

13. Synthese des Dendroprimins

13.1 Darstellung der Methylgruppen an C-5 und C-7

Eine Methylengruppe an C7 konnte durch eine Aza-Claisen-Umlagerung eines Amins **26** nicht direkt synthetisiert werden, da die Ausbeute an **44m** nicht über 11% gesteigert werden konnte (Tab.11-1). Durch die Darstellung der Indolizidinone **59** (Kap. 12) gelingt jedoch der diastereoselektive Aufbau des Indolizidin-Ringgerüsts in Ausbeuten bis 80%. Um zum Dendroprimin zu gelangen müssen noch die Methylgruppen an C-5 und C-7 diastereoselektiv eingeführt werden und die Phenylselenylgruppe an C-8 entfernt werden.

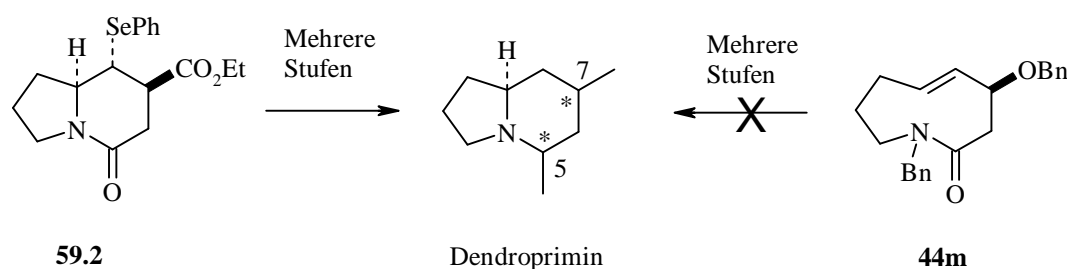


Abb. 13-1 Synthese des Dendroprimins aus dem Indolizidinon **59.2**

Durch Reduktion wird aus dem Indolizidinon **59.2** die entsprechende Hydroxymethylverbindung (**60**) dargestellt, welche dann durch eine Barton-McCombie-Reaktion¹ in das C-7-Methylindolizidin umgewandelt wird. Durch die radikalischen, reduktiven Bedingungen der Barton-McCombi-Reaktion ($[\text{nBu}]_3\text{SnH}$, AIBN) soll die Phenylselenylgruppe gleichzeitig entfernt werden, d.h. Deselenierung und Desoxgenierung in einem Schritt stattfinden. Abschließend muß zur Darstellung des Dendroprimins die Methylgruppe an C-5 durch eine reduktive Methylierung addiert werden, z.B. durch Grignard-Reaktion und anschließende Hydrid-Reduktion.

¹ W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609

13.2 Synthese des Carbinols 60

Für die chemoselektive Reduktion des Esters **59.2** wurde in ersten Versuchen eine NaBH₄/tert-Butanol/Methanol Suspension eingesetzt¹, mit diesen Reagenzien konnte allerdings lediglich eine 50%-ige Ausbeute (**60**) erhalten werden.

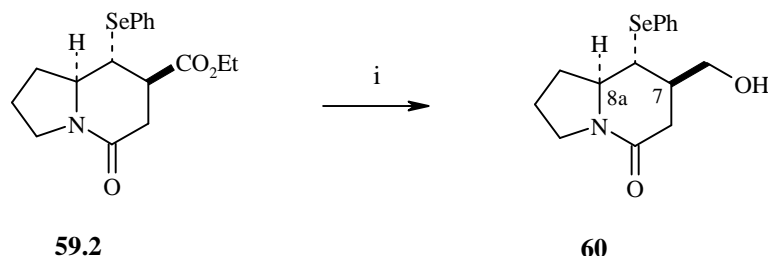


Abb. 13-2 Chemoselektive Reduktion der Estergruppe; (i) LiEt₃BH, Et₂O, 0°C, 81%

Für die chemoselektive Reduktion des Esters **59.2** wurde in ersten Versuchen eine NaBH₄/tert-Butanol/Methanol Suspension eingesetzt², mit diesen Reagenzien konnte allerdings lediglich eine 50%-ige Ausbeute (**60**) erhalten werden.

