

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

Aus einer größeren Anzahl von Arten aus der Pflanzenfamilie der Amaryllidaceae sind bisher über 315 Alkaloide isoliert worden, die an anderer Stelle in der Natur nicht auftreten und daher zu einer eigenen Gruppe zusammengefaßt werden. Die meisten Amaryllidaceen-Alkaloide sind nicht nur aufgrund ihrer möglichen pharmakologischen Wirkung interessant<sup>2</sup>, sondern besitzen aus Sicht des präparativ arbeitenden organischen Chemikers interessante und schwer herzuleitende Strukturmerkmale, wie zum Beispiel eine Vielzahl von Stereozentren und überbrückende Ringsysteme. Von den 250 Alkaloiden, deren Strukturen bisher aufgeklärt sind, weisen über 100 ein quartäres Kohlenstoffzentrum auf. Über 50 dieser Amaryllidaceen-Alkaloide enthalten die in Abb. 1 gezeigte sterisch sehr anspruchsvolle Abfolge von asymmetrischer Stickstoff-Funktion, asymmetrischem, quartärem Kohlenstoffzentrum und asymmetrischer Sauerstoff-Funktion, die im folgenden quartäre Stereotriade genannt wird.

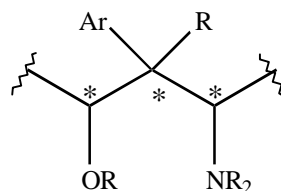


Abb. 1: Quartäre Stereotriade vieler Amaryllidaceen-Alkaloide

Die Amaryllidaceen-Alkaloide werden in sechs Strukturtypen (Belladin-Typ, Lycorin-Typ, Lycorenin-Typ, Crinidin-Typ, Galanthamin-Typ und Tazettin-Typ) aufgeteilt. Alle Alkaloide mit der obengenannten stereochemischen Abfolge gehören zum Crinidin-Typ oder zum Tazettin-Typ. Auch die Alkaloide vom Galanthamin-Typ weisen ein quartäres Kohlenstoffzentrum auf, welches aber nicht von zwei weiteren stereogenen Zentren umgeben ist (Abb. 2).

<sup>2</sup> a.) W. C. Wildman et al., *J.Org.Chem.*, 33, 3749 (1968); W. C. Wildman et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 91, 150, (1969); b.) S. F. Martin, In *The Alkaloids*, A. Brossi, Ed., Academic Press, NY, 30, 251 (1987); c.) A. Evidente et al., *Phytochemistry*, Vol.22, No.10, 2193 (1983); d.) J. R. Lewis, *Nat.Prod.Rep.*, 12, 339 (1995); J. R. Lewis, *Nat.Prod.Rep.*, 13, 171 (1996); J. R. Lewis, *Nat.Prod.Rep.*, 14, 303 (1997); e.) B. Weniger et al., *Planta Med.*, 61, 77 (1995).

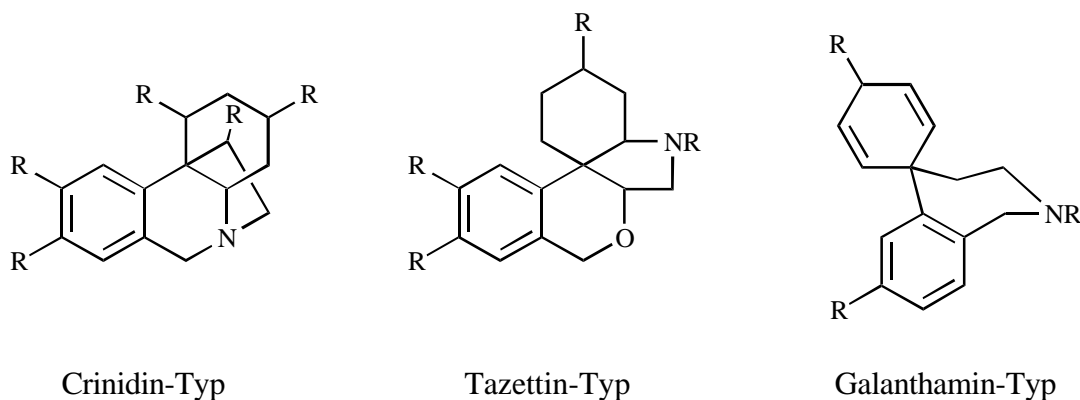


Abb. 2: Strukturtypen der Amaryllidaceen-Alkaloiden mit einem quartären Kohlenstoffzentrum

Diese Abfolge dreier stereogener Zentren tritt bei 30 Amaryllidaceen-Alkaloiden innerhalb eines Pyrrolidinringes auf. Berücksichtigt man die Inversion des Stickstoffs, besitzen diese Alkaloide vier stereogene Zentren in einem fünfgliedrigen Ringsystem. Durch den großen Raumanspruch der Stereozentren sind die Synthesemöglichkeiten für dieses Pyrrolidin beschränkt. Daher ist es nicht verwunderlich, daß es an enantioselektiven Totalsynthesen von Amaryllidaceen-Alkaloiden mit einer quartären Stereotriade mangelt und nur wenige racemische Totalsynthesen durchgeführt wurden. In diesen Literatursynthesen wurden diese Stereozentren meistens in einer linearen Sequenz aufgebaut, wobei oft eine schlechte Diastereoselektion erhalten wurde bzw. zuerst die falsche Konfiguration entstand.

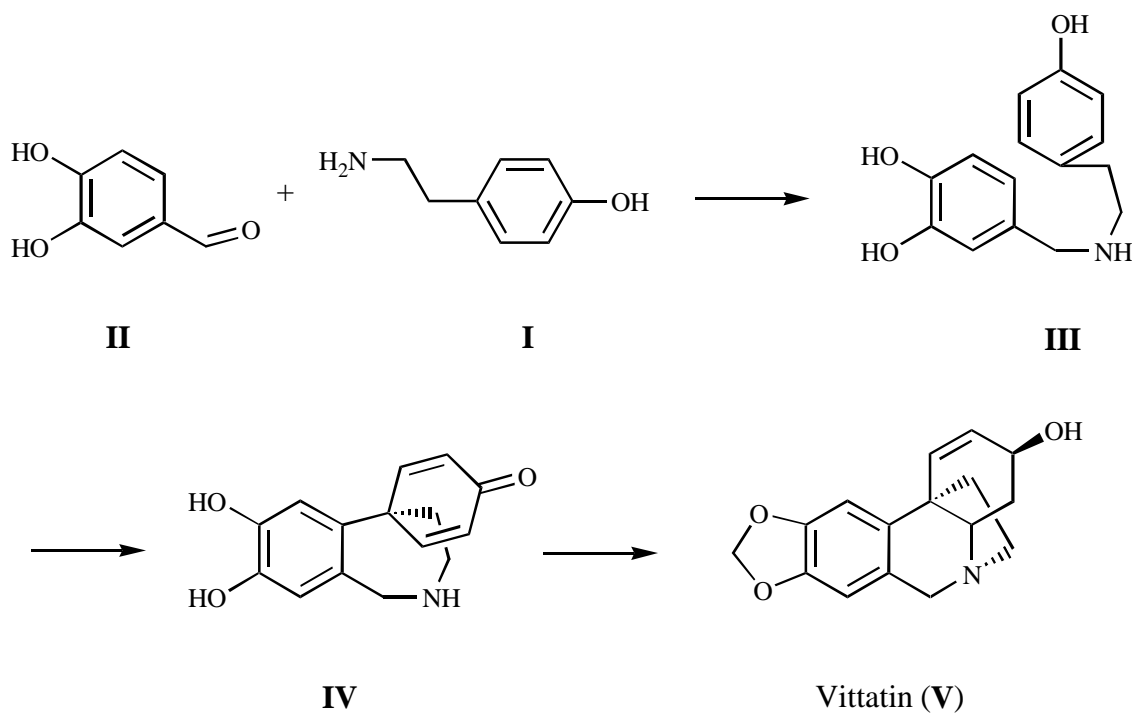
## 1.2 Pharmakologische Wirkung und Biosynthese

Die pharmakologische Wirksamkeit der Amaryllidaceen-Alkaloide wurde bislang selten untersucht. Viele Extrakte aus den Amaryllidaceen werden seit langen in der Naturheilkunde verwendet, so wird zum Beispiel ein Extrakt aus den Wurzeln, Zwiebeln und Blüten von *Haemanthus Kalbreyeri*, welcher acht Amaryllidaceen-Alkaloide enthält, in Indien gegen Erkältung, Husten, Asthma und zur Wundheilung eingesetzt<sup>3</sup>. Bei Tests auf die biologische und pharmakologische Wirksamkeit der Amaryllidaceen-Alkaloide<sup>2</sup> stellte sich heraus, daß viele cytotoxisch und antibakteriell wirken und einige gegen Malaria eine bessere Wirksamkeit besitzen, als das im Handel befindliche Antimalariamittel Chloroquin. Auch wurde das Galanthamin bei Alzheimer-Patienten getestet, wodurch sich deren Erinnerungsvermögen im Testzeitraum nicht verschlechterte. Die Wirksamkeit hängt dabei stark von der Konfiguration der Amaryllidaceen-Alkaloide ab. So wirken die Alkaloide vom Crinidin-Typ mit einer  $\beta$ -Ethanobrücke nicht mehr cytotoxisch im Gegensatz zu jenen mit einer  $\alpha$ -Ethanobrücke<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> S.Ghosal et al.; *Phytochemistry*, Vol.24, No.8, 1825 (1985).

<sup>4</sup> In dieser stereochemischen Beschreibung liegt das Phenanthridingerüst der Crinidin-Alkaloide wie in Abb. 2 gezeigt vor.

Anders als bei den meisten Indol-Alkaloiden, die sich von der Aminosäure Tryptophan ableiten lassen, wird als Vorläufer der Amaryllidaceen-Alkaloide in der Biosynthese das Tyramin (**I**) angenommen<sup>5</sup>. So bildet sich in der Biosynthese von Vittatin aus Tyramin (**I**) und 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**II**) durch Kondensation zur Schiffschen Base und nachfolgender Reduktion ein Amin **III** vom Belladin-Typ aus, ein weiterer Strukturtyp der Amaryllidaceen-Alkaloide. Aus diesem Amin **III** wird durch oxidative Phenolkupplung<sup>6</sup> das quartäre Kohlenstoffzentrum aufgebaut. Dabei erfolgt die dehydrierende Verknüpfung der beiden Ringe unter Aktivierung der *ortho*- oder *para*-ständigen Hydroxygruppen. Diese Verknüpfung kann in diversen Positionen erfolgen, wodurch die weiteren Strukturtypen der Amaryllidaceen-Alkaloide entstehen. In diesem Fall entsteht ein Tricyclus **IV**, der dem Galanthamin-Typ entspricht. Die sekundäre Aminfunktion addiert sich im nächsten Schritt in einer intramolekularen Michael-Addition an das Dienonsystem unter Ausbildung der Ethanobrücke und liefert nach Reduktion und Acetalisierung der phenolischen Hydroxygruppen das Vittatin **V**, welches zu den Alkaloiden vom Crinidin-Typ gehört (Schema 1).



