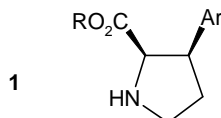


3. Zusammenfassung und Ausblick

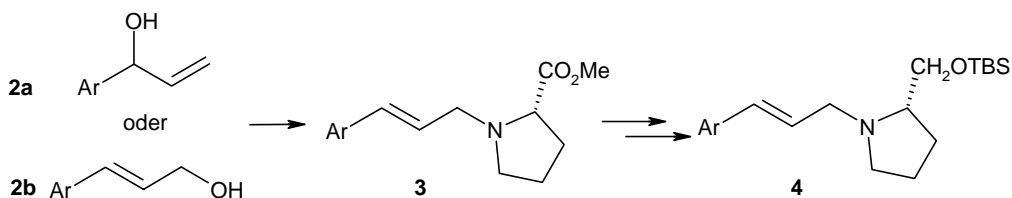
3.1. Zusammenfassung

3-Arylproline sind unnatürliche Aminosäuren, die bei der Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Peptiden eine Rolle spielen. Sie wurden als konformativ fixierte Mimetika für flexible, aromatisch substituierte Aminosäuren eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen, eine kurze, stereoselektive Synthese von *cis*-3-Arylprolinderivaten **1** zu entwickeln.

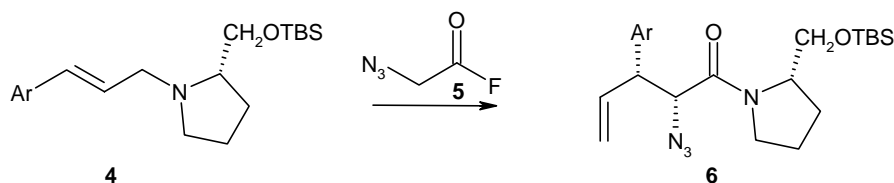


Die Synthese umfaßt 5 – 7 Reaktionsschritte und führt zu 2,3-*cis*-substituierten 3-Arylprolinen **1** mit der unnatürlichen *R*-Konfiguration am Aminosäurestereozentrum. Der Schlüsselschritt der Synthese war eine Aza-Claisen-Umlagerung, für die eine Auxiliarmethode entwickelt wurde, um die Syntheseprodukte stereoselektiv zu erhalten.

Die Synthese der 3-Arylproline ging von Allylalkoholen **2** aus. Diese wurden zunächst in die Allylamine **3** überführt. Es gelang, für die Aminoallylierung Bedingungen zu entwickeln, die die direkte Umsetzung des Allylalkohols mit dem Hydrochlorid des *S*-Prolinmethylesters durch Palladium(0)-Katalyse in hohen Ausbeuten ermöglichte. Das *S*-Prolinderivat diente als Auxiliar bei der Synthese. Als optimale Auxiliargruppe erwies sich das *O*-Silylprolinol **4**, das aus dem *O*-Methylprolin **3** leicht zugänglich ist.

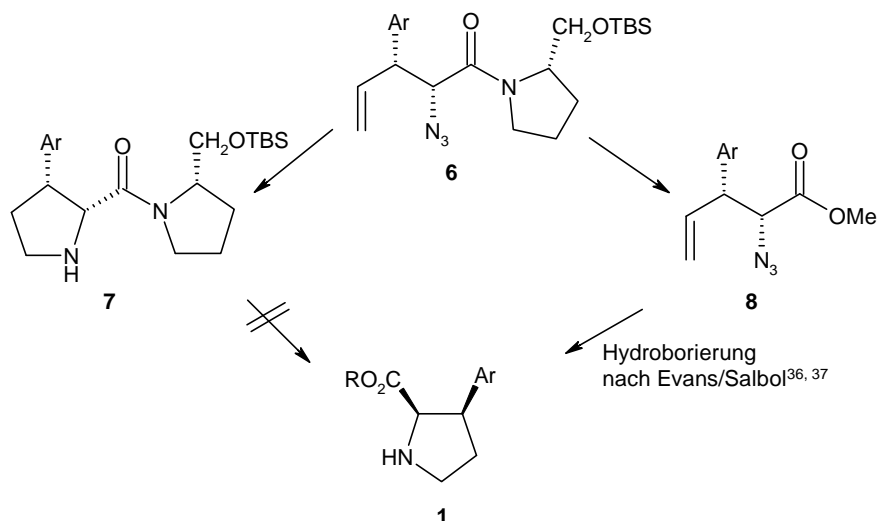


Der zentrale Reaktionsschritt der Synthese war die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung der Allylamine **4** mit Glycinoylfluoriden **5** zu Pentensäureamiden **6**. Dabei wurden die Stereozentren des Zielmoleküls selektiv aufgebaut. Durch Optimierung des Pyrrolidinylauxiliars wurde eine vollständige asymmetrische Induktion der Reaktion erreicht.