13.3 Röntgenstrukturanalyse des Carbinols 60

Um die Struktur des Indolizidinons **60** zweifelsfrei beweisen zu können, wurde eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse angefertigt.³ Die Geometrie des bicyclischen Ringgerüsts ist von besonderem Interesse da sich unmittelbar der regio- und stereochemische Verlauf der zuvor durchgeführten transannularen Ringschlußreaktion verifizieren läßt (**Kap. 12**). Von dem Carbinol **60** ein Kristall isoliert und durch Röntgenbeugung vermessen. Die Röntgenstrukturanalyse ist konsistent mit den Strukturen die sich aus den NMR-Spektroskopischen Daten ableiten lassen. Die in **Abb. 13-3** gezeigte Ringkonfiguration (C-7, C-8, C8a), wurde zuvor ebenfalls durch die NOE-Analyse vorhergesagt (**Abb.12-5**).

¹ K. Soai, H. Oyamada, A.Okawa, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 463

² K. Soai, H. Oyamada, A.Okawa, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 463

³ Die Röntgenstrukturanalysen wurden dankenswerterweise von Herrn Dr. Bats (Goethe-Universität in Frankfurt am Main) angefertigt

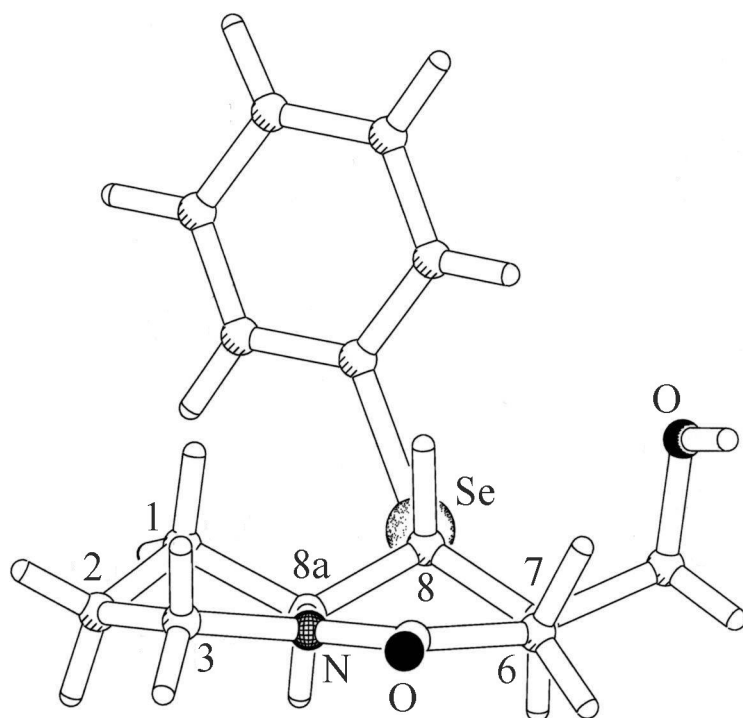


Abb. 13-3 Kristallstruktur des Indolizidinon-Alkohols **60**

Abb. 13-3 verdeutlicht die aus den Kristalldaten (siehe Anhang B) gewonnene Struktur des Indolizidinon-Alkohols **60**. Die Zentren C-2, C-3, N, C-5, O, C-6 und C-7 des bicyclischen Ringsystems liegen in einer Ebene. Durch die Amid-Mesomerie sind die Bindungen des Stickstoffatoms planarisiert. Der sechsgliedrige Ring besitzt eine Halbsessel-Konformation mit pseudo-äquatorial angeordneten Substituenten. Das Atom C-8 steht 0.70\AA aus der Ringebene heraus. Aus dieser Geometrie resultieren die geringsten Wechselwirkungen der PhSe-Gruppe mit den anderen Substituenten. Der fünfgliedrige Ring besitzt ebenfalls eine Halbsessel-Konformation mit pseudo-äquatorial angeordneten Substituenten. Das Atom C-1 steht 0.63\AA aus der Ringebene heraus. Diese Geometrie wurde durch andere Arbeitsgruppen, welche das Indolizidin-5-on als Bestandteil größerer Moleküle kristallografisch vermessen haben bestätigt.¹ Die Kristallstruktur zeigt intermolekulare Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen den Hydroxyl- und den Keto-Gruppen, wodurch sich "Zick-Zack-förmig" angeordnete Molekülketten im Kristall ergeben.