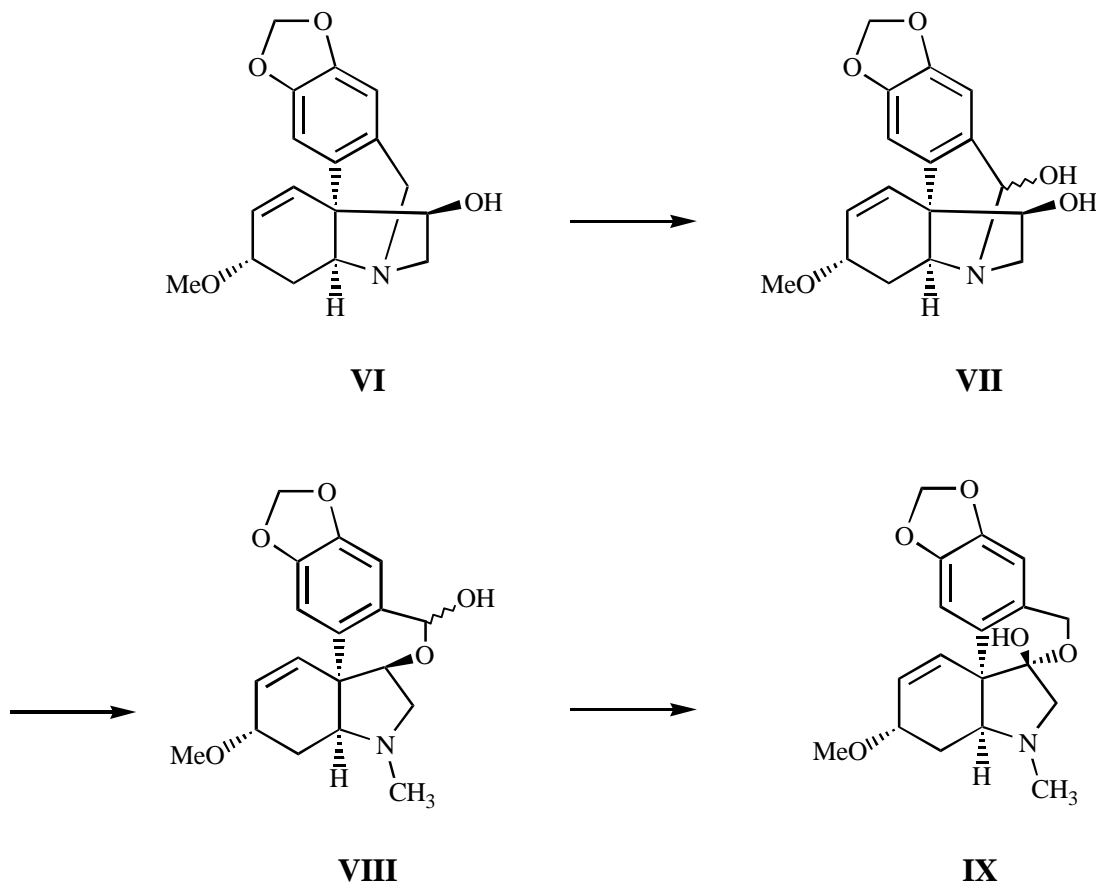
Schema 1: Biosynthese von Vittatin (V)

Analoge Vertreter des Crinidin-Typs mit mehr als drei Sauerstofffunktionen werden durch zusätzliche Hydroxyfunktionen im Tryptamin (**I**) hergestellt, wie zum Beispiel Haemanthamin (**VI**). Aus diesem werden die Amaryllidaceen-Alkaloide vom Tazettin-Typ abgeleitet, welche auch die oben beschriebene quartäre Stereotriade besitzen. Nach benzyliischer Oxidation zum Haemanthidin (**VII**) wird der tautomere Aminoaldehyd methyliert, wodurch nach Lactolbil-

<sup>5</sup> H. G. Boit, *Ergebnisse d. Alkaloid-Chemie bis 1960*, Akademie-Verlag Berlin, 410 (1961).

<sup>6</sup> E. Steinegger, R. Hänsel, *Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie*, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 444 (1988).

dung das Pretazettin (**VIII**) entsteht. Ebenfalls über einen tautomeren Aldehyd wird durch eine intramolekulare Wasserstoffverschiebung nach Cannizzaro und erneuter Cyclisierung das Tazettin (**IX**) gebildet (Schema 2). Analog zu diesem Weg bereitet die synthetische Umwandlung der Alkaloide vom Crinidin-Typ in Alkaloide vom Tazettin-Typ keine Probleme, so daß für Totalsynthesen dieser Amaryllidaceen-Alkaloide nur eine Methode entwickelt werden muß.



Schema 2: Umwandlung von Haemanthamin (**VI**) in Tazettin (**IX**)

### 1.3 Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums in Literatursynthesen

In den meisten Literatursynthesen werden die Alkaloide vom Crinidin-Typ beschrieben. Eine direkte Synthese der Alkaloide vom Tazettin-Typ wird selten durchgeführt<sup>7</sup>, da dieser Strukturtyp gut über die Umwandlung von Haemanthidin (**VII**)<sup>8</sup> in Tazettin (**IX**) in Analogie zur

<sup>7</sup> J. H. Rigby, A. Cavezza, M. J. Heeg, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 3664 (1998).

<sup>8</sup> a.) Y. Tsuda et al., *Tetrahedron Lett.*, 31, 3153 (1972); Y. Tsuda et al., *Heterocycles*, 10, 555 (1978);

b.) S. F. Martin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6431 (1984); S. F. Martin et al., *J. Org. Chem.*, 52, 1962 (1987);

Biosynthese dargestellt werden kann. Dadurch ist Haemanthidin (**VII**) das am häufigsten total-synthetisch hergestellte Amaryllidaceen-Alkaloid mit einem quartären Kohlenstoffzentrum. Die ersten Totalsynthesen dieser Alkaloide beschränken sich auf die Herstellung von Crinan (**X**), welches am 5,10b-Ethanophenantridingerüst keine funktionellen Gruppen aufweist und somit auch nicht die oben beschriebene quartäre Stereotriade besitzt. Die Bezifferung der einzelnen Ringsysteme und Kohlenstoffatome erfolgt entsprechend dem 5,10b-Ethanophenanthrindingerüst (Abb. 3).

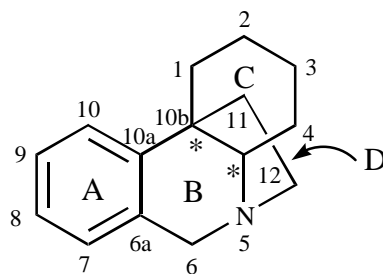
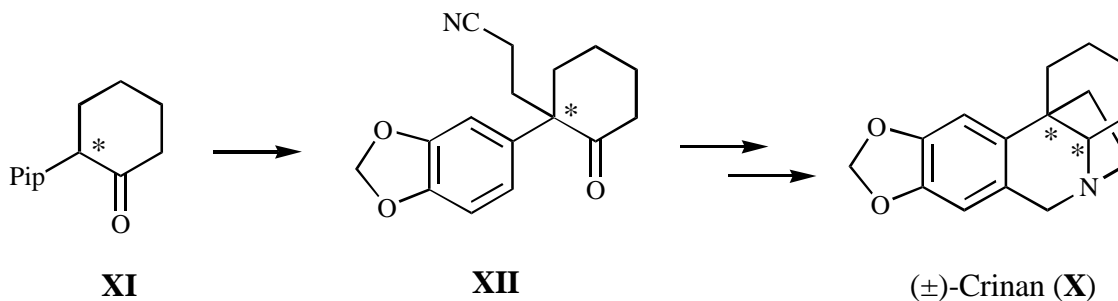


Abb. 3: Das 5,10b-Ethanophenanthrindingerüst der Alkaloide vom Crinidin-Typ

### 1.3.1 Totalsynthesen von Crinan (**X**)

Die erste Totalsynthese eines Amaryllidaceen-Alkaloids mit quartärem Kohlenstoffzentrum gelang 1958 W. C. Wildman<sup>9</sup>, indem er ( $\pm$ )-Crinan (**X**) durch eine Pictet-Spengler-Cyclisierung darstellte. Wildman benutzt zum racemischen Aufbau des quartären Zentrums eine Cyanoethylierung, wobei er Acrylnitril mit Triton B an das Piperonylcyclohexanon **XI** addiert und das Cyclohexanon **XII** erhält. Anschließend stellt er mit einer reduktiven Aminierung die Ethano-  
brücke stereoselektiv her, wobei nur das *cis*-Produkt entsteht (Schema 3).



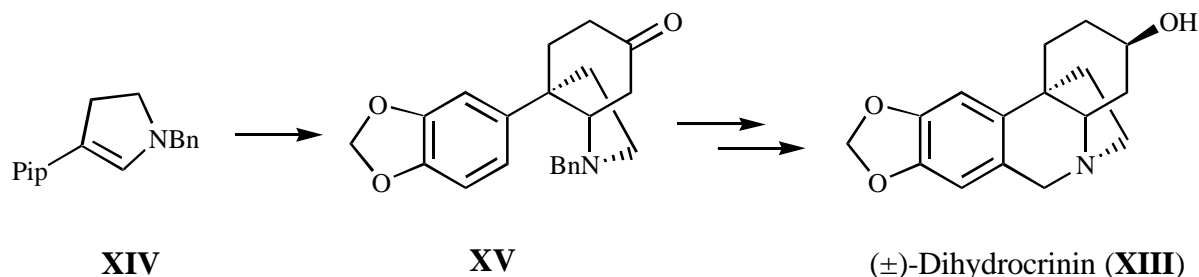
Schema 3: Totalsynthese von ( $\pm$ )-Crinan (**X**) nach Wildman

c.) J. B. Hendrickson et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 5538 (1970); d.) H. Ishibashi et al., *J.Chem.Soc., Chem.Comm.*, 22, 1769 (1989); H. Ishibashi et al., *J.Org.Chem.*, 58, 2360 (1993).

<sup>9</sup> W. C. Wildman, *J.Am.Chem.Soc.*, 78, 4180 (1956); W. C. Wildman, *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 2567 (1958).

