

Von Isocyaniden via Vierkomponenten-Kondensation zu Antibiotica-Synthesen**

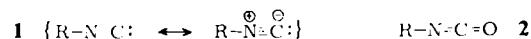
Von Ivar Ugi*

In memoriam Otto Bayer

Die Vierkomponenten-Kondensation von Aminen und Carbonylverbindungen mit Isocyaniden^{***} und geeigneten Säure-Komponenten (Wasser, Thioschwefelsäure, Dihydrogen-selenid, Hydrogenazid, Cyansäure, Thiocyanäure) zu α -Aminosäurederivaten wurde 1959 entdeckt. Dieses Reaktionsprinzip erinnert zugleich an die Strecker-Synthese und an die Passerini-Reaktion. Die Vierkomponenten-Kondensation ermöglicht leicht durchführbare und ergiebige Eintopf-Synthesen vieler Arten komplizierter Moleküle aus einfachen Bausteinen. Erst seit wenigen Jahren werden die präparativen Vorzüge der Vierkomponenten-Kondensation bei Synthesen von Naturstoffen und ihrer Analoga durch zahlreiche Arbeitsgruppen ausgenutzt, obwohl viele der Möglichkeiten, die dieses Syntheseprinzip eröffnet, seit mehr als zwanzig Jahren erkennbar waren. Im vorliegenden Fortschrittsbericht werden richtungsweisende Synthesen mannigfacher Antibiotica zusammenfassend erörtert. Ihr Entwurf enthält jeweils eine Vierkomponenten-Kondensation als Schlüsselschritt, mit dem stufenreiche Reaktionsfolgen vermieden werden können, die sonst zum Erreichen des Syntheziels erforderlich wären.

1. Einführung

Die wesentlichen Reaktionsweisen der einfachen funktionellen Gruppen sind seit langem bekannt. Die meisten Grundtypen organischer Verbindungen wurden bereits im letzten Jahrhundert von den Klassikern der Organischen Chemie eingehend studiert. Zu den Ausnahmen gehören die chemisch nahe verwandten Isocyanide **1** und Isocyanate **2**. Beide Verbindungsklassen fanden erst spät die ihnen gebührende Beachtung.



Die Chemie der Isocyanate geriet Ende der dreißiger Jahre in Bewegung, als *Otto Bayer* eine intensive Exploration dieser zuvor weitgehend vernachlässigten Verbindungen initiierte. Er hatte damals mit großem Weitblick die Polyurethan-Technologie konzipiert, die auf der Chemie der Isocyanate und der von ihm als Syntheseprinzip für Makromoleküle erkannten Polyaddition beruht. Damit hatte *Bayer* eine Entwicklung in Gang gesetzt, der die Isocyanate ihre heutige hervorragende Bedeutung verdanken.

Die systematische Erforschung der Isocyanide begann um 1960^[1]. Die meisten ihrer Reaktionen, auf denen präparative Methoden beruhen, wurden aber erst im letzten Jahrzehnt gefunden. Hierzu gehören beispielsweise die von *Schöllkopf* et al.^[2] entdeckten Umsetzungen α -metallierter Isocyanide, die von *Leusensche* „*Tosmic-Chemie*“^[3] und die Aldehyd-Keton-Synthesen von *Walborski* et al.^[4].

Die Isocyanide sind inzwischen zu gängigen Reagenzien der organischen Chemie geworden, obwohl es noch gar nicht lange her ist, daß die Isocyanid-Chemie insgesamt zwar als reizvoll, jedoch als exotisch und bedeutungslos für die präparative Praxis angesehen wurde. Noch vor wenigen Jahren bezeichnete der Rezensent eines diesbezüglichen Artikels^[5] die Lektüre als „intellectually rewarding“ – eine wohlwollende und höfliche Umschreibung für „interessante Spielerei ohne potentielle praktische Bedeutung“. Die im vorliegenden Beitrag zusammengestellten Synthesen sind ein Teil der neueren Ergebnisse, die deutlich machen, daß die Isocyanid-Chemie ihren Kinderschuhen entwachsen und zur Grundlage wichtiger präparativer Methoden geworden ist.

Warum hat es seit der Entdeckung der Isocyanide^[1a, 6] mehr als hundert Jahre gedauert, bis ihre Chemie intensiv untersucht wurde, obwohl viele ihrer interessanten Reaktionsmöglichkeiten und charakteristischen Vorzüge seit langem bekannt oder vorauszusehen waren? Der wichtigste Grund dürfte sein, daß es keine allgemein brauchbare Methode zur Herstellung von reinen Isocyaniden in nennenswerten Mengen gab, bevor die modernen ergiebigen Synthesen gefunden wurden^[1b]. Die klassischen Isocyanid-Synthesen – die „Carbylamin-Reaktion“ von *A. W. Hofmann*^[7] sowie die von *Lieke*^[6] und *Gautier*^[8] entdeckte Herstellung durch Alkylieren von Silbercyanid – sind im allgemeinen wenig geeignet für die präparative Gewinnung. Die modernen Synthesen beruhen auf der Abspaltung von Wasser aus *N*-monosubstituierten Formamiden. Bereits 1867 versuchte *Gautier*^[9], diese Stoffe mit P_4O_{10} in Isocyanide umzuwandeln. Es gelang ihm nicht, weil er übersah, daß Isocyanide säureempfindlich sind. Die Isocyanid-Synthese aus *N*-monosubstituierten Formamiden mit Arylsulfonylchloriden^[10], Phosphoroxidchlorid^[11], Sulfonylchlorid^[12] und Phosgen^[13] ist erst in Gegenwart von Basen möglich.

[*] Prof. Dr. I. Ugi

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

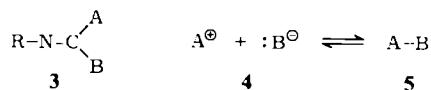
[**] Erweiterte Fassung eines Vortrags beim wissenschaftlichen Colloquium zu Ehren Professor Otto Bayers am 4. November 1982 in Leverkusen.

[***] Isocyanide wurden früher fast immer als Isonitrile bezeichnet. Nach der IUPAC-Regel C-833.1 ist nur der Name „Isocyanide“ zulässig.

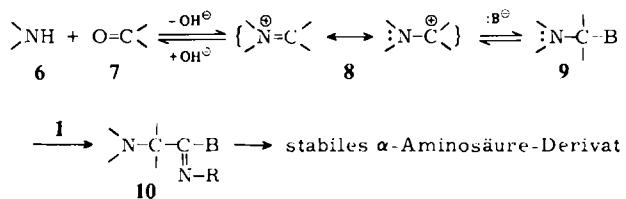
Das mit Triethylamin, Dimethylanilin oder wäßrigen Basen^[14] durchgeführte „Phosgen-Verfahren“ hat sich dabei als besonders vielseitig anwendbar erwiesen. Phosgen kann durch „Diphosgen“ ersetzt werden^[15], das relativ gut zugänglich geworden ist^[16]. Für die Herstellung kleiner Mengen baseempfindlicher Isocyanide bewährt sich protoniertes Carbonyldiimidazol als „Phosgeneratz“^[17].

Die Besonderheiten der Isocyanid-Chemie lassen sich auf die formale Zweiwertigkeit des Isocyanid-Kohlenstoffs zurückführen. Die Bildung der Isocyanide ist generell von einem Wertigkeitswechsel des Kohlenstoffs von vier nach zwei begleitet, und die meisten Isocyanid-Reaktionen beginnen mit einer α -Addition **1 → 3**, d. h. einer Umwandlung von zweiwertigem in vierwertigen Kohlenstoff^[1].

Die ausgeprägte Fähigkeit der Isocyanide, an Multikomponenten-Reaktionen teilzunehmen, beruht auf der α -Addition von Elektrophilen und Nucleophilen, die gegebenenfalls an Gleichgewichten **4 ⇌ 5** teilnehmen.



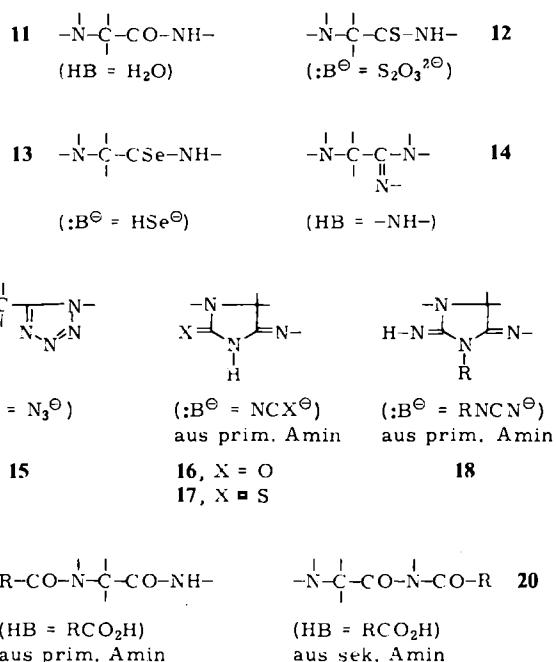
Die meisten der klassischen Multikomponenten-Reaktionen, wie die Mannich-Kondensation und die Strecker-Synthese, gehören zu den α -Aminoalkylierungen^[18]. Diese verlaufen über Methylenammonium-(„Iminium“)-Ionen vom Typ **8**, hochreaktive elektrophile Teilchen, die auch in schwach sauren Medien als „Gleichgewichts-Spezies“ existieren können und somit für die säureempfindlichen Isocyanide als Reaktionspartner in Frage kommen.



