

- [5] Die Leitfähigkeiten wurden mit einem digitalen Leitfähigkeitsmeßgerät mit Platinelektroden (PTI-18) gemessen. Der Wert war mit dem von [(dppf)-Rh(nbd)](OTf) in THF bei gleicher Temperatur ( $\Lambda_m = 6.98 \text{ S cm}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ ) vergleichbar.
- [6] Zur Struktur eines Aqua-Pd-Komplexes im Kristall siehe P. J. Stang, D. H. Cao, G. T. Poulter, A. M. Arif, *Organometallics* **1995**, *14*, 1110–1114.
- [7] A. Jutand, A. Mosleh, *Organometallics* **1995**, *14*, 1810–1817.
- [8] Bei der Zugabe vom Methyl-2-butenolat im Überschuß zu einer Lösung von **6** in THF bei  $-60^\circ\text{C}$  zeigten sich im  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum keine Veränderungen, was belegt, daß die Komplexbildung der Estercarbonylgruppe unwichtig ist.
- [9] B. M. Trost, K. K. Leung, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4197.
- [10] E. G. T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3051–3054; J. S. Kiji, T. Okano, T. Hasegawa, *J. Mol. Catal. A* **1995**, *97*, 73–77; N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhomlinova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 259–262; für ähnliche Beobachtungen bei Pd-katalysierten Aldol-Reaktionen siehe M. Sodeoka, K. Ohrai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2648–2649.
- [11] L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414–6415.
- [12] Für analoge Zwischenstufen in der durch Pd-Komplexe katalysierten Copolymerisation von Alkenen mit CO siehe K. Nozaki, N. Sato, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9911–9912, zit. Lit.
- [13] J. M. Brown, J. J. Perez-Torrente, N. W. Alcock, H. J. Clase, *Organometallics* **1995**, *14*, 207–213.
- [14] R. J. Hinkle, P. J. Stang, A. M. Arif, *Organometallics* **1993**, *12*, 3510–3516.

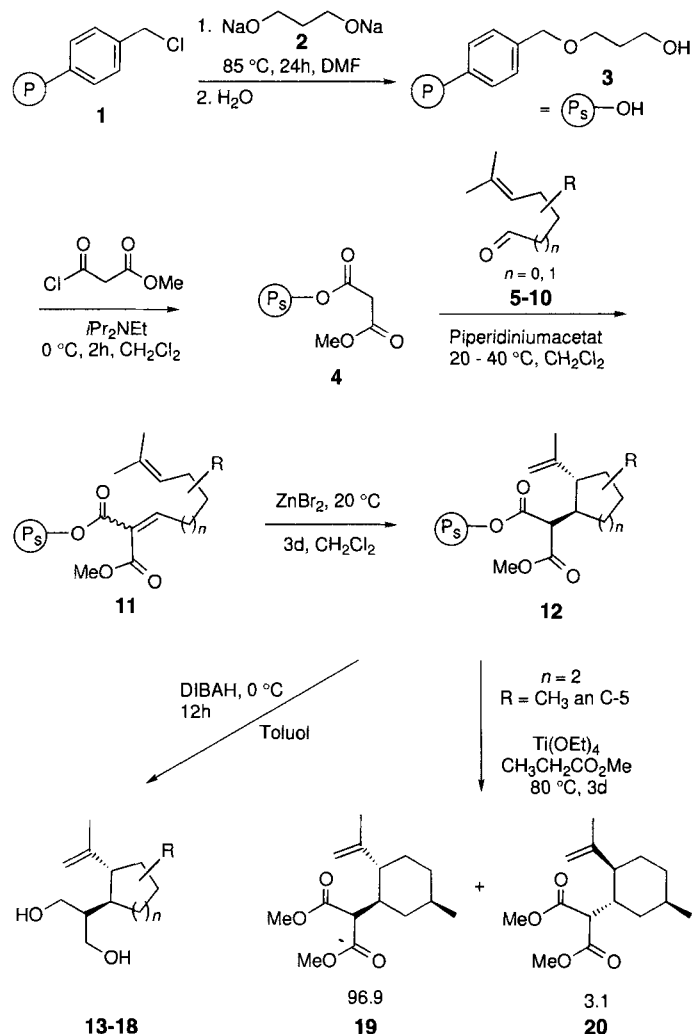
## Stereoselektive Festphasensynthese von Cyclopentanen und Cyclohexanen durch Mehrkomponenten-Domino-Reaktion – Aufbau einer Substanzbibliothek durch kombinatorische Chemie\*\*

