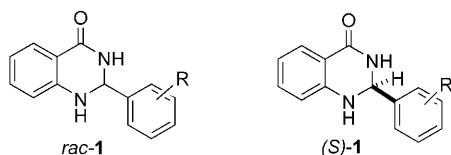
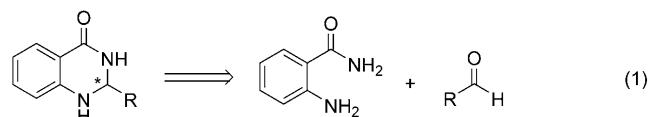


Asymmetrische Brønsted-Säure-Katalyse: katalytische enantioselektive Synthese von hochaktiven Dihydrochinazolinon-Wirkstoffen**

Magnus Rueping,* Andrey P. Antonchick, Erli Sugiono und Konstantin Grenader

Dihydrochinazolinone sind wichtige heterocyclische Verbindungen, die zahlreiche zelluläre Prozesse beeinflussen. Sie weisen eine Reihe biologischer und pharmakologischer Aktivitäten auf und sind Bestandteil von Tumortherapeutika, Antibiotika, Antipyretika, Analgetika, Antihypertoniaka, Diuretika, Antihistaminika, Antidepressiva, Vasodilatoren und Antifibrillanzien.^[1]

Darüber hinaus erwiesen sich die 2,3-Dihydrochinazolinone vom Typ **1** als potente Tubulininhibitoren mit beeindruckenden antiproliferativen Aktivitäten gegen verschiede-



ne menschliche Krebszelllinien mit IC₅₀-Werten im nanomolearen Konzentrationsbereich.^[2] Dabei wirken sie, ähnlich wie das antimitotische Colchicin,^[3] als effiziente Inhibitoren der Tubulinpolymerisation.^[4] Des Weiteren hemmen die 2,3-Dihydrochinazolinone die Bindung von Colchicin an α,β -Tubulin.^[5] In vorhergehenden Arbeiten waren im Allgemeinen racemische Gemische von **1** eingesetzt worden, kürzlich konnte allerdings für ein Beispiel gezeigt werden, dass das *S*-Enantiomer (*S*-**1**) wesentlich höhere Aktivitäten bei der Inhibierung der Colchicinanbindung und Tubulinanordnung aufweist. Da die Herstellung des *S*-Enantiomers jedoch nur über eine langwierige diastereoselektive Synthesesequenz gelang,^[2] wurden diese hoch effizienten Antitumorwirkstoffe in der Folge nur noch wenig untersucht. Vor diesem Hintergrund^[1–5] schien uns die Entwicklung einer katalytischen asymmetrischen Syntheseroute zu diesen Verbindungen von großer Bedeutung. Daher entschlossen wir uns zur Untersuchung einer metallfreien, katalytischen, enantioselektiven Reaktionsführung, die von den einfachsten Vorstufen – dem 2-Aminobenzamid und einem Aldehyd – ausgeht [Gl. (1)].

[*] Prof. Dr. M. Rueping, Dr. A. P. Antonchick, Dr. E. Sugiono, Dipl.-Chem. K. Grenader
Degussa Stiftungsprofessur, Institut für Organische Chemie und Chemische Biologie, Goethe-Universität Frankfurt
Max-von-Laue Straße 7, 60438 Frankfurt am Main (Deutschland)
Fax: (+49) 69-798-29248

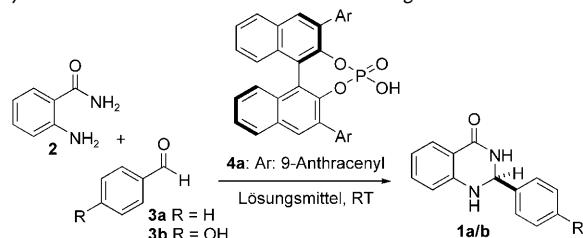
[**] Wir danken Evonik Degussa und der DFG (Schwerpunktprogramm Organokatalyse) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200804770> zu finden.

