

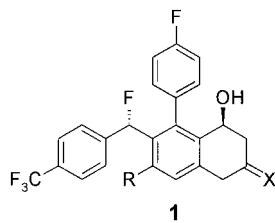
**Stereoselektive Mukaiyama-Michael/Michael/  
Aldol-Dominocyclisierung als Schlüsselschritt  
der Synthese pentasubstituierter Arene –  
ein effizienter Zugang zu hochwirksamen  
Inhibitoren des Cholesterinester-  
Transferproteins (CETP)\*\***

Holger Paulsen\*, Stefan Antons, Arndt Brandes,  
Michael Lögers, Stephan Nicholas Müller, Paul Naab,  
Carsten Schmeck, Stephan Schneider und  
Jürgen Stoltefuß

Dr. Pol Bamelis zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Bekämpfung der Arteriosklerose ist trotz einiger Erfolge weiterhin eine Herausforderung für die Medizin. Neben einem hohen LDL-Cholesterin(C)-Spiegel (low-density lipoprotein) ist ein niedriger HDL-C-Spiegel (high-density lipoprotein) ein weiterer, unabhängiger Hauptrisikofaktor für koronare Herzerkrankungen. Während die Regulation des LDL-C-Spiegels über eine Blockierung der Cholesterinbiosynthese mittels HMG-CoA-Reduktasehemmern (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)<sup>[1]</sup> etablierte Behandlungspraxis ist, bietet die Erhöhung des HDL-C-Spiegels ein neues, vielversprechendes Therapieprinzip. HDL nimmt Cholesterin aus der Peripherie, einschließlich der Koronararterien, auf und führt es dem metabolischen Abbau in der Leber zu. Durch die Wirkung des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) kommt es im Austausch gegen Triglyceride zu einer Übertragung von Cholesterinester-Molekülen vom HDL auf das LDL. Der nachteilige Nettoeffekt ist eine Senkung des HDL- und ein Anstieg des LDL-C-Spiegels.<sup>[2]</sup>

Substanzen der Struktur **1** wurden als hochwirksame CETP-Inhibitoren identifiziert ( $IC_{50} \leq 3 \text{ nmol L}^{-1}$ ).<sup>[3]</sup> Die Komplexität dieser Strukturklasse und der Substanzbedarf



- a R = Cyclopentyl X = Spirocyclobutyl  
b Isopropyl Spirocyclobutyl  
c Isopropyl Dimethyl

[\*] Dr. H. Paulsen, Dr. A. Brandes, Dr. M. Lögers, Dr. S. N. Müller, Dr. P. Naab, Dr. C. Schmeck, Dr. S. Schneider, Dipl.-Ing. J. Stoltefuß Bayer AG, Pharmaforschung  
PH-R-CF Chemisch-wissenschaftliches Laboratorium

D-42096 Wuppertal

Fax: (+49) 202-364061

E-mail: holger.paulsen.hp@bayer-ag.de

Dr. S. Antons

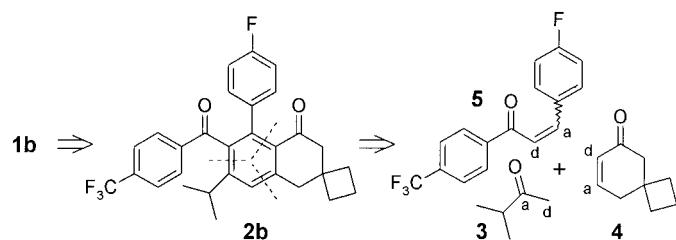
Bayer AG, PH-OP-CE Verfahrensentwicklung

[\*\*] Wir danken Dr. J. Benet-Buchholz für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen sowie den Mitarbeitern der PH-R-Strukturchemie für die Erhebung der analytischen Daten.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

für die weitergehende Prüfung verlangten eine effiziente Synthese, um diesem innovativen Wirkprinzip den Weg zu ebnen. Wir haben diverse Strategien geprüft und stellen hier am Beispiel **1b** eine Multigramm-Synthese vor, die sich durch eine neue Dominoreaktion im Schlüsselschritt auszeichnet.