¹ G.N. Austin, P.D. Baird, G.W.J. Fleet, J.M. Peach, P.W. Smith, P.J. Watkin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3095; M. Dartmann, W. Flitsch, B. Krebs, K. Pendl, A. Westfchtel, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 695; D.H. Hua, N. Lagneau, J.-G. Park, L.A. Good, *Acta Cryst.* **1995**, *C51*, 2301

13.4 Radikalische Desoxygenierung: 7-CH₂OH → 7-CH₃

Um die 7-Hydroxymethylgruppe des Alkohols **60** zu entfernen und in eine Methylgruppe umzuwandeln, wird diese für die radikalische Desoxygenierung nach Barton-McCombie¹ mit Chlorthioameisensäure-O-phenylester PhOC(=S)Cl aktiviert. Der resultierende Thiocarbonester **61** wird durch eine Säulenchromatografie gereinigt und fällt nach dem Abdestillieren des Solvens kristallin aus.

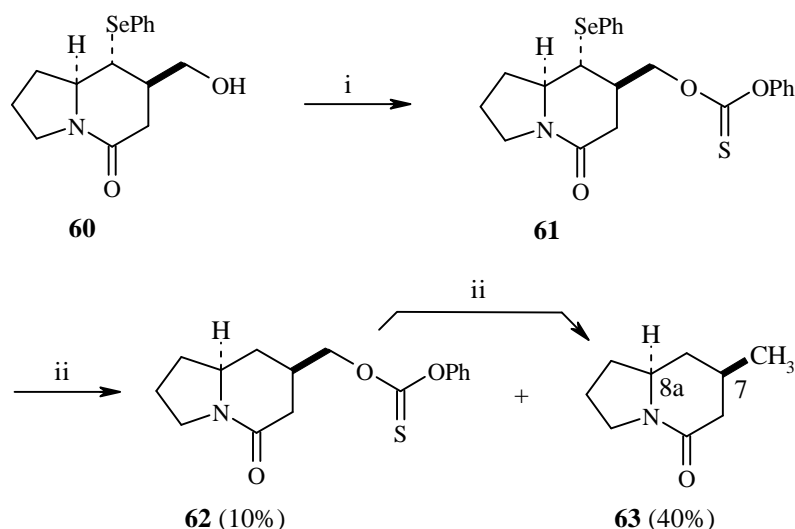


Abb. 13-4 Synthese des 7-CH₃-Indolizidinons **63**; (i) PhOC(=S)Cl, Pyridin, 2h, 25°C, 58%; (ii) (nBu)₃SnH, AIBN, 75°C, 3h, Toluol, 40%

Die radikalische Desoxygenierung des Thiocarbonesters **61** führt zu einem Gemisch des 7-CH₃-Indolizidinons **63** (40%) und des deselenierten Thiocarbonesters **62** (10%). Das Minderprodukt, der Thiocarbonester **62**, welcher lediglich an der reaktiveren C-8-Selenyl-Gruppe reduziert wurde, kann durch erneute Reaktion mit Tributylzinnhydrid (nBu)₃SnH in das 7-CH₃-Indolizidinon **63** überführt werden. Nach säulenchromatographischer Reinigung des 7-CH₃-Indolizidins **63** ist eine dreimalige Reinigung mittels HPLC notwendig, um die Organo-Zinnverbindungen restlos abzutrennen.

¹ D.H.R. Barton; S.W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574; D.H.R. Barton, W.B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis* **1981**, 743; M.J. Robins, J.S. Wilson, F.J. Hansske, *Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059; Review: W. Hartwig, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2609; H.J. Liu, M.G. Kulkarni., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4847

13.5 Reduktive Alkylierung des Indolizidinons **63**: $5\text{-C=O} \rightarrow 5\text{-CHCH}_3$

Die Umwandlung der 5-C=O -Gruppe des Indolizidinons **63** in eine 5-CHCH_3 -Gruppe soll abschließend durch die Sequenz von Methylierung und Reduktion erfolgen.