Unsere Reaktion liefert in nur einem Schritt, ausgehend von einfach zugänglichen oder käuflichen Verbindungen, die wertvollen enantiomerenreinen 2,3-Dihydrochinazolinone **1**.

Basierend auf unseren Erfahrungen im Bereich der asymmetrischen Ionenpaarkatalyse^[6] begannen wir unsere Untersuchungen mit der Brønsted-Säure-katalysierten Reaktion von 2-Aminobenzamid (**2**) mit verschiedenen Aldehyden **3** (Tabelle 1). Bereits erste Untersuchungen zeigten, dass die Reaktion in Gegenwart von z. B. Phosphorsäurediestern als Brønsted-Säure-Katalysatoren gelingt. Daraufhin entschieden wir uns, die Transformation unter Verwendung eines chiralen Phosphorsäurediesters^[7–10] **4a** zu untersuchen – dies wäre das erste Beispiel einer asymmetrischen Kondensations-Aminadditions-Sequenz von 2-Aminobenzamiden wie **2** mit Aldehyden **3** und würde darüber hinaus erstmals verschiedene 2,3-Dihydrochinazolinone **1** in enantiomeren-

Tabelle 1: Brønsted-Säure-katalysierte enantioselektive Synthese von 2,3-Dihydrochinazolinonen in verschiedenen Lösungsmitteln.



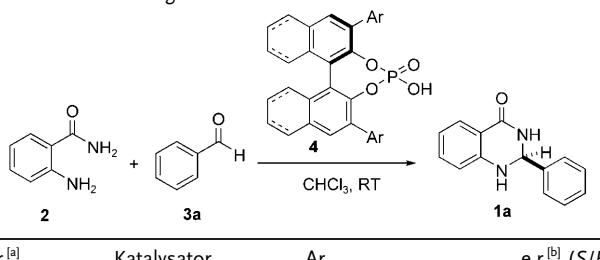
Nr. ^[a]	R	Lösungsmittel	e.r. ^[b] (<i>S/R</i>)
1 ^[c]	H	THF	72:28
2 ^[c]	H	Bu ₂ O	81:18
3 ^[c]	H	MTBE	87:13
4 ^[c]	H	Benzol	84:16
5 ^[c]	H	Toluol	86:14
6 ^[c]	H	CHCl ₃	93:7
7 ^[c]	H	CH ₂ Cl ₂	92:8
8 ^[d]	OH	Toluol	99:1
9 ^[d]	OH	CHCl ₃	99:1
10 ^[c]	OH	CHCl ₃	93:7

[a] Reaktionsbedingungen: 2-Aminobenzamid (**2**), Aldehyd **3a/b** (1.1 Äquiv.), 10 Mol-% **4a**, Lösungsmittel (0.05 M) und 3-Å-Molekularsieb bei Raumtemperatur. MTBE: Methyl-*tert*-butylether. [b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Enantiomerenverhältnis der Reaktionsmischung nach chromatographischer Reinigung. [d] Enantiomerenverhältnis der Reaktionslösung.

angereicherter Form liefern. Tatsächlich führten Reaktionen in Gegenwart von **4a** zu den 2,3-Dihydrochinazolinen **1a** und **1b** in sehr guten Enantiomerenverhältnissen (bis e.r. 99:1),^[11] wenn die Reaktion in aromatischen oder halogenierten Lösungsmitteln durchgeführt wurde (Tabelle 1, Nr. 4–10). Bei der Reaktion von **2** mit **3b** entstand ein heterogenes Reaktionsgemisch. Nach Abfiltrieren des Niederschlags sowie in Proben, die aus dem Überstand entnommen worden waren, fanden wir nahezu enantiomerenreines Produkt (Tabelle 1, Nr. 8–9). Die nachfolgende Analyse des Niederschlags ergab, dass es sich hierbei ebenfalls um eine kleine Menge an Produkt handelte, die jedoch einen geringeren Enantiomerenüberschuss aufwies. Das vereinigte und vollständig gelöste Reaktionsgemisch von **1b** lag dementsprechend in einem niedrigeren Enantiomerenverhältnis vor (Tabelle 1, Nr. 10).^[12,13] Wir beschlossen, die weiteren Versuche in Chloroform durchzuführen, da in diesem Lösungsmittel vorwiegend homogene Reaktionsführungen möglich sind und zudem bessere Enantiomerenverhältnisse als in den anderen untersuchten Lösungsmitteln erzielt wurden.