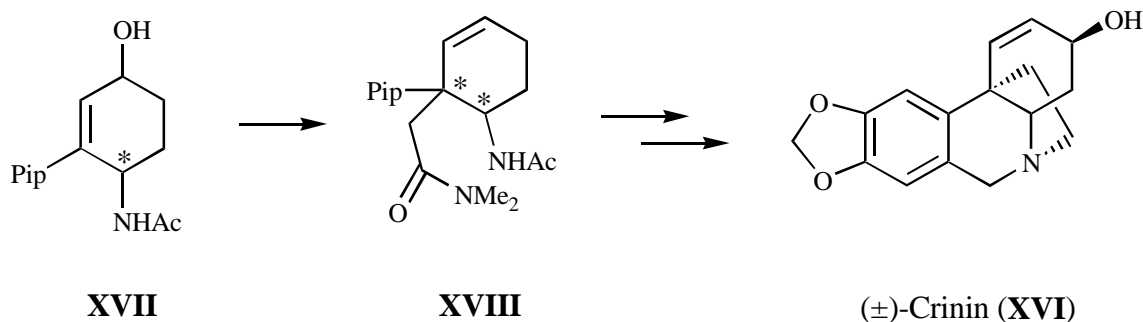
### 1.3.2 Totalsynthesen von Crinin-Alkaloiden

Die Crinin-Alkaloide leiten sich durch Einbau weiterer funktioneller Gruppen im C-Ring vom Crinan (**X**) ab. In der Synthese des ( $\pm$ )-Dihydrocrinins (**XIII**) von R. V. Stevens<sup>10</sup> wird das Dihydropyrrol **XIV** mit Methylvinylketon durch Anellierung nach Robinson in das *cis*-Octahydroindol **XV** überführt. In einer kinetisch kontrollierten Reaktion wird das quartäre Stereozentrum und die asymmetrische Stickstoff-Funktion einheitlich *cis*-konfiguriert erhalten. Die isolierte asymmetrische Sauerstoff-Funktion am C-3 wird durch Reduktion mit Platindioxid / Wasserstoff mit einer Selektion von 8:1 eingeführt. Durch Reduktion mit Natriumborhydrid kann auch das 3-Epimer mit einer Selektion von 3:1 erhalten werden (Schema 4).



Schema 4: Totalsynthese von ( $\pm$ )-Dihydrocrinin (**XIII**) nach Stevens

In der ersten Totalsynthese von ( $\pm$ )-Crinin (**XVI**) von H. Muxfeldt<sup>11</sup> wird das quartäre Stereozentrum durch eine Meerwein-Eschenmoser-Claisen-Umlagerung aufgebaut. Der racemische Allylalkohol **XVII** wird mit N,N-Dimethylacetamid umgesetzt und lagert ohne Diastereoselektion und mit schlechter Ausbeute zu beiden diastereomeren Diamiden **XVIII** um. Nach Cyclisierung der Diamide **XVIII** zum Indolsystem wird das unerwünschte *trans*-Produkt abgetrennt. Die isolierte asymmetrische Sauerstoff-Funktion wird durch Allyloxidation mit Seldioxid eingeführt (Schema 5).



Schema 5: Totalsynthese von ( $\pm$ )-Crinin (**XVI**) nach Muxfeldt

<sup>10</sup> R. V. Stevens et al., *Chem. Commun.*, 1585 (1970); R. V. Stevens et al., *J. Org. Chem.*, 37, 977 (1972).

<sup>11</sup> H. Muxfeldt et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 88, 3670 (1966).

Weitere Totalsynthesen von Crinin-Alkaloiden sind von verschiedenen Arbeitsgruppen<sup>12</sup> durchgeführt worden. Interessanterweise wird das quartäre Kohlenstoffzentrum auch durch oxidative Phenolkupplung in Analogie zur Biosynthese synthetisiert.

### 1.3.3 Totalsynthesen von Haemanthidin (VII)

Haemanthidin (VII) ist das erste Amaryllidaceen-Alkaloid mit drei stereogenen Zentren im Pyrrolidinring, welches auch totalsynthetisch hergestellt wurde. Es ist das erste Mal 1954 von H. G. Boit<sup>13</sup> aus der *Haemanthus*-Hybride „König Albert“ isoliert worden. Aus 8 kg frischen Pflanzen konnte er 0.8 g Haemanthidin (VII) isolieren, welches 73% des Gesamtalkaloidgehaltes ausmachte. Da von den meisten Alkaloiden in der Regel noch geringere Mengen isoliert werden, macht dieses bei pharmakologisch wirksamen Alkaloiden die Entwicklung von Totalsynthesen notwendig. 1970 wurde (±)-Haemanthidin (VII) zum ersten Mal in einer racemischen Totalsynthese von J. B. Hendrickson hergestellt, der weitere racemische Synthesen von Y. Tsuda, S. F. Martin und H. Ishibashi folgten<sup>8</sup>.

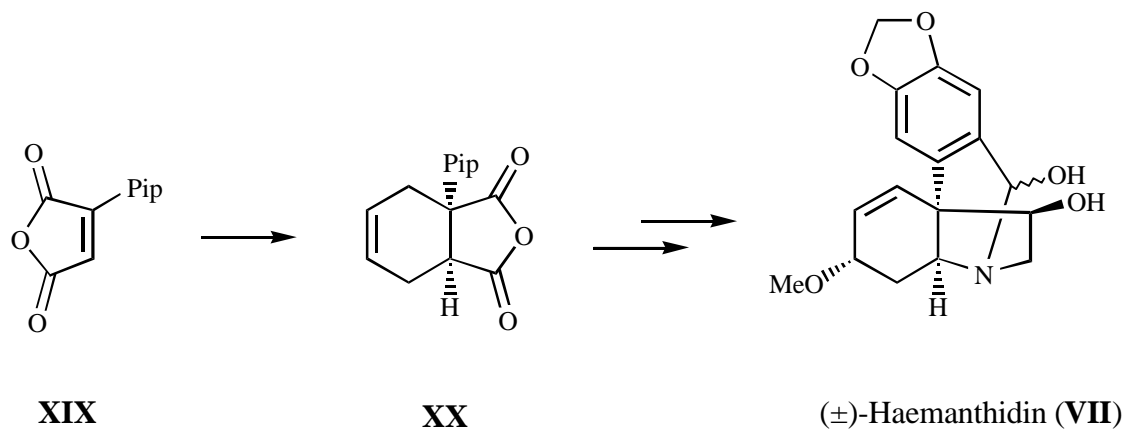
In den meisten Literatursynthesen wird die relative Anordnung der späteren 5,10b-Ethanobrücke durch eine cyclische Reaktionsführung richtig konfiguriert. Anschließend wird durch Ausnutzung des Dacheffektes die asymmetrische Sauerstoff-Funktion diastereoselektiv eingeführt.

In der ersten Totalsynthese des (±)-Haemanthidins (VII) von J. B. Hendrickson<sup>8</sup> wird das asymmetrische quartäre Kohlenstoffzentrum durch eine Cycloaddition aufgebaut. Ausgehend von 2-Piperonylmaleinsäureanhydrid (XIX) stellt Hendrickson das Anhydrid XX durch eine Diels-Alder-Reaktion mit Butadien her. Diese Reaktion verläuft *syn*-stereospezifisch, da sich die *cis*-Konfiguration des Alkendienophils im Cyclohexenring wiederfindet. Durch diese pericyclische Reaktion gelangt Hendrickson selektiv zur *trans*-Dekalin-Konfiguration der späteren Ringe B und C. Nach Differenzierung der beiden Carboxylgruppen führt er die Funktionalisierung im Ring C durch Iodlactonisierung mit der axialen Carboxylgruppe stereoselektiv ein und baut die Ethanobrücke mit einem Diazoketon auf. Als letztes stellt Hendrickson die asymmetrische Sauerstoff-Funktion am C-11 durch Reduktion mit Disiamylboran her, wobei allerdings beide Diastereomere im Verhältnis von 3:1 mit einer sehr schlechten Ausbeute erhalten werden (Schema 6).

---

<sup>12</sup> a.) B. Frank et al., *Arg.Chem.*, 80, 238 (1968); b.) M. A. Schwartz et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 92, 1090 (1970); M. A. Schwartz et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 95, 612 (1973); c.) E. Kotani et al., *Tetrahedron Lett.*, 2735 (1973); E. Kotani, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 550 (1973); d.) S. Tobinaga, *Bioorganic Chem.*, 4, 110 (1975); e.) T. Kametani et al., *Tetrahedron*, 27, 5441 (1971); T. Kametani et al., *Chem.Pharm.Bull.Tokyo*, 20, 1488 (1972); f.) S. Yamada et al., *Tetrahedron Lett.*, 57 (1976); S. Yamada et al., *Tetrahedron Lett.*, 61 (1976); S. Yamada et al., *Chem. Pharm.Bull.Tokyo*, 25, 2681 (1977); S. Yamada et al., *Chem. Pharm.Bull.Tokyo*, 25, 2689 (1977); g.) H. W. Whitlock et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 89, 3600 (1967).

<sup>13</sup> H. G. Boit, *Chem.Ber.*, 87, 1339 (1954).



Schema 6: Totalsynthese von (±)-Haemanthidin (VII) nach Hendrickson

In der zweiten Totalsynthese von (±)-Haemanthidin (VII) baut Y. Tsuda<sup>8</sup> das asymmetrische, quartäre Kohlenstoffzentrum ebenfalls durch eine Cycloaddition auf. Unter Ausnutzung des Dacheffekts kann Tsuda die asymmetrischen Sauerstoff-Funktionen im C-Ring und am C-11 stereoselektiv aufbauen. Zusätzlich beschreibt Tsuda weitere Darstellungen einfacherer Amaryllidaceen-Alkaloide und die Umwandlung von (±)-Haemanthidin (VII) in Alkaloide vom Tazettin-Typ.

In der (±)-Haemanthidin-Synthese von S. F. Martin<sup>8</sup> wird eine aldolartige Sequenz zum Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums benutzt. Hierbei wird in der Schlüsselsequenz ein Keton geminal acyliert und hydroxyalkyliert, wodurch in nur einem Reaktionsschritt sowohl das quartäre Kohlenstoffzentrum als auch die benachbarte asymmetrische Sauerstoff-Funktion gebildet wird. Allerdings verläuft diese Reaktion nur mit einer sehr schlechten Diastereoselektion.

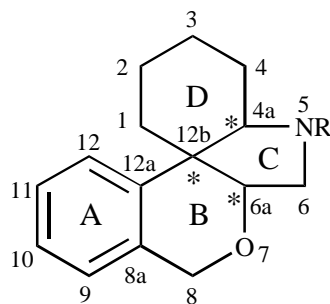
Eine weitere racemische Totalsynthese des (±)-Haemanthidins (VII) stammt von H. Ishibashi<sup>8</sup>, der in einer Ruthenium-katalysierten Reaktion das quartäre Kohlenstoffzentrums radikalisch aufbaut, aber in der weiteren Synthese drastische Reaktionsbedingungen benutzt und schlechte Ausbeuten erhält.