Drei Strukturmerkmale machen die Komplexität von **1b** aus: das Spirocyclobutylsystem, zwei Stereozentren in sterisch anspruchsvollen Positionen und ein zentraler, pentasubstituierter Benzolring. Die erste retrosynthetische Transformation bestand in der Rückführung der Stereozentren auf ein Diketon-System. Damit wird das Diketon **2b** zu einem Schlüsselintermediat (Schema 1). Die Zergliederung des zentralen

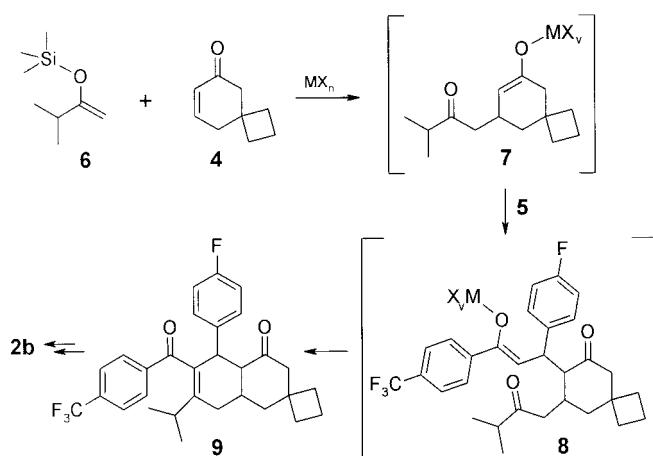
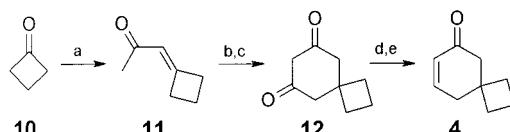
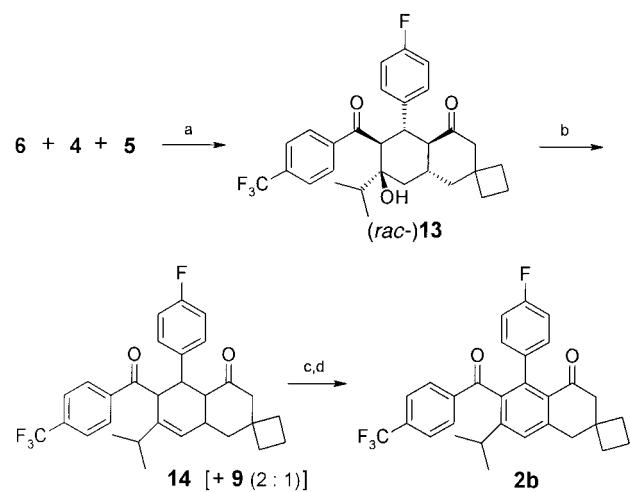


Schema 1. Retrosynthese von **1b**.

Benzolrings in etwa gleich große Bruchstücke ergibt die größtmögliche Vereinfachung von **2b**. Die Mukaiyama-Michael-Addition ist als verlässliche Methode zur Synthese von 1,5-Diketonen bekannt.<sup>[4a]</sup> Neben der offensichtlichen 1,5-Diketostruktur enthält **2b** auch solche, bei denen sich eine Carbonylgruppe hinter einer „Kekulé-Doppelbindung“ des zentralen Arens verbirgt. Bei der von uns gewählten Option führt die Übersetzung der resultierenden Synthone in Startmaterialien mit alternierender Acceptor-Donor-Polarisation zu den Edukten **3**, **4** und **5** (Schema 1).

