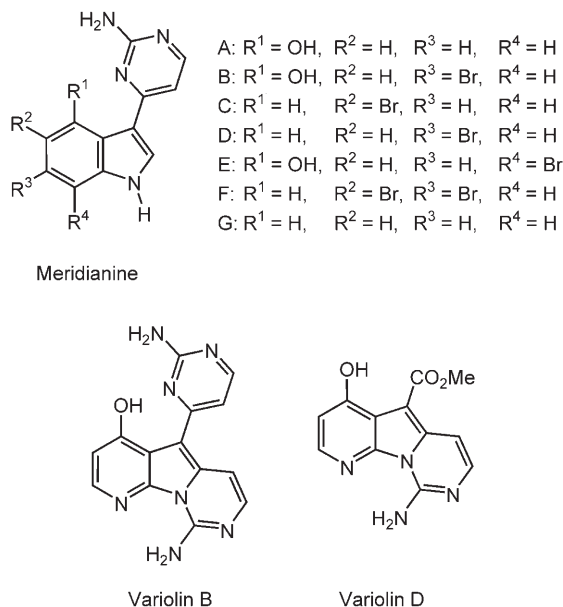


Kurze Meridianin-Synthesen durch carbonylierende Alkinylierung; eine Vierkomponenten-Pyrimidin-Synthese**

Alexei S. Karpov, Eugen Merkul, Frank Rominger und Thomas J. J. Müller*

Professor Franz Effenberger zum 75. Geburtstag gewidmet

Pyrimidine bilden eine bedeutende Heterocyclenklasse,^[1] und unter den 2,4-substituierten Pyrimidinen finden sich zahlreiche pharmakologisch hochaktive Verbindungen.^[2] Von besonderem Interesse sind die Meridianine A–G (Indolalkaloide mit einem 2-Aminopyrimidylsubstituenten, die kürzlich aus dem im Südatlantik vorkommenden Tunikaten *Aplidium meridianum* isoliert wurden; Schema 1),^[3] da sie eine Reihe von Proteinkinasen im unteren mikromolaren Bereich inhi-



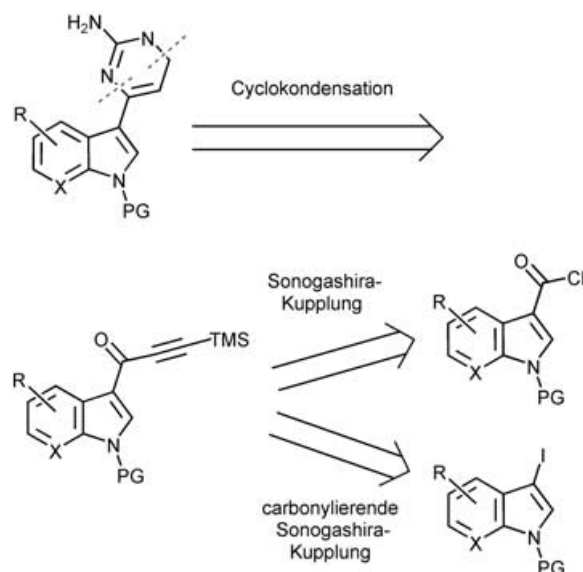
Schema 1. Meridianine und ausgewählte Variolin-Alkaloide.

[*] Dr. A. S. Karpov, E. Merkul, Dr. F. Rominger, Prof. Dr. T. J. J. Müller
 Organisch-Chemisches Institut
 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)
 Fax: (+49) 6221-54-6579
 E-mail: Thomas_J.J.Mueller@urz.uni-heidelberg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Graduiertenkolleg 850), dem Fonds der Chemischen Industrie und der Dr.-Otto-Röhm-Gedächtnisstiftung unterstützt. Besonderer Dank gilt Dr. Dieter Dorsch, Merck KGaA, Darmstadt, für die Übermittlung der Screeningdaten der Meridianine und der Derivate in Kinaseinhibitionstests. Wir danken auch der BASF AG für großzügige Chemikalienspenden und Michaela Schmitt für experimentelle Unterstützung.

bieren.^[4] Dieses Strukturmerkmal findet man ebenso in Variolinen (Schema 1), Alkaloiden, die aus dem antarktischen Schwamm *Kirkpatrickia variolosa* extrahiert wurden^[5] und die sich als antitumoraktiv und antiviral herausgestellt haben. Variolin B zeigt die höchste biologische Aktivität, inhibiert das Wachstum von P388-Tumorzelllinien und ist außerdem gegen *Herpes simplex* und Poliovirus aktiv. Hingegen ist Variolin D völlig inaktiv, was die Bedeutung des 2-Aminopyrimidinsubstituenten für die biologische Aktivität unterstreicht.