Zur weiteren Reaktionsoptimierung wurden die Temperatur und Katalysatorbeladung variiert sowie verschiedene chirale Phosphorsäurediester **4a–f** getestet (Tabelle 2). Die beste Selektivität und Reaktivität erzielte dabei der Katalysator **4a** in Chloroform bei Raumtemperatur. Bei tieferen Temperaturen oder geringeren Katalysatorbeladungen (1 Mol-% **4a**) wurden gleich bleibende Enantioselektivitäten beobachtet, allerdings bei längeren Reaktionszeiten. Unter den optimierten Bedingungen untersuchten wir anschließend den Substratbereich der Reaktion. Erstmals konnte eine Reihe von aliphatischen und aromatischen Aldehyden mit elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten in der Reaktion mit 2-Aminobenzamid eingesetzt werden. Die entsprechenden (*S*)-2,3-Dihydrochinazolinone **1a–j** wurden mit guten bis exzellenten Enantiomerenverhältnissen (bis e.r. 99:1) isoliert (Tabelle 3).

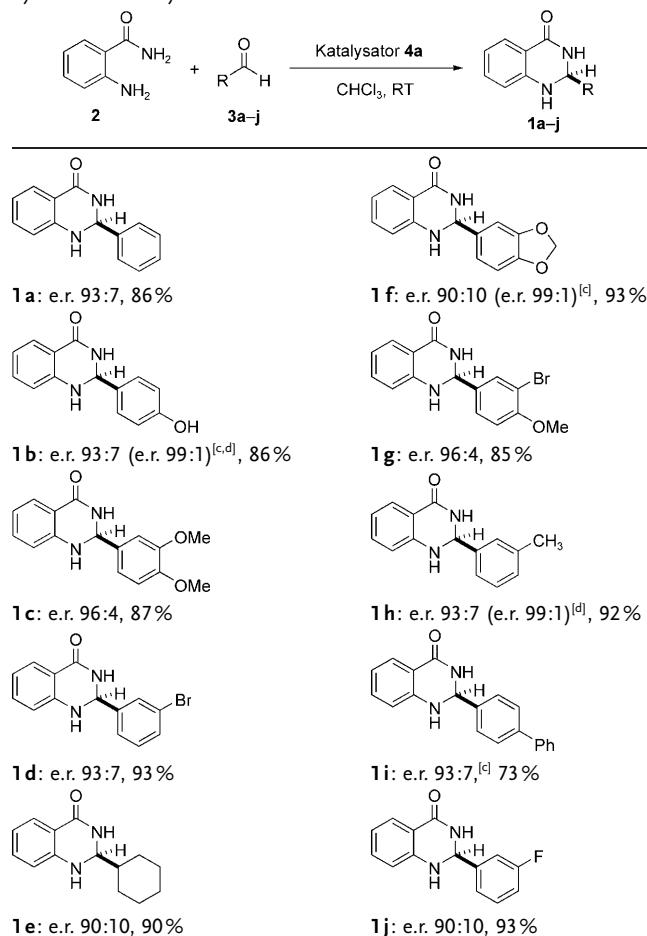
Tabelle 2: Evaluierung chiraler Brønsted-Säuren.