#### 1.3.4 Totalsynthesen von Epipretazettin (XXI)

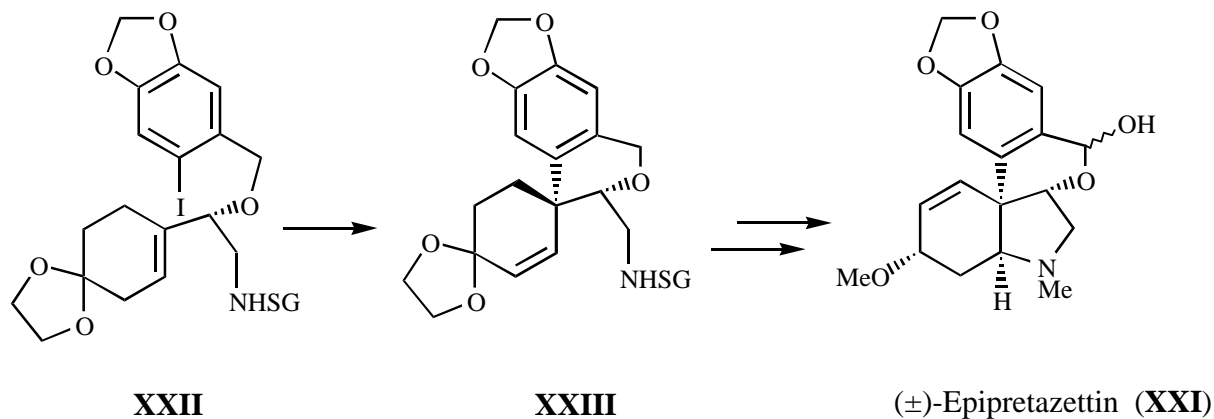
Ebenso wie das Haemanthidin (VII) ist das 6a-Epipretazettin (XXI)<sup>14</sup> bisher nur in racemischen Totalsynthesen hergestellt worden. Im Gegensatz zum Pretazettin (VIII) kann es nicht durch Behandlung mit Basen in Tazettin (IX) überführt werden. 6a-Epipretazettin (XXI) gehört zur Gruppe der Amaryllidaceen-Alkaloide vom Tazettin-Typ und besitzt ebenfalls eine quartäre Stereotriade. Die Bezifferung der einzelnen Ringsysteme und Kohlenstoffatome erfolgt in Analogie zum Benzopyranohydroindolgerüst (Abb. 4).

<sup>14</sup> a.) S. Danishefsky et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 104, 7591 (1982); b.) L. E. Overman et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 112, 6959 (1990); c.) J. D. White et al., *J.Org.Chem.*, 48, 2302 (1983).



Abb. 4: Benzopyranohydroindolgerüst des 6a-Epipretazettins (**XXI**)

L. E. Overman<sup>14</sup> benutzt für den Schlüsselschritt seiner Totalsynthese von ( $\pm$ )-6a-Epipretazettin (**XXI**) eine Palladium-katalysierte Cyclisierung nach Heck. In seiner Synthesestrategie werden zuerst die über eine Etherbrücke verbundenen Ringe A und D verknüpft, ehe der Pyrrolidinring durch eine Michael-Addition geschlossen wird. Aus dem Piperonyliodid **XXII** wird mit Palladiumacetat, Triphenylphosphin und Silbercarbonat der tricyclische Spiroether **XXIII** gebildet. Mit guter Ausbeute und hoher Diastereoselektion von 20:1 kann Overman das quartäre Kohlenstoffzentrum aufbauen. Auch das Stereozentrum im D-Ring wird unter Ausnutzung des Dacheffekts durch Luche-Reduktion bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit einer Diastereoselektion von 36:1 gebildet, so daß diese Synthese das Problem der relativen Konfiguration diverser Amaryllidaceen-Alkaloide sehr gut löst, die absolute Konfiguration aber nicht berücksichtigt (Schema 7).

Schema 7: Totalsynthese von ( $\pm$ )-Epipretazettin (**XXI**) von Overman

Ähnlich wie in der ersten Totalsynthese des ( $\pm$ )-Haemanthidins (**VII**) von Hendrickson wird in der Synthese des ( $\pm$ )-6a-Epipretazettins (**XXI**) von S. Danishefsky<sup>14</sup> das asymmetrische, quartäre Kohlenstoffzentrum durch eine Diels-Alder-Reaktion hergestellt. Allerdings kann er das Stereozentrum im C-Ring nur im Diastereomerenverhältnis von 3:1 aufbauen.

Einen zur Biosynthese der Amaryllidaceen-Alkaloide analogen Weg wählte J. D. White<sup>14</sup> in der Totalsynthese von ( $\pm$ )-6a-Epipretazettin (**XXI**). Hierbei wird das quartäre Kohlenstoffzentrum in einer oxidativen Phenolkupplung mit nur 13% Ausbeute gebildet.

Die racemischen Totalsynthesen aus der Literatur zeigen, daß die Abfolge von asymmetrischer Stickstoff-Funktion, asymmetrischem, quartären Kohlenstoffzentrum und asymmetrischer Sauerstoff-Funktion in einem linearen Syntheseansatz nur durch viele Stufen und oft mit schlechter Diastereoselektion zu erhalten ist.

In den bisherigen Synthesen wurde gezeigt, daß sowohl das *cis*-konfigurierte Indolgerüst als auch die isolierte asymmetrische Sauerstoff-Funktion im Cyclohexanring (C- bzw. D-Ring) stereoselektiv zu erhalten ist, wobei letztere oft erst durch Inversion der zuerst erhaltenen Konfiguration korrigiert werden muß. Problematisch ist immer der Aufbau der asymmetrischen Sauerstoff-Funktion im Pyrrolidinring (C-11 bzw. C-6a), welches nur in den Totalsynthesen von Y. Tsuda<sup>8</sup> und L. E. Overman<sup>14</sup> befriedigend gelöst wurde, und oft zu einer Synthese des 6a-Epipretazettins (**XXI**) statt des Pretazettins (**VIII**) führte.

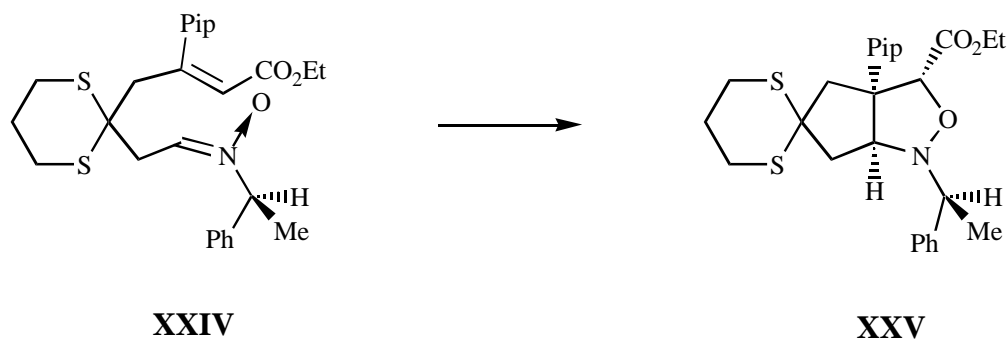
Allen geschilderten Totalsynthesen ist gemein, daß von achiralen bzw. racemischen Edukten ausgegangen wurde. Dabei findet die enantioselective Totalsynthese dieser Alkaloide bis auf die folgenden Ausnahmen keinerlei Beachtung, obwohl gerade enantiomerenreine Naturstoffe eine potentielle Quelle für hochwirksame Pharmaka bilden.

### 1.3.5 Enantioselective Synthesen

Der erste enantioselective Syntheseansatz stammt von S. W. Baldwin<sup>15</sup>, der beim Aufbau des quartären Stereozentrums in einer intramolekularen 1,3-dipolaren Nitron-Cycloaddition die Induktionswirkung von asymmetrischen Hydroxylaminen untersucht. Mit (*S*)-N-( $\alpha$ -Methylbenzyl)-hydroxylamin kann er sowohl eine hohe Diastereoselektion als auch eine hohe Enantioselection feststellen. So kann Baldwin aus dem Nitron **XXIV** mit guter Ausbeute das Isooxazolidin **XXV** erhalten, welches aus zwei verknüpften Fünfringen besteht. Leider kann die 1,3-dipolare Cycloaddition nicht mit einer längeren Kohlenstoffkette durchgeführt werden, so daß Baldwin zur weiteren Synthese des D-Rings im Pretazettin (**VIII**) eine Ringerweiterung durchführen muß (Schema 8).

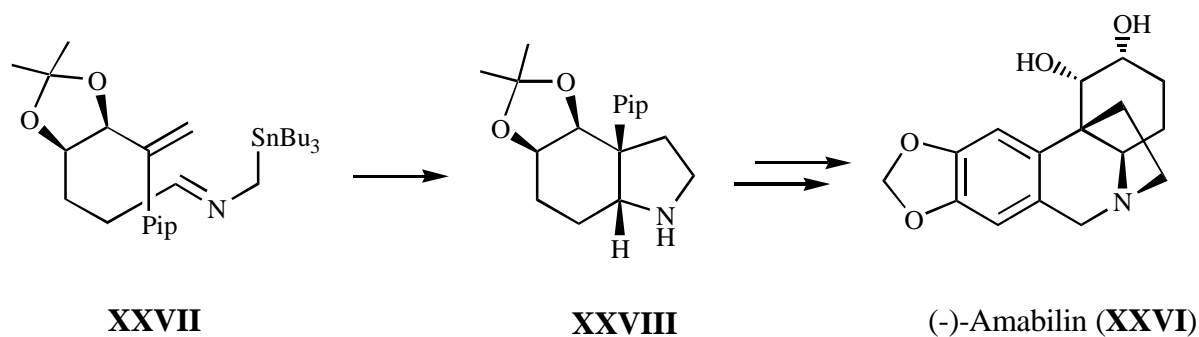
---

<sup>15</sup> S. W. Baldwin et al., *J.Org.Chem.*, 56, 6546 (1991).



Schema 8: Enantioselektiver Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums nach Baldwin

Die erste enantioselektive Totalsynthese eines Amaryllidaceen-Alkaloids kommt von W. H. Pearson<sup>16</sup>. In seiner Synthese des (-)-Amabilins (**XXVI**) wird zuerst das acyclische Azaallylstannan **XXVII** hergestellt, welches die asymmetrische Sauerstoff-Funktion im späteren C-Ring bereits besitzt. Mit einer intramolekularen 2-Azaallyl-Cyclisierung, die analog der 2,3-sigmatropen Wittig-Umlagerung *cis*-selektiv verläuft, stellt er das Piperonylhydroindol **XXVIII** mit einer quartären Stereotriade her, wobei die asymmetrische Sauerstoff-Funktion das induzierende Stereozentrum außerhalb des Pyrrolidinringes darstellt. Ursprünglich wollte Pearson mit dieser Methode eine asymmetrische Sauerstoff-Funktion im Pyrrolidinring herstellen, konnte aber eine zuerst hergestellte asymmetrische Silicium-Funktion nicht in eine entsprechende asymmetrische Sauerstoff-Funktion umwandeln (Schema 9).



Schema 9: Enantioselektive Totalsynthese von (-)-Amabilin nach Pearson

<sup>16</sup> W. H. Pearson et al.; *J.Org.Chem.*, 59, 5662 (1994), W. H. Pearson et al., *J.Org.Chem.*, 63, 3607 (1998); W. H. Pearson et al., *Ang.Chem.*, 110, 1782 (1998).

