

9 und **10** aus **5**: Eine Lösung von **5** (0,5 g, 2,31 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C unter Rühren mit $[\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_4]$ (<1 mg) versetzt (heftige Gasentwicklung). Nach 12 h wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur im Vakuum abdestilliert und das verbliebene Öl durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (10 g; Diethylether) aufgetrennt in **9** (0,39 g, 90 %) und **10** (0,04 g, 9 %).

Eingegangen am 19. März 1998 [Z11609]

Stichwörter: Azoverbindungen • Carbene • Imine • Isomerisierungen • Umlagerungen

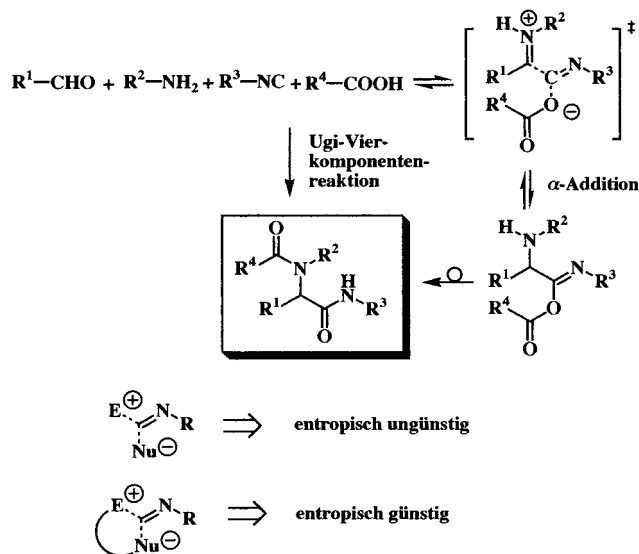
- [1] a) J. G. Schantl, H. Gstach, *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 1051–1064; b) H. Gstach, P. Seil, J. G. Schantl, A. Gieren, T. Hübner, J. Wu, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1111–1112; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1132–1133.
- [2] J. G. Schantl, J. J. Daly, M. Decristoforo, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6577–6580.
- [3] Die dem Säurechlorid **4** zugrundeliegende Carbonsäure ist unbekannt; beim Versuch, sie herzustellen, erfolgte Decarboxylierung, was das analoge Reaktionsverhalten von β -Keto- und α -Diazenylcarbon-säuren verdeutlicht.
- [4] H. Meier, K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 52–63; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 32–43.
- [5] a) Kristallstrukturanalyse von **9** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, $M_r = 188,23$): Kristallabmessungen $0,60 \times 0,40 \times 0,11$ mm, monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$ (Nr. 14), $a = 12,337(1)$, $b = 6,823(1)$, $c = 12,263(1)$ Å, $\beta = 99,47(1)^\circ$, $V = 1018,2(2)$ Å³, $Z = 4$, $F(000) = 400$, $\rho_{\text{ber.}} = 1,228$ g cm⁻³, $T = 213$ K; Siemens-P4-Diffraktometer, $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å), $\mu = 0,081$ mm⁻¹, Lorentz-Polarisations-Korrektur; 1017 unabhängige Reflexe (insgesamt 1081) mit ω -Scans gemessen, von denen 854 mit $I \geq 2\sigma(I)$ in der Strukturverfeinerung gegen F^2 (SHELXL-93)^[7] berücksichtigt wurden. Strukturlösung mit Direkten Methoden (SHELXS-86), Verfeinerung von 128 Variablen mit $\text{GOF} = 1,058$; Wasserstoffatome wurden berechnet und nach dem Reitermodell verfeinert. $R1 = 0,0306$ (gegen $|F|$), $wR2 = 0,0737$ (gegen $|F^2|$). Max./min. Restelektronendichte $0,110/-0,126$ e Å⁻³. b) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-100588“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [6] Kristallstrukturanalyse von **10** ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, $M_r = 188,23$):^[5b] Kristallabmessungen $0,60 \times 0,30 \times 0,28$ mm, triklin, Raumgruppe $P\bar{1}$ (Nr. 2), $a = 5,352(1)$, $b = 8,601(1)$, $c = 11,022(1)$ Å, $\alpha = 77,95(1)$, $\beta = 85,60(1)$, $\gamma = 84,96(1)$, $V = 493,38(12)$ Å³, $Z = 2$, $F(000) = 200$, $\rho_{\text{ber.}} = 1,267$ g cm⁻³, $T = 203$ K, $\mu = 0,083$ mm⁻¹, Lorentz-Polarisations-Korrektur; es wurden 1107 unabhängige Reflexe (insgesamt 1549) über ω -Scans gemessen, von denen 972 mit $I \geq 2\sigma(I)$ in der Strukturverfeinerung gegen F^2 (SHELXL-93)^[7] berücksichtigt wurden. Strukturlösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung von 128 Variablen mit $\text{GOF} = 1,044$; $R1 = 0,0396$ (gegen $|F|$), $wR2 = 0,1077$ (gegen $|F^2|$). Max./min. Restelektronendichte $0,168/-0,179$ e Å⁻³.
- [7] G. M. Sheldrick, SHELXL93, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, **1993**.
- [8] M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4907–4917.
- [9] D. Lin-Vien, N. B. Colthup, W. G. Fateley, J. G. Grasselli, *The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules*, Academic Press, San Diego, **1991**, S. 196–198.
- [10] a) R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598; b) C. G. Stuckwisch, *Synthesis* **1973**, 469–483; c) R. Grashey in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 733–817.
- [11] a) R. B. Greenwald, E. C. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5272–5273; b) P. C. Ip, K. Ramakrishnan, J. Warkentin, *Can. J. Chem.* **1974**, *52*, 3671–3675; c) K. Ramakrishnan, J. B. Fulton, J. Warkentin, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2685–2688; d) E. C. Taylor, N. F. Haley, R. J. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7743–7752.