Es gibt viele Nucleophile ($: \text{B}^\ominus$), deren α -Aminoalkylierung mit **8** zu **9** reversibel ist. Die reversiblen α -Aminoalkylierungssysteme können mit Isocyaniden **1** labile α -Addukte **10** bilden, die sich spontan zu stabilen α -Aminosäure-Derivaten umlagern^[1d, 19-29].

Umsetzungen, deren Produkte sich über die α -Addition von Iminium-Ionen und Nucleophilen an Isocyanide bilden, nennen wir Vierkomponenten-Kondensationen^[22] (vgl. **21 + 22 + 23 + 24**). Das Reaktionsprinzip der Vierkomponenten-Kondensation ermöglicht es, im Eintopf-Verfahren eine große Vielfalt an Stoffen herzustellen, deren Synthese sonst nur durch aufwendige vielstufige Reaktionsfolgen möglich ist^[21]. Die Formeln **11-20** repräsentieren Stoffklassen, die durch Vierkomponenten-Kondensation von Ammoniak, primären und sekundären Aminen oder Hydrazin-Derivaten und Carbonylverbindungen mit Isocyaniden und geeigneten Säure-Komponenten oder deren Anionen wie Wasser, Thiosulfat, Hydrogenselenid, Dimethylamin^[23], Azid, Cyanat, Thiocyanat, Carbonsäuren und Monoalkylcarbonaten zugänglich sind^[1d, 21].

Die Art der Produkte wird primär von der Säure-Komponente HB oder deren Anion $: \text{B}^\ominus$ bestimmt; sie hängt bei



einigen der Säure-Komponenten (vgl. **19** und **20**) außerdem davon ab, ob die Amin-Komponente primär oder sekundär ist.

Die ersten Vierkomponenten-Kondensationen wurden mit einfachen Komponenten in Methanol ohne chromatographische Trennung der Produkte durchgeführt. Da bei diesen Versuchen generell hohe Ausbeuten erhalten wurden, ohne nennenswerte Nebenprodukte zu bemerken, entstand anfänglich der Eindruck, die große thermodynamische treibende Kraft der Reaktion überwinde alle reversiblen Nebenreaktionen, und irreversible Nebenreaktionen gäbe es kaum^[21]. Spätere Modellversuche unter breiter Variation der Komponenten und Reaktionsbedingungen zeigten jedoch, daß Vierkomponenten-Kondensationen durchaus mit vielen irreversiblen, ihre Ausbeute beeinträchtigenden Nebenreaktionen zu konkurrieren haben^[29]. Im Laufe der Zeit wurde aber auch gefunden, daß sich die störenden Nebenreaktionen bei guter Kenntnis des reagierenden Systems in der Regel vermeiden lassen. Es ist meist möglich für eine geplante Vierkomponenten-Kondensation durch systematische Modellversuche Bedingungen zu finden, unter denen sich eine vorzügliche Ausbeute erzielen läßt. Allerdings wird diese oft nur dann erhalten, wenn die optimalen Bedingungen, einschließlich der Konzentrationen der Reaktionsteilnehmer und Zusatzstoffe^[25], genau eingehalten werden. Die Mehrzahl der Vierkomponenten-Kondensationen verläuft bereits mit 75–95% Ausbeute, wenn man die Schiff-Base oder das Enamin aus Amin- und Carbonyl-Komponente sowie die Säure-Komponente im Molverhältnis 1:1 als konzentrierte methanolische Lösung vorlegt und das Isocyanid bei 0°C unter Rühren zutropft^[1d, 27]. Die Frage, ob für den Mechanismus der Vierkomponenten-Kondensation die Beteiligung von Reaktionsschritten dritter oder höherer Ordnung anzunehmen ist, kann aufgrund der bisher vorliegenden Erkenntnisse^[25] verneint werden. Der Mechanismus der Vierkomponenten-Kondensation ist generell ein kompliziertes System von Folge- und Parallel-Reaktionen erster und zweiter Ordnung, wobei die Reaktionsschritte, an denen sich nur die

Amin-, Carbonyl- und Säure-Komponenten beteiligen, reversibel sind, während die Beteiligung des Isocyanids Irreversibilität bedingt^[23].

Die präparativen Grenzen und Möglichkeiten der Vierkomponenten-Kondensation und ihren Reaktionsmechanismus sowie ihre Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen^[1d, 25, 27] haben wir erst ab 1962 systematisch untersucht. Damals kam ich von der Universität München an das von *Otto Bayer* geleitete Wissenschaftliche Hauptlaboratorium der Bayer AG in Leverkusen. Bayers Interesse an der Thematik, seine kritischen Diskussionsbemerkungen, seine konstruktiven Denkanstöße sowie die stark von seiner Persönlichkeit bestimmte, stimulierende Atmosphäre dieses Laboratoriums haben nicht nur die bis 1968 in Leverkusen durchgeführten Untersuchungen meiner Forschungsgruppe, sondern auch die späteren Arbeiten nachhaltig beeinflusst und gefördert. So wurde eine Hilfs- und Sekundärchemie zur Vierkomponenten-Kondensation und ihrer naheliegenden Anwendung bei der Synthese von Peptiden entwickelt^[27-29]. Dies wiederum führte zu präparativen^[30] und theoretischen Studien über Stereoselektivität^[31-38] und Chiralität^[34, 35], über Permutationsisomere^[36] und ihre wechselseitigen Umwandlungen^[37]. Der rote Faden spinnt sich fort zur Hyperchiralität^[38] und zur Theorie der chemischen Identitätsgruppe, einer umfassenden einheitlichen Sicht der gesamten statischen und dynamischen Stereochemie^[39].

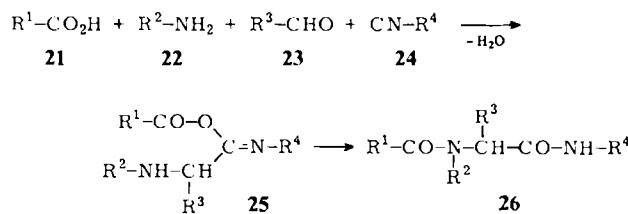
Die Computer-unterstützten Versuche, die Vierkomponenten-Kondensation mechanistisch zu interpretieren^[25], um sie optimal nutzen zu können, regten *G. Kaufhold* und mich zur Entwicklung des Leverkusener Peptidsyntheseprogramms^[40, 41] an – eines Vorläufers der Theorie der *BE*- und *R*-Matrizen^[42], einer umfassenden Theorie der Konstitutions-bezogenen Chemie, auf der Konzeptionen, Algorithmen und Programme zur Computer-unterstützten deduktiven Lösung einer Vielzahl chemischer Probleme basieren^[43].

Last not least seien einige unserer experimentellen Arbeitsgebiete erwähnt, deren Ausgangspunkt und Motivation die Vierkomponenten-Kondensation ist: Die Chemie der α -Ferrocenylalkylamine^[44], welche als chirale Hilfsstoffe bei der Synthese von Peptid-Segmenten mittels Vierkomponenten-Kondensation dienen^[29]; die Entwicklung funktionalisierter Polymere^[45] und neuer Schutzgruppen-techniken^[46] für die Vierkomponenten-Synthese von Peptid-Segmenten, ein Vorhaben, aus dem die mit Co¹-Phthalocyanin selektiv abspaltbaren Schutzgruppen für Peptid- und Oligonucleotid-Synthesen hervorgingen^[47]; Beiträge zur Phosphorchemie^[48] als Konsequenzen stereochemischer Fragestellungen^[37].

2. Vierkomponenten-Kondensation von Carbonsäuren und primären Aminen mit Aldehyden und Isocyaniden

Die Umsetzung von primären Aminen 22 und Aldehyden 23 – oder besser noch den Schiff-Basen aus 22 und 23 – mit Carbonsäuren 21 und Isocyaniden 24 führt über die α -Addukte 25 zu den α -Acylamino-carbonsäureamiden 26^[1d, 21, 25-29]. Vierkomponenten-Kondensationen dieses Typs können aufgrund ihres Mechanismus und der Struk-

turmerkmale der Produkte 26 als „Kreuzung“ von α -Aminoalkylierungen^[18] mit der Passerini-Reaktion^[1c] angesehen werden.

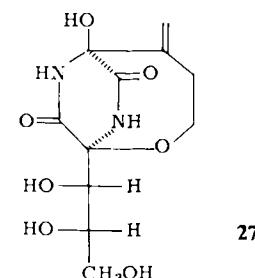


Diese Variante der Vierkomponenten-Kondensation eröffnet neue Möglichkeiten zum Aufbau vieler Naturstoffe und ihrer Analoga, zu denen mannigfache Antibiotica und deren Vorstufen zählen.

In jüngster Zeit sind diverse Antibiotica-Synthesen beschrieben worden, bei denen eine Vierkomponenten-Kondensation des letztgenannten Typus eine Schlüsselrolle spielt. Sie sollen in der vorliegenden Übersicht zusammenfassend dargestellt werden. Ausgenommen sind Synthesen von Peptid-Antibiotica (siehe dazu^[29]).

