

- [10] W. Schnick, H. Huppertz, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 679.
 [11] R. E. King; B. Kammer, P. Hopper, C. L. Schilling (Union Carbide Corp.), US-A 4,675,424, **1987**.
 [12] M. Jansen, J. Löffelholz, *Adv. Mater.* **1992**, 4, 746.
 [13] O. Wagner, M. Jansen, H.-P. Baldus, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1994**, 620, 366.
 [14] J. Hapke, G. Ziegler, *Adv. Mater.* **1995**, 7, 380.
 [15] M. Jansen, H.-P. Baldus, O. Wagner (Bayer AG), EP-A 502399 A2, **1992**.
 [16] N. Percheneck, H.-P. Baldus, J. Löffelholz, M. Jansen (Bayer AG), EP-A 623643, **1994**.
 [17] R. G. Gordon, D. M. Hoffman, U. Riach, *Chem. Mater.* **1990**, 2, 480.
 [18] Ein Gutachter wies uns darauf hin, daß Tris(trimethylsilylamido)silylamin bereits synthetisiert worden ist: K. A. Andrianov, M. M. Il'in, V. N. Talanov, I. I. Zhurakovskaya, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1976**, 25, 2432.
 [19] J. Desmaison, D. Giraud, M. Billy, *Rev. Chim. Miner.* **1972**, 9, 417.
 [20] U. Wannagat, P. Schmidt, M. Schulze, *Angew. Chem.* **1967**, 79, 409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 446.
 [21] U. Wannagat, M. Schulze, *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1969**, 5, 789.
 [22] a) G. M. Sheldrick, SHELXS-97, Programmpaket zur Bestimmung von Kristallstrukturen, Universität Göttingen, **1997**; b) G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Programm zur Kristallstrukturverfeinerung, Universität Göttingen, **1997**.

Hocheffiziente enantioselektive Totalsynthese des Anti-Influenza-A-Virus-aktiven Indolalkaloids Hirsutin und verwandter Verbindungen durch Dominoreaktionen**

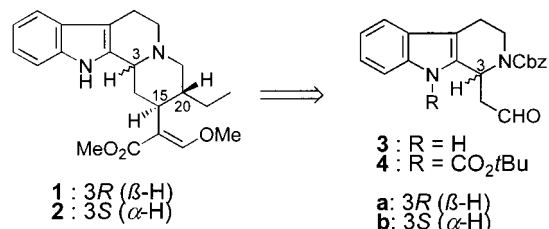
Lutz F. Tietze* und Yifa Zhou

In memoriam Ulrich Schöllkopf

Dominoreaktionen erlauben aufgrund ihrer hohen Bindungsbildungseffizienz den Aufbau komplexer Moleküle aus einfachen Substraten in wenigen Schritten.^[1] Wir haben hierzu unter anderem die Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion entwickelt, bei der durch Kondensation einer 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem Aldehyd ein hochreaktives 1-Oxa-1,3-butadien gebildet wird, das in einer nachfolgenden Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit einem Enol-ether oder einem Alken zu einem funktionalisierten Dihydropyran führt.^[2] Es handelt sich hierbei um eine Drei- oder Vierkomponentenreaktion,^[3] die auch am polymeren Träger abläuft und somit für die kombinatorische Synthese geeignet ist.^[4] Kürzlich haben wir die Herstellung des Vallesiachotamin-Alkaloids Dihydroantirhin durch eine Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion veröffentlicht.^[5] Hier beschreiben wir unter Verwendung dieser Methode die hocheffiziente enantioselektive Synthese der Corynanthe-Indolalkaloide^[6] Hirsutin^[7] **1** und Dihydrocorynanthein **2**.^[8]

