

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.



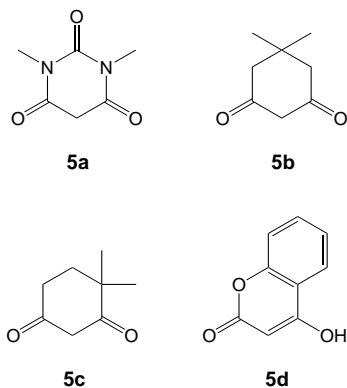
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder vom Autor anzufordern.

mit Chlorameisensäurebenzylester, Veresterung und Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) in Hexan in guten Ausbeuten zugänglich (Tabelle 1).^[10] Die Verbindungen erwiesen sich als stabil

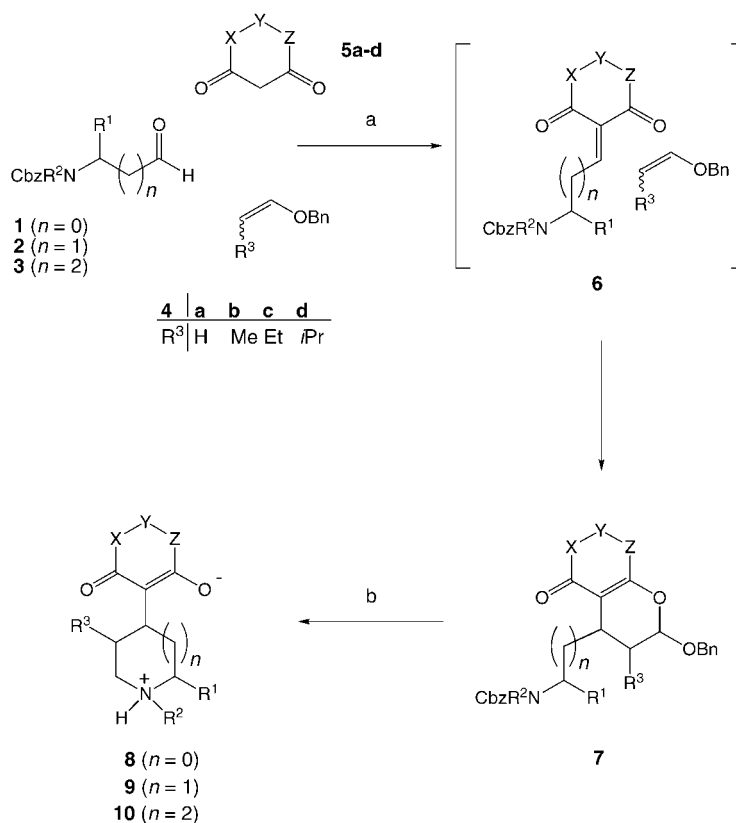
Tabelle 1. Die verwendeten Aminoaldehyde.

Aminoaldehyd	R ¹	R ²	n
1a	H	H	0
1b	H	Me	0
1c	Me	H	0
1d	<i>i</i> Pr	H	0
1e	<i>i</i> Bu	H	0
1f	Bn	H	0
1g	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	0
2	H	H	1
3	H	H	2

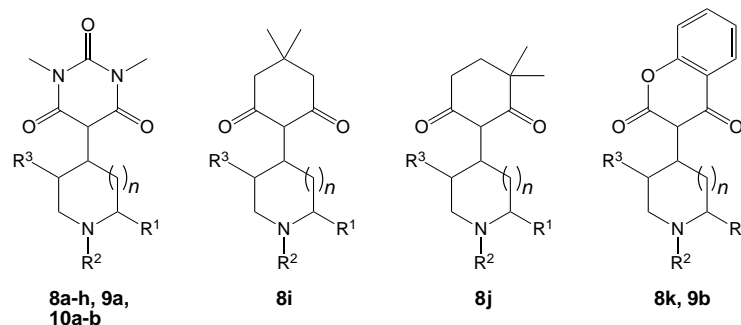
und lagerfähig. Als cyclische 1,3-Dicarbonylkomponenten wurden *N,N'*-Dimethylbarbitursäure **5a**, die Cyclohexan-1,3-dione **5b** und **5c** sowie 4-Hydroxycumarin **5d** eingesetzt. Als Dienophile dienten die unterschiedlich substituierten Benzylenoether^[11] **4a–d**.