## 1.4 Aufgabenstellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine flexible Methode für den enantioselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren zu entwickeln, die Anwendung in enantioselektiven Totalsynthesen von Amaryllidaceen-Alkaloiden finden soll. Daher sollte diese Methode auch den enantioselektiven und diastereoselektiven Aufbau der benachbarten stereogenen Zentren ermöglichen, wie sie im Haemanthidin (**VII**) und im 6a-Epipretazettin (**XXI**) und in anderen Amaryllidaceen-Alkaloiden vorkommen.

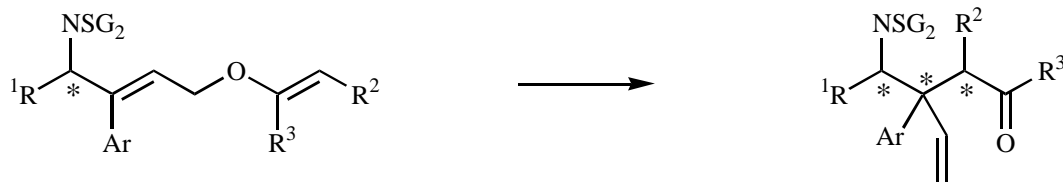
Mit diesen enantioselektiven Zugang zu verschiedenen Amaryllidaceen-Alkaloiden könnten weitere pharmakologische Untersuchungen durchgeführt werden. Eine weitere Anwendung könnte diese Methode in der Konfigurationsaufklärung von Amaryllidaceen-Alkaloiden finden, von denen bisher nur die Struktur bekannt ist, eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration ist aber oft erst durch Vergleich mit den spektroskopischen Daten aller möglichen Diastereomere möglich.

Baldwin benutzt in seinem enantioselektiven Ansatz chirale Reagenzien, die allerdings nur Substrat-spezifisch anwendbar sind. Eine weitere Möglichkeit besteht in der racemischen Synthese und der anschließenden Racemattrennung, um zu enantiomerenreinen Substanzen zu gelangen, wobei zusätzlich das unerwünschte Enantiomer anfällt. Als dritte Möglichkeit bietet sich eine „ex-chiral-pool“-Synthese an, in der das Edukt ein Stereozentrum mit definierter Konfiguration besitzt, und somit den Aufbau weiterer Stereozentren diastereoselektiv steuern kann. Hierbei soll die Vielfalt der Kohlenhydrate und Aminosäuren erwähnt werden, wodurch ein breites Spektrum enantiomerenreiner Startmaterialien zur Verfügung steht.

Sämtliche Amaryllidaceen-Alkaloide vom Crinidin-Typ und Tazettin-Typ besitzen eine asymmetrische Stickstoff-Funktion, so daß es nahe liegt, in einer „ex chiral pool“-Synthese mit einer Aminosäure zu beginnen. Einen Vorteil bietet hier der Substitutionsgrad am Stickstoff mit einem größeren Raumanspruch im Vergleich zu einer asymmetrischen Sauerstoff-Funktion, welches zu einer besseren *re / si*-Seitendifferenzierung und damit zu höheren Diastereoselektionen beim Aufbau der Stereozentren führen sollte.

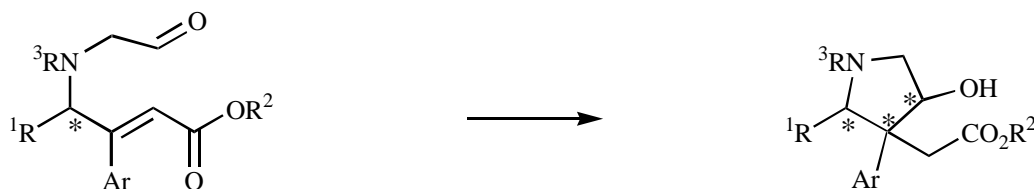
Da der lineare Aufbau der Stereozentren in den Literatursynthesen oft problematisch war, sollen in dieser Arbeit die beiden weiteren stereogenen Zentren (quartäres Stereozentrum und asymmetrische Sauerstoff-Funktion) des Pyrrolidinrings in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden. Hierbei soll durch eine 1,2-Induktion überwiegend ein Diastereomer gebildet werden, wofür sich sowohl eine Claisen-Umlagerung als auch eine Samariumdiodid-Kupplung anbietet.

In einer Claisen-Umlagerung kann durch eine 1,2-Induktion das quartäre Kohlenstoffzentrum diastereoselektiv aufgebaut werden. Setzt man in  $\alpha$ -Position substituierte Allyl-Vinylether bzw. Allyl-Vinylamine ein, gelangt man zu einem weiteren stereogenen Zentrum, dessen relative Konfiguration zum quartären Kohlenstoffzentrum über die Enolatgeometrie gesteuert werden kann. Mit dieser Methode besitzt man eine sehr große Flexibilität, da sowohl einfache Alkaloide ohne asymmetrischer Sauerstoff-Funktion als auch komplexere Alkaloide mit asymmetrischer Sauerstoff-Funktion oder anderen stereogenen Zentren in Nachbarschaft zum quartären Zentrum hergestellt werden können (Schema 10).



Schema 10: Claisen-Umlagerung

Mit einer Samariumdiodid-Kupplung kann das quartäre Kohlenstoffzentrum ebenfalls durch eine 1,2-Induktion diastereoselektiv aufgebaut werden (Schema 11). Wird aus einem Aldehyd ein Ketylradikal generiert, entsteht in der anschließenden Kupplung eine asymmetrische Sauerstoff-Funktion. Auch mit dieser Methode können alternativ die einfacheren Amaryllidaceen-Alkaloide ohne asymmetrischer Sauerstoff-Funktion synthetisiert werden, indem mit Samariumdiodid anstelle des Ketylradikals ein N-Alkylradikal aus einem N-Alkylhalogenid hergestellt und mit einem Olefin gekuppelt wird.



Schema 11: Samariumdiodid-induzierte Olefinkupplung

Zum Aufbau der Stereozentren wird in beiden Methoden eine definiert konfigurierte, trisubstituierte Doppelbindung benötigt, die in dieser Arbeit in einer kurzen Sequenz aus einer Aminosäure hervorgehen soll, wobei diese schon den Piperonylaromaten oder einen Precursor davon enthalten soll. Weiterhin sollen im Rahmen dieser Doktorarbeit Optionen zur Einführung einer Seitenkette untersucht werden, mit der der C-Ring der Crinidin-Alkaloide in Totalsynthesen geschlossen werden kann.

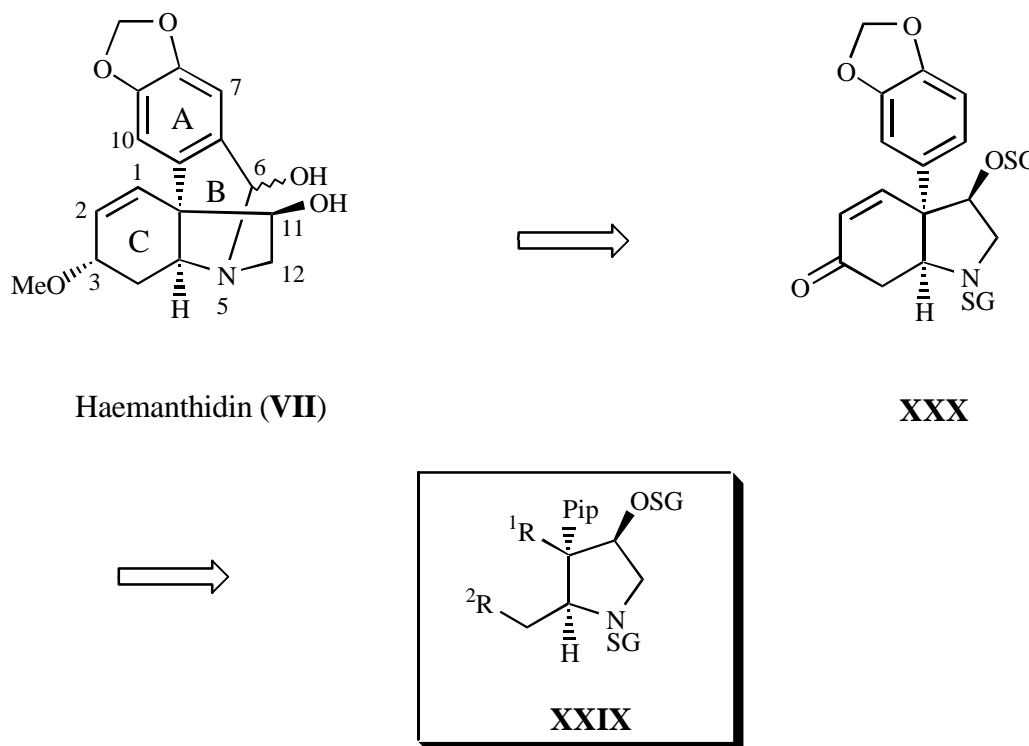
## 1.5 Retrosynthetische Aspekte

### 1.5.1 Fragmentierung von Haemanthidin (VII) zum Pyrrolidin XXIX

Das Retrosynthesekonzept soll hier am Beispiel eines hoch funktionalisierten Amaryllidaceen-Alkaloids wie dem Haemanthidin (VII) entworfen werden. Die retrosynthetische Analyse legt nach Fragmentierung am halbaminalischen Zentrum zwischen dem Piperonylrest und dem

Stickstoff das bicyclische Hydroindol **XXX** als unmittelbaren Precursor nahe. In der synthetischen Richtung bedeutet dieses eine Bischler-Napieralsky-Cyclisierung, wie sie oft in den Literatursynthesen ohne Probleme durchgeführt wurde oder eine Pictet-Spengler-Cyclisierung, wodurch einfachere Amaryllidaceen-Alkaloide ohne Hydroxyfunktion am C-6 hergestellt werden können.

Betrachtet man die racemischen Totalsynthesen von Amaryllidaceen-Alkaloiden in der Literatur, kann man feststellen, daß das isolierte Stereozentrum im C-Ring durch den Dacheffekt des Indolsystems gut angelegt werden kann. Damit kann man sich bei der Entwicklung einer allgemeinen Methode zur Synthese dieser Alkaloide auf den enantioselektiven Aufbau der stereogenen Zentren im Pyrrolidinring konzentrieren. Nachfolgende Auflösung der bicyclischen Struktur durch retrosynthetische Zerlegung des C-Ringes liefert das hoch substituierte Pyrrolidin **XXIX**, welches noch die quartäre Stereotriade besitzt. Damit stellt das Pyrrolidin **XXIX** auch den Schlüsselbaustein dieser Arbeit dar. Der Ringschluß zum C-Ring ist in Form einer Aldolkondensation denkbar, so daß ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Cyclohexenon entsteht. Einzig die asymmetrische Sauerstoff-Funktion an C-3 ist aufgelöst, welche unter Ausnutzung des Dacheffekts mittels Luche-Reduktion diastereoselektiv aus dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton erhalten werden kann. Wird die Doppelbindung ebenfalls reduziert, so gelangt man mit dieser Synthesesequenz zu den 1,2-Dehydro-Amaryllidaceen-Alkaloiden (Schema 12).



