

- [1] R. Frank, *Tetrahedron* **1992**, 48, 9217.
 [2] a) P. Bork, M. Sudol, *Trends Biochem. Sci.* **1994**, 19, 531–533; b) M. Sudol, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1996**, 65, 113–132; c) O. Staub, S. Dho, P. Henry, J. Correa, T. Ishikawa, J. McGlade, D. Rotin, *EMBO J.* **1996**, 15, 2371–2380; d) A. Tommasi di Vignano, G. Di Zenzo, M. Sudol, G. Cesareni, L. Dente, *FEBS Lett.* **2000**, 471, 229–234; e) S. Y. Guenette, J. Chen, A. Ferland, C. Haass, A. Capell, R. E. Tanzi, *J. Neurochem.* **1999**, 73, 985–993; f) M. Waragai, C. H. Lammers, S. Takeuchi, I. Imafuku, Y. Udagawa, I. Kanazawa, M. Kawabata, M. M. Mouradian, H. Okazawa, *Hum. Mol. Genet.* **1999**, 8, 977–987; g) A. K. Bednarek, K. J. Laflin, R. L. Daniel, Q. Liao, K. A. Hawkins, C. M. Aldaz, *Cancer Res.* **2000**, 60, 2140–2145.
 [3] M. Sudol, H. I. Chen, C. Bougeret, A. Einbond, P. Bork, *FEBS Lett.* **1995**, 369, 67–71.
 [4] M. J. Macias, M. Hyvonen, E. Baraldi, J. Schultz, M. Sudol, M. Saraste, H. Oschkinat, *Nature* **1996**, 382, 646–649.
 [5] H. I. Chen, A. Einbond, S. J. Kwak, H. Linn, E. Koepf, S. Peterson, J. W. Kelly, M. Sudol, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 17070–17077.
 [6] E. K. Koepf, H. M. Petrassi, G. Ratnaswamy, M. E. Huff, M. Sudol, J. W. Kelly, *Biochemistry* **1999**, 38, 14338–14351.
 [7] M. T. Bedford, D. C. Chan, P. Leder, *EMBO J.* **1997**, 16, 2376–2383.
 [8] a) R. Ranganathan, K. P. Lu, T. Hunter, J. P. Noel, *Cell* **1997**, 89, 875–886; b) M. J. Macias, V. Gervais, C. Civera, H. Oschkinat, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 375–379; c) X. Huang, F. Poy, R. Zhang, A. Joachimiak, M. Sudol, M. J. Eck, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 634–638; d) M. A. Verdecia, M. E. Bowman, K. P. Lu, T. Hunter, J. P. Noel, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 639–643; e) T. Kortemme, M. Ramirez-Alvarado, L. Serrano, *Science* **1998**, 281, 253–6; f) G. T. Ibragimova, R. C. Wade, *Biophys. J.* **1999**, 77, 2191–2198; g) J. C. Crane, E. K. Koepf, J. W. Kelly, M. Gruebele, *J. Mol. Biol.* **2000**, 298, 283–292.
 [9] E. K. Koepf, H. M. Petrassi, M. Sudol, J. W. Kelly, *Protein Sci.* **1999**, 8, 841–853.
 [10] a) L. Schild, Y. Lu, I. Gautschi, E. Schneeberger, R. P. Lifton, B. C. Rossier, *EMBO J.* **1996**, 15, 2381–2387; b) P. W. Faber, G. T. Barnes, J. Srinidhi, J. Chen, J. F. Gusella, M. E. MacDonald, *Hum. Mol. Genet.* **1998**, 7, 1463–1474; c) S. Rentschler, H. Linn, K. Deininger, M. T. Bedford, X. Espanel, M. Sudol, *Biol. Chem.* **1999**, 380, 431–442; d) T. Russo, R. Faraonio, G. Minopoli, P. De Candia, S. De Renzis, N. Zambrano, *FEBS Lett.* **1998**, 434, 1–7.
 [11] a) K. S. Ermekova, N. Zambrano, H. Linn, G. Minopoli, F. Gertler, T. Russo, M. Sudol, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 32869–32877; b) A. Komuro, M. Saeki, S. Kato, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 36513–36519; c) M. T. Bedford, D. Sarbassova, J. Xu, P. Leder, M. B. Yaffe, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 10359–10369; d) M. T. Bedford, A. Frankel, M. B. Yaffe, S. Clarke, P. Leder, S. Richard, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 16030–16036; e) A. Chang, S. Cheang, X. Espanel, M. Sudol, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 20562–20571.
 [12] a) H. I. Chen, M. Sudol, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, 92, 7819–7823; b) H. Linn, K. S. Ermekova, S. Rentschler, A. B. Sparks, B. K. Kay, M. Sudol, *Biol. Chem.* **1997**, 378, 531–537.
 [13] „Interaction of proline-rich Peptides and the Wild-type and L30 K Mutant WW Domains of hYAP65 Studied in Solution by NMR Spectroscopy“: J. R. Pires, F. Taha-nejad, T. Ast, R. Kuehne, M. J. Macias, H. Oschkinat, *13th Eur. Symp. Qualitative Structure–Activity Relationships* (Düsseldorf), **2000**, im Druck.
 [14] X. Espanel, M. Sudol, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 17284–17289.
 [15] P. Bork, <http://www.bork.embl-heidelberg.de/Modules/ww-gif.html>.
 [16] a) W. J. Tegge, R. Frank, *Methods Mol. Biol.* **1998**, 87, 99–106; b) U. Reineke, A. Kramer, J. Schneider-Mergener, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **1999**, 243, 23–36; c) U. Reineke, J. Schneider-Mergener, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, 12, 59–64.
 [17] H. Wenschuh, R. Volkmer-Engert, M. Schmidt, M. Schulz, J. Schneider-Mergener, U. Reineke, *Biopolymers* **1999**, 55, 188–206.
 [18] A. Kramer, J. Schneider-Mergener, *Methods Mol. Biol.* **1998**, 87, 25–39.
 [19] P. E. Dawson, S. B. Kent, *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, 69, 923–960.
 [20] A. Kramer, U. Reineke, L. Dong, B. Hoffmann, U. Hoffmuller, D. Winkler, R. Volkmer-Engert, J. Schneider-Mergener, *J. Pept. Res.* **1999**, 54, 319–327.