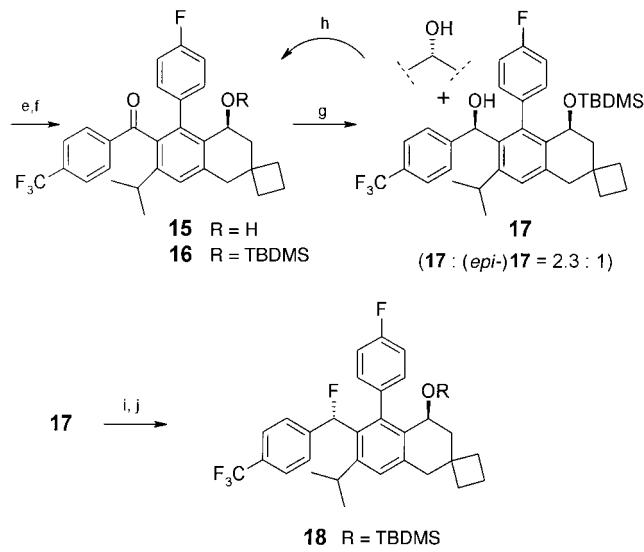
Das bei Mukaiyama-Michael-Additionen gebildete Enolat wurde schon mit Aldehyden, Acetalen und Orthoameisenäsäureestern oder durch einen zweiten, intramolekularen Michael-Acceptor abgefangen.<sup>[4b,c, 5]</sup> Eine intermolekulare Mukaiyama-Michael/Michael/Aldol-Kaskade ist unseres Wissens bislang nicht publiziert. Das zugrundeliegende Domino-Konzept wurde jedoch bereits realisiert.<sup>[6]</sup> Das hier vorgestellte Beispiel ist allerdings einzigartig in der Höhe des Substitutionsgrades sowie der sterischen Hinderung der Acceptorkomponenten, insbesondere **4**.

Für **2b** ergab sich folgendes Konzept (Schema 2): Der Silylenolether **6** liefert mit **4** unter Mukaiyama-Bedingungen das Enolat **7**. Dessen intermolekulare selektive 1,4-Addition an das zugesetzte Chalcon **5** führt zum Enolat **8**, das in einer intramolekularen Aldolreaktion **9** ergibt. Die Cyclisierung beendet eine Reaktionsfolge, in der das vollständige Kohlenstoffgerüst von **2b** aufgebaut wird. **6** wurde in der üblichen Weise aus dem Keton **3** hergestellt.<sup>[7]</sup> Das (*E*)-Chalcon **5** wurde durch säurekatalysierte Aldolkondensation von 4-(Trifluormethyl)acetophenon und 4-Fluorbenzaldehyd erhalten (95%). Nach orientierenden Vorarbeiten mit Cyclohexenon wurde die sterisch anspruchsvollere Spiroverbindung **4** synthetisiert (Schema 3). Dazu wurde Cyclobutanon **10** mit einer Wittig-Reaktion zunächst in das Enon **11** überführt. Die Addition von Malonsäuredimethylester und die Cyclisierung

Schema 2. Konzept zur Synthese der Schlüsselverbindung **2b**.Schema 3. Synthese von **4**. a)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$ , Siliconöl,  $100^\circ\text{C}$ , Kat.  $\text{PhCO}_2\text{H}$ , 87%; b)  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$ ,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $65^\circ\text{C}$ ; c) währ.  $\text{KOH}$ , Rückfluß, 20proz. Salzsäure, pH 3–5, 99%; d) Isobutanol, Toluol, Kat.  $p\text{-TsOH}$ , Azeotropdestillation; e) 65proz. RedAl in Toluol (RedAl = Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid),  $40\text{--}50^\circ\text{C}$ , 77% bezogen auf **12**. – Ts = 4-Methylphenylsulfonyl.