Derzeit sind drei Methoden zur Synthese von Meridianinen und Variolinen bekannt. Während die ersten beiden Routen auf Stille-^[6,7] oder Suzuki-Kupplungen^[8] von Indolstannanen oder -boronaten und Halopyrimidinderivaten basieren, ist der Schlüsselschritt des dritten, eher klassischen Ansatzes die Brederick-Synthese des 2-Aminopyrimidinfragments aus β -Enaminonen.^[9,10] Vor kurzem haben wir einen einfachen konsekutiven Eintopf-Dreikomponenten-Zugang zu Pyrimidinen entwickelt, der auf einer modifizierten Sonogashira-Kupplung von Säurechloriden mit terminalen Alkinen und nachfolgender Transformation der Alkinone mit Amidiniumsalzen beruht.^[11] Daher sieht unser auf Diversität ausgelegter Ansatz zur Synthese von Meridianin- und Variolinalkaloiden den Einsatz von Trimethylsilylindolenen (TMS-Inonen) als vielseitigen Syntheseäquivalenten der β -Ketoaldehyde zum Aufbau des 2-Aminopyrimidinrings vor (Schema 2). Wir berichten hier über die Entwicklung von



Schema 2. Retrosynthetische Analyse von Meridianinen und Variolinen.

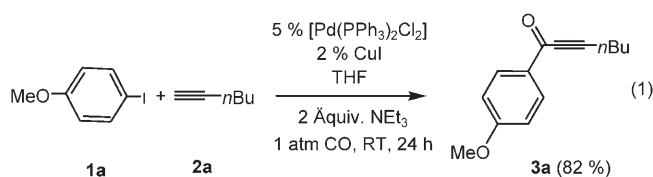
carbonylierenden Alkinylierungen zur Bildung von TMS-Alkinonen, über die Anwendung dieser Reaktionen in kurzen zweistufigen Synthesen von Meridianinen ausgehend von 3-Iodindolderivaten, über erste Kinaseinhibitionstests und über eine neue Eintopf-Vierkomponenten-Pyrimidinsynthese.

Ausgangspunkt der Synthese war der von uns bereits etablierte Zugang zu TMS-Alkinonen^[11] aus Säurechloriden. Allerdings waren alle Versuche, die benötigten N-geschützten

Indolylcarbonsäurechloride durch Friedel-Crafts-Acylierungen^[12] zu erhalten, wenig erfolgreich. Lediglich die Phenylsulfonylgruppe widerstand den teilweise drastischen, stark sauren Bedingungen der Synthese, war aber nicht kompatibel mit der darauf folgenden Kupplungs-Cyclokondensations-Sequenz. Daher haben wir unsere retrosynthetische Analyse abgeändert und uns entschieden, eine hoch konvergente Strategie aus carbonylierender Kupplung und Cyclokondensation anzuwenden. Aus der Literatur ging hervor, dass carbonylierende Alkinylierungen hohe Drücke an Kohlenmonoxid erfordern^[13] und dass bei Normaldruckreaktionen häufig ein zweifacher Überschuss der wertvollen Aryliodide eingesetzt werden muss.^[14] Erst kürzlich berichtete Mori über eine praktikable carbonylierende Alkinylierung zu Inonen bei Normaldruck, wenn man zwei Äquivalente wässrigen Ammoniaks als Base einsetzt.^[15] Nach unseren Erfahrungen mit der Herstellung von TMS-Inonen durch Sonogashira-Kupplung sollte sich ein Wechsel der Base von Ammoniak zu einem geringen Überschuss an Triethylamin vorteilhaft für eine carbonylierende Sonogashira-Kupplung auswirken.

Bei der Reaktion von *p*-Anisyljodid (**1a**) und 1-Hexin (**2a**) in THF bei Raumtemperatur, 1 atm Kohlenmonoxid (d. h. ein mit CO gefüllter Ballon wurde auf das Reaktionsgefäß gesetzt) und in Gegenwart von 2 Äquivalenten Triethylamin sowie katalytischen Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und CuI wurde das Alkinon **3a** in 82 % Ausbeute erhalten [Gl. (1)].

Für carbonylierende Alkinylierungen mit Indolen stellten sich *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschützte 3-Iodindolderivate **4** als Substrate der Wahl heraus. Diese lassen sich leicht in einer zweistufigen Sequenz aus Iodierung (in diesem Fall von vier repräsentativen Indolen in 79–99 % Ausbeute)



und nachfolgender Einführung der Boc-Schutzgruppe am Indolstickstoff (in 72–86 % Ausbeute) herstellen.^[16,17] Allerdings musste das Pd-Katalysatorsystem angepasst werden, um einen ausreichenden Umsatz der Iodindole **4** in die gewünschten TMS-Alkinone **5** zu gewährleisten [Gl. (2), Tabelle 1].

