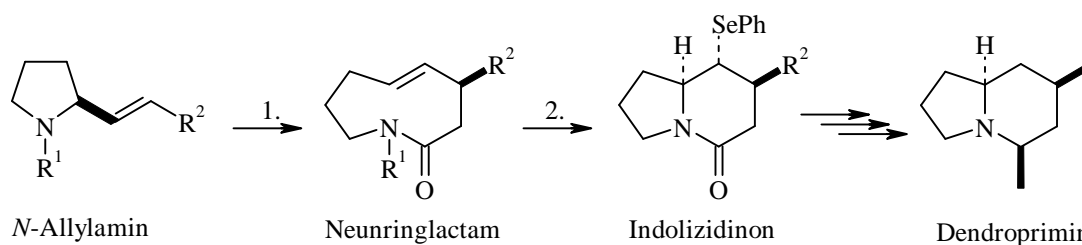


## SPEZIELLER TEIL

### 5. Aufgabenstellung

#### 5.1 Asymmetrische Synthese von Dendroprimin

In der vorliegenden Arbeit wird die asymmetrische Synthese eines Indolizidin-Alkaloids, dem *Dendroprimin* angestrebt. Es soll ein grundlegend neuer Zugang zu diesem Indolizidin erforscht werden. Im ersten Schlüsselschritt (1.) wird der zentrale Baustein, ein chirales Neuringlactam, durch eine Aza-Keten-Claisen-Reaktion aus einem chiralen *N*-Allylamin dargestellt. Im zweiten Schlüsselschritt (2.) soll das bicyclische Dendroprimin-Grundgerüst durch eine asymmetrische, transannulare Cyclisierung aus dem Neuringlactam generiert werden. Die transannulare Cyclisierung wird durch die elektrophile Attacke von PhSeCl auf die Doppelbindung initiiert.



**Abb. 5-1** Zwei asymmetrische Schlüsselschritte bei der Synthese des Dendroprimins

#### 5.2 Untersuchung der Aza-Keten-Claisen-Reaktion

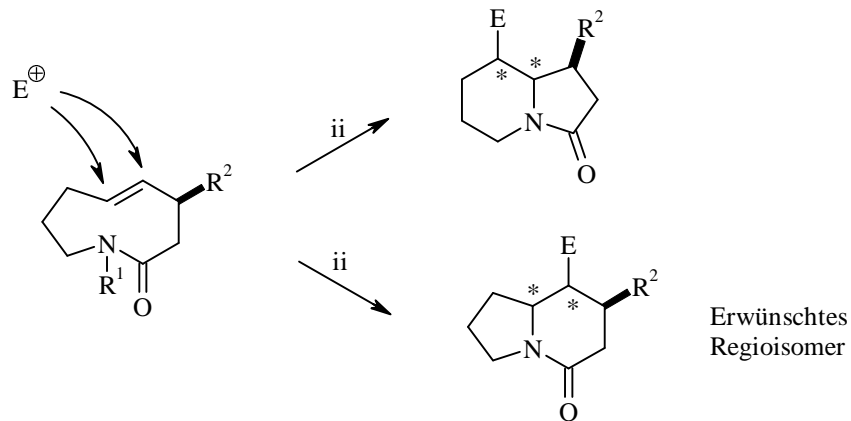
Damit die Aza-Keten-Claisen-Umlagerung zuverlässig angewendet werden kann bedarf es einer Reihe von grundlegenden Verbesserungen gegenüber dem aktuellen Stand der Methode. Erstens muß die präparative Anwendbarkeit der Reaktion optimiert werden. Zweitens sind systematische Untersuchungen zu ihrem stereochemischen Verlauf notwendig.

1. Die Generierung der Ketene soll vereinfacht werden. Die bisher angewendete Methode Dichlorketen aus Trichloracetylchlorid ( $\text{Cl}_3\text{C-COCl}$ ) mit aktiviertem Zink *in situ* zu erzeugen ist aufwendig und führt durch das Aufkommen von Zinksalzen in der Reaktionslösung zu unkontrollierbaren Nebenreaktionen bei der Umlagerung.<sup>1</sup> Es sollen Versuche mit zinksalzfreien Reaktionslösungen durchgeführt werden.