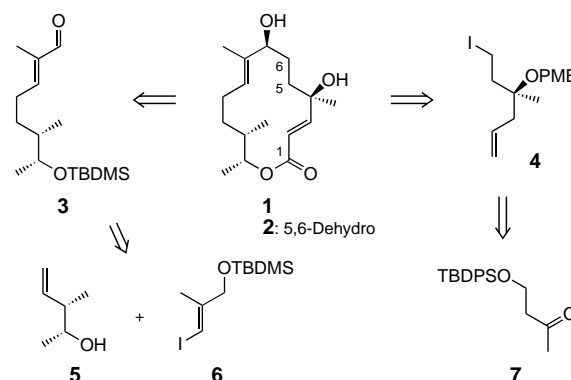
Totalsynthese des Makrolid-Antibiotikums 5,6-Dihydrocineromycin B**

Lutz F. Tietze* und Ludwig Völkel

Professor Burchard Franck zum 75. Geburtstag gewidmet

5,6-Dihydrocineromycin B **1** gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika mit einer 14-gliedrigen Lacton-Funktionalität und wurde kürzlich von Zeeck et al. zusammen mit Cineromycin B **2** und weiteren Metaboliten aus *Streptomyces* sp. Gö 40/10 isoliert.^[1] Der Gruppe der Cineromycine und Albocycline – 18 Verbindungen sind zurzeit bekannt – kommt aufgrund ihrer antibiotischen Wirkung insbesondere gegen Staphylokokken erhebliche Bedeutung zu. Bisher gibt es nur eine Arbeit, die sich mit der Synthese dieser Verbindungsklasse beschäftigt.^[2] Hier beschreiben wir die erste Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B **1** sowie des 7-*epi*-Diastereomers **17** und der entsprechenden 2,3,5,6-Tetrahydro-Verbindung **14**.