durch Claisen-Kondensation ergaben nach der Verseifung und Decarboxylierung das Dimedonanalogon **12**. Eine Enol-ethersynthese, gefolgt von der Reduktion mit RedAl, lieferte das gewünschte Edukt **4**. In der Schlüsselreaktion wurden **6** und **4** in Dichlormethan bei ca.  $-5^\circ\text{C}$  durch sukzessive Zugabe von 4 Äquiv.  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  in Dichlormethan und **5** in *rac*-**13** überführt (Schema 4).<sup>[8]</sup> Nach wäßriger Aufarbeitung ist das Produkt einfach durch Kristallisation aus Petrolether diastereomerenrein in 42% Ausbeute isolierbar. Die all-äquatoriale Lage der Substituenten sowie die axiale Stellung der Hydroxyfunktion wurden durch Röntgenstrukturanalyse gesichert.<sup>[9]</sup> Bislang wurde lediglich die Bildung eines weiteren Diastereomers mit einem Anteil  $\leq 10\%$  nachgewiesen.<sup>[10]</sup> Die in Schema 2 gezeigte Aldolkondensation zu **9** wird trotz antiperiplanarer Anordnung der OH-Gruppe und des zur Carbonylgruppe  $\alpha$ -ständigen H-Atoms nicht beobachtet.<sup>[9]</sup> Da in dieser Synthese die erzielten Konnektivitäten genügen, kann der Überschuß an molekularer Komplexität, der mit der stereoselektiv generierten Stereopentade erzeugt wurde, durch anschließende Aromatisierung unter Beseitigung aller Stereozentren abgebaut werden. Das sterisch hochbefrachte Cyclohexanolderivat **13** mußte dazu einer doppelten Halogenierungs-Eliminierungs-Sequenz mit abschließender Oxidation der Cyclohexadienstufe unterworfen werden (siehe Schema 4).

Kürzeren Aromatisierungsstrategien, z.B. der katalytischen Dehydrierung auf der Cyclohexenstufe, widersetzt sich das System aufgrund all-*trans* angeordneter Wasserstoffatome und des starken Anwachsens sterischer Wechselwirkungen. Nur die Umsetzung in der Schwefelschmelze lieferte ebenfalls erfolgreich das Aren **2b**.

Schema 4. Synthese von **1b**: a) 4 Äquiv.  $\text{TiCl}_4/\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  3/1, Dichlormethan,  $-5^\circ\text{C}$ , 42%; b) Pyridin,  $\text{SOCl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 83%; c) NCS, Kat.  $(\text{PhCO}_2)_2$ , Dichlormethan, RT, 85%; d) DBU, Dioxan, 5,  $96^\circ\text{C}$ , 64%; e) 0.3 Äquiv. (1R,2S)-1-Aminoindan-2-ol, 3 Äquiv.  $\text{BH}_3\text{-NEt}_2\text{Ph}$ , THF, RT, 78%; 94% ee im Rohprodukt; f) TBDMSCl,  $\text{NEt}_3$ , DMAP, DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 80%; g) LAH, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 55% **17**, >99% ds; h)  $\text{MnO}_2$ , Dichlormethan, RT, 77% **16**; i) DAST ( $\text{Et}_3\text{NSF}_3$ ), Toluol,  $-70^\circ\text{C} \rightarrow -60^\circ\text{C}$ , 75%; j) TBAF, THF, RT, 87%, >99% ee, >99% ds. – NCS = *N*-Chlorsuccinimid; DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl; DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin; LAH = Lithiumaluminiumhydrid; TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid.

Durch Behandlung von *rac*-**13** mit Thionylchlorid und Pyridin wurde rasch und in hoher Ausbeute ein Gemisch der Eliminierungsprodukte **14** und **9** erhalten. Die allylische Halogenierung lieferte ein Regioisomerenengemisch, das nach Eliminierung in Gegenwart eines Oxidationsmittels **2b** ergab. Zur Einführung der Stereozentren wurde **2b** zunächst regio- und enantioselektiv zum Oxoalkohol **15** reduziert. Eine Variante der Corey-Bakshi-Shibata(CBS)-Reduktion nutzt *cis*-1-Aminoindan-2-ol als Quelle der Chiralität.<sup>[11]</sup> Mit diesem Verfahren wurde im sterisch stark gehinderten **2b** unter vollständiger Differenzierung beider Oxogruppen das Tetralionsystem mit hoher Enantioselektivität (94% ee im Rohprodukt) und Ausbeute reduziert (78% **15** nach Kristallisa-