Lutz F. Tietze\* und Adrian Steinmetz

Professor Burchard Franck zum 70. Geburtstag gewidmet

Trotz bemerkenswerter Erfolge des „rational drug design“ zur Entwicklung von neuartigen Substanzen mit interessanten biologischen Wirkungen kann auf das Zufalls-Screening zur Identifizierung von neuen Leitstrukturen nicht verzichtet werden. Daher kommt der Bereitstellung von chemischen Substanzbibliotheken immer noch eine große Bedeutung zu. Infolge der Entwicklung neuer, mit sehr geringen Substanzmengen auskommender Testverfahren zur Prüfung der biologischen Aktivität chemischer Verbindungen entstand die kombinatorische Chemie. Hierbei wird durch vielfältige Verknüpfung mehrerer unterschiedlicher Substrate – meist durch Festphasenreaktionen – in einem Ansatz eine Vielzahl von Produkten erhalten<sup>[1]</sup>. Während es für die Synthese von Biopolymeren nach diesem Verfahren bereits zahlreiche Beispiele gibt<sup>[2–4]</sup>, sind für den Aufbau von niedermolekularen Verbindungen durch kombinatorische Verfahren nur wenige Resultate bekannt<sup>[5–12]</sup>. Hier beschreiben wir eine Mehrkomponenten-Domino-Reaktion<sup>[13]</sup> an einer festen Phase zum Aufbau von Diversomeren-Bibliotheken.

In kommerziell erhältliches Merrifield-Harz **1** (2.58 mmol Cl pro Gramm Harz, 2% DVB, Acros) wurde durch Umsetzung mit Dinatrium-1,3-propandiolat **2** (2 Äquiv.) und wäßrige Aufarbeitung ein Spacer mit einer freien Hydroxygruppe eingeführt, um eine gute Reaktivität der nachfolgend an das Polymer gebundenen Substrate zu gewährleisten (Schema 1). Anschließend Reaktion mit Malonsäuremonomethylesterchlorid



Schema 1. Synthese des malonatfunktionalisierten Polymers **4** und Reaktionen mit den Aldehyden **5–10** zu den Cycloalkanen **13–20**. (P) = Polymer, (P<sub>s</sub>) = spacer-modifiziertes Polymer.

(2 Äquiv.) lieferte das malonatfunktionalisierte Polymer **4**. Die Konzentration der Hydroxygruppen des spacermodifizierten Harzes **3** wurde nach dessen Veresterung mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in Pyridin durch eine Bestimmung des Stickstoffgehalts des entstandenen Esters zu 0.75 mmol Hydroxygruppen pro Gramm Harz ermittelt. Zur Durchführung einer Zweikomponenten-Domino-Reaktion wurde **4** mit den  $\Delta^5$ - oder  $\Delta^6$ -ungesättigten Aldehyden **5–10** (3 Äquiv.) in Gegenwart von katalytischen Mengen an Piperidiniumacetat (0.1–0.2 Äquiv., 20 °C, 1–3 h) und anschließend mit ZnBr<sub>2</sub> (1.1 Äquiv.) umgesetzt. Die primäre Knoevenagel-Reaktion zu **11** läuft im allgemeinen ohne Zusatz von Trockenmitteln ab; nur bei  $\alpha$ -substituierten Aldehyden mußte in Gegenwart von Natriumsulfat bei höherer Temperatur (40 °C) gearbeitet werden. Die nachfolgend durch intramolekulare En-Reaktion erhaltenen Cyclopentan- und Cyclohexaneinheiten in **12** lassen sich durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; 4 Äquiv.) unter Bildung der Dirole **13**<sup>[14]</sup>–**18** sowie durch Umesterung in wasserfreiem Propionsäuremethylester als Lösungsmittel in Gegenwart von Titan(IV)-Ethanolat (1 Äquiv.)<sup>[15]</sup> unter Bildung der substituierten Methylmalonate **19** und **20** vom Träger abspalten. In beiden Umsetzungen konnten die Produkte in guten Ausbeuten und mit hoher Reinheit sowie mit exzellenter einfacher und induzierter Diastereoselektivität erhalten werden (Tabelle 1). So betrugen