Die Strukturen der TMS-Alkinone **5** wurden durch Spektroskopie (¹H-, ¹³C- und DEPT-, COSY-, NOESY-, HETCOR- und HMBC-NMR-Experimente, IR-, UV/Vis-,

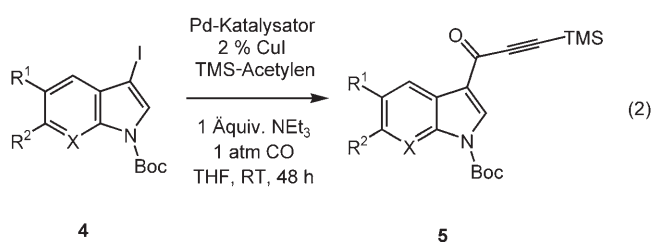
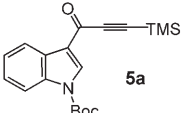
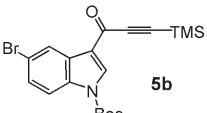
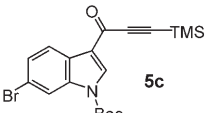
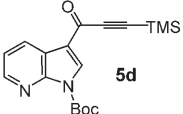


Tabelle 1: Optimierung der Katalysatorkombinationen für die carbonylierende Alkinylierung von Iodindolderivaten.^[a]

Nr.	4	Katalysatorsystem	5	Ausb. [%] ^[b]
1	R ¹ = R ² = H, X = CH (4a)	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$	 5a	50
2	4a	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, 1 % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$	5a	68
3	R ¹ = Br, R ² = H, X = CH (4b)	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, 1 % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$	 5b	68
4	4b	5 % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$	5b	25 ^[c]
5	R ¹ = H, R ² = Br, X = CH (4c)	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, 1 % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$	 5c	64
6	R ¹ = R ² = H, X = N (4d)	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, 1 % $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$	 5d	39
7	4d	5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$	5d	63

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. **4**, 1.5 Äquiv. TMS-Acetylen (0.1 M in THF), 1.0 Äquiv. Triethylamin, 0.02 Äquiv. CuI und Pd-Katalysator wurden bei Raumtemperatur 48 h gerührt. [b] Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Produkte **5** nach Flash-Chromatographie an Kieselgel; Reinheit $\geq 95\%$ gemäß NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse und/oder HRMS. [c] 56 % des Alkinylierungsprodukts.

Massenspektrometrie) und korrekte Elementaranalysen eindeutig bestätigt. Außerdem konnte für die Verbindung **5d** eine Kristallstrukturanalyse angefertigt werden (Abbildung 1).^[18,19]

Der Standardkatalysator (5 % $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$) war nur für die Umsetzung des Pyrrolopyridins **4d** (Tabelle 1, Eintrag 7) wirksam genug, wohingegen in allen anderen Fällen eine Mischung aus 0.05 Äquivalenten $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und 0.01 Äquivalenten $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ zu einem effizienten katalytischen Prozess führte. Setzt man allerdings $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$ als alleinigen Katalysator ein, so wird das gewünschte Alkinon nur als Nebenprodukt gebildet, und die konkurrierende Bildung des TMS-Ethynylindols dominiert (Eintrag 4). Bislang ist der Einfluss dieser besonderen Katalysatormischung auf die Selektivität der carbonylierenden Alkinylierung nicht klar. Offenbar spielen die elektronischen Eigenschaften des Iodsubstrats in Verbindung mit der Katalysatorvorstufe eine

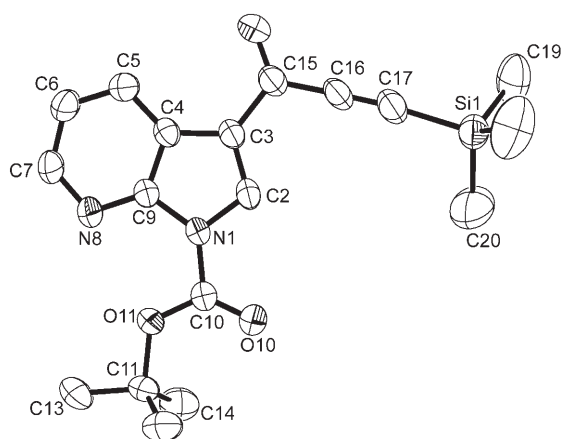
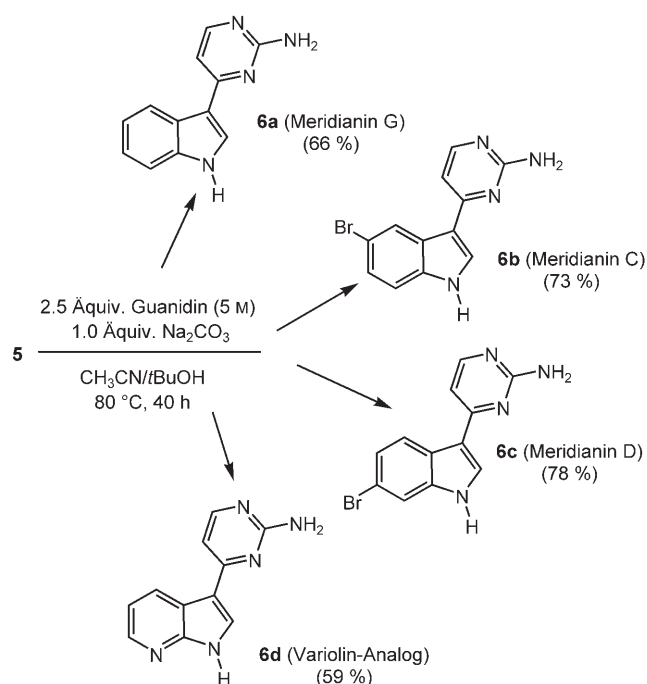