- [12] F. H. C. Stewart, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 129–147.
- [13] A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 223–269.
- [14] Die Zuordnung der ¹³C-NMR-Signale beruht auf Distortionless-enhancement-by-polarization-transfer (DEPT)- und Heteronuclear-single-quantum-correlation (HSQC)-Experimenten.
- [15] Mit der Konzentration von **5** variiert $\delta(\text{HC-N})$ von 5,72 (20 mg mL⁻¹) bis 5,10 (100 mg mL⁻¹).
- [16] M. S. Newman, P. F. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5163–5165.

Eine neue heterocyclische Mehrkomponentenreaktion für die kombinatorische Synthese von anellierten 3-Aminoimidazolen**

Hugues Bienaymé* und Kamel Bouzid

Die kombinatorische Chemie und das Hochleistung-Screening haben die Wirkstoffsuche dramatisch verändert und werden es auch weiterhin tun.^[1] Vom Standpunkt des Organikers aus unterstreichen solche neuen Verfahren aber auch den Bedarf an hocheffizienten und rasch ablaufenden Reaktionen. Mehrkomponentenreaktionen, die zwei Hauptprinzipien der organischen Synthese – Konvergenz und Atomökonomie – miteinander verbinden, wurden daher bald für die Synthese von Substanzbibliotheken erkannt und benutzt.^[2] Ein grundlegendes Beispiel ist die Ugi-Vierkomponentenreaktion (Schema 1),^[3] obwohl auch zahlreiche an-



Schema 1. Die Ugi-Vierkomponentenreaktion.

[*] Dr. H. Bienaymé, K. Bouzid
Rhône-Poulenc Technologies
BP 62, F-69192 St-Fons (Frankreich)
Fax: (+33) 472-936721
E-mail: hugues.bienayme@rhone-poulenc.com

[**] Wir danken unseren Kollegen der Analytischen Abteilung (M. Lanson, L. Godde, J. L. Dumoulin, J. Guillaud-Saumur) für ihre Mitarbeit, dem Röntgenstrukturzentrum der russischen Akademie der Wissenschaften für die kristallographischen Messungen und Rhône-Poulenc für die Genehmigung, diese Ergebnisse zu veröffentlichen.

