

Kombinatorische Naturstoffsynthese

Katalysatorkontrollierte stereochemische Kombinatorik**

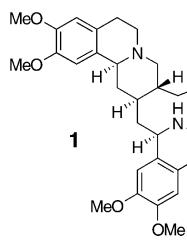
Lutz F. Tietze,* Nils Rackelmann und Govindasamy Sekar

Professor Ernst Schaumann
zum 60. Geburtstag gewidmet

Die kombinatorische Chemie^[1] ist ein wichtiges Verfahren für die Entwicklung von Pharmaka,^[2] Agrochemikalien,^[3] Katalysatoren^[4] und Materialien.^[5] Sie kann an der Festphase oder in Lösung durchgeführt werden, und in einigen Fällen lassen sich durch das Ausfällen der Produkte als Salze die Vorteile der Fest- und Flüssigphasen-Synthese vereinen.^[6] Das Ziel der kombinatorischen Chemie ist die Herstellung zahlreicher Verbindungen mit konstitutioneller Diversität. Stereochemische Aspekte haben hierbei bisher nur eine untergeordnete Rolle gespielt, obwohl die Konfiguration eines Moleküls einen erheblichen Einfluss auf seine biologische Wirkung haben kann; dies gilt sowohl für die absolute als auch für die relative Konfiguration.^[7] Hier stellen wir eine neue kombinatorische Strategie vor, die die stereochemische Diversität nichtpeptidischer Wirkstoffe beinhaltet.^[8] Unter Verwendung enantiomerenreiner Katalysatoren werden dabei katalysatorkontrolliert mehrere stereogene Zentren aufgebaut.^[9] Dieses generelle Konzept wird am Beispiel der Synthese von zwölf Stereoisomeren des biologisch hochaktiven Ipecacuanha-Alkaloids Emetin (**1**) vorgestellt, das vier stereogene Zentren

[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. N. Rackelmann, Dr. G. Sekar
Institut für Organische Chemie
Georg-August-Universität Göttingen
Tammannstraße 2, 37077 Göttingen (Deutschland)
Fax: (+49) 551-399-476
E-mail: ltietze@gwdg.de

[**] Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 416) und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken den Firmen BASF, Bayer, Degussa und Symrise sowie der Wacker Chemie für die Bereitstellung von Chemikalien.



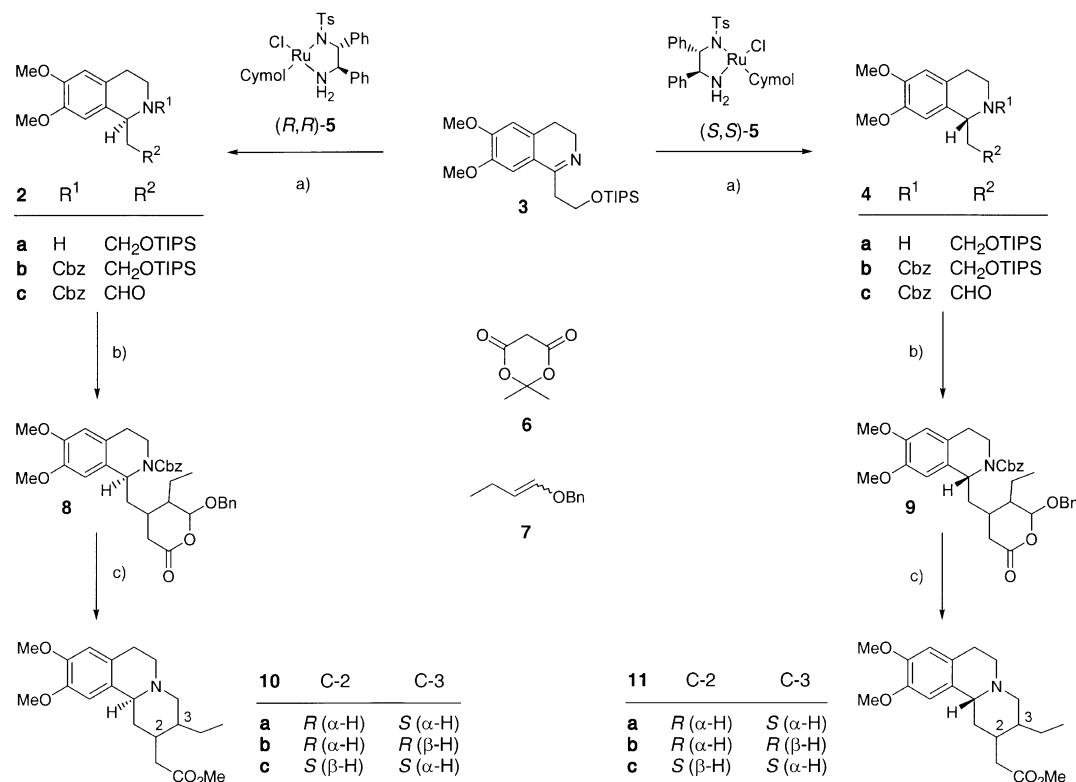
enthält. Als Katalysatoren werden die von Noyori entwickelten Ruthenium-Komplexe (R,R) -5 und (S,S) -5 verwendet.^[10] Der Schlüsselschritt der Synthese ist die enantio- oder diastereoselektive Hydrierung von Iminen, die entweder über die Oxidation eines sekundären Amins oder eine Bischler-Napieralski-Reaktion aufgebaut werden.