Abbildung 1. Struktur von **5d** im Kristall; thermischen Ellipsoide mit 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit. Ausgewählte Bindungslängen [Å]: C10-N1 1.421, N1-C2 1.379, C2-C3 1.354, C3-C15 1.461, C15-C16 1.460, C16-C17 1.204, C17-Si1 1.848.

entscheidende Rolle, die nun Gegenstand gründlicher Untersuchungen werden soll. Als Konsequenz der unterschiedlichen Geschwindigkeiten der oxidativen Addition und aus methodischer Sicht kollidiert die Anwesenheit von Bromsubstituenten (Einträge 3 und 5) nicht mit der regio- und chemoselektiven carbonylierenden Alkinylierung an der Kohlenstoff-Iod-Bindung. Besonders wichtig ist allerdings, dass nur ein Äquivalent Triethylamin zum Abfangen des Iodwasserstoffs eingesetzt wird.

Mit dieser Dreikomponentenreaktion steht ein Weg zur Synthese von Meridianinen zur Verfügung. Bislang schlugen erste Versuche fehl, die Meridianin-Synthesen vollständig im Sinne einer konsekutiven Eintopfreaktion zu führen. Einer der Hauptgründe hierfür ist, dass das ideale Lösungsmittelsystem für den abschließenden Cyclokondensationsschritt nicht mit dem Schritt der carbonylierenden Alkinylierung vereinbar ist. Daher erschien es als sinnvoll, die carbonylierende Alkinylierung und die Cyclokondensation getrennt auszuführen. Nach der Reaktion der TMS-Alkinone **5** mit einer 5 M wässrigen Guanidininlösung (2.5 Äquivalente) und Na_2CO_3 (1 Äquivalent) bei 80 °C in einer 1:1-Mischung von *t*BuOH/ CH_3CN wurden die gewünschten Naturstoffe **6** in 59–78 % Ausbeute isoliert (Schema 3). Überraschenderweise laufen die Pyrimidinbildung und die nachfolgenden Spaltungen der TMS- und Boc-Gruppen in einem Eintopfprozess ab. Interessant ist auch, dass die Verwendung von $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ als Lösungsmittelgemisch zur bevorzugten Bildung eines doppelten Michael-Addukts mit Methanol führte.

Mit zwei Stufen ist diese neue, offenbar sehr allgemeine Synthese von Meridianinen und verwandten Variolinen besonders kurz. Berücksichtigt man, dass die eingesetzten Iodindole in nur zwei weiteren Schritten aus Indolderivaten hergestellt werden können, so liegt die Ausbeute über vier Schritte (ausgehend vom Indol) zwischen 25 und 41 %. Ein entscheidender Vorteil gegenüber der β -Enaminon-Strategie^[9,10] besteht auch darin, dass sich Substituenten leicht in der Position 6 des Pyrimidinrings einführen lassen: Es genügt hierzu, das entsprechend substituierte Alkin einzusetzen. Außerdem sind die sehr milden Reaktionsbedingun-



Schema 3. Cyclokondensation der TMS-Alkinone **5** zu Meridianinen und Meridianin-Derivaten **6**.

gen der TMS-Alkinon-Bildung gut verträglich mit polaren funktionellen Gruppen. Polare Substituenten sind in vielen Fällen problematisch, wenn zunächst Stannan- und Boronatintermediate hergestellt werden müssen.^[6–8]

Die Strukturen der Meridianine **6a–c** und des Variolin-Analogons **6d** wurden durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie im völligen Einklang mit den publizierten Daten eindeutig bestätigt.^[8,10]

In Anbetracht der biologischen Aktivität der natürlichen Meridianine wurden Proben der synthetisierten Verbindungen **6** in einem Assay mit Proteinkinasen getestet,^[20] die eine Schlüsselstellung im metabolischen Syndrom (hSGK1) oder in der Onkologie einnehmen. Alle vier Kandidaten inhibieren die getesteten Kinasen auf unterem mikromolarem und sogar nanomolarem Niveau (Tabelle 2).