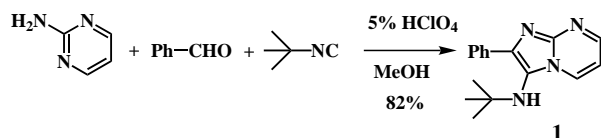
dere klassische Heterocyclensynthesen angewendet wurden.^[4] Allerdings werden derartige Umsetzungen trotz ihres enormen Potentials eher selten verwendet.^[5] Wir starteten daher ein Programm mit dem Ziel, *neue* Mehrkomponentenreaktionen mit *hoher Ausbeute* zu finden und anzuwenden. Hier berichten wir über unsere ersten Resultate auf diesem Gebiet.

Um von industrieller Bedeutung zu sein, sollte eine Mehrkomponentenreaktion die folgenden Eigenschaften aufweisen:

- Sie muß allgemein genug sein, um Substanzbibliotheken von 10000 bis 100000 Verbindungen zu liefern (keine triviale Aufgabe!).
- Sie muß zuverlässig verlaufen (d. h. in ihrem Reaktivitätsbereich die Produkte in hohen Ausbeuten liefern).
- Man muß sie einer automatisierten Synthese mit hohem Durchsatz unterwerfen können (d. h., sie muß nach einer einfachen Vorschrift durchzuführen sein; idealerweise wären hierbei lediglich Reaktantenlösungen zu mischen).
- Sie soll den Zugang zu neuen Kohlenstoffgerüsten oder zu solchen mit neuen Substitutionsmustern ermöglichen (ein wichtiger Punkt, wenn es um die Patentierbarkeit von Substanzbibliotheken geht).^[6]

Als dieses Programm vor drei Jahren begonnen wurde, erfüllte keine bis dahin beschriebene Reaktion all diese Anforderungen. Wir gingen von der Annahme aus, daß die Probleme, die bei einigen Mehrkomponentenreaktionen mit Isonitrilen hinsichtlich der Zuverlässigkeit auftreten, auf subtile kinetische und stereoelektronische Faktoren im Schlüsselschritt, der α -Addition, zurückzuführen sind (in dem nicht weniger als drei unterschiedliche funktionelle Gruppen gleichzeitig kovalent verknüpft werden). Eine Möglichkeit, eine solche entropisch ungünstige Situation zu vermeiden, ist die kovalente Verknüpfung von zwei Edukten (Schema 1).^[7] Darüber hinaus sollte ein neuartiger und patentierbarer Zugang zu heterocyclischen Systemen über eine solche „Verbrückungsstrategie“ möglich sein.

Beim Screening verschiedener Substratkombinationen, in denen ein Elektrophil (eine protonierte Iminiumspezies, wie in Ugi-Mehrkomponentenreaktionen) mit einem Nucleophil (einem Heteroatom) verbunden war, fanden wir (teilweise durch Zufall!), daß heteroaromatische Amidine – etwa 2-Aminopyridin oder -pyrimidin – in Gegenwart einer katalytischen Menge protischer Säuren in einer hocheffizienten neuen Dreikomponentenreaktion mit Isonitrilen und Aldehyden reagieren (Schema 2). Für das Addukt wurde die



Schema 2. Synthese von 3-*tert*-Butylamino-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyrimidin.

Struktur **1** auf Grundlage der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren sowie der IR- und Massenspektren bestimmt und durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt.^[8] Die hohe Ausbeute und die einfache Reaktionsführung, die zum seltenen 3-Amino-

imidazo[1,2-*a*]pyri(mi)din-Ringsystem^[9] führten, veranlaßten uns, diese ungewöhnliche Umsetzung näher zu untersuchen.

Eine Voruntersuchung ergab, daß Methanol das Lösungsmittel der Wahl ist (Substratkonzentration $c = 0.3–0.5$ M) und daß verschiedene Protonensäuren mit beinahe gleichem Erfolg eingesetzt werden können (beispielsweise 0.05–0.1 Äquiv. Perchlorsäure). Die Aldehyde (1.2–3.0 Äquiv.) und die Isonitrile (1.2–1.5 Äquiv.) werden am besten im leichten Überschuß zum 2-Aminoazin eingesetzt. In den meisten Fällen verlaufen die Umsetzungen bei Raumtemperatur rasch (2–12 h, 25 °C) und werden weder durch Luft noch durch Feuchtigkeit beeinträchtigt. Daher konnten Substanzbibliotheken innerhalb von 24 Stunden ohne Erwärmen entweder in Probengläschen oder in Mikrotiterplatten (96er-Format) durchgeführt werden.