Angew. Chem. 1999, 111, Nr. 22

© WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69451 Weinheim, 1999

0044-8249/99/1112-3575 \$ 17.50+.50/0

3575

tion). Nach der Blockierung der Hydroxyfunktion als TBDMS-Ether (**16**) ermöglicht die interne, durch das Biphenylsystem vermittelte 1,5-Induktion des Stereozentrums eine diastereoselektive Reduktion der zweiten Oxofunktion mit LAH zugunsten des gewünschten Isomers **17** (**17:epi-17=2.3:1**). Dieses wurde durch Kristallisation aus dem Gemisch isoliert. Die in der Mutterlauge verbleibenden Alkohole **17** und *epi*-**17** lassen sich durch Oxidation der doppelt benzyli- schen Position mit Mangandioxid zu **16** in den Prozeß zurückführen. Durch Reaktion der ungeschützten Hydroxyfunktion mit DAST ( $\text{Et}_2\text{NSF}_3$ ) wird **17** unter Inversion in die Fluorverbindung **18** überführt. Die abschließende Deblockierung mit TBAF liefert die Zielverbindung **1b** in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form ( $>99\% \text{ } ds$ ,  $>99\% \text{ } ee$  nach Kristallisation).

Die vorgestellte, in der längsten linearen Sequenz 14stufige Synthese von **1b** lässt sich ohne chromatographische Reini- gungen durchführen und in den Kilogramm-Maßstab über- tragen. Damit ist der Weg frei für die weiterführende Evaluierung der CETP-Inhibierung als Therapieprinzip.

## Experimentelles

**rac-13:** Zu einer Lösung von **6** (72 mmol) und **4** (60 mmol) in 40 mL Dichlormethan werden unter Argon bei  $-7$  bis  $-1^\circ\text{C}$  gleichzeitig  $\text{TiCl}_4$  (183 mmol) und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (61 mmol) innerhalb 30 min getropft. Nach 5 min wird festes **5** (60 mmol) zugegeben. Dabei steigt die Temperatur auf  $3^\circ\text{C}$ . Es wird 5 min unter Kühlung, dann 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung mit 1 N Salzsäure, Waschen mit Wasser, Trocknung über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels, wird der Rückstand aus Petrolether kristallisiert. Man erhält **rac-13** in 42 % Ausbeute.

Eingegangen am 16. Juni 1999 [Z13574]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3373–3375

**Stichwörter:** Asymmetrische Synthesen • Cyclisierungen • Dominoreaktionen • Mukaiyama-Michael-Additionen • Wirkstoff-Forschung

- [1] „Statine“ wie Cerivastatin, Übersichten: a) R. S. Rosenson, *Arch. Intern. Med.* **1996**, *156*, 1278–1284; b) M. J. Tikkanen, *Curr. Opin. Lipidol.* **1995**, *6*, 360–364.
- [2] a) M. Sugano, N. Makino, S. Sawada, S. Otsuka, M. Watanabe, H. Okamoto, M. Kamada, A. Mizushima, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 5033–5036; b) A. S. Plump, L. Masucci-Magoulas, C. Bruce, C. L. Bisgaier, J. L. Breslow, A. R. Tall, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **1999**, *19*, 1105–1110; c) Übersicht: C. G. Stevenson, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* **1998**, *35*, 517–546.
- [3] Signifikante HDL-C-Erhöhung in Hamstern und hCETP-Mäusen bei oralen Dosierungen  $<1 \text{ mg kg}^{-1}$ .
- [4] a) K. Narasaka, K. Soai, Y. Aikawa, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779–783; b) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Heterocycles* **1987**, *25*, 205–211; c) N. Giuseppone, Y. Courtaux, J. Collin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7845–7848.
- [5] a) H. Hagiwara, A. Okano, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1047; b) P. G. Klimko, D. A. Singleton, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1733–1740; c) H. Hagiwara, Y. Yamada, H. Sakai, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10999–11010.
- [6] a) C. Wakselman, M. Mondon, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4285–4288; b) G. H. Posner, S.-B. Lu, E. Asirvatham, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 659–662; c) G. H. Posner, E. Asirvatham, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 663–666; d) G. H. Posner, S.-B. Lu, E. Asirvatham, E. F. Silversmith, E. M. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 511–512; e) S. Marczaik, K. Michalak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, J. Wicha, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2218–2223; Übersichten: f) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*,

831–844; g) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; h) M. Ihara, K. Fukumoto, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1059–1071; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1010–1022; i) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.