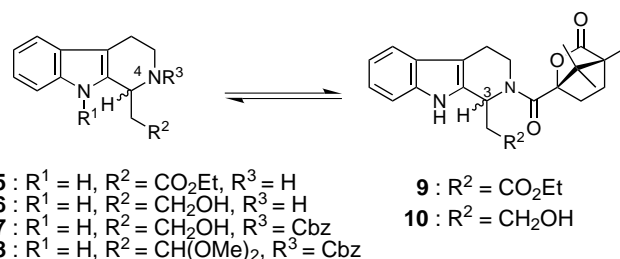
Hirsutin **1** und verwandte Verbindungen sind zur Zeit von großem Interesse, da gezeigt werden konnte, daß **1** einen starken inhibitorischen Effekt gegenüber dem Influenza-A-Virus (Subtyp H3N2) mit einem EC₅₀-Wert von 0.40–0.57 µg mL⁻¹ aufweist.^[9] Damit ist es ca. 11- bis 20mal stärker wirksam als das klinisch eingesetzte Ribavirin.^[10]

Für die Synthese von **1** und **2** in einer Dominoreaktion wurden die enantiomerenreinen Tetrahydro-β-carbolincarbaldehyde **3a** und **4a** sowie **3b** und **4b** benötigt (Schema 1). Versuche zur diastereoselektiven Alkylierung eines chiralen



Schema 1. Retrosynthese von Hirsutin **1** und Dihydrocorynanthein **2**. Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Formamidin-Derivates des Tetrahydro-β-carbolins an C-1 mit einem Silylether des Bromethanols in Anlehnung an Arbeiten von Meyers et al.^[11] gaben **4** nur mit 50% ee.^[12] Es wurde daher die Enantiomerentrennung des leicht durch Kondensation von Tryptaminhydrochlorid und Oxobernsteinsäurediethylester zugänglichen *rac*-**5** untersucht.^[13] Durch Kristallisation der durch Umsetzung mit chiralen Säuren (z.B. Dibenzoyleweinsäure) erhaltenen diastereomeren Salze konnte **5** jedoch nur mit maximal 60% ee gewonnen werden. Auch Versuche zur Kristallisation und chromatographischen Trennung der diastereomeren Amide von *rac*-**5** und (–)-Menthylchlorformiat sowie (+)-Campher-10-sulfonylchlorid waren nicht erfolgreich. Dagegen konnten die diastereomeren Amide **9** von *rac*-**5** und (–)-Camphansäure, wenn auch schwierig, chromatographisch getrennt werden (Δ*R*_f = 0.05) (Schema 2).^[14] Völlig unproblematisch war schließlich die



Schema 2. Synthese von enantiomerenreinem (3*R*)-**6** und (3*S*)-**6**. a: 3*R* (β-H), b: 3*S* (α-H).

Trennung der aus **9** durch Reduktion mit LiAlH₄ erhaltenen diastereomeren Alkohole **10a** und **10b** (Δ*R*_f ≈ 0.2).^[15] Das Verfahren läßt sich auch im großen Maßstab durchführen und ermöglicht einen sehr einfachen Zugang zu den reinen Enantiomeren von **3** und **4**.

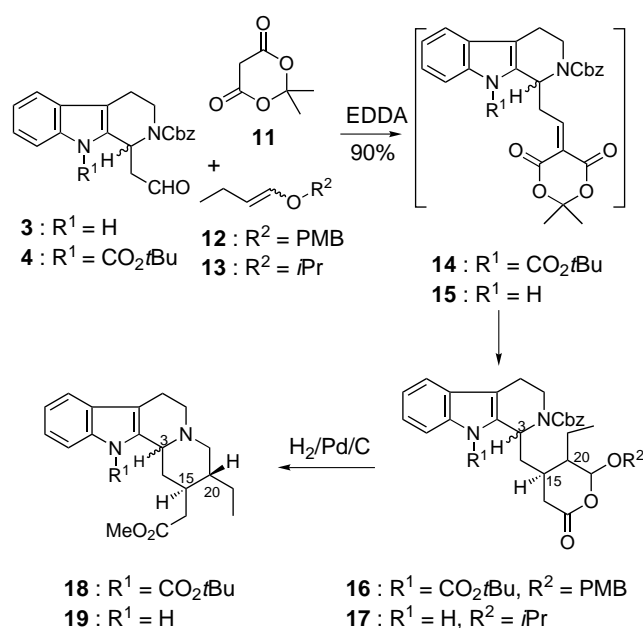
Die Solvolysen von **10a** und **10b** mit Methanol führte nach Schützen von N-4 mit Benzyloxycarbonylchlorid und Dess-