3. Bicyclomycin

Das gegen gramnegative Bakterien wirksame Antibioticum Bicyclomycin 27 ist aus Kulturfiltraten von *Streptomyces sapporonensis* kristallin isoliert worden^[49]. Die ungewöhnliche, röntgenographisch ermittelte Struktur^[50] und das vielversprechende antibakterielle Profil^[51] lassen die Synthese von Bicyclomycin 27 und verwandten Verbindungen interessant erscheinen^[52, 53].

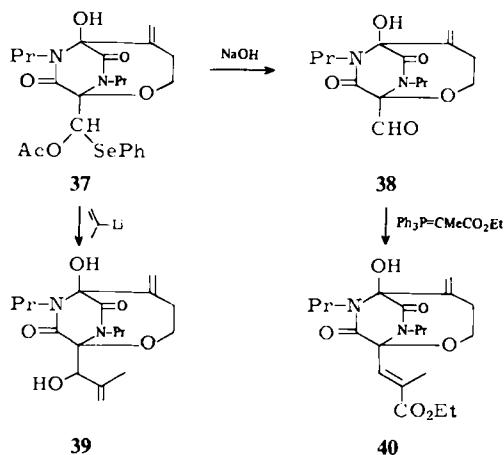
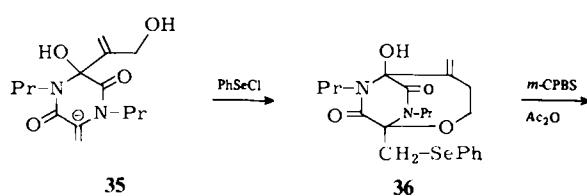
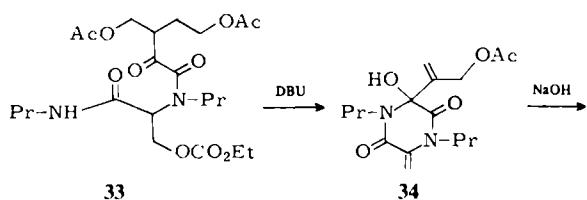
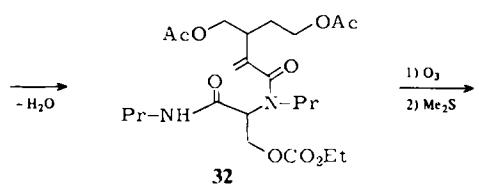
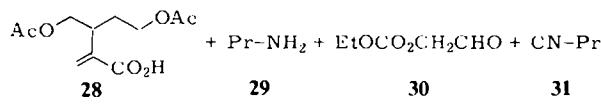


Fukuyama, Robins und Sachleben^[52] haben eine eindrucksvolle Synthese von 39 und 40 durchgeführt, die als Modell und Vorläufer einer Totalsynthese von 27 angesehen werden kann. Einer der wichtigsten Schritte ist die Vierkomponenten-Kondensation von 28 bis 31 zur polyfunktionellen Verbindung 32 (DBU = Diazabicyclo[5.4.0]undecen^[54], *m*-CPBS = *m*-Chlorperbenzoësäure).

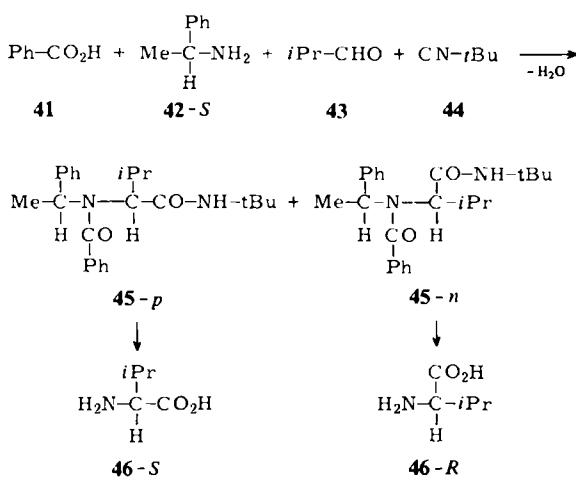
Nach *Fukuyama* et al.^[52] eröffnet dieser Weg auch den präparativen Zugang zu einer Vielfalt von Bicyclomycin-Analoga. Ihre Struktur wird bereits durch die Edukte der Vierkomponenten-Kondensation weitgehend festgelegt.

4. Asymmetrisch induzierte Vierkomponenten-Kondensation und Synthese von Furanomycin

Die Vierkomponenten-Kondensation von 41 bis 44 zu 45-*p* und 45-*n*^[1d, 25, 27] ist als Modellreaktion für die asymmetrisch induzierte Synthese^[55, 56] chiraler α -Aminosäure- und Peptidderivate eingehend studiert worden.

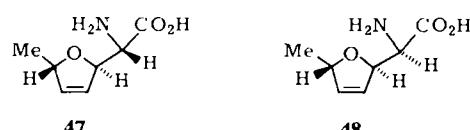


Das Mengenverhältnis Q_{pn} ^[56] der Produkte 45-*p* und 45-*n* hängt stark von den Reaktionsbedingungen ab^[25, 27]. Die Computer-gestützte Analyse von Q_{pn} als Funktion der



Konzentration der Ausgangsstoffe 41 bis 43 in Methanol bei 0 °C ergab, daß vier Paare korrespondierender Reaktionen ablaufen, d. h. vier Paare von Reaktionen, deren Produkte und Übergangszustände stereoisomer sind. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer formalen Reaktionsordnung^[25] und entsprechen vier konkurrierenden Reaktionsmechanismen. Die beobachtbare Gesamtstereoselektivität resultiert aus der konzentrationsabhängigen relativen Beteiligung aller vier Paare korrespondierender Reaktionen^[31, 32], von denen ein jedes seine charakteristische konzentrationsunabhängige „innere“ Stereoselektivität^[41] hat. Die relative Ausbeute eines Stereoisomers ist am höchsten, wenn Bedingungen gewählt werden, unter denen dasjenige Paar korrespondierender Reaktionen dominiert, dessen „innere“ Stereoselektivität die Bildung dieses Stereoisomers am meisten begünstigt. Außerdem muß der Anteil der ungünstigen Paare korrespondierender Reaktionen minimal sein.

Die Ergebnisse des obigen Modell-Experiments wurden bei der Synthese des (+)-Furanomycins **47** und verwandter Verbindungen durch Joullié et al.^[57] genutzt. Katajiri et



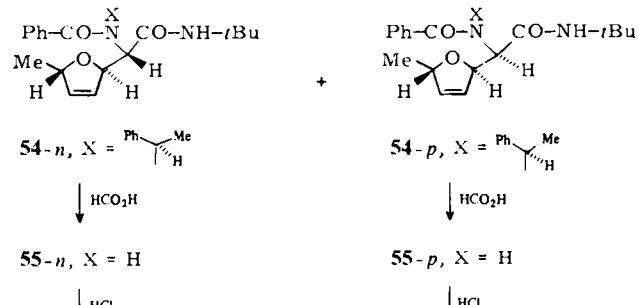
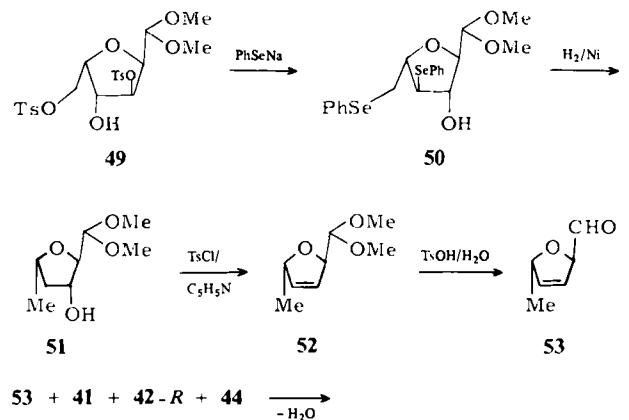
al.^[58] isolierten aus Kulturfiltraten von *Streptomyces threomyceticus* das Antibioticum Furanomycin 47 und formulierten zunächst anhand spektroskopischer Daten die Struktur 48. Sie wurde später aufgrund von NMR-Daten^[57-59] und präparativen Ergebnissen^[57, 60], die zum Teil durch stereoselektive Vierkomponenten-Kondensation erhalten worden waren, berichtigt.

Eine der von Joullié et al.^[57b] in mehreren Varianten durchgeführte elegante Synthese von (+)-Furanomycin 47 geht von D-Glucose aus, die über 49 in den Aldehyd 53 umgewandelt wird. Durch Vierkomponenten-Kondensation von 53 mit Benzoesäure 41, (R)- α -Phenylethylamin 42-R und *tert*-Butylisocyanid 44 erhält man 54-n und 54-p. Die Acidolyse von 54-n mit Ameisensäure ergibt 55-n, dessen Hydrolyse zu 47 führt.