Ermutigt durch die erfolgreiche Totalsynthese der Meridianine haben wir versucht, die konsekutive Vierkomponenten-Synthese von Pyrimidinen durch eine carbonylierende Alkinylierungs-Cyclokondensations-Sequenz in einem Eintopfprozess zu führen. Nach 48 h Umsetzung von (Hetero)aryliodiden **1** mit terminalen Alkinen **2** in THF bei Raumtemperatur unter 1 atm Kohlenmonoxid (d.h. ein mit

Tabelle 2: IC_{50} -Werte [μM] der Meridianine **6a–c** und des Variolin-Analogons **6d**.

Proteinkinase	6a	6b	6c	6d
hSGK1	> 10	2.0	4.5	2.4
Tie-2	> 1	0.75	1.6	1.0
VEGFR2/KDR	> 1	> 1	> 1	> 1
PDGF-Rezeptorbetakinase	> 10	> 10	> 10	> 10
Meck-EE-Kinase	> 10	2.3	8.7	> 10
IGF1-Rezeptortyrosinkinase	> 10	> 10	> 10	> 10

CO gefüllter Ballon wurde auf das Reaktionsgefäß gesetzt) in Gegenwart von 2 Äquivalenten Triethylamin sowie katalytischen Mengen $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ und CuI und anschließender Zugabe von Amidiniumsalzen **7** in Gegenwart von 2.5 Äquivalenten Natriumcarbonat in Acetonitril/Wasser erhält man die 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidine **8** in mittleren bis guten Ausbeuten [Gl. (3), Tabelle 3].

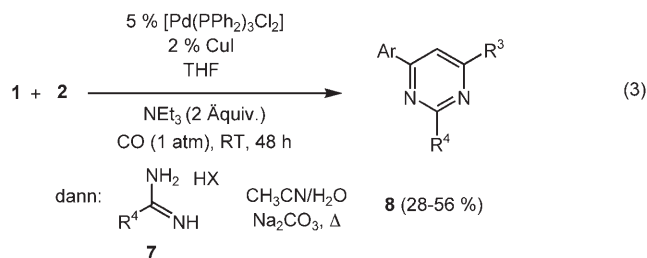
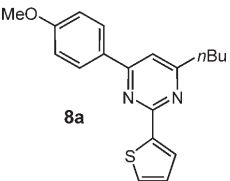
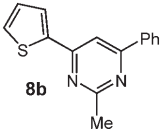
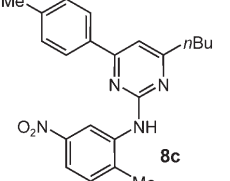
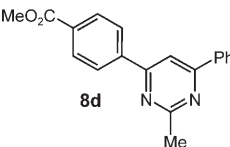
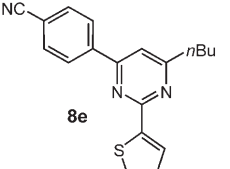


Tabelle 3: Carbonylierende Alkinylierung/Cyclokondensation zur Vierkomponenten-Eintopfsynthese von 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidinen **8** aus Aryliodiden ArI (**1**), Alkinen $\text{HC}\equiv\text{CR}^3$ (**2**) und Amidiniumsalzen **7** [vgl. die Gleichungen (1) und (3)].^[a]

Nr.	1	2	7	8	Ausb. [%] ^[b]
1	1a: Ar = <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2a: R ³ = <i>n</i> Bu	7a: ^[c] R ⁴ = 2-Thienyl		51
2	1b: Ar = 2-Thienyl	2b: R ³ = Ph	7b: ^[c] R ⁴ = Me		56
3	1c: Ar = <i>p</i> -MeC ₆ H ₄	2a	7c: ^[d] R ⁴ = HN-2-CH ₃ -5-O ₂ NC ₆ H ₃		29
4	1d: Ar = <i>p</i> -MeO ₂ CC ₆ H ₄	2b	7b: ^[c]		43
5	1e: Ar = <i>p</i> -NCC ₆ H ₄	2a	7a: ^[c]		28 ^[e]

[a] Reaktionsbedingungen: 1.0 Äquiv. **1**, 1.2 mmol **2**, 0.05 mmol $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, 0.02 mmol CuI und 2.0 mmol NEt₃ (in 5 mL THF) wurden bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Anschließend wurden 1.2 Äquiv. **7**, 2.5 Äquiv. Na₂CO₃, 0.5 mL Wasser und 5 mL CH₃CN zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 12–24 h unter Rückfluss erhitzt. [b] Die Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Produkte **8** nach Flash-Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation, Reinheit 95 % gemäß NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse. [c] Eingesetzt als Hydrochlorid. [d] Eingesetzt als Nitrat. [e] Als Katalysator wurden nur 0.01 mmol $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ ohne CuI eingesetzt; die Reaktionsmischung wurde im ersten Schritt 5 Tage unter Rühren umgesetzt.