<sup>1</sup> M. Diederich, *Diplomarbeit*, Freie Universität Berlin 1992

2. Um die synthetischen Möglichkeiten der Reaktion auszunutzen, muß die Bandbreite der einsetzbaren Ketene vergrößert werden. Ziel ist, auch Alkyl und Arylsubstituierte Ketene umzulagern, um das Spektrum der synthetisierbaren Verbindungen zu vergrößern. Bisher gelingt zuverlässig nur die Reaktion mit Dichlorketen.
3. Um die Ausbeute deutlich über 50% zu steigern müssen Nebenreaktionen der Ketene verhindert werden. Es sollen dazu verschiedene Reaktionsbedingungen (Temperatur, Solventien) getestet werden
4. Das stereochemische Verhalten der Umlagerungsreaktion soll in Bezug auf den [1,3]-Chiralitätstransfer und die simple Diastereoselektion erforscht werden. Die Vollständigkeit des [1,3]-Chiralitätstransfers kann durch die Messung des Enantiomeren-Überschusses (ee) bei der Umlagerung eines enantiomerenreinen Allylamins überprüft werden. Das Ausmaß der simplen Diastereoselektion (Einheitlichkeit des Übergangszustandes und der Enolatgeometrie) soll durch die Umlagerung substituierter Ketene mit chiralen Allylaminen ermittelt werden.
5. Damit die Aza-Keten-Claisen-Umlagerung systematisch untersucht werden kann, muß eine effiziente Synthese der Ausgangsverbindungen, den chiralen, isomerenreinen Allylaminen entwickelt werden.
6. Da die Reaktion in einem neutralen, organischem Solvens ohne metallorganische Basen wie LDA abläuft, soll untersucht werden, ob sich ein 2-Vinylpyrrolidin welches eine terminale Esterfunktion  $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$  besitzt umlagern läßt. Dadurch wäre das erste Mal eine Claisen-Umlagerung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten  $\delta$ -Aminoesters zu einem  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Lactam verwirklicht.

### 5.3 Untersuchung der transannularen Cyclisierung



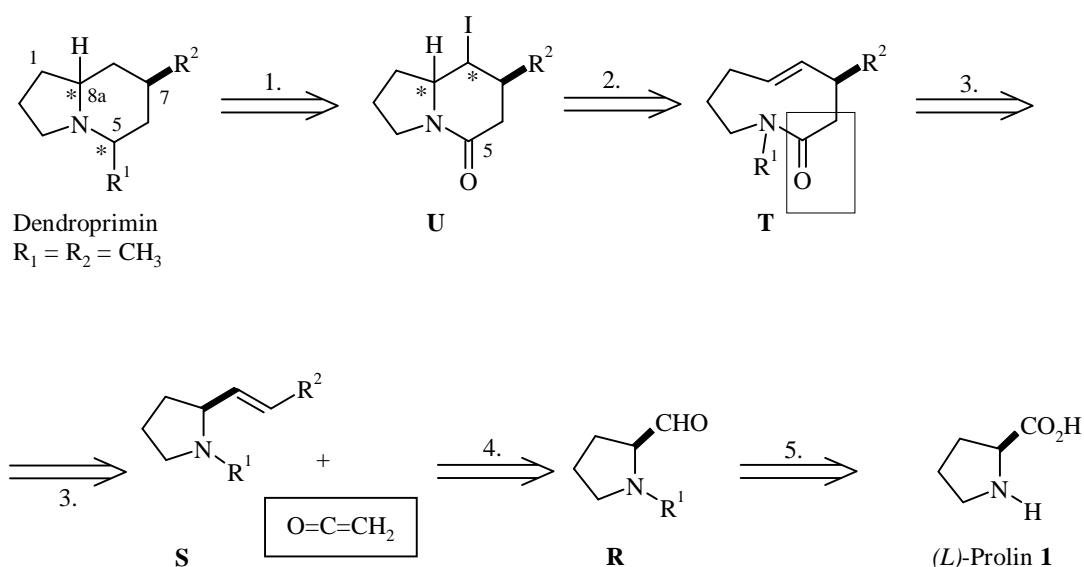
**Abb. 5-2** Mögliche Regioisomere durch die transannulare Ringkontraktion

Der zweite Schlüsselschritt (**Abb. 5-1**, ii) bei der Synthese des Dendroprimin-Alkaloids ist die transannulare Ringkontraktion des chiralen Neunringlactams. Bei dieser Cyclisierung entsteht das komplette, bicyclische Dendroprimin Kohlenstoffgerüst.