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. Y. Zhou
 Institut für Organische Chemie der Universität
 Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
 Fax: (+49) 551-39-9476
 E-mail: ltietze@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 416) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Y.Z. dankt dem DAAD für ein Promotionsstipendium.

Martin-Oxidation^[16] via **6** und **7** zu den Aldehyden **3a** bzw. **3b** in 60 % Ausbeute. Zusätzlich wurden die Aldehyde **4a** und **4b** mit einer *tert*-Butoxycarbonylgruppe am Indol-Stickstoffatom durch Überführung von **3a** bzw. **3b** in die Acetale **8a** bzw. **8b**, nachfolgende Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat und Spaltung des Acetals in einer Gesamtausbeute von 55 % hergestellt.

Die Kondensation von **4a** mit Meldrumsäure **11** und 4-Methoxybenzylbutenylether **12** (*E*:*Z* ≈ 1:1) führte mit einer asymmetrischen 1,3-Induktion von >20:1 in einer Ausbeute von 84 % zum Cycloaddukt **16a**, das ohne weitere Reinigung direkt solvolysiert (K_2CO_3 /Methanol) und nachfolgend hydriert (10% Pd/C, 1 bar H_2) wurde (Schema 3). Hierbei erhielt man in 67 % Ausbeute als einziges Produkt den Tetracyclus **18a**, der an allen stereogenen Zentren die gewünschte absolute Konfiguration von Hirsutin **1** aufweist.^[17]

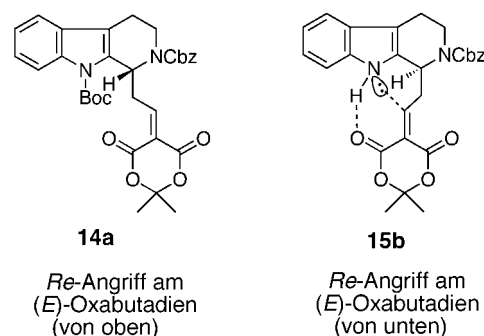


Schema 3. Synthese von **18** und **19** durch Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Solvolyse-Hydrierungs-Sequenz mit **3/4**, **11** und **12/13**. **a**: 3*R* (β -H), **b**: 3*S* (α -H); PMB = *p*-Methoxybenzyl; EDDA = Ethylendiammoniumdiacetat.

Die Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion von **3b** mit Meldrumsäure **11** und dem (*Z*)-Enolether **13** lieferte wiederum in sehr guten Ausbeuten, allerdings mit einer etwas geringeren asymmetrischen 1,3-Induktion die diastereomeren Cycloaddukte **17b** und *ent*-**17a** im Verhältnis 4.8:1 (Schema 3). Die Umsetzung des Produktgemisches mit Methanol/ K_2CO_3 und die nachfolgende Hydrierung gaben jedoch das gewünschte Produkt **19b** nur in schlechten Ausbeuten. Das Gemisch der Cycloaddukte wurde daher erst in die *tert*-Butoxycarbonyl-Derivate **16b** und *ent*-**16a** überführt, anschließend mit Methanol/ K_2CO_3 umgesetzt und nachfolgend hydriert. Die chromatographische Reinigung führte zu den enantiomerenreinen Diastereomeren **18b** und *ent*-**18a** in 62 bzw. 16 % Ausbeute.

Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonylgruppe in **18a** und **18b** sowie Kondensation mit Ameisensäuremethylester und Umsetzung mit Diazomethan nach bekannten Verfahren lieferten die gewünschten enantiomerenreinen Indolalkaloide Hirsutin **1** und Dihydrocorynanthein **2**.

Die beschriebene Synthesesequenz beinhaltet als erstes eine Knoevenagel-Kondensation von **3** und **4** mit Meldrumsäure **11** unter Bildung der 1,3-Oxabutadiene **14** und **15**, die mit den Enolethern **12** bzw. **13** eine facial differenzierende Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingehen. Hierbei entsteht bei Reaktion von **4a** mit der *tert*-Butoxycarbonylgruppe am Indol-Stickstoffatom nahezu ausschließlich das Diastereomer **16a** mit der (15*R*)-Konfiguration, während aus **3a** mit einer Indol-NH-Gruppe bevorzugt das (15*S*)-Produkt **17a** gebildet wird (**3b** gibt das (15*R*)-Produkt **17b**). Wir gehen hierbei davon aus, daß die 1-Oxa-1,3-butadiengruppe in **14** und **15** eine unterschiedliche Konformation im Übergangszustand einnimmt, so daß bei **14a** ein *Re*-Angriff unter Bildung der (15*R*)-Konfiguration und bei **15a** ein *Si*-Angriff unter Bildung der (15*S*)-Konfiguration stattfindet (**15b**: *Re*-Angriff zu (15*R*); Schema 4). Bei der Solvolyse mit Methanol wird das



Schema 4. Postulierte Konformation der 1-Oxa-1,3-butadiene **14a** und **15b** im Übergangszustand. Boc = *t*BuOCO.

Lacton unter gleichzeitiger Freisetzung einer Aldehydgruppe in einen Methylester umgewandelt. Durch die nachfolgende Umsetzung unter hydrierenden Bedingungen wird die Cbz-Gruppe abgespalten, und das entstehende sekundäre Amin bildet mit dem Aldehyd ein Enamin, das schließlich unter stereoelektronischer Kontrolle selektiv zu den gewünschten Produkten **18a** bzw. **19b** hydriert wird.

Das biologisch interessante Alkaloid Hirsutin **1** kann mit hoher Selektivität und Effizienz aus den einfachen Vorstufen **4a**, **11** und **12** in einer Sequenz aus Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion, Solvolyse der gebildeten Lactone mit Methanol/ K_2CO_3 und nachfolgende Hydrierung erhalten werden. Analog läßt sich Dihydrocorynanthein **2** aus **3b**, **11** und **13** aufbauen. Zur Zeit wird das Konzept auf die Synthese von Analoga unter Verwendung anderer Enolether ausgeweitet.

Eingegangen am 25. Januar 1999 [Z12960]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2045–2047

Stichwörter: Alkaloide • Asymmetrische Synthesen • Dominoreaktionen • Enantiomerentrennung