Schema 12: Fragmentierung zum multifunktionalisierten Pyrrolidin **XXIX**

Damit der C-Ring der Crinidin-Alkaloide mit einer Aldolkondensation hergestellt werden kann, muß das Pyrrolidin **XXIX** in den Resten  $R^1$  und  $R^2$  bestimmte funktionelle Gruppen aufweisen.

Die Reste  $R^1$  und  $R^2$  sollten einerseits eine Überführung in einen Aldehyd, der Carbonylkomponente, und andererseits die Überführung in ein Keton, der Methylenkomponente, zulassen.  $R^1$  sollte entweder ein C-1-Baustein sein, aus dem die Aldehydgruppierung direkt erhältlich ist, oder ein C-2-Baustein, wie zum Beispiel eine Vinylgruppierung, aus der durch Ozonolyse ein Aldehyd hergestellt werden kann. Die Seitenkette in  $R^2$  kann an beliebigen Stellen der Synthesesequenz eingeführt werden. Ist die Kohlenstoffkette schon aufgebaut, so muß das Keton in  $R^2$  schon in geschützter Form vorliegen. Ansonsten muß  $R^2$  so geschaffen sein, das die restlichen Kohlenstoffatome eingeführt werden können. Beispielsweise kann die C-C-Verknüpfung durch nucleophile Substitution mit einem Isopropenylcuprat an einem Tosylat durchgeführt werden, dem sich eine Ozonolyse zum Freisetzen des Ketons anschließt.

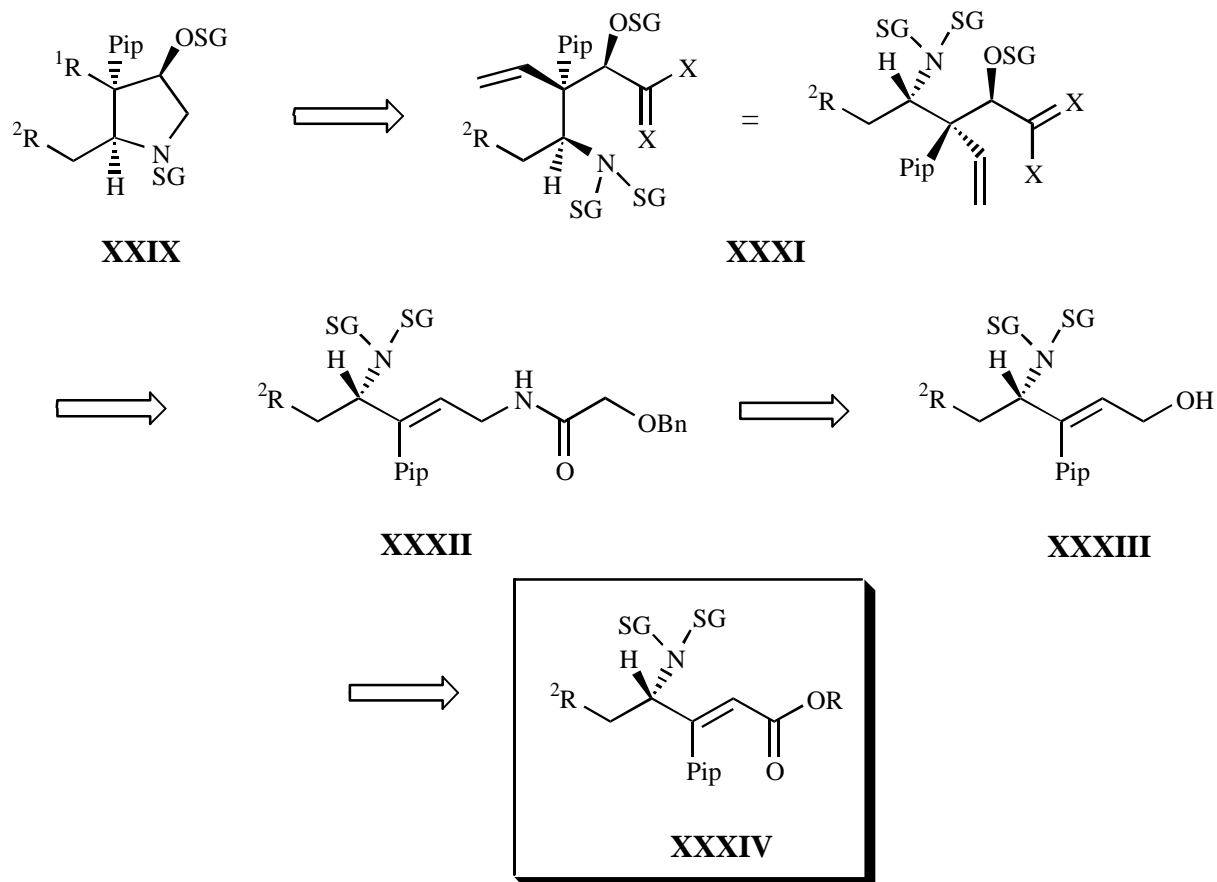
### 1.5.2 Aufbau der stereogenen Zentren

Im weiteren Retrosynthesekonzept kann das Pyrrolidin **XXIX** in Nachbarschaft zum Stickstoff und neben dem quartären Kohlenstoffzentrum fragmentiert werden, wodurch zwei verschiedene Synthesewege entstehen. Hier stellt sich die Frage, mit welcher Methode die drei Stereozentren, darunter das räumlich sehr anspruchsvolle quartäre Kohlenstoffzentrum, im Fünfring hergestellt werden können, da das Pyrrolidin **XXIX** aufgrund des komplexen Substitutionsmusters einer großen Belastung ausgesetzt ist.

Der erste Weg beinhaltet die Spaltung der Stickstoff-Methylen-Bindung zum acyclischen Carbonsäurederivat **XXXI**, welches in Syntheserichtung durch Aktivierung des Carbonsäurederivats ( $X = \text{Heteroatom}$ ), nachfolgender Cyclisierung zum Lactam und anschließender Reduktion durchzuführen ist.

Dieser Weg sieht den diastereoselektiven Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums durch eine Claisen-Umlagerung vor, in welcher ein trisubstituiertes Allyl-Vinylsystem benötigt wird. Hierbei soll die vorhandene asymmetrische Stickstoff-Funktion den Aufbau des neuen Stereozentrums durch 1,2-Induktion steuern. Stellt man ein Allyl- $\alpha$ -benzyloxyacetamid **XXXII** her, kann in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung auch die asymmetrische Sauerstoff-Funktion diastereoselektiv eingeführt werden. Diese Methode der Claisen-Umlagerung kann bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden und bildet als Intermediat ein kleines, lineares Iminoketen aus, was bei der sigmatropen C-C-Verknüpfung an die sterisch anspruchsvolle trisubstituierte Doppelbindung von großer Wichtigkeit sein kann. Weiterhin erhält man durch diese Claisen-Umlagerung für  $R_1$  eine Vinylgruppierung, aus der später ein Aldehyd generiert werden kann.

Die weitere Fragmentierung des Allylacetamids **XXXII** führt über das freie Amin zum trisubstituierten Allylalkohol **XXXIII**. Dieser kann entweder durch regiokontrollierte Arylierung eines Propargylalkohols hergestellt werden, wobei oft sowohl die Herstellung der dazu erforderlichen Vinyliodide als auch die anschließende Substitution mit Aromaten Schwierigkeiten bereitet. Oder man erhält den trisubstituierten Allylalkohol **XXXIII** durch Reduktion aus einen trisubstituierten Acrylester **XXXIV**, welcher über Metall-katalysierte Kupplungsreaktionen variabel hergestellt werden kann (Schema 13).



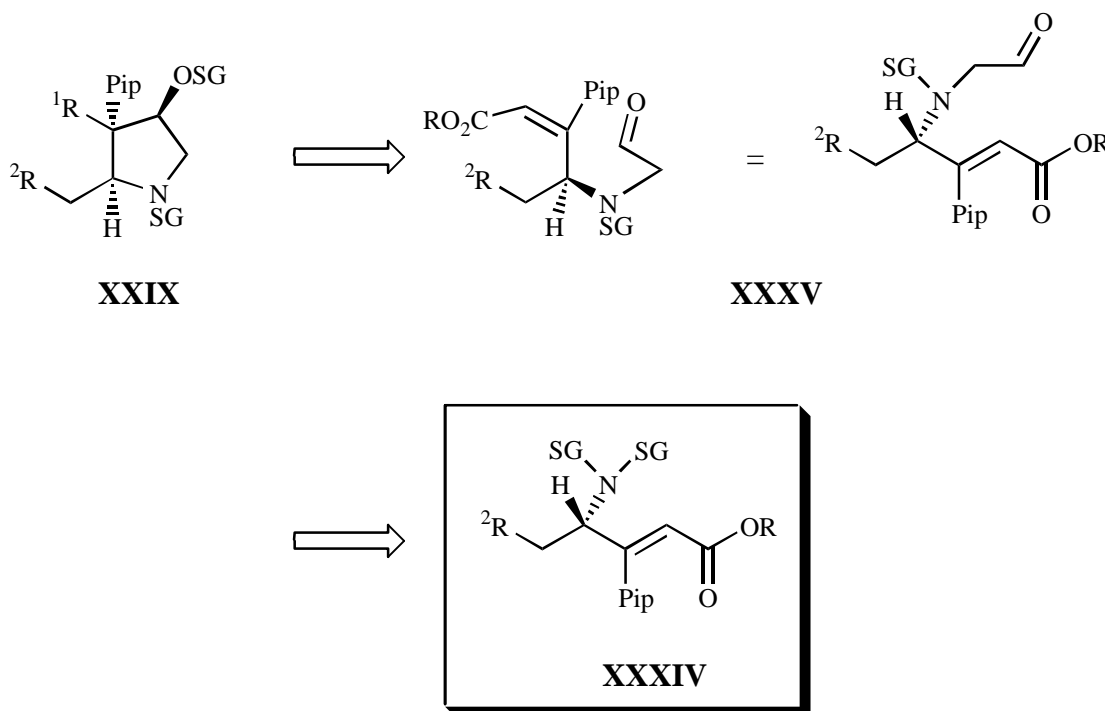
Schema 13: Weg über eine Claisen-Umlagerung

Eine zweite retrosynthetische Zerlegung des Pyrrolidins **XXIX** beinhaltet die Spaltung der Bindung zwischen dem quartären Kohlenstoffzentrum und der asymmetrischen Sauerstoff-Funktion zum N-Formylmethylacrylester **XXXV**, welches in Syntheserichtung einer radikalische Samariumdiodid-Kupplung entspricht.