Die Strukturen der Pyrimidine **8** wurden durch Spektroskopie (¹H-, ¹³C- und DEPT-, COSY-, NOESY-, HETCOR- und HMBC-NMR-Experimente, IR-, UV/Vis-, Massenspektrometrie) und korrekte Elementaranalysen eindeutig bestätigt. Bemerkenswert ist, dass diese Reaktion nur mit elektroneutralen und elektronenreichen Aryliodiden **1** (Einträge 1 und 2) effizient verläuft. Aus elektronenarmen Aryliodiden erhält man eine 1:2-Mischung aus Carbonylierungs- und einfachen Alkinylierungsprodukten. Andererseits führten Versuche, die Aryliodide durch Arylbromide zu ersetzen und so die Selektivität zu erhöhen, zu einem vollständigen Reaktivitätsverlust, sodass nur Startmaterial zurückerhalten wurde. Nach zahlreichen Versuchen fanden wir, dass fünftägiges Rühren des elektronenarmen Aryliodids **1e** mit nur 1 Mol-% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in Abwesenheit von CuI bevorzugt zur Bildung des Produktes der carbonylierenden Alkinylierung führt, das anschließend durch Cyclokondensation in 28 % Ausbeute in das gewünschte Pyrimidin überführt wurde (Eintrag 5).

Die hier vorgestellte Pyrimidin-Synthese verläuft zwar mit niedrigeren Ausbeuten als der analoge, von den Säurechloriden ausgehende Prozess,^[11] kann aber als komplementärer Ansatz genutzt werden, vor allem wenn säureempfindliche Funktionalitäten vorliegen.

Zusammenfassend haben wir eine kurze Synthese der natürlich vorkommenden Meridianine und von Meridianinderivaten auf der Basis einer carbonylierenden Alkinylierung mit nachfolgender Cyclokondensation entwickelt. Meridianine inhibieren Proteinkinasen, die für das metabolische Syndrom und in der Onkologie relevant sind, auf unterem mikro- und sogar nanomolarem Niveau. Außerdem haben wir eine neue Eintopf-Vierkomponenten-Synthese von 2,4,6-trisubstituierten Pyrimidinen auf Basis einer konsekutiven carbonylierenden Alkinylierungs-Cyclokondensations-Sequenz vorgestellt. Weiterführende Untersuchungen zur Anwendungsbreite dieser Synthese und zur Synthese anderer Analoga der Meridianine und Varioline sowie zu grundlegenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sind derzeit Gegenstand unserer Forschungen.

Experimentelles

5b: In einem Schlenk-Kolben wurden 35 mg (0.05 mmol) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], 8 mg (0.01 mmol) [Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂], 4 mg (0.02 mmol) CuI, 422 mg (1.00 mmol) Boc-geschütztes **4b** und 5 mL THF unter Stickstoff vorgelegt. Durch die Lösung wurde Kohlenmonoxid geleitet (5 Minuten), dann wurden nacheinander 0.21 mL (1.50 mmol) TMS-Acetylen und 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin zugesetzt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur unter 1 atm Kohlenmonoxid (Ballon mit CO) gerührt. Nach Verdünnen mit gesättigter Kochsalzlösung (20 mL) wurde mit Dichlormethan (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Hexan/Essigsäureethylester, 12:1) chromatographiert, wobei 287 mg **5b** (68 %) in Form farbloser Kristalle erhalten wurden. Schmp. 157–159 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.32 (s, 9H), 1.70 (s, 9H), 7.47 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.48 ppm (d, *J* = 1.8 Hz, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = −0.7 (CH₃), 28.0 (CH₃), 86.1 (C_{quart.}), 97.0 (C_{quart.}), 101.3 (C_{quart.}), 116.5 (CH), 118.4 (C_{quart.}), 120.8 (C_{quart.}), 125.0 (CH), 128.1 (C_{quart.}), 128.9 (CH), 134.6 (C_{quart.}), 136.4 (CH), 148.4 (C_{quart.}), 171.5 ppm (C_{quart.}). EI-MS (70 eV): *m/z* (%): 421 [M]⁺, ⁸¹Br, (7); 419 [M]⁺, ⁷⁹Br, (5); 365 [M−C₄H₉]⁺, ⁸¹Br, (58); 363 [M−C₄H₉]⁺, ⁷⁹Br, (49); 321 [M−C₄H₉−CO₂−H]⁺, ⁸¹Br, (100); 319 [M−C₄H₉−CO₂−H]⁺, ⁷⁹Br, (84); 306 (23); 304 (19); 57 [C₄H₉]⁺ (99). Elementaranalyse ber. für C₁₉H₂₂BrNO₃Si (420.4): C 54.29, H 5.28, N 3.33, Br 19.01; gef.: C 54.00, H 5.33, N 3.37, Br 19.27.

