

2 Spezieller Teil

2.1 Aufbau der Seitenkette

Die Retrosynthese hat gezeigt, daß am Anfang der Synthesesequenz der Aufbau der Seitenkette mit verschiedenen Methoden möglich ist, während an späterer Stelle die Kettenverlängerung nur noch durch eine Substitution mit einem Cuprat durchgeführt werden kann. Um die Optionen zur Einführung einer Seitenkette am Anfang der Synthesesequenz zu untersuchen, wird mit der Synthese verschiedener Aminosäurederivate begonnen, mit denen die Seitenkette durch Additionsreaktion eines C-1 bzw. C-2-Synthons erhalten werden kann. Diese Seitenkette muß entweder schon das Keton enthalten oder eine Gruppierung besitzen, die auf späterer Stufe eine Überführung in ein Keton zuläßt, da dieses für die Aldolkondensation zum Aufbau des C-Ringes der Crinidin-Alkaloide benötigt wird. Hierfür kommen sowohl Asparaginsäurederivate als auch verschiedene, cyclische Serinderivate in Frage, die in kurzen Reaktionsfolgen aus den Aminosäuren synthetisiert werden (Abb. 5).

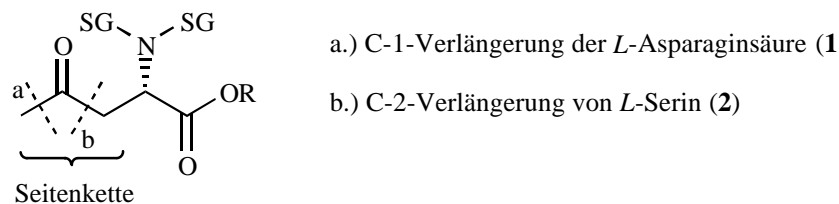


Abb. 5: Erforderliche Seitenkette

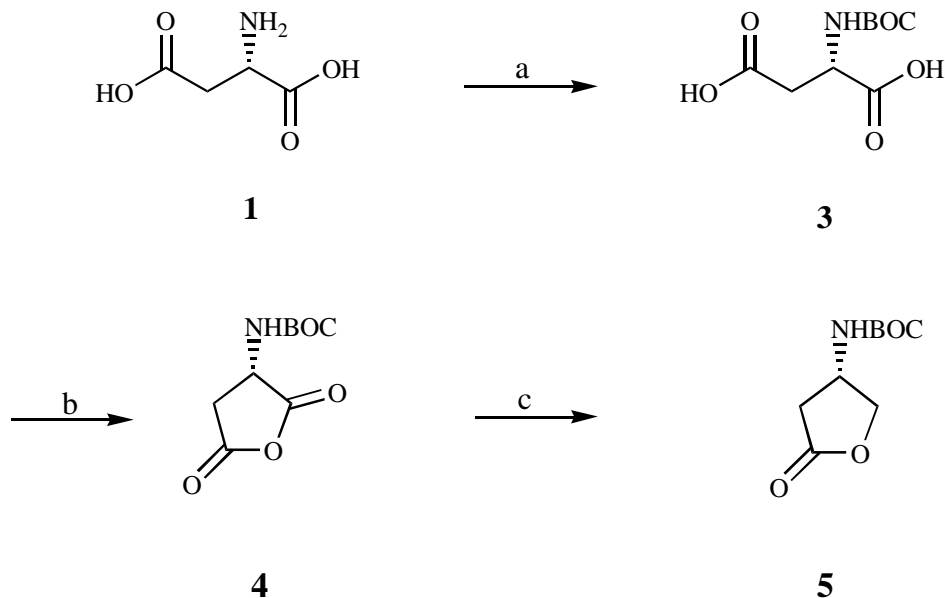
2.1.1 Synthese und Umsetzung des 3-BOC-Amido- γ -butyrolactons 5

Die *L*-Asparaginsäure (1) wird analog der Literatur-bekanntesten Methoden in das 3-BOC-Amido- γ -butyrolacton **5** überführt. Im ersten Schritt erfolgt nach P. Garner¹⁷ mit Di-*t*-butyldicarbonat im basischem Milieu der Schutz der Aminogruppe zur N-BOC-Asparaginsäure **3**, welche nahezu quantitativ erhalten wird. Ohne weitere Aufarbeitung wird im Anschluß daran durch Kochen mit Acetanhydrid nach einer Vorschrift von M. Bergmann¹⁸ das geschützte Asparaginsäureanhydrid **4** mit einer Ausbeute von 62% gebildet. Der nachfolgende Reduktionsschritt dient der Differenzierung der beiden Carboxylgruppierungen, welche aufgrund der unterschiedlichen Elektronegativitäten erfolgen kann. Hierbei spielt die Wahl des Reduktionsmittels eine Rolle, da neben einer Überreduktion auch ein Angriff an der Carbamidgruppierung der BOC-

¹⁷ P. Garner et al., *J.Org.Chem.*, 52, 2361 (1987).

¹⁸ M. Bergmann et al., *Chem.Ber.*, 65, 1192 (1932).

Schutzgruppe möglich ist. Nach G. J. McGarvey¹⁹ ist eine regioselektive Reduktion mit Natriumborhydrid möglich. Durch Reduktion zur Hydroxycarbonsäure und Kondensation zum Lacton wird das 3-BOC-Amido- γ -butyrolacton **5** in einer Ausbeute von 70% erhalten (Schema 20), während keine Nebenprodukte isoliert werden. Mit dieser Methode kann die Differenzierung der beiden Carboxylgruppen der *L*-Asparaginsäure (**1**) erfolgreich durchgeführt werden.



Schema 20: a.) BOC_2O , b.) Ac_2O , c.) NaBH_4

Das 3-BOC-Amido- γ -butyrolacton **5** soll als Precursor für den Aufbau der Seitenkette dienen. Hierzu ist eine Monoalkylierung mit Methylmagnesiumbromid geplant, so daß die offenkettige Form des Produkts **6** die Seitenkette mit der Ketofunktion für den Aufbau des C-Ringes der Crinidin-Alkaloide enthält.

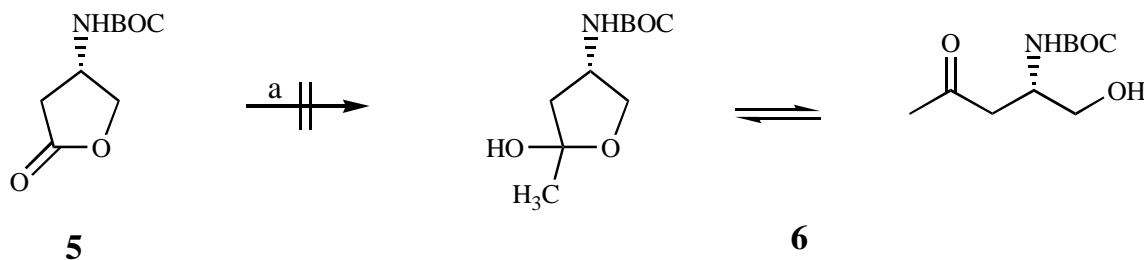
Der Versuch, das geschützte Lacton **5** durch Alkylierung mit Methylmagnesiumbromid bei -78°C in das BOC-Amidolactol **6** zu überführen, bereitet Schwierigkeiten, da kein Produkt identifiziert werden kann. Schon die DC-Kontrolle zeigt, daß die Reaktion nicht einheitlich verläuft, sondern mehrere Produkte erhalten werden. Dabei gelten die cyclischen Halbacetale als sehr stabil, besonders wenn das Monoaddukt durch Chelatisierung stabilisiert wird. So kann J. T. Mohr²⁰ nach Vinylierung eines Lactons das entsprechende Lactol säulenchromatographisch reinigen. Ebenso kann laut Literaturangabe²¹ das BOC-Amidolacton **5** mit DIBAH zum Lactol reduziert und der offenkettige Aldehyd anschließend in Form eines Dithiols geschützt

¹⁹ a.) G. J. McGarvey et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4943 (1986); G. J. McGarvey et al., *Tetrahedron Lett.*, 2733 (1983); b.) B. Gong et al., *J. Org. Chem.*, 55, 4763 (1990).

²⁰ J. T. Mohr, *Dissertation*, FU-Berlin, 148 (1992).

²¹ a.) G. Pattenden et al., *Tetrahedron Lett.*, 32, 259 (1991); b.) A. W. Konradi et al., *J. Org. Chem.*, 55, 4506 (1990).

bzw. mittels eines Wittigreagenzes kettenverlängert, so daß prinzipiell das Lactol **6** zugänglich sein sollte. Der Reaktionsansatz mit 1.2 eq. Methylmagnesiumbromid enthält nach der Aufarbeitung noch Edukt, deshalb werden in einer Versuchsreihe bei -78°C auch 2, 3, 4 und 5 eq. Methylmagnesiumbromid eingesetzt. Dieses führt zu einer kompletten Umsetzung, aber in keinem dieser Ansätze kann ein Produkt identifiziert werden. Alternativ wird versucht, das Lactol **6** durch Umsetzung mit 1.0 eq. Methyl-Lithium bei -100°C zu erhalten, welches ebenfalls zu einem nicht trennbaren Produktgemisch führt²², weshalb dieser Weg nicht weiter verfolgt wird. Ursache hierfür können diverse Nebenreaktionen sein, wie eine Deprotonierung am Amid, wodurch eine Ringöffnung beschleunigt wird und es zu einer Mehrfachalkylierung des offenkettigen Ketons kommt (Schema 21).



Schema 21: a.) MeMgBr bzw. MeLi

2.1.2 Synthese und Umsetzung des 2-BOC-Amido- β -propiolactons **7**

Eine weitere Option zum Aufbau dieser Seitenkette besitzt man durch die Öffnung cyclischer Serinderivate. Geplant ist, aus einem Propiolacton in einer Additionsreaktion ein Aminosäurederivat mit der benötigten Seitenkette herzustellen, wofür es in der Literatur²³ einige Beispiele gibt. Für die nötige C-2-Verlängerung muß ein Reagenz gefunden werden, das sowohl die erforderlichen Kohlenstoffatome mitbringt, als auch später in der Synthese die Generierung eines Ketons zuläßt. Hierzu soll entweder eine Isopropenylgruppierung dienen, aus der das Keton durch eine Ozonolyse freigesetzt werden kann, oder eine Vinylgruppierung, bei der dieses mittels einer Wacker-Oxidation möglich ist.

In einer kurzen Reaktionsfolge wird das *L*-Serin (**2**) in das Propiolacton **7** überführt. Zuerst wird die Aminofunktion mit der Methode von P. Garner²⁴ mit Di-*t*-butyldicarbonat geschützt. Anschließend wird das erhaltene N-BOC-Serin **8** unter Mitsunobu-Bedingungen nach einer Vorschrift von J. C. Vederas²⁵ in einem Gemisch aus Acetonitril und THF bei -55°C umge-

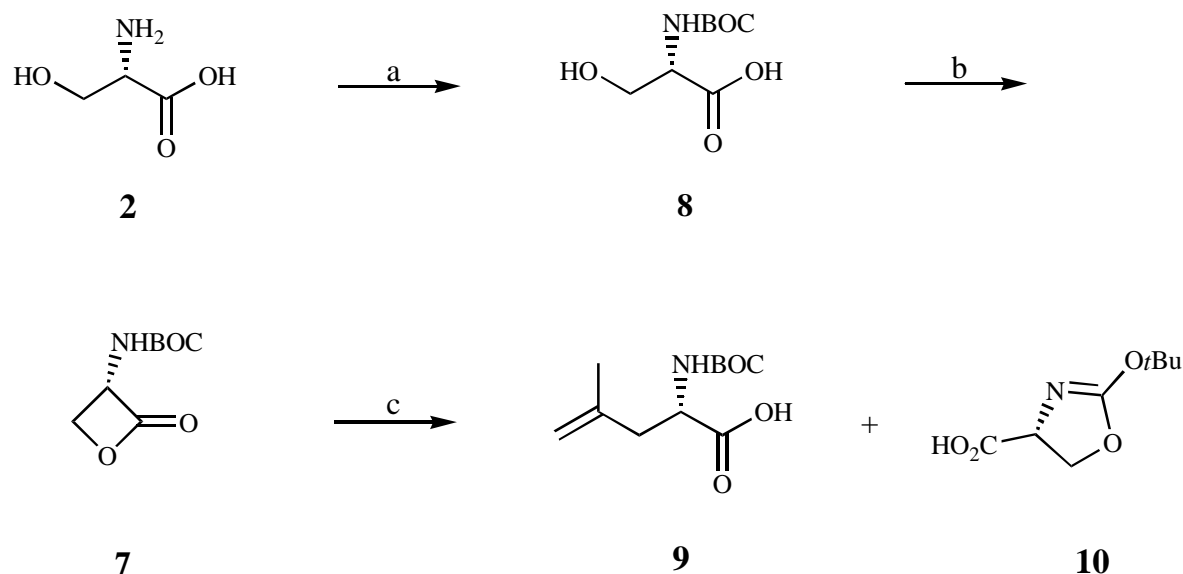
²² Allein dieser Ansatz wurde in einer Fleißarbeit von Stephan Krakau über mehrere Wochen intensiv analysiert.

²³ a.) T. Fujisawa et al., *Tetrahedron Lett.*, 21, 2181 (1980); b.) J. F. Normant et al., *ibid.*, 21, 935 (1980); c.) A. Pommier, J.-M. Pons (Review), *Synthesis*, 441 (1993).

²⁴ P. Garner et al., *Org.Synthesis*, 70, 18 (1991); P. Garner et al., *J.Org.Chem.*, 55, 3772 (1990).

²⁵ J. C. Vederas et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 109, 4649 (1987); J. C. Vederas et al., *Org.Synth.*, 70, 10 (1991).

setzt, so daß das Propiolacton **7** in einer Ausbeute von 56% erhalten wird. Aus dem Propiolacton **7** wird mit Isopropenylmagnesiumbromid unter Kupfer-(I)-katalyse die Pentensäure **9** synthetisiert, welche nur mit mäßiger Ausbeute anfällt und schwer zu reinigen ist. Als Ursache kommen mehrere Konkurrenzreaktionen in Frage. Neben einen Cupratangriff am Carbonyl-C-Atom kann auch das amidische Proton abstrahiert werden, welches zu einer intramolekularen Öffnung führt und ein Oxazolin **10** gebildet wird. Die Ausbeute (37%) kann nach Literaturangaben durch eine weitere Stickstoff-Schutzgruppe verbessert werden. Da auch die Wahl des Lösungsmittels und der Temperatur in dieser Ringöffnung eine große Rolle spielt, sollte durch Variation der Bedingungen eine deutliche Erhöhung der Ausbeute möglich sein (Schema 22).



Schema 22: a.) BOC_2O , b.) $\text{PPh}_3 / \text{DEAD}$, c.) $\text{C}_3\text{H}_5\text{MgBr}$, $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$

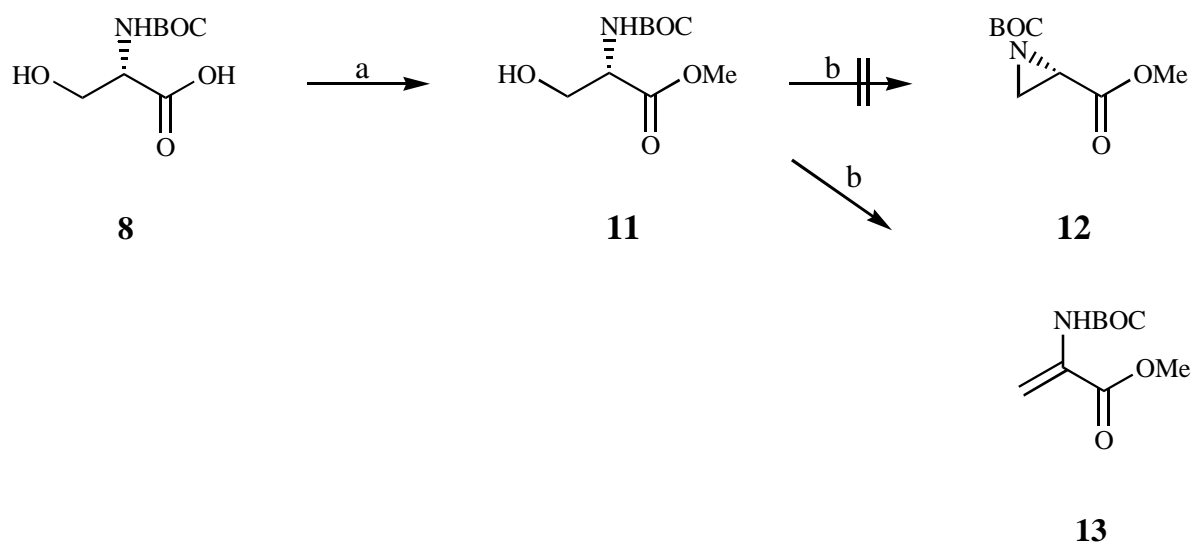
2.1.3 Aufbau der Seitenkette durch Öffnung von Aziridinen

Eine weitere oft durchgeführte Methode zur Darstellung kettenverlängerter Stickstoffsysteme ist die Öffnung von Aziridinen mit metallorganischen Reagenzien²⁶, deren Triebkraft die Aufhebung der hohen Ringspannung ist. Bei unterschiedlich substituierten Aziridinen kann durch Wahl des Reagenzes die Regioselektivität der Alkylierung beeinflußt werden. So kann ein Aziridincarbonsäureester mit Cuprat-Reagenzien regioselektiv und ohne Angriff an der Estergruppierung geöffnet werden. In der Regel wird mit Cupraten das weniger substituierte Kohlenstoffatom angegriffen. Wichtig ist, daß die bei der Ringöffnung entstehende negative Ladung am Stickstoff stabilisiert werden kann. So können in der Regel nur durch Akzeptoren aktivierte

²⁶ a.) B. Ganem et al., *Tetrahedron Lett.*, 26, 1153 (1985); b.) A. Dureault et al., *ibid.*, 28, 3341 (1987); A. Dureault et al., *J. Org. Chem.*, 54, 5324 (1989); c.) D. Tanner et al., *Tetrahedron*, 44, 619 (1988); D. Tanner et al., *ibid.*, 48, 6069 und 6079 (1992); D. Tanner et al., *Tetrahedron Lett.*, 31, 1903 (1990); e.) J. B. Sweeney et al., *Synlett*, 675 (1993); f.) A. Laurent et al., *Tetrahedron Lett.*, 36, 3149 (1976).

Aziridine²⁷ geöffnet werden. Acyl-, Sulfonyl- oder Carbamidgruppierungen erhöhen den elektropositiven Charakter im Aziridinring zusätzlich und aktivieren somit die Aziridine für einen nucleophilen Angriff.

In wenigen Stufen soll das N-BOC-Serin **8** in ein Aziridinderivat überführt werden. Nach Veresterung mit Diazomethan erhält man den Serinmethylester **11** in einer Ausbeute von 86%. Dieser kann weder durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat²⁸ bei -50°C noch durch Umsetzung mit Sulfonylchlorid²⁹ und Triethylamin bei der gleichen Temperatur in den N-BOC-Aziridinderivat **12** überführt werden. Mit beiden Methoden wird in größeren Mengen das Eliminierungsprodukt **13** als einziges Produkt erhalten, welches durch Deprotonierung des Protons am stereogenen Kohlenstoffzentrum zu erklären ist (Schema 23).



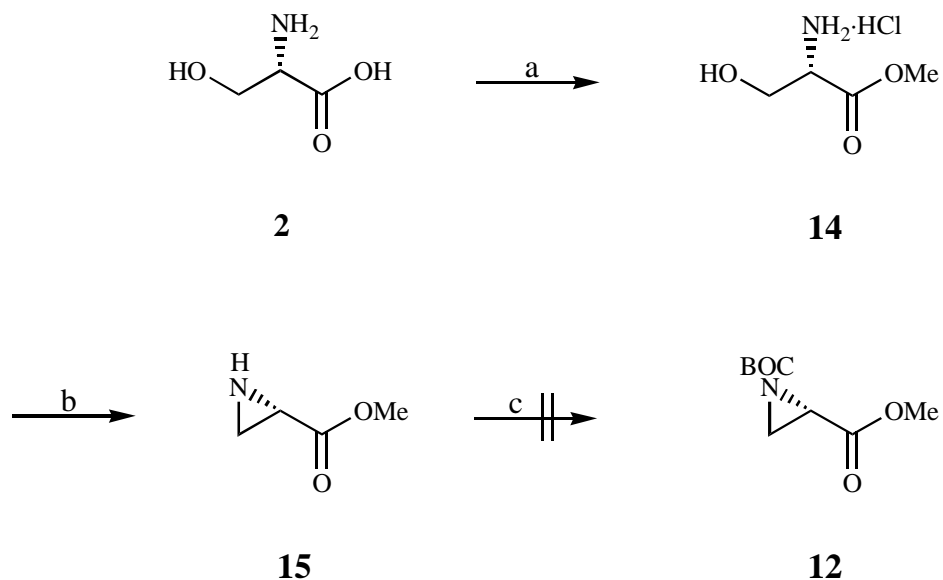
Schema 23: a.) CH_2N_2 , b.) PPh_3 / DEAD bzw. SO_2Cl_2 / NEt_3

Alternativ wird versucht, ein entsprechendes Aziridin ohne die elektronenziehende BOC-Schutzgruppe herzustellen, und erst im Anschluß daran den Schutz der Stickstoff-Funktion durchzuführen. In einer Veresterung wird *L*-Serin (**2**) mit Thionylchlorid in Methanol zum Serinester-Hydrochlorid **14** quantitativ umgesetzt. Dieses sollte eine merkbar geringere Acidität am stereogenen Zentrum aufweisen und mit Basen nicht in einer β -Eliminierung reagieren. Allerdings wird beim Versuch, unter Mitsunobu-Bedingungen das freie Aziridin **15** zu erhalten und erst nachfolgend die BOC-Schutzgruppe einzuführen, keinerlei Produkt isoliert und identifiziert (Schema 24), welches an der Labilität des freien Aziridins **15** liegen kann.

²⁷ a.) D. Tanner, *Ang.Chem.*, 106, 625 (1994); b.) G. E. Ham, *J.Org.Chem.*, 29, 3052 (1964).

²⁸ a.) P. Wipf et al., *Tetrahedron Lett.*, 33, 6267 (1992); b.) K. Nakajima et al., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 55, 3237 (1982); c.) S. C. Bergmeier et al., *J.Org.Chem.*, 62, 2671 (1997).

²⁹ E. Kuyil-Yeheskiely et al., *Tetrahedron Lett.*, 33, 3013 (1992).



Schema 24: a.) SOCl_2 / MeOH, b.) PPh_3 / DEAD, c.) BOC_2O

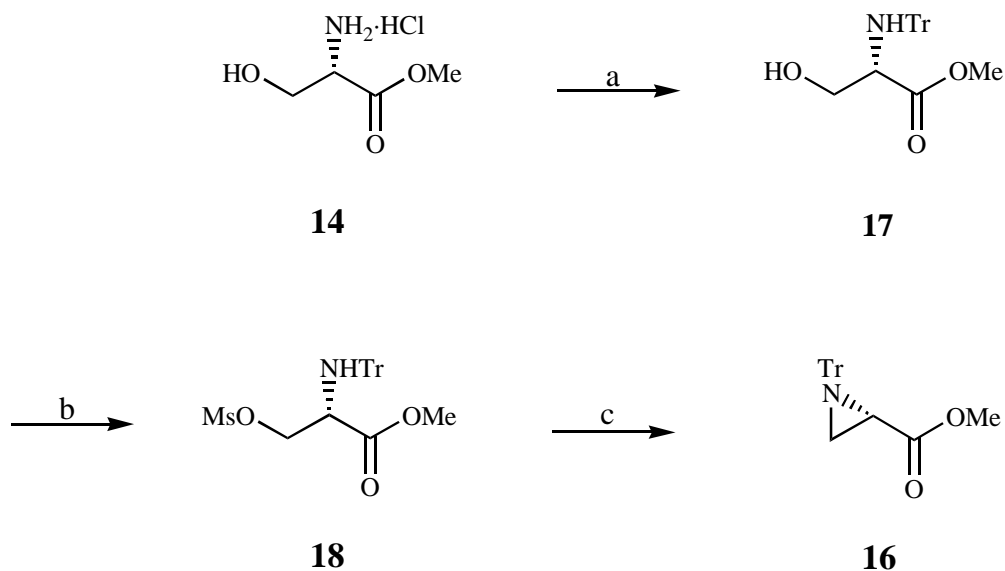
2.1.4 Synthese und Umsetzung des N-Tritylaziridinmethylcarboxylats 16

Die Synthese des N-Tritylaziridinesters **16** ist literaturbekannt³⁰. Da die Triphenylmethyl-Schutzgruppe keine elektronenziehenden Eigenschaften besitzt, ist die Acidität am Stereozentrum so gering, daß die Aziridinbildung und keine β -Eliminierung stattfindet. Anschließend kann durch einen Schutzgruppenwechsel ein aktiviertes Aziridin erhalten und in einer Cupratreaktion geöffnet werden.

Ausgehend vom *L*-Serinmethylester-Hydrochlorid (**14**) wird die Aminogruppe mit Triphenylmethylchlorid geschützt. Anschließend wird der N-Tritylserinester **17** mesyliert, wobei schon Aziridinbildung stattfindet. Das Mesylat **18** läßt man drei Tage in THF ³¹ mit Triethylamin unter Rückfluß reagieren, so daß in hohen Ausbeuten der Tritylaziridinmethylester **16** erhalten wird (Schema 25).

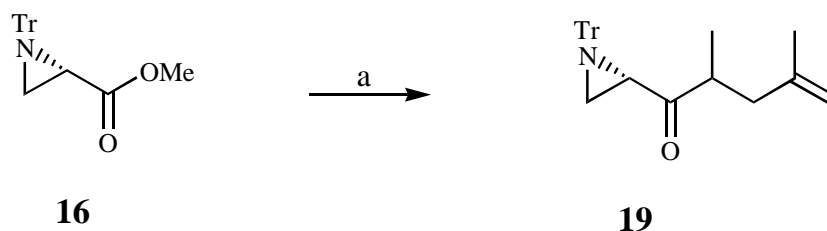
³⁰ a.) J. E. Baldwin et al., *Tetrahedron*, 49, 6309 (1993); J. E. Baldwin et al., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1852 (1989); b.) K. Nakajima et al., *Bull.Chem.Soc.Jpn.*, 51, 1577 (1978); c.) J. Smrt, J. Beranek, J. Sicher, *U.S.2,958,691* (1.11.1960).

³¹ In der Literatur werden die Aziridine in Pyridin gebildet, womit aber geringere Ausbeuten erhalten werden. Die Optimierung der Synthese des Tritylaziridinester **16** ist im Rahmen eines Forschungspraktikums von Bernhard Geisel durchgeführt worden.



Schema 25: a.) TrCl / NEt₃, b.) MsCl / NEt₃, c.) NEt₃ / THF

Obwohl der N-Tritylaziridinester **16** kein aktiviertes Aziridin ist, wird eine Ringöffnung mit einem Isopropenylcuprat versucht, welches durch Umsetzung von 2-Brompropen mit *n*-Butyllithium und anschließender Zugabe von Kupfer-(I)-bromid-Dimethylsulfid-Komplex erhalten wird. In aktivierten Aziridinen kann mit Cupratreagenzien in Gegenwart von Carbonylfunktionen der Dreiring selektiv geöffnet werden. Beim N-Tritylaziridinester **16** findet jedoch die Kettenverlängerung ausschließlich an der Estergruppierung statt. Nach der ersten Alkylierung wird das entstandene α,β -ungesättigte Keton in einer Michael-Addition erneut alkyliert, so daß das Epiminoheptenon **19** in einer Ausbeute von 47% erhalten wird (Schema 26). Erschwerend wirkt hier offenbar der sterisch sehr hohe Anspruch der Tritylschutzgruppe, die das nicht aktivierte Aziridin gegen nucleophile Angriffe abschirmt.

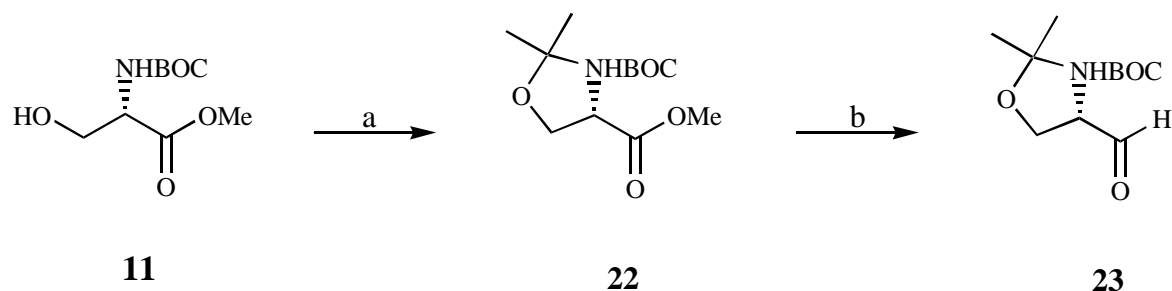


Schema 26: Li₂Cu(C₃H₅)Br

2.1.6 Synthese des N-BOC-Aziridinalkins **21**

Die bisher durchgeführten Versuche haben gezeigt, daß zwei elektronenziehende Gruppen am Aziridinsystem nicht zur Kettenverlängerung, sondern zur Eliminierung unter Verlust des Stereozentrums führen. Da die aktivierende Schutzgruppe am Stickstoff zur Ringöffnung der Aziridine benötigt wird, muß die Estergruppierung vor einer Ringöffnung in einen elektronisch neutralen Substituenten überführt werden. Sinnvoll erscheint hier eine Umwandlung in ein Alkin, aus welchem später die trisubstituierte Doppelbindung synthetisiert werden kann. Um nicht wieder in die Gefahr einer Eliminierung zu laufen, wird zuerst die Alkynylgruppierung gebildet, ehe der Aziridinring geschlossen wird.

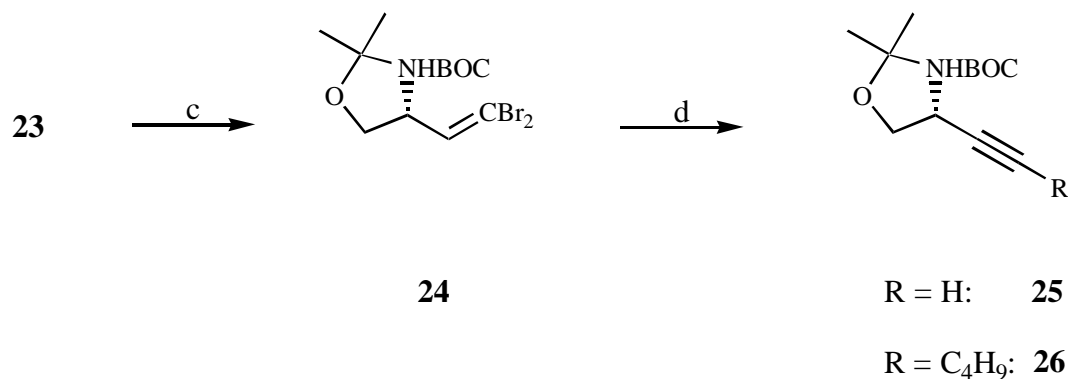
Nach einer Vorschrift von P. Garner²⁴ wird der N-BOC-Serinester **11** mit Dimethoxypropan und katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in den Garnerester **22** überführt und durch Destillation im Hochvakuum gereinigt (65% Ausbeute). In der anschließenden DIBAH-Reduktion wird der Garner-Aldehyd **23** bei -78°C mit einer Ausbeute von 79% hergestellt, der ebenfalls destillativ gereinigt wird und den Untersuchungen von P. Garner zu Folge keine Racemisierung eingeht. Mit einer Corey-Fuchs-Reaktion³⁵ wird aus diesem das Vinylidibromid **24** gebildet (75% Ausbeute), welches sich schnell zersetzt und daher unter Schutzgas gelagert werden muß. Nach Umsetzung des Vinylidibromids **24** mit *n*-Butyl-Lithium erhält man nach einer Fritsch-Buttenberg-Umlagerung³⁶ das Garneralkin **25**, wobei nur eine Ausbeute von 49% erhalten wird (Schema 29). Als Nebenprodukt entsteht in geringen Mengen das C-4-kettenverlängerte Garneralkin **26**, während Abfangreaktionen mit C-1-Synthonen (Paraformaldehyd, Chlorameisensäureester) nicht durchgeführt werden konnten.



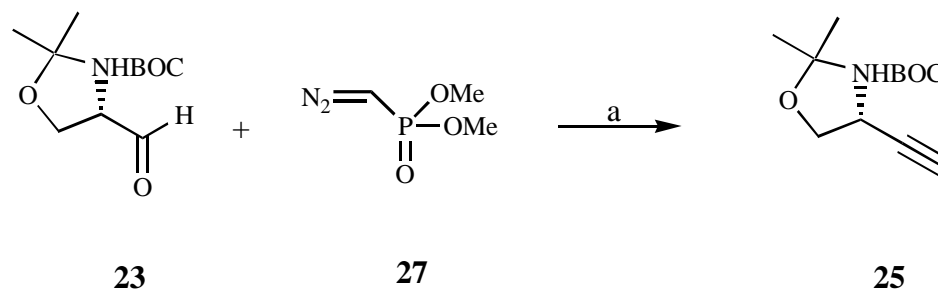
Schema 29/1: a.) DMP, kat. *p*TsOH, b.) DIBAH / -78°C

³⁵ a.) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, 36, 3769 (1972); b.) L. Van Hijfte et al., *ibid.*, 30, 3655 (1989).

³⁶ a.) H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie*, Bd. II, Otto Salle Verlag, 363 (1991); b.) Y. Ohfuné et al., *Synlett*, 409 (1993).

Schema 29/2: c.) $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$, d.) $n\text{-BuLi}$

Eine weitere Methode zur Darstellung von Alkinen aus Aldehyden ist von J. C. Gilbert³⁷ entwickelt worden. Hierbei wird der Garner-Aldehyd **23** mit dem deprotonierten Diazophosphonat **27** unter Stickstoffentwicklung zum homologen Alkin **25** umgesetzt. Der Mechanismus dieser Alkinbildung ist noch nicht gesichert, aber es wird angenommen, daß sich aus dem Primäraddukt unter Phosphonat-Eliminierung zuerst die Doppelbindung ausbildet und anschließend die Alkynylgruppierung analog einer Wolff-Umlagerung erhalten wird. Allerdings beträgt die Ausbeute in dieser um eine Stufe kürzeren Sequenz nur 33% (Schema 30).

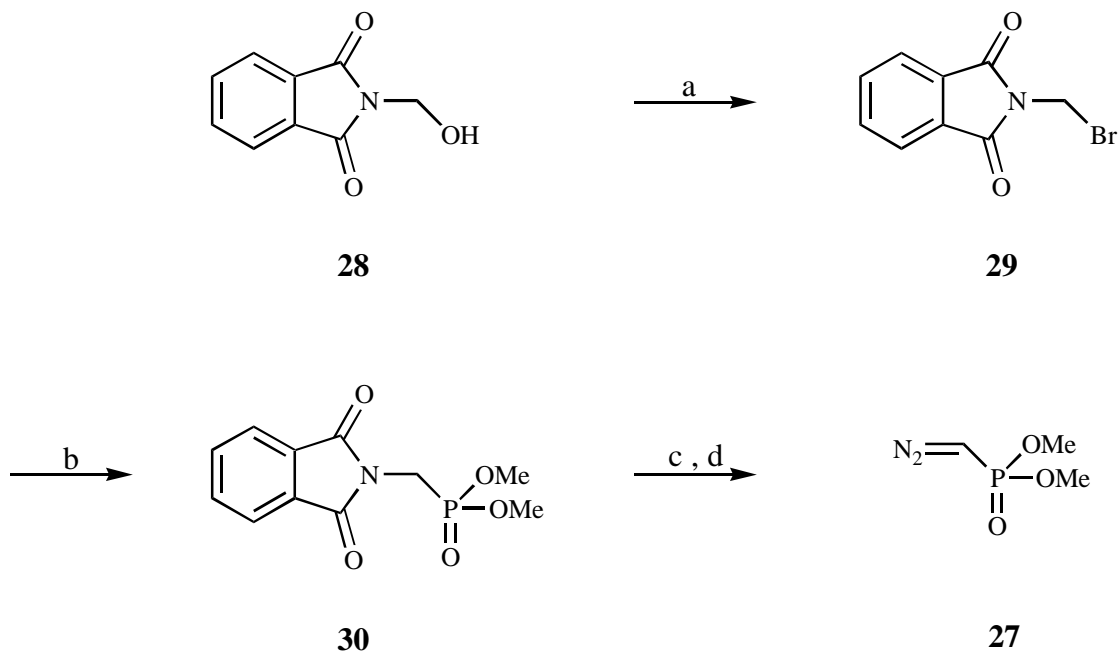
Schema 30: a.) KOtBu

Das Diazophosphonat **27** wird nach einer Vorschrift von D. Seyferth³⁸ in wenigen Stufen aus dem Hydroxymethylphthalimid (**28**) hergestellt. Durch Substitution mit Phosphortribromid wird das Brommethylphthalimid (**29**) synthetisiert, welches in einer anschließenden Arbusov-Reaktion in das Phthalimidophosphonat **30**, der Lagerform des Diazophosphonats **27**, überführt wird. Beide Zwischenstufen können problemlos in größeren Mengen erhalten und durch

³⁷ a.) E. W. Colvin et al., *J.Chem.Soc.Chem. Commun.*, 151 (1973); E. W. Colvin et al., *J.Chem.Soc.Perkin I*, 869 (1977); b.) J. C. Gilbert et al., *J.Org.Chem.*, 44, 4997 (1979); c.) R. G. Brisbois et al., *ibid.*, 61, 2540 (1996); d.) J. R. Hauske et al., *Tetrahedron Lett.*, 33, 3715 (1992).

³⁸ a.) M. Regitz et al., *Liebigs Ann. Chem.*, 748, 207 (1971); b.) D. Seyferth et al., *Tetrahedron Lett.*, 28, 2493 (1970); D. Seyferth et al., *J.Org.Chem.*, 36, 1379 (1971); c.) O. Mancera et al., *J.Org.Chem.*, 15, 1253 (1950).

Umkristallisation gereinigt werden. Schließlich wird aus dem Phthalimidophosphonat **30** via Hydrazinolyse das entsprechende Amin generiert und durch Diazotierung mit Natriumnitrit das Diazophosphonat **27** *in situ* hergestellt, welches sofort eingesetzt wird (Schema 31).

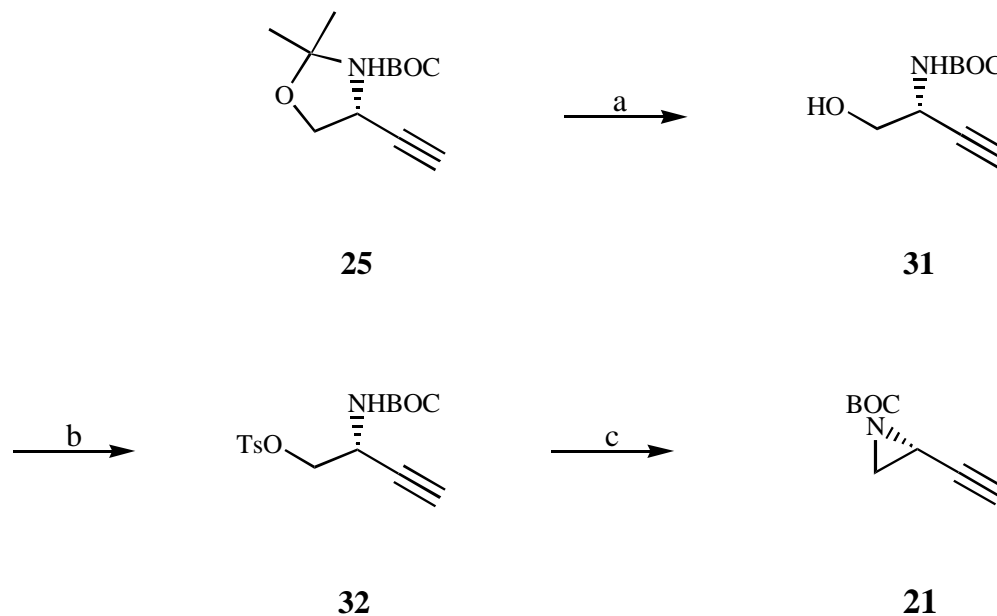


Schema 31: a.) PBr_3 , b.) $\text{P}(\text{OMe})_3$, c.) $\text{H}_2\text{N-NH}_2$, d.) NaNO_2

Das so über zwei Wege erhaltene Garneralkin **25** soll nun in das entsprechende BOC-Aziridinalkin **21** überführt werden, welches ein aktiviertes Aziridin darstellt und mit Cupratreagenzien unter Ringöffnung reagieren sollte.

Schwierig ist die Differenzierung der beiden Säure-labilen Schutzgruppen, da nur die Acetonid-gruppierung entfernt werden soll. Dieses wird durch Umsetzung mit *p*-Toluolsulfonsäure und anschließender Zugabe von Di-*t*-butyldicarbonat zufriedenstellend gelöst, so daß das Alkinol **31** in einer Ausbeute von 70% erhalten wird. Anschließend wird analog einer Vorschrift von D. Craig³⁹ mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid und Triethylamin das Tosylat **32** gebildet, wobei schon Aziridinbildung stattfindet. Durch Umsetzung mit Natriumhydrid wird der Ringschluß zum Aziridinalkin **21** durchgeführt (Schema 32), wobei diese Reaktion nur in sehr kleinen Ansätzen reproduziert werden kann. Im größeren Ansätzen (>0.5 g) wird kein Aziridinalkin **21** erhalten, es kann nur Zersetzung des Ausgangsmaterials festgestellt werden. Wahrscheinlich findet auch hier eine β -Eliminierung unter Ausbildung konjugierter Mehrfachbindungen statt.

³⁹ D. Craig, M. B. Berry, *Synlett*, 41 (1992).