Diese Methode der C-C-Verknüpfung hat in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewonnen und benötigt eine Halogen- oder Carbonylgruppierung, aus der mit Samariumdiodid ein Radikal generiert wird, und eine Doppelbindung mit einer elektronenziehenden Gruppierung als Radikalakzeptor, die das sekundär entstehende Radikal stabilisiert. Auch in dieser Synthesesequenz soll der Angriff eines Ketylradikals an einem Elektronenakzeptor mit einer vorhandenen asymmetrischen Stickstoff-Funktion durch 1,2-Induktion gesteuert werden. In einem Schritt soll sowohl das quartäre Kohlenstoffzentrum als auch die asymmetrische Sauerstoff-Funktion selektiv eingeführt werden. Im Gegensatz zu der ersten Methode, in der die trisubstituierte Doppelbindung in einer 3,3-sigmatropen Umlagerung in das sterisch gehinderte, quartäre Kohlenstoffzentrum überführt werden soll, würde mit dieser Methode der Angriff durch ein energiereiches Radikal stattfinden. Dieses könnte zu geringeren Diastereoselektionen führen, da das Substitutionsmuster an der trisubstituierten Doppelbindung keine eindeutigen sterischen Unterschiede aufweist. Als elektronenziehende Gruppierung kann eine Esterfunktion verwendet werden, da diese nach der Kupplungsreaktion, wie für  $R_1$  notwendig, durch Ozo-



nolyse des Esterenolats in einen Aldehyd überführt werden kann. Die Darstellung des N-Formylmethylacrylesters **XXXV** kann man sich durch Oxidation bzw. Reduktion eines entsprechenden Alkohols oder Esters oder durch Ozonolyse einer Doppelbindung vorstellen, welche vorher durch nucleophile Substitution eines Aminoacrylester **XXXIV** mit C-2- bzw. C-3-Bausteinen hergestellt werden können. Damit gelangt man auch auf diesem Weg zu einem trisubstituierten Acrylester **XXXIV**, mit welchem, als weiteren Schlüsselbaustein dieser Arbeit, beide Synthesewege zum Aufbau des Pyrrolidins **XXIX** durchgeführt werden können (Schema 14).



Schema 14: Weg über eine Samariumdiodid-Kupplung

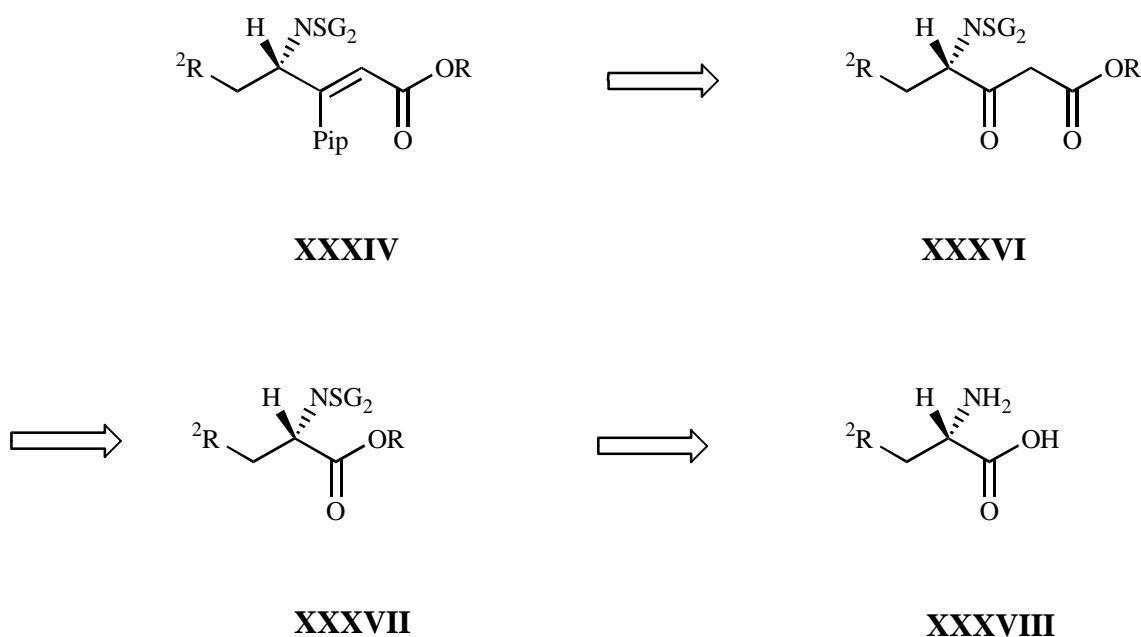
### 1.5.3 Synthese der trisubstituierten Doppelbindung

Bevor der Aminoacrylester **XXXIV** retrosynthetisch weiter fragmentiert wird, soll noch einmal erwähnt werden, daß auch an dieser Stelle der Synthesesequenz die Seitenkette R<sup>2</sup> aufgebaut werden kann. Allerdings erscheint es uns sinnvoll, die Seitenkette möglichst früh in der Synthesesequenz einzuführen. Daher sollte R<sup>2</sup> im Aminoacrylester **XXXIV** entweder die Seitenkette enthalten oder deren Synthese ermöglichen.

Die weitere Retrosynthese sieht eine Fragmentierung des Aminoacrylester **XXXIV** in einen  $\beta$ -Ketoester **XXXVI** vor. Zum regioselektiven Aufbau von trisubstituierten Doppelbindungen haben sich Palladium-katalysierte Kupplungen besonders hervorgetan. Aus den ursprünglichen Heck-Varianten der sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>-Kupplungen von Vinylhalogeniden mit Alkenen sind weitere Kupplungsmethoden entwickelt worden. In der Stille-Kupplung werden Trifluormethansulfon-

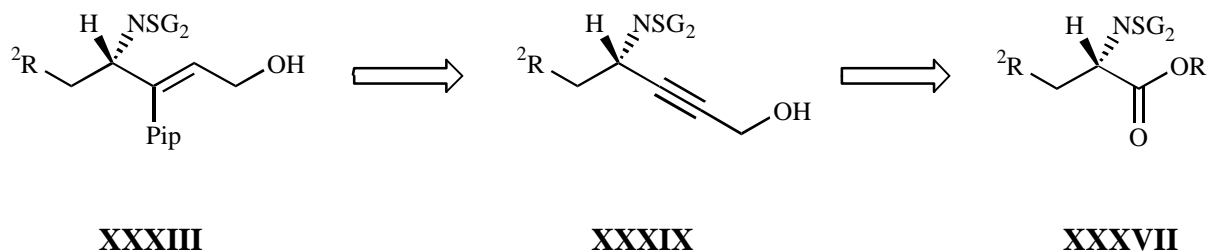
säureester mit diversen Alkenyl- und Arylstannanen Palladium-katalysiert gekuppelt. Die Trifluormethansulfonsäureester lassen sich leicht aus den entsprechenden  $\beta$ -Ketoestern mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid herstellen. Der Vorteil dieser Kupplung ist, daß der Substituent variiert werden kann und dadurch auch andere Alkaloide mit der gleichen Synthesesequenz hergestellt werden können.

In der weiteren Synthesepaltung wird der  $\beta$ -Ketoester **XXXVI** auf einen Aminoester **XXXVII** zurückgeführt, welches einer retro-Claisen-Esterkondensation oder einer abgewandelten retro-Glycidestersynthese mit Diazoessigester und Zinnchlorid entspricht. So stellt der Aminoester **XXXVII** eine komplett geschützte  $\alpha$ -Aminosäure **XXXVIII** dar, mit der die Synthese begonnen wird und die entweder die Seitenkette für den späteren Aufbau des C-Ringes der Crinidin-Alkaloide besitzt oder zumindest dessen Einführung an beliebiger Stelle der Synthesesequenz zuläßt (Schema 15).



Schema 15: Zurückführung der trisubstituierten Doppelbindung auf eine geschützte Aminosäure

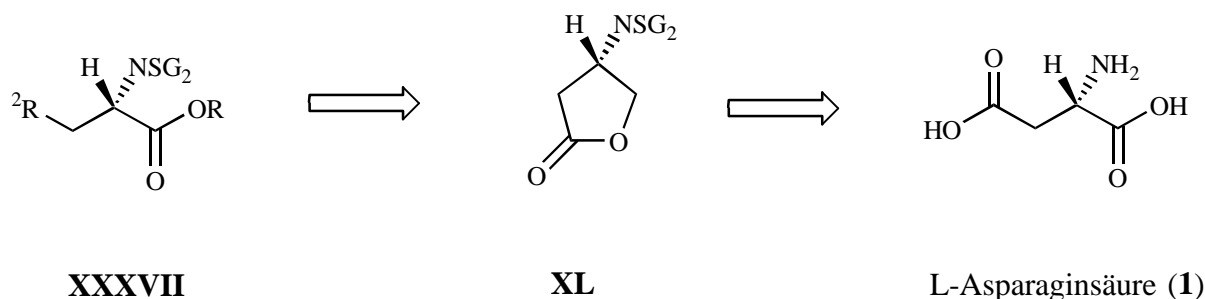
In dem Retrosyntheseweg, der den Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums durch eine Claisen-Umlagerung vorsieht, kann der trisubstituierte Allylalkohol **XXXIII** auch aus dem Aminoester **XXXVII** hergestellt werden, indem über einen Propargylalkohol **XXXIX** durch regio-kontrollierte Iodierung und Arylierung die trisubstituierte Doppelbindung dargestellt wird (Schema 16). Allerdings bereitet oft sowohl die Herstellung der dazu erforderlichen Vinyl-iodide als auch die anschließende Metall-katalysierte Substitution mit Aromaten Schwierigkeiten.

Schema 16: Zurückführung der trisubstituierten Doppelbindung über einen Propargylalkohol **XXXIX**