In Tabelle 1–3 wird ein Teil der verschiedenen Strukturvarianten wiedergegeben, die durch diese neue Mehrkomponentenreaktion hergestellt wurden. Aldehyde bilden keine wichtige Beschränkung der Reaktionsmöglichkeiten (Tabelle 1): aromatische (elektronenreiche oder -arme, Nr. 1–3, 9), aliphatische (und sogar sterisch gehinderte, Nr. 4, 5) sowie heteroaromatische Aldehyde (Nr. 6–8) führten alle zu den jeweiligen Produkten in exzellenten Ausbeuten. Entsprechendes gilt für verschiedene Isonitrile (Tabelle 3, Nr. 25–31).

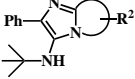


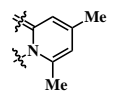

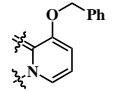
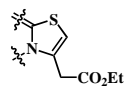
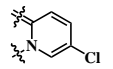

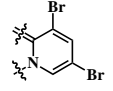
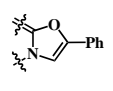
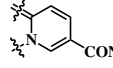

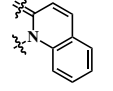
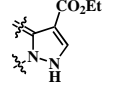

Wie Tabelle 2 zeigt, können zahlreiche heteroaromatische Amidine diese Mehrkomponentenreaktion eingehen, obwohl bei den meisten elektronenarmen Amidinen (Nr. 14, 16, 17, 21, 22) die Reaktion langsamer ist und die Menge an Nebenprodukten zunimmt. Bei diesen „Grenzfällen“ wird oft ein Nebenprodukt erhalten, das durch die Addition von

Tabelle 1. Kondensierte 3-Aminoimidazole: Variation des Aldehyds (R¹).

| Nr. | R ¹ | Ausb. ^[a] [%] | Nr. | R ¹ | Ausb. ^[a] [%] |
|-----|----------------|-----------------------------|-----|----------------|-----------------------------|
| 1 | | 95 | 6 | | 76 ^[b] |
| 2 | | 98 | 7 | | 98 |
| 3 | | 84 | 8 | | 96 |
| 4 | | 95 | 9 | | 92 |
| 5 | | 94 | | | |

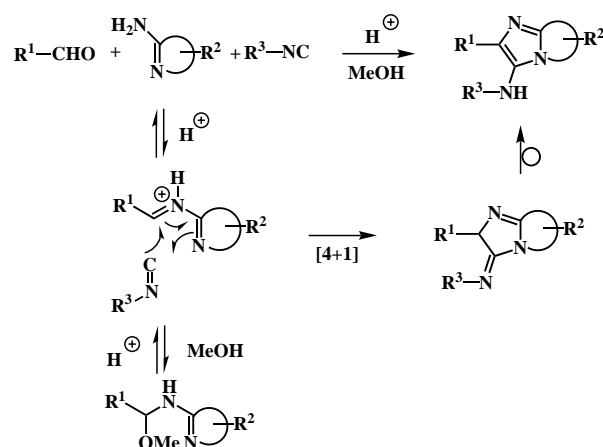
[a] Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten, gereinigten Verbindungen. Die Struktur der neuen Verbindungen wurde ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch sowie durch Elementaranalyse und/oder hochaufgelöste MS bestimmt. [b] Ausbeute an kristalliner, abfiltrierter Verbindung (keine Aufarbeitung der Mutterlauge); die Gesamtausbeute könnte somit höher sein.