[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. A. Steinmetz  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9476

[\*\*] Wir danken der BASF AG und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Unterstützung.

Tabelle 1. Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der Reaktionen von polymergebundenem Malonat mit **5–10** zu **13–18**.

Substrat	Hauptprodukt	Ausb. [%] [a]	trans:cis [b]
		61	98.5:1.5
		63	>99:1
		61	>99:1
	+ Diastereomer 97.2:2.8		
		59	>99:1
		51	>99:1
	+ Diastereomer 78:22 [c]		
		48	>99:1
	+ Diastereomer 58:42		

[a] Die Gesamtausbeute ist bezogen auf die Konzentration an freien Hydroxygruppen in **3**. [b] Bestimmt durch gaschromatographische Analyse der silylierten Rohprodukte. [c] Die Zuordnung des Hauptproduktes wurde unter der Annahme eines sesselförmigen Übergangszustands [16, 17] und unter Berücksichtigung der bevorzugten Orientierung der geminalen Substituenten [18] vorgenommen.

die Ausbeuten 41–61 % bezogen auf freie Hydroxygruppen im Polymer, und die Reinheit der abgespaltenen Produkte lag üblicherweise bei 90 %. Die Bindung an das Polymer scheint bei der En-Reaktion keinen Einfluß auf die einfache und die induzierte Diastereoselektivität zu haben<sup>[13, 16]</sup>. Dies ist erstaunlich, da die intermediär gebildeten Alkylidene vermutlich als E/Z-Gemische vorliegen. Es wurden jeweils die trans-1,2-disubstituierten Cyclohexane mit einer einfachen Diastereoselektivität von *ds* > 99:1 und die entsprechenden trans-1,2-disubstituierten Cyclopentane mit *ds* = 98.5:1.5 erhalten. Die induzierte Diastereoselektivität betrug bei den  $\alpha$ -monosubstituierten Aldehyden **5** und **8** jeweils *ds* > 99:1 und beim  $\beta$ -monosubstituierten Aldehyd **7** *ds* = 96.9:3.1. Mit den geminal disubstituierten Aldehyden **9** und **10** konnte erwartungsgemäß nur eine geringe induzierte Diastereoselektivität festgestellt werden.

Im Vergleich zu den Reaktionen in Lösung weisen die Umsetzungen am polymeren Träger große Vorteile auf. So sind die Produkte erheblich weniger verunreinigt, so daß eine chromatographische Trennung nicht erforderlich ist. Besonders tritt die in Lösung häufig beobachtete Doppelbindungsisomerisierung der primär gebildeten Alkyliden-1,3-dicarbonylverbindung kaum auf; außerdem stört die als Nebenreaktion ablaufende intramolekulare Carbonyl-En-Reaktion der Aldehyde nicht, da die dabei entstehenden Alkohole beim Waschen der polymergebunde-