Schema 32: a.) *p*-TsOH, b.) TsCl / NEt₃, c.) NaH

Der Aufbau der Seitenkette für den C-Ring der Amaryllidaceen-Alkaloide bereitet am Anfang der Synthesesequenz mittels Additionsreaktion an einem cyclischen Asparaginsäure- bzw. Serinderivat oft Schwierigkeiten, kann aber mit dem Propiolacton **7** erfolgreich durchgeführt werden. Diese Methode sollte mit weiteren Untersuchungen noch erheblich verbessert werden können. Alternativ kann die Kettenverlängerung an beliebiger Stelle der Synthesesequenz durch Substitutionsreaktion mit einem Cuprat durchgeführt werden, welches noch untersucht werden muß. Hierzu wird zunächst die trisubstituierte Doppelbindung synthetisiert, die zum hoch funktionalisierten Pyrrolidin **XXIX** mit der quartären Stereotriade führen soll.

2.2 Synthese der trisubstituierten Doppelbindung

2.2.1 Substitutionsmuster der trisubstituierten Doppelbindung

Am Retrosynthesekonzept kann man erkennen, daß das multifunktionalisierte Pyrrolidin **XXIX** sowohl in einer Claisen-Umlagerung als auch in einer Samariumdiodidkupplung aus einer trisubstituierten Doppelbindung hervorgeht. Der zusätzliche Substituent an der Doppelbindung muß in direkter Nachbarschaft zum vorhandenen Stereozentrum regioselektiv eingeführt werden, da diese Position später unter 1,2-*asymmetrischer* Induktion in das quartäre Kohlenstoffzentrum überführt wird. Das bedeutet, daß die C-1-Carboxylgruppe der verwendeten Aminosäure in die doppelt substituierte Position der Doppelbindung umgewandelt werden muß. Da-

bei muß der Substituent entweder ein in den Amaryllidaceen-Alkaloiden vorkommender Aromat sein oder dessen Herstellung im Verlauf der Synthese zulassen. Weiterhin muß diese trisubstituierte Doppelbindung zu einem Allylsystem führen, welches später sowohl in der Claisen-Umlagerung in Form eines Allyl-Vinylsystems als auch in der Samariumdiodidkupplung in Form eines Acrylesters zur Stabilisierung des Sekundärradikals eingesetzt werden kann (Abb. 6).

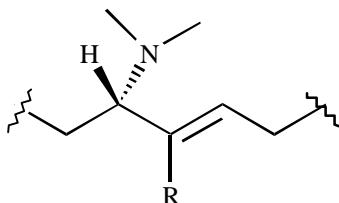


Abb. 6: Erforderliche Struktur der trisubstituierten Doppelbindung

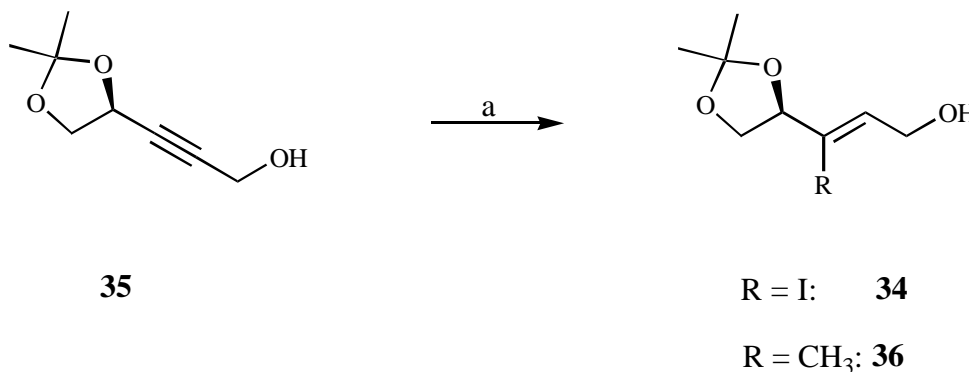
2.2.2 Synthese des Vinylidibromids **33** aus der *L*-Asparaginsäure (**1**)

Das erste Konzept zum regioselektiven Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung geht aus einer Methode von E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen und S. E. Denmark⁴⁰ hervor. Durch Attenburrow-Reduktion von Propargylalkoholen und Abfangen der Vinylanionen mit elementarem Iod oder N-Iodsuccinimid⁴¹ entstehen regiokontrolliert trisubstituierte Vinylidide, die durch Metall-katalysierte Kupplungsreaktionen in entsprechende trisubstituierte Doppelbindungen umgewandelt werden können. Mit dieser Methode konnte bereits in meiner Diplomarbeit⁴² ein Vinylidid **34** mit definiert konfigurierter Doppelbindung aus einem Propargylalkohol **35** hergestellt werden. Durch eine Kupfer-katalysierte Kupplung wurde der trisubstituierte Allylalkohol **36** gebildet (Schema 33). Dieser wurde nach weiteren Stufen in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung eingesetzt, in der ohne Diastereoselektion ein asymmetrisches, quartäres Kohlenstoffzentrum gebildet wurde.

⁴⁰ a.) E. J. Corey, J. A. Katzenellenbogen, G. H. Posner, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4245 (1967); b.) S. E. Denmark et al., *J. Org. Chem.*, 47, 4595 (1982); c.) J. K. Stille et al., *Tetrahedron Lett.*, 2, 133 (1979); d.) K. D. Kim et al., *ibid.*, 43, 6137 (1990).

⁴¹ L. E. Overman et al., *J. Org. Chem.*, 58, 5304 (1993).

⁴² U. Börsche, *Diplomarbeit*, FU-Berlin (1992).

Schema 33: a.) Red-Al[®] / I₂

Die Dreifachbindung des Propargylalkohols soll wie schon beim Garneralkin **25** durch eine Fritsch-Buttenberg-Umlagerung eines Vinylidbromids und anschließender C-1-Verlängerung generiert werden. Damit zum Aufbau der Seitenkette (zur Herstellung des C-Ringes der Crinidin-Alkaloide) im Verlauf der Synthese möglichst wenig C-Atome eingeführt werden müssen, wird die *L*-Asparaginsäure (**1**) zum Aufbau der Doppelbindung benutzt. Die Differenzierung der beiden Carboxylgruppen soll in Analogie zur Äpfelsäuresequenz von B. Herradon⁴³ durchgeführt werden, in der drei Hydroxylfunktionen durch Bildung des thermodynamisch stabilsten Benzaldehydacetals differenziert werden können und die Substituenten nur äquatoriale Positionen besetzen. Die freibleibende funktionelle Gruppe liegt in Nachbarschaft zum Stereozentrum, so daß der zu synthetisierende Propargylalkohol dem Stereozentrum benachbart sein wird.

Zuerst wird die *L*-Asparaginsäure (**1**) mit Diazomethan verestert, wobei der Asparaginsäureester **37** erhalten wird. Ohne weitere Reinigung wird dieser nach einer Vorschrift von P. Karrer mit LAH zum Aminodiol **38** reduziert⁴⁴. Dieses wird in einer Ausbeute von 72% erhalten. Nach Schutz der Aminofunktion zum BOC-Amidodiol **39** (79% Ausbeute) wird die Differenzierung der beiden Hydroxygruppen vorgenommen. Das BOC-Amidodiol **39** wird drei Tage mit Benzaldehyd und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß gekocht⁴⁵. Hierbei sollte sich in Analogie zur Literatur unter thermodynamischer Kontrolle nur das Sechsringacetal **40** bilden, welches eine freien Hydroxylfunktion zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung in Nachbarschaft zum Stereozentrum besitzt. In einer kinetisch kontrollierten Reaktion würde sich das Fünfringacetal **41** bilden, welches genau die falsche Hydroxylfunktion ungeschützt läßt. In dieser Schutzgruppenoperation wird ein weiteres Stereozentrum gebildet, so daß auch Diastereomere gemischt werden können.

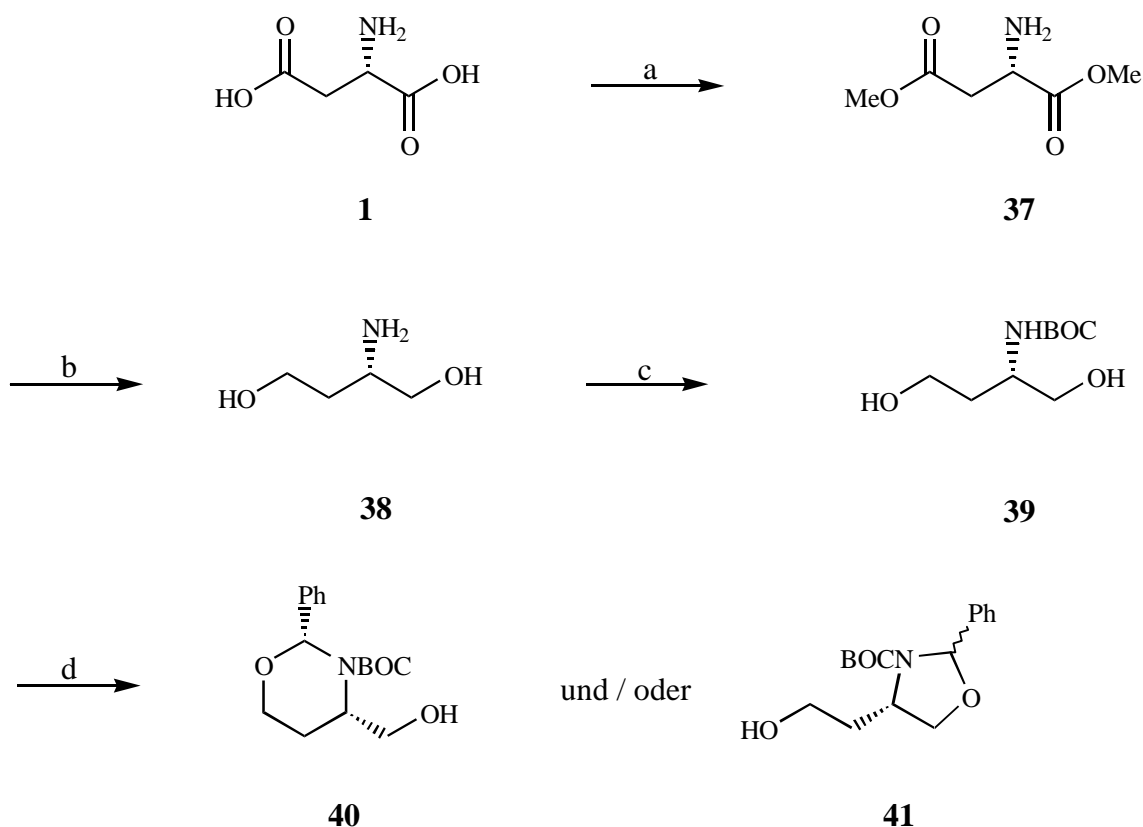
In einer guten Ausbeute von 80% erhält man zwei Isomere, die aufgrund von ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren nicht zu unterscheiden sind und sowohl dem Sechsringacetal **40** als auch dem Fünfringacetal **41** entsprechen. Beide Produkte besitzen den gleichen Signalsatz, so daß auf dieser Stufe keine Aussage gemacht werden kann, welches der beiden Acetale in Form

⁴³ a.) B. Herradon, *Tetrahedron: Asymetry*, 2, 191 (1991); b.) S. Hanessian et al., *Can.J.Chem.*, 62, 2146 (1984).

⁴⁴ a.) G. R. Hendrick, E. R. Atkinson, *J.Med.Chem.*, 9, 558 (1966); b.) A. Genevois-Borella et al., *Tetrahedron Lett.*, 31, 4879 (1990); c.) P. Karrer et al., *Helv.Chim.Acta*, 31, 1617 (1948).

⁴⁵ J. K. Thottathil et al., *J.Org.Chem.*, 51, 3140 (1986).

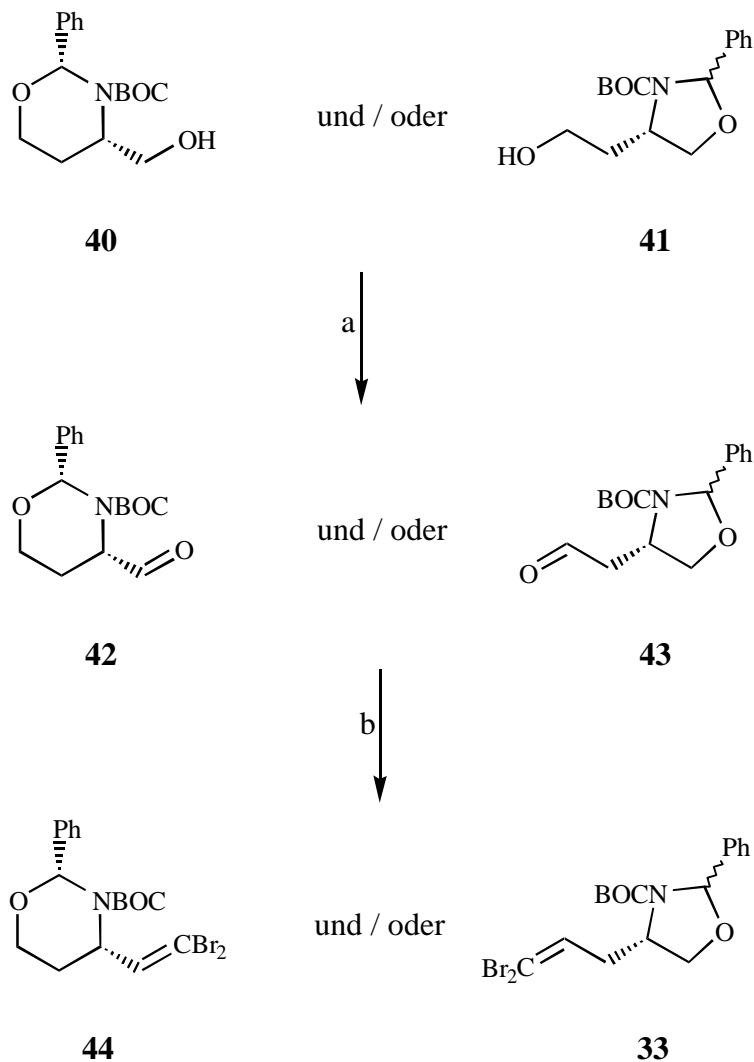
der beiden möglichen Diastereomeren entstanden ist oder ob es sich um ein Gemisch von Sechsringacetal **40** und Fünfringacetal **41** handelt (Schema 34).



Schema 34: a.) CH_2N_2 , b.) LAH, c.) BOC_2O , d.) Benzaldehyd / *p*-TsOH

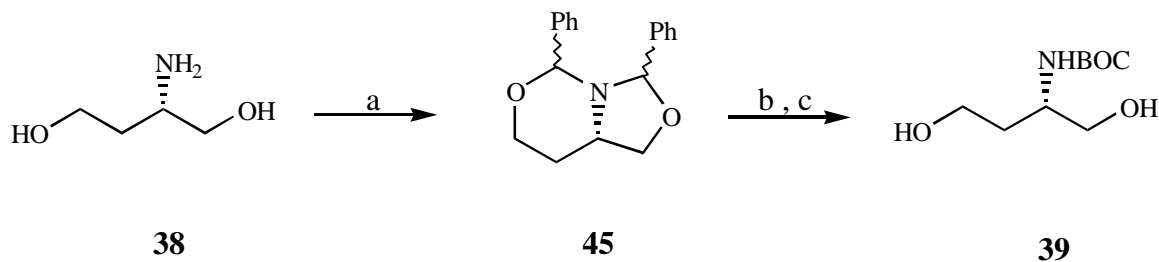
Die nicht eindeutig identifizierten Isomere (**40** und / oder **41**) werden getrennt in den nächsten Reaktionen eingesetzt, um Kenntnisse über deren Struktur zu gewinnen. Die Alkohole werden durch Swern-Oxidation⁴⁶ in die Aldehyde **42** und / oder **43** überführt und mit dem Wittig-analogen Corey-Fuchs-Reagenz zu den Vinylidibromiden **44** und / oder **33** kettenverlängert (Schema 35). Diese können nun durch ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen unterschieden werden, da das olefinische Proton beim Sechsringdibromid **44** mit dem Proton am Stereozentrum in Form eines Dubletts koppeln sollte, während das Fünfringdibromid **33** mit der Methylengruppierung in Form eines Triplets koppeln sollte. In beiden Versuchsreihen werden die Vinylidibromide **44** und / oder **33** in einer Ausbeute von 72% erhalten. Die bei unterschiedlichen Temperaturen gemessenen ¹H-NMR-Spektren zeigen für das olefinische Signal ein Triplett, unabhängig davon, welches Isomer in dieser Oxidations-/ C-1-Verlängerungs-Sequenz eingesetzt wird. Dieses ist durch eine eindeutige Differenzierung der beiden Hydroxygruppen und Bildung des Fünfringacetals **41** beim Schützen mit Benzaldehyd erklärbar, das in Form zweier trennbarer Diastereomere vorliegt (Schema 34). Das daraus resultierende Vinylidibromid **33** ist nicht zum direkten Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung geeignet. Stattdessen könnte hiermit die Seitenkette für den C-Ring der Crinidin-Alkaloide aufgebaut werden.

⁴⁶ K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron*, 34, 1651 (1978); U. Nubbemeyer, *Habilitation*, FU-Berlin (1996).

Schema 35: a.) Swern-Ox., b.) $\text{CBr}_4 / \text{PPh}_3$

In einem weiteren Versuch wird das freie Aminodiol **38** drei Tage mit einem Überschuß Benzaldehyd und einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß gekocht. Hierbei erhält man den Bicyclus **45** in einer Ausbeute von 31%, welcher nach einer Vorschrift von T. Bieg⁴⁷ durch Umsetzung mit Ammoniumformiat und Palladium / Kohlenstoff monoentschützt und anschließend mit Di-*t*-butyldicarbonat an der Aminofunktion geschützt werden soll. Auch hier kann kein Sechsringacetal **40** isoliert werden, als einzig identifizierbares Produkt wird in geringen Mengen das BOC-Amidodiol **39** erhalten (Schema 36), so daß über diesen Weg aufgrund der falschen Differenzierung der beiden Hydroxylfunktionen die trisubstituierte Doppelbindung nicht ohne Umwege hergestellt werden kann.

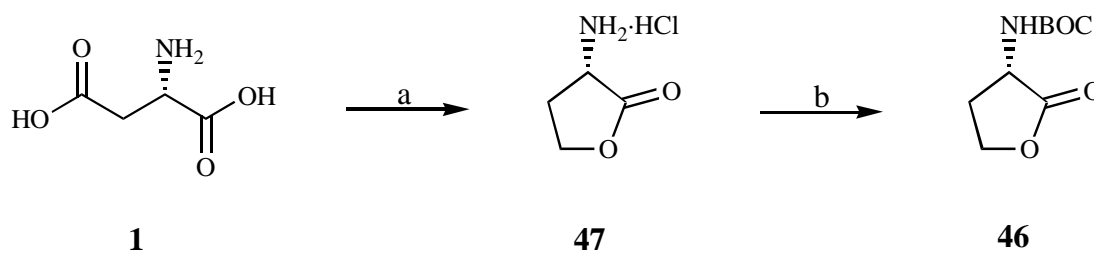
⁴⁷ T. Bieg et al., *Carbohydrate Research*, 140, C7-C8 (1985).



Schema 36: a.) Benzaldehyd / *p*-TsOH, b.) Pd / C, c.) BOC₂O

2.2.3 Synthese und Umsetzung des 2-BOC-Amido- γ -butyrolactons **46**

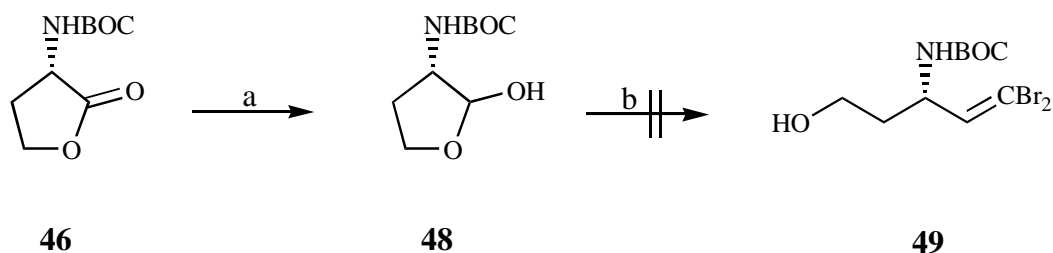
Eine weitere Methode zur Differenzierung der beiden Carboxylgruppen der *L*-Asparaginsäure (**1**) ist von B. Gong¹⁹ beschrieben worden. Dabei wird die *L*-Asparaginsäure (**1**) mit Triethylboran in THF rückflusiert, bis sich der Feststoff aufgelöst und sich ein Oxazaborolidinon⁴⁸ gebildet hat und somit die C-1-Carboxylgruppe geschützt ist. Durch Umsetzung mit Boran-Lösung wird die C-4-Carboxylgruppe selektiv reduziert. Anschließend wird das Oxazaborolidinon durch Behandlung mit Salzsäure zerstört und dadurch die C-1-Carboxylgruppe wieder freigesetzt. Mit Salzsäure wird das Homoserinlacton-Hydrochlorid **47** gebildet⁴⁹, welches ohne weitere Reinigung durch Schützen mit Di-*t*-butyldicarbonat in das BOC-geschützte Homoserinlacton **46** überführt wird (41% Ausbeute über zwei Stufen, Schema 37). Dieses stellt das regioisomere Lacton zum 3-BOC-Amido- γ -butyrolacton **5** dar, das aus dem Asparaginsäureanhydrid **4** durch Reduktion mit Natriumborhydrid hergestellt wurde (Schema 20, Seite 24).



Schema 37: a.) B(OEt)₃ / BH₃, b.) BOC₂O / NEt₃

Dieses BOC-Lacton **46** wird nach einer Vorschrift von G. Pattenden⁵⁰ mit DIBAH bei -78°C zum entsprechenden Lactol **48** reduziert. In der Literatur⁵¹ können Lactole ohne Aufarbeitung

kettenverlängert werden, weshalb das Rohprodukt mit dem Corey-Fuchs-Reagenz zum Vinyl-dibromid **49** umgesetzt wird. In dieser Reaktion wird kein entsprechendes Produkt isoliert. Eine mögliche Ursache kann der Lewis-saure Charakter des Zinkbromids sein, welches bei der Herstellung des Corey-Fuchs-Reagenzes entsteht. In weiteren Versuchen wird das Corey-Fuchs-Reagenz ohne Zink hergestellt (mit einem zweiten Äquivalent Triphenylphosphin), in denen aber auch kein Vinyl-dibromid **48** erhalten wird (Schema 38). Somit kann mit dieser Methode kein Propargylalkohol synthetisiert werden, der zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung benötigt wird.



Schema 38: a.) DIBAH, b.) CBr₄ / PPh₃

Alternativ zu der oben geschilderten Methode, ein Alkin mittels Corey-Fuchs-Sequenz gefolgt von einer Fritsch-Buttenberg-Umlagerung zu synthetisieren, ist von J. S. Yadav⁵² eine Methode entwickelt worden, in der Dichlormethyltrihydrofurane mit Lithium durch reduktive Eliminierung in die entsprechende Alkine umgewandelt werden können. Da auch hierbei primär die Lithium-Acetylide entstehen, kann eine Kettenverlängerung durch Abfangen mit C-1-Synthonsen zu einem Propargylalkohol durchgeführt werden. Diese Dichlormethyltrihydrofurane werden nach einer Vorschrift von Y. Chapleur⁵³ aus den entsprechenden Lactonen synthetisiert.

Das BOC-Homoserinlacton **46** wird mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff erfolgreich zum Dichlormethyltrihydrofuran **50** umgesetzt (53% Ausbeute). Entsprechende Versuche an stickstoffhaltigen Systemen sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Das erhaltene Trihydrofuran **50** wird anschließend zu einer Suspension aus Lithiumsand in THF getropft, welcher mit einem Ultraschallzerstäuber aus Lithium hergestellt wurde. Nach Rückflusseren wird analog der Literatur wässrig aufgearbeitet, doch wird kein entsprechendes Amidoalkin **51** aufgefunden. Allerdings wird auch diese Methode in der Literatur nur an Sauerstoffsystemen angewandt, so daß noch nicht bekannt ist, ob Stickstoffsysteme wie das Dichlor-

⁴⁸ G. H. L. Nefkens, B. Zwanenburg, *Tetrahedron*, 39, 2995 (1983).

⁴⁹ a.) R. Gull, U. Schöllkopf, *Synthesis*, 1052 (1985); b.) A. J. Ozinskas et al., *J.Org.Chem.*, 51, 5047 (1986); c.) J. E. Baldwin et al., *Tetrahedron Lett.*, 28, 3605 (1987); d.) H. C. Uzar, *Synthesis*, 526 (1991).

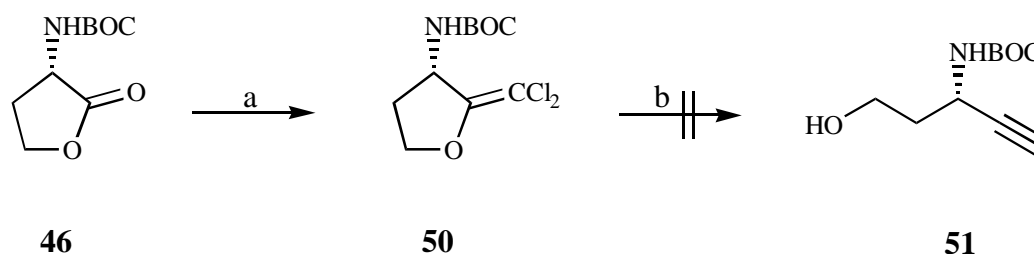
⁵⁰ G. Pattenden et al., *Tetrahedron Lett.*, 32, 259 (1991).

⁵¹ a.) K. Mori, *Tetrahedron*, 31, 3011 (1975); b.) H. J. Bestmann et al., *ibid.*, 22, 4941 (1981); c.) K. Sakai et al., *ibid.*, 24, 2049 (1976).

⁵² J. S. Yadav et al., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 137 (1993).

⁵³ Y. Chapleur, M. Lakhri, *Synlett*, 583 (1991).

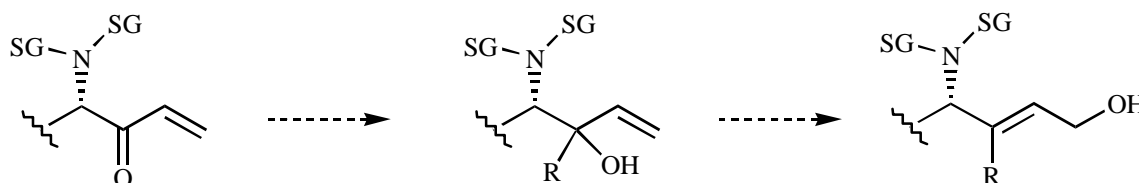
methylenetrihydrofuran **50** entsprechend reagieren (Schema 39). Denkbar sind hier Nebenreaktionen am Stickstoff oder ein intramolekularer Angriff an der BOC-Schutzgruppe.



Schema 39: a.) $\text{CCl}_4 / \text{PPh}_3$, b.) Lithiumsand

Die bisher durchgeführten Versuche haben gezeigt, daß ein Propargylalkohol mit der Alkynylgruppierung in Nachbarschaft zum Stereozentrum nicht in wenigen und gut durchführbaren Stufen aus der Asparaginsäure **1** zu erhalten ist. Obwohl die Differenzierung der beiden Carboxylgruppen über die beiden Lactone **5** und **45** gut gelingt, bereitet die Herstellung der entsprechenden Vinyl-dihalogenide bzw. deren Umwandlung in die Alkine Probleme.

In einer andere Methode zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung wird versucht⁵⁴, diese unter Allylinversion aus einem tertiären Allylalkohol zu synthetisieren. Dieser kann durch Alkylierung bzw. Arylierung eines α,β -ungesättigten Ketons erhalten werden (Schema 40).

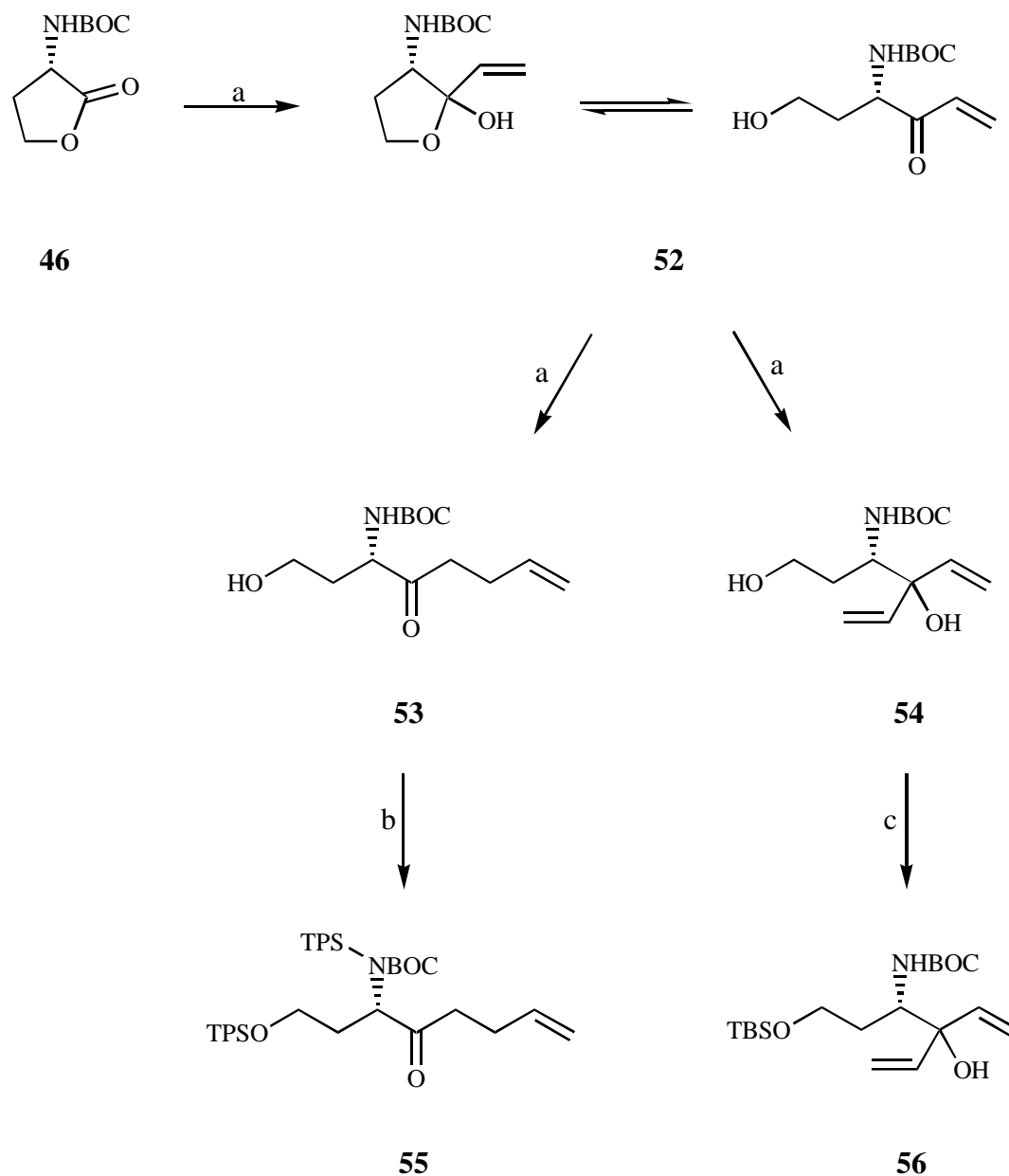


Schema 40: Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung

Zur Synthese des α,β -ungesättigten Ketons wird das BOC-Homoserinlacton **46** analog einer Vorschrift von J. T. Mohr²⁰ in THF bei -78°C mit Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt. Das Produkt läge unter diesen Bedingungen in Form des cyclischen Lactols **52** vor und wäre damit vor einer Mehrfachalkylierung geschützt. Die offenkettige Struktur des Lactols **52** stellt ein α,β -ungesättigtes Keton dar, aus dem nach der oben beschriebenen Methode die trisubstituierte Doppelbindung synthetisiert werden soll. In dieser Reaktion werden zwei mehrfach alkylierte Produkte erhalten, wovon das Oktenon **53** das Produkt einer 1,4-Addition am α,β -ungesättigten Keton **52** darstellt, während das Hexenol **54** das entsprechende Produkt einer 1,2-Addi-

⁵⁴ S. Kim et al., *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 1188 (1993).

tion ist. Die eindeutige Identifizierung dieser Nebenprodukte wird durch die Synthese der entsprechenden Silylether **55** und **56** durchgeführt (Schema 41). Das monoalkylierte Produkt **52** wird nicht isoliert.



Schema 41: a.) CH₂CHMgCl, b.) TPSCl / Imidazol, c.) TBSCl / Imidazol

Aufgrund dieser Ergebnisse muß davon ausgegangen werden, daß das Lactol **52** zum Teil offenkettig vorliegt und ein weiteres Mal mit Vinylmagnesiumchlorid alkyliert wird. Damit ist das eigentliche Problem bei den Asparaginsäuresynthesen nicht die Differenzierung der Carboxylgruppen, sondern die gezielte Überführung der beiden regioisomeren BOC-Amidolactone **5** und **46** in die entsprechenden offenkettigen Derivate. Um diesem Problem aus dem Weg zu ge-

hen, wird alternativ die Generierung der trisubstituierten Doppelbindung mittels einer Horner-Emmons-Reaktion untersucht.

2.2.4 Synthese von α,β -ungesättigten Carbonsäureestern durch Horner-Emmons-Olefinierung

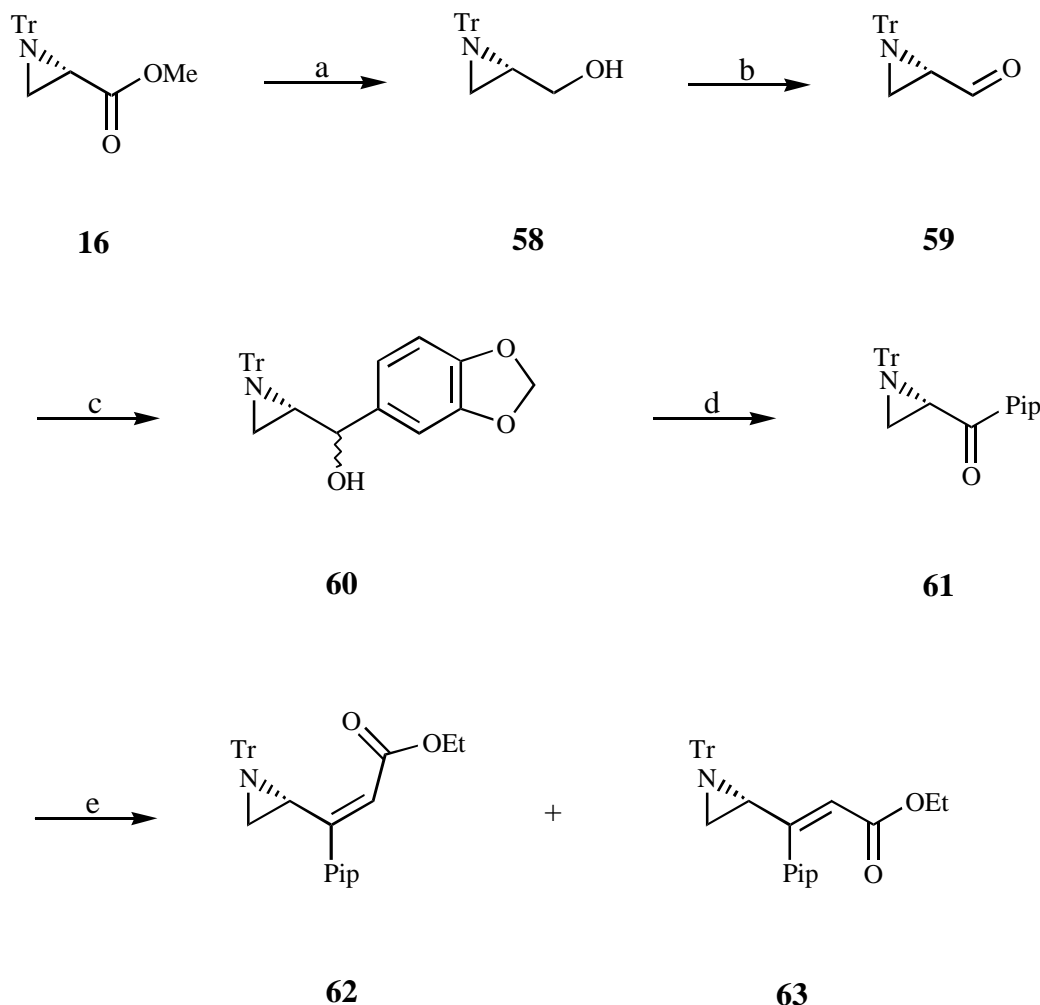
Die Horner-Emmons-Olefinierung⁵⁵ ist verbreitet in der Synthese von α,β -ungesättigten Estern eingesetzt worden. Bei Umsetzungen von Aldehyden mit Phosphonsäureestern werden stereoselektiv und in hohen Ausbeuten die *trans*-Produkte erhalten, während bei der Umsetzung mit Ketonen die spätere Doppelbindungskonfiguration stark von den Substituenten am Keton abhängt und zu trisubstituierten Doppelbindungen führt. Diese Methode soll nun an einem Serinderivat zum regioselektiven Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung benutzt werden. Dabei muß das Keton in α -Position die eindeutig konfigurierte Stickstoff-Funktion von der Aminosäure als auch den aromatischen Piperonylrest der meisten Amaryllidaceen-Alkaloide besitzen. Da ein geschütztes Serinderivat in Form des Tritylaziridinesters **16** schon synthetisiert wurde, soll dieses in einer Abfolge von Reduktion, Arylierung und Oxidation in das Keton **57** überführt werden.

Die DIBAH-Reduktion des Aziridinesters **16** bei -78°C führt direkt zum Aziridinol **58** in einer Ausbeute von 70%, welche durch Reduktion mit LAH⁵⁶ auf 81% erhöht wird. Nach einer Swern-Oxidation bei -65°C erhält man den Aziridinaldehyd **59**, der ohne weitere Reinigung nach einer Vorschrift von W. K. Lee⁵⁷ mit 3,4-Methylenedioxyphenyl-Lithium aryliert wird. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhält man das Piperonyl-substituierte Aziridinol **60** in Form der beiden Diastereomere (64% Ausbeute). Auf eine Trennung der Diastereomere kann verzichtet werden, da das neu geschaffene Stereozentrum in der folgenden Swern-Oxidation vernichtet und das Tritylaziridinketon **61** gebildet wird. Dieses wird ebenfalls ohne weitere Reinigung mit 3.2 eq. Horner-Emmons-Reagenz umgesetzt. Die Reaktion dieses sperrigen Ketons **61** erfolgt nur sehr langsam, so daß mindestens zwei Tage gerührt werden muß. Mit einem ^1H -NMR-Spektrum wird der Reaktionsstand festgestellt, gegebenenfalls wird noch weiteres Horner-Emmons-Reagenz hinzugegeben. Nach Reinigung erhält man den *Z*-Aziridinacrylester **62** (17% Ausbeute) und den *E*-Aziridinacrylester **63** (41% Ausbeute), der den gleichen R_f -Wert wie das Keton **61** besitzt. So werden in einer Gesamtausbeute von fast 60% die räumlich sehr anspruchsvollen trisubstituierten Acrylester **62** und **63** im Verhältnis der beiden Doppelbindungs-isomeren von ca. 1:2 synthetisiert (Schema 42). Hiermit kann in der später folgenden Claisen-Umlagerung der Einfluß der Doppelbindungsgeometrie untersucht werden.

⁵⁵ a.) B. E. Maryanoff et al., *Chem.Rev.*, 89, 863 (1989); b.) B. Büttelmann, *Dissertation*, FU-Berlin (1991); c.) W. J. Stec, *Acc. Chem. Res.*, 16, 411 (1983); d.) T. Moriwake et al., *Chem.Lett.*, 815 (1986); ej.) K. C. Nicolaou et al., Microreview, *Liebigs Ann.*, 1283 (1997).

⁵⁶ a.) Y. Lim, W. K. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 36, 8431 (1995); b.) C.. Seilz, *Dissertation*, FU-Berlin, 119 (1990).

⁵⁷ W. K. Lee et al., *J.Org.Chem.* 61, 6183 (1996).



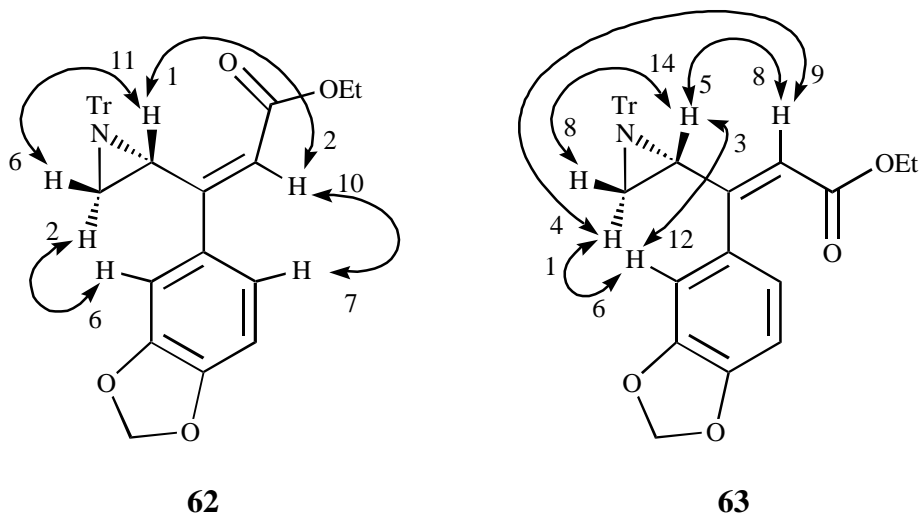
Schema 42: a.) LAH, b.) Swern-Ox., c.) Piperonylbromid / *n*-BuLi, d.) Swern-Ox., e.) Horner-Emmons-Rkt.