Tabelle 2. Kondensierte 3-Aminoimidazole: Variation des Amidins (R^2).

|  | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----|--|-----------------------------|
| Nr. | R^2 | Ausb. ^[a] [%] | Nr. | R^2 | Ausb. ^[a] [%] |
| 10 |  | 95 | 18 |  | 95 |
| 11 |  | 98 | 19 |  | 60 ^[b] |
| 12 |  | 90 | 20 |  | 86 ^[b] |
| 13 |  | 80 ^[b] | 21 |  | 76 ^[c] |
| 14 |  | 69 | 22 |  | 50 |
| 15 |  | 87 | 23 |  | 94 ^[b] |
| 16 |  | 75 | 24 |  | 33 ^[b] |
| 17 |  | 82 | | | |

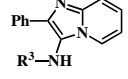

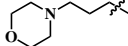

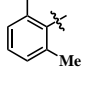

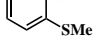
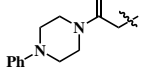
[a], [b] Siehe Tabelle 1. [c] Als Lösungsmittel wurde Trifluorethanol verwendet.

Methanol an die intermediäre Schiff-Base entsteht (Schema 3). Mit 2-Amino-1,3,4-thiadiazol wurde beispielsweise erfolgreich ein nichtnucleophiles Lösungsmittel eingesetzt: Trifluorethanol. Sehr elektronenarme Amidine (2-Amino-5-nitrothiazol oder Adenin, Daten nicht angegeben) und aliphatische Amidine (Benzamidin oder 2-Amino-2-thiazolin,



Schema 3. Mechanistische Überlegungen zur Synthese anellierter 3-Aminoimidazole.

Tabelle 3. Kondensierte 3-Aminoimidazole: Variation des Isonitrils (R^3).

|  | | | | | |
|---|--|-----------------------------|-----|---|-----------------------------|
| Nr. | R^3 | Ausb. ^[a] [%] | Nr. | R^3 | Ausb. ^[a] [%] |
| 25 |  | 90 | 29 |  | 93 |
| 26 |  | 95 | 30 |  | 53 ^[b] |
| 27 |  | 86 | 31 |  | 40 |
| 28 |  | 90 | | | |

Daten nicht angegeben) werden unter den Reaktionsbedingungen nicht umgesetzt.

Ein wahrscheinlicher Mechanismus, der die meisten beobachteten Ergebnisse berücksichtigt, umfaßt eine (nichtkonzertierte) [4+1]-Cycloaddition^[10] der protonierten Schiff-Base (die das Nucleophil und auch das Elektrophil beinhaltet) an das Isonitril (das als Vinylidencarbenoid agiert), gefolgt von einer prototropen Umlagerung unter Bildung des anellierten 3-Aminoimidazols (Schema 3).

Obwohl die Fähigkeit protonierter Schiff-Basen von 2-Aminopyridinen, [4+2]-Cycloadditionen mit elektronenreichen Olefinen einzugehen, bekannt ist,^[11] ist unsere Reaktion die erste [4+1]-Cycloaddition unter Beteiligung dieser Spezies.

Wir haben so durch eine „Verbrückungsstrategie“ einen hocheffizienten und praktikablen Zugang zu anellierten 3-Aminoimidazolen mit hoher Strukturdiversität entdeckt. Unter Verwendung dieser Methode wurden in unserem Labor – entweder durch Parallelsynthese oder durch Synthese von Gemischen – nahezu 30 000 Verbindungen hergestellt.^[12]