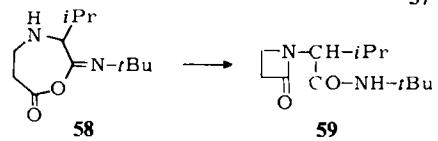
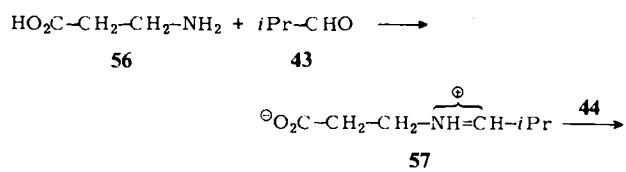
5. Nocardicin und Analoga

Die Literatur der letzten Jahre läßt erkennen, daß das Interesse an β -Lactamen immer noch zunimmt^[61], nicht zuletzt wegen ihrer vorzüglichen antibiotischen Eigenschaften bei nur geringen Nebenwirkungen. Es gibt sogar einfache, monocyclische β -Lactame mit beachtlicher antibiotischer Wirkung^[61b]. Japanische Arbeitsgruppen^[62, 63] haben 1976 Nocardicin A 75, das erste monocyclische β -Lactam mit potentiell nützlicher antibakterieller Wirksamkeit, isoliert. Es kommt gemeinsam mit sechs ähnlichen Verbindungen, den Nocardicinen B-G^[64], in Kulturfiltraten von *Nocardia uniformis* vor.

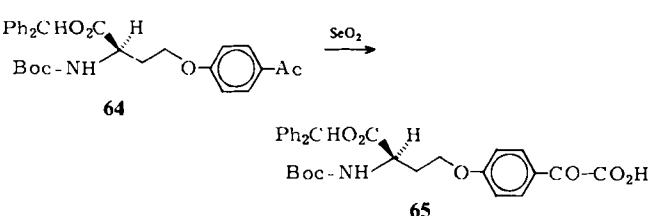
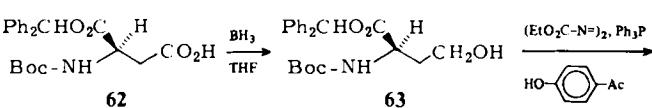
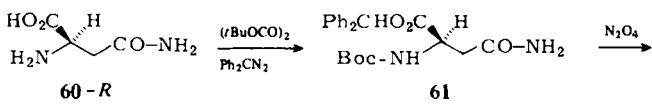
Baeyer-Spannung und konformationelle Effekte erschweren generell die Bildung viergliedriger Ringe durch Cyclisierung offenketiger Vorstufen; daher ist es schwierig, β -Aminosäuren mit den üblichen Methoden zu β -Lactamen zu cyclisieren^[65]. Hingegen lassen sich β -Aminosäure-



ren durch Vierkomponenten-Kondensation glatt und in vorzüglicher Ausbeute in β -Lactame umwandeln^[1d, 26, 66]. Beispielsweise reagieren das difunktionelle 56, 43 und 44 in Methanol ohne weiteres zu 59^[1d, 26].

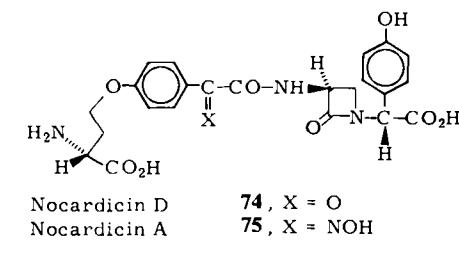
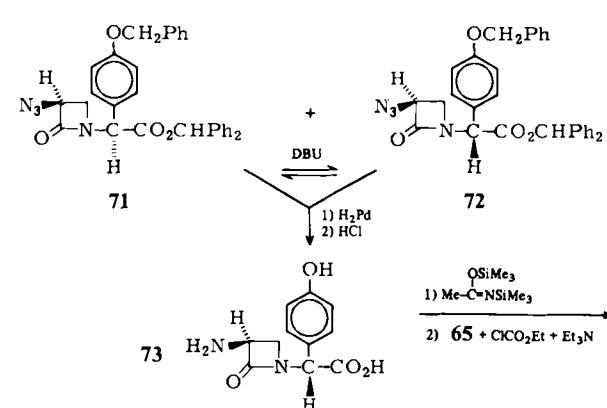
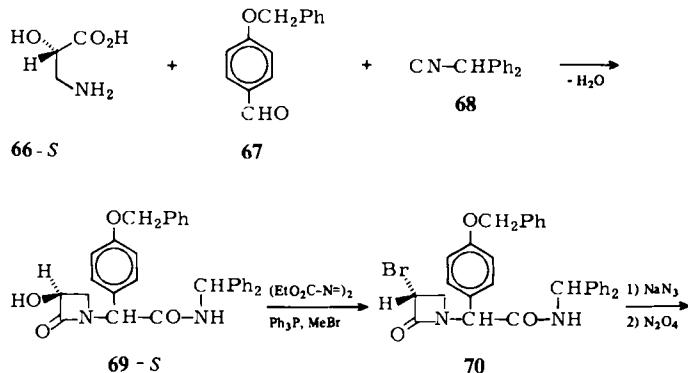


Bei der Synthese von β -Lactamen durch Vierkomponenten-Kondensation entsteht ein α -Addukt mit siebengliedrigem Ring (vgl. 58), der sich relativ leicht schließt. Das β -

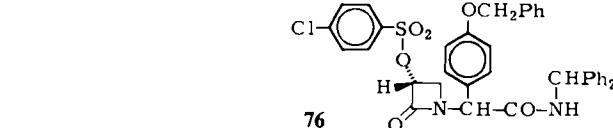


Lactam-System (vgl. 59) bildet sich aus dem α -Addukt durch sekundäre transanulare O,N -Acylwanderung.

Nocardicin A 75 ist bereits mit konventionellen Methoden synthetisiert worden^[67]. Unter geschickter Ausnutzung der Vorteile, die eine Vierkomponenten-Kondensation für den Aufbau von β -Lactamen bietet, entwickelten *Isenring* und *Hofheinz*^[68] in den Hoffmann-La Roche-Laboratorien Synthesen von 21 Nocardicin-Analoga^[68a]. Als Beispiel



Nocardicin D
Nocardicin A

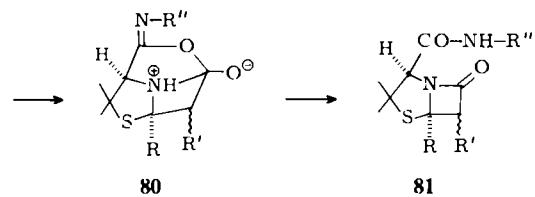
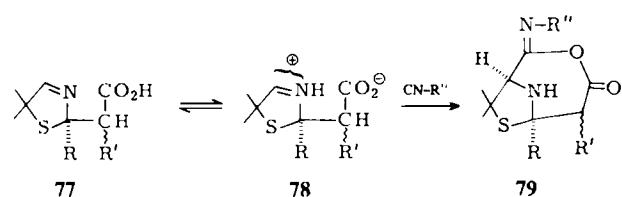


wählen wir die Synthese von Nocardicin D 74 und A 75^[68b]. Zunächst wird die im letzten Schritt benötigte Säure 65 aus D-Asparagin 60-R erzeugt. Ein wichtiger Schritt nach der Vierkomponenten-Kondensation zu 69-S ist die Umwandlung von 71 in 72 mit Diazabicycloundecan^[54]. 69-R, analog 69-S erhalten, reagiert über 76 zu 71 und 72.

Hier sei auch an die Synthese der 3-Aminonocardinsäure von *Hatanaka* et al.^[69] durch Vierkomponenten-Kondensation erinnert.

6. Penamderivate

Vor 20 Jahren unternahmen wir Vorversuche zur Synthese von Penicillin-Derivaten durch Vierkomponenten-Kondensation^[70]. 3-Thiazolinderivate **78**, die durch Asinger-Kondensation^[71] von β -Oxoestern, Ammoniak sowie α -Mercaptoisobutyraldehyd und anschließende Esterverseifung leicht zugänglich sind, wurden im Zweiphasensystem Wasser/Petrolether mit Isocyaniden umgesetzt. Dabei entstehen die erstaunlicherweise im Vakuum sublimierbaren Penamderivate **81**. Diese Vierkomponenten-Kondensation verläuft über das bicyclische α -Addukt **79**, in dem der siebengliedrige Ring aus Spannungsgründen nur *cis*-anelliert sein kann. Somit ergibt sich für das Produkt **81** eine *cis*-Beziehung zwischen dem β -Lactamring und der Carbamoylgruppe.



a, R = H, R' = Me; b, R = Me, R' = H

Sjöberg^[72] erhielt auf analogem Wege das Amid eines Penicillin-G-Stereoisomers, jedoch war die Synthese insgesamt unergiebig, da die Asinger-Kondensation zum erforderlichen 3-Thiazolinderivat unbefriedigend verlief.

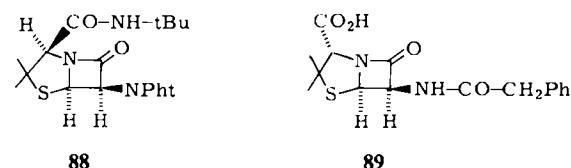
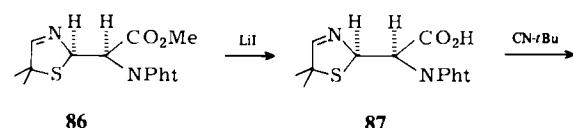
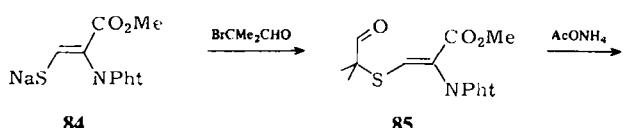
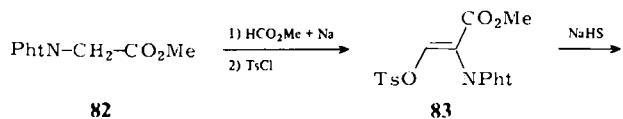
1977 fanden wir^[73] mit der Reaktionsfolge **82** → **86** einen Zugang zu 3-Thiazolinderivaten, die sich in 6-Aminopenamderivate oder deren Stereoisomere umwandeln lassen. Das Thioenolat **84** spielte wie bei der Synthese von Cephamderivaten (siehe Abschnitt 8) eine Schlüsselrolle (Pht = Phthaloyl).