Nr. ^[a]	Katalysator	Ar	e.r. ^[b] (S/R)
1	4a	9-Anthracyl	93:7
2	4b	1-Naphthyl	73:27
3	4c	2-Naphthyl	58:42
4	4d	9-Phenanthryl	72:28
5	4e	Phenyl	55:45
6	4f	4-Biphenyl	75:25
7	4g	3,5-(CF ₃)C ₆ H ₃	53:47

[a] Reaktionsbedingungen: 2-Aminobenzamid (2), Benzaldehyd (3a; 1.1 Äquiv.), 10 Mol-% **4**, CHCl₃ (0.05 M) und 3-Å-Molekularsieb bei Raumtemperatur. [b] Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt.

Tabelle 3: Substratbereich^[a,b] der organokatalytischen enantioselektiven Synthese von Dihydrochinazolinonen **1**.^[13]



[a] Reaktionsbedingungen: 2-Aminobenzamid (2), Aldehyd **3a–j** (1.1 Äquiv.), 10 Mol-% **4a**, CHCl₃ (0.05 M) und 3-Å-Molekularsieb bei Raumtemperatur. [b] Ausbeute nach chromatographischer Reinigung der Reaktionsmischung. Enantioselektivitäten wurden mit HPLC an chiraler Phase bestimmt. [c] Enantiomerenverhältnis der Reaktionslösung aus CHCl₃. [d] Enantiomerenverhältnis der Reaktionslösung aus Toluol.

Wir berichten hier von der Entwicklung einer metallfreien, hoch enantioselektiven, Brønsted-Säure-katalysierten Kondensations-Additions-Reaktion zum Aufbau von 2,3-Dihydrochinazolinonen ausgehend von den einfachsten und leicht erhältlichen Startmaterialien. Damit steht erstmals ein hoch effizienter Zugang zu den wertvollen enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrochinazolinonen zur Verfügung, der darüber hinaus bevorzugt die besonders aktiven *S*-Enantiomere liefert. Dieser äußerst einfache Syntheseweg wird nicht nur von großer Bedeutung für die weitere Wirkstoffforschung mit Dihydrochinazolinonen sein, er dürfte auch die Untersuchungen zur Inhibierung der Tubulinpolymerisation im Rahmen der Antitumorforschung erleichtern und könnte dabei helfen, tiefere Einblicke in den Mechanismus der Ligandenbindung an der Colchicinbindungsstelle zu erhalten. Des Weiteren weisen einige Dihydrochinazolinone eine inhärente Fluoreszenz auf, die eine explizite intrazelluläre Ortung ermöglicht. Weitere Studien zu den genannten

Punkten sowie zu anderen Anwendungen der vorgestellten Reaktion finden derzeit statt.

Eingegangen am 30. September 2008
Online veröffentlicht am 19. Dezember 2008

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen · Inhibitoren · Organokatalyse · Phosphorsäurediester · Tumortherapeutika