Oxidation des racemischen Gemisches aus **2a** und **4a** mit Kaliumpermanganat führt in sehr guten Ausbeuten zum Imin **3**,^[11] das durch Transferhydrierung mit Ameisensäure in Gegenwart der Katalysatoren (R,R) -5 und (S,S) -5 zu den nahezu enantiomerenreinen Tetrahydroisochinolinen **2a** bzw. **4a** hydriert wird (Schema 1).^[12] Schutz der sekundären Aminogruppe in **2a** und **4a** mit Benzylloxycarbonylchlorid, Abspaltung der Silylgruppe und nachfolgende Oxidation des primären Alkohols liefern die Aldehyde **2c** bzw. **4c**. Durch eine Domino-Reaktion^[13] von **2c** mit Meldrum-Säure (**6**) und dem Enolether **7** in Gegenwart katalytischer Mengen Ethyldiammoniumdiacetat (EDDA) wird das Lacton **8** gebildet, das direkt mit Methanol/Kaliumcarbonat umgesetzt und anschließend mit Pd/C als Katalysator hydriert wird. Hierbei erfolgt zuerst Spaltung des Lactons **8** unter Bildung eines Methylesters und eines Aldehyds, der nach hydrogenolytischer Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe mit der sekundären Aminofunktion zu einem Enamin reagiert. Dieses Enamin wird unter den Reaktionsbedingungen