1. Die Regioselektivität der transannularen Cyclisierung soll untersucht werden. Die Addition des Elektrophils an die Doppelbindung kann an zwei verschiedenen Positionen erfolgen.
2. Die Diastereoselektivität der Cyclisierung soll ermittelt werden. Da bei der transannularen Ringschlußreaktion zwei Stereozentren entstehen, können bis zu vier Stereoisomere gleichzeitig auftreten.

## 5.4 Retrosynthese

Die Retrosynthese des Dendroprimins kann in sechs Schritten bis zum chiralen Ausgangsmaterial (*L*)-Prolin **1** durchgeführt werden. 1.) Die Alkylgruppe  $R^1$  ( $CH_3$ ) wird durch eine reduktive Alkylierung aus einer Carbonylgruppe erzeugt (C-5 des Indolizidinons **U**). Gleichzeitig wird die Retroaddition eines entfernbaren Heteroatom (wie z.B. Iod) an C-8 durchgeführt. 2.) Die transannulare Bindung (N-C8a) des bicyclischen Indolizidinons **U** wird in diesem Schlüsselschritt gespalten. Im Gegensatz zu literaturbekannten Strategien zur Indolizidinringsynthese bleibt der äußere Cyclus **T** erhalten. Vorteil: die bis dahin gezielt aufgebaute Geometrie des Neunringlactams **T** kann die Reaktion zum Bicyclus **U** regio- und diastereoselektiv steuern.



**Abb. 5-3** Retrosynthese des *Dendroprimins* aus (*L*)-Prolin (ex chiral Pool)

3.) Die Chiralität des Neurings **T** wird unter Abspaltung eines Ketenfragmentes auf die Chiralität des Allylamins **S** übertragen. Der vollständige Retro-Chiralitätstransfer unter gleichzeitigem Abbau des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Amids **T** stellt den zweiten Schlüsselschritt der Synthese dar und kann durch eine Retro-Aza-Keten-Claisen-Umlagerung erreicht werden. 4.) Das Allylamin **S** kann durch eine Retro-Wittigreaktion in einen Aldehyd **R** und das entsprechende Phosphonat überführt. 5.) Der Aldehyd **R** kann durch das Entfernen des Substituenten  $R^1$  auf das (*L*)-Prolin **1** aus dem chiralen Pool der natürlichen Aminosäuren zurückgeführt werden.