Experimentelles

Typisches Vorgehen für die Herstellung von anellierten 3-Aminoimidazolen: 3-*tert*-Butylamino-2-(2-pyridyl)-6-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin: 2-Amino-5-picolin (0.415 g, 3.84 mmol) wird in Methanol (8 mL) gelöst. Pyridin-2-carboxaldehyd (0.62 g, 5.79 mmol) und *tert*-Butylisonitril (0.50 mL, 4.42 mmol) werden bei Raumtemperatur (22 °C) zugegeben. Eine 1 M Lösung von Perchlorsäure (0.38 mL) in Methanol wird zugegeben und die Bildung des stark UV-aktiven Produkts dünnschichtchromatographisch verfolgt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 10/1; $R_f=0.45$). Nach 18 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt (50 mL) und nacheinander mit Wasser (50 mL), einer gesättigten Glutaminsäurelösung (pH = 10, 20 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (50 mL) gewaschen. Nach Filtration durch MgSO_4 wird die Reaktionsmischung (1.10 g) eingedampft und durch Zugabe von Diethylether (3 mL) und Pentan (6 mL, langsam) kristallisiert. Es werden 0.821 g blaßgelbe Kristalle (76 %) erhalten. $M_r=280.37$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$, 25 °C, HMDS): $\delta=1.03$ (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 5.30 (s, br., 1H), 6.81 (dd, 1H, $J=9$, 1.5 Hz), 6.99 (ddd, 1H, $J=7.5$, 5, 1 Hz), 7.31 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.61 (ddd, 1H, $J=8$, 7.5, 1 Hz), 7.94 (s, br., 1H), 8.05 (d, br., 1H, $J=8$ Hz), 8.43 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta=18.2$, 29.9, 56.9,

116.7, 120.5, 121.0, 121.3, 121.6, 126.9, 128.4, 134.7, 136.2, 140.7, 148.1, 155.1; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3336, 2965, 1589, 1571, 1441, 1390, 1358, 739 cm^{-1} ; MS: m/z : 280, 223, 196.

Eingegangen am 11. März 1998 [Z11576]

Stichwörter: Cycloadditionen • Heterocyclen • Kombinatorische Chemie • Mehrkomponentenreaktionen

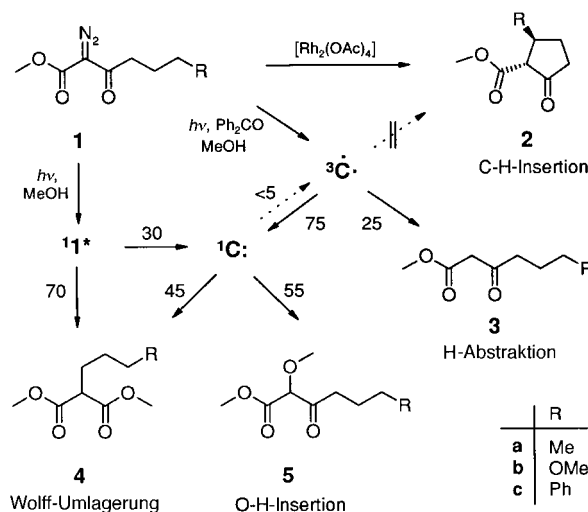
- [1] a) *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 3–145; b) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643–5678; c) F. Balkenhohl, C. von den Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337; d) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555–600; e) E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1233–1251; 1385–1401.
- [2] a) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123–131; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [3] a) I. Ugi, M. Goebel, B. Gruber, M. Heilingbrunner, C. Heib, W. Hörl, O. Kern, M. Starnecker, *Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 625–644; b) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122; c) C. Hulme, M. M. Morissette, F. A. Volz, C. J. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1113–1116.
- [4] Ausgewählte Beispiele: a) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2735–2738; b) A. S. Kiselyov, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6163–6166; c) A. Gopalsamy, P. V. Pallai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 907–910; d) S. Sarshar, D. Siev, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 835–838; e) O. Lack, L. Weber, *Chimia* **1996**, *50*, 445–447; f) P. Wipf, A. Cunningham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7819–7822.
- [5] Vor dem Hintergrund, Diversität zu erzielen, und angesichts intensiver industrieller Konkurrenz könnte dies eine große Bedeutung erlangen.
- [6] C. G. Newton, *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, *7*, 1183–1194.
- [7] Auch andere Mehrkomponentenreaktionen können von entropischer Aktivierung durch eine „Verbrückungsstrategie“ profitieren. Interessanterweise sind solche Reaktionen ebenfalls zuverlässig und liefern die Produkte in hohen Ausbeuten: a) A. Demharter, W. Horl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 185–187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 173–175; b) I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657–11664.
- [8] Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-101255“ beim Cambridge Crystallographic Data Center hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [9] Ein ähnlicher Mehrkomponentenweg zu 3-Aminoimidazo[1,2-a]pyridinen wurde kürzlich beschrieben: a) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, im Druck. Für andere Wege siehe: b) J.-L. Moutou, M. Schmitt, V. Collot, J.-J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1787–1790; c) J. C. Teulade, R. Escalé, H. Viols, J. P. Chapat, G. Grassy, A. Carpy, J. M. Léger, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 2663–2667; d) G. Saint-Ruf, B. Loukalou, C. N'Zouzi, *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1565–1570; e) N. W. Bristow, P. T. Charlton, D. A. Peak, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1954**, 616–629.
- [10] Die [4+1]-Cycloadditionen von Isonitrilen mit verschiedenen Heterodienen sind bekannt, obgleich keine der beschriebenen Methoden für Synthesen mit hohem Durchsatz von Wert ist: a) S. Marcaccini, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 141–208, zit. Lit.; b) C. Buron, L. El Kaïm, A. Uslu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8027–8030; c) J. A. Deyrup, M. M. Vestling, W. V. Hagan, H. Y. Yun, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1467–1478.
- [11] a) P. A. Grieco, A. Bahsas, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5855–5858; b) J. M. Mellor, G. Merriman, H. Rataj, G. Reid, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2615–2618, zit. Lit.
- [12] Über die Synthese der Substanzbibliotheken und ihre Reinigung wird an anderer Stelle berichtet.