Durch Entmethylieren von **86** mit LiI in Dimethylformamid und Pyridin wird **87** erhalten, dessen Vierkomponenten-Kondensation mit **44** in Wasser/Dioxan **88** ergibt. Nach den NMR-Spektren ist die Konfigurationsbeziehung der zum β -Lactamsystem gehörenden asymmetrischen C-Atome die gleiche wie in den natürlichen Penicillinen.

Die Umwandlung von **88** in Penicillin G **89** würde den Ersatz der Phthalimido- durch eine Phenylacetamido-gruppe und die Umwandlung der *trans*-Carbamoyl- in eine *cis*-Carboxygruppe erfordern. Alle diese Operationen sind prinzipiell möglich, doch sind noch Vorversuche notwendig, um sie am Penamerüst ausführen zu können. Analoges gilt für die Synthese der Cephalosporine (Abschnitt 8).

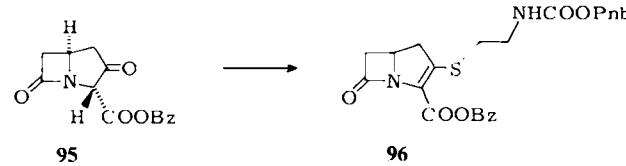
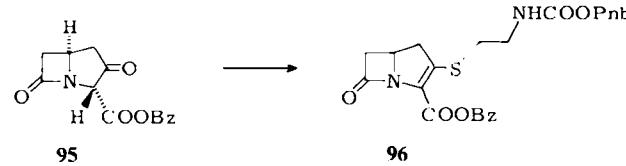
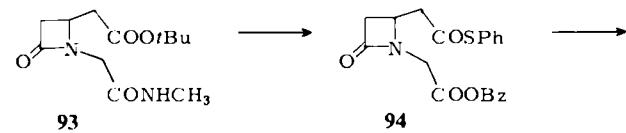
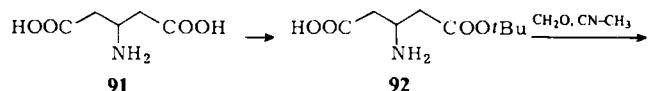
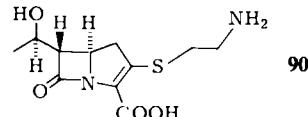
7. Carbapenemderivate

Thienamycin **90** und verwandte Carbapenemderivate zeichnen sich durch hervorragende antibiotische Wirksam-



keit aus^[74]; ihre Synthesen verdienen besondere Aufmerksamkeit^[75].

Hatanaka et al.^[76] berichteten kürzlich über eine für das Carbapenemgebiet wegweisende Synthese von **96**. Schlüsselschritt ist die Vierkomponenten-Kondensation von **92**



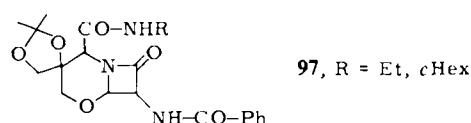
mit Formaldehyd und Methylisocyanid zu **93**, aus dem **96** durch modifizierte Dieckmann-Kondensation **94** → **95** und anschließende Umsetzung von **95** mit geschütztem Cystein erhalten wird (Pnb = *p*-Nitrobenzyl, Bz = Benzyl).

Die Autoren weisen auf ihre analoge, in Arbeit befindliche Totalsynthese des Thienamycins **90** hin.

8. Cephamderivate und verwandte Verbindungen

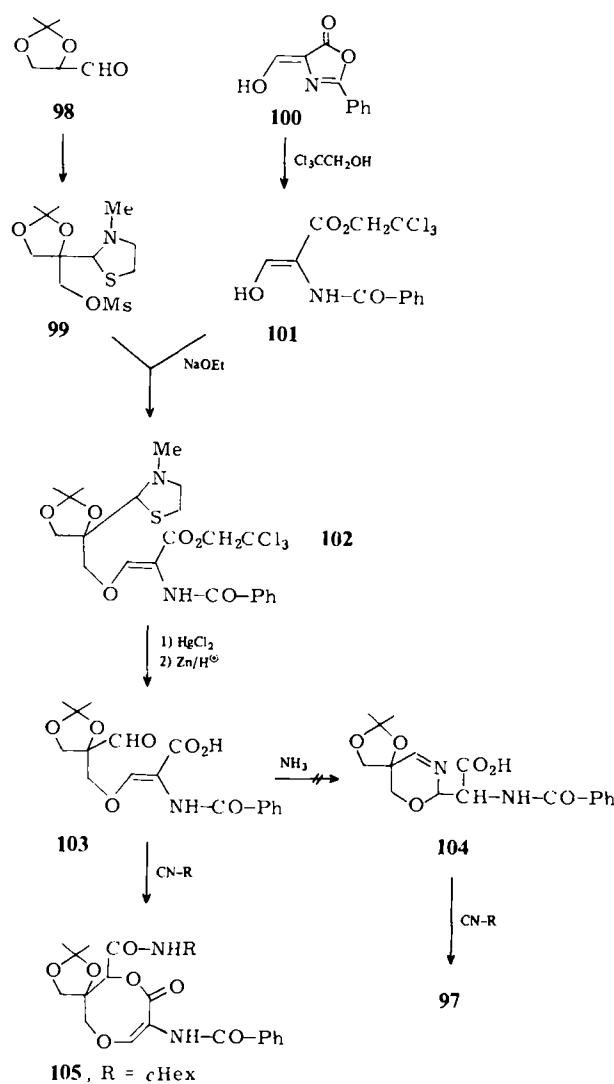
Just et al.^[77,78] versuchten, die Oxacephamderivate **97** nach einem von der Konzeption her bestechenden Synthe-

seschema herzustellen. Diese Synthese sollte als Modell für analoge Synthesen von Cephamderivaten dienen.

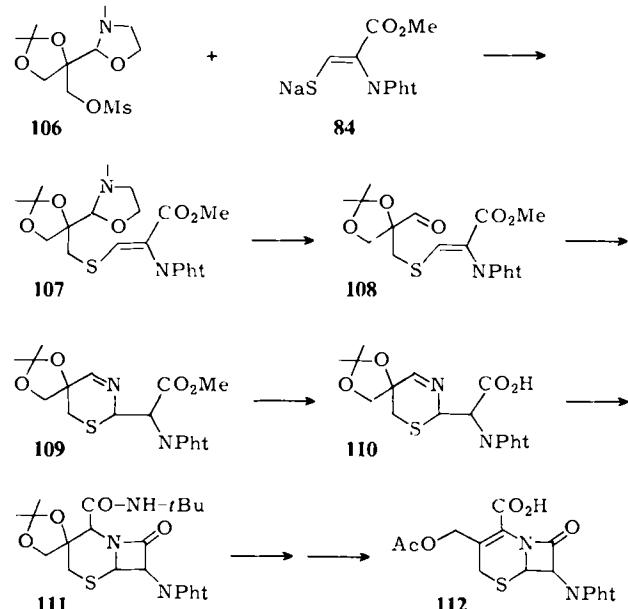


Das durch oxidative Glycolspaltung aus Mannit-diace-tonid erhältliche Glycerinaldehyd-acetonid **98** wurde durch Kondensation mit Formaldehyd, Schutz der Aldehydgruppe mit *N*-Methylcysteamin und Umsetzen mit Methansulfonsäure-chlorid in **99** umgewandelt. Aus dem 4-Hydroxymethylen-5-oxazolon **100** und Trichlorethanol wurde **101** erhalten, dessen Natriumenolat mit **99** zu **102** reagierte. Reduktive Abspaltung der Trichlorethylgruppe und Freisetzung der Aldehydgruppe mit Quecksilberchlorid führten zum leicht zersetzbaren Aldehyd **103**. Dieser wurde in situ mit Ammoniak und Isocyaniden umgesetzt, in der Hoffnung, ein Dihydrooxazinderivat **104** zu erhalten, das mit dem Isocyanid im Sinne einer Vierkomponenten-Kondensation zu **97** reagierte. Stattdessen fand jedoch zwischen **103** und dem Isocyanid eine Passerini-Reaktion^[1c] unter Bildung von **105** statt^[78].