## 5.5 Synthesepplan

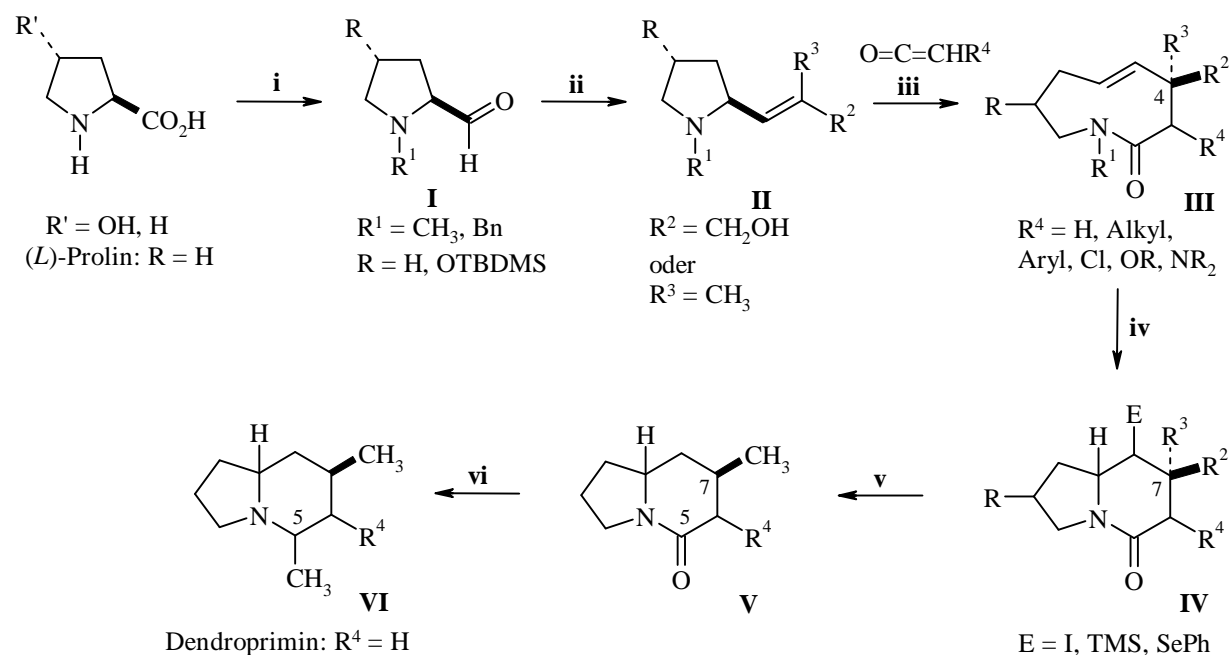


Abb. 5-4 Synthesepplan

**i.** (a) Reduktion der Carbonsäure zum Aldehyd; (b) N-Alkylierung oder -Benzylierung; (c) Für  $R' = \text{OH}$  Silylierung,  $R = \text{OTBDMS}$ ; **ii.** *Trans*- oder *cis*-Olefinierung; **iii.** Aza-Claisen-Umlagerung; **iv.** Transannuläre Cyclisierung mit  $\text{EX,}^+ \text{E, } - \text{R}^1\text{X}$ ; **v.** (a) Entfernen von E; (b) Für  $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$  radikalische Reduktion nach Barton-McCombie,  $R^2 \rightarrow \text{CH}_3$ ; **vi.** Reduktive Alkylierung an C-5

Ausgehend von kommerziell erhältlichem (*L*)-Prolin ist die asymmetrische Synthese eines C-5-, C-7-substituierten Indolizidin, einem Dendroprimin-Isomeren **VI** geplant. Um den ersten Schlüsselschritt **iii** der Synthese, die Aza-Keten-Claisen-Umlagerung, erforschen zu können, sollen verschiedene Allylamine **II** enantiomerenrein dargestellt werden. Um mögliche Epimerisierungen der einzelnen Reaktionschritte nachweisen und ausschließen zu können, wird das (*L*)-*trans*-4-Hydroxyprolin (zwei Stereozentren) den gleichen Synthesebedingungen wie das (*L*)-Prolin ausgesetzt. Eine Epimerisierung kann gegebenenfalls durch das Auftreten von diastereomeren Verbindungen erkannt werden. Die einzelnen Syntheseschritte werden im Folgenden erläutert.

**i.)** Das chirale Startmaterial wird in der ersten Sequenz in den Aldehyd **I** überführt. Die Carboxylgruppe des Prolins wird dazu verestert und anschließend reduziert. Die Stickstofffunktion (**I**) soll an der freien Valenz entweder Methyliert oder Benzyliert werden, um das Verhalten der unterschiedlich großen Substituenten auf die Reaktivität zu

untersuchen.<sup>1</sup> Das Hydroxyprolin-Derivat wird mit TBDMS-Chlorid in den Silyether überführt.

ii.) Aus den Aldehyden **I** sollen verschiedene *trans*- oder *cis*-Olefine **II** synthetisiert werden. Die *trans*-konfigurierten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ethylester **II** ( $R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$ ) lassen sich selektiv durch die Wadsworth-Horner-Emmons-Variante<sup>2</sup> der Wittig-Olefinierung darstellen. Die Ethylester werden durch Reduktion in die entsprechenden Allylalkohole überführt und als Benzylether **II** ( $R^2 = \text{CH}_2\text{OBn}$ ) geschützt. Ein terminal unsubstituiertes Olefin **II** ( $R^3 = \text{CH}_3$ ) sollte sich mit dem leicht zugänglichen Methylphosphonium-Ylid generieren lassen.<sup>3</sup>

iii.) Aus den enantiomerenreinen Allylaminen **II** werden durch eine Aza-Claisen-Umlagerung unter Ringexpansion die chiralen Neunringlactame **III** dargestellt. Durch den 1,3-Chiralitätstransfer sollte es möglich sein die Konfiguration des Allylamins **II** vollständig (stereoselektiv) in die C-4 Konfiguration des Lactams **III** zu übertragen. In Abhängigkeit von der Doppelbindungsgeometrie (*cis* oder *trans*) müßte sich so die C-4 Konfiguration [(*R*) oder (*S*)] des Lactams **III** variabel aufbauen lassen. Durch den Einsatz eines substituierten Ketens  $\text{O}=\text{C}=\text{CHR}^4$  (s. **iii**) wird der Substituent  $R^4$  des Neunringlactams **III** aufgebaut.