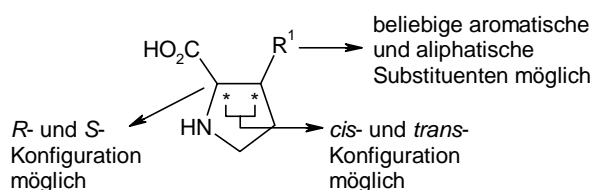
Die hierfür notwendigen Säurefluoride wurden aus den Carbonsäuren mit Cyanurfluorid hergestellt. Es gelang, den Prozeß so zu modifizieren, daß dadurch auch hydrolyseempfindliche und flüchtige Säurefluoride (wie **5**) erzeugt werden können. Die Anwendungsbreite dieses Verfahrens wurde somit erheblich erweitert.

Die α -Azido-pentensäureamide **6** konnten durch Hydroborierung in die 3-Aryl-Prolinderivate **7** überführt werden. Die Abspaltung der Auxiliargruppe durch verschiedene hydrolytische und reduktive Methoden gelang nicht auf der Stufe des 3-Arylprolinderivates **7**. Die Entfernung der chiralen Hilfsgruppe wurde durch saure Umesterung des Amids **6** zum Methylester **8** erreicht. Der Methylester **8** kann leicht durch Hydroborierung in das 3-Arylprolinderivat **1** (R = Me) überführt werden.



3.2. Ausblick

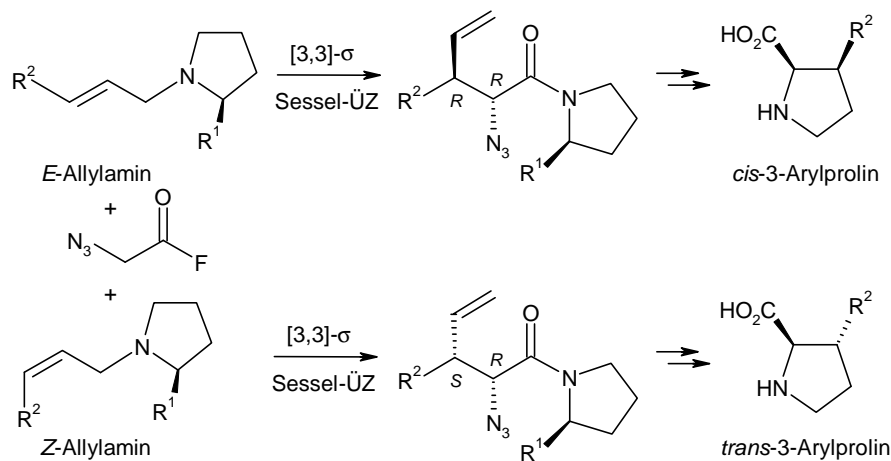
Die in dieser Arbeit liegende Synthese lieferte die *cis*-3-Arylprolinderivate mit der unnatürlichen *R*-Konfiguration am Aminosäurezentrum. Die vorgestellte Synthesestrategie ist nicht auf die Erzeugung dieser stereochemischen Eigenschaften beschränkt. Sowohl die absolute als auch die relative Konfiguration der Stereozentren des Produktprolins sind variierbar.



Die Kontrolle der absoluten Konfiguration der hergestellten Prolinderivate erfolgte durch die Wahl eines geeigneten chiralen Auxiliarpyrrolidins in der Umlagerungsreaktion. Es besteht die Möglichkeit, anstelle des verwendeten *S*-Prolinderivates das enantiomere *2R*-konfigurierte Pyrrolidin einzusetzen. Dadurch sollte in der Umlagerungsreaktion die Bildung des 4-Pentensäureamids mit *2S*- statt *2R*-Konfiguration induziert werden. Eine weitere Möglichkeit, *2S*-Prolinderivate zu erhalten, besteht in der Verwendung C₂-symmetrischer Auxiliarpyrrolidine.

Die relative Konfiguration der Stereozentren des 3-Arylprolins entsteht durch die Bevorzugung eines sesselförmigen Übergangszustandes und die Verwendung eines Allylamins mit einheitlich konfigurierter Doppelbindung in der Umlagerungsreaktion. In Rahmen dieser Arbeit wurden Allylamine mit *E*-konfigurierter Doppelbindung

eingesetzt, die zu den *cis*-3-Arylprolinen führten. Die entsprechenden *trans*-Produkte sollten entstehen, wenn analoge Allylamine mit *Z*-Doppelbindungen verwendet werden. Voraussetzung ist, daß die Umlagerung auch in diesem Fall ausschließlich über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft.



