

## 14. Zusammenfassung und Ausblick

Im Verlauf der Arbeit gelang die erste asymmetrische Totalsynthese des (-)-8a-*epi*-Dendroprimin **65**, einem Indolizidin-Alkaloid aus *Orchidaceae Primulinum Lindl.* Der retrosynthetisch geplante Weg (**Kap. 5.4**), der zwei Schlüsselschritte zum Aufbau des Indolizidin-Ringerüstes vorsah, nämlich eine zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung und eine transannulare Cyclisierung, konnte in zwölf Syntheseschritten verwirklicht werden.<sup>1</sup>

Die zur Untersuchung der stereochemischen Eigenschaften der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung notwendigen chiralen Allylamine wurden in fünf Stufen aus (*L*)-Prolin isomerenrein dargestellt (**Kap. 5.5, 7, 8, 9**). Im ersten Schlüsselschritt der Totalsynthese wurde der zentrale Baustein, ein chirales Neunringlactam **44** erstmalig durch die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung eines chiralen Allylamins mit Acetylchlorid dargestellt.<sup>2</sup> Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit Acetylchlorid ließ sich zu einer präparativ nutzbaren Reaktion entwickeln, die sich durch die folgenden Eigenschaften hervorhebt:

- Im Gegensatz zur ursprünglichen "Keten-Claisen-Umlagerung", die auf einige aktivierte Ketene wie Chlor- und Dichlorketen (**Kap. 2.5.3**) beschränkt war, kann die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit unterschiedlichen,  $\alpha$ -substituierten Carbonsäurechloriden  $R_{\alpha}CH_2COCl$  durchgeführt werden ( $R_{\alpha}$  = Alkyl, Alkenyl, Aryl). Auch Carbonsäurechloride mit einem  $\alpha$ -Heteroatom ( $R_{\alpha}$  = -Cl, -OBn, -NPhtaloyl) lassen sich umlagern.  $\alpha,\alpha$ -Disubstituierte Carbonsäurechloride konnten bisher allerdings nicht zur Reaktion gebracht werden.
- Die Reaktionsbedingungen sind im Vergleich zu bereits etablierten Varianten der Claisen-Umlagerung außerordentlich milde. Im Gegensatz zu den hohen Temperaturen (> 130 °C), welche für die thermischen Umlagerungen nach Johnson und Eschenmoser benötigt werden (**Kap. 2.5, Abb. 1.6**), kann die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung schon bei 0°C mit 70-80% Ausbeute durchgeführt werden.
- Metallorganische "Superbasen" wie Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs), werden zur Erzeugung der reaktiven Spezies nicht benötigt (**Kap. 2.5.2**). Acide Protonen von Estergruppen werden deshalb bei der

---

<sup>1</sup> M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **1999**, 2, 286

<sup>2</sup> M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 9, 34,

zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung nicht deprotoniert. Eine Maskierung dieser Funktionen durch Schutzgruppen, um unbeabsichtigte Aldol- oder Claisen-Kondensationen zu verhindern, ist deshalb nicht erforderlich.

Die zwitterionische Claisen-Umlagerung kann mit sehr einfachen Reagenzien und einem geringen präparativen Aufwand durchgeführt werden. Ein typischer Ansatz benötigt in Chloroform suspendiertes Natriumcarbonat, ein Carbonsäurechlorid, ein (chirales) Allylamin, 0.35 Moläquivalente Trimethylaluminium und eine Reaktionstemperatur von  $\delta = 0$  °C (**Kap. 15.3.4**). Die vorbereitende *in situ* Herstellung einer metallorganischen Base wie LDA (Ireland), die Darstellung eines N,O-Ketenacetals (Meerwein-Eschenmoser Variante) oder eines Orthoesters (Johnson Variante) entfällt (**Kap. 2.5**).

- Erstmals lassen sich *N*-allylische Doppelbindungen mit terminaler Estergruppe ( $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester) in einer Claisen-Umlagerung zu den synthetisch wertvollen  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Estern umsetzen (**Kap. 11.5.1**).