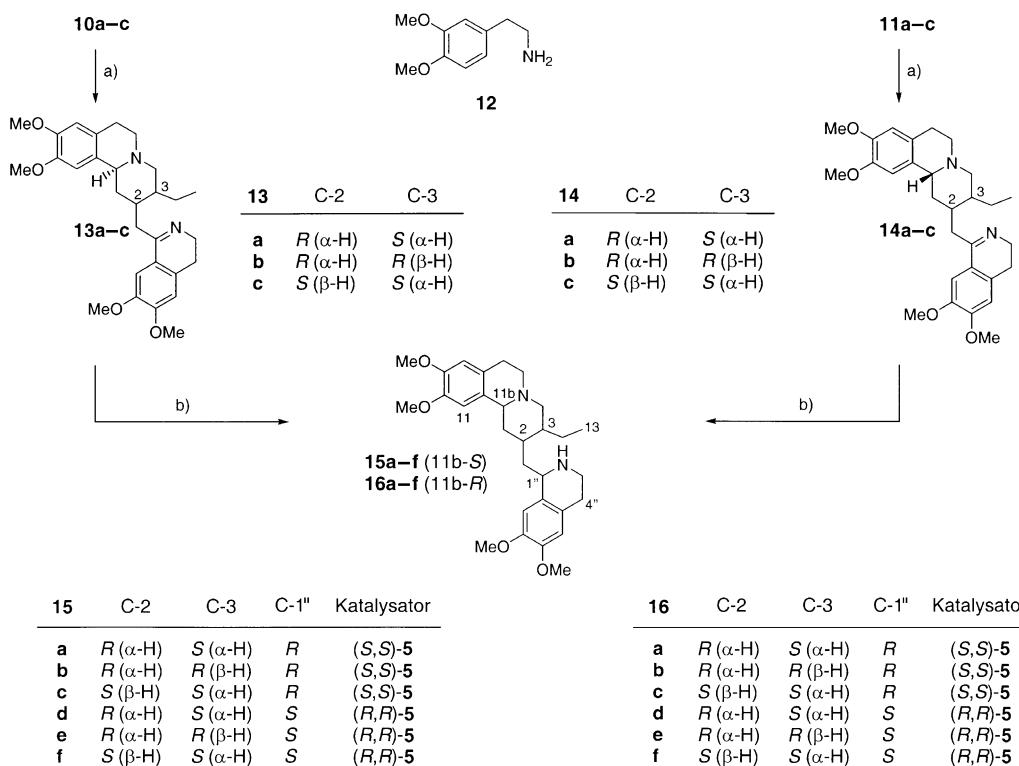
hydriert, und man erhält das Benzochinolizidin-Gerüst von Emetin (**1**). Das Gemisch der drei Diastereomere **10a–c** (1.5:1.0:1.8) kann chromatographisch getrennt werden.^[14] Die Umsetzung des enantiomeren Aldehyds **4c** unter identischen Bedingungen ergibt die Diastereomere **11a–c**.

Die Kondensation der diastereomeren Benzochinolizidine **10a–c** mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin **12** liefert die entsprechenden Amide, die in einer Bischler-Napieralski-Reaktion mit 60–78 % Ausbeute zu den Iminen **13a–c** umgesetzt werden (Schema 2). In gleicher Weise werden aus **11a–c** die Imine **14a–c** hergestellt. Hydrierung von **13a–c** mit (S,S) -5 führt zu **15a–c**, während mit (R,R) -5 die Diastereomere **15d–f** erhalten werden.^[15] Analog entstehen aus **14a–c** mit (S,S) -5 die Stereoisomere **16a–c** und mit (R,R) -5 die entsprechenden Diastereomere **16d–f**. Die Ausbeuten sind bei allen Hydrierungen größer als 71 %, die Diastereoselektivitäten sind allerdings aufgrund des Vorliegens von *Matched*- und *Mismatched*-Kombinationen leicht unterschiedlich: So findet man bei der Transferhydrierung von **13a** mit (S,S) -5 Selektivitäten >98:2 (d.h., das andere mögliche Diastereomer konnte nicht detektiert werden), während im schlechtesten Fall, bei der Umsetzung von **13a** mit (R,R) -5, ein Verhältnis von 91:9 erzielt wird.

Das Konzept der stereochemischen Kombinatorik, das anhand der Synthese von zwölf Stereoisomeren von Emetin (**1**) vorgestellt wurde, macht eine Vielzahl von Stereoisomeren einer chiralen Verbindung gezielt zugänglich. Die vorgestellten Umsetzungen können in vielfältiger Weise variiert



Schema 1. Synthese der Benzochinolizidine **10a–c** und **11a–c**: a) 1 Äquiv. **3**, 2.5 Mol-% (R,R) -5 bzw. (S,S) -5, HCO_2H/NEt_3 , DMF, RT, 1 h, 93 %, >95 % ee; b) 1 Äquiv. **2c** bzw. **4c**, 1.2 Äquiv. **6** und 10 Äquiv. **7**, 1 Mol-% EDDA, Benzol, 60°C, Ultraschall, 17 h, 86 %; c) 0.5 Äquiv. K_2CO_3 , MeOH, Pd/C, H_2 , 77 %. Bn = Benzyl, Cbz = Benzylloxycarbonyl, TIPS = Triisopropylsilyl.



