

12. Der transannulare Ringschluß

Der zweite Schlüsselschritt in der Synthese des Dendroprimins ist eine transannulare Ringschluß-Reaktion, welche den Aufbau des Indolizidinons **54** aus dem Neunringlactam **44** ermöglicht.¹ Das Indolizidinon **54** enthält bereits das vollständige bicyclische Indolizidin-Gerüst des Zielmoleküls, dem Dendroprimin. Die definierte planare Chiralität der *trans*-Doppelbindung (pS) des Neunringlactams **44** soll bei der Cyclisierung in die definierte zentrale Chiralität (C-8, C-8a) des Indolizidinons **54** überführt werden.

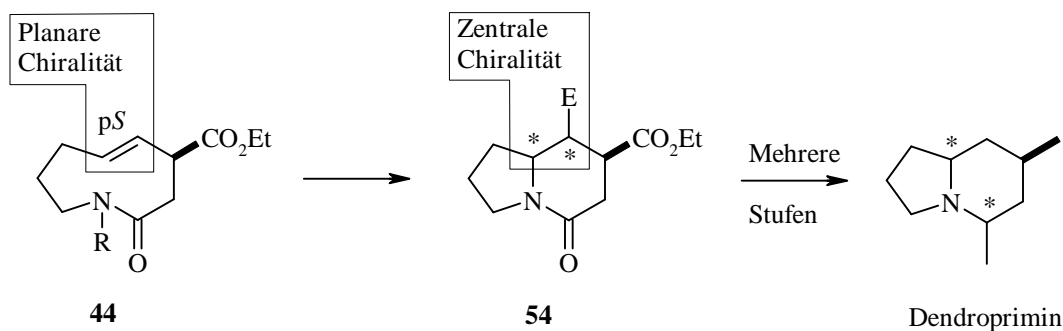


Abb. 12-1 Transannulare Cyclisierung des Neunringlactams **44** (E = PhSe, I)

¹ E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690

Die Cyclisierung verläuft wahrscheinlich als dreistufiger Prozeß. Im ersten Schritt addiert das Elektrophil E (PhSe^+ , I^+) an die Doppelbindung des Neunringlactams **44**, wobei ein Dreiring-Kation **52** entsteht. Da der Neunring die Innenseite der *trans*-Doppelbindung vollständig abschirmt und die Doppelbindung in der (*pS*)-Konfiguration vorliegt (**Kap. 11.2**) verläuft die Addition des Elektrophils E an die Doppelbindung diastereoselektiv.

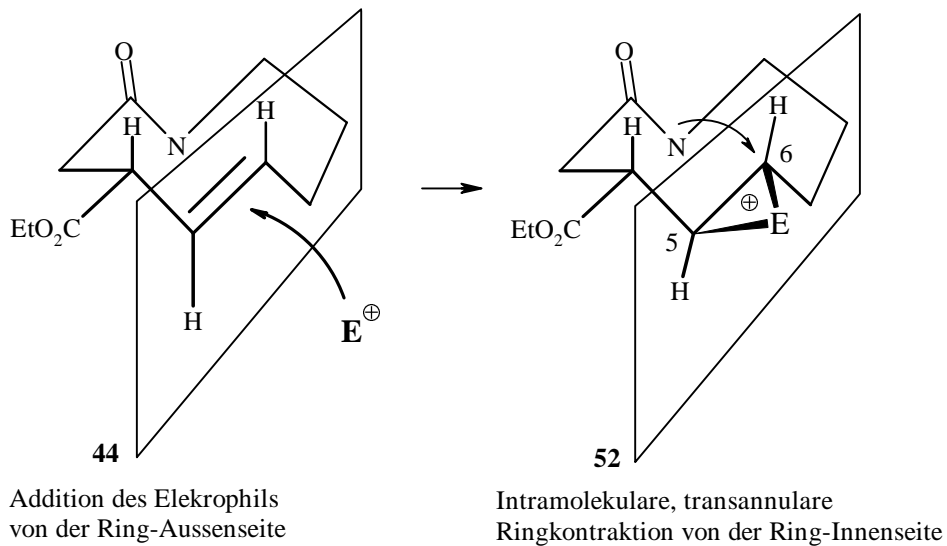


Abb. 12-2 Diastereo- und Regioselektivität bei der transannularen Ringkontraktion

Im zweiten Schritt können zwei regioisomere bicyclische Verbindungen **53a** und **53b** entstehen, da für die intramolekulare Addition des Stickstoffatoms an das Oniumion **52** zwei elektrophile Positionen C5 oder C6 zur Verfügung stehen.