- [1] Übersichten: a) L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, 45, 1181–1187; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; c) A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13 103–13 159; d) L. F. Tietze, *Chem. Ind.* **1995**, 453–457; e) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–163.
- [2] Übersichten: a) L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, 2, 19–62; b) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1–120.
- [3] L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, O. Burkhard, *Synthesis* **1994**, 1185–1194.
- [4] Übersicht: a) L. F. Tietze, M. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 363–371; b) L. F. Tietze, T. Hippe, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 1043–1046; siehe auch: c) L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1303–1306; d) L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 682–683; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 651–652.
- [5] L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1997**, 881–866.
- [6] Übersichten: a) *Monoterpenoide Indole Alkaloids* (Hrsg.: J. E. Saxton), Wiley, Chichester, **1994**; b) E. Winterfeldt, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products (Zechmeister)*, Springer, Wien, **1974**, 31, 469–520; c) G. Laus, D. Brossner, K. Dagmar, L. Keplinger, *Phytochemistry* **1997**, 45, 855–860; d) M. Hichour, Y. Blache, O. Chavignon, J. Teulade, J. Chapat, *Heterocycl. Commun.* **1984**, 71–76.
- [7] Synthesen von Hirsutin: a) M. Lounasmaa, J. Miettinen, P. Hanhinen, R. Jokela, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1455–1458; b) E. Wenkert, Yashwant D. Vankar, J. S. Yadav, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7971–7972; c) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron* **1973**, 29, 2015–2021; d) N. Aimi, E. Yamanaka, J. Endo, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 11, 1081–1084.
- [8] Synthesen von Dihydrocorynanthein: a) E. E. van Tamelen, J. B. Hester, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7342–7348; b) R. L. Autrey, P. W. Scullard, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4917–4923; c) J. A. Weisbach, J. L. Kirkpatrick, K. R. Williams, E. L. Anderson, N. C. Yim, B. Douglas, S. Kline, F. Laboratories, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 39, 3457–3463; d) E. E. van Tamelen, J. B. Hester, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3085.
- [9] a) H. Takayama, Y. Iimura, M. Kitajima, N. Aimi, K. Konno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3145–3148; siehe auch: b) Y. Mimaki, N. Toshimizu, K. Yamada, Y. Sashida, *Yakugaku-Zasshi* **1997**, 117, 1011–1021.
- [10] P. J. Houghton, I. M. Said, *Phytochemistry* **1986**, 25, 2910–2912.
- [11] a) A. I. Meyers, T. K. Highsmith, P. T. Buonora, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2960–2964; b) A. I. Meyers, D. B. Miller, F. H. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4778–4787.
- [12] L. F. Tietze, J. Wichmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [13] B. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2251–2255.
- [14] 9: Reaktion von *rac*-5 (14.5 g, 56.0 mmol) in 200 mL CH₂Cl₂ und 13.5 mL Pyridin mit (–)-Camphansäurechlorid (12.1 g, 56.0 mmol) in 20 mL CH₂Cl₂ bei 0 °C; Zugabezeit 10 min, Reaktionszeit 8 h; Ausbeute 21.3 g (87 %). Trennung: Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether (1/4); 9a: *R*_f = 0.20; 9b: *R*_f = 0.25.
- [15] Trennung: Kieselgel, Essigsäureethylester/Petrolether (1/2). 10a: *R*_f = 0.19; Schmp. 228 °C (Essigsäureethylester); [α]_D²⁰ = –58.0 (*c* = 1.0 in Chloroform). 10b: *R*_f = 0.40; Schmp. 227 °C (Essigsäureethylester); [α]_D²⁰ = +80.5 (*c* = 1.0 in Chloroform).
- [16] a) S. S. Chaudhari, K. G. Akymanchi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3209–3212; b) R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2899.
- [17] 18a: 0.40 g (0.89 mmol) Aldehyd 4a, 0.15 g (1.1 mmol) Meldrumsäure 11, 0.51 g (2.7 mmol) Enolether 12 und einige Kristalle Ethylendiammoniumdiacetat (EDDA) in 1.0 mL Benzol wurden im Ultraschallbad bei 50–60 °C in 12 h umgesetzt. Säulenfiltration an 20 g Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (1/2) lieferte 0.55 g (84 %) des Cycloadduktes als gelben Schaum. 0.19 g (0.28 mmol) des Produktes wurde in 5 mL Methanol gelöst und mit 20 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat und 90 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei RT (DC-Kontrolle) gerührt und anschließend 4 h (1 bar) hydriert. Nach der Säulenfiltration an Kieselgel mit Essigsäureethylester wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Essigsäureethylester (3/1) gereinigt; man erhielt 80 mg (67 %) 18a als gelbes Öl. *R*_f = 0.29; [α]_D²⁰ = +93.0 (*c* = 0.3