Die Retrosynthese von **1** führt zu den chiralen Bausteinen **3** und **4** (Schema 1). **3** kann aus dem bekannten Homoallylkohol **5**^[3] und dem Vinyljodid **6**^[4] aufgebaut werden; der tertiäre Homoallylether **4** ist über eine seitenselektive Alkylierung^[5] des Ketons **7** zugänglich.

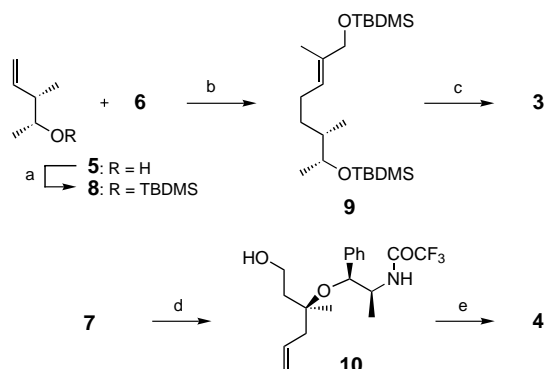


Schema 1. Retrosynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B **1**. TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl, PMB = 4-Methoxybenzyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Der Alkohol **5** wurde für die Kreuzkupplung mit **6** in die silylgeschützte Verbindung **8** und anschließend intermediär durch Umsetzung mit 9-BBN in das entsprechende Boran überführt (Schema 2).^[6] Bei dessen nachfolgender Reaktion mit **6** führte eine kleine Variation der für derartige Kupplungen üblichen Reaktionsbedingungen zu einer beträchtlichen Steigerung der Ausbeute und Reaktionsbeschleunigung: Die

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

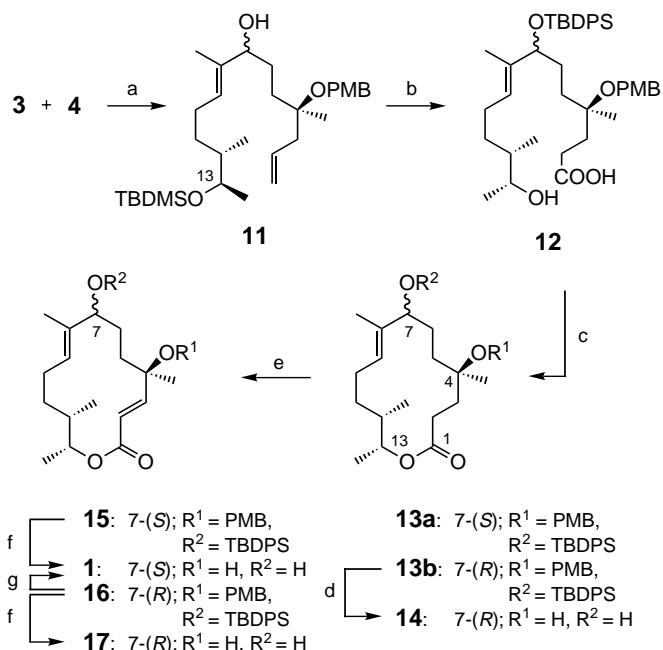
[**] Diese Arbeit wurde von der DFG (SFB 416) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Zeeck für die Bereitstellung der Daten der Titelverbindung sowie der BASF, der Degussa-Hüls und der Wacker-Chemie für Chemikalien-spenden.