Zur Durchführung der Reaktionen wurden die Aminoaldehyde **1–3** mit den 1,3-Dicarbonylkomponenten **5a–d** (1 Äquiv.) und den Benzylenoethern **4a–d** (4 Äquiv.) in Toluol in Gegenwart von katalytischen Mengen EDDA und Trimethylorthoformiat als wasserentziehendem Reagens im Ultraschallbad bei 50 °C umgesetzt (Schema 1). Hierbei erfolgt zunächst die Knoevenagel-Kondensation des Aminoaldehyds mit der 1,3-Dicarbonylkomponente unter Bildung eines elektronenarmen, sterisch fixierten 1-Oxo-1,3-butadiens **6**, das mit dem Benzylenoether in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf ein benzylgeschütztes Acetal **7** liefert. Die nachfolgende Hydrierung mit Palladium auf Kohle als Katalysator führt zu einer Hydrogenolyse des Benzylacetals und der Cbz-Schutzgruppe unter Freisetzung eines Amins und eines Aldehyds, die unter Reaktionsbedingungen in einer intramolekularen reduktiven Aminierung zu den gewünschten hoch substituierten Stickstoffheterocyclen **8–10** mit unterschiedlichen Ringgrößen führten (Schema 2, Tabelle 2); üblicherweise entstehen bei der Reaktion Gemische von Diastereomeren.



Schema 1. Domino-Sequenz aus Knoevenagel- und Hetero-Diels-Alder-Reaktion sowie Hydrierung ausgehend von Aminoaldehyden, 1,3-Dicarbonylverbindungen und Enoethern. a) Toluol, EDDA, Ultraschall, 50 °C, 15 h; b) Pd/C, H₂, 1 bar, RT, 24 h. EDDA = Ethylenediammoniumdiacetat, Cbz = Benzyloxycarbonyl, Bn = Benzyl.



Schema 2. Produkte der Domino-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Hydrierungs-Sequenz.

Die gebildeten Produkte enthalten eine 1,3-Dicarbonylgruppe mit C-H-acider Methylengruppe und eine Aminogruppe; es kommt daher zur Bildung eines Betains, das in Wasser und Methanol gut löslich ist, aber durch Zugabe von Diethylether ausgefällt werden kann. Es handelt sich hierbei um ein neues Konzept in der kombinatorischen Chemie, das generelle Anwendung finden kann. Die Nutzungsbreite des Verfahrens ist sehr groß; so konnten auch sterisch anspruchsvolle Aminoaldehyde und Benzylenoether eingesetzt werden. Auch die Verwendung von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit verringerter Reaktivität führte trotz der dadurch bedingten längeren Reaktionszeit nicht zu einer Verschlechterung der Reinheit der Produkte. Lediglich die Reaktion mit dem

Tabelle 2. Produkte der Domino-Sequenz: Pyrrolidin-, Piperidin- und Azepan-Derivate **8**, **9** bzw. **10**.

Produkt	R ¹	R ²	R ³	n	Reinh. [%] ^[a]	Ausb. [%]
8a	H	H	Et	0	97	53
8b	H	Me	iPr	0	> 90 ^[b]	47
8c	Me	H	Me	0	97	45
8d	iPr	H	H	0	95	55
8e	iBu	H	H	0	99	59
8f	iBu	H	Et	0	> 95	41
8g	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	0	> 90	51
8h	Bn	H	H	0	97	65
8i	Me	H	H	0	> 95	71
8j	Me	H	H	0	> 95	59
8k	Me	H	H	0	95	61
9a	H	H	H	1	> 95	60
9b	H	H	H	1	> 95	69
10a	H	H	H	2	98	58
10b	H	H	Me	2	> 95	55

[a] Bestimmt durch HPLC, sofern nicht anders angegeben. [b] Reinheit bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie.

disubstituierten N-Cbz-2-Amino-2-methylpropionaldehyd und dem Benzyl-2-methylprop-1-enylether lieferte, vermutlich aufgrund sterischer Überladung, nicht die gewünschten Produkte.

Im Unterschied zur kombinatorischen Chemie an fester Phase lassen sich die Reaktionen jederzeit mittels Dünnschichtchromatographie verfolgen und die Zwischenprodukte problemlos bei Bedarf mit allen zur Verfügung stehenden spektroskopischen Methoden untersuchen. Ein Vorteil ist schließlich auch die fehlende Notwendigkeit zur Verwendung teurer Harze sowie zur Entwicklung und Optimierung von geeigneten Anknüpfungs- und Abspaltungsreaktionen. Die Domino-Sequenz aus Knoevenagel- und Hetero-Diels-Alder-Reaktion sowie Hydrierung erlaubt in einem zur Automatisierung geeigneten Verfahren einen schnellen Zugang zu einer Vielzahl von N-Heterocyclen unterschiedlicher Ringgrößen und Substitutionsmuster mit einer Betainstruktur, die durch Ausfällen in hoher Reinheit erhalten werden können.