Mit beiden Doppelbindungsisomeren können Versuche zum Aufbau des quartären Stereozentrums durchgeführt werden, welche in Abhängigkeit von der Doppelbindungsconfiguration auch zu unterschiedlichen Diastereoselektionen führen sollte. Diese trisubstituierten Acrylester sind die Schlüsselbausteine in dieser Arbeit, da aus diesen sowohl die Systeme für die Claisen-Umlagerung als auch die Systeme für die Samariumdiodid-Kupplung hervorgehen.

Die entsprechenden disubstituierten Aziridinacrylester finden in der Literatur⁵⁸ häufig Anwendung als Precursor für Dipeptid-Isostere, welche als Peptidmimetika großes pharmakologisches Potential aufweisen.

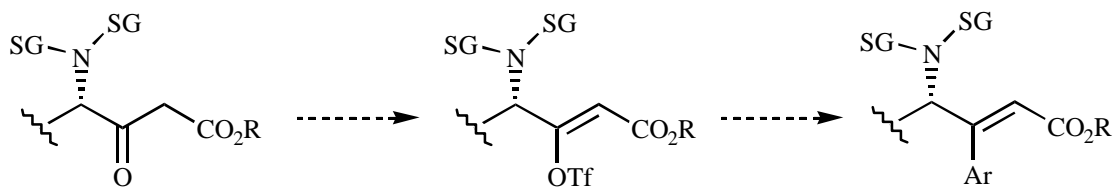
Die eindeutige Zuordnung der Doppelbindungsgeometrie der trisubstituierten Acrylester **62** und **63** und der Aziridinsignale wird durch Auswertung von NOE-Differenzspektren vorgenommen (Abb. 7).

⁵⁸ a.) T. Ibuka et al., *J.Org.Chem.*, 62, 999 (1997); T. Ibuka et al., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.*, 1359 (1995); T. Ibuka et al., *Ang.Chem.*, 106, 693 (1994); b.) L.-X. Dai et al., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.*, 2725 (1996); c.) P.Wipf et al., *J.Org.Chem.*, 62, 1586 (1997).

Abb. 7: Ausgewählte NOE-Zuwächse der Acrylester **62** und **63**

2.2.5 Synthese von α,β -ungesättigten Carbonsäureestern durch Palladium-katalysierte Kupplung

Ein weiteres Konzept zur Synthese der trisubstituierten Acrylester **62** und **63** ist von J. K. Stille⁵⁹ entwickelt worden und stellt eine Variante der Heckkupplung dar. Darin werden β -Ketoester mit Basen regioselektiv in die entsprechenden Ketoenolate überführt, welche mit Elektrophilen abgefangen werden und gute Abgangsgruppen bilden, vergleichbar mit den in anderen Kupplungen eingesetzten Vinylhalogeniden. Als Elektrophile werden meist das Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder Derivate der Trifluormethansulfonsäure⁶⁰ eingesetzt, welche die von Weiler⁶¹ eingesetzten Phosphate durch die verbesserte Fluchtgruppenqualität verdrängt haben. Auf diesem Wege erhält man in Palladium-katalysierten Kupplungen α,β -ungesättigte Ester mit definierten trisubstituierten Doppelbindungen (Schema 43).



Schema 43: Konzept der Palladium-katalysierten Kupplung

⁵⁹ a.) K. Stille et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 3033 (1986); K. Stille et al., *ibid.*, 109, 813 (1987); K. Stille et al., *Ang. Chem.*, 98, 504 (1986); b.) S. J. Danishefsky et al., *Ang. Chem.*, 110, 835 (1998).

⁶⁰ a.) J. Burdon et al., *J. Chem. Soc.*, 2574 (1957); b.) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Accounts of Chemical Research*, 21, 47 (1988); c.) M. Hanack et al., Review, *Synthesis*, 85 (1982).

⁶¹ L. Weiler, F. L. Harris, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1333 (1984).

Stille setzt hierfür Alkenyl- und Arylstannan-Reagenzien ein, die u. a. leicht durch Umsetzung von Triorganozinnhalogeniden mit den entsprechenden Organometallverbindungen erhalten werden. Alternativ kann die Kupplung auch mit Organoborverbindungen nach der Methode von A. Suzuki⁶² durchgeführt werden, wobei die Nucleophile durch Hydroborierung aus den entsprechenden Alkenen hergestellt werden, oder mit Organozinkverbindungen nach der Methode von E. Negishi⁶³. Eine Übersicht von M. Wada und S. Higashizaki⁶⁴ mit weiteren Varianten dieser Palladium-katalysierten Kupplungen macht die Anwendungsbreite dieser Reaktion deutlich. Wichtig erscheinen hierbei die schonenden Reaktionsbedingungen (viele Kupplungen können schon bei -78°C durchgeführt werden) und die Regioselektivität der Kupplung auch in Anwesenheit weiterer funktioneller Gruppierungen. Bis auf wenige Ausnahmen finden in diesen Palladium-katalysierten Kupplungen keine *E* / *Z*-Isomerisierungen statt, so daß die Konfiguration des Enoltriflats in der Regel beibehalten wird.

Inzwischen wurden zur Optimierung der Reaktion eingehende Untersuchungen durchgeführt, so daß die Rolle von Lösungsmitteln und Liganden oder auch der Zusatz von Chloriden besser verstanden wird und bei den Kupplungen berücksichtigt werden kann. Eine neuere Übersicht über diese Faktoren der Stille-Kupplung findet man in der Veröffentlichung von V. Varina et al.⁶⁵ wieder, in der vor allen die Rolle der elektronenschiebenden Liganden⁶⁶ diskutiert und die Verwendung von Triphenylarsin empfohlen wird.

In der Stille-Kupplung wird meist ein Palladium-(0)-katalysator **A**₁ verwendet, wie zum Beispiel Palladiumdibenzylidenaceton-Chloroform (**64**). Hierbei wird das metallische Palladium durch einen elektronenziehenden Liganden stabilisiert. Durch einen Ligandenaustausch mit elektronenschiebenden Liganden wird das Palladium in der Oxidationsstufe 0 aktiviert (**A**₂), so daß auch elektronenarme Triflate⁶⁷ gekuppelt werden können. Als Liganden kommen vor allen Triphenylphosphin, Tri-*o*-furylphosphin und Triphenylarsin in Frage, welche mit mehreren Methyl- und Methoxygruppen substituiert sein können und den Palladiumkatalysator **A**₂ um so stärker aktivieren, je mehr die Elektronendichte am Phosphor bzw. Arsen zunimmt. Dabei kann ein Wechsel von Triphenylphosphin auf Triphenylarsin die Geschwindigkeit der Kupplungsreaktion auf das Hundertfache beschleunigen. Dieses aktivierte Palladium **A**₂ inseriert in einer oxidativen Addition in ein Triflat (ROTf), wobei die Geschwindigkeit von der Elektronendichte am Palladium abhängt. Wird ein Palladiumkatalysator ohne Liganden erzeugt⁶⁸ und eingesetzt, führt das auch zu einer Beschleunigung der Kupplung, da auch die oxidative Addition an einem koordinativ ungesättigten d^{10} -Komplex leicht erfolgt. Durch Zusatz von Chloriden (üblich sind Zinkchlorid oder Lithiumchlorid) wird das Triflat-Anion durch ein Chlorid-Anion substituiert, wobei der Palladium-Komplex **B** und ein Metalltriflat entsteht. Das Chlorid stabilisiert sowohl den Palladium-Komplex **B**, als es auch die nachfolgende Transmetallierung mit einem Organo-stannan beschleunigt, welches der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in diesem Katalyse-cyclus darstellt. Da die Reaktivität der Gruppen, die vom Zinn auf das Palladium übertragen werden, in der Reihenfolge Alkinyl > Alkenyl > Aryl > Methyl > Alkyl abnimmt, können unge-

⁶² a.) A. Suzuki et al., *J.Org.Chem.*, 58, 2201 (1993); b.) A. De Mesmaeker et al., *Synlett*, 671 (1998).

⁶³ E. Negishi et al., *Tetrahedron Lett.*, 34, 1437 (1993).

⁶⁴ a.) P. J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalysed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH Weinheim, 49-97, 167-202, 203-229 (1998); b.) J.-E. Bäckvall et al., *J.Org.Chem.*, 63, 2517 (1998).

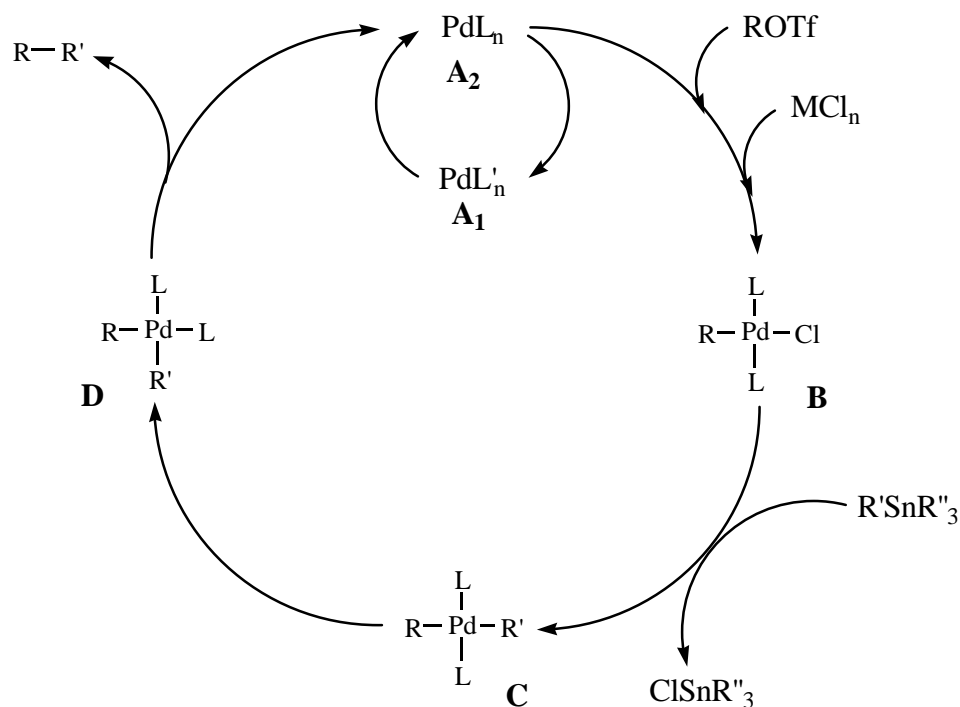
⁶⁵ V. Varina et al., *J.Org.Chem.*, 58, 5434 (1993); V. Varina et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 113, 9585 (1991).

⁶⁶ M. Wada, S. Higashizaki, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.*, 482 (1984).

⁶⁷ I. N. Houpis et al., *Synlett*, 365 (1993).

⁶⁸ a.) Beletskaya, *J.Organomet.Chem.*, 250, 551 (1984); b.) Wallow, *J.Org.Chem.*, 59, 5034 (1994).

sättigte Gruppen an einem Trialkylstannan selektiv übertragen werden. Es wird auch diskutiert, ob bei Verwendung von Zinksalzen aus den Organozinn-Reagenzien entsprechende Organozinn-Reagenzien entstehen und diese als Nucleophile in der Transmetallierung fungieren. Nach der Transmetallierung erhält man den Palladium-Komplex **C**, einen Bis-(organo)-Palladium-(II)-Komplex, der nach *trans* / *cis*-Isomerisierung zum Palladium-Komplex **D** schnell in einer sich anschließenden reduktiven Eliminierung zerfällt. Hierbei wird das Kupplungsprodukt der beiden organischen Reste gebildet und der aktivierte Palladiumkatalysator **A₂** regeneriert, wodurch der Katalysezyklus geschlossen ist (Schema 44).



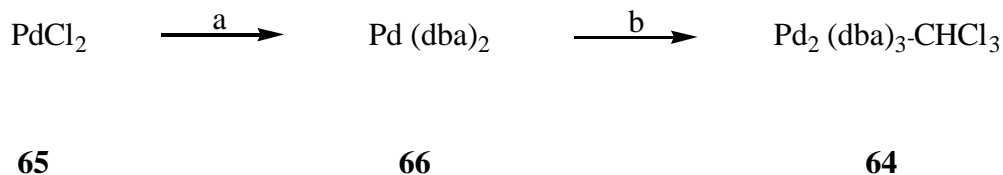
Schema 44: Vermutlicher Mechanismus der Stille-Kupplung

Wichtig ist außerdem die Wahl des Lösungsmittels, das die Salze und die Palladiumkomplexe in Lösung halten muß. Hierfür wird meistens N-Methylpyrrolidon verwendet, aber auch mit THF, Dimethylformamid und Dioxan können die Stille-Kupplungen erfolgreich durchgeführt werden. Während die ersten Stille-Kupplungen bei hohen Temperaturen durchgeführt wurden, können die Kupplungen inzwischen durch nucleophilere Liganden und Cokatalysatoren⁶⁹ auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

⁶⁹ a.) R. A. Gibbs et al., *J.Org.Chem.*, 60, 7821 (1995); b.) V. Varina et al., *ibid.*, 59, 5905 (1994).

2.2.5.1 Katalysator

Der Palladiumkatalysator **64** wird in zwei Stufen aus Palladiumdichlorid (**65**) hergestellt⁷⁰. Dazu wird dieses mit Dibenzylidenacetone⁷¹ zum Bis-(dibenzylidenacetone)-Palladium (**66**) umgesetzt, aus welchem mit heißem Chloroform Palladiumdibenzylidenacetone-Chloroform **64** gebildet und mit Diethylether auskristallisiert wird⁷². In diesem zweikernigen Komplex ist jedes Palladium trigonal mit den Dibenzyliden-Liganden koordiniert. Durch diese elektronenziehenden Liganden ist der Palladiumkatalysator **64** stabilisiert und kann längere Zeit gelagert werden (Schema 45).



Schema 45: a.) Dibenzylidenacetone, b.) Chloroform

2.2.5.2 Organostannane

Die für die Stille-Kupplungen erforderlichen Trialkylalkenylstannane bzw. Trialkylarylstannane können leicht durch Metallierung der zur Kupplung benötigten organischen Reste und anschließender Umsetzung mit Tributylzinnchlorid erhalten werden. Analog können auch die Trimethylstannane hergestellt werden, welche etwas reaktiver sind und nach der Kupplung auch leichter abgetrennt werden können, jedoch auch teurer und wesentlich giftiger als die Tributylstannane sind und durch den niedrigen Siedepunkt schwerer zu handhaben sind. Alternativ können auch diverse Organostannane durch Addition eines Stannylcuprats an ein Alkin oder durch Substitution eines Vinyltriflats mit einem Stannylcuprat erhalten werden⁷³.

Um in dieser Kupplung den für die Amaryllidaceen-Alkaloide typischen Piperonylaromat einzuführen, muß 4-Brom-1,2-methylenedioxybenzol (**67**) mit *n*-Butyl-Lithium und anschließend Tributylzinnchlorid umgesetzt werden⁷⁴. Nach der wässrigen Aufarbeitung wird das Rohöl durch Destillation im Hochvakuum gereinigt, so daß größere Mengen des Piperonyltributylstannans **68** erhalten werden (82% Ausbeute; Schema 46). Im Gegensatz zu anderen Organo-

⁷⁰ T. Ukai et al., *J.Organometal.Chem.*, 65, 253 (1974).

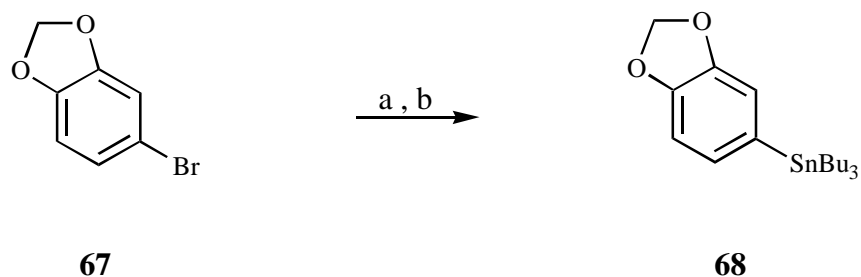
⁷¹ *Organikum*, 16. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 453 (1986).

⁷² Für die zahlreichen Tips und Anregungen bei der Wahl und Herstellung des Palladiumkatalysators möchte ich mich an dieser Stelle bei Stephen Hashmi bedanken, der mir auch den Katalysator für die ersten Testansätze zur Verfügung stellte.

⁷³ E. Piers et al., *Can.J.Chem.*, 65, 78 (1987); E. Piers et al., *Tetrahedron*, 45, 363 (1989).

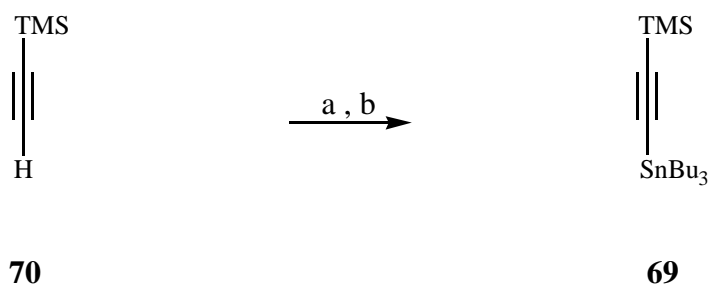
⁷⁴ K. Mori, Y. Koga, *Liebigs Ann.*, 1755 (1995).

stannanen kann dieses nicht säulenchromatographisch gereinigt werden, da hierbei Zersetzung stattfindet.



Schema 46: a.) *n*-BuLi, b.) Bu₃SnCl

Alternativ wird das wesentlich kleinere Trimethylsilylethynylstannan (**69**) hergestellt, welches nach der Stille-Kupplung an beliebiger Stelle der Synthesesequenz durch eine Diels-Alder-Reaktion in einen Aromaten umgewandelt werden kann. Durch den wesentlich geringeren Raumanpruch des linearen Trimethylsilylalkinylrestes sollten sterisch gehinderten Reaktionen leichter erfolgen. Das Trimethylsilylethynylstannan **69** wird durch Deprotonierung des Trimethylsilylacetylen (**70**) mit *n*-Butyl-Lithium und anschließender Umsetzung mit Tributylzinnchlorid hergestellt⁷⁵. Auch hier erfolgt die Reinigung durch Destillation im Hochvakuum, wobei eine sehr gute Ausbeute von 98% erhalten wird (Schema 47).



Schema 47: a.) *n*-BuLi, b.) Bu₃SnCl

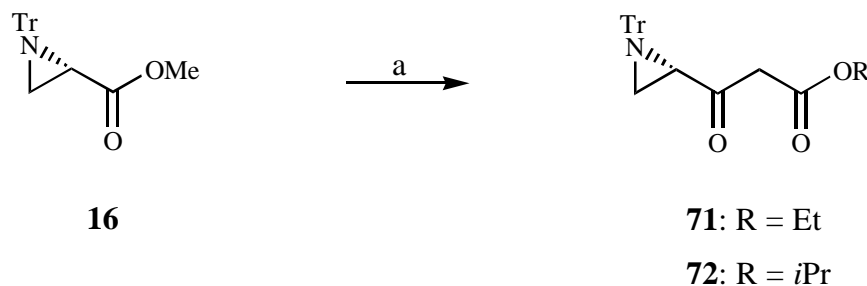
2.2.5.3 Kupplungen am Aziridinsystem

Der erforderliche β -Ketoester sollte in wenigen Stufen aus dem geschützten Serinesterderivat **16** zu erhalten sein. Denkbar ist hier eine Claisen-Esterkondensation⁷⁶ mit dem Aziridinerester **16**. Durch Deprotonierung von Essigsäureethylester mit LDA wird das Esterenolat des Essig-

⁷⁵ M. W. Logue, K. Teng, *J.Org.Chem.*, 47, 2549 (1982).

⁷⁶ a.) H. R. Sonawane et al., *Synlett*, 369 (1996); b.) T. Hiyama et al., *Tetrahedron Lett.*, 34, 8271 (1993); c.) H. W. Wasserman et al., *J.Org.Chem.*, 54, 6012 (1989).

säureethylesters hergestellt und durch Umsetzung mit dem Aziridinester **16** der Aziridin- β -ketoester **71** gebildet (78% Ausbeute). Triebkraft dieser Reaktion ist die Deprotonierung des entstandenen β -Ketoesters, der eine stärkere Säure als das Alkoholat darstellt. Dieser Schritt ist irreversibel, da die Enolform des β -Ketoesters durch Konjugation zur Carbonylgruppe stabilisiert wird. Der Nachteil dieser Reaktion ist der hohe Anteil an der Eigenkondensation des Essigsäureethylesters zum Acetessigsäureethylester, welcher nur schwer vom Aziridin- β -ketoester **71** abgetrennt werden kann und trotz sorgfältiger Kühlung entsteht. Eine weitere Claisen-Esterkondensation wird mit Essigsäureisopropylester zum Aziridin- β -ketoisopropylester **72** durchgeführt (70% Ausbeute), welches zu geringeren Anteilen am Eigenkondensationsprodukt führt, das auch besser abgetrennt werden kann (Schema 48).



Schema 48: a.) LDA / H₃CCO₂Et, bzw. H₃CCO₂iPr

Die Darstellung der entsprechenden Triflate⁷⁷ soll mit einer einheitlichen Doppelbindungsgeometrie erfolgen. In Abhängigkeit von den eingesetzten Basen kann die Enolat-Geometrie beeinflusst werden. In der Regel werden aus den β -Ketoestern mit Di- bzw. Trialkylamine die thermodynamisch stabileren *E*-Enolate erhalten, während mit Natrimhydrid oder Kaliumhexamethyldisilazan die *Z*-Enolate generiert werden. Diese Enolate werden dann mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid oder den Anilin- bzw. 2-Aminopyridin-Derivaten der Trifluormethansulfonsäure abgefangen, wobei letztere besser zu handhaben, aber weniger reaktiv sind. Das Abfangen der Enolate ist mit Trifluormethansulfonsäurechlorid nicht möglich, da hiermit die β -Ketoester in α -Position chloriert werden⁷⁸. Weiterhin ist die Stabilität der Triflate so unterschiedlich, daß einige durch Säulenchromatographie gereinigt werden können, wo hingegen sich andere schon bei RT zersetzen.

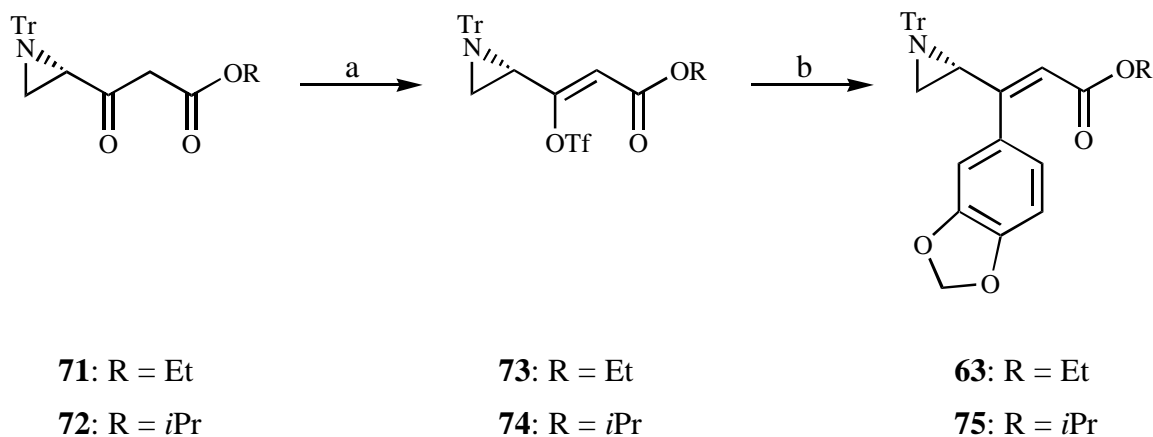
Die beiden Aziridin- β -ketoester **71** und **72** werden nach einer Vorschrift von T. A. Rano et al.⁷⁹ mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart von Diisopropylamin in die entsprechenden Triflate **73** und **74** überführt, welche ohne Aufarbeitung in einer Palladium-katalysierten Kupplung umgesetzt werden. Nach Zugabe des Palladiumkatalysators **64** und Triphenylarsin wird dreimal evakuiert und anschließend mit Argon belüftet, da nun der Palladiumka-

⁷⁷ a.) E. A. Rueda et al., *Synth. Commun.*, 22, 1973 (1992); b.) D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.*, 33, 6299 (1992); c.) M. G. Saulnier et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8320 (1989); d.) G. T. Crisp, A. G. Meyer, *J. Org. Chem.*, 57, 6972 (1992).

⁷⁸ G. H. Hakimelahi, G. Just, *Tetrahedron Lett.*, 20, 3643 (1979).

⁷⁹ T. A. Rano et al., *Tetrahedron Lett.*, 31, 2853 (1990).

talysator in aktivierter Form vorliegt. Durch Zufügen des Piperonylstannans **68** wird die Transmetallierung eingeleitet, welches in vier Tagen zu den trisubstituierten Acrylestern **63** und **75** führt⁸⁰ (Schema 49). Obwohl die Bildung der Aziridintriflate **73** und **74** aus den Aziridin- β -ketoestern **71** und **72** problemlos mittels DC-Kontrolle verfolgt werden kann, ist die DC-Kontrolle in der nachfolgenden Kupplung aufgrund der Labilität der Triflatreferenzproben schwieriger. Dieses ist auch der Grund für die schlechten Ausbeuten, die im Falle des trisubstituierten Acrylesters **63** nur bei 23% und im Falle des trisubstituierten Acrylesters **75** immerhin schon bei 41% liegt. Als Konkurrenzreaktion ist auch eine Öffnung des Aziridinringes denkbar.



Schema 49: a.) HN(*i*Pr)₂ / Tf₂O, b.) AsPh₃ / **64** / ZnCl₂ / **68**

Hierbei verläuft die Kupplung des Triflats mit dem organischen Rest unter Konfigurationserhalt an der Doppelbindung, so daß die Doppelbindungsgeometrie im Enolisierungsschritt erzeugt wird. Da nur die *E*-konfigurierten Acrylester **63** und **75** isoliert werden, verläuft die Enolisierung mit Diisopropylamin diastereoselektiv. Entgegen der bisherigen Untersuchungen⁶¹ wird hier aus einem β -Ketoester mit einem Dialkylamin selektiv das *Z*-Enolat generiert. Ursache hierfür kann der sterisch anspruchsvolle Stickstoffsubstituent sein, der die Estergruppierung in eine Antistellung zum Stickstoffsubstituenten dirigiert (Abb. 8).

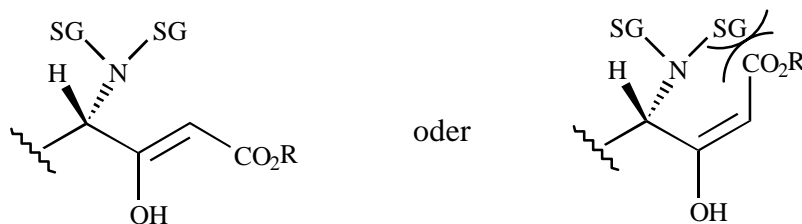
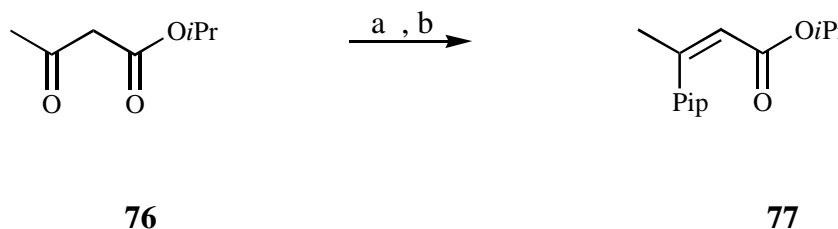


Abb. 8: Stereoselektive Enolisierung

⁸⁰ An dieser Stelle möchte ich meiner Forschungspraktikantin Maike Schröder danken, welche die ersten Stille-Kupplungen an diesen Aziridin- β -ketoestern durchgeführt hat.

Ähnliches ist bei der Bildung von Amidolaten aus Amiden bekannt⁸¹, welche ebenfalls meist diastereoselektiv verläuft. Es sind keine Arbeiten bekannt, in denen in acyclischen Stickstoffsystemen entsprechende Triflate aus β -Ketoestern gebildet wurden, so daß keine Vergleiche zu anderen Systemen gezogen werden können. Die eindeutige Zuordnung der Doppelbindungsgeometrie wird mit Hilfe von NOE-Differenzspektren durchgeführt (Abb. 7, Seite 45 und Abb. 12, Seite 63).

Der Aziridin- β -ketoester **72** ist noch gering mit dem Acetessigsäureisopropylester **76** verunreinigt, wodurch auch dessen Kupplungsprodukt, der Piperonylbutensäureester **77** in geringen Mengen erhalten wird (Schema 50).



Schema 50: a.) $\text{HN}(i\text{Pr})_2 / \text{Tf}_2\text{O}$, b.) $\text{AsPh}_3 / \mathbf{64} / \text{ZnCl}_2 / \mathbf{68}$

Bei der Bildung des quartären Stereozentrums soll auch der Einfluß des Substituenten an der trisubstituierten Doppelbindung untersucht werden. Aus dem Aziridin- β -ketoester **72** wird ein weiterer trisubstituierter Acrylester **78** mit einem linearen und damit wesentlich kleineren Alkylsubstituenten hergestellt.

Die Herstellung des Aziridintriflats **74** verläuft wie oben beschrieben. In der anschließenden Kupplung werden nicht, wie bei der Stille-Kupplung üblich, zwei sp^2 -Zentren verknüpft, sondern es wird eine sp^2 - sp -Verknüpfung durchgeführt. Diese Art der Palladium-katalysierten Kupplung ist von K. Sonogashira⁸² an Aryliodiden entwickelt worden und gelingt auch mit unsubstituierten Alkinen unter Zusatz von Kupfer-(I)-iodid. Das entstehende Kupferacetylid ersetzt hierbei die in den Stille-Kupplungen eingesetzten Alkenyl- bzw. Arylstannane. In unserem Versuch wird anstelle des ungeschützten Alkins das Trimethylsilylethynylstannan **69** in Analogie zu den Stille-Kupplungen verwendet⁸³.

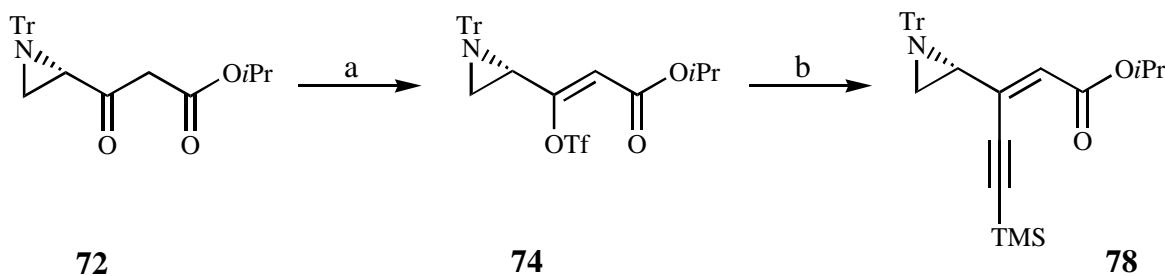
Das Aziridintriflat **74** wird mit dem Palladiumkatalysator **64** und Triphenylarsin umgesetzt. Anschließend wird dreimal evakuiert und mit Argon belüftet, ehe mit dem Alkynylstannan **69** die Transmetallierung eingeleitet wird. Man läßt sieben Tage reagieren und erhält nach Aufarbeitung und Reinigung ebenfalls nur den *E*-konfigurierten Acrylester **78** in einer Ausbeute von 44% (Schema 51). Die eindeutige Zuordnung der Doppelbindungsgeometrie mittels NOE-Differenzspektren kann auf dieser Stufe nicht durchgeführt werden, da sich für die Aufklärung der

⁸¹ D. A. Evans et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2127 (1981).

⁸² a.) K. Sonogashira et al., *Tetrahedron Lett.*, 50, 4467 (1975); b.) C. R. Johnson, M. W. Miller, *J. Org. Chem.*, 62, 1582 (1997); c.) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, 299 (1990).

⁸³ a.) T. Kamikubo, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1679 (1996); b.) J. K. Taylor et al., *Tetrahedron Lett.*, 37, 7445 (1996).

Konfiguration notwendige $^1\text{H-NMR}$ -Signale überlagern und die Messungen keine Beweiskraft besitzen. Allerdings wird die *E*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung auf einer späteren Stufe durch NOE-Differenzspektren bewiesen (Abb. 12, Seite 63).



Schema 51: a.) $\text{HN}(\text{iPr})_2 / \text{Tf}_2\text{O}$, b.) $\text{AsPh}_3 / \text{64} / \text{ZnCl}_2 / \text{69}$

2.2.5.4 Kupplungen am Garnersystem

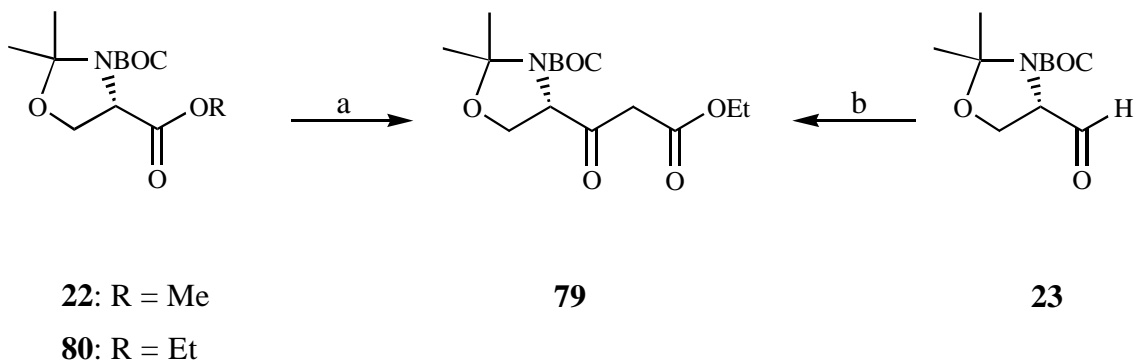
Der räumlichen Einfluß des Stereozentrums soll bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums auch untersucht werden. Dazu werden aus dem Garnermethylester **22** über den Garner- β -ketoester **79** weitere trisubstituierte Acrylester hergestellt. Zur Synthese des Garner- β -ketoester **79** ist sowohl die oben beschriebene Claisen-Esterkondensation denkbar, als auch eine der Glycidestersynthese analoge Reaktion nach Rychnowsky⁸⁴.

In der Claisen-Esterkondensation wird der Garnerester **22** mit dem Esterenolat des Essigsäureethylesters umgesetzt. Um den Anteil der Eigenkondensation des Essigsäureethylesters gering zu halten, wird sehr gut gekühlt und nur langsam gerührt⁸⁵. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhält man den Garner- β -ketoester **79** in einer Ausbeute von 58%. Zusätzlich entsteht als Produkt einer Umesterung der Garnerethylester **80** (25% Ausbeute), welcher wieder erneut eingesetzt werden kann, und geringe Mengen Acetessigsäureethylester, der eine ähnliche Polarität wie der Garner- β -ketoester **79** besitzt und daher nur schwer abtrennbar ist (Schema 52).

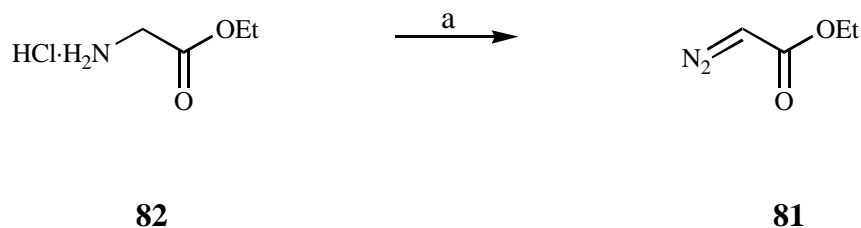
Mit der Methode von Rychnowsky wird der Garneraldehyd **23** zu einer Suspension aus Diazoessigsäureethylester (**81**) und Zinnchlorid in Methylenchlorid gegeben. Der Mechanismus ist noch nicht ganz geklärt, da ein entsprechender Glycidester noch nicht isoliert werden konnte. Denkbar ist ein anschließender 1,2-Hydridshift, wodurch der Garner- β -ketoester **79** gebildet wird (40% Ausbeute, Schema 52). Diese Sequenz verläuft mit deutlich schlechterer Ausbeute als in der entsprechenden Claisen-Esterkondensation, da mit der Methode von Rychnowsky zwei Stufen zur Synthese des Garner- β -ketoesters **79** durchgeführt werden müssen. Der Vorteil dieser Reaktion ist die leichtere Aufarbeitung in Form einer Säure-Base-Trennung, da nur ein β -Ketoester und kein Eigenkondensationsprodukt gebildet wird.

⁸⁴ S. D. Rychnowsky et al., *J.Org.Chem.*, 57, 2732 (1992).

⁸⁵ Mit einer besseren Durchmischung werden einzelne Tropfen der Reaktionslösung an die oben wärmere Gefäßwand geschleudert, wodurch ein größerer Anteil an Eigenkondensation entsteht.

Schema 52: a.) LDA / H₃CCO₂Et, b.) N₂CHCO₂Et (**81**) / SnCl₂

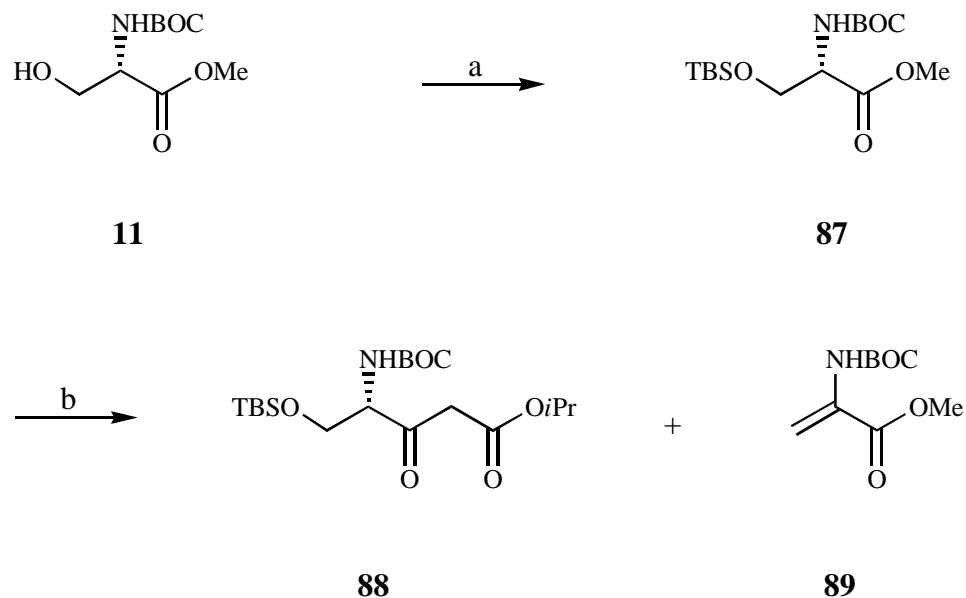
Der Diazoessigsäureethylester (**81**) wird durch Diazotierung von Glycinethylester-Hydrochlorid (**82**) hergestellt. Das Rohöl wird durch Destillation im Vakuum gereinigt, wobei der Diazoessigsäureethylester (**81**) in einer Ausbeute von 58% erhalten wird (Schema 53). Bei Überhitzung oder Verunreinigung mit Säure- oder Schwermetallspuren besteht Explosionsgefahr, so daß nur mit entsprechenden Schutzvorkehrungen destilliert werden darf.

Schema 53: a.) NaNO₂ / H₂SO₄

Der Garner-β-ketoester **79** wird nach der Vorschrift von T. A. Rano⁷⁹ et al. mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in das entsprechende Triflat **83** überführt, welches ohne Aufarbeitung in einer Palladium-katalysierten Kupplung weiter umgesetzt wird. Nach Zugabe des Palladiumkatalysators **64** und Triphenylarsin wird durch Zugabe des Piperonylstannans **68** die Transmetallierung eingeleitet, die in drei Tagen zu dem trisubstituierten Garneracrylester **84** führt (Schema 54). Analog zu der Bildung der Aziridintriflate **73** und **74** kann auch hier die Bildung des Garnertriflats **83** aus dem Garner-β-ketoester **79** problemlos mittels DC-Kontrolle verfolgt werden. Im Gegensatz zu der Kupplung mit dem Aziridintriflaten **73** und **74** kann auch der Reaktionsfortschritt der Stille-Kupplung des Garnertriflats **83** zum Garneracrylester **84** durch DC-Kontrolle verfolgt werden. Daß das Garnertriflat **83** stabiler als die Aziridintriflate **73** und **74** ist, spiegelt sich auch in der Ausbeute wieder, die mit 64% deutlich höher liegt als mit den beiden Aziridinsystemen.

Die eindeutige Zuordnung der Doppelbindungsgeometrie des Garneralkinylacrylesters **85** durch NOE-Differenzspektren kann nicht durchgeführt werden, da sich für die Aufklärung der Konfiguration notwendige $^1\text{H-NMR}$ -Signale überlagern und die Messungen keine Beweiskraft besitzen. Allerdings wird die *E*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung auf einer späteren Stufe durch NOE-Differenzspektren bewiesen, welches erneut die Diastereoselektivität bei der Enolatbildung beweist (Abb. 11, Seite 63).

Zur weiteren Untersuchung des räumlichen Einflusses des Stereozentrums bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums ist die Synthese eines offenkettigen trisubstituierten Acrylesters geplant. Dazu wird der N-BOC-Serinester **11** durch Schutz der freien Hydroxylfunktion in den Silylether **87** überführt (92% Ausbeute). In der anschließenden Claisen-Esterkondensation wird der offenkettige Silyloxy- β -ketoester **88** erhalten (23% Ausbeute). Neben geringen Mengen des Eigenkondensationsprodukts des Essigsäureethylesters wird überwiegend der Acrylester **89** erhalten, der in größeren Ansätzen (> 0.5 g) ausschließlich entsteht⁸⁶. Auch in diesem System ist die Acidität am Stereozentrum so groß, daß eine β -Eliminierung stattfindet, wodurch diese Sequenz nicht zum Aufbau eines offenkettigen trisubstituierten Allylsystems benutzt werden kann (Schema 56).