Schema 2. a) TBDMSCl, Imidazol, DMF, DMAP, RT, 100 %; b) **8**, 9-BBN, THF, 0 °C → RT, dann **6**, DMF, 2.8 Äquiv. H₂O, K₃PO₄, 5 Mol-% [PdCl₂(dppf)], RT, 85 %; c) 1. 40-proz. HF(aq)/Pyridin 1:10, RT, 89 %; 2. MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 96 %; d) 1. 2 Äquiv. **7**, 2 Äquiv. Allyltrimethylsilan, 1 Äquiv. Trimethylsilylether des *N*-Trifluoracetamidonorpseudoephedrin, 0.2 Äquiv. TfOH, CH₂Cl₂, –78 °C, 17 h; 2. Rohprodukt, 40-proz. HF(aq), CH₃CN, RT, Kristallisation aus Pentan/*t*BuOMe, 73 %, *ds* > 99:1; e) 1. Li, NH₃/THF, –78 °C, dann NH₄Cl, 90 %; 2. TBDPSCl, DMAP, Imidazol, DMF, RT, 99 %; 3. PMBO(NH)CCl₃, kat. TfOH, Et₂O, 0 °C; 4. Rohprodukt, TBAF·3H₂O, THF, 50 °C, 66 %; 5. I₂, Imidazol, PPh₃, CH₂Cl₂, RT, 90 %. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, Tf = Trifluormethansulfonyl, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Umsetzung in Gegenwart katalytischer Mengen an [PdCl₂(dppf)] (dppf = Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen) und mit K₃PO₄ als Base in DMF als Lösungsmittel bei 50 °C für 6–24 h unter wasserfreien Bedingungen lieferte **9** mit einer mäßigen Ausbeute von 18–37 %; ein Zusatz geringer Mengen an Wasser zur Reaktionsmischung führte dagegen bereits bei 25 °C nach 5 h zu 85 % Ausbeute. Die selektive Spaltung der primären Silylether-Einheit in **9** mit HF(aq)/Pyridin und anschließende Oxidation mit Braunstein lieferten **3** in 85 % Ausbeute. Zum Aufbau des Bausteins **4** wurde das Keton **7** gemäß der von uns beschriebenen Methode^[5] und nach anschließender Abspaltung der Silylgruppe zum diastereomerenreinen Homoallylether **10** umgesetzt, der nach Entfernen des Auxiliars, Einführung einer 4-Methoxybenzylgruppe an der tertiären Hydroxygruppe und Überführung der primären Hydroxygruppe in einen Iodsubstituenten das erwünschte Produkt mit einem *ee*-Wert von > 99 % ergab.

Wir haben diese Synthesesequenz auch mit einer *tert*-Butyldimethylsilylgruppe an der tertiären Hydroxygruppe durchgeführt; leider erfolgte bei der Entschützung des 2,3,5,6-Tetrahydro-Derivates von Cineromycin B **2** am Ende der Synthese eine vollständige Umlactonisierung des 14-gliedrigen Lactons zum γ -Lacton, sodass wir eine andere Schutzgruppe wählen mussten. Zur 1,2-Addition an den α,β -ungesättigten Aldehyd **3** wurde das Iodid **4** mit *sec*-Butyllithium bei –78 °C 10 min umgesetzt (Schema 3). (Bei längeren Reaktionszeiten oder Verwendung von *tert*-Butyllithium kommt es verstärkt zu einer Deprotonierung der 4-Methoxybenzylgruppe an C-4 und nachfolgender Wittig-Umlagerung.^[7]) Die Addition an **3** ergab den Allylalkohol **11** als 1:1-Gemisch; Versuche, die Reaktion nach der Methode von Knochel et al.^[8] selektiv durchzuführen, scheiterten an der Bildung der entsprechenden Organozinkverbindung. Schützen der allylischen Hydroxygruppe in **11**, Umwandlung der



Schema 3. a) **4**, 1.8 Äquiv. *s*BuLi, Et₂O, –78 °C, 10 min, dann **3**, Et₂O, 10 min, dann MeOH, 68 %; b) 1. TBDPSCl, Imidazol, DMAP, DMF, 50 °C, 90 %; 2. 9-BBN, THF, 50 °C, dann H₂O₂, NaOH, 78 %; 3. IBX, THF/DMF 1:1, RT; 4. NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*BuOH, 2-Methyl-2-buten, H₂O, RT, dann Rohprodukt, 40-proz. HF(aq)/Pyridin 1:1, EtCN, RT, 67 %; c) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, *i*Pr₃NET, THF, 0 °C, dann Toluol, DMAP, RT, 86 %; d) 1. HF·Pyridin/Pyridin 1:3, 60 °C, 73 %; 2. DDQ, CH₂Cl₂/H₂O 30:1, 0 °C, 5 min, ca. 60 %; e) LHMDs, TMSCl, THF, –78 °C, dann CH₃CN, MS 3 Å, Pd(OAc)₂, RT, **15**: 38 %, **16**: 59 %; f) 1. wie (d), Schritt 2, 15 min; 2. wie (d), Schritt 1, zwei Stufen, **1**: 49 %, **17**: 50 %; g) 1. wie (d), Schritt 1, 72 %; 2. wie (b), Schritt 3, 90 %; 3. (S)-BINAL-H, siehe Lit. [11], 72 %; 4. wie (d), Schritt 2, 15 min, 51 %. LHMDs = Lithiumhexamethylsilazid, TMS = Trimethylsilyl.