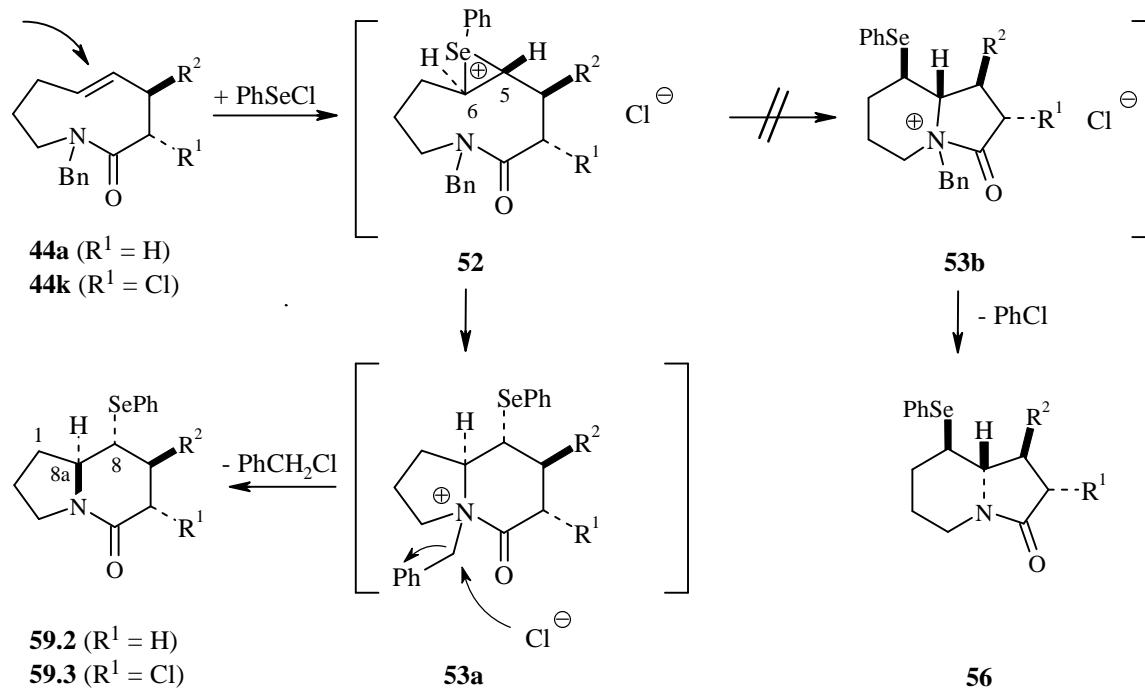


Abb. 12-3

Stereo- und regiochemischer Verlauf der Cyclisierung

Im dritten Schritt wird der Stickstoff-Substituent R des Salzes **53** durch ein Halogenid Anion abgespalten (RX).

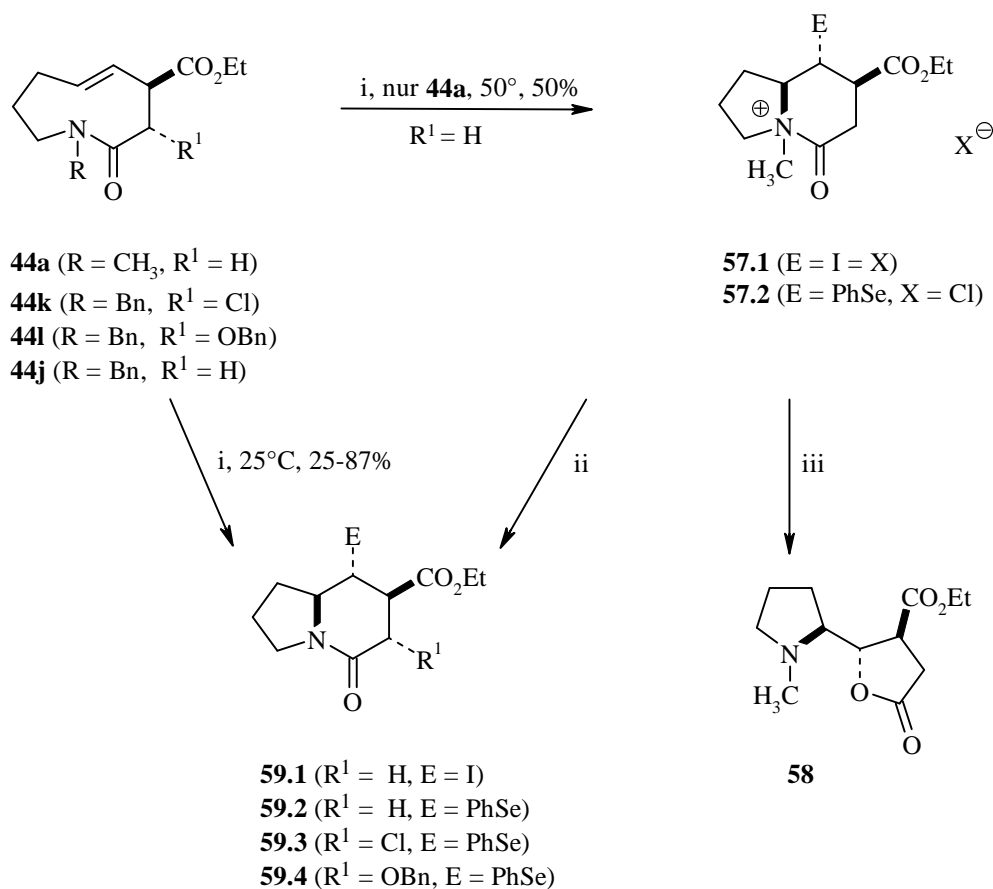


Abb. 12-4 Synthese des Indolizidinon **59** durch transannulare Ringkontraktion

i) I₂ oder PhSeCl, CH₃CN; ii) Bu₄N⁺Cl⁻, ClCH₂CH₂Cl, 80°C, 44%; iii) H₂O, HCO₃⁻, 25°C 50%