- [1] a) H. L. Yale, M. Kalkstein, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 334; b) G. L. Neil, L. H. Li, H. H. Buskirk, T. E. Moxley, *Cancer Chemother.* **1972**, *56*, 163; c) G. Bonola, P. Da Re, M. J. Magistretti, E. Massarani, I. Setnikar, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 1136; d) Rexall Drug Co., K.S. Patent 3,257,397, **1966** [*Chem. Abstr.* **1966**, *66*, 8933b]; e) C. H. Boehringer Sohn, French Patent M 2588, **1964** [*Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 16075h]; f) R. J. Alaimo, H. E. Russel, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 335; g) E. Cohen, B. Klarberg, J. R. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5508; h) K. Okumura, T. Oine, Y. Yamada, G. Hayashi, M. Nakama, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 348; i) Instituto De Angeli S.p.A., French Patent M 1893, **1963** [*Chem. Abstr.* **1964**, *60*, 3956]; j) J. I. Levin, P. S. Chan, T. Bailey, A. S. Katocs, A. M. Venkatesan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 1141.
- [2] G. M. Chinigo, M. Paige, S. Grindrod, E. Hamel, S. Dakshamurthy, M. Chruszcz, W. Minor, M. L. Brown, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4620.
- [3] Übersichtsartikel zu Colchicinsynthesen: T. Graening, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3230.
- [4] Ausgewählte Übersichtsartikel zu Tubulin als Ziel für Tumortherapeutika: a) A. Jordan, J. A. Hadfield, N. J. Lawrence, A. T. McGown, *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 259; b) M. A. Jordan, L. Wilson, *Nat. Rev.* **2004**, *4*, 253; c) M. Arkin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 317; d) A. Nagle, W. Hur, N. S. Gray, *Curr. Drug Targets* **2006**, *7*, 305.
- [5] M. J. Hour, L. J. Huang, S. C. Kuo, Y. Xia, K. Bastow, Y. Nakaniishi, E. Hamel, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4479.
- [6] a) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781; b) M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2679; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617; c) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683; d) M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751; e) M. Rueping, C. Azap, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832; f) M. Rueping, E. Sugiono, T. Theissmann, A. Kuenkel, A. Köckritz, A. Pews Davtyan, N. Nemati, M. Beller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1065; g) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441; h) M. Rueping, E. Sugiono, S. A. Moreth, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 759; i) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4646; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562; j) M. Rueping, A. P. Antonchick, C. Brinkmann, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7027; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6903; k) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731; l) M. Rueping, T. Theissmann, S. Raja, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1001; m) M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5920; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5836.
- [7] Beispiele für Binolphosphat-katalysierte Reaktionen: a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; d) R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; e) M. Terada, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Synlett* **2006**, *133*; f) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2312; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; g) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4299; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193; h) J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4914; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796; i) S. Hoffmann, M. Nicoletti, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074; j) N. J. A. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368; k) T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; l) H. Liu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023; m) M. Terada, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292; n) Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484; o) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609; p) J. Zhou, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7498; q) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065; r) M. J. Wanner, R. N. S. van der Haas, K. R. de Cuba, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7629; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485; s) J. Jiang, J. Yu, X.-X. Sun, Q.-Q. Rao, L.-Z. Gong, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2458; t) S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2882; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2840; u) M. Sickert, C. Schneider, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3687; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3631; v) D. S. Giera, M. Sickert, C. Schneider, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4259; w) C. Baudequin, A. Zamfir, S. B. Tsogoeva, *Chem. Commun.* **2008**, 4637.
- [8] VAPOL-Phosphat-katalysierte Reaktionen: a) Reaktion von Tosylamiden mit *N*-Boc-Iminen (Boc: *tert*-Butoxycarbonyl): G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696; b) Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477; c) G. Li, Y. Liang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5830; d) E. B. Rowland, G. B. Rowland, E. Rivera-Otero, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12084.
- [9] a) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626; b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2445; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411; c) C. H. Cheon, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9246; d) D. Enders, A. A. Narine, F. Toulogeat, T. Bisschops, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661.
- [10] a) M. Rueping, W. Jeawsuwan, A. P. Antonchick, B. J. Nachtsheim, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2143; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, S. M. Moreth, M. Bolte, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 603; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593; c) M. Rueping, T. Theissmann, A. Kuenkel, R. M. Koenigs, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.
- [11] Die absolute Konfiguration der Produkte wurden durch Vergleich des Drehwertes von **1a** mit einem Literaturwert in Lit. [2] bestimmt.
- [12] Die Beobachtung, dass der Niederschlag und die Reaktionslösung in heterogenen Reaktionsgemischen unterschiedliche Enantiomerieverhältnisse aufweisen, ist nicht überraschend. In solchen Fällen ist es möglich, nahezu enantiomerenreines Produkt durch eine einfache Filtration zu erhalten. Um jedoch die tatsächlichen Enantiomerieverhältnisse der Reaktion zu bestimmen, muss die HPLC-Probe aus einer Lösung des Niederschlages und des Überstandes analysiert werden.
- [13] Eine ausführliche Versuchsbeschreibung befindet sich in den Hintergrundinformationen.