Wohl durch das Ergebnis dieser Modell-Studie entmutigt, nahmen *Just et al.*^[78] von ihrem nach geringfügiger



Abwandlung durchaus realisierbaren, vorzüglichen Syntheseplan (vgl. 106–111) für Cephamderivate Abstand. Nach der erfolgreichen Synthese der Penamderivate haben wir^[79] das Synthese-Konzept von *Just et al.*^[77, 78] aufgegriffen und von deren Überlegungen und Vorarbeiten profitiert. Die Alkylierung des bereits bei der Penamsynthese^[73] bewährten Thioenolats **84** mit dem von *Just et al.*^[77] schon



1973 beschriebenen Mesylat **106** ergibt **107**. Wäßrige Essigsäure setzt aus **107** den Aldehyd **108** frei. Leitet man einen schwachen Ammoniakstrom über eine bei 0 °C gerührte Lösung von **108** in Tetrahydrofuran, so bildet sich das Dihydrothiazinderivat **109**. Durch Entmethylieren entsteht daraus **110**, dessen Vierkomponenten-Kondensation mit *tert*-Butylisocyanid das Cephamderivat **111** ergibt. Nach den NMR-Spektren entspricht die Konfigurationsbeziehung der wesentlichen Chiralitätszentren derjenigen natürlicher Cephalosporine. Es ist vorgesehen, **111** oder ein durch Vierkomponenten-Kondensation erhaltenes Analogon in ein Cephalosporin **112** umzuwandeln.

9. Perspektiven

Die vor mehr als zwanzig Jahren entdeckte^[19] Vierkomponenten-Kondensation fand erst vor kurzem Eingang in die Synthesepraxis, obwohl ihre präparativen Vorteile und ihre vielfältige Anwendbarkeit lange bekannt waren. Die erforderliche „unterstützende Chemie“ wurde in jüngster Zeit entwickelt. Zum Beispiel wurde die Synthese von Peptidsegmenten durch stereoselektive Vierkomponenten-Kondensation^[29] praktikabel, nachdem chirale α -Ferroenylalkylamine durch die „rollenvertauschte Mannich-Kondensation“^[44c] und anschließende Racematspaltung mit (–)-Diisopropyliden-2-oxo-L-gulonsäure leicht zugänglich geworden waren^[80] und das Problem der Rückgewinnung dieser chiralen Amin-Komponenten gelöst war^[81]. Die asymmetrische Synthese isomerenreiner Peptidsegmente durch Vierkomponenten-Kondensation wäre auch ohne Ausnutzung des 1975 erkannten nichtlinearen Stereoselektivitäts-Effekts bei destruktiv selektiven Reaktionen^[33, 35, 83] kaum möglich gewesen. Die Entwicklung neuer Hilfs- und

Schutzgruppen, die sich mit CO¹-Supernucleophilen abspalten lassen^[47], dürfte sich ebenfalls als wichtig erweisen.

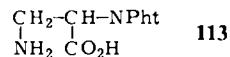
Für manche Syntheseziele werden die präparativen Akzente durch die Vierkomponenten-Kondensation verschoben. Der Aufbau des β-Lactamsystems bereitet beispielsweise bei konventionellen Synthesen von β-Lactam-Antibiotica die Hauptschwierigkeit, während bei der Planung von Synthesen unter Einbeziehung der Vierkomponenten-Kondensation nur die Säure/Base-Empfindlichkeit dieses Strukturelements berücksichtigt werden muß.

Ein verbessertes Verständnis des Mechanismus der Vierkomponenten-Kondensation und ihrer Nebenreaktionen^[29] wird Fortschritte in ihrer Anwendung – vor allem durch gezielte Wahl optimaler Reaktionsbedingungen – ermöglichen. Dadurch kann man die Bildung von Nebenprodukten weitgehend vermeiden und das gewünschte Produkt – gegebenenfalls eines von mehreren Stereoisomeren – in maximaler Ausbeute und Reinheit erhalten.

Es ist abzusehen, daß neue Reagentien und Arbeitstechniken, die sich mit der Vierkomponenten-Kondensation kombinieren lassen, ihre Effizienz erhöhen und neue Anwendungsmöglichkeiten erschließen werden. Die folgenden Anmerkungen zu den im vorliegenden Fortschrittsbericht besprochenen Antibiotica-Synthesen erläutern diese Feststellung.

Alkylamine und Alkylisocyanide, deren Alkylgruppe unter schonenden Bedingungen selektiv abspaltbar ist, könnten beispielsweise der Synthese von Bicyclomycin 27 zugute kommen.

Einfachere Synthesen der Nocardicine (z. B. 74, 75) wären realisierbar, wenn ein L-α,β-Diaminopropionsäurederivat wie 113 mit geeignet geschützter α-Aminogruppe verfügbar wäre. Da Azidoacetaldehyd neuerdings zugänglich



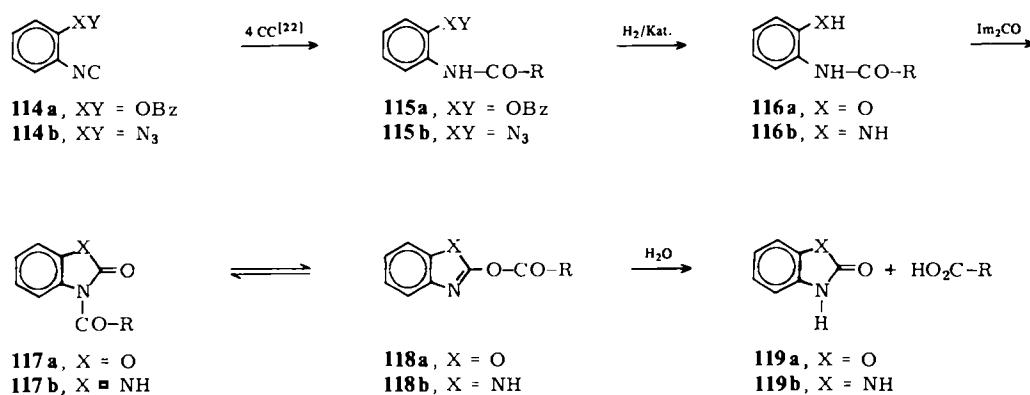
ist^[82], erscheint es möglich, 113 aus einem Kondensationsprodukt der folgenden vier Komponenten zu synthetisieren: Phthalsäure-mono-*tert*-butylester, Azidoacetaldehyd, (*R*)-α-Ferrocenyl-isobutylamin^[44b] und einem Isocyanid, das eine selektiv spaltbare Carbamoylgruppe ergibt.

Man kann die Effizienz der Synthese von Furandomycin 47 und verwandten Verbindungen wahrscheinlich verbessern, wenn man ein chirales α-Ferrocenylalkylamin als asymmetrisch induzierende Amin-Komponente verwendet

und eine produktiv stereoselektive Vierkomponenten-Kondensation mit einer destruktiv stereoselektiven Abspaltung des chiralen Hilfsrestes^[83] kombiniert.

Die Synthese der β-Lactam-Antibiotica durch Vierkomponenten-Kondensation erfordert die Umwandlung der aus der Isocyanid-Komponente hervorgegangenen Carbonsäureamidgruppe in eine freie Carboxygruppe. Weder die von *Isenring* und *Hofheinz*^[68] bei ihrer Nocardicinsynthese benutzte nitrosierende Amidspaltung noch die von *Hatanaka* et al.^[76] verwendete Imidchlorid-Methode ist universell anwendbar. Daher eröffnet die Spaltbarkeit von *o*-Hydroxy- und *o*-Aminoaniliden 116a bzw. 116b durch acylierende Kohlensäurederivate wie Carboonyldimidazol (Im₂CO)^[84] zusätzliche Anwendungsmöglichkeiten für Vierkomponenten-Kondensationen bei der Synthese von β-Lactam-Antibiotica. *Kametani* et al.^[85] haben kürzlich gezeigt, daß das Racemat einer (α-verzweigten) β-Amino-β'-hydroxysäure, die als Edukt für die Synthese von Thienamycin 90 über Vierkomponenten-Kondensation dienen kann, durch diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitrons an Crotonsäureester und anschließende Hydrogenolyse des entstehenden Isoxazolinderivates erhältlich ist. Eine analoge Umsetzung mit einem chiralen Nitron, das ein starkes Asymmetrie-Induktionspotential hat, ergäbe eine chirale β-Amino-β'-hydroxysäure, aus der bei der Vierkomponenten-Kondensation entsprechend der Carbapenemsynthese von *Hatanaka* et al.^[76] ein Produkt entstünde, das sich unter Ausnutzung der Amidspaltung gemäß 114 → 119 relativ einfach in Thienamycin und Derivate umwandeln lassen sollte. Unter den denkbaren Thienamycinsynthesen könnte dies die effizienteste sein. Da zum einen voraussehbar ist, daß Thienamycin kaum mikrobiologisch produziert werden kann, und zum anderen, daß eines seiner Derivate wegen des besonders günstigen Wirkungsspektrums dieser Stoffklasse in die klinische Praxis Eingang finden wird, könnte die skizzierte Thienamycinsynthese in naher Zukunft die wichtigste präparative Anwendung der Vierkomponenten-Kondensation werden.

Diese Beispiele zur Weiterentwicklung der besprochenen Antibiotica-Synthesen via Vierkomponenten-Kondensation verdeutlichen, daß der Fortschritt der Isocyanid-Chemie in besonderem Maße von der Entwicklung einer „einbettenden Chemie“ abhängt. Hier gibt es noch viel unbearbeitetes Neuland. Weitere Vorstöße werden nur dann den vollen Erfolg bringen, wenn der Zusammenhang zwischen den anderen Gebieten und der Isocyanid-Chemie stets deutlich gesehen wird.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Förderung unserer Arbeiten.