Schema 56: a.) TBSCl / Imidazol b.) LDA / $\text{H}_3\text{CCO}_2i\text{Pr}$

In diesen Abschnitt konnte gezeigt werden, daß die trisubstituierten Acrylester aus den Serinderivaten entweder durch die Horner-Emmons-Sequenz in Form beider Konfigurationsisomere oder in einer Palladium-katalysierten Kupplung diastereoselektiv aus den entsprechenden β -Ketoestern erhalten werden können. In den Stille-Kupplungen wurden aus allen vier Systemen nur die *E*-konfigurierten Doppelbindungen erhalten. Obwohl beim Aziridinsystem der entspre-

⁸⁶ An dieser Stelle soll auch Christian Hansen nicht unerwähnt bleiben, der diese undankbare Sequenz im Rahmen seines Forschungspraktikums bearbeitet hat.

chende *Z*-konfigurierte Acrylester aus der Horner-Emmons-Sequenz bekannt war, konnte in keiner der Stille-Kupplungen ein *Z*-konfigurierter Acrylester aufgefunden werden. Ursache hierfür scheint der sterisch anspruchsvolle Stickstoffsubstituent zu sein, der die Estergruppierung bei der Enolatbildung in eine Antistellung zum Stickstoffsubstituenten dirigiert. Hierfür gibt es keine Literaturvergleiche, da noch keine Triflate aus β -Ketoestern in acyclischen Stickstoffsystemen hergestellt wurden. Einzig in der Veröffentlichung von T. A. Rano⁷⁹ wird die Stille-Kupplung mit verschiedenen Arylstannanen an einem Enoltriflat eines Stickstoffsystems durchgeführt, allerdings handelt es sich hierbei um ein cyclisches β -Ketosystem, in dem das Enoltriflat nur mit *Z*-Konfiguration gebildet werden kann.

Für die nun folgenden Untersuchungen zum Aufbau eines quartären Kohlenstoffzentrums durch Claisen-Umlagerung bzw. Samariumdiodid-Kupplung stehen die folgenden definiert, trisubstituierten Acrylester zur Verfügung (Abb. 9).

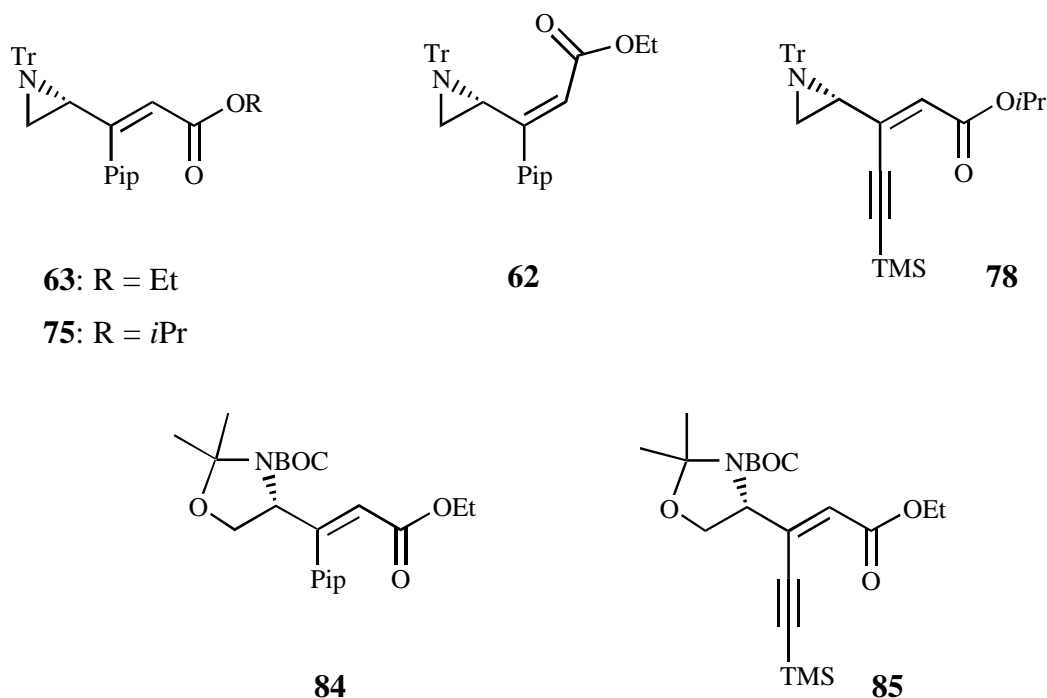
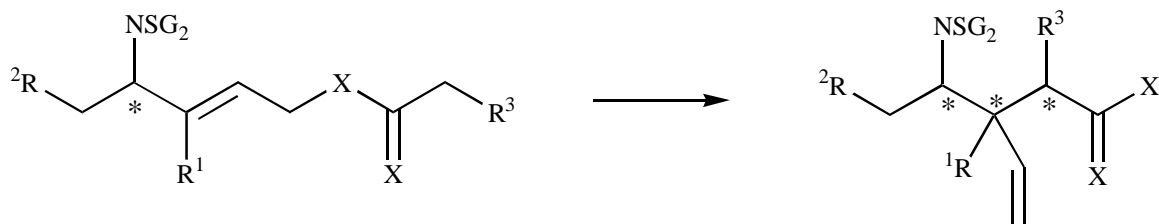


Abb. 9: Hergestellte trisubstituierte Acrylester

2.3 Aufbau der stereogenen Zentren mittels Claisen-Umlagerung

2.3.1 Claisen-Umlagerungen

Am Retrosynthesekonzept kann man erkennen, daß das multifunktionalisierte Pyrrolidin **XXIX** in einer Claisen-Umlagerung aus einem trisubstituierten Allylkohol hervorgeht. Der Vorteil dieser Claisen-Umlagerung beruht auf der stereoselektiven Bildung einer neuen C-C-Bindung auf Kosten einer leichter zu synthetisierenden C-Heteroatom-Bindung. Hiermit können aufgrund des streng geordneten Übergangszustandes selbst schwierige C-C-Verknüpfungen durchgeführt und neue Chiralitätszentren erzeugt werden. Neben einem Chiralitätstransfer entlang eines Allylsystems auf Kosten einer mitgebrachten Chiralität⁸⁷, bei dem sowohl das alte als auch das neue asymmetrische Zentrum Bestandteil des sechsgliedrigen Übergangszustandes sein muß, können durch 1,n-Induktion weitere Chiralitätszentren erzeugt werden, wobei das zu steuernde Chiralitätszentrum nicht Bestandteil des sechsgliedrigen Übergangszustandes ist. In unseren Synthesekonzept soll das quartäre Kohlenstoffzentrum unter 1,2-Induktion in direkter Nachbarschaft zur asymmetrischen Stickstoff-Funktion aus einem trisubstituierten Allylsystem gebildet werden (Schema 57). Beim Aufbau dieses räumlich anspruchsvollen Stereozentrums kann es zu erheblichen Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Substituenten R¹ - R³ am Allylsystem kommen, was sich aber auch in höheren Diastereoselektionen auswirken sollte.



Schema 57: Formaler Aufbau des trisubstituierten Allylsystems für eine Claisen-Umlagerung

Idealerweise sollte R¹ der in den Amaryllidaceen-Alkaloiden vorkommende Piperonylaromat und R² die für den Aufbau des C-Ringes erforderliche Seitenkette darstellen, oder zumindest deren Darstellung nach erfolgter Claisen-Umlagerung zulassen. Das Vinylsystem für die Claisen-Umlagerung wird in den meisten Varianten der Claisen-Umlagerung erst aus einem entsprechenden Acetat oder Acetamid (X = O, N) generiert. Durch einen weiteren Substituenten (R³) wird in der Claisen-Umlagerung ein zweites neues stereogenes Zentrum hergestellt. Im Falle einiger Amaryllidaceen-Alkaloide ist dieses eine asymmetrische Sauerstoff-Funktion, so daß R³ eine geschützte Sauerstoff-Funktion besitzen muß, für die Synthese der einfacheren Amaryllidaceen-Alkaloide muß R³ einen Wasserstoff besitzen.

⁸⁷ U. Nubbemeyer, A. Sudau, *Ang.Chem.*, 110, 1178 (1998).

Bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums soll sowohl der Einfluß des Stereozentrums als auch der des Substituenten an der trisubstituierten Doppelbindung untersucht werden. Weiterhin soll auch die Beschaffenheit von R³ variiert werden, da ein weiterer Substituent die Umlagerung erschweren sollte.

Die zu wählende Variante muß eine zuverlässig vorhersagbare 1,2-asymmetrische Induktion erlauben. Während die ursprünglichen Claisen-Umlagerungen⁸⁸ bei hohen Temperaturen durchgeführt wurden und keine 1,2-asymmetrische Induktion lieferten, gibt es heute immer mehr Varianten, die bei Raumtemperatur oder tieferen Temperaturen durchgeführt werden können, so daß höhere Diastereoselektionen durch eine *re* / *si*-Seitendifferenzierung erhalten werden.

Die Variante der Claisen-Umlagerung von R. Ireland⁸⁹ wird an einem Allylvinylothersystem bei -78°C durchgeführt, das aus einem Allylacetat gebildet wird. Hierbei läßt sich die Enolatgeometrie sehr gut steuern, welches von Burke und Kallmerten untersucht wurde. Die 1,2-asymmetrische Induktion ist in diesen Umlagerungen nicht immer zuverlässig vorhersagbar.

Ansonsten sind es vor allem stickstoffhaltige Allylvinylysysteme, die bei tiefen Temperaturen umgelagert werden können und eine 1,2-asymmetrische Induktion liefern. In der Variante von D. Bellus⁹⁰ wird durch Addition von aktivierten Ketenen unter Ladungstrennung ein Allylvinylammoniumsystem generiert, das unter Ladungsausgleich umlagert. Diese Variante liefert eine gute Induktion, ist aber durch die Verwendung von aktivierten Ketenen nur begrenzt anwendbar.

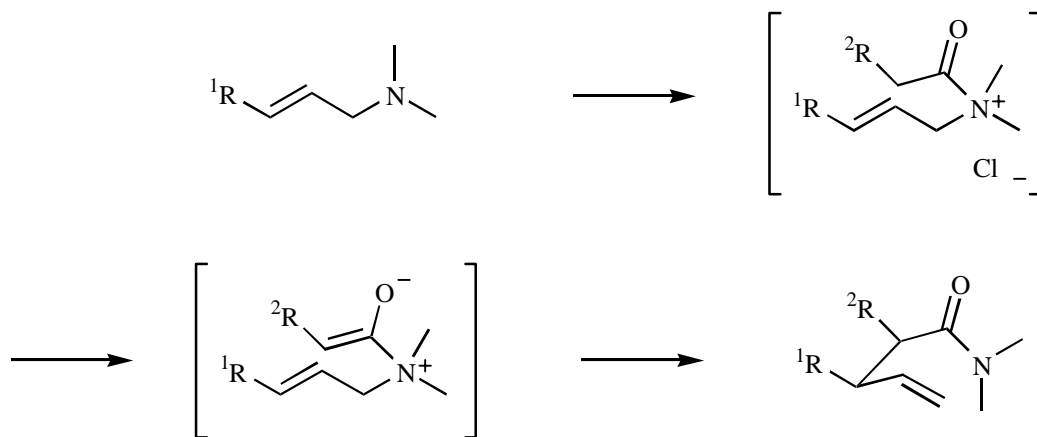
Auch in der Variante von U. Nubbemeyer⁹¹ wird unter Ladungstrennung ein Allylvinylammoniumsystem generiert, das unter Ladungsausgleich mit einer guten 1,2-asymmetrischen Induktion umlagert. Im Gegensatz zu der begrenzt variablen Methode von D. Bellus wird der Stickstoff in dieser Methode mit verschiedenen Säurechloriden quaternisiert und erst im Anschluß daran mit Trimethylaluminium und Kaliumcarbonat versetzt, wodurch das Allylvinylysystem mit einheitlicher Enolatgeometrie gebildet wird (Schema 58). In dieser Variante, in der das Chlorid als Base fungiert, findet neben der Umlagerung des Betains in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen ein „von Braun-Abbau“ statt. Dieser sollte bei der Umsetzung von trisubstituierten Allylaminen unter den oben beschriebenen Bedingungen aufgrund des stabileren tertiären Kations zunehmen.

⁸⁸ a.) B. Johnson et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 94, 741 (1970); b.) H. J. Altenbach, *Nach.Chem.Tech.Lab.*, 5, 520 (1988); H. J. Altenbach, *ibid.*, 6, 644 (1988); c.) L. Claisen, *Chem.Ber.*, 45, 3157 (1912); d.) F. E. Ziegler, *Chem.Rev.*, 88, 1423 (1988); e.) R. P. Lutz, *Chem.Rev.*, 84, 205 (1984); H. Frauenrath, *Methods of Organic Chemistry, Houben-Weyl*, Vol. E 21d, 3301 (1995).

⁸⁹ a.) R. Ireland et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 98, 2868 (1976); b.) S. D. Burke et al., *J.Org.Chem.*, 48, 5221 (1983); c.) J. Kallmerten, T. J. Gould, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5177 (1983), d.) J. Mulzer, M. Shanyoor, *Tetrahedron Lett.*, 34, 6545 (1993).

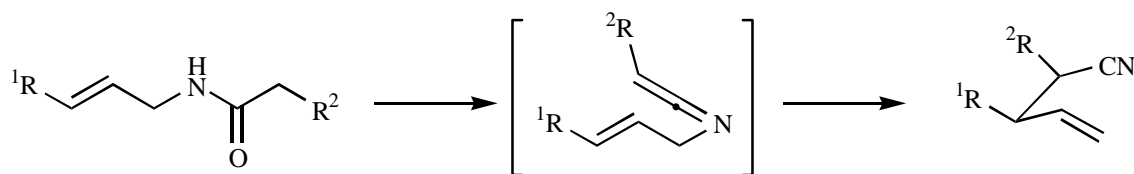
⁹⁰ D. Bellus et al., *J.Org.Chem.*, 48, 860 (1983), D. Bellus et al., *Ang.Chem.*, 103, 1533 (1991).

⁹¹ U. Nubbemeyer, M. Diederich, *Ang.Chem.Int.Ed.*, 34, 1026 (1995); U. Nubbemeyer, *Synthesis*, 1120 (1993); U. Nubbemeyer, *J.Org.Chem.*, 61, 3677 (1996).



Schema 58: Schema der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung von U. Nubbemeyer

Die Claisen-Umlagerung nach der Methode von M. A. Walters⁹² verläuft ohne Ladungstrennung und birgt nicht die Gefahr eines „von Braun-Abbaus“. In dieser Methode werden Allylamine mit diversen Säurederivaten zu den Allylacetamiden umgesetzt, aus denen durch Dehydratisierung das reaktive und sehr kleine Iminoketensystem hergestellt wird, welches spontan umlagert (Schema 59). P. Molina⁹³ kann mit der Iminoketen-Claisen-Umlagerung zwei benachbarte quartäre Kohlenstoffzentren aufbauen, weswegen diese Methode zur Überwindung einer sterischen Hinderung geeignet scheint. Bei der Verwendung von substituierten Allylacetamiden kann keine Aussage über die Iminoketen-Konfiguration gemacht werden. In Systemen mit einer asymmetrischen Sauerstoff-Funktion wird nur eine schlechte 1,2-asymmetrische Induktion erhalten⁴², die Induktionwirkung einer asymmetrischen Stickstoff-Funktion ist bislang nicht untersucht worden.



Schema 59: Schema der Iminoketen-Claisen-Umlagerung

Die Iminoketen-Claisen-Umlagerung und die Ireland-Claisen-Umlagerung sollten zum Aufbau einer quartären Stereotriade geeignet sein, während die Variante von Bellus aufgrund der begrenzten Anwendbarkeit bzw. die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung wegen des „von Braun-Abbaus“ vorerst nicht berücksichtigt wird.

⁹² M. A. Walters et al., *Tetrahedron Lett.*, 32, 179 (1991); M. A. Walters et al., *ibid.*, 34, 1453 (1993); M. A. Walters et al., *J.Org.Chem.*, 61, 55 (1996); M. A. Walters, A. B. Hoem., *ibid.*, 59, 1 (1994).

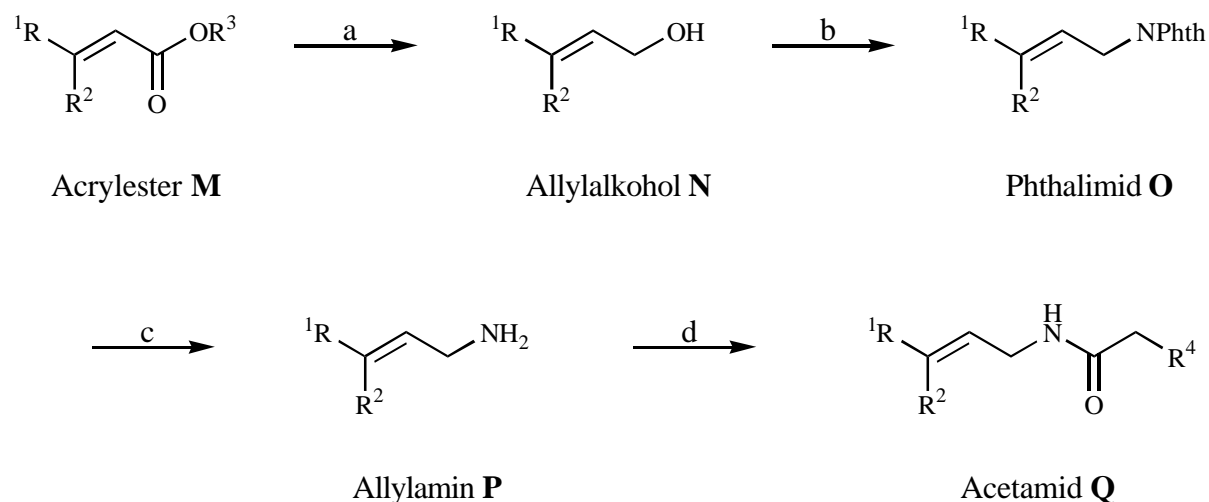
⁹³ P. Molina et al., *Tetrahedron Lett.*, 32, 4041 (1991); P. Molina et al., *Tetrahedron*, 49, 5153 (1993).

2.3.2 Synthese der Umlagerungssysteme

Ausgehend von den trisubstituierten Acrylestern **62**, **75**, **78**, **84** und **85** werden die einzelnen umlagerungsfähigen Systeme in wenigen Stufen hergestellt.

Das erste umlagerungsfähige Allylsystem **90** wird aus dem trisubstituierten Garneracrylester **84** synthetisiert, welches sowohl an der Doppelbindung den in den Amaryllidaceen-Alkaloiden vorkommenden Piperonylaromaten enthält, als auch in der α -Position des Acetamids **90** eine Sauerstoff-Funktion besitzt, aus der die asymmetrische Sauerstoff-Funktion des Pyrrolidins **XXIX** hervorgehen soll. Zusätzlich wird auch das entsprechende unsubstituierte Acetamid **91** synthetisiert, welches aufgrund einer geringeren sterischen Hinderung leichter umlagern sollte und einen Zugang zu den Amaryllidaceen-Alkaloiden ohne asymmetrischer Sauerstoff-Funktion im Pyrrolidinring darstellt.

Der Garneracrylester **84** wird nach einer Vorschrift von G. T. Crisp et al.⁷⁷ mit DIBAH zum Garnerallylalkohol **92** reduziert (60% Ausbeute). Es wird kein Nebenprodukt mit reduzierter Doppelbindung isoliert. Mit anderen Reduktionsmitteln, wie zum Beispiel Red-Al[®], kann keine höhere Ausbeute erzielt werden. Als mögliche Ursache kommen Nebenreaktionen am Stickstoff in Frage⁹⁴, da entsprechende Sauerstoffsysteme mit höheren Ausbeuten synthetisiert werden können. Anschließend wird in einer Mitsunobu-Reaktion⁹⁵ die Amingruppierung in Form eines Phthalimids eingeführt, wodurch das Allylphthalimid **93** in einer Ausbeute von 96% erhalten wird. Nach einer Hydrazinolyse mit 80% Hydrazin-Hydrat erhält man das Garnerallylamin **94**, welches ohne weitere Reinigung mit Benzyloxyessigsäurechlorid bzw. Acetanhydrid umgesetzt wird. Durch eine säulenchromatographische Reinigung erhält man das Garnerbenzyloxyacetamid **90** (91% Ausbeute) bzw. das Garneracetamid **91** (87% Ausbeute, Schema 60 und Tabelle 1), welches in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung eingesetzt wird.



Schema 60: a.) DIBAH, b.) DEAD / PPh₃ / Phthalimid, c.) Hydrazin, d.) NEt₃ / BnOCH₂COCl bzw. Ac₂O

⁹⁴ B. Büttelmann, *Dissertation*, FU-Berlin (1990).

⁹⁵ a.) D. L. Hughes, *Org.React.*, 42, 335 (1992); b.) T. Tsunoda et al., *Tetrahedron Lett.*, 34, 1639 (1993); c.) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).

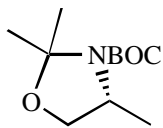

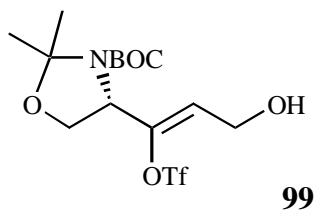
R ¹	R ²	R ³	Acryl- ester M	Allyl- alkohol N	Phthal- imid O	Allyl- amin P	R ⁴	Acet- amid Q
	Pip	Et	84	92	93	94	OBn H	90 91
	≡-TMS	Et	85	95	96	97	OBn	98
	Pip	<i>i</i> Pr	75	100	101	102	OBn H	103 104
	≡-TMS	<i>i</i> Pr	78	105	106	107	H	108

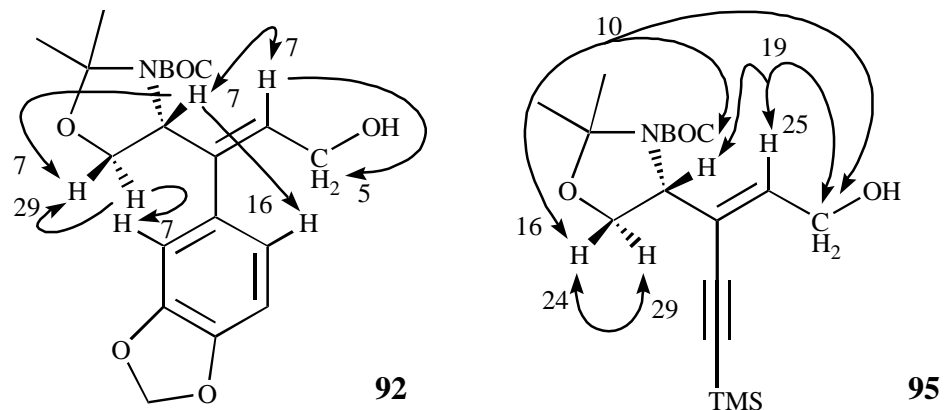
Tabelle 1: Synthese verschiedener Acetamide

Aus dem trisubstituierten Garneralkinylester **85** wird ein weiteres umlagerungsfähiges Allyl-system mit einem linearen Alkynylsubstituenten hergestellt, damit bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums der Einfluß des Substituenten an der Doppelbindung untersucht werden kann. Die Synthese wird analog zu der des Garnerbenzyloxyacetamids **90** durchgeführt, wodurch das Garneralkinylbenzyloxyacetamid **98** erhalten wird (Schema 60 und Tabelle 1).

Hierbei wird in geringen Mengen der Triflatallylalkohol **99** erhalten, der durch Reduktion des nicht umgesetzten Garnertriflats **83** entsteht und als Verunreinigung im Edukt vorlag (Abb. 10). Dadurch wird die Stabilität des Garnertriflatesters **83** aufgezeigt (Seite 55).

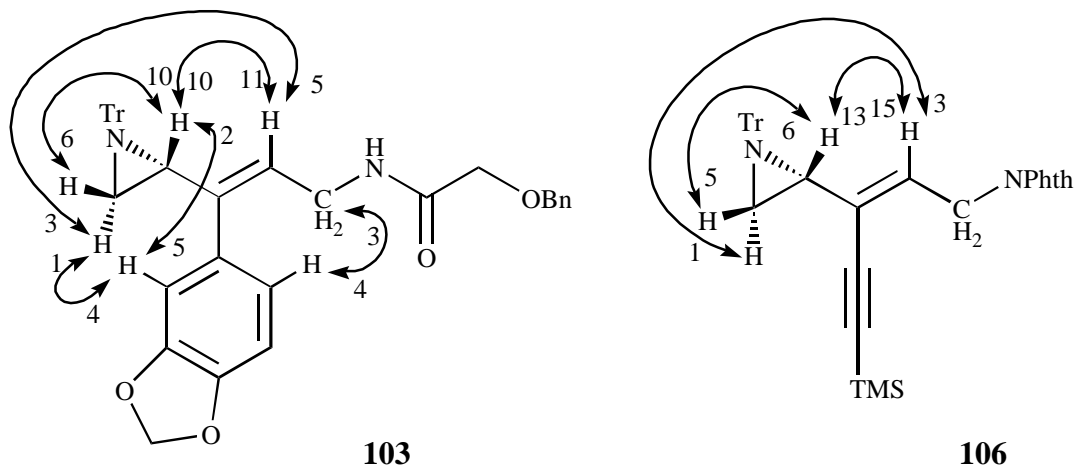
Abb. 10: Triflatallylalkohol **99**

Die Doppelbindungsgeometrie der durch Stille- und Sonogashira-Kupplung erhaltenen Garneracrylester **84** und **85** ließ sich durch NOE-Differenzspektren aufgrund sich überlagernder ¹H-NMR-Signale nicht eindeutig zuordnen. Die Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindungen wird erst an den Garnerallylalkoholen **92** und **95** durch NOE-Differenzspektroskopie aufgeklärt. Die Zuordnung ergibt in diesen Systemen eine einheitlich *E*-konfigurierte Doppelbindung, während es keine Anzeichen für ein Produkt mit *Z*-konfigurierter Doppelbindung gibt (Abb. 11).

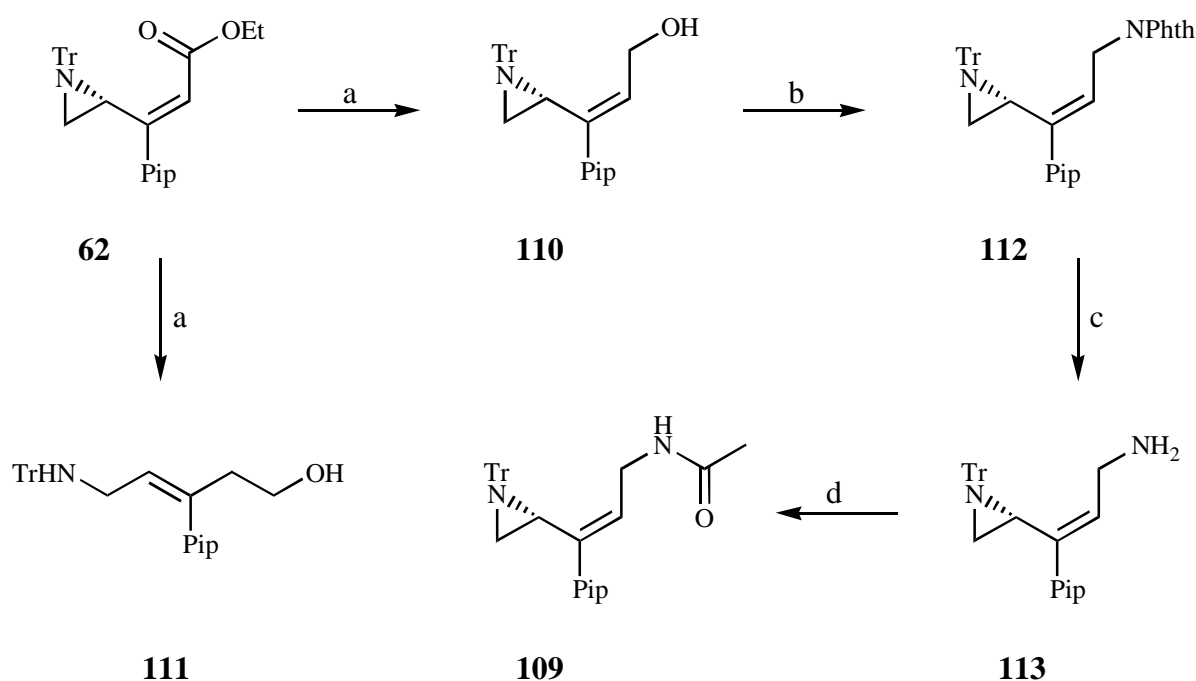
Abb. 11: Ausgewählte NOE-Zuwächse der Garnerallylkohole **92** und **95**

Analog zu den trisubstituierten Garnersystemen werden entsprechende Tritylaziridinsysteme hergestellt. Aus den Aziridinacrylestern **75** und **78** werden die Acetamide **103**, **104** und **108** synthetisiert, wodurch in der Claisen-Umlagerung bei der Bildung des quartären Kohlenstoffzentrums der Einfluß des Stereozentrums untersucht werden kann (Schema 60, Seite 61 und Tabelle 1, Seite 62).

Auch an den Aziridinacrylestern **75** und **78** ließ sich die Konfiguration der Doppelbindung nicht eindeutig klären. Die Doppelbindungsgeometrie des Aziridinbenzyloxyacetamids **103** und des Aziridinalkinylphthalimids **106** wird durch NOE-Differenzspektren bestimmt. Die beobachteten NOE-Zuwächse bestätigen die *E*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindungen und beweisen, daß die Aziridinacrylester **75** und **78** in der Stille-Kupplung mit einheitlich *E*-konfigurierter Doppelbindung gebildet wurden (Abb. 12).

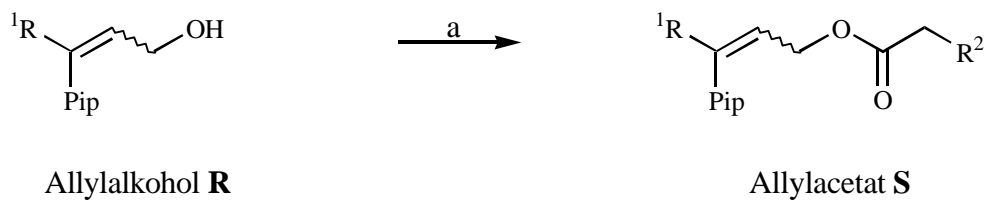
Abb. 12: Ausgewählte NOE-Zuwächse des Acetamids **103** und des Phthalimids **106**

Analog zu diesen umlagerungsfähigen *E*-konfigurierten Acetamiden wird auch das *Z*-konfigurierte Aziridinacetamid **109** aus dem *Z*-Aziridinester **62** hergestellt, da in der Horner-Emmons-Sequenz beide Konfigurationsisomere erhalten wurden. Hierdurch kann in der nachfolgenden Claisen-Umlagerung auch der Einfluß der Doppelbindungskonfiguration untersucht werden, die bei gleicher Übergangskonformation zu unterschiedlichen diastereomeren Produkten führt. In der DIBAH-Reduktion zum Allylalkohol **110** ist die Ausbeute mit 69% wie bei der DIBAH-Reduktion des *E*-Aziridineresters **75** recht hoch, welches auf die bessere Abschirmung des Stickstoffs durch die große Tritylschutzgruppe anstelle der BOC-Schutzgruppe zurückgeführt werden kann. In geringen Mengen wird auch das doppelt reduzierte Tritylamino-2-pentenol **111** isoliert, das durch Öffnung des Aziridinringes entstanden ist. Die Mitsunobu-Reaktion liefert nahezu quantitativ das *Z*-Phthalimid **112**. Durch Hydrazinolyse zum *Z*-Allylamin **113** und nachfolgender Umsetzung mit Acetanhydrid wird das *Z*-Allylacetamid **109** in einer Ausbeute von 83% erhalten (Schema 61).



Schema 61: a.) DIBAH, b.) DEAD / PPh₃ / Phthalimid, c.) Hydrazin, d.) NEt₃ / Ac₂O

Neben der Variante der Iminoketen-Claisen-Umlagerung soll vergleichend auch die Methode von R. Ireland an einem Allylvinylothersystem bei -78°C durchgeführt werden, da in der Umlagerung in Abhängigkeit von einer tieferen Versuchstemperatur auch eine bessere Diastereoselektivität zu erwarten ist. Dazu werden die Allylalkohole **92**, **100** und **110** mit Benzyloxyessigsäurechlorid bzw. Acetanhydrid umgesetzt, so daß die Allylacetate **114**, **115**, **116** und **117** in Ausbeuten von 82-93% erhalten werden (Schema 62, Tabelle 2).



Schema 62: a.) NEt_3 / $\text{BnOCH}_2\text{COCl}$ bzw. NEt_3 / Ac_2O

R^1	Doppelbindungs- konfiguration	Allylkohol R	R^2	Allylacetat S
	<i>E</i>	92	OBn	114
			H	115
	<i>E</i>	100	OBn	116
	<i>Z</i>	110	OBn	117

Tabelle 2: Synthese verschiedener Allylacetate

Die *E*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung des Garnerallylkohols **92** wird durch NOE-Differenzspektren am Garnerbenzyloxyessigsäureester **114** bestätigt (Abb. 13).

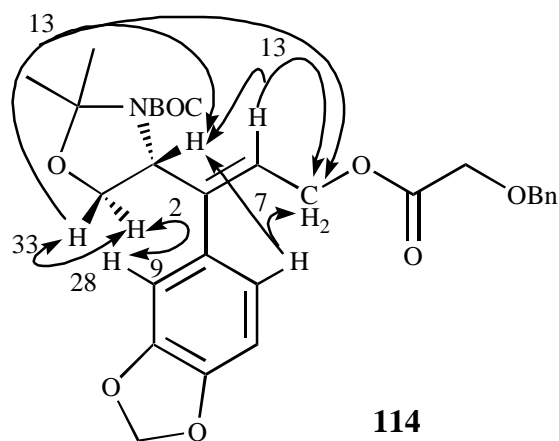
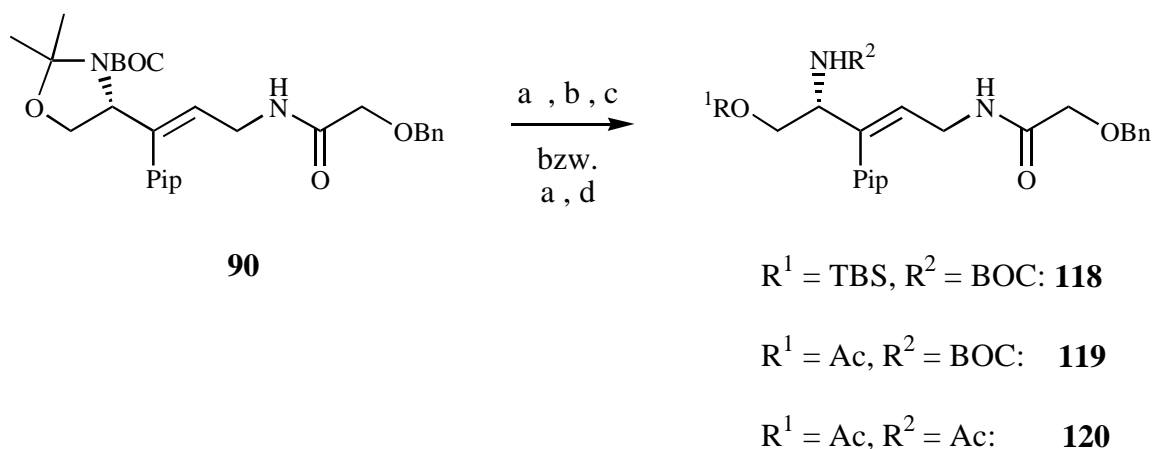


Abb. 13: Ausgewählte NOE-Zuwächse des Garnerbenzyloxyessigsäureesters **114**

Neben den trisubstituierten Garner-Systemen und Tritylaziridinsystemen wird bei der Bildung des quartären Stereozentrums auch der räumliche Einfluß eines offenkettigen Systems mit den in den Amaryllidaceen-Alkaloiden vorkommenden Piperonylaromaten untersucht. Daher wird das *E*-Garnerbenzyloxyacetamid **90**, welches eine eindeutig konfigurierte, trisubstituierte Doppelbindung und eine Sauerstoff-Funktion in der α -Position des Acetamids **90** besitzt, in ein offenkettiges, umlagerungsfähiges System umgewandelt.

Ein Problem besteht in der Differenzierung der beiden säurelabilen Schutzgruppen, wovon idealerweise nur die Acetonidschutzgruppe abgespalten werden soll. Nach einer Vorschrift von B. Kretschmann⁹⁶ ist ein selektives Abspalten einer Acetonidschutzgruppe unter Beibehaltung einer BOC-Schutzgruppe mit 70%iger Essigsäure möglich. Das Garnerbenzyloxyacetamid **90** wird drei Tage mit 70%iger Essigsäure bei 80°C umgesetzt. Anschließend wird lediglich das Solvens entfernt, ehe die freigesetzte Hydroxylfunktion mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt wird. Um sicher zu gehen, daß der Stickstoff weiterhin geschützt vorliegt, wird vor der wässrigen Aufarbeitung mit einem Äquivalent Di-*t*-butyldicarbonat versetzt. Das offenkettige Silyloxyallylamid **118** wird in einer Ausbeute von 14% erhalten. Zusätzlich wird in einer Ausbeute von 15% das Acetoxyallylamid **119** erhalten, welches durch Veresterung der freigesetzten Alkoholfunktion mit der Essigsäure entstanden ist. Da beide offenkettige Produkte in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung eingesetzt werden können, wird vorerst auf eine Optimierung dieser Schutzgruppenoperationen verzichtet.

Alternativ wird das Garnerbenzyloxyacetamid **90** mit 70%iger Essigsäure bei 80°C entschützt und anschließend mit Acetanhydrid umgesetzt. Hierbei bildet sich nicht das Acetoxyamid **119**, sondern das doppelt acylierte Diacetylamid **120** in einer Ausbeute von 64%. Ursache hierfür ist die Umsetzung mit der Essigsäure, in der beide Schutzgruppen des Garnerbenzyloxyacetamids **90** entfernt werden. Das offenkettige Diacetylamid **120** kann auch in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung eingesetzt werden, besitzt aber zwei Allylacetamidgruppierungen, die unabhängig voneinander umlagern und zu unterschiedlichen Produkten führen können (Schema 63).



Schema 63: a.) 70%ige Essigsäure, b.) TBSCl / Imidazol, c.) BOC₂O, d.) Ac₂O / NEt₃

⁹⁶ B. Kretschmann, *Dissertation*, FU-Berlin, (1994).