in Dichlormethan); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS): δ = 7.92 (dd, ³*J* = 8.0, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.39 (dd, ³*J* = 8.0, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1 H, 9-H), 7.24, 7.20 (2 × ddd, ³*J* = ³*J*₂ = 8.0, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2 H, 10-H, 11-H), 4.03 (br. s, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.00–2.52 (m, 8 H, 5-H₂, 6-H₂, 21-H₂, 16-H₂), 2.10 (m, 1 H, 15-H), 1.95 (ddd, ³*J*₁ = 13.0, ³*J*₂ = 3.5, ³*J*₃ = 3.0 Hz, 1 H, 14-H_{eq}), 1.88 (ddd, ³*J*₁ = 13.0, ³*J*₂ = 9.0, ³*J*₃ = 5.0 Hz, 1 H, 14-H_{ax}), 1.66 (s, 9 H, *t*Bu-H), 1.58–1.49 (m, 3 H, CH₂CH₃, 20-H), 0.91 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H, CH₃).

Herstellung quantenbegrenzter organischer Strukturen durch Molekülschicht-Epitaxie**

Vladimir Burtman, Alexander Zelichenok und Shlomo Yitzchaik*

Organische Multischichtstrukturen haben bemerkenswerte Aufmerksamkeit erlangt, weil sie ein potentieller Ersatz für übliche elementare Komponenten in elektronischen und elektrooptischen Bauteilen und außerdem ausgezeichnete Studienobjekte für Experimente zu grundlegenden quantenmechanischen Modellen und festkörperphysikalischen Prinzipien sind.^[1] Es wurde über neuartige Schichtstrukturen aus organischen, Licht-emittierenden Bauteilen (organic light emitting devices, OLEDs) berichtet, die Drei-Farben-Emission zeigen.^[2] Das Studium organischer Feldeffekt-Transistoren (OFETs), die aus konjugierten heterocyclischen Verbindungen hergestellt wurden, hat gezeigt, daß in molekularen elektronischen Bauteilen eine Elektronenbeweglichkeit bis zu 1.3 cm² V^{–1} s^{–1} erreichbar ist.^[3] Kürzlich wurde über erste integrierte optoelektronische Bauteile mit OLEDs und OFETs berichtet.^[4]

Multischichtstrukturen wie selbstorganisierte Monoschichten,^[5] elektrostatische Polymeranordnungen^[6] und Langmuir-Blodgett-Filme^[7] können mit Methoden, die von Lösungen ausgehen, erhalten werden, während Ultrahochvakuum-(UHV)-Deponierung,^[8] organische Molekularstrahlepitaxie (OMBE)^[9] und Molekülschicht-Deponierung^[10] für den Aufbau organischer Heterostrukturen aus der Gasphase verwendet wurden. Es gibt jedoch bislang kein Verfahren, um durch Abscheidung aus der Gasphase direkt zu organischen Übergittern zu gelangen, das epitaktisches Wachstum unter Bildung kovalenter Bindungen ermöglicht. Die anorganische Atomschicht-Epitaxie (atomic layer epitaxy, ALE)^[11] ist die Haupt-Gasphasenmethode, die zum Schicht-für-Schicht-Aufbau kovalent gebundener, epitaktischer Multischichten genutzt werden kann.

[*] Dr. S. Yitzchaik, Dr. V. Burtman, Dr. A. Zelichenok
Department of Inorganic and Analytical Chemistry
The Hebrew University of Jerusalem
Jerusalem 91904 (Israel)
Fax: (+972) 2-6585319
E-mail: sy@cc.huji.ac.il

[**] Diese Arbeit wurde von der Israel Science Foundation (ISF; Fördernummer 651/95-2), der US–Israel Binational Science Foundation (BSF; Fördernummer 95-0085) und der Israel Academy of Science and Humanitarians unterstützt. V.B. dankt der Berg Foundation für ein Postdoktorandenstipendium.