Unter Ausnutzung der dachförmigen Geometrie ("open book") des intermediären Iminium-Ion **64** ist der gezielte stereoselektive Aufbau der 5-Methylgruppe möglich ("Dacheffekt").¹

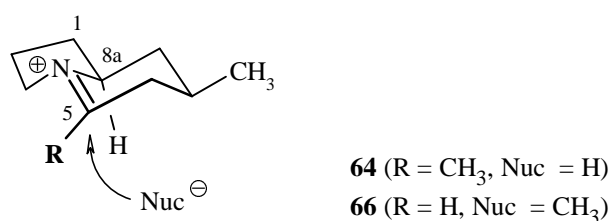


Abb. 13-5 "Dacheffekt" des bicyclischen Iminiumions

Abhängig von der Reihenfolge der aufeinanderfolgenden Reaktionsschritte, Reduktionen und Alkylierung oder Alkylierung und Reduktion, ist die Synthese der (*R*)- oder (*S*)-konfigurierten C5-Methyl-Position möglich.

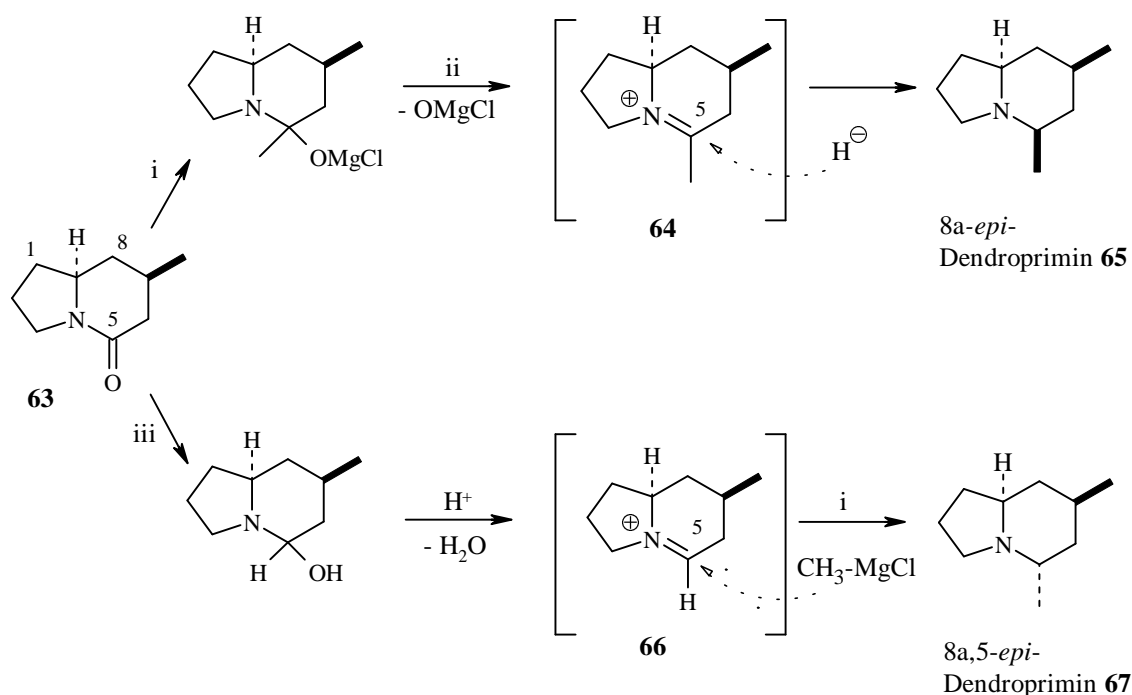


Abb. 13-6 Diastereoselektiver Aufbau der Methylgruppe an C-5

(i) $\text{H}_3\text{C-MgCl}$, Et_2O ; (ii) $\text{NaCNBH}_3/\text{HOAc}$; (iii) DIBALH , THF .

Im ersten Reaktionsschritt, der Synthese des Iminiumions (**64**, **66**), wird ein sp^2 -konfiguriertes Kohlenstoffelektrophil an C-5 aufgebaut. Die diastereoselektive Addition des

¹ J. Aubé, P.S. Rafferty, G.L. Milligan, *Heterocycles* **1993**, *35*, 1144

Nucleophils (H^- , H_3C^-) im zweiten Reaktionsschritt erfolgt bevorzugt von der weniger gehinderten Seite des Ringsystems, also von der Seite des 8a-Brückenkopf-Wasserstoffatoms (Der zweite Reaktionsschritt bestimmt dabei die relative Konfiguration des Produktes).