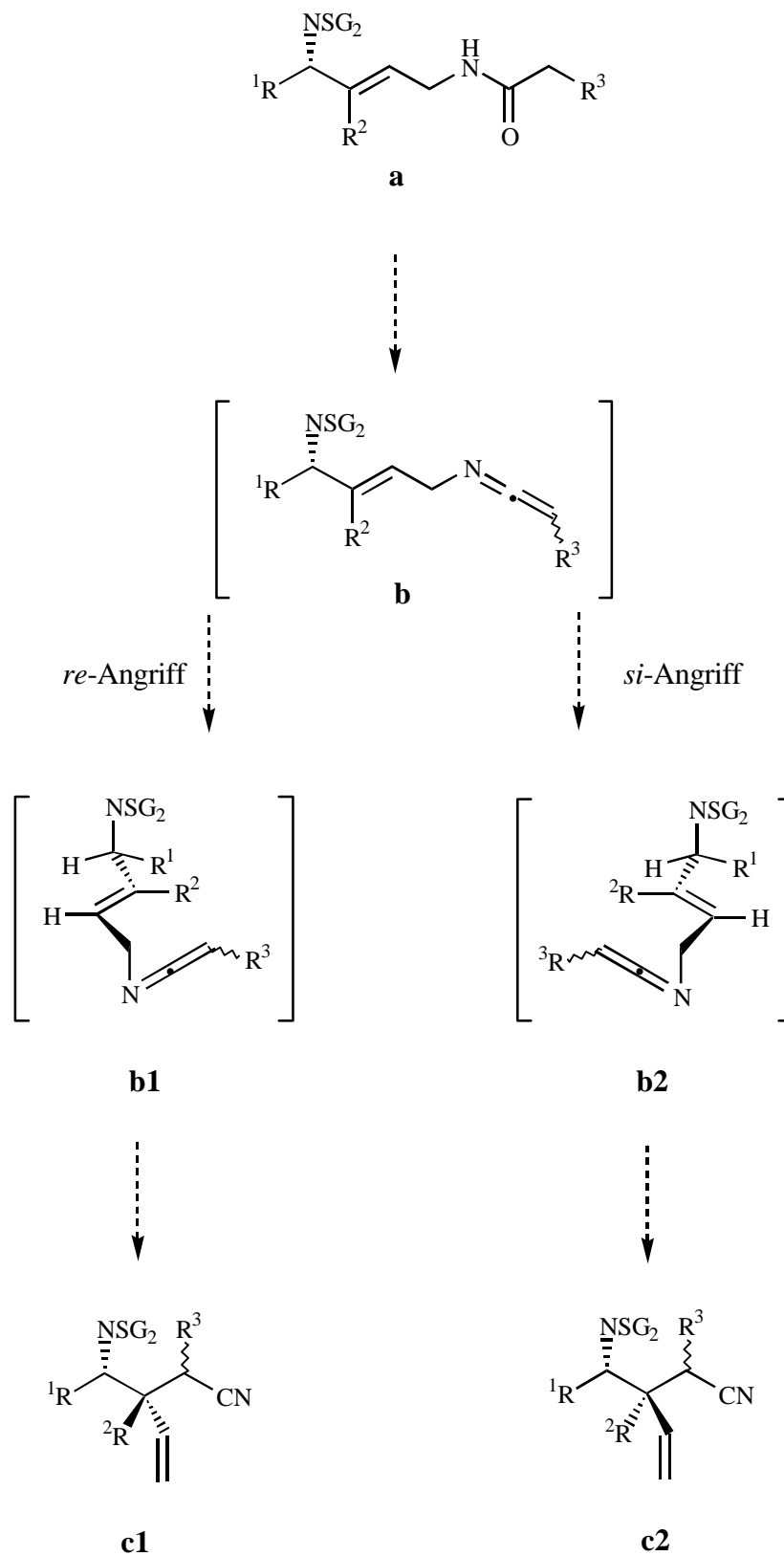
2.3.3 Iminoketen-Claisen-Umlagerungen

Die Umlagerung von N-Allylamiden **a** in γ,δ -ungesättigte Nitrile (**c1** und **c2**) ist das erste Mal von Brannock und Burpitt⁹⁷ 1965 beschrieben worden. Die Autoren vermuteten eine Iminoketen-Zwischenstufe **b**, die in einer sigmatropen Claisen-Umlagerung spontan reagiert (Schema 64). Walters et al.⁹² führten 1991 eine neue Methode zur Generierung des Iminoketens **b** ein, indem sie anstelle des Phosphorpentachlorids ein System aus Triphenylphosphin und Tetrachlormethan zur Dehydratisierung des Allylamids **a** benutzten. Um die Bildung größerer Mengen an Triphenylphosphinoxid zu vermeiden, entwickelten Walters et al. weitere Methoden zur Herstellung des Iminoketens **b**, in denen bei der Dehydratisierung des Acetamids **a** wasserlösliche Nebenprodukte entstehen, die leichter abgetrennt werden können (Schema 65-67, Seite 69). Im Vergleich zu den anderen neutralen Methoden der Claisen-Umlagerungen zeichnet sich die Iminoketen-Claisen-Umlagerung durch eine hohe Flexibilität im Ausgangsmaterial und durch die sehr milden Reaktionsbedingungen aus. So kann sie bei tiefen Temperaturen in nahezu neutralem Medium durchgeführt werden, wodurch sie sich für die Synthese von empfindlichen Naturstoffen mit stereogenen Kohlenstoffzentren empfiehlt.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe des vorhandenen Chiralitätszentrums eine neue C-C-Bindung stereoselektiv gebildet werden. Aufgrund des streng geordneten Übergangszustandes der Claisen-Umlagerungen soll das neue Stereozentrum durch eine 1,2-Induktion selektiv erzeugt werden. Bedingung hierfür ist eine *re* / *si*-Seitendifferenzierung, weswegen sich die Substituenten am steuernden Stereozentrum räumlich deutlich unterscheiden müssen. Bei geringen Unterschieden im Substitutionsmusters am Stereozentrum werden beide diastereomorphen Übergangszustände (**b1** und **b2**) durchlaufen und damit auch beide Diastereomere gebildet^{42,91}

In unseren umlagerungsfähigen Systemen sollte die doppelt substituierte Stickstoff-Funktionalität eindeutig der größte und der Wasserstoff der kleinste Substituent am steuernden Chiralitätszentrum sein, womit ein Angriff von der *re*-Seite (**b1-c1**) begünstigt sein und dadurch überwiegend ein Diastereomer gebildet werden sollte. In den Umlagerungen, in denen ein in α -Position substituiertes Acetamid **a** eingesetzt wird (R^3), sollte auch das zweite neu entstehende, asymmetrische Zentrum stereoselektiv entstehen. Bedingung hierfür ist eine einheitliche Benzoyloxyiminoketen-Konfiguration (**b**), über die es bisher keine Untersuchungen gibt, so daß über die Konfiguration des neu entstehenden Chiralitätszentrums keine Vorhersage gemacht werden kann. Dieses Stereozentrum kann aufgrund der benachbarten Nitrilgruppierung invertiert werden, so daß die gewünschte Konfiguration in jedem Fall erhalten wird (Schema 64).

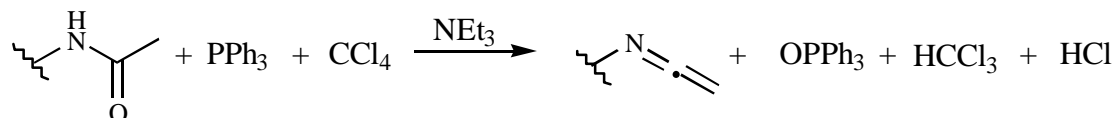
⁹⁷ K. C. Brannock, R. D. Burpitt, *J.Org.Chem.*,30, 2564 (1965).



Schema 64: *re* / *si*-Seitendifferenzierung in der Iminoketen-Claisen-Umlagerung

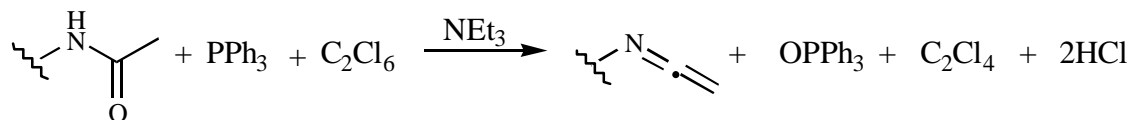
Die N-Allylacetamide **90**, **91**, **98**, **103**, **104**, **108**, **109**, **119** und **120** werden unter den Bedingungen der Iminoketen-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Als Lösungsmitteln werden sowohl Acetonitril als auch Methylenchlorid benutzt. Die meisten Umlagerungen werden bei Raumtemperatur durchgeführt, bei nicht erfolgtem Umsatz wird in einigen Fällen unter Rückfluß gekocht. Aufgrund diverser synthetisierter N-Allylacetamide, in denen alle Substituenten an der trisubstituierten Doppelbindung variiert wurden, können Rückschlüsse auf Einfluß des Stereozentrums, des Substituenten an der Doppelbindung und des Acetamids in der Iminoketen-Claisen-Umlagerung gewonnen werden. Es werden drei verschiedene Methoden zur Generierung des Iminoketens benutzt:

-In der ursprünglichen Methode von Walters mit Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin wird das Triphenylphosphin mit Tetrachlorkohlenstoff aktiviert und anschließend ein Imidoylphosphorderivat gebildet. Durch Deprotonierung mit Triethylamin in α -Position wird das Iminoketen-System unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid gebildet (Schema 65).



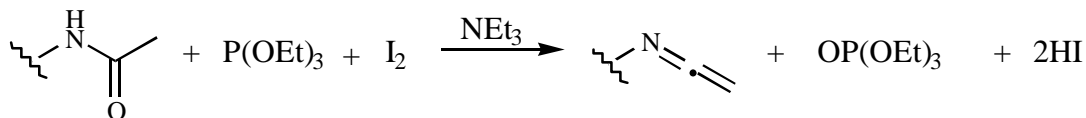
Schema 65: Iminoketenbildung mit CCl_4

-In einer zweiten Methode wird das Tetrachlorkohlenstoff durch Hexachlorethan ersetzt, ansonsten findet die Iminoketen-Bildung analog wie oben beschrieben statt. Während bei der Aktivierung des Triphenylphosphins mit Tetrachlorkohlenstoff zum Teil Polymerisierung festgestellt wird und somit Reagenz für die Iminoketen-Bildung verloren geht, ist diese Polymerisierung bei der Aktivierung mit Hexachlorethan noch nicht festgestellt worden (Schema 66).



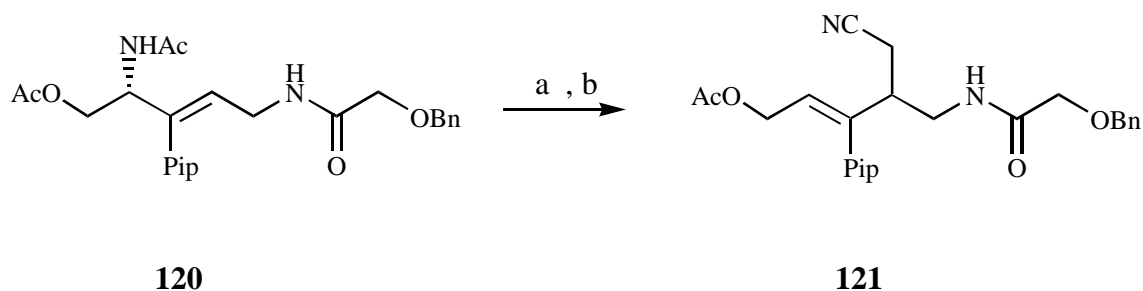
Schema 66: Iminoketenbildung mit C_2Cl_6

-In der dritten Methode wird die Bildung von Triphenylphosphinoxid vermieden. In dieser von Walters entwickelten Methode wird Triethylphosphit mit Iod in Methylenchlorid aktiviert. Nach Bildung eines Imidoylphosphorsäurederivats wird mit Triethylamin in α -Position deprotoniert und das Iminoketen-System unter Abspaltung von Phosphorsäureester gebildet, welcher wasserlöslich und damit besser abtrennbar ist (Schema 67).

Schema 67: Iminoketenbildung mit I₂

In den durchgeführten Iminoketen-Claisen-Umlagerungen wird außer beim N-Acetylallylacetamid **120** kein Umlagerungsprodukt aufgefunden, obwohl die Allylacetamidstruktur variiert wurde und verschiedene Lösungsmittel, Basen und Methoden zur Generierung des Iminoketens angewandt wurden. In den meisten Fällen wird das Edukt zurückerhalten, ansonsten findet Zersetzung des Ausgangsmaterials statt, welches oft in der Methode mit Iod und Triethylphosphit zu beobachten ist. Eine Übersicht über die durchgeführten Iminoketen-Claisen-Umlagerungen soll Tabelle 3 geben.

Von den diversen eingesetzten N-Allylacetamiden lagert nur das N-Acetylallylacetamid **120** um. Das liegt an der Acetylschutzgruppe des Allylamins, die ein zweites umlagerungsfähiges N-Allylacetamid-System in dieser Verbindung bildet, und aus dem in einer Claisen-Umlagerung kein sterisch gehindert quartäres Stereozentrum entsteht. Bemerkenswert ist, daß die Umlagerung nur mit der dritten Methode stattfindet, in der das Iminoketensystem mit Triethylphosphit und Iod in Methylenchlorid aktiviert wird. Möglicherweise spielt hier auch die Basizität der eingesetzten Base bzw. das Lösungsmittel eine Rolle, welches aber nur mittels weiterer systematischer Untersuchungen festgestellt werden kann. Anstelle der Claisen-Umlagerung mit 1,2-Induktion, bei der in Nachbarschaft zum vorhandenen Chiralitätszentrum ein weiteres erzeugt worden wäre, lagert das N-Acetylallylacetamid **120** vermutlich mit den für Claisen-Umlagerungen üblichen Chiralitätstransfer entlang des Allylsystems auf Kosten der mitgebrachten Chiralität in das Hexensäurenitril **121** um (76% Ausbeute; Schema 68). Dieses Nitril **121** ist für den weiteren Syntheseweg der Amaryllidaceen-Alkaloide unbrauchbar. Auf eine Feststellung der Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums wird verzichtet. Weiterhin konnte kein Hinweis auf ein regioisomeres Umlagerungsprodukt mit einem quartären Kohlenstoffzentrum gefunden werden, dem die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung und des benachbarten Stereozentrums entgegen wirkt.

Schema 68: a.) P(OEt)₃ / I₂ , b.) Hünig-Base

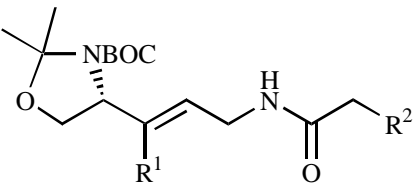
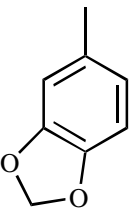
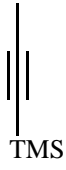
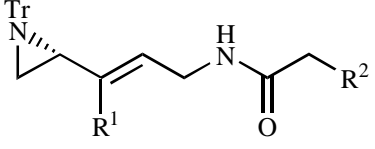
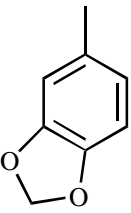
Edukt	R ¹	R ²	Nr	Bedingungen
		OBn	90	-PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN RT / 2 d / keine Umsetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / NEt ₃ / CH ₂ Cl ₂ RT / 3 d / keine Umsetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / NEt ₃ / CH ₂ Cl ₂ 40°C / 1 d / keine Umsetzung
		H	91	-PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN RT / 4 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN 82°C / 2 d / keine Umsetzung
		OBn	98	-PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN RT / 2 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / C ₂ Cl ₆ / NEt ₃ / MeCN RT / 2 d / keine Umsetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / NEt ₃ / CH ₂ Cl ₂ RT / 3 d / keine Umsetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / 2 h C ₂ H ₄ Cl ₂ / 82°C / keine Umsetzung
		OBn	103	-PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN RT / 3 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / CH ₂ Cl ₂ RT / 3 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / C ₂ Cl ₆ / NEt ₃ / MeCN RT / 3 d / keine Umsetzung
H		104	-P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / RT CH ₂ Cl ₂ / 3 d / Zersetzung	

Tabelle 3/1: Durchgeführte Imino keten-Claisen-Umlagerungen

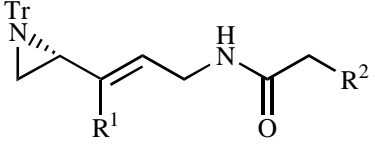

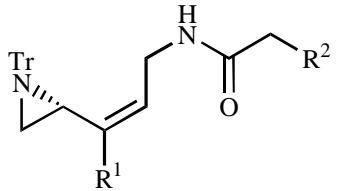
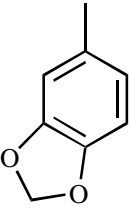
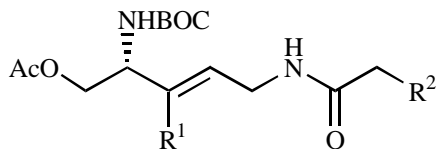
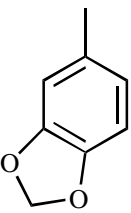
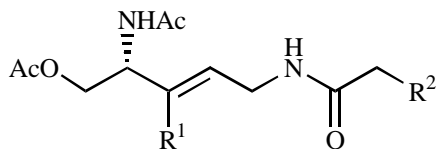
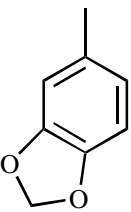
Edukt	R ¹	R ²	Nr	Bedingungen
		H	108	-P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / RT CH ₂ Cl ₂ / 3 d / keine Umsetzung
		H	109	-PPh ₃ / CCl ₄ / Hünig-B. MeCN / RT / 3 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / C ₂ Cl ₆ / Hünig-B. / 2 d RT / MeCN / Zersetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / RT CH ₂ Cl ₂ / 1 d / Zersetzung
		OBn	119	-P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / RT CH ₂ Cl ₂ / 3 d / Zersetzung
		OBn	120	-PPh ₃ / CCl ₄ / NEt ₃ / MeCN RT / 2 d / keine Umsetzung -PPh ₃ / C ₂ Cl ₆ / NEt ₃ / MeCN RT / 4 d / Zersetzung -P(OEt) ₃ / I ₂ / Hünig-B. / RT CH ₂ Cl ₂ / 1 d / Umsetzung zu Nitril 121

Tabelle 3/2: Durchgeführte Iminoketen-Claisen-Umlagerungen

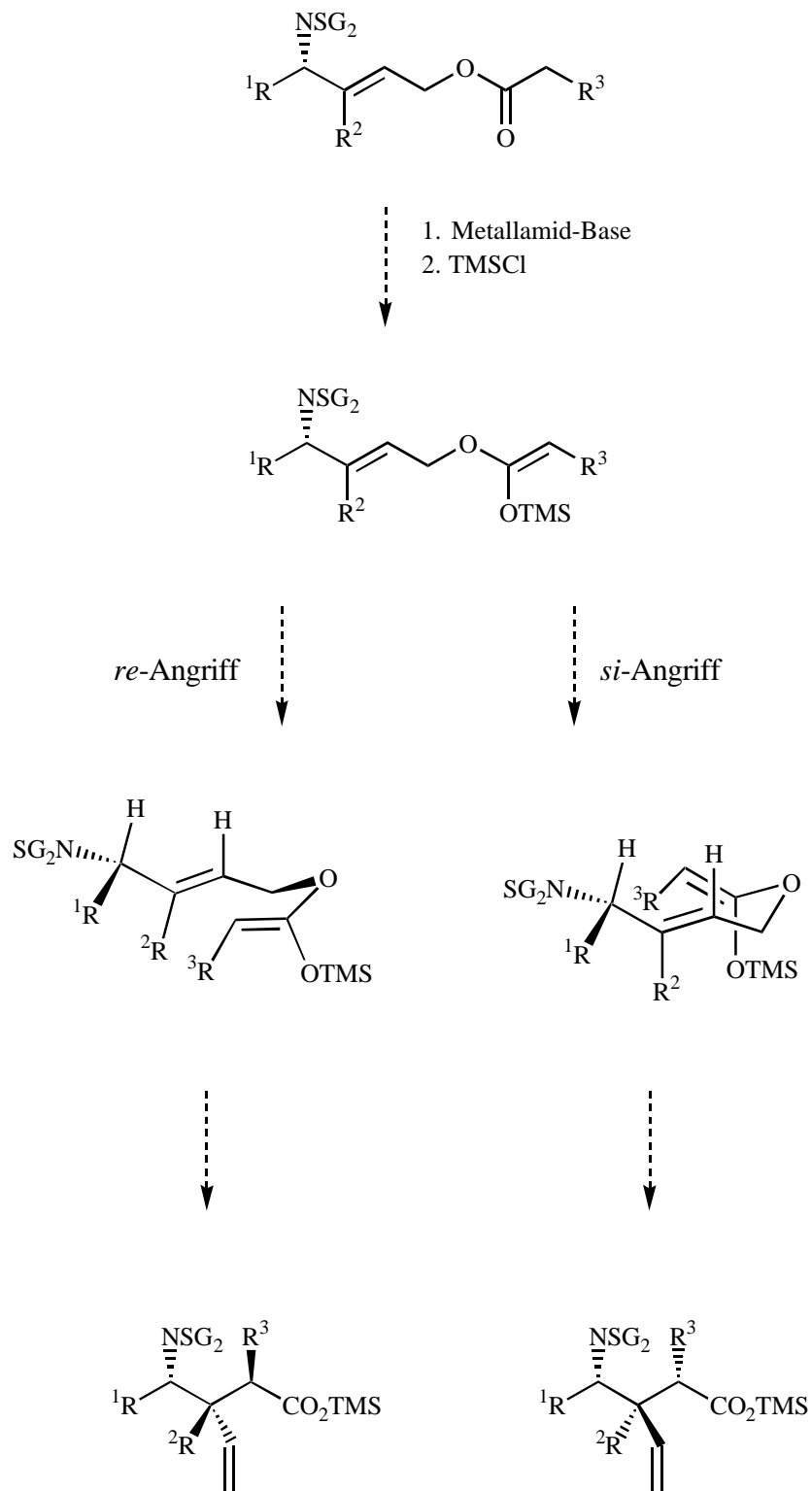
2.3.4 Ireland-Claisen-Umlagerungen

Die Methode der Claisen-Umlagerung von R. Ireland ist eine der am flexibelsten anwendbaren Varianten. Sie erlaubt die stereoselektive Synthese von γ,δ -ungesättigten Säuren. Sie wird bei tiefen Temperaturen ($-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) in nahezu neutralem Medium durchgeführt, wodurch sich auch diese Methode für die Synthese von empfindlichen Naturstoffen mit stereogenen Kohlenstoffzentren empfiehlt.

Der synthetische Nutzen der Ireland-Claisen-Umlagerung liegt in der Möglichkeit der stereoselektiven Erzeugung der Lithiumenolate, welches in den Arbeiten von S. D. Burke und J. Kallmerten⁸⁹ näher untersucht wurde. In reinem THF wird mit Lithium-organischen Basen bevorzugt das *Z*-Enolat gebildet, da ein cyclischer Übergangszustand durchlaufen wird. Durch Zusatz von HMPT wird dieser cyclische Übergangszustand zerstört und das entgegengesetzt konfigurierte *E*-Enolat gebildet. Das Lithiumenolat wird nach seiner Erzeugung unter Konfigurationserhalt mit Trimethylsilylchlorid zum Silylketenacetal abgefangen, welches anschließend in einer Claisen-Umlagerung sigmatrop zum γ,δ -ungesättigten Silylester reagiert.

Da die Ireland-Claisen-Umlagerung der Silylenolether über einen eindeutigen Übergangszustand verläuft, legt die Konfiguration der Silylketenacetale die relative Konfiguration der neu zu bildenden Stereozentren fest, während der Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums durch das benachbarte Stereozentrum *via* 1,2-Induktion gesteuert wird.

Analog zu den Iminoketen-Claisen-Umlagerungen soll die neue C-C-Bindung stereoselektiv gebildet werden. Aufgrund des streng geordneten Übergangszustandes der Claisen-Umlagerungen soll durch eine 1,2-Induktion des steuernden Stereozentrums eine *re* / *si*-Seitendifferenzierung erfolgen. In unseren umlagerungsfähigen Systemen sollte ein Angriff von der *re*-Seite begünstigt sein. Durch die einheitliche Konfiguration des Silylketenacetals sollte auch die asymmetrische Sauerstoff-Funktion selektiv entstehen (Schema 69).



Schema 69: *re* / *si*-Seitendifferenzierung in der Ireland-Claisen-Umlagerung

Auch mit dieser Methode der Claisen-Umlagerung kann die asymmetrische Sauerstoff-Funktion aufgrund der benachbarten Carbonsäurefunktion invertiert werden, so daß die gewünschte Konfiguration in jedem Fall erhalten wird.

Die Allylacetate **114**, **115**, **116** und **117** werden unter den Bedingungen der Ireland-Claisen-Umlagerung eingesetzt. Als Lösungsmittel wird THF benutzt. Die Umlagerungen werden bei -78°C gestartet und anschließend auf Raumtemperatur kommend gerührt. Dabei wird sowohl der Einfluß des Stereozentrums als auch der Einfluß der Doppelbindungskonfiguration im Allylsystem untersucht, während in allen Fällen das *Z*-konfigurierte Silylketenacetal gebildet und eingesetzt wird. Trotz Variation der Allylacetatstruktur wird auch mit der Methode der Ireland-Claisen-Umlagerung kein Umlagerungsprodukt aufgefunden. In allen Fällen findet die Zersetzung des Ausgangsmaterials statt. Eine Übersicht über die durchgeführten Ireland-Claisen-Umlagerungen soll Tabelle 4 geben:

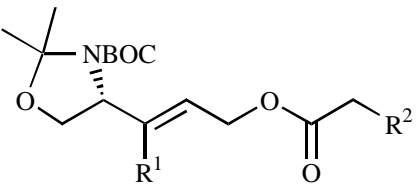
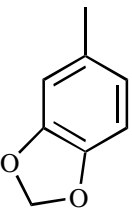


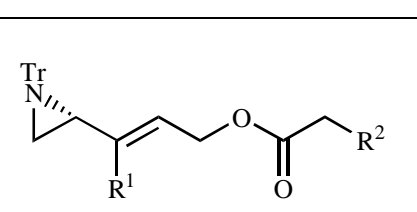
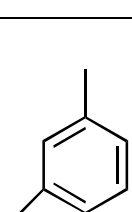
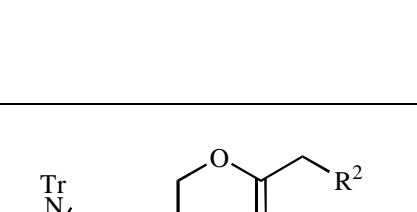
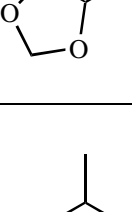
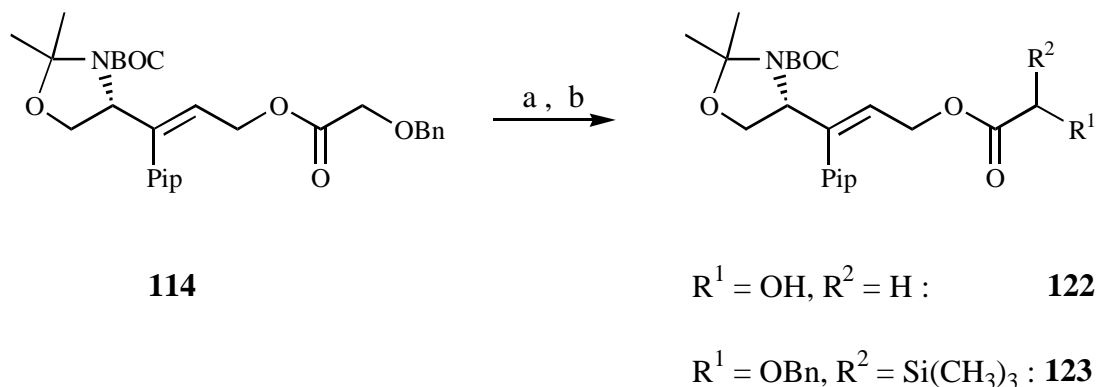
Edukt	R ¹	R ²	Nr	Bedingungen
		OBn	114	- a.) LiHMDS / THF / 1 h -105°C ; b.) TMSCl / 2 h -100°C , anschl. 2 d RT Umsetzung zu 122 und 123
		H	115	- a.) LiHMDS / THF / 1 h -105°C ; b.) TMSCl / 2 h -100°C , anschl. 2 d RT Zersetzung
		OBn	116	- a.) LDA / THF / 1 h -100°C ; b.) TMSCl / 2 h -100°C , anschl. 2 d RT Zersetzung
		OBn	117	- a.) LDA / THF / 1 h -100°C ; b.) TMSCl / 2 h -100°C , anschl. 2 d RT Zersetzung

Tabelle 4: Durchgeführte Ireland-Claisen-Umlagerungen

Von den diversen eingesetzten Allylacetaten können nur aus dem Garnerallylacetat **114** zwei Nebenprodukte isoliert und identifiziert werden. Hierbei findet Zersetzung zum debenzylierten Glykolallylacetat **122** statt (25% Ausbeute). Zudem wird das C-silylierte Garnerallylacetat **123** gebildet (30% Ausbeute; Schema 70). Theoretisch sollte diese temperaturabhängige Nebenreaktion der Ireland-Claisen-Umlagerung durch die tiefen Temperaturen der Silylketenacetal-Bildung unterdrückt werden, bei der das ambidente Enolat nur mit der harten Lewisäure Trimethylsilylchlorid am harten Enolatsauerstoff reagieren sollte.

Auch in diesen Allylacetatsystemen scheint die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung und der benachbarten asymmetrischen Stickstoff-Funktion einer Claisen-Umlagerung entgegenzuwirken.



Schema 70: a.) LiHMDS / THF / -105°C , b.) TMSCl / -100°C \rightarrow RT

2.3.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde gezeigt, daß aus den verschiedenen trisubstituierten Acrylestern die entsprechenden Allylacetate und Allylacetamide für die Ireland-Claisen-Umlagerungen und Iminoketen-Claisen-Umlagerungen in wenigen Stufen und in hohen Ausbeuten synthetisiert wurden. Dabei bereitete weder die Synthese der Garnersysteme noch die Synthese der gespannten Aziridinsysteme präparativ Schwierigkeiten. So fanden bei diesen Standardoperationen mit einer Ausnahme keine unerwünschten Reaktionen am Aziridinring statt. Lediglich die 1,2-Reduktion der α,β -ungesättigten Ester verlief mit nicht ganz befriedigender Ausbeute. Da in diesen Stufen kein überreduziertes Produkt isoliert werden konnte, ist wahrscheinlich die Stickstoff-Schutzgruppe für die geringeren Ausbeuten verantwortlich, bzw. in den Systemen mit einem Alkynylsubstituenten an der trisubstituierten Doppelbindung auch diese konjugierte Enin-Einheit.

Die durchgeführten Claisen-Umlagerungen führen zu keinem Produkt mit einem quartären Kohlenstoffzentrum, obwohl diverse Substituenten in den umlagerungsfähigen Systemen variiert und auch die Reaktionsbedingungen der Claisen-Umlagerung modifiziert wurden. In den

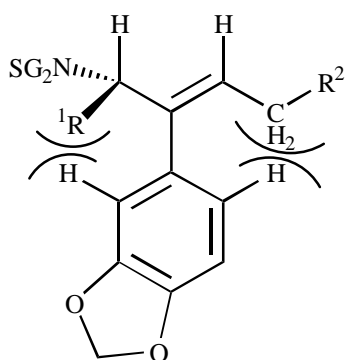
meisten Ansätzen wurde das Edukt zurückerhalten oder es fand Zersetzung des Ausgangsmaterials statt. Im folgenden sollen mögliche Ursachen, die die Claisen-Umlagerung erschwerten, diskutiert werden:

-Das aus dem „chiral pool“ stammende Stereozentrum mit der Stickstoff-Funktion ist zu sperrig. Durch die doppelte Schutzgruppensubstitution an der aus *L*-Serin abgeleiteten Amingruppierung entspricht dieses einer Isopropylverzweigung, die möglicherweise einen sechsgliedrigen Übergangszustand in der 3,3-sigmatropen Claisen-Umlagerung verhindert, so daß es zu keiner ausreichenden Orbitalüberlappung der beteiligten π -Bindungen kommt. Ein Wechsel auf ein Sauerstoffsystem bietet hier keine Alternative, da man mit solchen Systemen aufgrund der sehr viel kleineren Sauerstoff-Funktion in der Regel nur ohne Diastereoselektion umlagern kann und Diastereomeregemische erhalten werden^{91,42}. Da auch der Austausch der verschiedenen Reste, zum Beispiel Piperonyl gegen Trimethylsilylethynyl, beim Aufbau des umlagerungsfähigen, trisubstituierten Doppelbindungssystems nicht zur erfolgreichen Durchführung einer Claisen-Umlagerung führte, wirkte hauptsächlich die trisubstituierte Doppelbindung mit der benachbarten sperrigen Stickstoff-Funktion einer erfolgreichen Iminoketen- bzw. Ireland-Claisen-Umlagerung entgegen. Vergleichende Untersuchungen, in Nachbarschaft zu einer asymmetrischen Stickstoff-Funktion ein quartäres Kohlenstoffzentrum aufzubauen, wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben. In der Literatur wurde mit dieser Methode sowohl der Aufbau von Aromaten-substituierten tertiären Stereozentren⁵⁵ als auch die Umlagerung in Nachbarschaft zu einer asymmetrischen Stickstoff-Funktion⁸⁹ beschrieben. Anscheinend ist die Kombination beider Faktoren entscheidend, wodurch die sterische Hinderung für eine Umlagerung zu groß wird.

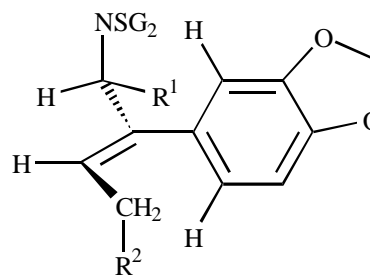
-Die oben geschilderte sterische Hinderung läßt sich bei Raumtemperatur nicht mit den neutralen Varianten der Iminoketen- bzw. der Ireland-Claisen-Umlagerung überwinden. In Abhängigkeit vom Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung, aus der das quartäre Kohlenstoffzentrum hervorgehen soll, sind bei der Durchführung der Claisen-Umlagerung höhere Temperaturen erforderlich, die mit 40°C bzw. 82°C beim Garnerpiperonylssystem noch nicht erreicht worden sind. Alternativ kann hier auch die reaktivere Methode der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung zum Erfolg führen, in denen die Triebkraft ein Ladungsausgleich der ionischen Allylvinylammoniumsysteme ist, wobei die Gefahr eines „von Braun-Abbaus“ durch Chlorid an trisubstituierten Allylaminen durch das besser stabilisierte tertiäre Kation noch größer ist.

-Eine weiterer möglicher Hinderungsgrund ist die trisubstituierte Doppelbindungsposition, die die sigmatrope C-C-Verknüpfung zum quartären Kohlenstoffzentrum sterisch behindert. Daher wurde alternativ zum großen Piperonylrest auch der wesentlich kleinere Trimethylsilylethynylrest an der Doppelbindung untersucht, welches auch zu keinem positiven Ergebnis führte. In der Literatur kann die Iminoketen-Claisen-Umlagerung mit einem Methylrest an der Doppelbindung ohne Probleme durchgeführt und ein quartäres Kohlenstoffzentrum erhalten werden^{42,93}. Im Falle der Piperonylsubstituierten Allylssysteme besteht die Möglichkeit, daß die *o*-Wasserstoffe des Aromaten einer Wechselwirkung mit den weiteren Substituenten an der Doppelbindung ausweichen und der Aromat dadurch nicht in Konjugation zur Doppelbindung, sondern orthogonal dazu steht (Abb.

14). Durch diese Abschirmung der Doppelbindung hätte dieses eine Erschwerung der C-C-Knüpfung zum quartären Kohlenstoffzentrum zur Folge.



Aromat in Konjugation
zur Doppelbindung



Aromat orthogonal
zur Doppelbindung

Abb. 14: Konformationen des Aromaten

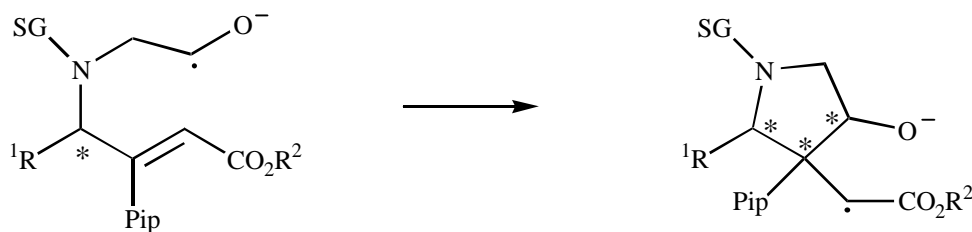
-Im Falle der in α -Position Benzyloxy-substituierten N-Allylacetamide und Allylacetate wird die Claisen-Umlagerung durch den weiteren Substituenten, der zu der neuen asymmetrischen Sauerstoff-Funktion führt, zusätzlich erschwert. Dieses konnte auch Walters⁹² feststellen, der ein monosubstituiertes N-Allylbenzyloxyacetamid in einer Iminoketen-Claisen-Umlagerung (Aktivierung mit Triethylphosphit und Iod in Methylenchlorid und anschließender Zugabe von Triethylamin) nur in einer Ausbeute von 40% umsetzen konnte. Daher wurden auch die unsubstituierten N-Allylacetamide und Allylacetate in den Claisen-Umlagerungen eingesetzt, die aber ebenfalls nicht reagierten.

2.4 Aufbau der stereogenen Zentren mittels Samariumdiodid-Kupplung

Die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung mit der benachbarten asymmetrischen Stickstoff-Funktion sollte durch reaktivere Übergangsstufen, als sie in den neutralen Claisen-Umlagerungen auftreten, überwunden werden können. Für den Aufbau der quartären Stereotriade im Pyrrolidinring der Amaryllidaceen-Alkaloide bietet sich hier eine radikalische Samariumdiodid-Kupplung⁹⁸ an.

Ausgehend von der asymmetrischen Stickstoff-Funktion, die in einer „ex chiral pool“-Synthese aus einer Aminosäure abgeleitet wurde, können die beiden weiteren stereogenen Zentren (quartäres Kohlenstoffzentrum und asymmetrische Sauerstoff-Funktion) in einem Reaktionsschritt aufgebaut werden. Diese Methode der C-C-Verknüpfung hat in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewonnen und benötigt eine Carbonylgruppierung, aus der mit Samariumdiodid ein Ketylradikal generiert wird. Dieses Ketylradikal kuppelt an eine Doppelbindung mit einer elektronenziehenden Gruppierung als Radikalakzeptor, wobei das sekundär entstehende Radikal durch die benachbarte elektronenziehende Gruppierung stabilisiert wird und anschließend vom zugesetzten Alkohol (meist wird *t*-Butanol verwendet) ein Proton abstrahiert.

Als Konkurrenzreaktion findet eine Pinakol-Kupplung bzw. durch einen zweiten Elektronenübertragungsschritt eine Reduktion des Ketylradikals statt. Daher muß die C-C-Kupplung schneller erfolgen als die konkurrierende Reduktion, weshalb überwiegend Olefine mit einer elektronenziehenden Gruppierung eingesetzt werden. In dieser Arbeit wird eine Esterfunktion als Radikalakzeptor verwendet. Der entstehende gesättigte Ester ermöglicht den Einsatz dieser funktionellen Gruppe zum Aufbau der übrigen Ringe der Amaryllidaceen-Alkaloide. In dieser Samariumdiodid-Kupplung entsteht neben einem quartären Stereozentrum eine asymmetrische Sauerstoff-Funktion. Allerdings sind mit dieser Methode auch die einfacheren Amaryllidaceen-Alkaloide zugänglich, die keine Sauerstoff-Funktion im Pyrrolidinring besitzen, indem anstelle des Ketylradikals ein Alkylradikal aus einem entsprechendem Halogenid generiert wird (Schema 71).

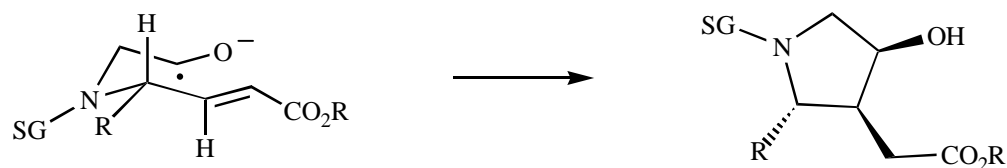


Schema 71: Kupplung des Ketylradikals zum Pyrrolidinring

⁹⁸ G. A. Molander, C. R. Harris, *Chem.Rev.*, 96, 307 (1996); G. A. Molander, C. R. Harris, *Tetrahedron*, 54, 3354 (1998).

Im Gegensatz zu der neutralen 3,3-sigmatropen Claisen-Umlagerung, die nicht reaktiv genug war um das sterisch gehinderte, quartäre Kohlenstoffzentrum aus einer trisubstituierten Doppelbindung zu bilden, findet in der Samariumdiodid-Kupplung der Angriff an der trisubstituierten Doppelbindung durch ein energiereicheres Radikal statt. Die Reaktivität dieses Radikals kann durch Faktoren wie Katalysatoren und Lösungsmittel beeinflusst werden. Eine wichtige Rolle spielt das oft zugesetzte HMPT⁹⁹, welches das Verhältnis von Kupplung zu Reduktion zugunsten der Kupplung verschiebt und die Geschwindigkeit der Samariumdiodid-Kupplung erhöht. Da die radikalische Kupplung ein unimolekularer Prozeß ist, können die konkurrierenden, bimolekularen Reaktionen auch durch eine höhere Verdünnung unterdrückt werden.

In der Regel wird eine 5-exo-trig-Cyclisierung gegenüber einer 6-endo-trig-Cyclisierung bevorzugt, so daß bei der radikalischen Kupplung ein fünfgliedriger Übergangszustand durchlaufen und ein Pyrrolidin gebildet wird. Im Vergleich zu den sechsgliedrigen Übergangszuständen der Claisen-Umlagerungen könnte diese Veränderung in der Geometrie des Übergangszustandes auch eine geringere sterische Hinderung bei der Bildung des quartären Stereozentrums zur Folge haben. Meistens werden in den Samariumdiodid-Kupplungen mit disubstituierten Doppelbindungen hohe Diastereoselektionen beobachtet, da das Ketylradikal aufgrund der geringen Inversionsbarriere die günstigste Konfiguration annimmt, wodurch in dem fünfgliedrigen Übergangszustand sowohl das Alkoholat als auch das Olefin bevorzugt eine pseudoäquatoriale Position einnimmt (Schema 72).

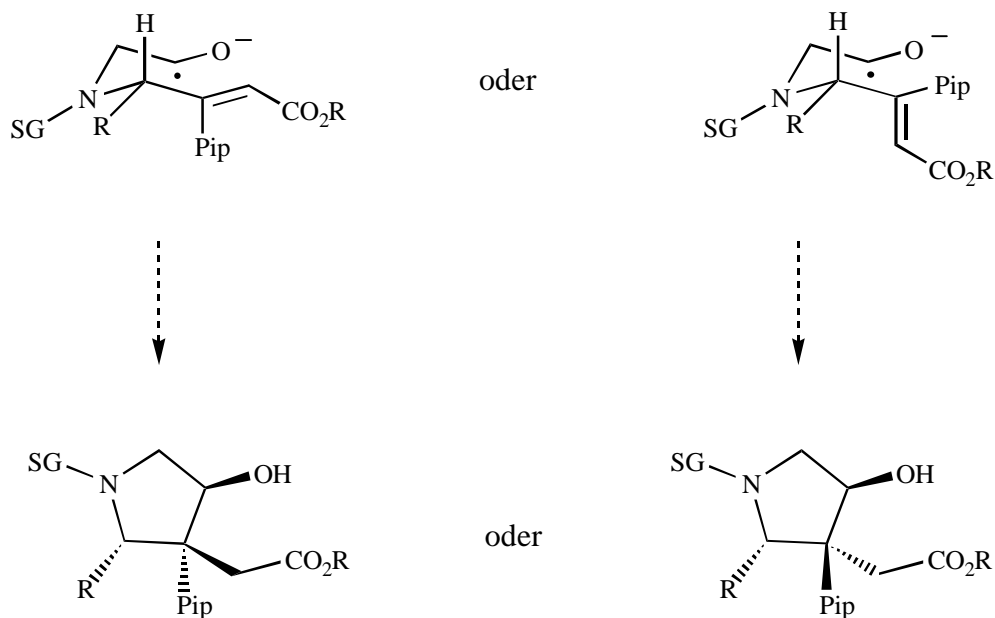


Schema 72: Samariumdiodid-Kupplung mit disubstituierten Doppelbindungen

Für die acyclische Samariumdiodid-Kupplung mit einer trisubstituierten Doppelbindung läßt sich nur schwer eine Vorhersage machen, da wegen der sterischen und elektronischen Effekte der radikalischen Kupplung unklar ist, wie sich der große Piperonylrest im fünfgliedrigen Übergangszustand anordnet (Schema 73). Vergleichende Untersuchungen zum Aufbau eines quartären Kohlenstoffzentrums in einem Pyrrolidin sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. Nur in wenigen Fällen werden Methyl-substituierte, quartäre Kohlenstoffzentren in einem Carbocyclus gebildet bzw. es wird mittels Samariumdiodid-Kupplung ein Heterocyclus ohne quartäres Kohlenstoffzentrum gebildet¹⁰⁰.