Schema 2. Stereoselektive Synthese von zwölf Stereoisomeren von **1** (**15a–f** und **16a–f**): a) **10a–c** bzw. **11a–c**, **12**, AlMe_3 , Rückfluss, 4.5 h, 60–78%; POCl_3 , Benzol, Rückfluss, 45 min, 60–82%; b) 10 Mol-% (*R,R*)-5 bzw. (*S,S*)-5, $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$, DMF, RT, 1 h, 71–82%, d.r. 91:9 bis > 98:2.

werden. So haben wir auch 2-Phenylethylamin, 2-(2-Methoxyphenyl)ethylamin, 2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethylamin und ein Serotonin-Derivat anstelle von **12** als Aminkomponente eingesetzt. Die vorgestellte Strategie ist generell anwendbar, und gute Ergebnisse sind immer dann zu erwarten, wenn die enantiomeren Katalysatoren oder Reagentien unabhängig vom Substrat eine hohe Stereokontrolle erlauben.

Ein eingegangen am 7. Februar 2003 [Z51129]

Stichwörter: Asymmetrische Katalyse · Dominoreaktionen · Hydrierungen · Imine · Kombinatorische Chemie

- [1] a) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650–679; b) S. Senkan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 322–344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 312–329; c) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2487; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2288–2337.
- [2] a) J. Rademann, G. Jung, *Science* **2000**, *287*, 1947–1948; b) K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, C. Smethurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3473–3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3823–3828; c) P. N. Kaul, *Prog. Drug Res.* **1998**, *50*, 9–105.
- [3] W. A. Kleschick, L. N. Davis, M. R. Dick, J. R. Garlich, E. J. Martin, N. Orr, S. C. Ng, D. J. Pernich, S. H. Unger, G. B. Watson, R. N. Zuckermann, *ACS Symp. Ser.* **2001**, *774*, 205–213.

- [4] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 292–320; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284–310; b) B. Jandeleit, D. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *63*, 2494–2532; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 2648–2689; c) P. P. Pescarna, J. C. van der Waal, I. E. Maxwell, T. Maschmeyer, *Catal. Lett.* **1999**, *63*, 1–11.
- [5] a) W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1294–1296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1216–1218; b) E. W. McFarland, W. H. Weinberg, *Trends Biotechnol.* **1999**, *17*, 107–115.
- [6] L. F. Tietze, H. Evers, E. Töpken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 903–905; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 927–929.
- [7] a) G. Ekatodromis, A. Borgeat, *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, *1*, 205–206; b) B. Testa, M. Reist, P.-A. Carrupt, *Ann. Pharm. Fr.* **2000**, *58*, 239–246; c) S. Schiffman, K. Sennewald, J. Gagnon, *Physiology and Behavior* **1981**, *27*, 51–59; d) G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Koehler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, *29*, 1640–1642.
- [8] Ein weiterer Ansatz zur stereochemischen Kombinatorik: U. Müllenmeister, W.-D. Fessner in *Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis and Combinatorial Libraries* (Hrsg.: R. Epten), Mayflower Worldwide Ltd, Birmingham (UK), **2001**, S. 149–152.
- [9] Reagenskontrollierte Reaktionen unter Einsatz enantiomerenreiner Auxiliare sind gleichfalls möglich.
- [10] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
- [11] Die Lösung eines racemischen Gemisches aus **2a** und **4a** (27.6 g, 70.2 mmol) in CH_3CN (650 mL) wurde bei -7°C über einen Zeitraum von 15 min mit KMnO_4 (23.3 g, 147 mmol) in kleinen Portionen versetzt und anschließend 70 min bei -5°C gerührt. Man verdünnte mit eiskaltem Et_2O (2.5 L), wusch die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung bis die Lösung farblos war,