Doppelbindung und selektive Abspaltung der Schutzgruppe der sekundären Hydroxygruppe an C-13 lieferten die acyclische Carbonsäure **12**, aus der durch Yamaguchi-Lactonisierung^[9] unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid das Lacton **13** erhalten wurde. Die gebildeten diastereomeren Makrocyclen **13a** und **13b** lassen sich durch einfache Säulenchromatographie an Kieselgel trennen. Die Zuordnung der Diastereomere gelang durch den Vergleich der Daten des aus **13a** hergestellten **1** mit den Literaturdaten.^[1a]

Die Einführung der 2,3-Doppelbindung in **13a** und **13b** erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von Saegusa et al.^[10] durch Überführung in die Silylenolether und anschließende Oxidation mit Pd(OAc)₂. Das 7-*epi*-Derivat **15** wurde dabei mit 59 % und das Diastereomer **16** unter identischen Reaktionsbedingungen mit 38 % Ausbeute erhalten. Verantwortlich für das letztere Ergebnis war die verstärkt als Konkurrenzreaktion auftretende Bildung des α -silylierten Makrolactons, wobei dessen Bildung bemerkenswerterweise stereochemisch einheitlich verläuft. Die abschließende Umwandlung von **15** in den Naturstoff **1** erfolgte durch Abspaltung der beiden Schutzgruppen mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon) und dem HF·Pyridin-Komplex in Pyridin bei 60 °C mit 46 % Ausbeute; in vergleichbarer Weise wurde das 7-*epi*-Derivat **17** aus **16** erhalten. Ferner gelang die Synthese des 2,3,5,6-Tetrahydro-Derivates **14** aus

13b, wobei diese Verbindung aufgrund der Neigung zur Umlactonisierung zum γ -Lacton bei Raumtemperatur nur kurze Zeit stabil ist. Die synthetische Verbindung **1** ist in jeder Hinsicht mit dem Naturstoff identisch.^[1a]

Eine Verbesserung der Selektivität bei der Bildung von **1** gelingt durch Abspaltung der Silylschutzgruppe in **16** und Oxidation mit IBX (*o*-Iodoxybenzoesäure; 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid).^[11] Das erhaltene Enon kann durch Reaktion mit (*S*)-BINAL-H^[12] in einer 6:1-Selektivität zum entsprechenden (*S*)-konfigurierten Allylalkohol reduziert und durch oxidative Entschützung in **1** überführt werden.

Das vorgestellte Konzept zur ersten Totalsynthese von 5,6-Dihydrocineromycin B **1** bietet einen flexiblen und konvergenten Zugang zu den Cineromycinen. Als Schlüsselschritt dient hierbei die von uns entwickelte selektive Synthese von enantiomerenreinen tertiären Alkoholen durch Allylierung von Ketonen.