⁹⁹ a.) G. A. Molander, J. A. McKie, *J.Org.Chem.*, 57, 3132 (1992); b.) S. Fukuzawa et al., *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I*, 1669 (1988); c.) J. Inanaga et al., *Tetrahedron Lett.*, 27, 5763 (1986).

¹⁰⁰ a.) J. E. Baldwin et al., *Tetrahedron*, 50, 9411 (1994); b.) J. M. Aurrecoechea et al., *Synlett*, 39 (1996); J. M. Aurrecoechea et al., *J.Org.Chem.*, 62, 1125 (1997); c.) G. A. Molander, C. Harris, *J.Org.Chem.*, 62, 2944 (1997).



Schema 73: Samariumdiodid-Kupplung mit trisubstituierten Doppelbindungen

Die definiert konfigurierte α,β -ungesättigte Esterfunktion, die als Radikalakzeptorgruppierung eingesetzt werden soll, kann wie bei den Claisen-Umlagerungssystemen aus einem Serinderivat durch eine Horner-Emmons-Sequenz oder eine Palladium-katalysierten Stille-Kupplung generiert werden. In diesem Teil der Arbeit wird der Schwerpunkt auf die Darstellung der N-Formylmethylgruppierung gelegt, die durch N-Alkylierung mit einem geeigneten C-2- bzw. C-3-Baustein und anschließender Freisetzung des Aldehyds hergestellt werden soll (Abb. 15).

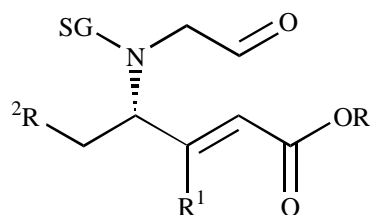
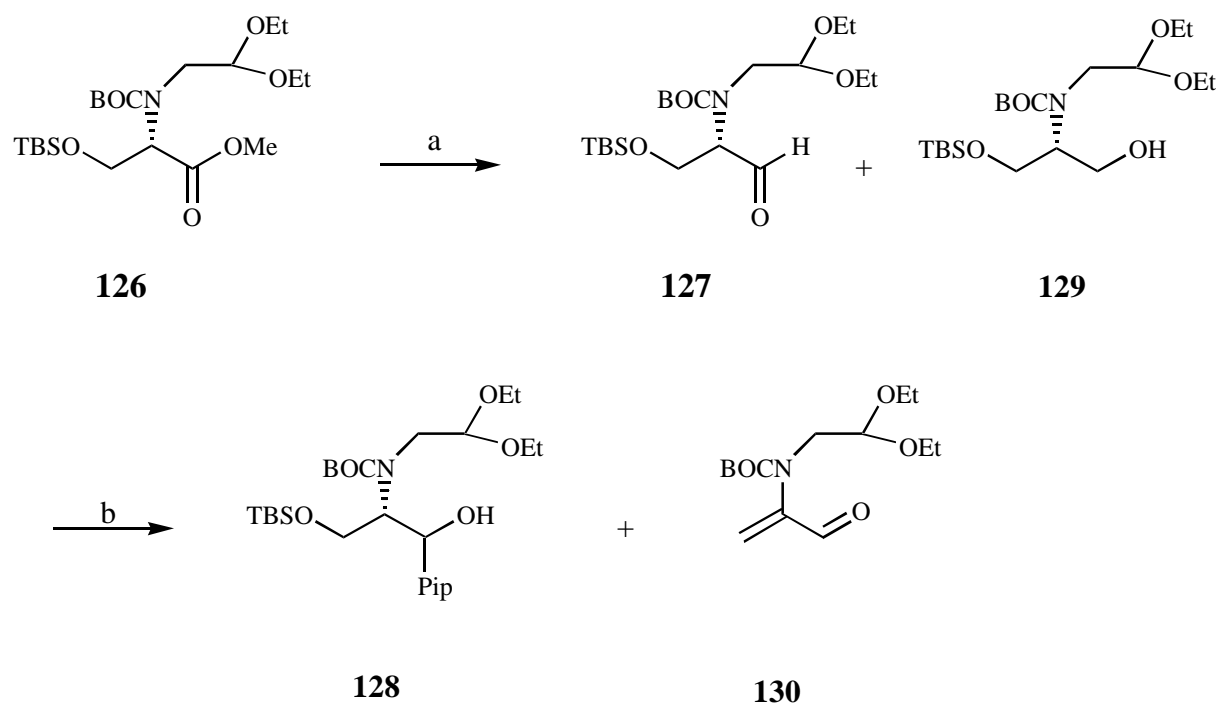


Abb. 15: Formaler Aufbau des N-Formylmethylacrylesters für eine Samariumdiodid-Kupplung

Mit den α,β -ungesättigten Estern, die in den Palladium-katalysierten Kupplungen hergestellt wurden, stehen schon geeignete Olefinsysteme für eine radikalische Kupplung zur Verfügung. Für die intramolekulare Reaktion muß nur noch der fehlende C-2-Baustein am zentralen Stickstoff eingeführt werden. Aus Gründen der Ökonomie wäre es aber sinnvoll, den C2-Baustein schon am Anfang der Synthesesequenz einzuführen.

Der Propansäureester **126** enthält die für die radikalische Kupplung erforderliche N-Formylmethylgruppierung in Form des entsprechenden Diethylacetals. Wie schon beim Aziridinerester **16** soll die trisubstituierte Doppelbindung durch die Abfolge von Reduktion, Arylierung, Oxidation und Horner-Emmons-Reaktion aus einem Piperonyl-substituierten Keton synthetisiert werden.

Die DIBAH-Reduktion des Propansäureesters **126** führt zum Aldehyd **127**, der nach Aufarbeitung ohne weitere Reinigung aryliert wird. Das Arylierungsreagenz wird durch Halogen-Metall-Austausch aus 1,2-Methyldioxy-4-brombenzol (**67**) mit *n*-Butyl-Lithium-Lösung hergestellt und nach der Vorschrift von W. K. Lee⁵⁷ mit dem Aldehyd **127** umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung erhält man den Piperonyl-substituierten Alkohol **128** in Form beider Diastereomere (15% Ausbeute). Zusätzlich wird der Amidoalkohol **129** isoliert (23% Ausbeute), welcher schon durch Reduktion des Propansäureesters **126** entsteht. Das Hauptprodukt in dieser Reaktion stellt allerdings das Acrolein **130** dar, welches durch eine β -Eliminierung während beider Reaktionsschritte in einer Ausbeute von 58% entsteht, und erneut die Eliminierungsgefahr am Stereozentrum aufzeigt, die sowohl durch die N-BOC-Schutzgruppe als auch durch die benachbarte Carbonylfunktion erhöht wird (Schema 75).

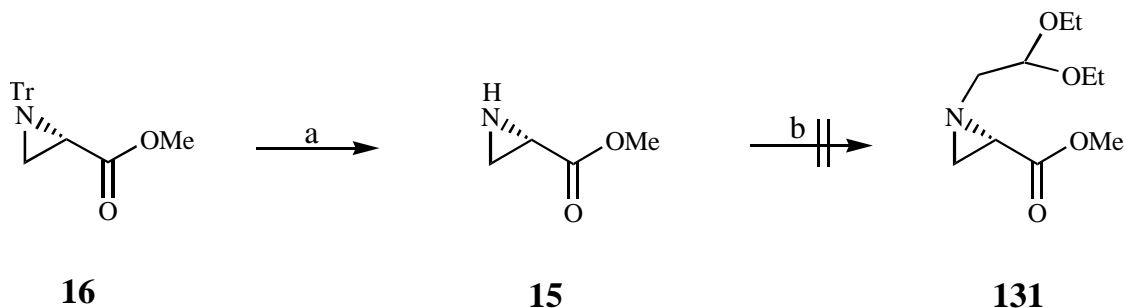


Schema 75: a.) DIBAH / -78°C , b.) *n*-BuLi / Piperonylbromid (**67**)

Diese Eliminierungsgefahr am Stereozentrum soll in einem zweiten Syntheseansatz verringert werden, indem auf eine elektronenziehende Schutzgruppe verzichtet wird. Stattdessen soll ein entsprechendes tertiäres N-alkyliertes Amin gebildet werden, aus dem anschließend die trisubstituierte Doppelbindung hervorgehen soll. Geeignet scheint uns hierfür wieder ein Aziridinderivat, welches sowohl an beliebiger Stelle der Synthesesequenz durch Ringöffnung kettenver-

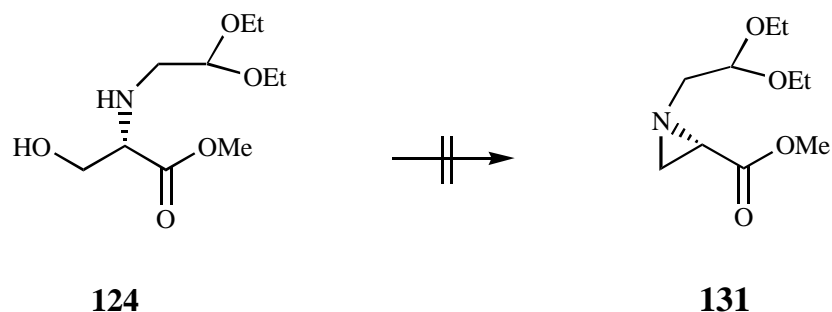
längert werden kann, als auch aufgrund des höheren s-Orbitalanteils¹⁰⁴ des freien Elektronenpaares am Stickstoff eine geringere Basizität im Vergleich zu den offenkettigen tertiären Aminen besitzt und damit besser handzuhaben sein sollte.

Geplant ist, ein solches N-alkyliertes Aziridin aus dem Aziridinester **16** analog der Vorschrift von K. Sato³² herzustellen. Hierbei wird der Aziridinester **16** bei -20°C mit TFA zum sekundären Aziridinester **15** entschützt, welches schon bei der Herstellung des N-BOC-Aziridinesters **11** erfolgreich durchgeführt wurde (Seite 30). Leider kann in der folgenden Umsetzung bei 80°C mit 2-Chloracetaldehyddiethylacetal und Triethylamin in Acetonitril kein N-alkylierter Aziridinester **131** isoliert werden, welches sich auch durch Zugabe von Tetrabutylammoniumiodid (Finkelsteinaustausch) nicht verändert (Schema 76).



Schema 76: a.) TFA / MeOH, b.) 2-Chloracetaldehyddiethylacetal / NEt₃ / Bu₄NI

Die Ursache scheint in der geringen Basizität der Aziridine zu liegen. Daher wird zuerst die N-Alkylierung zum Serinester **124** durchgeführt und anschließend versucht, den N-alkylierten Aziridinester **131** mit bekannten Methoden der Aziridinbildung zu erhalten (Schema 77).



Schema 77: Versuch zur Synthese des Aziridinesters **131**

¹⁰⁴ Die dreigliedrigen Ringsysteme besitzen im Ringsystem die sogenannten „bent bonds“, welche bei sp^3 -Hybridisierung durch die Abweichung vom idealen Tetraederwinkel entstehen und dieser Winkelspannung durch einen höheren p-Orbitalanteil der Bindungen im Ring ausgleichen (sp^5). Daher besitzen die nach außen gerichteten Bindungen einen höheren s-Orbitalanteil, der einer sp^2 -Hybridisierung entspricht. Aus: *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, 4 Ed., J. March, John Wiley & Sons, 151 (1992).

Allerdings kann in keinem der durchgeführten Versuche die Aziridinbildung festgestellt werden, während in der Regel eine Zersetzung des Ausgangsmaterials stattfindet. Der Serinester **124** wird unter folgenden Bedingungen umgesetzt:

-Unter Mitsunobu-Bedingungen^{27,28}, mit Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat, in THF wird bei Raumtemperatur keine Umsetzung festgestellt, während unter Rückfluß und nach wässriger Aufarbeitung nur die Zersetzung des Edukts beobachtet wird.

-Ähnlich verläuft die Umsetzung des Serinesters **124** unter den Bedingungen von Mukaiyama¹⁰⁵ in Acetonitril, mit Triphenylphosphin, Tetrachlorkohlenstoff und Triethylamin. Nach drei Tagen bei Raumtemperatur kann kein Umsatz festgestellt werden, während nach drei Tagen bei 80°C nur Zersetzung beobachtet wird.

-Der Serinester **124** wird mit Methansulfonylchlorid und Triethylamin in THF bei 0°C auf Raumtemperatur kommend zum Mesylat umgesetzt und anschließend mit Citronensäure wässrig aufgearbeitet. Die anschließenden Versuche, den Aziridinester **131** mit Triethylamin unter Rückfluß in THF aus dem Mesylat zu erhalten, führen zu keinem Produkt. Nach drei Tagen und wässriger Aufarbeitung kann nur die Zersetzung des Ausgangsmaterials festgestellt werden.

-Lediglich die Umsetzung des Serinesters **124** in Toluol bei -50°C mit Sulfurylchlorid und Triethylamin nach der Methode von E. Kuyil-Yeheskiely²⁹ und J. A. Deyrup¹⁰⁶ zeigt auf Raumtemperatur kommend in der DC-Kontrolle nach drei Stunden einen einheitlichen Reaktionsverlauf. Allerdings kann mit dieser Methode das scheinbar entstandene Produkt nach wässriger Aufarbeitung nicht isoliert und identifiziert werden, welches auf eine hohe Labilität des Aziridinesters **131** hinweist.

Die Einführung der N-Formylmethylgruppierung bereitet am Anfang der Synthesesequenz so große Probleme, daß sie auf späterer Stufe vorgenommen wird.

2.4.2 Synthese der N-alkylierten Aziridinpentensäureester

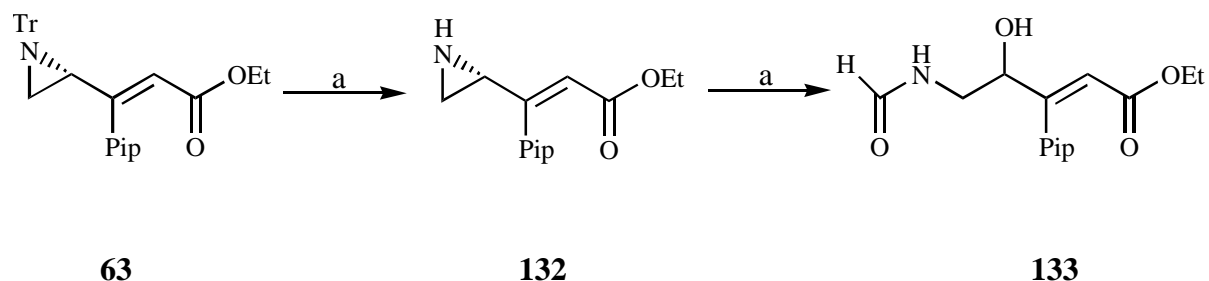
Die Durchführung der N-Alkylierung vor dem Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung ist für eine mehrstufigen Synthese nicht geeignet, da das Schützen der sekundären Aminfunktion nur mit schlechten Ausbeuten (BOC-Schutz) oder gar nicht (Aziridinbildung) durchzuführen ist. Weiterhin entstehen bei der anschließenden Reduktion und Arylierung größere Mengen Eliminierungsprodukt, womit diese Sequenz unbrauchbar wird. Mit zusätzlichen Schutzgruppenoperationen kann auch erst die trisubstituierte Doppelbindung hergestellt werden, ehe die Formylmethylgruppierung für die Samariumdiodid-Kupplung eingeführt wird. Dazu stehen die Methoden zur Verfügung, die schon in der Synthese der Claisen-Umlagerungssysteme mit Erfolg angewendet wurden. Durch Entschützen des trisubstituierten Aziridinacrylesters **63** entsteht eine sekundäre Aminofunktion, die N-alkyliert werden kann.

¹⁰⁵ H. Rapaport et al., *J. Org. Chem.*, 50, 4515 (1985).

¹⁰⁶ J. A. Deyrup, C. L. Moyer, *J. Org. Chem.*, 34, 175 (1969).

Der erste Versuch, die Tritylschutzgruppe des Aziridinacrylesters **63** abzuspalten, wird analog der Methode von K. Sato³² mit TFA und Methanol bei -10°C durchgeführt. Anschließend wird das Rohprodukt nach der Methode von M. Kühne¹⁰³ mit Bromacetaldehyddiethylacetal, Kaliumcarbonat, Tetrabutylammoniumiodid, Triethylamin und 18-Krone-6 alkyliert. Allerdings kann nach der wässrigen Aufarbeitung und Reinigung kein Produkt erhalten und identifiziert werden. Vermutlich wird der α,β -ungesättigte Aziridinester **63** mit TFA und Methanol unselektiv geöffnet, so daß kein einheitliches Alkylierungsprodukt entsteht.

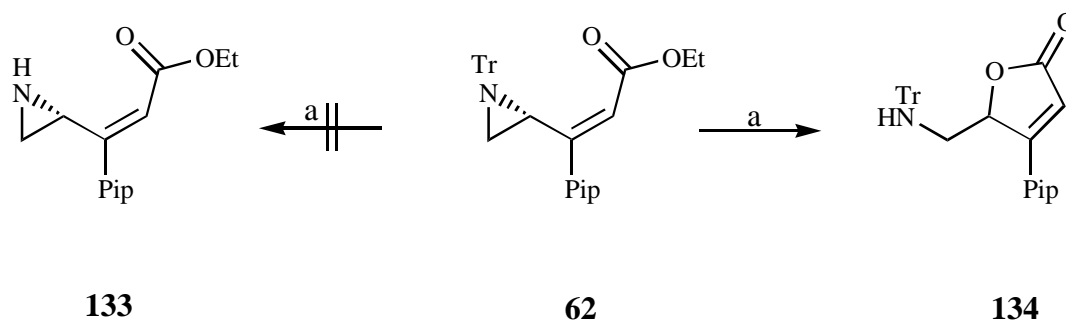
Es wird zunächst versucht, den ungeschützten Aziridinester **132** herzustellen, ehe die Formylmethylgruppierung eingeführt wird. Bei 0°C wird der N-Tritylaziridinacrylester **63** statt mit TFA mit Ameisensäure auf RT kommend umgesetzt. Die DC-Kontrolle zeigt nach 20 Stunden eine komplette, einheitliche Umsetzung, so daß nicht wässrig aufgearbeitet wird, um eine Öffnung des protonierten Aziridinrings zu vermeiden. Allerdings wird nicht der ungeschützte Aziridinester **132** erhalten, sondern der N-Formylpentensäureester **133** (92% Ausbeute), der durch Öffnung des protonierten Aziridinesters **132** mit Ameisensäure und anschließender Formylwanderung zum basischen Stickstoff erklärt werden kann (Schema 78). Die Aziridinöffnung findet an der Allylposition statt. Ein regioisomeres Öffnungsprodukt des N-Formylpentensäureesters **133** kann nicht isoliert werden. Auf eine Klärung der Konfiguration des Stereozentrums wird verzichtet, da diese Verbindung für den weiteren Syntheseverlauf unbrauchbar ist, doch deutet der festgestellte hohe Drehwert eher auf einen S_{N}^2 -Mechanismus bei der Ringöffnung hin.



Schema 78: a.) $\text{HCO}_2\text{H} / \text{CHCl}_3$

Dieses Ergebnis zeigt, daß der ungeschützte Aziridinester **132** nicht lange diesen sauren Reaktionsbedingungen ausgesetzt werden darf. Im nächsten Versuch wird der N-Tritylaziridinester **63** bei 0°C mit Ameisensäure und zwei Äquivalenten Methanol versetzt. Es wird 3 h bei 0°C und weitere 3 h bei RT gerührt. Nach einer nicht wässrigen Aufarbeitung erhält man den Aziridinester **132**, welcher im Roh- ^1H -NMR-Spektrum alle aziridintypischen Signale zeigt. Zusätzlich ist ein Ringöffnungsprodukt im Spektrum erkennbar, welches durch Addition von Methanol an den protonierten Aziridinester **132** entstanden ist. Dieses läßt sich verhindern, indem zum Tritylaziridinester **63** bei -20°C eine 1:1-Mischung aus Ameisensäure und Chloroform getropft und die Temperatur bis zur DC-kontrollierten Beendigung der Reaktion (zwischen 6 und 10 h) zwischen -20°C und 0°C gehalten wird. Nach der Aufarbeitung und Reinigung wird der Aziridinester **132** in einer Ausbeute von 70% erhalten.

Die analoge Umsetzung des *Z*-konfigurierten Tritylaziridinesters **62** in Chloroform und Methanol mit einer 1:1-Mischung aus Ameisensäure und Chloroform bei -20°C führt zu keinem einheitlichen Reaktionsverlauf. Das dem ungeschützten Aziridinester **132** entsprechende *Z*-konfigurierte Produkt **133** kann nicht erhalten werden, während aus einer Vielzahl von Substanzen als einziges Produkt das *N*-Tritylaminomethylbutenolid **134** in einer Ausbeute von 6% isoliert und identifiziert werden kann. Dieses zeigt, daß der Aziridinring nach Protonierung z. T. intramolekular von dem nucleophilen Sauerstoff geöffnet wird, welches nur bei einer *Z*-Konfiguration der trisubstituierten Doppelbindung möglich ist. Es sind noch diverse andere Nebenprodukte denkbar, die aber nicht isoliert und identifiziert werden konnten (Schema 79).

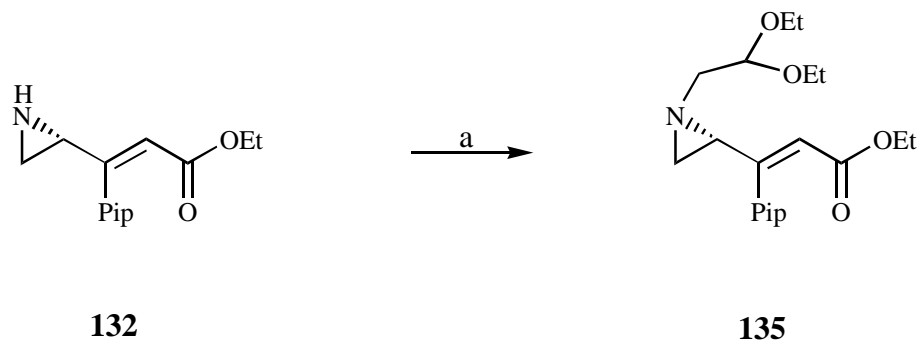


Schema 79: a.) 50%ige HCO_2H / CHCl_3 / MeOH / -20°C

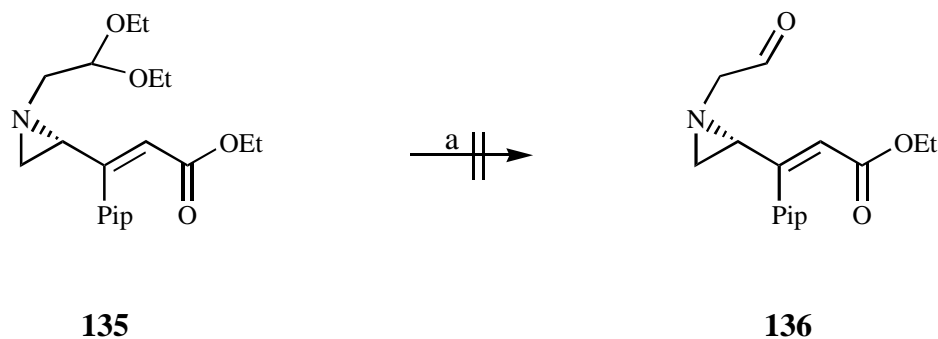
Der ungeschützte Aziridinester **132** soll mit der Methode von P. Somfai et al.¹⁰⁷ alkyliert werden, nach der Aziridine unter Zusatz von Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 mit Alkylbromiden bei Raumtemperatur umgesetzt werden können. Als Alkylierungsreagenz wird wieder das Bromacetaldehyddiethylacetal benutzt, damit anschließend die Aldehydfunktion durch saure Schutzgruppenabspaltung erhalten werden kann.

Die Alkylierung des Aziridinesters **132** in THF unter diesen Bedingungen führt zu keiner Umsetzung, nach 40 h bei Raumtemperatur zeigt die DC-Kontrolle immer noch das Ausgangsmaterial an. Nach einem Lösungsmittelwechsel auf Acetonitril wird die Alkylierung unter den oben genannten Bedingungen bei 82°C durchgeführt. Nun kann mittels DC-Kontrolle eine langsame Umsetzung festgestellt werden. Nach 3 d bei 82°C wird vom Feststoff abfiltriert, auf eine wässrige Aufarbeitung wird wegen der Zersetzungsgefahr der Aziridine verzichtet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei der *N*-alkylierte α,β -ungesättigte Aziridinester **135** in einer Ausbeute von 27% erhalten wird (Schema 80).

¹⁰⁷ P. Somfai et al., *Tetrahedron*, 51, 9747 (1995); P. Somfai et al., *J.Org.Chem.*, 61, 8148 (1996).

Schema 80: a.) Bromacetaldehyddiethylacetal / K_2CO_3 / 18-Krone-6 / $82^\circ C$

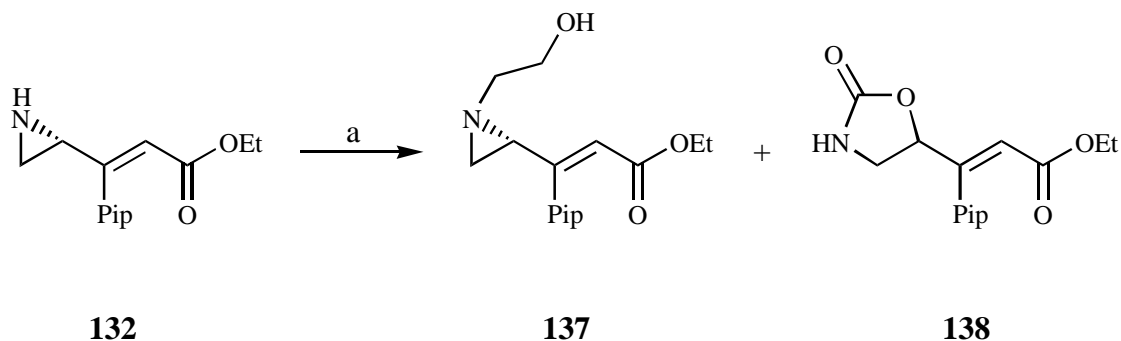
Vor einer Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefin-Kupplung muß der N-alkylierte Aziridinderivat **135** durch eine saure Schutzgruppenabspaltung in den entsprechenden Aldehyd **136** überführt werden. Ein Umacetalisierungsversuch in Aceton mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure zeigt bei RT nach 2 d keine Veränderung am Acetalsystem. Alternativ wird versucht, die Acetalschutzgruppe des Aziridinderivats **135** in Chloroform mit Ameisensäure abzuspalten (Schema 81). Von $0^\circ C$ auf RT kommend, führt die Umsetzung zur Ringöffnung. Offensichtlich wird der Aziridinring unter sauren Bedingungen schneller umgesetzt als die Acetalgruppierung. Entsprechende 1H -NMR-Spektren zeigen nur Ringöffnungsprodukte, enthalten aber kein Aldehydsignal.

Schema 81: a.) HCO_2H / $CHCl_3$

Die für die Samariumdiodid-Kupplung benötigte N-Formylmethylgruppierung kann nicht durch saure Reaktionsbedingungen aus einem Aziridinsystem freigesetzt werden. Eine Alternative bietet ein Alkylierungsreagenz mit einer funktionellen Gruppe, die unter neutralen oder basischen Bedingungen in einen Aldehyd umgewandelt werden kann, welches im einfachsten Fall ein Alkohol ist.

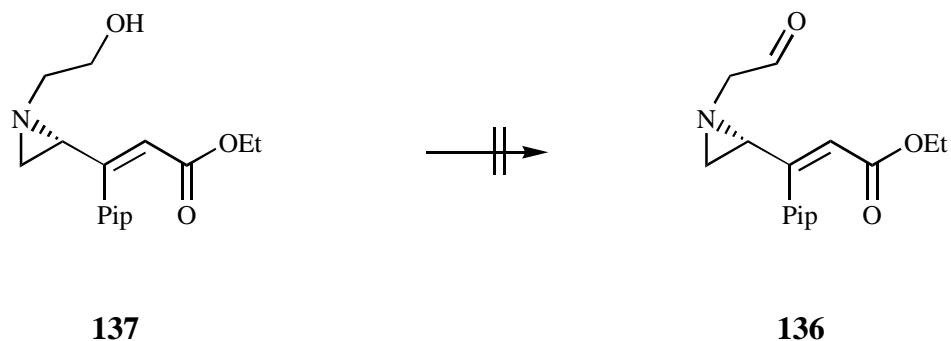
Der Aziridinderivat **132** wird mit der modifizierten Methode von Somfai¹⁰⁷ mit Bromethanol bei $82^\circ C$ alkyliert. Mit diesem Alkylierungsreagenz verläuft die Umsetzung etwas schneller als mit dem Bromacetaldehyddiethylacetal, so daß mittels DC-Kontrolle schon nach 9 h kein Edukt

mehr festgestellt werden kann. Es wird wieder nur vom Feststoff abfiltriert und durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei der N-Hydroxymethylaziridinester **137** in einer Ausbeute von 48% erhalten wird (Schema 82). Zusätzlich wird unter diesen Bedingungen Carbonat inseriert, so daß das Oxazolidinon **138** in geringen Mengen entsteht. Diese Ringerweiterung findet wieder durch Substitution in allylischer Position statt, während das regioisomere Oxazolidinon nicht isoliert werden kann. Die Konfiguration des Stereozentrums vom Oxazolidinon **138** wird nicht bestimmt, da es keine Bedeutung für den weiteren Syntheseverlauf besitzt.



Schema 82: a.) Bromethanol / K_2CO_3 / 18-Krone-6 / $82^\circ C$

Der N-Hydroxymethylaziridinester **137** muß zum N-Formylmethylaziridinester **136** oxidiert werden, ehe eine Samariumdiodid-Kupplung durchgeführt werden kann (Schema 83).



Schema 83: Oxidationsversuche zum Aldehyd **136**

Mit einer Swern-Oxidation des N-Hydroxymethylaziridinesters **137** wird der Aldehyd **136** nicht erhalten. Man kann lediglich die Zersetzung des Ausgangsmaterials feststellen, obwohl auf eine wässrige Aufarbeitung verzichtet und das Lösungsmittel bei maximal $0^\circ C$ entfernt wird.

In ähnlichen Oxidationsversuchen wird das Dimethylsulfoxid mit Trifluoressigsäureanhydrid¹⁰⁸ aktiviert, während die weitere Umsetzung analog der Swern-Oxidation stattfindet. Doch auch mit dieser Variante wird im Rohspektrum nur die Zersetzung des Edukts festgestellt, auch hier wird das Lösungsmittel schon bei -50°C entfernt und nicht wässrig aufgearbeitet.

Alternativ wird die Oxidation des N-Hydroxymethylaziridinsters **137** zum Aldehyd **136** mit der milden Methode von K. Saigo¹⁰⁹ versucht, in der mit einem Grignardreagenz aus einem Alkohol das Magnesiumalkoholat gebildet und durch Azocarbonyldipiperidid oxidiert wird. Schon nach 4 h bei -20°C ist in der DC-Kontrolle kein Edukt mehr erkennbar und ein Produkt hat sich gebildet, das nach einer wässrigen Aufarbeitung nicht identifiziert werden kann.

Eine weitere schonende Oxidationsmethode ist die Dess-Martin-Oxidation¹¹⁰, in der ein hypervalentes Iod als Oxidationsmittel fungiert. In einer Testreihe wird der N-Hydroxymethylaziridinester **137** in deuteriertem Chloroform (in weiteren Ansätzen mit Methylenchlorid) mit dem Dess-Martin-Periodinan umgesetzt, wobei nach 1 h bei -20°C keine Umsetzung zu beobachten ist. Bei höheren Temperaturen findet immer Zersetzung des Ausgangsmaterials statt, ein Aldehydsignal kann in keinem der Rohspektren erkannt werden. Es spielt keine Rolle, ob das Oxidationsmittel oder der Alkohol **137** vorgelegt wird, und auch bei einer Abpufferung der sonst leicht sauren Reaktionslösung mit Triethylamin läßt sich nur die Zersetzung des Edukts feststellen.

Eine Übersicht über die durchgeführten Oxidationsversuche des N-Hydroxymethylaziridinsters **137** soll in der nachfolgenden Tabelle 5 gegeben werden:

Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Temperatur	Aufarbeitung	Ergebnis
DMSO, (COCl) ₂ , NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	$-65^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	wässrig	Zersetzung
DMSO, (COCl) ₂ , NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	$-65^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$	Solvens bei RT entfernt	Zersetzung
DMSO, (CF ₃ CO) ₂ O, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	$-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Solvens bei RT entfernt	Zersetzung

Tabelle 5/1: Oxidationsversuche des N-Hydroxymethylaziridinsters **137**

¹⁰⁸ T. T. Tidwell, Review, *Org.React.*, Chapt. 3, 39, 297 (1990).

¹⁰⁹ a.) K. Saigo et al., *Bull.Chem.Soc.Jpn*, 50, 2773 (1977); b.) S. Arseniyadis et al., *Tetrahedron*, 52, 12443 (1996).

¹¹⁰ a.) D. B. Dess, J. C. Martin, *J.Org.Chem.*, 48, 4155 (1983); b.) S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *ibid.*, 59, 7549 (1994).

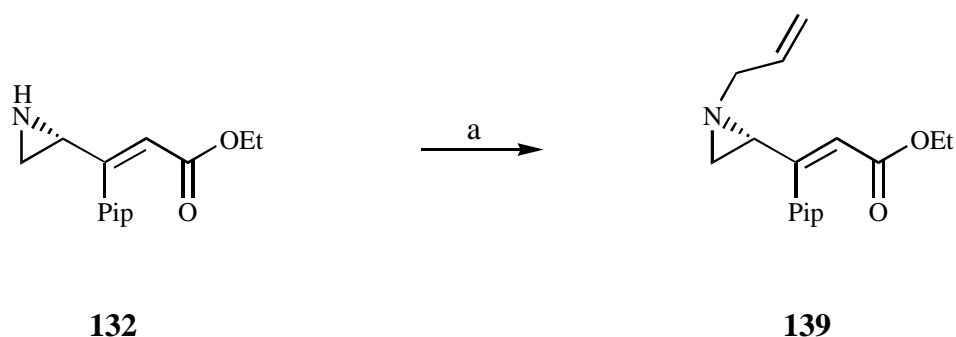
Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Temperatur	Aufarbeitung	Ergebnis
DMSO, (CF ₃ CO) ₂ O, NEt ₃	CH ₂ Cl ₂	-65°C → -50°C	Solvens bei -50°C entfernt	Zersetzung
ADDP, <i>t</i> -BuOMgBr	THF	-20°C	wässrig	Zersetzung
Dess-Martin- Periodinan	CDCl ₃	-20°C	Solvens bei -20°C entfernt	keine Umsetzung
Dess-Martin- Periodinan	CDCl ₃	RT	Solvens bei RT entfernt	Zersetzung
Dess-Martin- Periodinan	CH ₂ Cl ₂	RT	Solvens bei RT entfernt	Zersetzung
Dess-Martin- Periodinan, NEt ₃	CDCl ₃	-20°C	Solvens bei -20°C entfernt	keine Umsetzung
Dess-Martin- Periodinan, NEt ₃	CDCl ₃	RT	Solvens bei RT entfernt	Zersetzung

Tabelle 5/2: Oxidationsversuche des N-Hydroxymethylaziridinesters **137**

Die Ursache für diese Zersetzungsreaktionen scheint das nicht stabilisierte Aziridinsystem zu sein, welches sich extrem empfindlich gegenüber Säuren und guten Nucleophilen zeigt. Zumindest in den Versuchen mit Oxalylchlorid¹¹¹ bzw. Trifluoressigsäureanhydrid ist eine Quaternisierung des Aziridinringes denkbar, der anschließend durch ein Nucleophil unselektiv geöffnet wird. Somit lässt sich der N-Hydroxymethylaziridinester **137** nicht zum entsprechenden Aldehyd **136** oxidieren, obwohl das Aziridinol **58** (Seite 43) mit der sperrigen Tritylschutzgruppe problemlos oxidiert werden konnte.

¹¹¹ J. H. Cooley, J. E. Evans, *Synthesis*, 1 (1989).

In einer weiteren Sequenz kann die N-Formylmethylgruppierung durch einen oxidativen Abbau einer Allylgruppierung freigesetzt werden. Der Aziridinester **132** wird mit der modifizierten Methode von Somfai¹⁰⁷ mit 3-Brom-1-propen alkyliert. Mit diesem Alkylierungsreagenz verläuft die Umsetzung schon bei RT. Nach 10 h wird mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr festgestellt. Es wird wieder vom Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt muß unbedingt mit Schutzgas belüftet werden, da sonst nur Öffnungsprodukte des Aziridinsystems erhalten werden. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts wird der N-Allylaziridinester **139** erhalten (92% Ausbeute; Schema 84).



Schema 84: a.) 3-Brom-1-propen / K_2CO_3 / 18-Krone-6 / RT

Durch einen C-1-Abbau soll der N-Allylaziridinester **139** in den für die Samariumdiodid-Kupplung benötigten N-Formylmethylaziridinester **136** umgewandelt werden. Dazu stehen mit einer Dihydroxylierung und anschließender Diolsplaltung bzw. einer Ozonolyse prinzipiell zwei Methoden zur Verfügung. Mit der Methode der Dihydroxylierung mit Osmiumtetroxid¹¹² kann aufgrund der sterischen Abschirmung zwischen der monosubstituierten und der trisubstituierten Doppelbindung unterschieden werden. Durch Zugabe von Natriumperiodat wird die oxidative Diolsplaltung zum Aldehyd durchgeführt, obendrein wird das in katalytischen Mengen zugesetzte Osmiumtetroxid regeneriert.

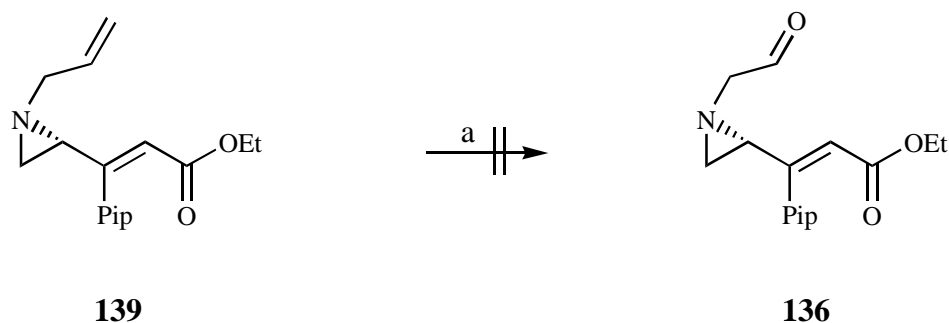
Die Umsetzung des N-Allylaziridineresters **139** mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Dioxan / Wasser bei Raumtemperatur führt nach 24 h zu keinem Aldehyd **136**, während sich das Ausgangsmaterial zersetzt hat (Schema 85).

Alternativ wird der N-Allylaziridinester **139** den Bedingungen einer Ozonolyse ausgesetzt. Um die Bildung von N-Oxiden zu vermeiden, wird das Aziridinsystem bei $-78^\circ C$ mit Ameisensäure in Methylenchlorid protoniert. Eine saure Ringöffnung des Aziridinrings findet bei dieser tiefen Temperatur nicht statt, welches durch eine DC-Kontrolle bestätigt wird. Anschließend wird portionsweise ein Ozonstrom durch die Reaktionslösung geleitet, um einen Angriff an der trisubstituierten Doppelbindung zu vermeiden. Der Reaktionsverlauf wird durch eine häufig wiederholte DC-Kontrolle verfolgt, in der das Edukt verschwindet und sich ein deutlich polarer Fleck bildet. Nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid wird mit Triethylamin basisch

¹¹² a.) H. Mosimann, P. Vogel, *J.Org.Chem.*, 62, 3002 (1997); b.) P. Wipf, P. C. Fritch, *ibid.*, 59, 4875 (1994); c.) C.-Y. Chen, D. J. Hart, *ibid.*, 58, 3840 (1993).

gestellt. Bei -50°C wird im Vakuum das Lösungsmittel entfernt und ein Roh- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gemessen, welches keine Aziridinsignale enthält, während die Signale der monosubstituierten N-Allylgruppierung noch deutlich vorhanden sind.

Daraus läßt sich schließen, daß die monosubstituierte Doppelbindung nicht durch Ozon gespalten wird. Möglicherweise findet zuerst ein Angriff an der trisubstituierten Doppelbindung oder am Dreiring statt, so daß auch dieser Weg nicht zum Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums durch eine Samariumdiodid-Kupplung zu nutzen ist.