nen Produkte entfernt werden. Die guten Ausbeuten, die hohe Reinheit der abgespaltenen Produkte und die einfache Reaktionsführung der vorgestellten Reaktionssequenz machen ihre Anwendung im Rahmen der kombinatorischen Synthese sehr attraktiv. Wir haben daher eine Musterbibliothek durch simultane Knoevenagel-Kondensation von äquimolaren Mengen an den Aldehyden **5–10** mit polymergebundenem Malonat (jeweils 0.15 Äquiv. Aldehyd pro Äquiv. Malonat), nachfolgende ZnBr<sub>2</sub>-induzierte En-Reaktion und reduktive Abspaltung der Produkte vom Harz hergestellt. Zur Analyse wurde das Gemisch der erhaltenen Dirole **13–18** in die entsprechenden Bis(trimethylsilyl)ether überführt und gaschromatographisch untersucht. Die erwarteten Produkte konnten mit einer Reinheit von jeweils über 90 % bei annähernd gleichen Konzentrationen (nur der Anteil von **16** war mit ca. 7 % relativ niedrig) in einer Gesamtausbeute von ca. 45 %, bezogen auf die Menge an freien Hydroxygruppen im Harz, nachgewiesen werden. Besonders vorteilhaft bei diesem Verfahren ist die Möglichkeit, ohne „split and combine“ auszukommen; darüber hinaus kann auf teure Polymere verzichtet werden. Zur Erhöhung der Diversität werden zur Zeit Untersuchungen zur Abspaltung der Produkte vom Harz mit unterschiedlichen Alkoholen und Aminen sowie im Hinblick auf eine Dreikomponenten-Reaktion am polymeren Träger durchgeführt.

Eingegangen am 30. Oktober 1995 [Z8512]

**Stichworte:** En-Reaktionen · Festphasensynthesen · Kaskadenreaktionen · Kombinatorische Chemie · Mehrkomponentenreaktionen

- [1] J. Alper, *Science* **1994**, 264, 1399–1401.
- [2] M. R. Pavia, T. K. Sawyer, W. H. Moos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 387–396.
- [3] M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Fordor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1232–1251.
- [4] R. S. Youngquist, G. F. Fuentes, M. P. Lacey, T. Keough, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3900–3906.
- [5] B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10997–10998.
- [6] S. Hobbs DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. Reynolds Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909–6913.
- [7] M. J. Kurth, L. A. Ahlberg Randall, C. Chen, C. Melander, R. B. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5862–5864.
- [8] T. Carell, E. A. Winter, A. Bashir-Hashemi, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2159–2162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2059–2061.
- [9] C. Chen, L. A. Ahlberg Randall, R. B. Miller, A. D. Jones, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2661–2662.
- [10] S. M. Dankwardt, S. R. Newman, J. L. Krstenansky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 35, 4923–4926.
- [11] D. W. Gordon, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 47–50.
- [12] E. M. Gordon, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Fordor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385–1401.
- [13] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163.
- [14] **13**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.89 (d, J = 6 Hz, 3H; 3'-CH<sub>3</sub>), 0.96–1.89 (m, 7H; übrige Protonen am Ring), 1.68 (m, 3H; 1''-CH<sub>3</sub>), 1.98 (m, 1H), 2.38 (br. s, 2H; OH), 3.53–3.93 (m, 4H; 1-H<sub>2</sub>, 3-H<sub>2</sub>), 4.82 (m, 2H; 2''-H<sub>2</sub>).
- [15] P. Schnurrenberger, M. F. Züger, D. Seebach, *Helv. Chem. Acta* **1982**, 65, 1197–1201.
- [16] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3120–3129; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1200–1201; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1186–1187; c) L. F. Tietze, U. Beifuss, *ibid.* **1985**, 97, 1067–1068 bzw. **1985**, 24, 1042–1043.
- [17] L. F. Tietze, H. Geissler, J. Fennen, T. Brumby, S. Brand, G. Schulz, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 182–191.
- [18] E. L. Eliel, M. Manoharan, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1959–1962.