Ausgehend von Indolizidinon **63** kann das 8a-*epi*-Dendroprimin **65** dargestellt werden. Die Grignard-Reaktion ist bereits nach 30 min vollständig abgelaufen. Die anschließende NaCNBH_3 -Reduktion in essigsauerm Milieu¹ („Djerassi-Reduktion“) wird nach 60 min mit 7.5%-iger KOH hydrolysiert. Na_2CO_3 wird für die Aufarbeitung vermieden, da es durch Peroxide verunreinigt sein kann, welche das Indolizidin oxidativ abbauen können.

Der für die Extraktion eingesetzte Diethylether läßt sich nicht vollständig aus dem viskosen Öl des 8a-*epi*-Dendroprimins **65** entfernen, da beide Verbindungen gleichzeitig überdestillieren. Das Amin **65** wird deshalb mit konz. Salzsäure in das korrespondierende Ammoniumhydrochlorid überführt, welches sich vollständig vom Solvens befreien läßt und in 55%-iger Ausbeute isoliert wird.

13.6 Versuche zur Synthese des 5,8a-*epi*-Dendroprimins **67**

Wie in **Abb. 13-6** gezeigt, sollte ausgehend von Indolizidinon **63** durch DIBAH-Reduktion (iii) und anschließende Methylierung (ii) die Synthese von 5,8a-*epi*-Dendroprimin **67** durchgeführt werden. Verschiedene Reduktionsmittel (DIBAH, LiEt_3BH) und verschiedene Bedingungen (Temperatur: -78°C , 0°C , Dauer: 1h, 6h, 48h) wurden untersucht, führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt **67**. Obwohl die Dünnschichtchromatogramme des Reaktionsansatzes kein Edukt mehr erkennen lassen, sondern lediglich sehr polare Verbindungen, konnte das 5,8a-*epi*-Dendroprimin **55** auf diesem Wege nicht gewonnen werden. Die nach Hydrolyse der Reaktion aufgenommenen ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren der Reaktionsprodukte zeigen eindeutig nur eine Methylgruppe, welche die chemische Verschiebung der 7-Methylgruppe des Eduktes besitzt. Vermutlich findet hier die Reduktion der 5-Position des intermediären Iminiumions **66** statt ($\rightarrow 5\text{-CH}_2$), so daß dort keine Methylierung mehr möglich ist.

¹ J. Aubé, P.S. Rafferty, G.L. Milligan, *Heterocycles* **1993**, 35, 1144

13.7 Synthese des 5,6-Dimethyl-indolizidins 71

Die Reinigung des Indolizidinons **63** erwies sich als schwierig. Da die Verbindung **63** nicht UV-Aktiv ist und mit keinem Sprühreagenz für die Dünnschichtchromatographie erkennbar anfärbt, kann es in der Reaktionslösung und bei der Reinigung durch Säulenchromatographie nicht eindeutig detektiert werden. Aus dem Indolizidinon **63** kann das 8a-*epi*-Dendroprimin **65** gewonnen werden, nicht aber das 5,8a-*epi* Dendroprimin **67** (Abb. 13- 6). Eine bessere Reaktionskontrolle ist möglich, wenn die Phenylselenenylgruppe an C8 erst zum Schluß entfernt wird, d.h. die Methylgruppe an der 5-Position zuerst eingeführt wird. Insbesondere die UV-Aktivität und eine charakteristische Färbung auf der Dünnschichtchromatographie verbessern die Detektierbarkeit