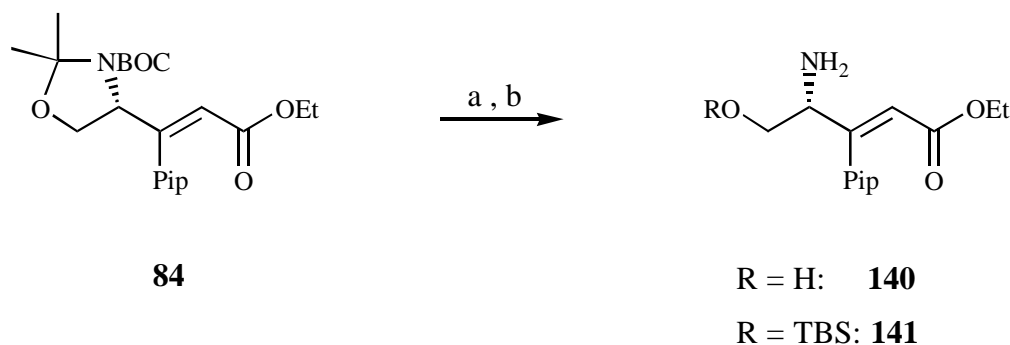


Schema 85: a.) $\text{NaIO}_4 / \text{OsO}_4$ bzw. $\text{HCO}_2\text{H} / \text{O}_3 / \text{Dimethylsulfid}$

2.4.3 Synthese offenkettiger Kupplungs-Precursor

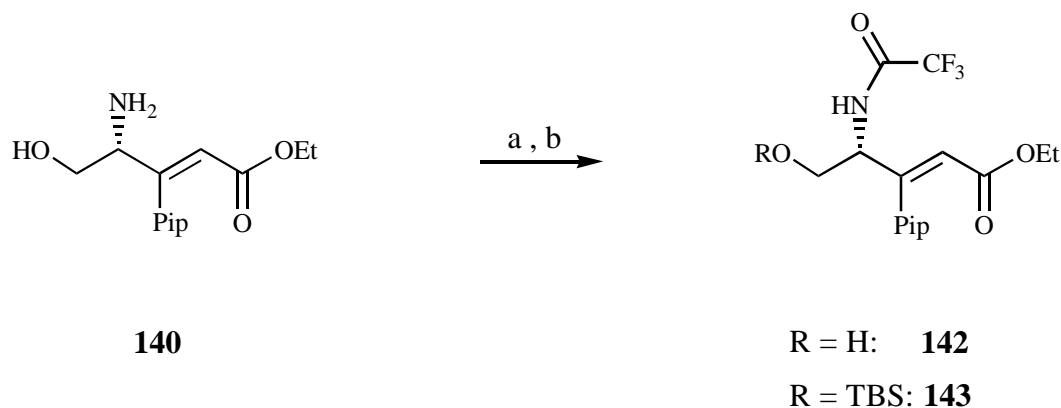
Wegen der extremen Empfindlichkeit der Aziridinsysteme wird die N-Alkylierung an einem offenkettigen System durchgeführt, daß aus dem trisubstituierten Garneracrylester **84** hergestellt wird.

Der trisubstituierten Garneracrylesters **84** wird mit zehn Äquivalenten TFA umgesetzt, wobei sich neben dem primären Amin **140** noch ein weiteres Produkt bildet. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt, so daß der Silyloxyaminoester **141** erhalten wird (66% Ausbeute; Schema 86).



Schema 86: a.) TFA, b.) TBSCl / NEt_3

Aus dem Aminopentensäureester **140** bildet sich in einer Nebenreaktion durch Umsetzung mit TFA der entsprechende Trifluoracetamidoester **142**, der erst nach Schutz der freien Alkoholfunktion in Form des Silylethers **143** abgetrennt wird (Schema 87). Dieser wird in einer Ausbeute von 32% erhalten, wobei sich die Ausbeute durch eine längere Reaktionszeit erhöht. Werden weniger Äquivalente TFA eingesetzt, hat dieses eine Verlängerung der Reaktionszeit beim Entschützen zur Folge, so daß mehr Nebenprodukt erhalten wird.

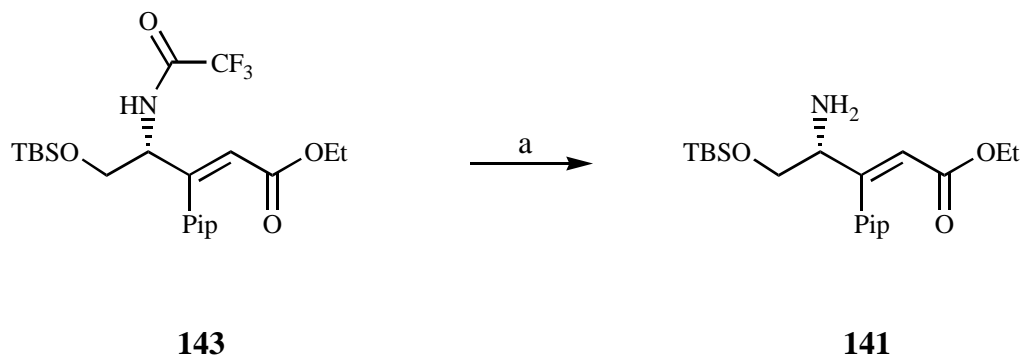


Schema 87: a.) TFA, b.) TBSCl / NEt₃

Mit verschiedenen Methoden wird versucht, den Silyloxytrifluoracetamidoester **143** in den Silyloxyaminopentensäureester **141** zu überführen¹¹³. In Ethanol gelöst, wird der Silyloxytrifluoracetamidoester **143** mit Kaliumcarbonat in einer Verseifung eingesetzt. Weder nach 2 d bei Raumtemperatur noch nach 3 h im Ultraschallbad kann eine Umsetzung festgestellt werden, welches sich durch Zugabe von Wasser nicht verändert. Unter Rückfluß zersetzt sich das Edukt schon nach 1 h.

Stattdessen wird die Trifluoracetgruppierung des Silylethers **143** mit fünf Äquivalenten Natriumborhydrid abgespalten, wobei der Silyloxyaminoester **141** in einer Ausbeute von 53% erhalten wird (Schema 88).

¹¹³ a.) J. Quick, C. Meltz, *J.Org.Chem.*, 44, 573 (1979); b.) R. J. Bergeron, J. S. McManis, *ibid.*, 53, 3108 (1988); c.) D. L. Boger, D. Yohannes, *ibid.*, 54, 2494 (1989); d.) F. Weygand, E. Frauendorfer, *Chem.Ber.*, 103, 2437 (1970).

Schema 88: a.) NaBH₄, / Ethanol

Die Trifluoracetylgruppierung kann prinzipiell auch als Schutzgruppe verwendet werden. Beim Versuch einer Alkylierung des Silyloxytrifluoracetamidoesters **143** mit Bromethanol, Kaliumhydroxid und Tetrabutylammoniumiodid in THF findet im Ultraschallbad auch nach 10 h keine Umsetzung statt. Wird diese Reaktionslösung mit Acetonitril verdünnt und mit 18-Krone-6 versetzt über Nacht rückflusiert, erhält man in einer Ausbeute von 93% den desilylierten Trifluoracetamidoesters **142**.

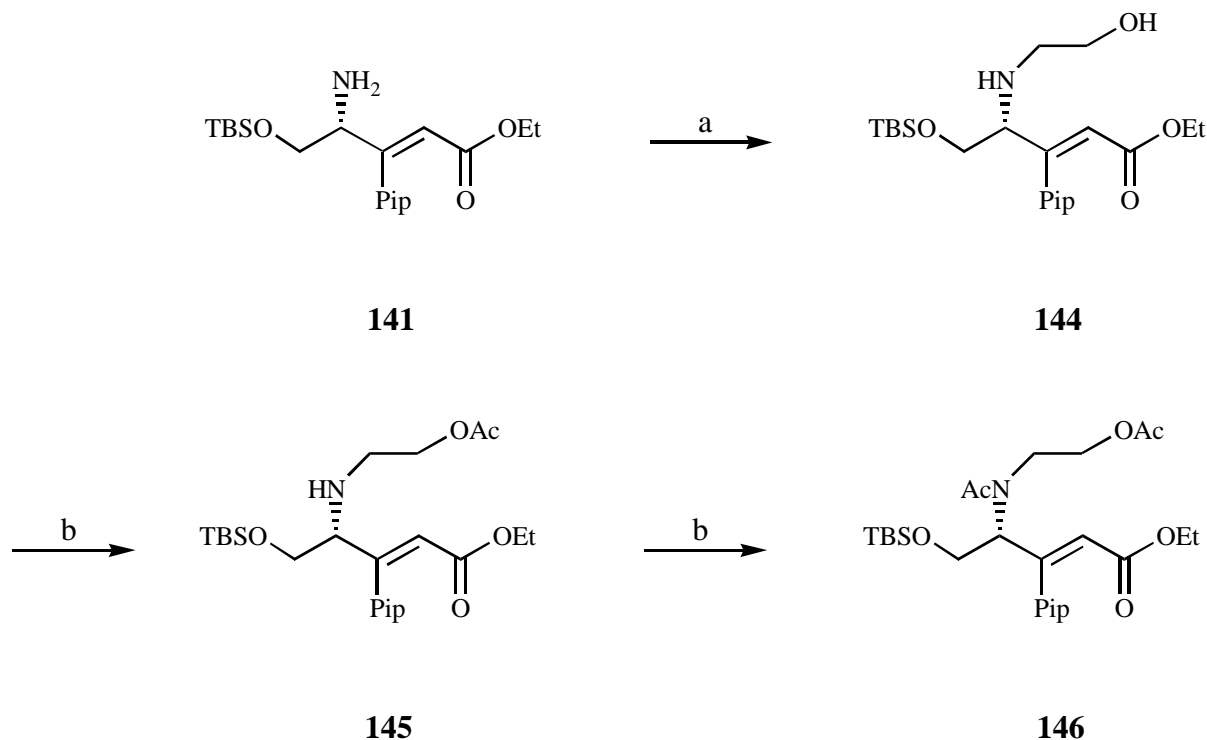
Analog zur Alkylierung des *E*-konfigurierten Aziridinesters **132** soll auch an diesem primären Amin **141** die Formylmethylgruppierung für die Samariumdiodid-Kupplung durch N-Alkylierung eingeführt werden.

Der Silyloxyaminoester **141** wird mit Bromethanol nach der Methode von M. E. Kühne¹⁰³ alkyliert. Nach drei Tagen unter Rückfluß erhält man den Hydroxyethylaminoester **144** in einer Ausbeute von 38%, während sich 21% des Edukts nicht umgesetzt haben (Schema 89).

Anschließend ist geplant, das sekundäre Amin **144** in Gegenwart der freien Hydroxylfunktion mit Acetanhydrid in ein entsprechendes Amid zu überführen, damit die Bildung von N-Oxiden in der folgenden Oxidation der Hydroxylfunktion vermieden wird. Allerdings verläuft die Differenzierung dieser beiden funktionellen Gruppen umgekehrt.

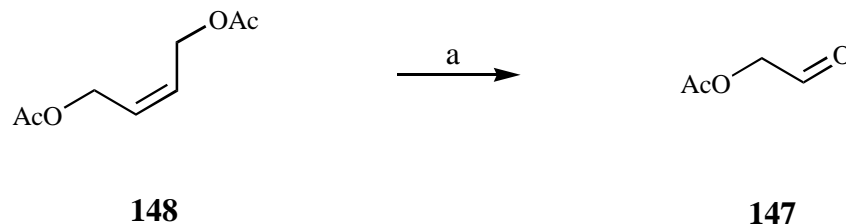
Zuerst wird die freier zugängliche Hydroxylfunktion des Hydroxyethylaminoesters **144** zum Acetoxyethylaminoester **145** verestert, ehe auch die sterisch abgeschirmte Aminfunktion langsam mit Acetanhydrid zum Acetoxyethylacetamidoester **146** reagiert. Hierbei wird der Acetoxyethylaminoester **145** in einer Ausbeute von 41% und der Acetoxyethylacetamidoester **146** in einer Ausbeute von 53% erhalten.

Anschließend wird auch die sekundäre Aminfunktion des nicht umgesetzten Acetoxyethylaminoesters **145** mit Acetanhydrid in Gegenwart von Triethylamin geschützt, wodurch der Acetoxyethylacetamidoester **146** erhalten wird (79% Ausbeute; Schema 89).



Schema 89: a.) Bromethanol / K_2CO_3 / 18-K-6, b.) Ac_2O / NEt_3

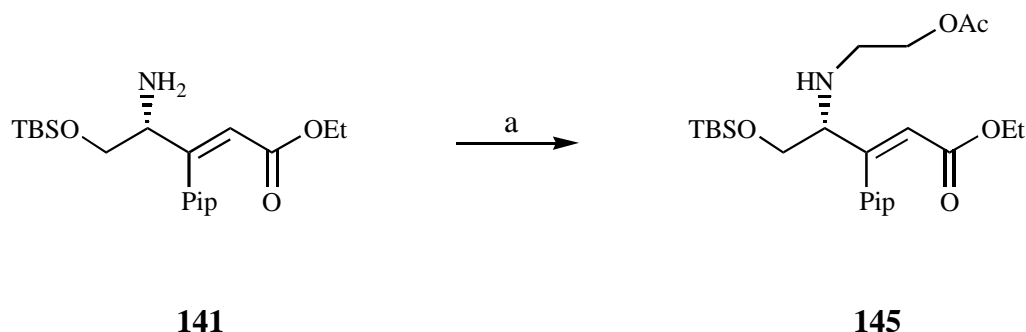
Die sekundäre Aminfunktion des Hydroxyethylaminoesters **144** kann in Gegenwart der freien Hydroxylfunktion nicht selektiv geschützt werden. Da die Alkylierung zum Hydroxyethylaminoester **144** nur mit schlechter Ausbeute verläuft und anschließend zuerst die Hydroxylfunktion reagiert, wird eine alternative Alkylierungssequenz zum Acetoxyethylaminoester **145** durchgeführt. In einer reduktiven Aminierung wird ein N-Alkylrest mit geschützter Alkoholfunktion eingeführt. Der entsprechende 2-Acetoxyacetaldehyd (**147**) wird durch Dihydroxylierung des Z-Diacetoxy-2-butens (**148**) mit Osmiumtetroxid und anschließender Natriumperiodat-Spaltung¹¹⁴ in Wasser hergestellt (81% Ausbeute; Schema 90).



Schema 90: a.) $NaIO_4$ / OsO_4

¹¹⁴ Y. Araki et al., *J.Org.Chem.*, 46, 1734 (1981).

Die reduktive Aminierung des Silyloxyaminoesters **141** wird mit einem Äquivalent 2-Acetoxyacetaldehyd (**147**) durchgeführt, um eine Mehrfachalkylierung zu vermeiden. In der Regel werden dazu primäre Amine im Überschuß eingesetzt, was aber in diesem Fall nicht möglich ist. Die reduktive Aminierung muß bei einem pH-Wert zwischen 5-7 mit einem milden Reduktionsmittel durchgeführt werden, so daß nur das Iminiumderivat und nicht der eingesetzte Aldehyd reduziert wird¹¹⁵. Die Lösung des Silyloxyaminoesters **141** wird mit Natriumacetat gepuffert und der pH-Wert mit Essigsäure auf 6 eingestellt. Nach Zugabe des Aldehyds **147** wird die Lösung mit Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 2 d wird aufgearbeitet, wodurch der Acetoxyethylaminoester **145** in einer Ausbeute von 65% erhalten wird (Schema 91). Damit stellt die reduktive Aminierung die deutlich bessere Methode zur N-Alkylierung dar, insofern der entsprechende Aldehyd gut zugänglich ist.



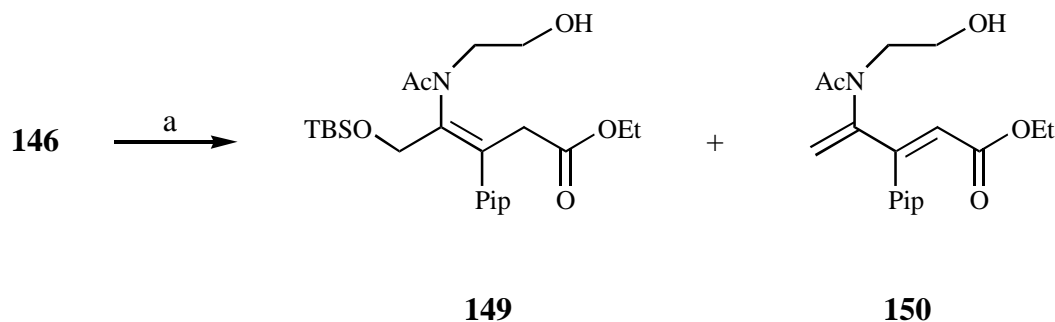
Schema 91: a.) 2-Acetoxyacetaldehyd (**147**) / NaBH₃CN / NaOAc

Der Schutz der sekundären Aminfunktion wird, wie schon oben beschrieben, mit Acetanhydrid zum Acetoxyethylacetamidoester **146** durchgeführt.

Nun ist geplant, den Acetoxyethylacetamidoester **146** selektiv an der Acetatgruppierung zu entschützen, um anschließend die freigesetzte Hydroxylfunktion in den für die Samariumdiodid-Kupplung notwendigen Aldehyd zu überführen. Da diese Position beim Schützen des Hydroxyethylaminoesters **144** mit Acetanhydrid die freier zugängliche war, sollte sie es auch in einer Umesterungsreaktion sein. Um eine Umesterung des α,β -ungesättigten Esters zu vermeiden, muß mit Ethanol umgesetzt werden.

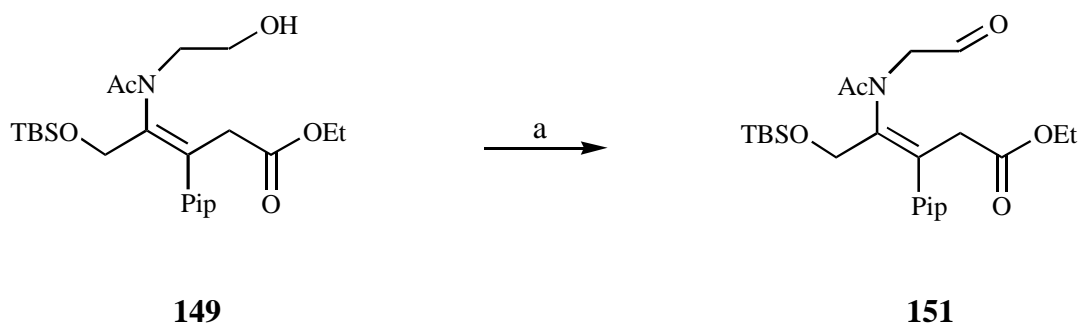
Das Acetat **146** wird in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur mit Ethanol versetzt. Nach 18 h hat sich das Edukt **146** komplett umgesetzt. Es wird vom Feststoff abfiltriert und gereinigt, wobei man den isomerisierten Alkohol **149** in einer Ausbeute von 37% und das Eliminierungsprodukt **150** in einer Ausbeute von 59% erhält, während kein Produkt mit Stereozentrum erhalten wird (Schema 92).

¹¹⁵ a.) R. F. Borch et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 93, 2897 (1971); b.) S. Kim et al., *J.Org.Chem.*, 50, 1927 (1985).

Schema 92: K_2CO_3 / Ethanol

Anscheinend wird das stereogene Zentrum im basischen Milieu deprotoniert, so daß einerseits durch Isomerisierung das besser stabilisierte Esterenolat anion entsteht bzw. in einer β -Eliminierung eine konjugierte Doppelbindung gebildet wird. Erneut wird die Ursache die erhöhte Acidität am stereogenen Zentrum sein, die durch die elektronenziehenden Schutzgruppe am Stickstoff und der vinylogenen Estergruppierung zustande kommt. In weiteren Verseifungsversuchen mit Kaliumcarbonat und Ethanol wird bei -50°C kein Umsatz festgestellt, wohingegen bei -20°C nur die Bildung der beiden unerwünschten Produkte **149** und **150** aus dem Edukt **146** beobachtet werden kann. Eine alternativ durchgeführte milde Methode der Verseifung des Acetats **146** mit Kaliumcyanid¹¹⁶ und Ethanol bei Raumtemperatur führt ebenfalls nur zu den bekannten Nebenprodukten **149** und **150**, die in der Samariumdiiodid-Kupplung nur bedingt für Testzwecke eingesetzt werden können. Anders als bei den säurelabilen Aziridinsystemen sind diese offenkettigen Systeme sehr empfindlich gegenüber Basen.

Um Erkenntnisse über die Stabilität des β -Amidoaldehyds **151** zu gewinnen, wird dieser hergestellt und anschließend den Bedingungen einer Samariumdiiodid-Kupplung ausgesetzt. In einer Swern-Oxidation wird das Hydroxyethylacetamid **149** in den Aldehyd **151** überführt, der problemlos wässrig aufgearbeitet und durch Aufnahme eines Roh- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums identifiziert werden kann (Schema 93).



Schema 93: a.) Swern-Oxidation

¹¹⁶ K. Mori et al., *Synthesis*, 790 (1973).

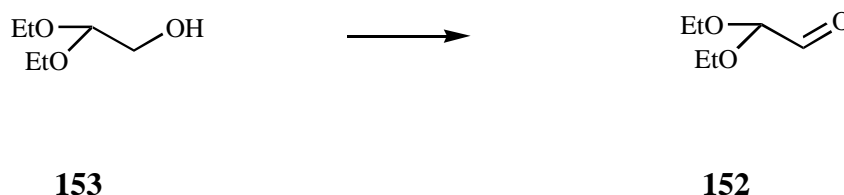
Anschließend wird der Aldehyd **151** in THF gelöst und in großer Verdünnung bei 0°C in Gegenwart von *t*-Butanol und HMPT mit 0.1 molarer Samariumdiodid-Lösung versetzt. Hierbei wird keinerlei Umsetzung beobachtet. Erstaunlicherweise wird der Aldehyd **151** nach einer Säulenchromatographie in einer Ausbeute von 53% reisoliert. Daraus lassen sich folgende Erkenntnisse gewinnen:

-Die β -Amidoaldehydgruppierung verträgt sowohl eine wässrige Aufarbeitung als auch eine säulenchromatographische Reinigung, weshalb die Ursache bei den nicht erfolgten Oxidationen der N-Alkylaziridinsysteme auf die mangelnde Stabilität des Aziridinringes zurückzuführen ist.

-Die β -Amidoaldehydgruppierung verträgt auch die Bedingungen einer Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefinkupplung.

Die für die Samariumdiodid-induzierte Ketyl-Olefinkupplung benötigte N-Formylmethylgruppierung kann aufgrund der höheren Acidität am Stereozentrum nicht durch basische Reaktionsbedingungen aus dem Acetoxyethylacetamidoester **146** freigesetzt werden. Eine Alternative bietet sich in der reduktiven Aminierung mit einem Alkylierungsreagenz an, in dem die funktionelle Gruppe unter neutralen oder sauren Bedingungen in einen Aldehyd umgewandelt werden kann. Daher wird der Silyloxyaminopentensäureester **141** analog zu der oben beschriebenen reduktiven Aminierung mit 2,2-Diethoxyacetaldehyd (**152**) alkyliert¹¹⁷.

Dieser Aldehyd **152** wird durch Swern-Oxidation des Glykolaldehyddiethylacetals (**153**) in einer Ausbeute von 68% hergestellt, wobei auf eine wässrige Aufarbeitung des Aldehyds **152** verzichtet wird und stattdessen die Salze durch einen Lösungsmittelwechsel entfernt werden (Schema 94).



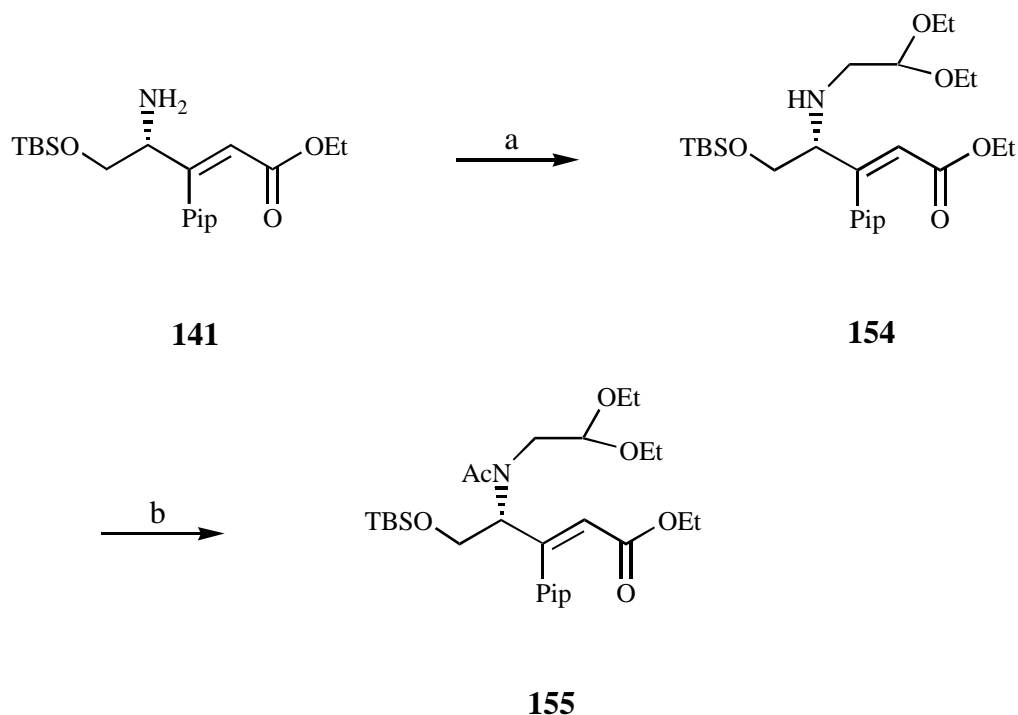
Schema 94: Swern-Oxidation des Glykolaldehyddiethylacetals (**153**)

Die reduktive Aminierung des Silyloxyaminoesters **141** wird wieder mit nur einem Äquivalent 2,2-Diethoxyacetaldehyd (**152**) durchgeführt, um eine Mehrfachalkylierung zu vermeiden. Die Lösung des Aminoesters **141** wird mit Natriumacetat gepuffert und der pH-Wert mit Essigsäure auf 6 eingestellt. Nach Zugabe des Aldehyds **152** wird die Lösung mit Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach zwei Tage wird wässrig aufgearbeitet und säulenchromatographisch

¹¹⁷ a.) H. J. Bestmann, P. Ermann, *Chem.Ber.*,116, 3264 (1983); b.) H. Stetter, K. H. Mohrmann, *Synthesis*, 129 (1981).

gereinigt, wodurch der Diethoxyethylaminoester **154** in einer Ausbeute von 67% erhalten wird. Damit werden in der reduktiven Aminierung auch mit diesem Alkylierungsreagenz bessere Ausbeuten erzielt, als mit der Methode der N-Alkylierung mit Alkylhalogeniden. Außerdem wird gezeigt, das in der reduktiven Aminierung äquimolare Mengen an Aldehyd und primären Amin eingesetzt werden können, welches in der Literatur noch nicht beschrieben ist.

Anschließend wird die sekundäre Aminfunktion des Diethoxyethylaminoester **154** mit Acetanhydrid geschützt. Nach drei Tagen wird der Diethoxyethylacetamidoester **155** (72% Ausbeute) neben nicht umgesetztem Edukt **154** (9% Ausbeute) erhalten (Schema 95).



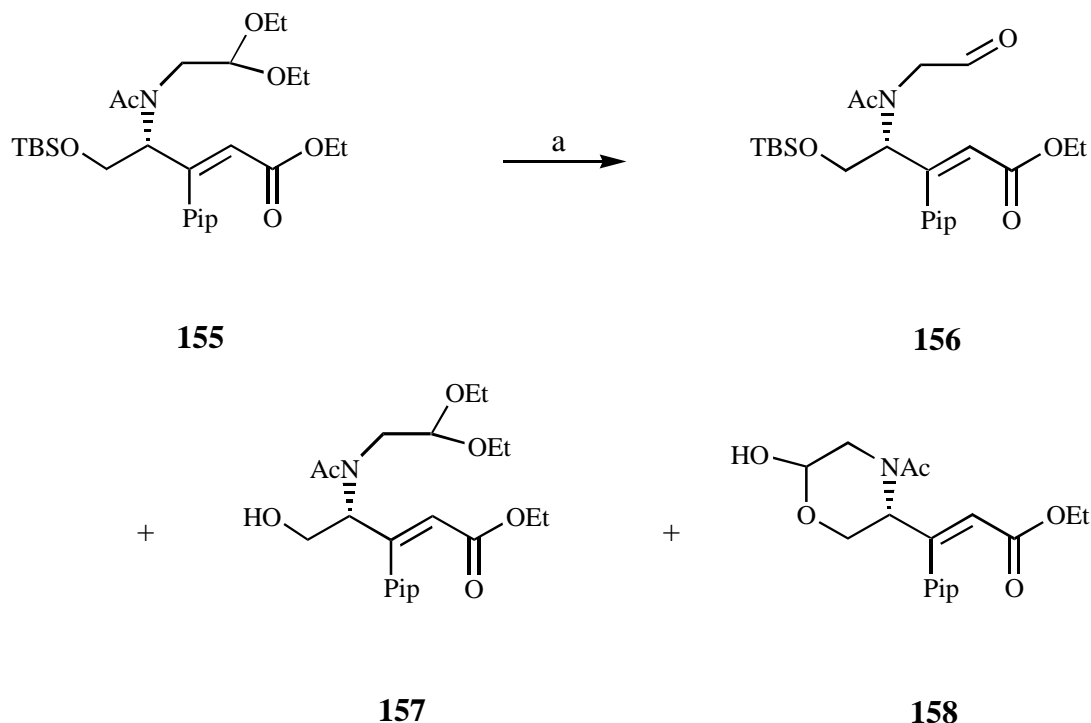
Schema 95: a.) 2,2-Diethoxyacetaldehyd (**152**) / NaBH₃CN / NaOAc, b.) Ac₂O / NEt₃

Geplant ist, den Diethoxyethylacetamidoester **155** unter sauren Bedingungen selektiv an der Acetalgruppierung zu entschützen, um den für die Samariumdiodid-Kupplung notwendigen Aldehyd freizusetzen. Aufgrund der ebenfalls säurelabilen Silyletherschutzgruppe muß zwischen beiden funktionellen Gruppen differenziert werden, weshalb nur Acetalspaltungen im schwach sauren Milieu in Frage kommen.

Das Silyloxydiethylacetal **155** wird mit dem Kationenaustauscher Amberlyst-15¹¹⁸ versetzt. Schon nach sechs Stunden wird in einer DC-Kontrolle ein deutlicher Umsatz festgestellt, allerdings wird neben dem Edukt **155** die Bildung von drei neuen Substanzen beobachtet. Nachdem sich das Edukt **155** in drei Tagen komplett umgesetzt hat, wird die Reaktion aufgearbeitet, indem vom Amberlyst-15 abfiltriert und das aus drei Substanzen bestehende Rohöl durch

¹¹⁸ G. M. Coppola, *Synthesis*, 1021 (1984).

Säulenchromatographie getrennt wird. Hierbei wird der gesuchte Silyloxyaldehyd **156** in einer Ausbeute von 10% erhalten, während das entsprechende desilylierte Edukt **157** in einer Ausbeute von 15% erhalten wird. Das Hauptprodukt ist in dieser Reaktion mit 44% Ausbeute das doppelt entschützte, cyclische Halbacetal **158** (Schema 96).



Schema 96: a.) Amberlyst-15 bzw. $\text{H}_3\text{CCO}_2\text{H} / \text{H}_2\text{O}$ (3:1)

Mit Amberlyst-15 kann keine Differenzierung der beiden säurelabilen Schutzgruppen durchgeführt werden, da mit diesem Kationenaustauscher beide Schutzgruppen unselektiv abgespalten werden.

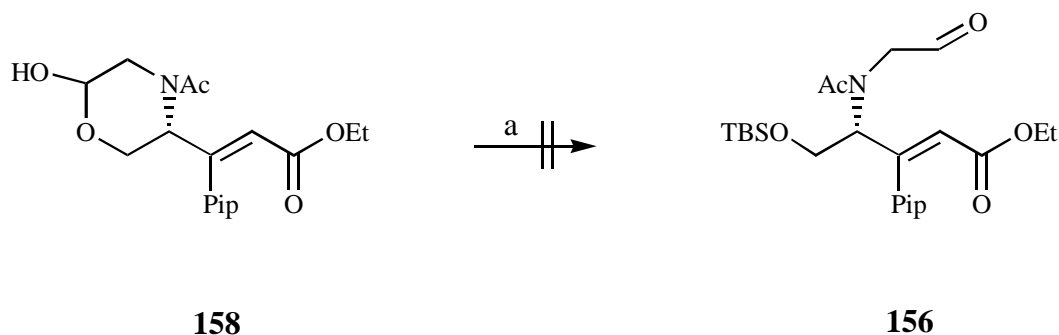
Alternativ wird das Silyloxydiethylacetal **155** mit Essigsäure / Wasser im Verhältnis von 3:1 entschützt¹¹⁹. Da mit längeren Reaktionszeiten überwiegend das Halbacetal **158** entsteht, wird schon nach 11 Minuten neutralisiert und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt, wodurch der Silyloxyaldehyd **156** in einer Ausbeute von 15% und das desilylierte Edukt **157** in einer Ausbeute von 35% erhalten wird. Das doppelt entschützte, cyclische Halbacetal **158** entsteht nur in minimalen Mengen, während noch 33% Edukt reisoliert und erneut eingesetzt werden (Schema 96). Durch eine cyclische Reaktionsführung wird die Ausbeute des Silyloxyaldehyds **156** deutlich gesteigert, so daß hiermit eine Samariumdiodid-Kupplung durchgeführt werden kann.

In längeren Reaktionszeiten wird das cyclische Halbacetal **158** ausschließlich erhalten (73% Ausbeute). Hier stellt sich die Frage, ob eine Differenzierung der beiden säurelabilen Schutz-

¹¹⁹ D. F. Taber et al., *J.Am.Chem.Soc.*, 113, 6639 (1991).

gruppen notwendig ist. Alternativ sollte auch das Halbacetal **158** über den offenkettigen Aldehyd **159** an der Hydroxylfunktion geschützt und in einer Samariumdiodid-Kupplung eingesetzt werden können.

Die Versuche, das Halbacetal **158** durch Umsetzung mit Triethylamin in den offenkettigen Aldehyd **159** und anschließend mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid in den Silyloxyaldehyd **156** zu überführen, scheitern (Schema 97). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Halbacetals **158** sind keine Signale des offenkettigen Aldehyds **159** erkennbar. Das Halbacetal **158** liegt nahezu quantitativ in der cyclischen Form vor.



Schema 97: TBSCl / NEt₃

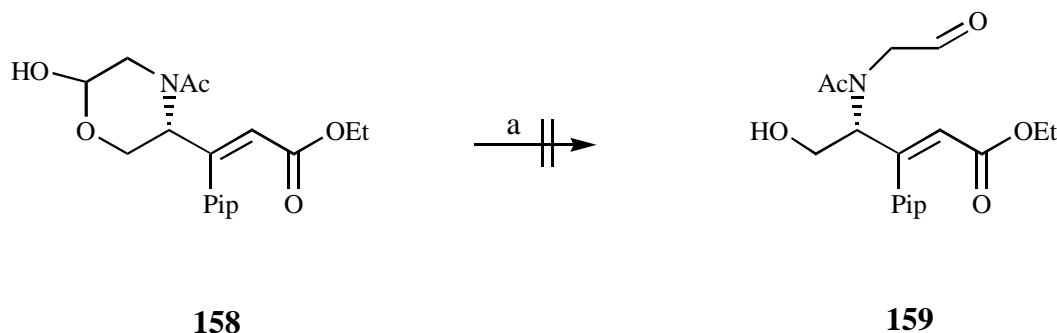
Das desilylierte Edukt **157** kann aufgrund der sperrigen Reste nicht mit Standardoperationen an der freien Hydroxylfunktion geschützt werden. So wird mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid und Triethylamin bzw. Benzylchlorid und Natriumhydrid auch nach zwei Tagen kein Umsatz festgestellt.

Dieses Problem der Differenzierung zweier säurelabiler Schutzgruppen des Silyloxydiethylacetals **155** sollte in weiteren Ansätzen vermeidbar sein, indem die Alkoholfunktion des Aminesters **140** mit einer anderen Schutzgruppe versehen wird, die nicht unter schwach sauren Bedingungen abgespalten wird. Denkbar ist hier die Bildung eines *t*-Butyldiphenylsilylethers oder eines Esters.

2.4.4 Durchführung der Samariumdiodid-Kupplung

In einem erstem Test wird das Halbacetal **158** in großer Verdünnung (20 ml THF / mmol) bei 0°C mit *t*-Butanol, HMPT und 0.1 m Samariumdiodid-Lösung in einer Samariumdiodid-Kupplung eingesetzt. So sollte der offenkettige Aldehyd **159** nach Elektronenübertragung ein Ketylradikal bilden und mit der α,β -ungesättigten Estergruppierung unter Ausbildung eines quartären Kohlenstoffzentrums kuppeln, während sich über einer Gleichgewichtsreaktion der offenkettige Aldehyd **159** aus dem Halbacetal **158** nachbildet. Da freie Hydroxylfunktionen in Samariumdiodid-Kupplungen komplexierend wirken, sollte dieses zu höheren Diastereoselek-

tionen führen. In keinem der Tests wird ein Kupplungsprodukt isoliert, obwohl durch Zugabe von Hünig-Base bzw. *n*-BuLi-Lösung versucht wird, das Gleichgewicht zum offenkettigen Aldehyd **159** zu verschieben (Schema 98). So wird kein Hinweis gefunden, ob der offenkettige Aldehyd **159** in geringen Mengen vorliegt.

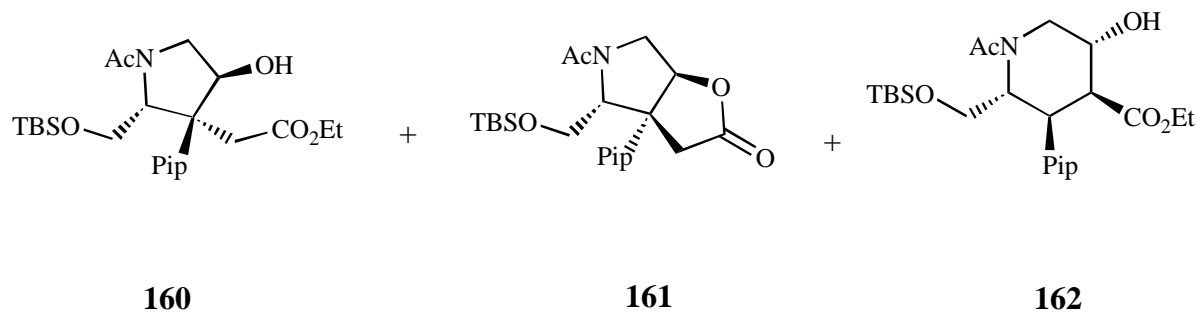


Schema 98: a.) NEt_3 bzw. *n*-BuLi

In einem weiteren Versuch wird der Silyloxyaldehyd **156** in einer Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefinkupplung eingesetzt¹²⁰. Beim Angriff auf die trisubstituierte Doppelbindung kann die Reaktivität des Ketylradikals durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. So wird die Kupplung in sehr großer Verdünnung in THF bei 0°C durch Zusatz von HMPT durchgeführt, wodurch das Verhältnis von Kupplung zu Reduktion zugunsten der Kupplung verschoben und die Geschwindigkeit und Reaktivität der Samariumdiodid-Kupplung erhöht wird. Mit diesen Bedingungen wird ausgetestet, ob die bei der Claisen-Umlagerung festgestellte sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung und der benachbarten, asymmetrischen Stickstoff-Funktion beim Aufbau des quartären Stereozentrums in einer radikalischen Kupplung überwunden werden kann, obwohl sich eine erhöhte Reaktivität negativ auf mögliche Diastereoselektionen bemerkbar machen kann.

Der Silyloxyaldehyd **156** wird mit Samariumdiodid umgesetzt, wobei sich die Lösung sofort entfärbt. In der Regel zeigt schon diese Entfärbung eine Beendigung der Reaktion an. In der DC-Kontrolle zeigt sich ein Fleck, der den gleichen R_f -Wert wie das Edukt besitzt, aber mit dem Kaliumpermanganat-Reagenz weiß und nicht wie das Edukt gelb färbt und damit die Abwesenheit eines oxidierbaren Olefins anzeigt. Nach einer wässrigen Aufarbeitung und einer säulenchromatographischen Trennung erhält man ein Gemisch aus Kupplungsprodukten (ca. 66% Ausbeute), die durch HPLC getrennt werden. Aus diesem Gemisch wird das Pyrrolidin **160** mit 6%, das Lacton **161** mit 18% und das Piperidin **162** mit 6% isolierter Ausbeute erhalten (Schema 99). Weitere Mengen der drei Hauptprodukte (**160**: ca. 4%, **161**: ca. 14%, **162**: ca. 5%) befinden sich in den Mischfraktionen mit weiteren noch nicht identifizierten Kupplungsprodukten (ca. 5%, 7% und 1%), deren Trennung durch die Stickstoff-Konformere erschwert wird und sich erst in größeren Ansätzen lohnt.

¹²⁰ a.) G. A. Molander et al., *J.Org.Chem.*, 57, 3132 (1992); G. A. Molander et al., *J.Org.Chem.*, 62, 2935 (1997); b.) E. J. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1063 (1989).



Schema 99: Isolierte Produkte der Samariumdiodid-Kupplung mit dem Silyloxyaldehyd **156**

Sowohl das Pyrrolidin **160** als auch das Lacton **161** besitzt ein quartäres Kohlenstoffzentrum, welches zum ersten Mal in einer Samariumdiodid-Kupplung an einem System mit asymmetrischer Stickstoff-Funktion hergestellt wird. Weiterhin besitzt dieses Zentrum einen aromatischen Substituenten. Bisher sind beim Aufbau quartärer Stereozentren in Samariumdiodid-Kupplungen nur methylsubstituierte Doppelbindungen in Sauerstoffsystemen eingesetzt worden. Interessant ist das Piperidin **162**, welches das Produkt einer nicht erwarteten 6-endo-trig-Cyclisierung ist und in dem die Stickstoff-Konformere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum völlig unterschiedliche chemische Verschiebungen aufweisen. Mit Hilfe eines $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$ -Spektrums ist die Zuordnung der Kopplungspartner beim Piperidin **162** eindeutig bewiesen worden.

In allen drei Produkten wird die Konfiguration der neu entstandenen Stereozentren durch NOE-Differenzspektroskopie festgestellt, indem die relative Anordnung zu der eindeutig konfigurierten Stickstoff-Funktion bestimmt wird, die aus der Aminosäure *L*-Serin (**2**) hergeleitet wurde (Abb. 16).