[7] a) H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324–2336; b) T. Bach, K. Jödicke, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2457–2466.

[8] Wegen der Sauerstoff enthaltenden funktionellen Gruppen sind 2–4 Äquivalente Titanreagens erforderlich. Nach Lit. [4a] sind Cyclohexenon und **6** labil gegenüber Titantrichlorid.  $\text{TiCl}_2(\text{O}i\text{Pr})_2$  wiederum erwies sich als zu schwacher Induktor für die gewünschte Umsetzung.  $\text{TiCl}_3(\text{O}i\text{Pr})$  kann durch (exothermes) Mischen von  $\text{TiCl}_4$  und  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  im Verhältnis 3:1 frisch hergestellt oder durch parallele Zugabe beider Komponenten gebildet werden. Eine modifizierte Variante dieser Reaktion wird inzwischen im Kilogramm-Maßstab durchgeführt.

[9] Die C-OH- und C=O-Bindungen sind nahezu parallel. Ferner weisen IR- und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf eine H-Brücke zwischen beiden Gruppen hin (Tieffeldverschiebung und W-Kopplung des OH-Wasserstoffatoms mit einem H-Atom des benachbarten AB-Systems). Durch Komplexierung von Titan dürfte diese Konformation im Reaktionsgemisch fixiert werden. Damit stehen die  $\pi$ -Orbitale der Carbonylgruppe und die  $\sigma$ -C-H-Bindung in  $\alpha$ -Position annähernd orthogonal zueinander. Der Acidifizierung des  $\alpha$ -H-Atoms fehlt also die konjugative Stabilisierung. Zusätzlich führt die Eliminierung zu einer stärkeren sterischen Hinderung der benachbarten Substituenten.

[10] Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum dieses Diastereomers deutet auf die Abwesenheit der intramolekularen H-Brücke hin.

[11] a) B. Di Simone, D. Savoia, E. Tagliavini, A. Umani-Ronchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 301–306; b) Übersicht: A. K. Ghosh, S. Fidanze, C. H. Senanayake, *Synthesis* **1998**, 937–961.

## Palladiumkatalysierte Hydroalkoxylierung von Methylenencyclopropanen

Drexel H. Camacho, Itaru Nakamura, Shinichi Saito und Yoshinori Yamamoto\*

Die Aktivierung von Wasserstoff-Heteroatom- und Wasserstoff-Kohlenstoff-Bindungen durch Übergangsmetallkatalysatoren wird zu einer immer wichtigeren Methode der organischen Synthese.<sup>[1–4]</sup> Durch palladiumkatalysierte Addition von Kohlenstoff-Pränuclöphen an olefinische Bindungen – die Hydrocarbonierung<sup>[1]</sup> – können C-C-Bindungen zu ungesättigten Kohlenwasserstoffen geknüpft werden. Analog wurden die Hydroaminierung<sup>[2]</sup>, die Hydrocarboxylierung<sup>[3]</sup> und die Hydrosulfinierung<sup>[4]</sup> ungesättigter C-C-Bindungen entwickelt.

Die übergangsmetallkatalysierte Addition von Alkoholen an Alkene unter Bildung einer C-O-Bindung, die Hydroalkoxylierung, ist ebenfalls eine wichtige Synthesemethode. Additionen von Alkoholen an Diene<sup>[5]</sup> und Allene<sup>[6]</sup> verlaufen vermutlich über cyclische Palladium-Zwischenstufen<sup>[5c]</sup>

[\*] Prof. Dr. Y. Yamamoto, D. H. Camacho, I. Nakamura, Dr. S. Saito  
Department of Chemistry, Graduate School of Science  
Tohoku University  
Sendai 980-8578 (Japan)  
Fax: (+81) 22-217-6784  
E-mail: yoshi@yamamoto1.chem.tohoku.ac.jp