Reaktivität von Triplett-Carbonylcarbenen bei intramolekularen Reaktionen

Johannes Fien und Wolfgang Kirmse*

α -Diazocarbonylverbindungen haben in der organischen Chemie zahlreiche nützliche Anwendungen gefunden.^[1] Die intramolekulare Insertion in C-H-Bindungen und die Addition an π -Systeme wird durch Übergangsmetallkatalysatoren wie $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$ vermittelt.^[2] Diese Reaktionen verlaufen über Metallcarbenoide und ermöglichen bei Verwendung chiraler Katalysatoren asymmetrische Synthesen. Die Hauptreaktion bei Photo- oder Thermolysen von α -Diazoketonen ist die Wolff-Umlagerung.^[1,3] Die 1,2-Verschiebung zu Ketenen erfolgt während oder nach der Stickstoffabspaltung im Singulett-Zustand. Der Grundzustand von Carbonylcarbenen ist ESR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge ein Triplett-Zustand.^[4] Die Reaktivität von Triplett-Carbonylcarbenen hat wenig Beachtung gefunden – mit Ausnahme der nicht stereospezifischen Addition an Alkene und der Wasserstoffabstraktion aus dem Lösungsmittel, die bei Photolysen von Diazomalonsäureestern unter Zusatz von Sensibilisatoren festgestellt wurden.^[5] Unsere Arbeiten an funktionalisierten Arylcarbenen ergaben, daß die Geometrie den Beitrag von Singulett- und Triplett-Carbenen beeinflusst.^[6] Diese Ergebnisse veranlaßten uns, die Reaktivität von Triplett-Carbonylcarbenen bei intramolekularen Reaktionen zu untersuchen.

Die Photolyse von 2-Diazo-3-oxoheptansäuremethylester **1a**^[7] in Methanol lieferte **4a** (86 %, Wolff-Umlagerung) und **5a** (14 %, O-H-Insertion).^[8] Bei Zusatz von Benzophenon als Sensibilisator wurde **3a** neben **4a** und **5a** gebildet (Schema 1). Weder die direkte Photolyse noch die Photolyse unter Zusatz von Benzophenon bewirkten eine Cyclisierung zu **2a**, obwohl **2a** aus **1a** unter Rh^{II} -Katalyse leicht zugänglich ist.^[7] Um die



Schema 1. Reaktionswege bei der Zersetzung von 2-Diazo-3-oxocarbonylsäuremethylestern in Methanol. Die Zahlenangaben sind Durchschnittswerte für **1a–c**.

[*] Prof. Dr. W. Kirmse, Dr. J. Fien
Fakultät für Chemie der Universität
Universitätsstraße 150, D-44780 Bochum
Fax: (+49) 234-7094-353
E-mail: kirmse@xenon.orch.ruhr-uni-bochum.de