#### 1.5.4 Darstellung der Seitenkette am Anfang der Synthesesequenz

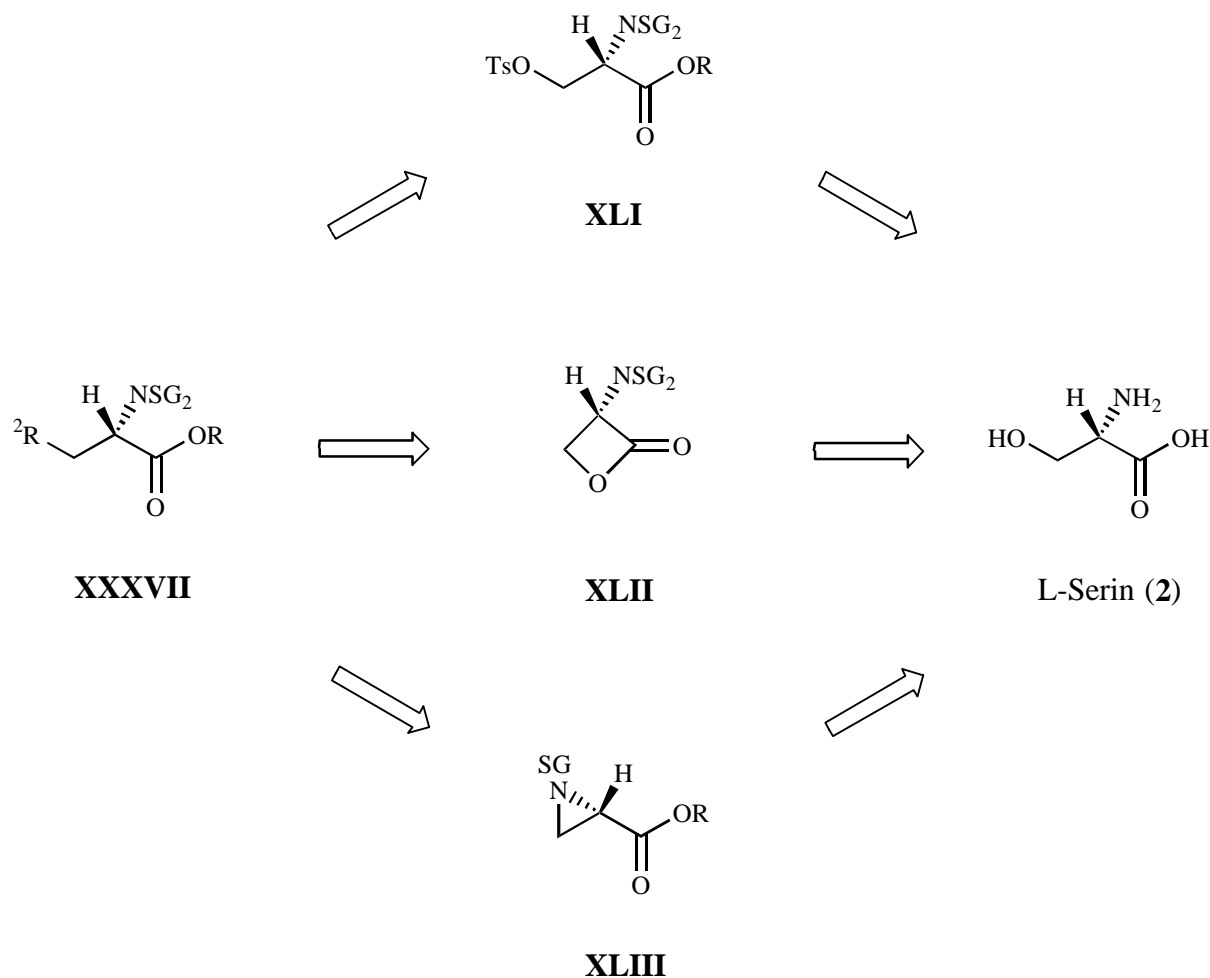
Die Seitenkette  $R^2$  muß durch eine C-1- oder C-2-Verlängerung aus kürzeren Aminosäuren aufgebaut werden, da keine Aminosäure mit einer entsprechenden Seitenkette käuflich ist. Die Aminosäure sollte sowohl eindeutig konfiguriert als auch kostengünstig sein und eine weitere funktionelle Gruppe im Rest für den Aufbau der Seitenkette besitzen. Es ist möglich, den Ammonoester **XXXVII** retrosynthetisch auf zwei verschiedene Aminosäuren zurückzuführen.

Für den Start mit der *L*-Asparaginsäure (**1**) muß eine C-1-Verlängerung durchgeführt werden. Nach Derivatisierung kann die benötigte Seitenkette durch Addition an eine Carbonylgruppierung mit Methylmagnesiumbromid hergestellt werden. Denkbar ist hier eine regioselektive Addition an ein entsprechendes Lacton **XL**, wobei unter Ringöffnung die Seitenkette gebildet wird. Die entstehende Ketofunktion müßte für die weitere Synthesesequenz in ein Ketal oder Thioketal überführt werden. Vor der Kettenverlängerung müssen die funktionellen Gruppen geschützt und die beiden Carboxylgruppen der *L*-Asparaginsäure (**1**) differenziert werden, welches Probleme mit sich bringen kann (Schema 17).

Schema 17: Rückführung der Seitenkette auf die *L*-Asparaginsäure (**1**)

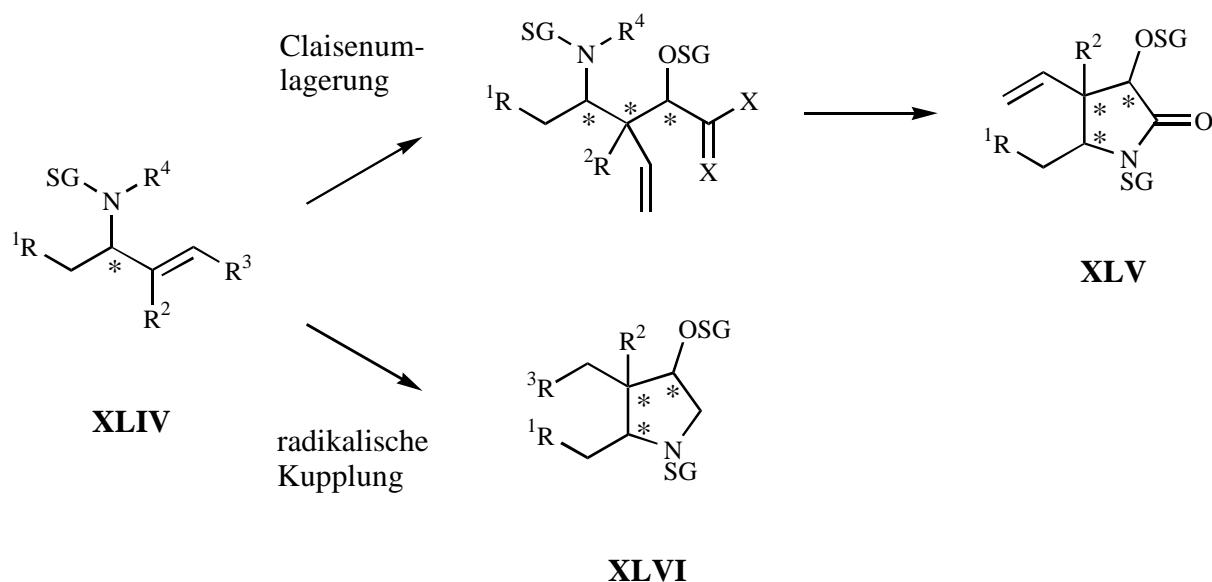
Für den Start mit *L*-Serin (**2**) muß eine C-2-Verlängerung durchgeführt werden. In diesem Fall kann die Seitenkette  $R^2$  entweder durch eine nucleophile Substitutionsreaktion oder mit einer

Additionsreaktion aufgebaut werden. Dadurch besitzt man am Anfang der Synthesesequenz mehr Möglichkeiten zur Einführung der Seitenkette als an späterer Stelle, da die cyclischen Serinderivate nur dort zugänglich sind. Im ersten Fall kann mit einem Isopropenylcuprat ein entsprechendes Tosylat **XLI** nach Schlosser-Fouquet unter Kettenverlängerung substituiert werden. Allerdings bereitet dieses mit verzweigten Systemen oft Probleme, so daß schlechte Ausbeuten erhalten werden. Als günstiger hat sich meist eine Kettenverlängerung durch eine Additionsreaktion erwiesen. So sieht auch unsere Retrosynthese die Umwandlung von *L*-Serin (**2**) in ein  $\beta$ -Lacton **XLII** oder in ein Aziridin **XLIII** vor, mit welchen durch Additionsreaktion mit einem Isopropenylcuprat die Seitenkette aufgebaut werden kann. Auch beim *L*-Serin (**2**) müssen die für den Aufbau der Seitenkette nicht benötigten funktionellen Gruppen vorher mit Schutzgruppen versehen werden (Schema 18).

Schema 18: Rückführung der Seitenkette auf *L*-Serin (**2**)

### 1.5.5 Syntheseplan

Der Syntheseplan sieht zwei Methoden zum Aufbau der quartären Stereotriade vor. In der Methode mit der Claisen-Umlagerung werden ausgehend von einem trisubstituierten Allylsystem **XLIV** die beiden fehlenden C-Atome für das Pyrrolidon **XLV** durch Bildung eines N-Allylacetamids bzw. eines Allylacetats eingeführt (in  $R^3$ ). Nach Claisen-Umlagerung und einer Cyclisierung soll das Pyrrolidon **XLV** erhalten werden, das die quartäre Stereotriade enthält. Mit der zweiten Methode, der radikalischen Kupplung, soll das Pyrrolidin **XLVI** mit der quartären Stereotriade ausgehend von einem N-alkylierten trisubstituierten Allylsystem **XLIV** in einem Reaktionsschritt gebildet werden. Hierbei können die beiden fehlenden C-Atome ( $R^4$ ) durch N-Alkylierung sowohl am Anfang der Synthesesequenz als auch an späterer Stelle eingeführt werden (Schema 19).



Schema 19: Syntheseplan zum Aufbau der quartären Stereotriade

1. Die Seitenkette  $R^1$  muß zwei weitere C-Atome enthalten, damit nach Aufbau der quartären Stereotriade der C-Ring der Crinidin-Alkaloide mit einer Aldolkondensation hergestellt werden kann. Diese Kettenverlängerung wird am Anfang der Synthesesequenz mit cyclischen Asparaginsäurederivaten bzw. Serinderivaten untersucht. Die Kettenverlängerung in  $R^1$  kann an beliebigen Stellen der Synthesesequenz durchgeführt werden.

2. Die trisubstituierte Doppelbindung soll definiert konfiguriert aufgebaut werden, wobei diese den Piperonylaromaten oder einen Precursor davon enthalten soll. Hierzu werden folgende Methoden zur Einführung von  $R^2$  untersucht:

- a. Aufbau eines Propargylalkohols, aus dem die trisubstituierte Doppelbindung durch Attenburrow-Reduktion und Abfangen des Vinylanions mit Iod gebildet werden soll.
- b. Synthese eines Aryl-substituierten Ketons, aus dem die trisubstituierte Doppelbindung durch Horner-Emmons-Olefinierung gebildet werden soll. Da das Keton keine eindeutigen sterischen Unterschiede im Substitutionsmuster aufweist, kann keine Vorhersage über die Konfiguration der entstehenden Doppelbindung gemacht werden.

a. Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung durch Enolisierung eines  $\beta$ -Ketoesters und anschließender Palladium-katalysierter Stille- bzw. Sonogashira-Kupplung.

3. Die Claisen-Umlagerung soll mit verschiedenen N-Allylacetamiden bzw. Allylacetaten durchgeführt werden (Variation von  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$ ), die aus den trisubstituierten Acrylestern synthetisiert werden. In dieser Reaktion soll die quartäre Stereotriade gebildet werden.

4. Für die Methode einer radikalischen Samariumdiodid-Kupplung soll durch N-Alkylierung ein C-2-Henkel ( $R^4$ ) am Stickstoff eingeführt werden, welches an beliebiger Stelle der Synthesesequenz geschehen kann. Als Radikal-stabilisierende Gruppierung ist für  $R^3$  eine Estergruppierung geplant. In dieser radikalischen Kupplung soll das Pyrrolidin **XLVI** mit der quartären Stereotriade gebildet werden.

5. Zum Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums soll auch die Methode der nucleophilen 1,4-Addition an ein Michael-Akzeptorsystem untersucht werden, welches sowohl intermolekular als auch intramolekular durchgeführt werden kann.