- trocknete über Na_2SO_4 und entfernte das Lösungsmittel unter verminderterem Druck. Dihydroisochinolin **3** wurde als hellgelbes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung eingesetzt (24.7 g, 90%).
- [12] Eine Lösung von dimerem Dichloro(*p*-cymol)ruthenium(II) (403 mg, 0.66 mmol), 1,2-(*R,R*)-*N*-Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin (530 mg, 1.45 mmol) und NEt_3 (0.37 mL, 2.63 mmol) in DMF (6.1 mL) wurde unter Argon 60 min bei 80°C gerührt. Die noch warme Lösung gab man zum Dihydroisochinolin **3** (21.5 g, 55 mmol) in DMF (103 mL) und kühlte auf 0°C ab. Danach wurde eine 5:2-Mischung von HCO_2H und NEt_3 (27.5 mL) tropfenweise zugegeben und 2 h bei 25°C gerührt. Die Reaktion wurde anschließend durch Zugabe von gesättigter K_2CO_3 -Lösung abgebrochen, die Mischung mit H_2O verdünnt, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderterem Druck reinigte man das braune Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (AcOEt/NEt₃, 100:1) und erhielt 20.2 g **2a** als gelbliches Öl (93%, > 95% ee).
- [13] a) L. F. Tietze, A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, *20*, 304–322; b) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg. F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibusaki, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64); c) L. F. Tietze, M. Lieb, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 363–371; d) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; e) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [14] **10a:** ¹H-NMR (300 MHz, C_6D_6 , TMS): δ = 0.82 (t, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3H, 13-H), 1.10 (m, 1H, 12-H), 1.26 (ddd, ²J(H,H) = 13.0 Hz, ³J(H,H) = 11.5, 11.5 Hz, 1H, 1-H_{ax}), 1.34 (m, 1H, 3-H), 1.63 (m, 1H, 12-H), 1.94 (ddd, ²J(H,H) = 13.0 Hz, ³J(H,H) = 3.0, 3.0 Hz, 1H, 1-H_{aq}), 2.00–2.32 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, 2-H, 4-H_{ax}, 6-H, 7-H), 2.55 (ddd, ²J(H,H) = 11.5 Hz, ³J(H,H) = 5.5, 5.5 Hz, 1H, 6-H), 2.77 (dd, ²J(H,H) = 11.5 Hz, ³J(H,H) = 3.5 Hz, 1H, 4-H_{aq}), 2.90–3.10 (m, 2H, 7-H, 11b-H), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 6.31 (s, 1H, 8-H), 6.62 ppm (s, 1H, 11-H); ¹³C-NMR (75 MHz, C_6D_6 , TMS): δ = 12.69 (C-13), 18.13 (C-12), 29.95 (C-7), 34.10 (C-1), 37.73 (C-3), 38.24 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 39.48 (C-2), 50.95 (OMe), 53.39 (C-4), 55.63 (OMe), 56.13 (OMe), 59.14 (C-6), 63.71 (C-11b), 110.0 (C-8), 112.8 (C-1), 127.5 (C-11a), 130.8 (C-7a), 148.5 (C-10), 148.8 (C-9), 172.7 ppm (Carboxy-C); $[\alpha]_D^{20}$ = -57.9 (c = 0.60 in CHCl_3). **10b:** ¹H-NMR (300 MHz, C_6D_6 , TMS): δ = 0.81 (t, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3H, 13-H), 1.00 (m, 1H, 12-H), 1.41–1.52 (m, 3H, 1-H, 12-H, 3-H), 1.80 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.92 (dd, ²J(H,H) = 15.5 Hz, ³J(H,H) = 15.5 Hz, 1H, 4-H_{ax}), 2.01 (dd, ²J(H,H) = 22.0 Hz, ³J(H,H) = 12.0 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.35–2.48 (m, 4H, 1-H, 2-H, 6-H, 7-H), 2.77 (m, 1H, 6-H), 2.93 (dd, ²J(H,H) = 15.5 Hz, ³J(H,H) = 5.5 Hz, 1H, 4-H_{aq}), 3.10–3.14 (m, 2H, 7-H, 11b-H), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 6.45, (s, 1H, 8-H), 6.77 ppm (s, 1H, 11-H); ¹³C-NMR (75 MHz, C_6D_6): δ = 11.20 (C-13), 23.75 (C-12), 30.00 (C-7), 38.85 (C-1), 38.52 (C-3), 38.24 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 41.79 (C-2), 50.93 (OMe), 52.77 (C-4), 55.64 (OMe), 56.00 (OMe), 61.43 (C-6), 63.00 (C-11b), 110.1 (C-8), 112.8 (C-1), 127.4 (C-11a), 130.8 (C-7a), 148.5 (C-10), 148.8 (C-9), 172.9 ppm (Carboxy-C); $[\alpha]_D^{20}$ = -22.0 (c = 1.04 in CHCl_3). **10c:** ¹H-NMR (300 MHz, C_6D_6 , TMS): δ = 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 13-H), 1.26 (m, 1H, 3-H), 1.54–1.80 (m, 2H, 12-H), 1.88 (ddd, ²J(H,H) = 13.5 Hz, ³J(H,H) = 4.0, 4.0 Hz, 1H, 1-H_{aq}), 2.04 (ddd, ²J(H,H) = 13.5 Hz, ³J(H,H) = 10.0, 4.5 Hz, 1H, 1-H_{ax}), 2.22 (m, 1H, 2-H), 2.28–2.45 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, 7-H), 2.57 (t, J = 4.0 Hz, 2H, 4-H₂), 2.53 (dd, ²J(H,H) = 12.5 Hz, ³J(H,H) = 4.0 Hz, 1H, 6-H), 2.71 (ddd, ²J(H,H) = 12.5 Hz, ³J(H,H) = 6.0, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 3.04 (ddd, ²J(H,H) = 17.0 Hz, ³J(H,H) = 13.0, 6.5 Hz, 1H, 7-H), 3.43 (m, 1H, 11b-H), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 6.43, (s, 1H, 8-H), 6.77 ppm (s, 1H, 11-H); ¹³C-NMR (75 MHz, C_6D_6): δ = 12.32 (C-13), 25.65 (C-12), 28.44 (C-7), 32.68 (C-1), 33.72 (C-2), 37.92 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 40.76 (C-3), 50.97 (OMe), 53.09 (C-6), 54.35 (C-4), 55.61 (OMe), 55.65 (OMe), 58.20 (C-11b), 109.8 (C-8), 112.8 (C-11), 127.3 (C-11a), 130.1 (C-7a), 148.6 (C-10), 148.7 (C-9), 173.0 ppm (Carboxy-C); $[\alpha]_D^{20}$ = -81.5 (c = 0.46 in CHCl_3).
- [15] **15d:** ¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 0.97 (t, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3H, 13-H), 1.32–1.43 (m, 2H, 1-H, 12-H), 0.97 (t, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3H, 13-H), 1.58–1.67 (m, 2H, 1'-H, 3-H), 1.71 (m, 1H, 12-H), 1.83–1.93 (m, 2H, 1-H, 1'-H), 2.08 (m, 1H, 2-H), 2.32 (dd, ²J(H,H) = 11.5 Hz, ³J(H,H) = 1.5 Hz, 1H, 4-H), 2.42 (ddd, ²J(H,H) = 11.5 Hz, ³J(H,H) = 11.5, 3.5 Hz, 1H, 6-H), 2.55 (m, 1H, 7-H), 2.71 (m, 2H, 4'-H, 7-H), 2.83 (ddd, ²J(H,H) = 11.5 Hz, ³J(H,H) = 6.5, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 2.95–3.05 (m, 4H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 11b-H), 3.23 (m, 1H, 3'-H), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.96 (m, 1H, 1''-H), 6.54, 6.55, 6.57, 6.61 ppm (s, 4H, 5''-H, 8-H, 8''-H, 11-H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): δ = 12.56 (C-13), 17.45 (C-12), 29.30, 29.33 (C-4'', C-7), 34.82 (C-1), 36.61 (C-2), 37.30 (C-3), 39.83 (C-1'), 40.62 (C-3''), 52.00 (C-2''), 52.95 (C-6), 55.72, 55.85, 55.96 (OMe), 58.86 (C-4), 63.34 (C-11b) 107.8, 109.1, 111.4, 111.7 (C-5'', C-8, C-8'', C-11), 126.8, 127.0, 130.6, 131.8 (C-4a'', C-7a'', C-8a, C-11a), 146.9, 147.1, 147.1, 147.2 ppm (C-6'', C-7'', C-9, C-10); $[\alpha]_D^{20}$ = -82.3 (c = 0.40 in CHCl_3).