Für die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung, dem Schlüsselschritt zum Aufbau der chiralen Neunringlactame (**Kap. 11.5.1, 44a-44n**), können die folgenden stereochemischen Eigenschaften festgestellt werden:

- Die Umlagerung verläuft unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer (**Kap. 11.1**)

Dabei wird die N-C-Chiralität, welche ursprünglich aus dem Prolin stammt, stereoselektiv auf eine C-C-Chiralität im Neunringlactam übertragen (C-4).

- In Abhängigkeit von der Doppelbindungskonfiguration des Allylamins (*cis* oder *trans*) kann selektiv das *R*- oder *S*-konfigurierte Chiralitätszentrum C-4 im Neunringlactam aufgebaut werden (**Kap. 11.1.2**).

- Die Umlagerung verläuft ohne Epimerisierung, auch in Gegenwart der  $\alpha$ -aciden Protonen des Acylammonium-Intermediats (**Kap. 11.3**).

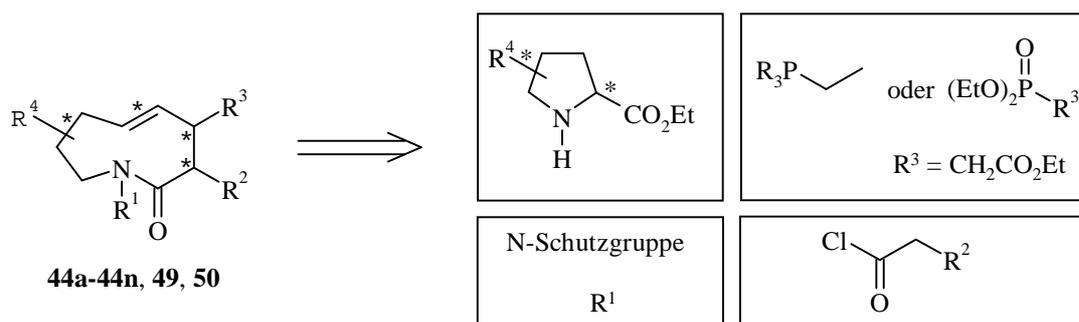
- Die Umlagerungen zahlreicher Carbonsäurechloride verläuft unter hoher simpler Diastereoselektion im Bereich von *cis:trans* = 1:9, was auf eine einheitliche (*Z*)-Enolatgeometrie und einen bevorzugt sesselförmigen Übergangszustand zurückzuführen ist (**Kap.11.5, Abb. 11-11**).

- Die planare Chiralität der synthetisierten Neunringlactame (**49**: *syn*, **50**: *anti*) erweist sich als konfigurationsstabil (keine Rotation der Doppelbindung um 180°). Neben diesen beiden Diastereomeren konnten bei den Versuchen zur zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung

keine weiteren Isomere nachgewiesen werden. Die NOE-Analysen verschiedener Neunringlactame ergibt stets die gleiche Vorzugskonformation des Ringsystems (**Kap. 11.3, Kap. 11.5.2**).

Die zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion hat ihre Wirksamkeit als Schlüsselschritt für die asymmetrische Synthese von einer Reihe unterschiedlich substituierter chiraler Neunring-Lactame (**44a-44n, 49, 50**) unter Beweis gestellt. Der Wert der chiralen Neunringlactame als Ausgangsverbindungen für die Synthese von Indolizidin-Alkaloiden des Dendroprimin-Typs liegt wie folgt insbesondere

- in ihrer Darstellbarkeit in wenigen Stufen mit guter Ausbeute: sechs Stufen bis zum Neunringlactam **44** in ca. 30% Ausbeute bezogen auf (*L*)-Prolin,
- in der Möglichkeit, durch die flexible Gestaltung der gezielt eine große Zahl unterschiedlicher Konstitutions- und Konfigurationsisomere stereoselektiv zu synthetisieren



**Abb. 14-2** Retrosynthetische Zerlegung des Neunringlactams in vier Ausgangsverbindungen

- in der Möglichkeit, eine hohe Funktionalisierung des Neunrings in wenigen Schritten zu erreichen (sechs Stufen bis zum Neunringlactam),
- in der Möglichkeit, in wenigen Stufen eine hohe Anzahl von Chiralitätselementen am Neunring zu erzeugen.