Experimentelles

Synthese von **8h**: **1f** (35.4 mg, 125 µmol), N,N'-Dimethylbarbitursäure **5a** (19.5 mg, 125 µmol) und Benzylvinylether **4a** (134 mg, 1.00 mmol) wurden in 0.5 mL Toluol und 0.1 mL Trimethylorthoformiat mit wenigen Kristallen EDDA in einer Argonatmosphäre in einem 10-mL-Druckkolben im Ultraschallbad 15 h bei 50–60 °C umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand in Methanol (4 mL) aufgenommen und unter Zugabe von Palladium auf Kohle (10%, 12.5 mg) 24 h in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wurde der Katalysator über wenig Celite abfiltriert, mit Methanol nachgewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Den Rückstand nahm man in wenig Methanol auf und fällte das Produkt durch Zugabe von Diethylether aus. Der weiße, amorphe Niederschlag wurde abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Die durch HPLC bestimmte Reinheit von **8h** betrug 97%. Zersetzung > 250 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ = 2.05–2.45 (2 m, 2H; 4-H), 2.90–2.95 (m, 2H; PhCH₂), 3.20 (s, 6H; 2 × NCH₃), 3.30–3.55 (m, 3H; 2-H, 5-H), 4.22–4.32 (m, 1H; 3-H), 7.15–7.30 (m, 5H; Ph-H); ¹³C-NMR (75 MHz, [D₆]DMSO): δ = 26.17 (2 × NCH₃), 27.21 (C-4), 39.87 (C-3), 35.28, 43.49 (C-1'', C-5), 61.83 (C-2), 81.15 (C-5'), 125.5, 128.3, 128.7 (C-3'', C-4'', C-5'', C-6'') 131.0 (C-2''), 152.6 (C-2'), 162.0 (C-4', C-6'); MS

(70 eV): m/z (%) = 315.2 (1) [M⁺], 224.1 (100) [M⁺ – Bn], 91.0 (10) [C₇H₇⁺]; HR-MS: ber. für C₁₇H₂₁N₃O₃: 315.1582, gef.: 315.1582.

Eingegangen am 2. Oktober 2000 [Z15881]

- [1] a) M. A. Gallop, R. W. Barret, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1280; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–602; c) L. F. Tietze, M. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 363–371; d) F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2091–2157.
- [2] a) Y. Cheng, T. Suenaga, W. C. J. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1813–1814; b) M. T. Burger, W. C. J. Still, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7382–7383; c) M. S. Goodmann, V. Linton, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11610–11611.
- [3] R. Kranich, K. Eis, O. Geis, S. Mühle, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2874–2894.
- [4] B. Jandeleit, D. S. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2476–2514.
- [5] a) R. C. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3293–3320; b) A. R. Brown, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Synlett* **1998**, 817–827; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, 53, 5643–5678; d) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–43; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–40; e) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436–2502; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2354.
- [6] a) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489–509; b) U. Grether, H. Waldmann, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1688–1691; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1629–1632.
- [7] a) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S. Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, 275, 823–826; b) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2917–2924; d) A. Studer, D. P. Curran, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6681–6696; e) J. J. J. Juliette, D. Rutherford, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2696–2704.
- [8] A. G. M. Barret, M. L. Smith, F. J. Zecri, *Chem. Commun.* **1998**, 2317–2318.
- [9] Übersichten: a) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; b) L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131–164; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136; d) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 20, 304–322. Weitere Publikationen: e) L. F. Tietze, Y. Zhou, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2076–2078; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2045–2047; f) L. F. Tietze, Y. Zhou, E. Töpken, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2247–2252; g) L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, Y. Zhou, T. Raschke, *Liebigs Ann.* **1997**, 881–886.
- [10] a) NaOH (1N), CbzCl, RT, 15 h; b) ROH, Camphersulfonsäure, Rückfluss, 15 h, quantitativ über beide Stufen; c) DIBAL-H (1N in Hexan), CH₂Cl₂, –78 °C, 2 h, 60–84%: Y. Tajeuchi, A. Yamada, T. Suzuki, T. Koizumi, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 225–232.
- [11] G. Hesse, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952-, Vol. 6/1d, **1978**, S. 136–139.