Durch geeignete Kombination von Auxiliargruppe und Doppelbindungsgeometrie des Allylamins sollte es möglich sein, alle vier stereoisomeren 3-substituierten Proline zu synthetisieren.

Im Rahmen dieser Arbeit stand die Synthese aromatisch substituierter Prolinderivate im Vordergrund des Interesses. Mit der vorgestellten Strategie können stereoselektiv verschiedene 3-substituierte Proline hergestellt werden. Dazu setzt man Allylamine in der Umlagerungsreaktion ein, die an der Doppelbindung anstelle des Aromaten eine aliphatische Gruppe tragen. Damit steht ein kurzer Weg für die Synthese einer Vielzahl von konformativ fixierten Aminosäureanaloga zur Verfügung. Die Synthese ermöglicht ebenfalls die Herstellung völlig neuer, nicht von natürlichen Aminosäuren abgeleiteten Strukturen.

Prolin und Prolinderivate finden häufig Anwendung als Ausgangsmaterial in Natur- und Wirkstoffsynthesen. Von besonderer Bedeutung ist dabei, daß derartige Proline als reine Stereoisomere eingesetzt werden und so den selektiven Aufbau weiterer asymmetrischer Zentren im Molekül ermöglichen („ex chiral pool synthesis“). In diesem Zusammenhang sind auch Prolinderivate mit Substituenten in 3-Position von Interesse, wenn sie über eine kurze stereoselektive Synthese zugänglich sind. Diese Bedingungen werden durch die vorgestellte Synthesestrategie beispielhaft erfüllt, so daß deren Einsatz in Natur- und Wirkstoffsynthesen sinnvoll erscheint. Aufbauend auf dieser Strategie ist die Synthese von Alkaloiden wie z. B. den Cripowellinen A und B möglich, Amaryllidaceen-Alkaloiden mit insektizider Wirkung.⁹³

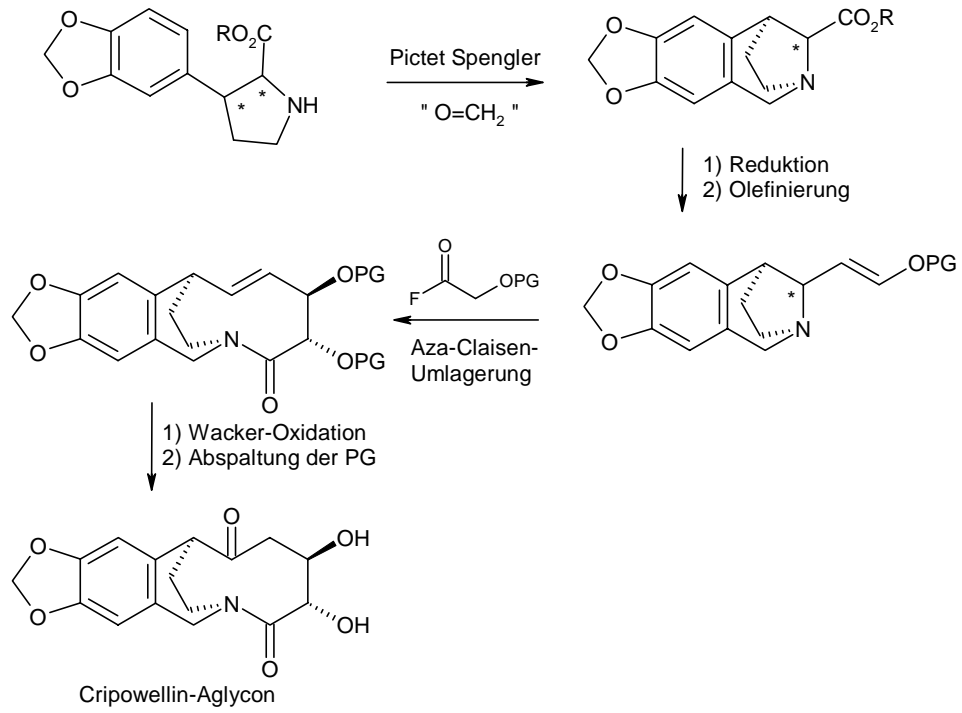


Abbildung 39: Möglicher Syntheseweg für Cripowelline ausgehend von 3-Arylprolinen