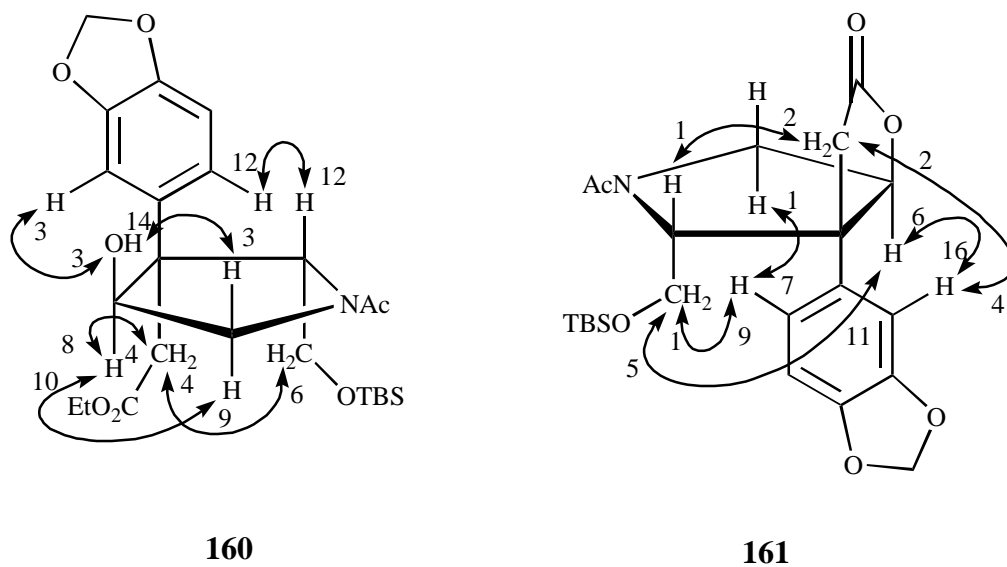
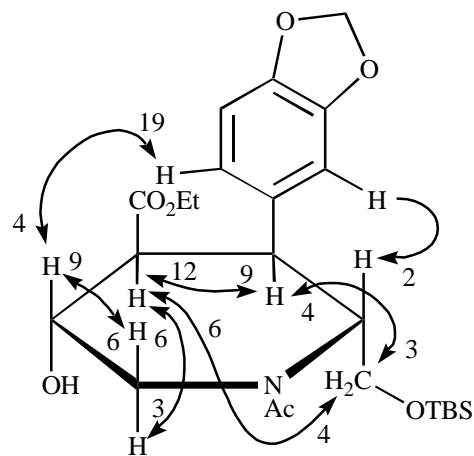


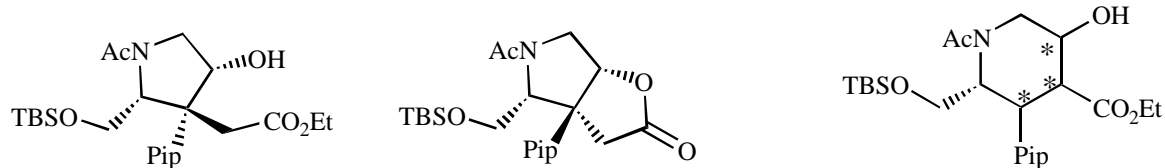
Abb. 16/1: Ausgewählte NOE-Zuwächse der Samariumdiodid-Kupplungsprodukte



162

Abb. 16/2: Ausgewählte NOE-Zuwächse der Samariumdiodid-Kupplungsprodukte

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Mischfraktionen zeigen ebenfalls charakteristische Signale möglicher Kupplungsprodukte. Eine Identifizierung kann aber aufgrund der Komplexität nicht erfolgen, da zusätzlich zu den vier diastereomeren 5-exo-trig-Cyclisierungsprodukten weitere acht Diastereomere durch die 6-endo-trig-Cyclisierung in Frage kommen (Abb. 17), bei der drei neue Stereozentren gebildet werden. Außerdem können die entsprechenden Lactone gebildet werden, wenn die Hydroxylfunktion und die Estergruppierung *syn*-konfiguriert entstehen.



Verbleibende 5-exo-trig-Cyclisierungsprodukte

Konstitution der 6-endo-trig-Cyclisierungsprodukte

Abb. 17: Weitere mögliche Produkte in der Samariumdiodid-Kupplung

Die Samariumdiodid-induzierte Ketyl-Olefinkupplung zeigt schon mit diesen relativ drastischen Reaktionsbedingungen eine leichte Diastereoselektion für das Lacton **161** im Fall der erhaltenen 5-exo-trig-Cyclisierungsprodukte und eine leichte Regioselektion zuungunsten der 6-endo-trig-Cyclisierungsprodukte. So sollte die Diastereo- bzw. Regioselektivität dieser Kupplungsreaktion bei tieferen Temperaturen und gegebenenfalls durch Verzicht auf HMPT noch deutlich gesteigert werden können.

Obwohl keine Aussage über die weiteren Kupplungsprodukte gemacht werden kann, sind das Pyrrolidin **160**, das Lacton **161** und das Piperidin **162** die Hauptprodukte, welches im folgenden diskutiert werden soll:

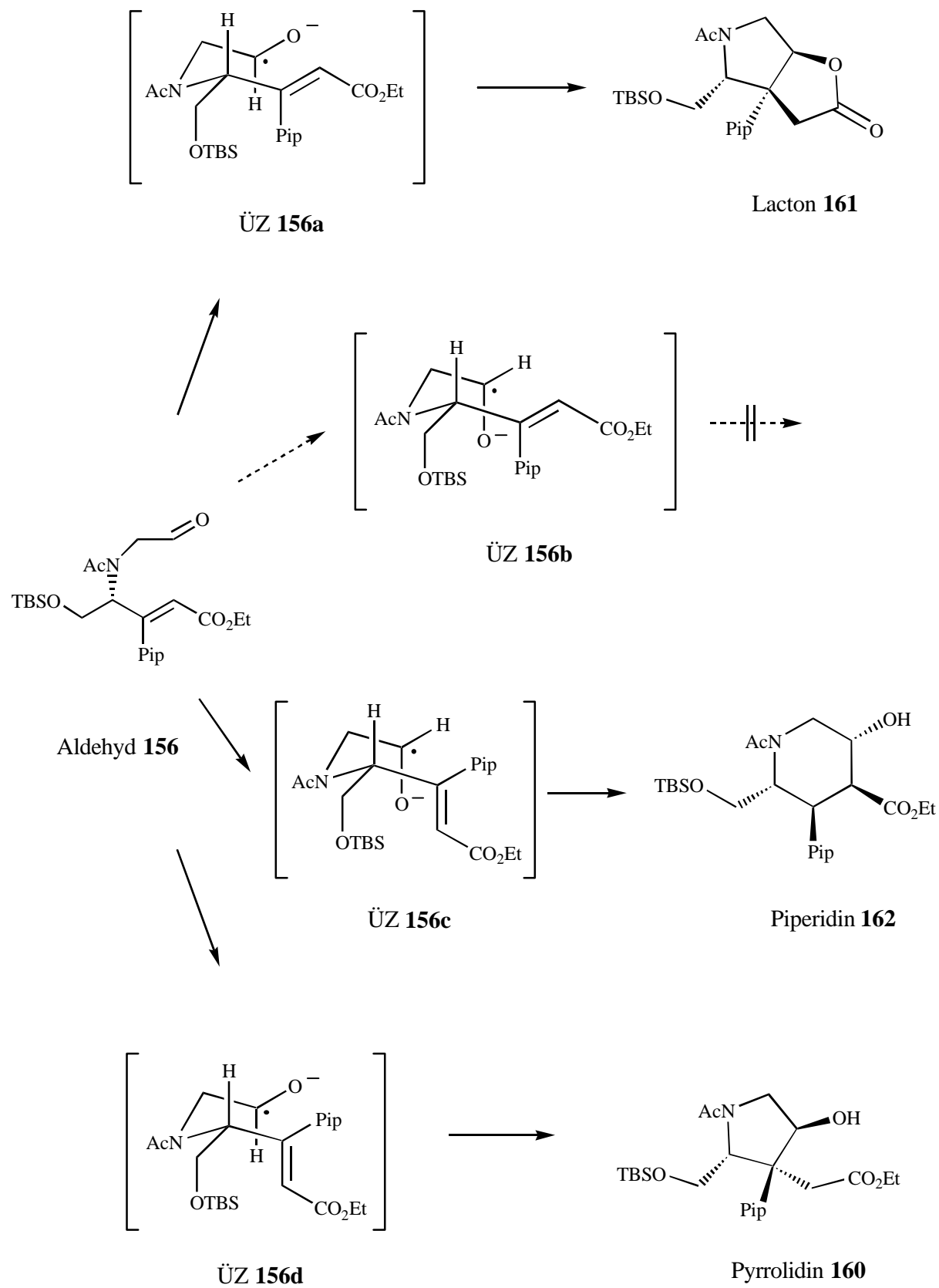
-In der Regel wird eine 5-exo-trig-Cyclisierung gegenüber einer 6-endo-trig-Cyclisierung bevorzugt, so daß bei der radikalischen Kupplung eher ein fünfgliedriger Übergangszustand durchlaufen und ein Pyrrolidin gebildet wird. Da in einer 5-exo-trig-Cyclisierung aus dem chiralen Silyloxyaldehyd **156** zwei neue Stereozentren gebildet werden, sind in der Samariumdiodid-Kupplung vier diastereomorphe Übergangszustände (**156a-156d**) denkbar, die jeweils in zwei „open book“-Konformationen vorliegen können, wovon jeweils nur eine dargestellt ist (Schema 100).

-Meistens beobachtet man in den 5-exo-trig-Cyclisierungen der Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefinkupplungen, daß das Ketylradikal im Übergangszustand eine energetisch günstigere pseudoäquatoriale Position einnimmt. Soll auch der Silyloxymethylrest am steuernden Stereozentrum pseudoäquatorial angeordnet werden, kommen nur die beiden Übergangszustände **156a** und **156d** für eine Kupplungsreaktion in Frage, während die beiden anderen Übergangszustände mindestens eine Gruppierung in pseudoaxialer Position besitzen.

-Der einzige Unterschied in den beiden Übergangszuständen **156a** und **156d** besteht in der Anordnung der α,β -ungesättigten Estergruppierung, die aufgrund des großen Piperonylrestes sowohl pseudoäquatorial als auch pseudoaxial angeordnet werden kann. Nimmt diese Estergruppierung wie im Falle der disubstituierten Doppelbindungen eine pseudoäquatoriale Position ein, so entsteht aus dem Übergangszustand **156a** das Bicyclooktanon **161**, da aufgrund der *syn*-Anordnung von Hydroxylfunktion und Estergruppierung sofort eine Lactonisierung stattfindet. Im Übergangszustand **156d** nimmt der Piperonylrest die energetisch günstigere pseudoäquatoriale Position ein, so daß das Pyrrolidin **160** gebildet wird. Da das Bicyclooktanon **161** im Verhältnis von 3:1 zum Pyrrolidin **160** erhalten wird, scheint eher die α,β -ungesättigte Estergruppierung die pseudoäquatoriale Position einzunehmen.

-Die Produkte einer 5-exo-trig-Cyclisierung der beiden Übergangszustände **156b** und **156c** konnten bisher nicht erhalten werden. In diesen Übergangszuständen befindet sich entweder das Ketylradikal oder der Silyloxymethylrest am Stereozentrum in pseudoaxialer Position.

-Eine 6-endo-trig-Cyclisierung kann sowohl über eine bootartige als auch über eine sesselartige Konformation ablaufen. Während in beiden sesselförmigen Übergangszuständen axiale Positionen durch das Ketylradikal oder dem Silyloxymethylrest besetzt und damit ungünstig sind, sollte der Übergangszustand **156c** in der bootartigen-Konformation gegenüber dem Übergangszustand **156b** energetisch begünstigt sein, da nur pseudoäquatoriale Positionen besetzt sind. In der Kupplungsreaktion entsteht aus dem Übergangszustand **156c** das Piperidin **162**.



Schema 100: Übergangszustände in der Samariumdiodid-Kupplung

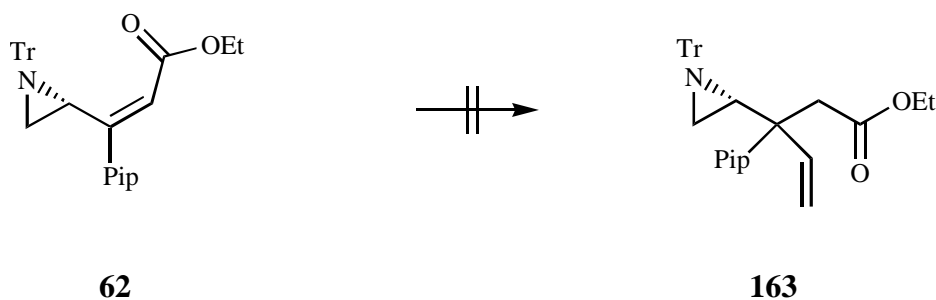
Die Samariumdiodid-induzierte Ketyl-Olefinkupplung ist somit zum Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren geeignet, wie sie in den Amaryllidaceen-Alkaloiden vom Crinidin-Typ und Tazettin-Typ vorkommen. Weitere Untersuchungen müssen klären, inwieweit bessere Selektionen und höhere Ausbeuten durch mildere Reaktionsbedingungen erhalten werden können, obwohl auch die Literatursausbeuten beim Aufbau quartärer Zentren bzw. bei der Herstellung von Stickstoffcyclen nur bei maximal 50% liegen¹⁰⁰. Vergleichende Untersuchungen zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren in Heterocyclen sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Im Vergleich zu den sigmatropen Claisen-Umlagerungen liegt der Vorteil dieser Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefinkupplung in den wesentlich reaktiveren, radikalischen Übergangszuständen. Möglicherweise spielt auch die Veränderung der Geometrie des Übergangszustandes eine Rolle, welche eine geringere sterische Hinderung bei der Bildung des quartären Stereozentrums zur Folge haben kann.

2.5 Weitere Optionen zum Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrens

Eine weitere effiziente Methode zur Synthese von quartären Kohlenstoffzentren, die 1,4-Addition von Cupraten¹²¹, wird im folgenden untersucht. Um hierbei unabhängig von der Doppelbindungsgeometrie Aussagen treffen zu können, soll sowohl ein *Z*-konfiguriertes, trisubstituiertes Enonsystem als auch ein entsprechendes *E*-konfiguriertes Enonsystem untersucht werden.

Dazu wird der *Z*-Aziridinacrylester **62** bzw. der *E*-Aziridinacrylester **63** in THF bei -78°C zu einer Lösung aus Kupfer-(I)-bromid und Vinylmagnesiumbromid in THF getropft. Auf Raumtemperatur kommend läßt man 2 d reagieren, wobei aber in einer DC-Kontrolle keinerlei Umsetzung festgestellt werden kann. Nach einer wässrigen Aufarbeitung wird das Edukt **62** bzw. **63** reisoliert, ohne daß ein Additionsprodukt **163** erhalten wird (Schema 101). Die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung scheint nicht durch einen intermolekularen nucleophilen Angriff überwunden werden zu können.



Schema 101/1: Cuprat-Additionsversuche

¹²¹ J. Mulzer, G. Dürner, D. Trauner, *Ang.Chem.*, 108, 3046 (1996).

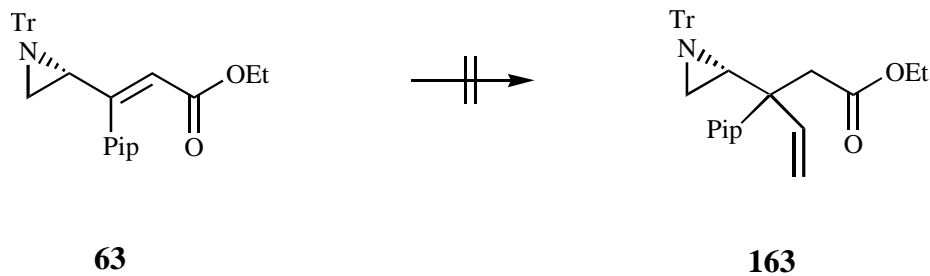
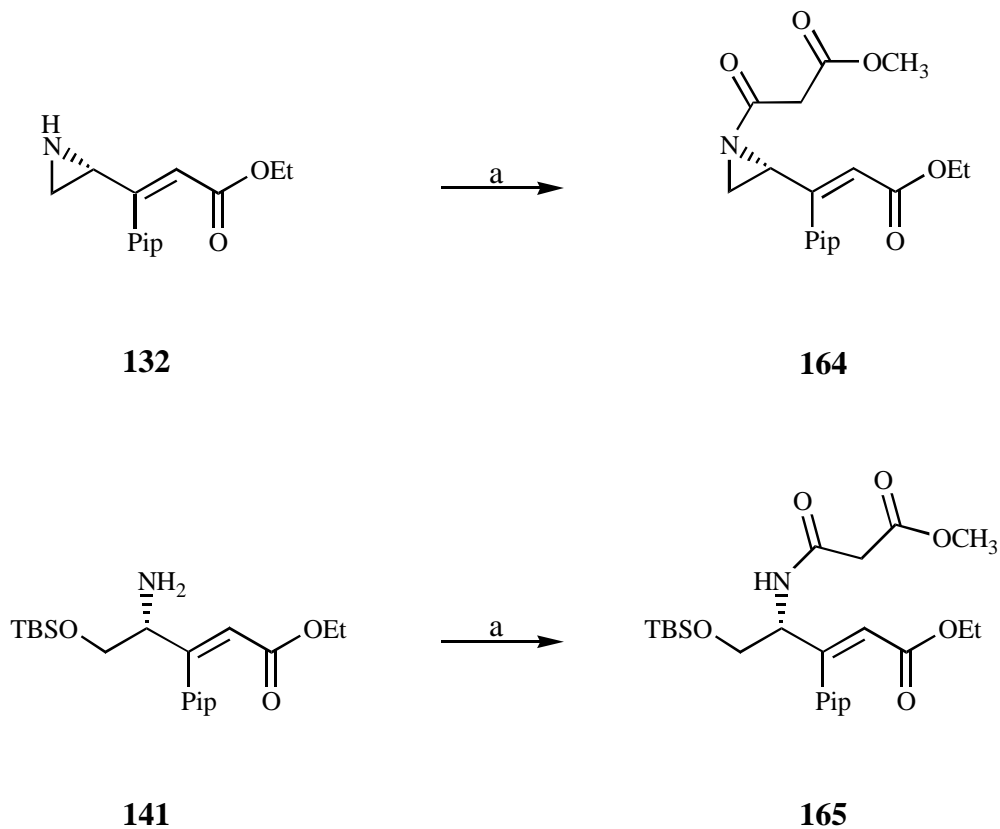


Abb. 101/2: Cuprat-Additionsversuche

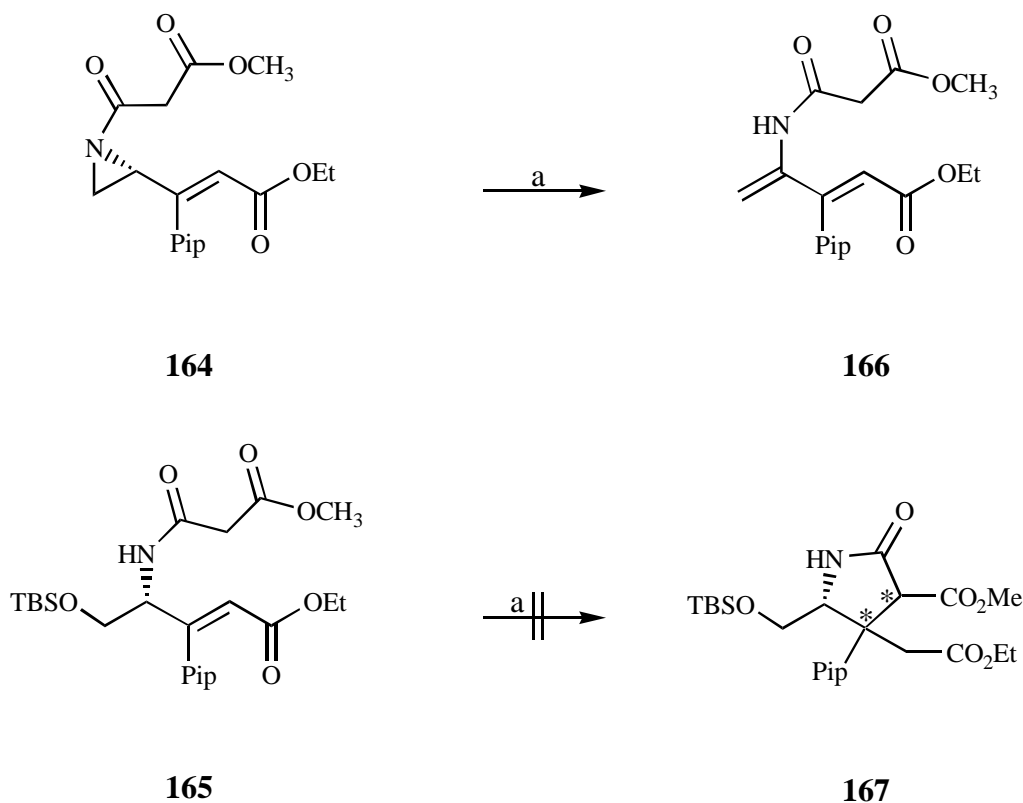
Alternativ wird versucht, das quartäre Stereozentrum durch eine intramolekulare Michael-Addition aufzubauen, wobei der nucleophile Angriff durch das Anion eines Malonamids erfolgen soll. Dazu wird der Aziridinerster **132** bzw. der Silyloxyaminopentensäureester **141** mit Methylmalonsäurehalbesterchlorid umgesetzt, so daß nach einer wässrigen Aufarbeitung die entsprechenden Malonamide **164** bzw. **165** in einer Ausbeute von 74% bzw. 80% erhalten werden (Schema 102).

Schema 102: a.) ClCOCH₂CO₂Me / NEt₃

Aus den Malonamiden **164** und **165** werden durch Behandlung mit Basen die entsprechenden Anionen freigesetzt, die über einen fünfgliedrigen Übergangszustand an das α,β -ungesättigte

Doppelbindungssystem addieren sollten. Hierbei werden die Edukte **164** und **165** in THF oder deuterierten Chloroform gelöst und bei RT mit verschiedenen Basen wie Diazobicyclooctan, Triethylamin und Kalium-*t*-butylat umgesetzt.

In der Umsetzung des Aziridinmalonamids **164** mit Diazobicyclooctan entsteht nach 4 d nur das Eliminierungsprodukt **166** in einer Ausbeute von 30%. Auch an diesem System zeigt sich wieder die erhöhte Acidität des stereogenen Zentrums. Wird diese Reaktion bei -20°C bzw. mit Triethylamin durchgeführt, kann mit beiden Malonamiden **164** und **165** auch nach mehreren Tagen keine Umsetzung festgestellt werden, während mit Kalium-*t*-butylat nur eine Zersetzung der Edukte **164** und **165** beobachtet wird. Ein entsprechendes Cyclisierungsprodukt, wie z. B. das Pyrrolidon **167**, kann in keinem der Versuche erhalten werden (Schema 103).



Schema 103: a.) Diazobicyclooctan bzw. Triethylamin bzw. Kalium-*t*-butylat

In diesen Reaktionen wurde die Option eines nucleophilen Angriffes zum Aufbau des quartären Stereozentrums untersucht, welche in der Literatur oft zum Aufbau von quartären Stereozentren benutzt wird. Da kein derartiges Stereozentrum isoliert werden konnte, scheint auch ein nucleophiler Angriff die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung mit der benachbarten asymmetrischen Stickstoff-Funktion nicht überwinden zu können.

2.6 Zusammenfassung und Ausblick: Enantioselektiver Zugang zur Totalsynthese von Amaryllidaceen-Alkaloiden

Im Rahmen dieser Doktorarbeit ist eine Methode für den diastereoselektiven Aufbau von quartären Kohlenstoffzentren entwickelt worden. Ausgehend von einer asymmetrischen Stickstoff-Funktion einer Aminosäure aus dem „chiral-pool“ wird die Bildung der weiteren stereogenen Zentren gesteuert. Hiermit ist in einer Stufe der diastereoselektive Aufbau aller stereogenen Zentren im Pyrrolidinring der Amaryllidaceen-Alkaloide möglich. Vergleichende Untersuchungen zum Aufbau quartärer Stereozentren in Heterocyclen sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden.

Die Synthese der Seitenkette für den Aufbau des C-Ringes der Amaryllidaceen-Alkaloide wurde am Anfang der Synthesesequenz durch Öffnung eines Propiolactons erfolgreich durchgeführt, während weitere Additionsreaktionen an diversen aktivierten Heterocyclen zu Eliminierungsprodukten oder unerwünschten Nebenprodukten führten. Eine Verbesserung der Ausbeute könnte durch Öffnung eines cyclischen Sulfamidats¹²² erreicht werden, welches aus einem N-alkylierten Serinderivat hergestellt werden kann. Aufgrund der ständigen Eliminierungsgefahr der aktivierten Heterocyclen wird empfohlen, die Seitenkette an späterer Stelle in der Synthesesequenz einzuführen.

Die sterisch anspruchsvollen, trisubstituierten Acrylester **62** und **63** wurden vom *L*-Serin (**2**) ausgehend in einer Horner-Emmons-Reaktion in guten Ausbeuten synthetisiert. Hierbei wurden beide Doppelbindungsisomere erhalten, so daß in den Claisen-Umlagerungen auch die Abhängigkeit von der Doppelbindungskonfiguration untersucht werden konnte. Diese trisubstituierten Acrylester sind die Schlüsselbausteine in dieser Arbeit, da aus diesen sowohl die Claisen-Umlagerungssysteme als auch die Samariumdiodid-Kupplungssysteme hergestellt wurden.

Weiterhin wurde gezeigt, daß die trisubstituierten Acrylester in einer Palladium-katalysierten Kupplung diastereoselektiv aus den entsprechenden β -Ketoestern erhalten werden. Hierbei wurden die β -Ketoester mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in die entsprechenden Enolate überführt, die ohne Aufarbeitung mit den metallorganischen Reagenzien Palladium-katalysiert gekuppelt wurden. In den Kupplungen wurden in allen Systemen nur die *E*-konfigurierten Doppelbindungen erhalten. Obwohl beim Aziridinsystem der entsprechende *Z*-konfigurierte Acrylester aus der Horner-Emmons-Sequenz bekannt war, konnte in keiner der Stille-Kupplungen ein *Z*-konfiguriertes Acrylester aufgefunden werden. Ursache hierfür ist offenbar der sterisch anspruchsvolle Stickstoffsubstituent, der die Estergruppierung bei der Enolatbildung in eine Antistellung zum Stickstoffsubstituenten dirigiert, welches in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden ist.

¹²² H. C. Stiasny, *Synthesis*, 259 (1996).

In einer sigmatropen Claisen-Umlagerung konnte das quartäre Kohlenstoffzentrum nicht aufgebaut werden, da hierbei die sterische Hinderung der trisubstituierten Doppelbindung mit der benachbarten asymmetrischen Stickstoff-Funktion zu groß war. Hierzu wurden diverse N-Allylacetamide und Allylacetate in wenigen Stufen und in hohen Ausbeuten synthetisiert, die in Iminoketen- und Ireland-Claisen-Umlagerungen eingesetzt wurden. An dem trisubstituierten Doppelbindungssystem wurden alle Substituenten variiert. Da auch die Reaktionsbedingungen der Claisen-Umlagerung modifiziert wurden, scheint die asymmetrische Stickstoff-Funktion mit der Isopropylverzweigung in Kombination mit der trisubstituierten Doppelbindung als Hauptursache in Frage zu kommen. Alternativ kann auch die reaktivere Methode der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung zum Erfolg führen, wobei hier die Gefahr eines „von Braun-Abbaus“ durch eine S_N' -Reaktion besteht. Neuesten Untersuchungen zur Folge, kann diese Nebenreaktion durch Verwendung von Säurefluoriden anstelle von Säurechloriden vermieden werden.

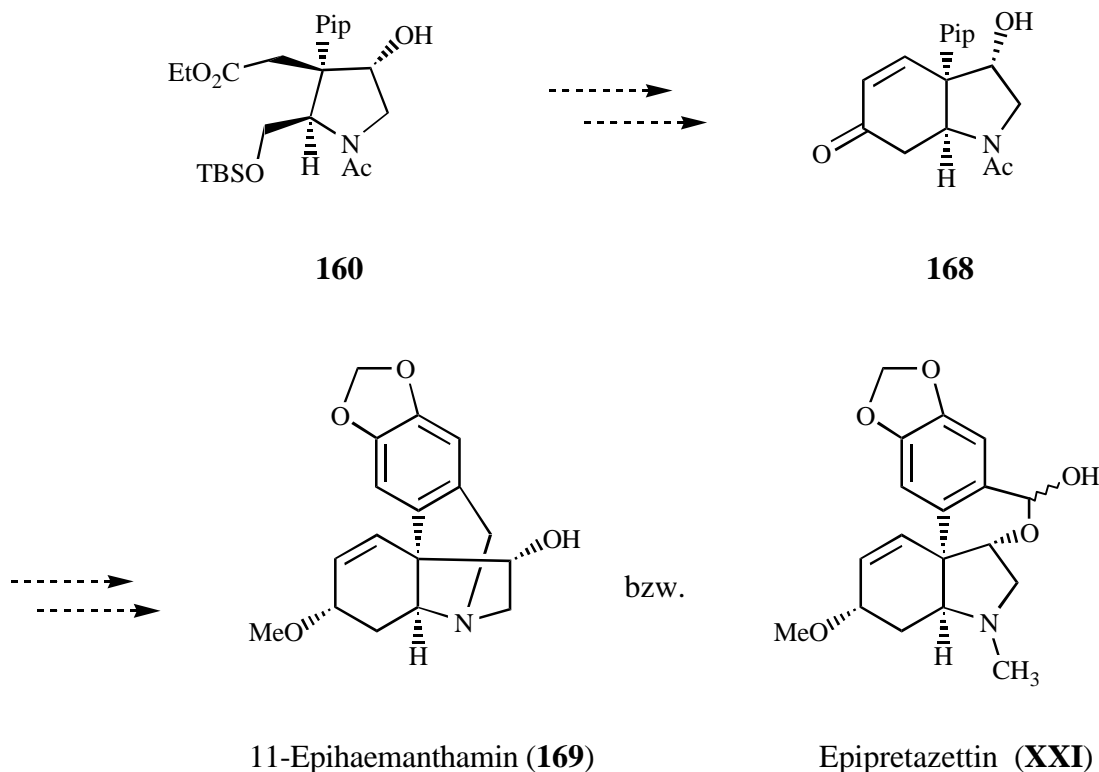
In weiteren Versuchen wurden intermolekulare und intramolekulare nucleophile Angriffe zum Aufbau des quartären Stereozentrums untersucht, in denen die sterische Hinderung der asymmetrischen Stickstoff-Funktion und der trisubstituierten Doppelbindung mangels Reaktivität ebenfalls nicht überwunden werden konnte.

Mit einer Samariumdiodid-induzierten Ketyl-Olefinkupplung wurde zum ersten Mal ein asymmetrisches, quartäres Kohlenstoffzentrum an einem System mit asymmetrischer Stickstoff-Funktion durch eine 1,2-Induktion diastereoselektiv aufgebaut. Dieses Zentrum enthält einen sperrigen aromatischen Substituenten, während in der Literatur nur methylsubstituierte Doppelbindungen zum Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren in Samariumdiodid-Kupplungen von Sauerstoffsystemen benutzt wurden. Im Vergleich zu den Claisen-Umlagerungen liegt der Vorteil dieser Samariumdiodid-Kupplung in den wesentlich reaktiveren, radikalischen Übergangszuständen, so daß eine Reaktion mit der sterisch gehinderten, trisubstituierten Doppelbindung stattfindet. Aufgrund der sehr kurzen Reaktionszeit und den reaktiven Kupplungsbedingungen besitzt diese Methode noch ein sehr großes Potential, um bessere Ausbeuten und Diastereoselektionen zu erhalten. Die Diastereoselektion sollte auch durch eine größere Schutzgruppe an der Sauerstoff-Funktion bzw. durch Verwendung eines *t*-Butylesters anstelle des Ethylesters erhöht werden können.

Weiterhin wurde festgestellt, daß an aromatisch substituierten Doppelbindungen bei ausreichender Energiezufuhr auch die konkurrierende 6-endo-trig-Cyclisierung stattfindet, da das entstehende benzyliche Sekundärradikal ebenfalls mesomeriestabilisiert wird. In allen drei erhaltenen Kupplungsprodukten wurde die absolute Konfiguration durch die relative Anordnung zu der eindeutig konfigurierten asymmetrischen Stickstoff-Funktion bestimmt.

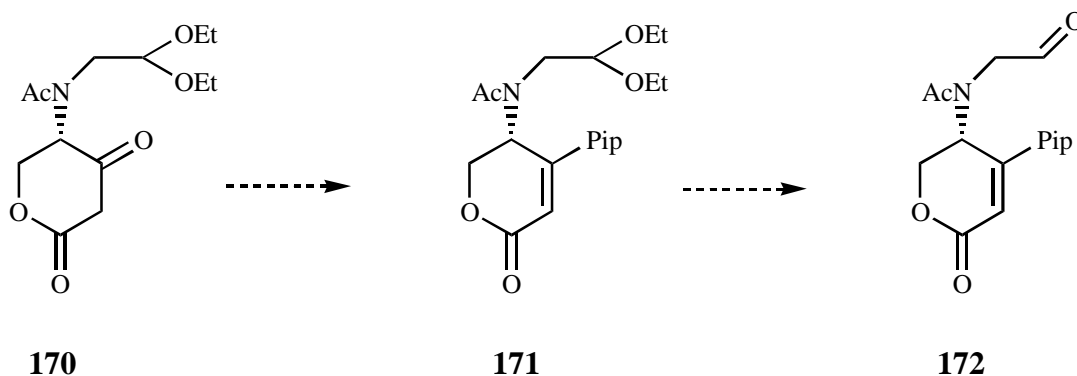
Mit einer Verbesserung der Diastereoselektion sollte diese Methode auch in enantioselektiven Totalsynthesen von Amaryllidaceen-Alkaloiden mit einem quartären Kohlenstoffzentrum Anwendung finden. So könnte aus dem Pyrrolidin **160** in wenigen Stufen über den Bicyclus **168** eine enantioselektive Totalsynthese des 11-Epihaemanthamins (**169**)¹²³ bzw. des Epipretazetins (**XXI**) durchgeführt werden (Schema 104), welche bisher noch nicht in einer enantioselektiven Totalsynthese hergestellt wurden.

¹²³ a.) M. Shamma et al., *J.Nat.Prod.*, 52, 785 (1989); b.) A. R. Battersby et al., *Chem.Commun.*, 183 (1971); c.) G. W. Kirby, J. Michael, *ibid.*, 187 (1971).

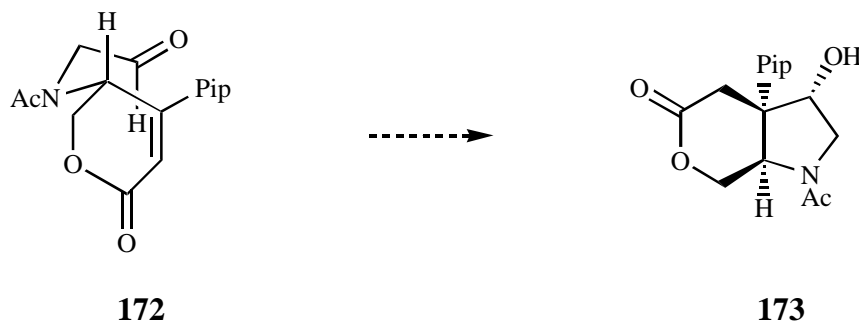


Schema 104: Denkbare Totalsynthese des 11-Epihaemanthamins (**168**) bzw. des Epipretazettins (**XXI**)

Eine Verbesserung der Diastereoselektion sollte auch mit einer veränderten Reaktionsführung möglich sein. Ausgehend von einem β -Ketolacton **170** sollte die trisubstituierte Doppelbindung des Lactons **171** aufgrund der Ringstruktur nur *Z*-konfiguriert gebildet werden. Nach Freisetzung des Aldehyds **172** sollte in der folgenden Samariumdiodid-Kupplung überwiegend ein Übergangszustand gebildet werden, in dem der Piperonylrest eine pseudoäquatoriale Position einnimmt, der zu einem Produkt **173** mit der Konfiguration des Pyrrolidins **160** führen sollte (Schema 105).

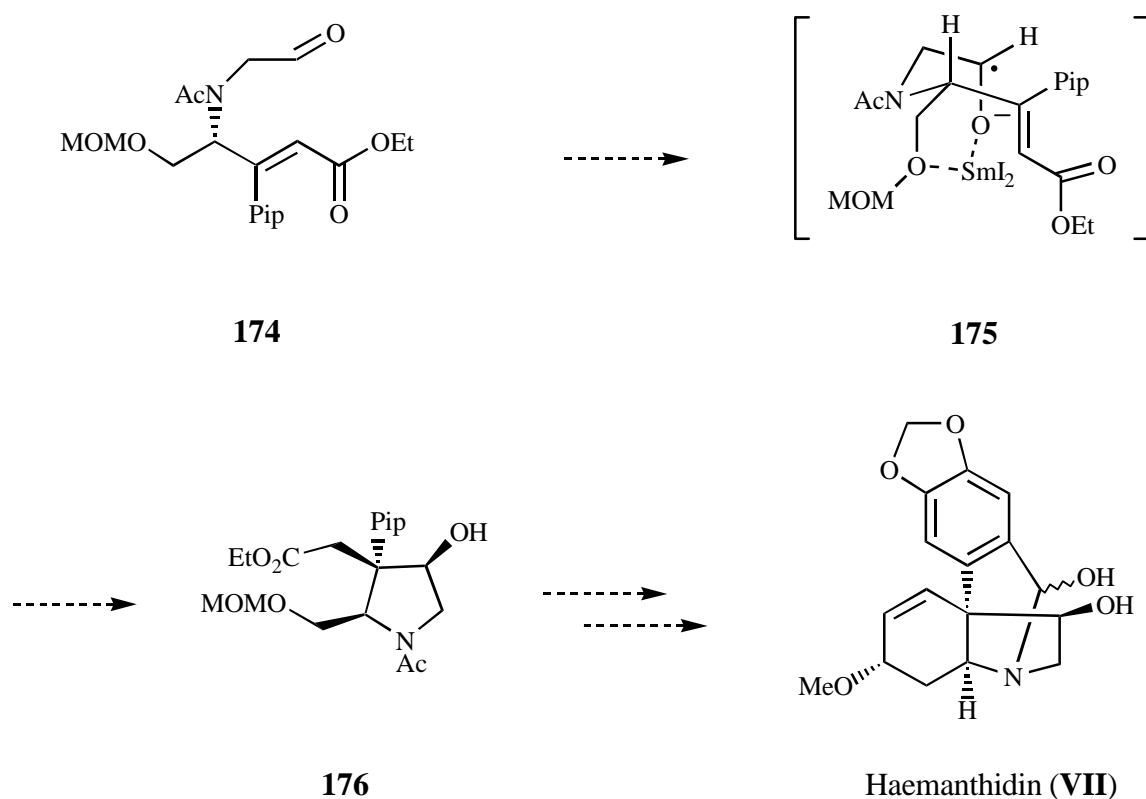


Schema 105/1: Verbesserung der Diastereoselektion mit einer veränderten Reaktionsführung



Schema 105/2: Verbesserung der Diastereoselektion mit einer veränderten Reaktionsführung

Auch scheint eine Veränderung der Diastereoselektion in dieser Samariumdiodid-Kupplung durch eine Komplexierung der beiden Sauerstoff-Funktionen möglich¹²⁴, die durch Zugabe von HMPT gestört wird. Unterstützt durch eine komplexierende Schutzgruppe (z. B. einer Methoxymethyletherfunktion) könnte aus dem Aldehyd **174** ein Übergangszustand **175** mit pseudo-axialen Positionen begünstigt werden, so daß in der Samariumdiodid-Kupplung ein Pyrrolidin **176** erhalten wird, aus dem in weiteren Stufen das Haemanthidin (**VII**) zum ersten Mal enantioselektiv synthetisiert werden kann (Schema 106).

Schema 106: Denkbare Totalsynthese des Haemanthidins (**VII**)

¹²⁴ G. A. Molander, C. del Pozo Losada, *J.Org.Chem.*, 62, 2935 (1997).

Eine weitere Verwendung könnte diese Methode in der Totalsynthese von Amaryllidaceen-Alkaloiden finden, von denen bisher nur die Konstitution, nicht aber die Konfiguration bekannt ist und eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration oft erst durch Vergleich mit den spektroskopischen Daten aller möglichen Diastereomere möglich ist. So könnte beispielsweise durch Synthese aller denkbaren Diastereomere die Konfiguration des Ornazidins (**177**) aufgeklärt werden, während beim Narcidin (**178**) nur die Konfiguration vom C-11 geklärt werden muß (Abb. 18).

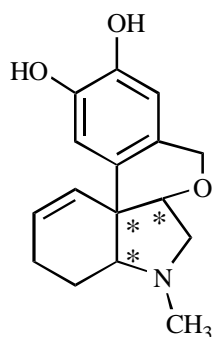
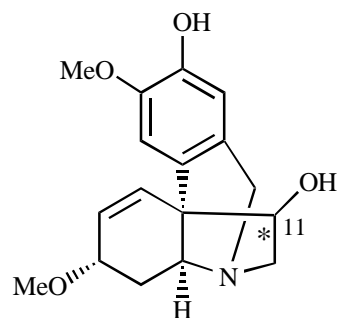
Ornazidin (**177**)Narcidin (**178**)

Abb. 18: Amaryllidaceen-Alkaloide mit ungeklärter Konfiguration

Durch diesen enantioselektiven Zugang zu verschiedenen Amaryllidaceen-Alkaloiden könnten auch weitreichende pharmakologische Untersuchungen durchgeführt werden, da die pharmakologische Wirksamkeit der Amaryllidaceen-Alkaloide aufgrund der geringen Substanzmengen bislang nur selten untersucht wurden, obwohl viele cytotoxisch und antibakteriell wirken.