6b: Eine Lösung von 185 mg (0.44 mmol) **5b** in 1.5 mL Acetonitril wurde nacheinander mit 47 mg (0.44 mmol) Natriumcarbonat, 1.5 mL *tert*-Butylalkohol und 0.22 mL (1.1 mmol) einer 5 M wässrigen Guanidinlösung (hergestellt durch Lösen von 9.55 g (0.10 mol) Guanidinhydrochlorid in 20 mL Wasser und Neutralisieren mit 4.10 g (0.10 mol) Natriumhydroxid) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 38 h bei 80 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung zum Meridianin (DC) wurde gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und die Mischung mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand an desaktiviertem Kieselgel (Ethanol/Ammoniakwasser 9:1) mit Essigsäureethylester/Ethanol (9:1) chromatographiert, wobei 93 mg **6b** (73 %) in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten wurden (Kristallisation aus Pentan). Schmp. 238–240 °C (103–106 °C).^[10] ¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 6.52 (br. s, 2H, NH₂), 7.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-5'), 7.29 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1H, H-6), 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-7), 8.10 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, H-6'), 8.26 (br. s, 1H, H-2), 8.76 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 11.87 ppm (br. s, 1H, NH). ¹³C-NMR (75 MHz, [D₆]DMSO, 25 °C): δ = 105.3 (CH), 113.3 (C_{quart.}), 113.4 (C_{quart.}), 113.8 (CH), 124.5 (CH), 124.6 (CH), 127.1 (C_{quart.}), 129.6 (CH), 135.8 (C_{quart.}), 157.2 (CH), 162.3 (C_{quart.}), 163.6 ppm (C_{quart.}). Elementaranalyse ber. für C₁₂H₉BrN₄ (289.1): C 49.85, H 3.14, N 19.38; gef.: C 50.10, H 3.24, N 18.87.

8a: In einem Schlenk-Kolben wurden 35 mg (0.05 mmol) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], 4 mg (0.02 mmol) CuI, 234 mg (1.00 mmol) **1a** und 5 mL THF unter Stickstoff vorgelegt. Durch die Lösung wurde Kohlenmonoxid geleitet (5 Minuten), dann wurde nacheinander mit 0.14 mL (1.20 mmol) **2a** und 0.28 mL (2.00 mmol) Triethylamin versetzt, wobei sich die Lösung dunkelrot färbte. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur unter 1 atm Kohlenmonoxid (Ballon mit CO) gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit 265 mg (2.50 mmol) Na₂CO₃, 195 mg (1.20 mmol) **7a**, 0.5 mL Wasser und 5 mL CH₃CN versetzt und 24 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter Kochsalzlösung (20 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand an Kieselgel (Hexan/Essigsäureethylester, 6:1) chromatographiert. Es wurden 166 mg **8a**

(51 %) in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten. Schmp. 84–86 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.38–1.56 (m, 2H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 8.14 ppm (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 13.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 37.8 (CH₂), 55.4 (CH₃), 111.6 (CH), 114.1 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 129.5 (C_{quart.}), 144.4 (C_{quart.}), 161.0 (C_{quart.}), 161.8 (C_{quart.}), 163.1 (C_{quart.}), 171.4 ppm (C_{quart.}). EI-MS (70 eV): *m/z* (%): 324 [M]⁺ (2); 309 [M−CH₃]⁺ (4); 295 [M−C₂H₅]⁺ (7); 282 [M−C₃H₆]⁺ (100). Elementaranalyse ber. für C₁₉H₂₀N₂O₃ (324.3): C 70.34, H 6.21, N 8.63, S 9.88; gef.: C 69.95, H 6.17, N 8.59, S 9.86.

Eingegangen am 18. Mai 2005

Online veröffentlicht am 5. Oktober 2005

Stichwörter: Carbonylierungen · C-C-Kupplungen · Heterocyclen · Mehrkomponentenreaktionen · Naturstoffe

- Übersichten zum Thema: a) „The Pyrimidines“: D. J. Brown in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 16 (Hrsg.: A. Weissberger), Wiley-Interscience, New York, **1970**; b) „Fused Pyrimidines, Part II, The Purines“: J. H. Lister in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 24 (Hrsg.: A. Weissberger, E. C. Taylor), Wiley-Interscience, New York, **1971**; c) M. G. Hoffmann in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E9 (Hrsg.: E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**; d) D. T. Hurst in *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines*, Wiley, Chichester, **1980**; e) J. T. Bojarski, J. L. Mokrosz, H. J. Bartón, M. H. Paluchowska, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 229; f) D. J. Brown in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3 (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1984**, Kap. 2.13.
- Zur Bedeutung von 2,4-disubstituierten Pyrimidinen als Tyrosinkinase-Inhibitoren: a) P. Traxler, G. Bold, E. Buchdunger, G. Caravatti, P. Furet, P. Manley, T. O'Reilly, J. Wood, J. Zimmermann, *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 499; b) J. Zimmermann, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, N. B. Lydon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 187.
- L. H. Franco, E. Joffé, L. Puricelli, M. Tatian, A. M. Seldes, J. A. Palermo, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1130.
- M. L. Gompel, M. Leost, E. B. D. K. Joffe, L. Puricelli, L. H. Franco, J. Palermo, L. Meijer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 1703.
- a) N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, S. Parkin, H. Hope, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3987; b) G. Trimurtulu, D. J. Faulkner, N. B. Perry, L. Ettouati, M. Litaudon, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, G. B. Jameson, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3993.
- D. Fernández, A. Ahaidar, G. Danelón, P. Cironi, M. Marfil, O. Pérez, C. Cuevas, F. Albericio, J. A. Joule, M. Álvarez, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 615.
- a) M. Álvarez, D. Fernández, J. A. Joule, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 315; b) A. Ahaidar, D. Fernández, G. Danelón, C. Cuevas, I. Manzanares, F. Albericio, J. A. Joule, M. Álvarez, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10020.
- B. Jiang, C. Yang, *Heterocycles* **2000**, 53, 1489.
- a) P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado, J. A. Bleda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4777; b) P. Molina, P. M. Fresneda, S. Delgado, J. A. Bleda, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1005; c) P. Molina, P. M. Fresneda, S. Delgado, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 489.
- P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2355.
- a) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3451; b) A. S. Karpov, T. J. J. Müller, *Synthesis* **2003**, 2815.

