der ihm den Anreiz und die Muße gab, darüber nachzudenken, wie Stickstoffmonoxid in biologischen Systemen nachzuweisen sei.