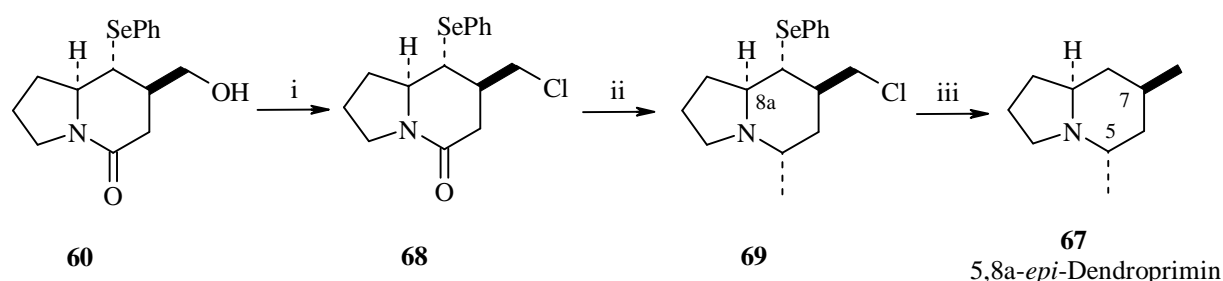


Abb. 13-7 Alternative Synthesestrategie zum 5,8a-*epi*-Dendroprimin **67**

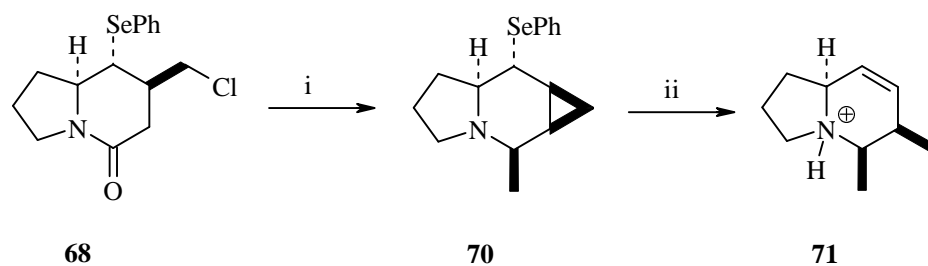
- (i) CCl_4 , PPh_3 , 5h, 77 °C; (ii) H_3CMgCl , THF dann NaBH_4 , HOAc;
 (iii) $(\text{Bu})_3\text{SnH}$, AIBN, 75°C, Toluol

Ausgehend von Indolizidinon **60** wird die Aktivierung der 7-Hydroxymethyl-Gruppe nach Appel¹ (CCl_4 , PPh_3) zur Chlormethyl-Gruppe (**68**) durchgeführt. Anschließend sollte die reduktive Methylierung an C-5 zum 5,8a-*epi*-Dendroprimin **67** erfolgen. Die abschließende radikalische Desoxygenierung nach Barton-McCombie² generiert die 7-Methylgruppe unter gleichzeitiger Deselenierung an C-8.

Diese zur Darstellung des 5,8a-*epi*-Dendroprimins **67** eingestellten Reaktionsbedingungen ergeben allerdings ausschließlich das 5,6-Dimethylindolizidin **71**.

¹ R. Aneja, A.P. Davies, J.A. Knaags, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 67

² H.J. Liu, M.G. Kulkarni., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4847

**Abb. 13-8**Synthese des 5,6-Dimethylindolizidins **71**(i) H_3CMgCl , THF dann NaBH_4 , HOAc; (ii) $(\text{Bu})_3\text{SnH}$, AIBN, 75°C , Toluol

Ausgehend von Indolizidinon **68** wurden durch die Chlorierungsbedingungen in einem ersten Ansatz geringe Mengen der tricyclischen Verbindung **70** isoliert (**Tab.13-1**, Nr.1)

Nr.	Edukt	Grignard-Reakt.	Reduktion.	Produkt	Ausbeute%
1	68	$0^\circ\text{C} \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 1.2 Moläq., 1h	25°C , 1 Moläq. NaBH_4 , 1h	70	7
2	68	66°C , THF, 2.4 Moläq., 6h	25°C , 1 Moläq. NaBH_4 , 1h	70	71

Tab. 13-1 Synthese des Tricyclus **70**

Durch Erhöhung der Temperatur und der Menge an zugefügtem Grignard-Reagenz (Nr. 2) kann das 5,6-Dimethylindolizin **71** dann in 71%-iger Ausbeute synthetisiert werden. Die Reaktion zu **71** konnte durch vermehrte Zugabe von Base, in Form des Grignard-Reagenzes, begünstigt werden, der Mechanismus wird daher wie folgt gedeutet:

nach Addition eines Methylanions an die Carbonylgruppe des Amids **68** wird das entstandene Iminium-Ion **68.1** deprotoniert und dadurch ein Enamin **68.2** erzeugt^{1, 2}. Dieses cyclisiert in einer intramolekularen S_N-Reaktion stereoselektiv zum Cyclopropano-indolizidin **68.3**.