Das N-Methyl-substituierte Lactam **44a** bildet bei der transannularen Ringschlußreaktion ein isolierbares Acylammoniumhalogenid **57**, welches durch Zugabe von Tetrabutylammoniumchlorid (Erhöhung der Chlorid-Anionen Konzentration), zum Indolizidinon **59** umgesetzt wird. Die N-Benzyl-substituierten Systeme reagieren aufgrund der Aktivierung der benzylichen Position schneller und vollständig ab (25°C, 15 min), wobei sich mit Phenylselenenylchlorid die besten Ergebnisse mit Ausbeuten $\geq 70\%$ erreichen lassen (**Tab. 12-1**).

Nr.	Edukt	R ¹	Reagenz EX (E ⁺ , X ⁻)	Bedingungen	% von Produkt
1	44a	H	I ₂	50°C, 48 h, CH ₃ CN	32 von 58, E = I
2	44a	H	PhSeCl	50°C, 24 h,	17 von 59.2, E= SePh
3	44a	H	PhSeCl	50°C, 12 h,	15 von 59.2, E= SePh
4	57.2	H	TBACl [a]	CHCl ₃ , Rückfluß, 24 h	32 von 59.2, E= SePh
5	57.2	H	TBACl [a]	CH ₂ Cl ₂ , Rückfluß, 48 h,	41 von 59.2, E= SePh
6	44a	Cl	PhSeCl	Abs. Xylol, 140°C, 48 h	- [b], E= SePh
7	44k	Cl	PhSeCl	25°C, 12 h, CH ₃ CN	28 von 59.3, E= SePh
8	44a	H	I ₂	25°C, 12 h, CH ₃ CN	29 von 59.1, E= SePh
9	44a	H	TMSI	25°C, 12 h, CH ₃ CN	- , E= SePh
10	44a	H	ICl	25°C, 12 h, CH ₃ CN	3 von 59.2, E= SePh
11	44j	H	PhSeCl	25°C, 30 min, CH ₃ CN	69 von 59.2, E= SePh
12	44j	H	PhSe-Cl	25°C, 30 min, CH ₃ CN	73 von 59.2, E= SePh
13	44l	OBn	PhSe-Cl	25°C, 30 min, CH ₃ CN	87 von 59.4, E= SePh

Tab. 12-1 Experimente zur transannularen Cyclisierung

[a] Tetrabutylammoniumchlorid; [b] kein Produkt **59.3**; vermutlich thermische Epimerisierung; [c] Soxhlet-Apparatur unter Argon, Rückfluß, über 4Å-Molsieb; - = kein Umsatz

Erste Indizien auf die Konstitution der Indolizidinone **59** lassen sich aus den ¹H,¹H-COSY Spektren gewinnen. Bei allen Versuchen wurden ausschließlich die Regioisomere **59** gefunden. Die NOE-Analyse des Indolizidins **59.3** ergibt eindeutige Wechselwirkungen der 1,3-diaxialen Protonen-Paare (**Abb. 12-5**).

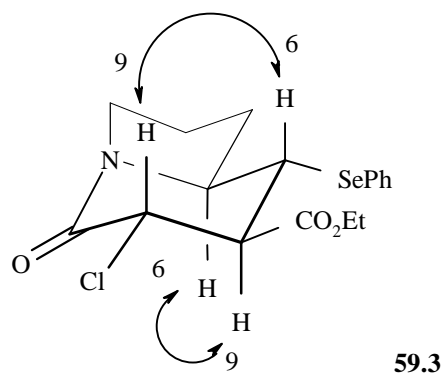


Abb. 12-5 NOE-Zuwächse (%) von Indolizidinon **59.3**.

Wie später noch ausgeführt (**Kap. 13.3**), ergibt die Röntgenstrukturanalyse eines durch Reduktion der Esterseitenkette dargestellten Indolizidinon-carbinols **60** zweifelsfrei dessen Ringkonstitution, welche mit der in **Abb. 12-5** gezeigten übereinstimmt.

- Die transannulare Ringkontraktion der Neunring-Lactame **44** verläuft als regio- und diastereospezifische *anti*-Addition eines externen Elektrophils (I⁺, PhSe⁺) und der internen Amid-Funktion auf die Doppelbindung. Aus den isomerenreinen Neunringlactamen **44** lassen sich die isomerenreinen Indolizidinone **59** in 70% - 90%-iger Ausbeute darstellen.