Möglicherweise lassen sich die intermediären Allylamin-Ketenaddukte **XI** auch auf einem grundsätzlich anderen Weg darstellen (**Abb. 5-5**). Es soll deshalb auch eine andere Methode untersucht werden: Durch die Addition eines *Carbonsäurechlorids IX* an ein Allylamin **VII** soll *in situ* eine Acylammonium Verbindung **X** entstehen, welche dann deprotoniert wird. Das erzeugte Allylammoniumenolat **XI** ist identisch mit den Allylamin-Ketenaddukt **XI** und sollte spontan die Aza-Claisen-Umlagerung zum Neunringlactam **XII** eingehen.

---

<sup>1</sup> S. M. Roberts, C. Smith, R.J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 112, 1493

<sup>2</sup> W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

<sup>3</sup> L.F. Tietze und T. Eicher Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen *Praktikum*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 190

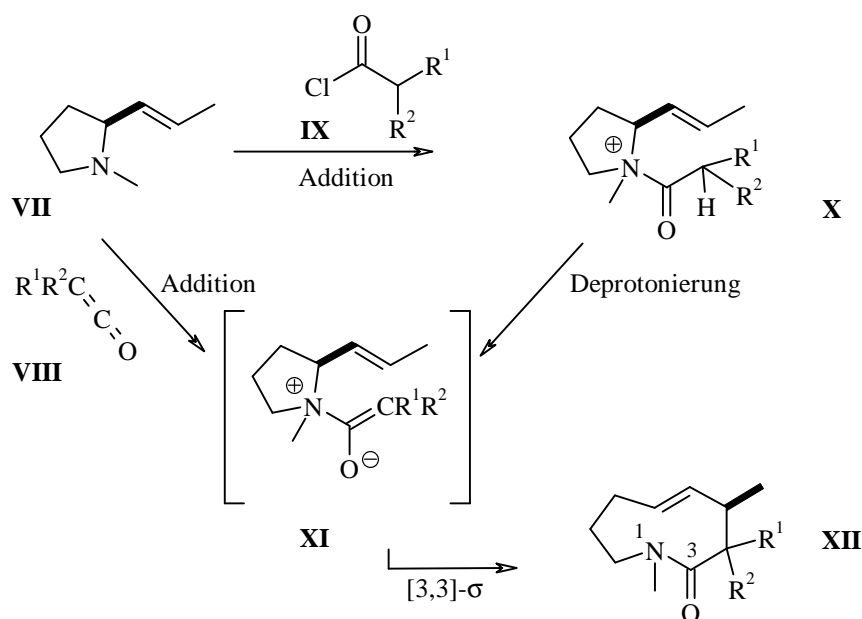


Abb. 5-5 Zwei Synthesen zum Acylammonium-Addukt XI

Die Carbonsäurechloride **IX** besitzen einige Vorteile gegenüber den Ketenen **VIII**, sie lassen sich sehr viel leichter darstellen, lassen sich leichter handhaben und stehen in einer großen, kommerziell erhältlichen Zahl zur Verfügung.

iv.) Im zweiten Schlüsselschritt der Synthese wird das bicyclische Grundgerüst des Dendroprimin **VI** aufgebaut (Abb. 5-4). Initiiert durch ein Elektrophil **E** ( $I^+$ ,  $PhSe^+$ ,  $Me_3Si^+$ ) führt die transannulare Cyclisierung zum Indolizidinon **IV**.

v.) Aus der C-7 Hydroxymethylgruppe des Indolizidinons **IV** kann durch eine radikalische Reduktion nach Barton-McCombie<sup>1</sup> die C-7 Methylgruppe des Indolizidinons **V** generiert werden.

vi.) Der C-5 Methyl-Substituent des Indolizidins **VI** lässt sich durch eine reduktive Alkylierung der C-5 Carbonylgruppe darstellen. Geplant ist dafür eine Methyl-Grignard-Reaktion mit anschließender Borhydrid-Reduktion. Die Einführung der C-5 Methylgruppe sollte durch die Dachstruktur („Open-Book“) des Bicyclus gesteuert werden und deshalb stereoselektiv verlaufen.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1574; D.H.R. Barton, W.B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis* **1981**, 743

<sup>2</sup> J. Aubé, P.S. Rafferty, G.L. Milligan, *Heterocycles* **1993**, 35,1144