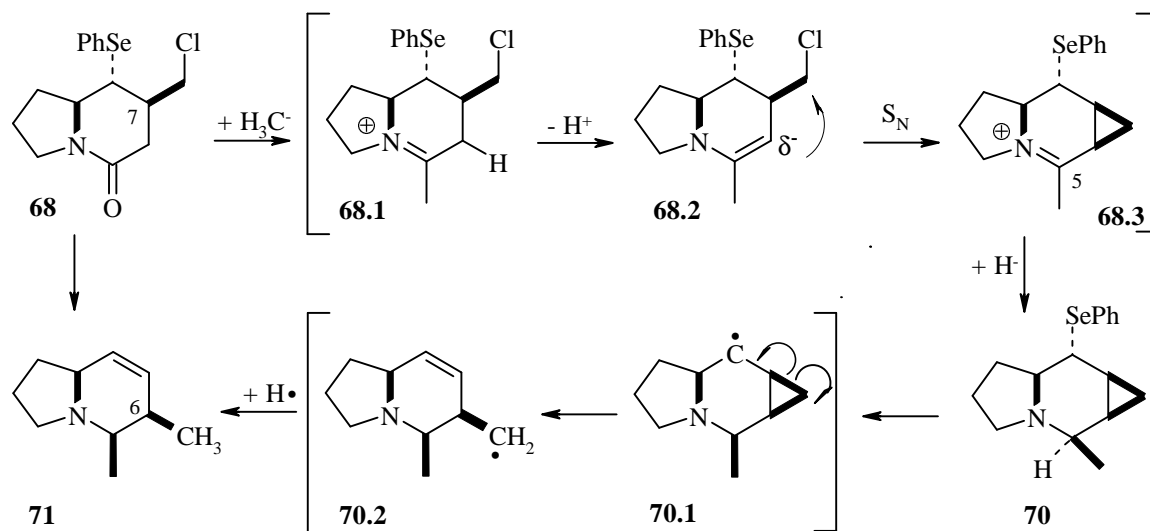


Abb 13-9 Diastereoselektive 1,2-Verschiebung: 7- CH_2Cl -**68** \rightarrow 6- CH_3 -**71**

Die Addition des Hydridanions (NaBH_4) an C-5 erfolgt aufgrund der Geometrie ("Dacheffekt") des bicyclischen Iminiumkations **68.3**, von der sterisch günstigen, weniger abgeschirmten "Unterseite".³ Unter den Reaktionsbedingungen nach Barton-McCombie⁴ ($n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN) wird durch die Abspaltung des Phenylselenenyl-Substituenten an C-8 ein sekundäres Alkylradikal **70.1** erzeugt. Die direkte Nachbarschaft zum Dreiring ermöglicht die Wanderung des Radikals unter Abbau der Bindungsspannung durch Ringöffnung zum Methylradikal **70.2**. Dieses wird dann durch ein H-Atom aus dem Tributylstannan zum 5,6-Dimethyl-indolizidin **71** abgesättigt. Von Indolizidinon **68** zu Indolizidin **71** findet insgesamt eine diastereoselektive 1,2-Verschiebung der 7-Methylgruppe unter Retention der Konfiguration statt ($7\text{-CH}_2\text{Cl} \rightarrow 6\text{-CH}_3$).

¹ G. Stork, S.R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2178

² Review: "Additions of Organometallic Reagents to C=N Bonds: Reactivity and Selectivity", R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407

³ siehe Kap. 13-5, Abb. 13-5

⁴ H.J. Liu, M.G. Kulkarni., *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4847

Die relative Konfiguration aller stereogenen Zentren kann durch NOE-Analyse eindeutig bestimmt werden.

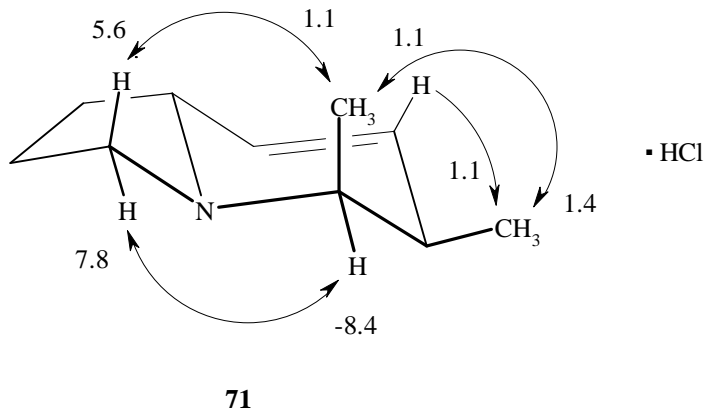


Abb. 13-10 Struktur des Indolizidins **71**. NOE-Zuwächse in %