Durch die asymmetrische Totalsynthese von (-)-8a-*epi*-Dendroprimin **65** konnte gezeigt werden, daß die chiralen Neunringlactame **44** geeignete Vorläufer zum Aufbau des Indolizidin-Gerüsts sind.

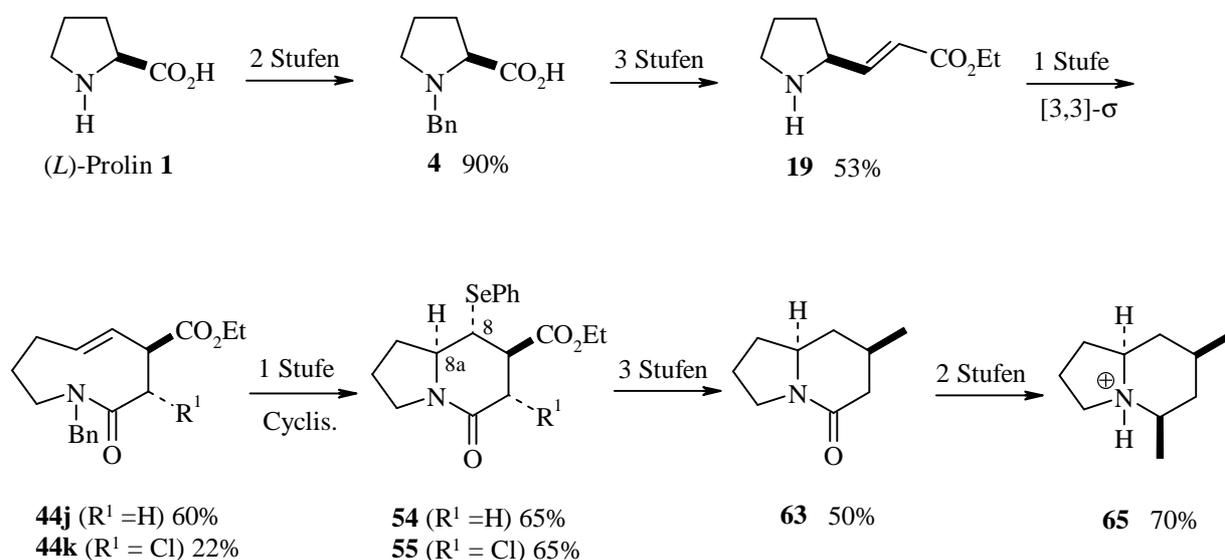


Abb. 14-1 Synthese des (-)-8a-*epi*-Dendroprimin aus (*L*)-Prolin in 12 Stufen

Der zweite Schlüsselschritt der Synthese des (-)-8a-*epi*-Dendroprimins **65**, die transannulare Cyclisierung des Neunring-Lactams **44j** konstituiert bereits das bicyclische Indolizidin-Grundgerüst (**54**). Durch diese Cyclisierung wird die definierte planare Chiralität der Doppelbindung des Neunringlactams **44j** regio- und diastereoselektiv in eine zentrale Chiralität, nämlich auf die Chiralitätszentren C-8 und C-8a des Indolizidinons **54** (**Kap. 12**) übertragen. Die Konstitution und die Geometrie des Bicyclus **54** konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse des Folgeprodukts zweifelsfrei bewiesen werden (**Kap. 13.3**).

Über alle Stufen, vom chiralen Neunringlactam **44j** bis zum Zielmolekül **65**, beträgt die isolierte Ausbeute ca. 5%.

Die asymmetrische Synthese des 5,6-Dimethylindolizidin **71** eröffnet eine neue Synthesemethode, mit der sich aus einem chiralen Neunringlactam zwei benachbarte, syn-konfigurierte Methylgruppen aufbauen lassen (**Kap. 13.7**).