Eingegangen am 28. September 2000 [Z15865]

- [1] a) H. J. Schiewe, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1999**, 52, 635–642; b) A. Taddei, A. Zeeck, *J. Antibiot.* **1997**, 50, 526–528; c) N. Miyairi, M. Takashima, K. Shimizu, H. Sakai, *J. Antibiot.* **1966**, 19, 56–62.
- [2] D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1987**, 43, 4395–4406.
- [3] a) H. C. Brown, K. S. Bath, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 293–294; b) H. C. Brown, K. S. Bath, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5919–5923.
- [4] C. L. Rand, D. E. Van Horn, M. W. Moore, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4096–4097.
- [5] a) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Chem. Eur. J.* **1999**, 4, 2885–2889; b) L. F. Tietze, C. Wegner, C. Wulff, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1639–1644.
- [6] N. Miyaura, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 314–321.
- [7] U. Azzena, L. Pilo, A. Sechi, *Tetrahedron* **1998**, 54, 12389–12398.
- [8] C. Lutz, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7859–7898.
- [9] a) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1989–1993; b) K. C. Nicolaou, F. Nincovic, D. Sarabia, F. Vourloumis, Y. He, H. Vollberg, M. R. V. Finlay, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7974–7991.
- [10] a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011–1013; b) K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167–4176.
- [11] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7272–7276.
- [12] a) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709–6716; b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717–6725.

Ein neues Konzept der kombinatorischen Chemie in Lösung mit den Vorteilen der Festphasensynthese: Bildung von N-Betainen durch Mehrkomponenten-Domino-Reaktionen**

Lutz F. Tietze,* Holger Evers und Enno Töpken

Professor Ivar Ugi zum 70. Geburtstag gewidmet

Die kombinatorische Chemie ist eine wichtige Methode sowohl für die Suche als auch die Optimierung von Leitstrukturen pharmakologisch wirksamer Verbindungen^[1] und findet darüber hinaus Anwendung in der supramolekularen Chemie,^[2] in der Katalysatorentwicklung^[3] und in den Materialwissenschaften.^[4] Hierbei hat die kombinatorische Festphasensynthese^[5] den Vorteil der einfachen Automatisierung, da Reagentien im Überschuss eingesetzt und Verunreinigungen und Nebenprodukte durch einfache Filtration und Waschvorgänge abgetrennt werden können. Allerdings sind in Lösung etablierte Synthesen oftmals nur schwer auf die Festphase übertragbar; nachteilig ist auch, dass sich die Synthese um zwei Stufen verlängert. Außerdem kann der Reaktionsverlauf an der festen Phase nicht oder nur schwer mit den üblichen Methoden verfolgt werden. Parallel zur Festphasensynthese wurden deshalb neue kombinatorische Ansätze zur Synthese in Lösung, zu Reaktionen an löslichen Harzen^[6] und in perfluorierter Phase^[7] sowie zur Abtrennung der Nebenprodukte durch Anbindung an Polymere^[8] entwickelt.

Hier beschreiben wir ein neues einfaches Konzept der kombinatorischen Chemie, das Vorteile der Umsetzung in Lösung mit denen der Festphasensynthese verknüpft. Hierbei können die Reagentien im Überschuss eingesetzt und die Produkte durch einfaches Ausfällen in Reinheiten bis zu 99 % erhalten werden. Das Verfahren beinhaltet eine Mehrkomponenten-Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[9] einer 1,3-Dicarbonylverbindung mit einem Aminoaldehyd und einem Enoether sowie eine nachfolgende reduktive Aminierung unter Bildung eines Betains, das aus der Lösung in hoher Reinheit ausgefällt werden kann. Organische Nebenprodukte und überschüssige Reagentien werden durch einfache Filtration abgetrennt. Bei Verwendung von α -, β - und γ -Aminoaldehyden lassen sich Bibliotheken von Pyrrolidin-, Piperidin- bzw. Azepan-Derivaten erhalten.

Die benötigten Aminoaldehyde **1–3** sind in einfacher Weise durch Umsetzung der in breiter Vielfalt verfügbaren natürlichen und nichtnatürlichen α -, β - und γ -Aminosäuren

[*] Prof. Dr. Dr. h.c. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. H. Evers, Dipl.-Chem. E. Töpken
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-39-9476
E-mail: ltietze@gwdg.de

[**] Diese Arbeit wurde im Rahmen des BMBF-Projektes „Kombinatorische Chemie“ (Förderkennzeichen 03 D00562) gefördert. Wir danken der BASF AG, Ludwigshafen, und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Unterstützung.



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.