Eingegangen am 1. April 1982 [A 431]

- [1] I. Ugi: *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York 1971; a) Kap. 1; b) Kap. 2; c) Kap. 7; d) Kap. 8; e) Kap. 9.
- [2] U. Schölkopf, *Angew. Chem.* 89 (1977) 351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 339.
- [3] A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1153; O. H. Oldenziel, D. van Leusen, A. M. van Leusen, *ibid.* 42 (1977) 4112; O. Possel, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4229; D. van Leusen, A. M. van Leusen, *ibid.* 1977, 4233; D. van Leusen, P. H. F. Rouwette, A. van Leusen, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5159 und vorangehende Mitteilungen; siehe auch Aldrich-Europa, Tech. Inf. 186; W. P. Fehlhammer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 30 (1982) 187.
- [4] H. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 7778; M. J. Marks, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5405; 47 (1982) 52.
- [5] J. Rosowsky, *Med. Chem.* 23 (1980) 1272.
- [6] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 112 (1859) 316.
- [7] A. W. Hofmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 144 (1867) 114; 146 (1868) 107; siehe auch W. P. Weber, G. Gokel, I. Ugi, *Angew. Chem.* 84 (1972) 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 530.
- [8] A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 142 (1867) 289; siehe auch E. Meyer, *J. Prakt. Chem.* 67 (1866) 147.
- [9] A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* [4] 17 (1869) 103, 203.
- [10] I. Hagedorn, H. Tönjes, *Pharmazie* 11 (1956) 409; 12 (1957) 567; W. R. Hertler, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 1221.
- [11] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* 70 (1958) 702; *Chem. Ber.* 93 (1960) 239.
- [12] H. M. Walborsky, G. E. Niznik, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 187.
- [13] I. Ugi, W. Betz, U. Fetzer, K. Offermann, *Chem. Ber.* 94 (1961) 2814; siehe auch R. Urban, D. Marquarding, P. Seidel, I. Ugi, A. Weinelt, *Chem. Ber.* 110 (1977) 2012.
- [14] D. Arlt, H. Hagemann, P. Hoffmann, I. Ugi, DAS 1668100 (24. 2. 1968), Bayer AG.
- [15] G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* 89 (1977) 267; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 259.
- [16] A. Efrati, I. Feinstein, L. Wackerle, A. Goldmann, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4059; K. Kurita, Y. Iwakura, *Org. Synth.* 60 (1980) 195.
- [17] G. Giesemann, E. von Hinrichs, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* 1982, 79.
- [18] H. Hellmann, G. Opitz: *Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- [19] I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* 71 (1959) 386.
- [20] C. Steinbrückner, Dissertation, Universität München 1961.
- [21] I. Ugi, *Angew. Chem.* 74 (1962) 9; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1 (1962) 8.
- [22] Für Vierkomponenten-Kondensationen wird häufig auch die Kurzbezeichnung „4CC“ (von „four component condensation“) oder der von McFarland [23] und Sjöberg [24] eingeführte Terminus „Ugi-Reaktion“ benutzt.
- [23] J. W. McFarland, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 2179. (In dieser Arbeit wird über Vorversuche zur Synthese von Tetracyclin-Derivaten durch Vierkomponenten-Kondensation berichtet.)
- [24] K. Sjöberg, *Sven. Kem. Tidskr.* 75 (1963) 493.
- [25] I. Ugi, G. Kaufhold, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709 (1967) 11.
- [26] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* 94 (1961) 2802.
- [27] I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709 (1967) 1.
- [28] I. Ugi in J. Meienhofer, E. Gross: *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1979, S. 365.
- [29] I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban in B. Weinstein: *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Vol. 6, Marcel Dekker, New York 1982, S. 245.
- [30] I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 709 (1967) 1; H. Herlinger, H. Kleimann, I. Ugi, *ibid.* 706 (1967) 37.
- [31] I. Ugi in: *Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften in Göttingen für das Jahr 1964*, Vandenhoeck u. Rupprecht, Göttingen 1965, S. 21; *Z. Naturforsch. B* 20 (1965) 405.
- [32] E. Ruch, I. Ugi, *Theor. Chim. Acta* 4 (1966) 287; *Top. Stereochem.* 4 (1969) 99; E. Anders, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* 85 (1973) 16; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 25.
- [33] J. Brandt, C. Jochum, I. Ugi, P. Jochum, *Tetrahedron* 33 (1977) 33.
- [34] E. Ruch, A. Schönhofer, I. Ugi, *Theor. Chim. Acta* 7 (1967) 420; siehe auch E. Ruch, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 49.
- [35] J. Dugundji, R. Kopp, D. Marquarding, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* 75 (1978) 165.
- [36] I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Gillespie, *Angew. Chem.* 82 (1970) 741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 703.
- [37] P. Gillespie, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, S. Pfohl, F. Ramirez, E. A. Tsolis, I. Ugi, *Angew. Chem.* 83 (1971) 691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 687; I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, P. Gillespie, F. Ramirez, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 288; F. Ramirez, I. Ugi, F. Lin, S. Pfohl, P. Hoffmann, D. Marquarding, *Tetrahedron* 30 (1974) 371.
- [38] J. Dugundji, D. Marquarding, I. Ugi, *Chem. Scr.* 9 (1976) 74; 11 (1977) 17.
- [39] J. Dugundji, R. Kopp, D. Marquarding, I. Ugi: *Stereochemistry in Perspective – Interpretation of Stereochemistry by the Theory of Chemical Identity Groups – Permutational Isomerism, Reaction Schemata and the Tracing of Interconversion Pathways*, Lecture Note Series, Springer, Berlin, im Druck; siehe auch J. Dugundji, J. Showell, R. Kopp, D. Marquarding, I. Ugi, *Isr. J. Chem.* 20 (1980) 20.
- [40] I. Ugi, *Rec. Chem. Prog.* 30 (1969) 289.
- [41] I. Ugi, *Intra-Sci. Chem. Rep.* 5 (1971) 229.
- [42] J. Dugundji, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* 39 (1973) 19.
- [43] W. Schubert, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 37; I. Ugi, J. Bauer, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum, W. Schubert, *Angew. Chem.* 91 (1979) 99; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 111; C. Jochum, J. Gasteiger, I. Ugi, *ibid.* 92 (1979) 503 bzw. 19 (1980) 495; I. Ugi, J. Bauer, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum, W. Schubert, J. Dugundji in J. Bargon: *Computational Methods in Chemistry*, Plenum Press, New York 1980, S. 275; J. Friedrich, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* 1980, 70; (*M*) 1980, 1301, 1401, 1501; J. Brandt, J. Bauer, R. M. Frank, A. V. Scholley, *Chem. Scr.* 18 (1981) 53; J. Bauer, I. Ugi, *J. Chem. Res.*, im Druck; J. Dugundji, C. Jochum, J. Gasteiger, I. Ugi, *Z. Naturforsch.*, im Druck.
- [44] a) D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1969; G. Gokel, P. Hoffmann, H. Klusacek, D. Marquarding, E. Ruch, I. Ugi, *Angew. Chem.* 82 (1970) 77; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 64; D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Hoffmann, I. Ugi, *ibid.* 82 (1970) 360 bzw. 9 (1970) 371; *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 5389; L. F. Batelle, R. Bau, G. W. Gokel, R. T. Oyakawa, I. Ugi, *Angew. Chem.* 84 (1972) 164; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 138; *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 482; G. W. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 3052; G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem.* 88 (1976) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1976) 492; D. Marquarding, H. Burgard, I. Ugi, R. Urban, H. Klusacek, *J. Chem. Res. (S)* 1977, 82; (*M*) 1977, 915; b) G. Eberle, I. Lagerlund, I. Ugi, R. Urban, *Tetrahedron* 34 (1978) 977; c) R. Herrmann, I. Ugi, *Angew. Chem.* 90 (1978) 734; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 689; *ibid.* 91 (1979) 1023 bzw. 18 (1979) 956; *Tetrahedron* 37 (1981) 1001.
- [45] G. Skorna, R. Stemmer, I. Ugi, *Chem. Ber.* 111 (1978) 806; G. Skorna, I. Ugi, *ibid.* 111 (1978) 3965; R. Arshady, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* 36 (1981) 1202; *Angew. Chem.* 94 (1982) 367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 374; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 761.
- [46] E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke, I. Ugi, *Angew. Chem.* 80 (1968) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 380; *Justus Liebigs Ann. Chem.* 716 (1968) 175; E. Bricas: *Peptides* 1968, North-Holland, Amsterdam 1968, S. 91; H. Eckert, G. N. Schrauzer, I. Ugi, *Tetrahedron* 31 (1975) 1399.
- [47] H. Eckert, I. Ugi, *Angew. Chem.* 87 (1975) 847; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 825; *ibid.* 88 (1976) 717 bzw. 15 (1976) 681; *J. Organomet. Chem.* 118 (1976) C55; *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 278; H. A. Kellner, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* 34 (1979) 1159; H. Eckert, I. Lagerlund, I. Ugi, *Tetrahedron* 33 (1977) 2243; H. Eckert, M. Listl, I. Ugi, *Angew. Chem.* 90 (1978) 388; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 361; H. Eckert, W. Breuer, J. Geller, I. Lagerlund, M. Listl, D. Marquarding, S. Stüber, I. Ugi, S. Zahr, H. von Zychlinski, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 1219; R. G. K. Schneiderwind, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* 36 (1981) 1173; *Tetrahedron*, im Druck; P. Seidel, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* 35 (1980) 1584; *B* 36 (1981) 1655; *B* 37 (1982) 376, 499; G. Meggedorfer, R. Schwarz, I. Ugi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2493; H. A. Kellner, R. G. K. Schneiderwind, H. Eckert, I. Ugi, *Angew. Chem.* 93 (1981) 581; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 577; R. Schwarz, I. Ugi, *ibid.* 93 (1981) 836 bzw. 20 (1981) 789.
- [48] F. Ramirez, S. Glaser, P. Stern, P. D. Gillespie, I. Ugi, *Angew. Chem.* 85 (1973) 39; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 66; D. Marquarding, F. Ramirez, I. Ugi, P. D. Gillespie, *ibid.* 85 (1973) 99 bzw. 12 (1973) 91; F. Ramirez, P. Stern, S. L. Glaser, I. Ugi, P. Lemmen, *Phosphorus* 3 (1973) 165; F. Ramirez, S. L. Glaser, P. Stern, I. Ugi, P. Lemmen, *Tetrahedron* 29 (1973) 3741; F. Ramirez, Yu Fen Chaw, J. F. Marecek, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2429; F. Ramirez, I. Ugi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 453; I. Ugi, F. Ramirez, E. von Hinrichs, P. Lemmen, J. Firl, *J. Am. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 979; F. Ramirez, J. F. Marecek, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3809; F. Ramirez, J. F. Marecek, I. Ugi, P. Lemmen, D. Marquarding, *Phosphorus* 5 (1975) 73; F. Ramirez, J. F. Marecek, I. Ugi, *Synthesis* 1975, 99; I. Ugi, P. Lemmen, *Chem. Ber.* 109 (1976) 3738; F. Ramirez, I. Ugi, *Phosphorus Sulfur* 1 (1976) 231; E. von Hinrichs, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 338; (*M*) 1978, 3973.
- [49] T. Miyoshi, N. Miyairi, H. Aoki, M. Kohsaka, H. Sakai, H. Imanaka, *J. Antibiot.* 25 (1972) 659; Bicyclomycin wurde auch aus Kulturen von *Streptomyces aizunensis* isoliert: S. Miyamura, N. Ogasawara, H. Otsuka, S. Niwayama, H. Tanaka, T. Take, T. Uchiyama, H. Ochiai, K. Abe,

