

ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

Um die pharmakologischen Eigenschaften eines Naturstoffs oder seiner Derivate charakterisieren zu können, muß dieser in ausreichender Menge und in hoher optischer Reinheit verfügbar sein. Die aus natürlichen Ressourcen, Pflanzen oder anderen Organismen zu gewinnende Menge einer Substanz ist in vielen Fällen begrenzt. Die „künstliche“ Erzeugung durch eine asymmetrische Synthese im Labor stellt dann eine wichtige Alternative dar.

Für den präparativ arbeitenden Chemiker ergibt sich daraus die Erforschung, Optimierung und Anwendung von Reaktionen, zur gezielten Synthese eines chiralen Moleküls.

Das Hauptziel bei der Synthese eines optisch aktiven Moleküls ist der selektive Aufbau von definiert konfigurierten, tertiären oder quartären Kohlenstoffzentren. Bekannte Reaktionstypen, die dies ermöglichen, sind Alkylierungsreaktionen wie Grignard-Reaktionen, Enolat-Alkylierungen, Aldolreaktionen sowie diverse Cycloadditionen¹ wie die Diels-Alder, die [2+2] und die 1,3-dipolare Cycloaddition. Die optische Aktivität kann durch den Einsatz eines chiralen Auxiliars² oder durch die Verwendung eines optisch aktiven Katalysators erreicht werden.³ Ein neues Stereozentrum läßt sich auch diastereoselektiv neben einem schon vorhandenen aufbauen.⁴

Eine wichtige Methode asymmetrische Kohlenstoffeinfachbindungen aufzubauen, besteht in der Nutzung von [2,3]- und [3,3]-sigmatropen Umlagerungsreaktionen, die unter *Chiralitätstransfer* verlaufen. Die Claisen-Umlagerung⁵ ermöglicht es sogar in einem Schritt aus einer synthetisch leicht zugänglichen C-O-Chiralität bis zu zwei C-C-Chiralitäten zu erzeugen, welche auf anderen Wegen nur schwer zu erhalten sind.⁶

Im Mittelpunkt der vorliegenden Forschungsarbeit stehen die präparative Optimierung und die systematische Untersuchung der stereochemischen Eigenschaften einer erst 1978

¹ R.M. Devant, H.-E. Radunz, *Houben-Weyl*, Bd. E21b: Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 1151

² H. Ahlbrecht, G. Frater, H.-G. Högberg, *Houben-Weyl*, Bd. E21c: Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 645

³ J.M. Brown, *Houben-Weyl*, Bd. E21a: Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 1119

⁴ J. Mulzer, *Houben-Weyl*, Bd. E21c: Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 75

⁵ H. Frauenrath, *Houben-Weyl*, Bd. E21d: Stereoselective Synthesis, Thieme Stuttgart, New York **1995**, 3007; R. Brückner, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, **1991**, 6, 873

⁶ H.L. Goering, W.I. Kimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1748

entdeckten Variante der Claisen-Umlagerung. Diese sogenannte „Keten-Claisen-Umlagerung“¹ zeichnet sich durch außerordentlich milde Reaktionsbedingungen aus. Sie verläuft in einem Temperaturbereich von -10°C bis 20°C. Die klassischen „thermischen Claisen-Umlagerungen“ werden dagegen bei 100°C bis 220°C durchgeführt.

Die Keten-Claisen-Umlagerung soll hinsichtlich der erreichbaren Ausbeute optimiert werden, angestrebt werden dabei Reaktionstemperaturen um 0°C. Durch die Umlagerung von optisch aktiven Verbindungen soll außerdem der Chiralitätstransfer systematisch untersucht werden.

Um die Nutzbarkeit der Keten-Claisen-Umlagerung zu beweisen, soll sie als Schlüsselschritt bei der asymmetrischen Synthese eines optisch aktiven Indolizidin-Naturstoffs dienen.

¹ R. Malherbe, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 3096