## Ausblick

Die Synthese des Dendroprimin-Indolizidins ließe sich durch den Einsatz eines terminal methylsubstituierten Allylamins **24** in nur vier Stufen verwirklichen. Bisher ließ sich die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung mit einem Methylallylamin **24**, welches eine unpolarisierte Doppelbindung besitzt, aufgrund der starken Nebenreaktionen nicht verwirklichen (**Kap. 10.4**). Durch den Einsatz von *Carbonsäurefluoriden*, anstelle von Carbonsäurechloriden, konnten neuerdings schon Umlagerungen zu chiralen Neunringlactamen ohne Nebenreaktionen durchgeführt werden.<sup>1</sup>

Die chiralen Neunring-Lactame könnten sich als variable Bausteine für die Synthese von unterschiedlich substituierten Indolizidin-Alkaloiden erweisen.

In der Klasse der Dendroprimin-Alkaloide sollte die gezielte Synthese aller Stereozentren jeweils in der (*R*)- oder (*S*)-Konfiguration möglich sein. Diese flexible Konfigurierbarkeit der Stereozentren gelingt bereits für die asymmetrische Synthese der 7-Methylgruppe (**Kap. 11.1.2**) und muß für die 5-Methyl- und die C-8a-N-Bindung noch realisiert werden, um alle möglichen Stereoisomeren des Dendroprimins synthetisieren zu können.

Abgesehen von den Indolizidinen des Dendroprimin-Typs ermöglicht die C5-C6-Doppelbindung im Neuring-Lactam eine weitere Funktionalisierung des Systems. Prinzipiell läßt sich durch Epoxidierung und anschließende transannulare Ringkontraktion auch eine 8-Hydroxyfunktion stereoselektiv erzeugen. Dies würde auch den Zugang zu der pharmakologisch interessanten Gruppe der Pumiliotoxin-Indolizidine ermöglichen, welche neurotoxische Wirkung zeigen (**Kap 4.1**).<sup>2</sup>

Das Neunringlactam kann gezielt als „chirale Schutzgruppe“ für die Doppelbindung eingesetzt werden. Durch Additionsreaktionen an die C5-C6-Doppelbindung in der chiralen Umgebung des Ringes lassen sich, wie in **Abb 12.2** gezeigt, stereoselektiv weitere Gruppen einführen. Die Fixierung der Doppelbindung im mittleren Ring ergibt Reaktionen mit guter, vorhersagbarer Regio- und Diastereoselektivität. Die anschließende Ringöffnung durch Verseifung des Lactams führt dann zu hoch funktionalisierten chiralen offenkettigen Aminosäuren. Durch die Einbindung des Neunringlactams in eine Cycloadditionsreaktion

---

<sup>1</sup> S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, 25

<sup>2</sup> A. Sudau, U. Nubbemeyer, *Angew. Chemie* **1998**, *110*, 1178; A. Sudau, W. Münch, U. Nubbemeyer, J.-W. Bats, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710.

besteht eine weitere Möglichkeit der stereokontrollierten Funktionalisierung der chiralen Doppelbindung.

Die dargestellten Indolizidinone **44f**, **44g**, **44i** und **44l** besitzen an der 3-Position N- oder O-Funktionalität. Damit läßt sich die Verzweigung an der 3-Position weiteren chemischen Veränderungen unterwerfen. Aus dem Neunringlactam **44g** kann durch das Entschützen der Aminofunktion eine enantiomerenreine, cyclische  $\alpha$ -Aminosäure gewonnen werden.

Cyclische Aminosäuren beeinflussen aufgrund ihrer rotationsbehindernden, relativ starren Struktur die Konformation von Peptiden in hohem Maße.<sup>1</sup> So ist Prolin von besonderer Bedeutung für die Struktur von Proteinen, da es als „strukturegebendes Molekül“ besonders häufig in den haarnadelförmigen  $\beta$ -Schleifen („ $\beta$ -turns“) vorhanden ist. Das cyclische Ringgerüst der Indolizidinon-Aminosäure **44g** könnte dementsprechend als Ersatz für natürliche Prolinderivate in Peptidmimetika dienen.

---

<sup>1</sup> K.Kim, J.-P. Dumas, J. P. Germanas, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3138