- [12] D. M. Ketcha, G. W. Gribble, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5451.
- [13] a) T. Kobayashi, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 333; b) K. Okuro, M. Furuune, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4716; c) L. Delude, A. M. Masdeu, H. Alper, *Synthesis* **1994**, 1149; d) B. C. Bishop, K. M. J. Brands, A. D. Gibb, D. J. Kennedy, *Synthesis* **2004**, 43.
- [14] A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, P. Pace, G. Sanzi, *Synlett* **1995**, 823.
- [15] M. S. M. Ahmed, A. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057.
- [16] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträsser, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473.
- [17] Die 3-Iodindole wurden in nahezu quantitativer Ausbeute als beige Feststoffe erhalten, die noch Spuren an DMF enthalten. Sie sind ohne Zersetzung bei 0 °C unter Stickstoff haltbar. Es ist jedoch ratsam, sie direkt in die stabileren *N*-Boc-geschützten 3-Iodindole **4** zu überführen, die als farblose Feststoffe nach Säulenchromatographie an neutralem Aluminiumoxid anfallen (Säulenchromatographie an Kieselgel führt zur Rotfärbung und beschleunigt die Zersetzung).
- [18] Farbloser Kristall mit ausgebildeten Flächen, $0.40 \times 0.30 \times 0.24 \text{ mm}^3$, triklin, $P\bar{1}$, $Z=2$, $a=9.8618(5)$, $b=10.0262(5)$, $c=11.1585(6) \text{ Å}$, $\alpha=107.562(1)$, $\beta=103.513(1)$, $\gamma=103.262(1)^\circ$, $V=967.76(9) \text{ Å}^3$, $\rho=1.175 \text{ g cm}^{-3}$, $T=200(2) \text{ K}$, $\theta_{\text{max}}=26.39^\circ$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $\lambda=0.71073 \text{ Å}$, CCD-Flächenzählerdetektor, Serien von Aufnahmen über jeweils 0.3° in θ erfassen den Reflexraum vollständig; 9354 Reflexe gemessen, 3954 symmetrie-unabhängige Reflexe ($R_{\text{int}}=0.0282$), 2889 beobachtete Reflexe (Kriterium $I > 2\sigma(I)$), Intensitäten wurden auf Lorentz- und Polarisierungseffekte korrigiert, eine empirische Absorptionskorrektur basierend auf der Laue-Symmetrie des Reflexraumes wurde durchgeführt (Programm SADABS V2.03 zur Absorptionskorrektur, G. M. Sheldrick, Bruker, Madison, **2001**), $\mu=0.14 \text{ mm}^{-1}$, $T_{\text{min}}=0.95$, $T_{\text{max}}=0.97$, Strukturlösung mit Direkten Methoden, Kleinste-Quadrate-Verfeinerung (full matrix) aller 223 Parameter gegen F^2 mit SHELXTL-PLUS (5.10) (SHELXTL V5.10, G. M. Sheldrick, Bruker, Madison, **1997**). Wasserstoffatome wurden an konstruierten Positionen reitend berücksichtigt, nach Konvergenz der Verfeinerung Goodness of Fit 1.05, $R1(F)=0.045$, $wR(F^2)=0.110$ jeweils für die beobachteten Reflexe, Restelektronendichte: -0.30 bis 0.27 e Å^{-3} .
- [19] CCDC-278205 (**5d**) enthält die ausführlichen kristallographischen Daten zu dieser Veröffentlichung. Die Daten sind kostenlos beim Cambridge Crystallographic Data Centre über www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhältlich.
- [20] Die Kinaseinhibitionstests wurden in Zusammenarbeit mit Merck KGaA durchgeführt. Das Versuchsprotokoll ist näher beschrieben bei: S. P. Davies, H. Reddy, M. Caivano, P. Cohen, *Biochem. J.* **2000**, *351*, 95.