- K. Koizumi, K. Asao, K. Mitsuki, H. Hoshino, *ibid.* 25 (1972) 610; S. Miyamura, N. Ogasawara, H. Otsuka, S. Niwayama, H. Tanaka, T. Take, T. Uchiyama, H. Ochiai, *ibid.* 26 (1973) 479.
- [50] T. Kamiya, S. Maeno, M. Hashimoto, Y. Mine, *J. Antibiot.* 25 (1972) 576.
- [51] M. Nishida, Y. Mine, T. Matsubara, S. Goto, S. Kuwahara, *J. Antibiot.* 25 (1972) 582.
- [52] T. Fukuyama, D. Robins, A. Sachleben, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4155.
- [53] a) L. V. Dunkerton, R. M. Ahmed, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1803; R. M. Williams, *ibid.* 22 (1981) 2341; b) C.-G. Shin, Y. Sato, J. Yoshimura, *ibid.* 22 (1981) 2401; c) S. Nakatsuka, K. Yoshida, T. Goto, *ibid.* 22 (1981) 2009; d) H. Maag, J. F. Blount, T. V. Steppe: *Second Chem. Congr. of the North American Continent*, Las Vegas, Aug. 1980, Abstracts, Org. 347.
- [54] H. Oediger, F. Möller, *Angew. Chem.* 79 (1967) 53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 76.
- [55] J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1971; Y. Izumi, A. Tai: *Stereodifferentiating Reactions*, Academic Press, New York 1977.
- [56] In Anlehnung an die Multiplikation der Vorzeichen $((+1)(+1) = (-1)(-1) = (+1)$ und $(+1)(-1) = (-1)(+1) = (-1)$) bezeichnen wir die (R,R)- und (S,S)-Diastereoisomere als „p“-Isomere („positiv“) und die (R,S)- und (S,R)-Diastereomere entsprechend als „n“-Isomere („negativ“) [31, 32]; vgl. dazu D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654.
- [57] a) M. M. Joullié, P. C. Wang, J. E. Semple, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 887; b) J. E. Semple, P. C. Wang, Z. Lysenko, M. M. Joullié, *ibid.* 102 (1980) 7505; c) J. E. Semple, M. M. Joullié, *Heterocycles* 14 (1980) 1825; d) R. Divanford, Z. Lysenko, J. E. Semple, P. C. Wang, M. M. Joullié, J. F. Blount, *ibid.* 15 (1981) 1975; zit. Lit.
- [58] K. Katagiri, K. Tori, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Nagasaki, H. Minato, *J. Med. Chem.* 1967, 1149.
- [59] Vgl. D. Marquarding, P. Hoffmann, H. Heitzer, I. Ugi, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 1969.
- [60] T. Masamune, M. Ono, *Chem. Lett.* 1975, 625; T. Masamune, M. Ono, H. Matsue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 48 (1975) 491.
- [61] a) J. H. C. Nayler, *Adv. Drug Res.* 7 (1973) 1; D. N. McGregor, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 31 (1974) 1; A. K. Mukerjee, A. K. Sing, *Synthesis* 1975, 547; R. J. Stoddley, *Tetrahedron* 31 (1975) 2321; J. C. Jaszberenyi, T. E. Gunda, *Prog. Med. Chem.* 12 (1975) 395; b) D. Hoppe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 30 (1982) 24.
- [62] H. Aoki et al., *J. Antibiot.* 29 (1976) 492.
- [63] H. Hashimoto, T. Komori, T. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3023.
- [64] J. Hosoda et al., *Agric. Biol. Chem.* 41 (1977) 2013.
- [65] J. C. Sheehan, E. J. Corey, *Org. React.* 9 (1957) 388.
- [66] R. Neidlein, *Arch. Pharm.* 298 (1965) 491.
- [67] D. Reuschling, H. Pietsch, A. Linkies, *Tetrahedron Lett.* 1978, 615; T. Kamiya et al., *ibid.* 1978, 5119; I. H. Wassermann, D. J. Hlasta, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6780; H. H. Wassermann, D. J. Hlasta, A. W. Tremper, J. S. Wu, *Tetrahedron Lett.* 1979, 549; H. H. Wassermann, A. W. Tremper, J. S. Wu, *ibid.* 1979, 1089.
- [68] a) H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* 1981, 385; b) *ESOC II*, Stresa, 1.–5. Juni 1981, Abstract No. p. 31C.
- [69] M. Hatanaka, N. Noguchi, T. Ishimaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 1234.
- [70] I. Ugi, E. Wischhöfer, *Chem. Ber.* 95 (1961) 136; siehe auch E. Wischhöfer, Dissertation, Universität München 1962.
- [71] S. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.* 70 (1958) 667.
- [72] K. Sjöberg, Habilitationsschrift, Technische Universität Stockholm 1970.
- [73] A. Schutz, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* 1979, 157; *J. Chem. Res. (M)* 1979, 2064.
- [74] R. D. G. Cooper in P. G. Sammes: *Topics in Antibiotic Chemistry*, Vol. 3, Ellis Horwood, Chichester 1979, S. 41.
- [75] D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 313; H. Onoue, M. Narisada, S. Uyeo, H. Matsumura, K. Okada, T. Yano, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3867; F. A. Bouffard, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1130; S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *ibid.* 45 (1980) 1135, 1142; T. Kometani, S.-P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2060; A. J. G. Baxter, R. J. Ponsford, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 429; J. H. Bateson, R. I. Hickling, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, *ibid.* 1980, 1084; R. H. Ponsford, R. Southgate, *ibid.* 1980, 1085; M. Shiozaki, T. Hiraoka, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4473; R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *ibid.* 21 (1980) 31; T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, R. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6161; D. G. Milillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2783; M. Shibuya, S. Kubota, *ibid.* 21 (1980) 4009; E. M. Gordon, J. Plušec, M. A. Ondetti, *ibid.* 22 (1981) 1871.
- [76] M. Hatanaka, Y. Yamamoto, H. Nitta, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3883.
- [77] G. Just, P. Rossy, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1534.
- [78] G. Just, B. Y. Chung, K. Grözinger, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 274.
- [79] A. Schutz, I. Ugi, H. J. Kabbe, *Z. Naturforsch. B* 34 (1979) 303.
- [80] G. Hübener, F. Siglmüller, R. Charles, R. Herrmann, I. Ugi, unveröffentlicht.
- [81] G. Eberle, I. Ugi, *Angew. Chem.* 88 (1976) 509; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 492.
- [82] H. von Zychlinski, I. Ugi, unveröffentlicht.
- [83] R. Urban, D. Marquarding, I. Ugi, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 359 (1978) 1541; R. Urban, *Tetrahedron* 35 (1979) 1841.
- [84] J. Geller, I. Ugi, Chem. Scr., im Druck.
- [85] T. Kometani, S.-P. Huang, A. Nakayama, T. Honda, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2328.