

Spezieller Teil

2. Spezielles zum AZABIC

2.1 Allgemeine Anmerkung

Bevor auf die Durchführung des AZABIC-Projektes eingegangen wird, erfolgt eine kurze Beschreibung der bekannten AZABIC-Synthesen mit deren zugrunde liegenden Konzepten. Im Anschluß daran werden die eigenen retrosynthetischen Überlegungen zum AZABIC-Projekt vorgestellt. Zuvor jedoch erfolgt der Vollständigkeit halber die Beschreibung der Synthese des BTD **3** von Nogai und Sato.

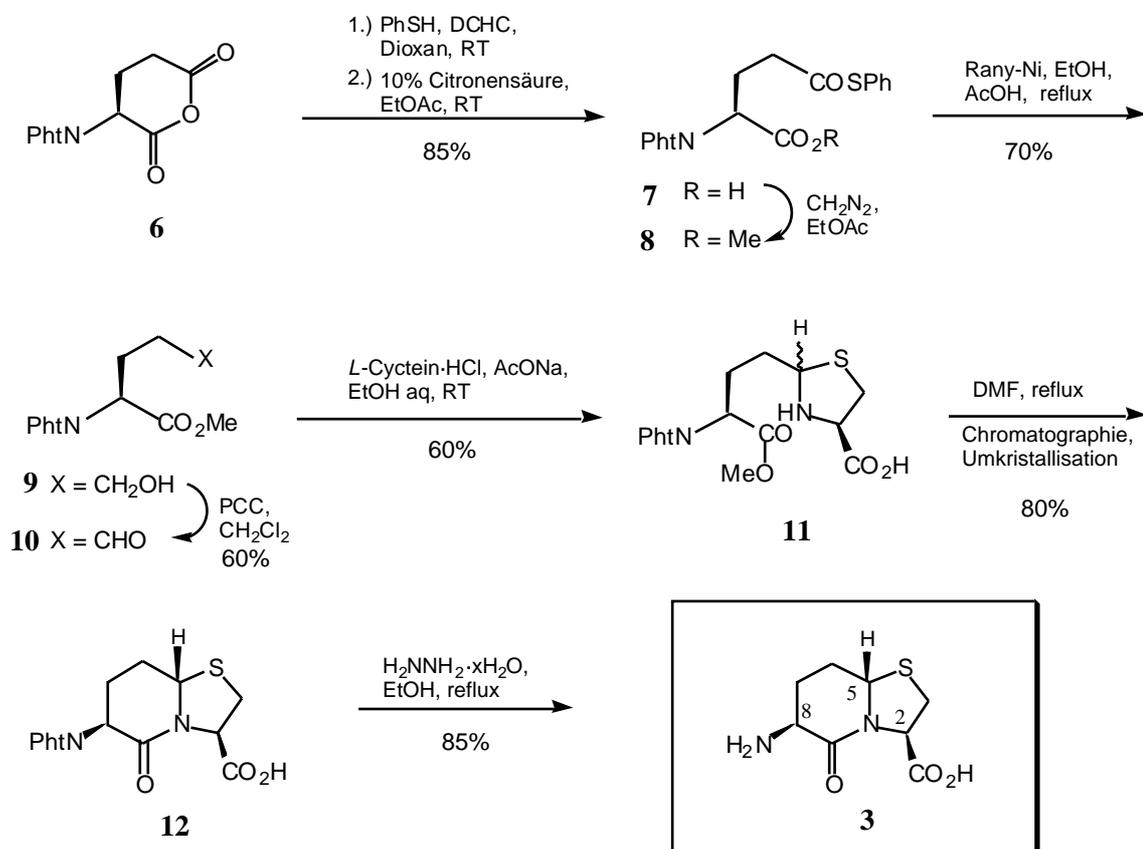
2.2 Literatursynthesen

2.2.1 Synthese des BTD nach Nogai und Sato³⁶

Die Autoren entwickelten ausgehend von *L*-Glutaminsäure und *L*-Cystein als chirale Bausteine eine achtstufige Synthese, die das gewünschte (2*R*,5*S*,8*R*)-BTD **3** in einer Gesamtausbeute von 14% liefert. Obwohl im Schlüsselschritt das Stereozentrum der Position C5 durch eine formal unselektive Kondensationsreaktion der beiden chiralen Bausteine aufgebaut wird, induzieren die Stereozentren der Aminosäurebausteine die verstärkte Bildung des gewünschten Diastereomeren.³⁵ Das bei dieser Reaktion gebildete Minderdiastereomer (2*S*,5*R*,8*R*)-BTD wird durch Chromatographie abgetrennt. Grundsätzlich sind mit diesem Verfahren durch Variation der absoluten Stereochemie der verwendeten Aminosäuren alle acht Strukturisomere des BTD in Form von Diastereomerengemischen zugänglich.

Ausgehend von *N*-Phthaloyl-*L*-glutaminsäureanhydrid **6** wird durch Umsetzung mit Thio-phenol der γ -Thiohalbester **7** gewonnen, der mit Diazomethan in den Methylester **8** überführt wird. Die anschließende Reduktion mittels Raney-Nickel liefert den Alkohol **9**, der durch eine nachfolgende PCC-Oxidation die Schlüsselverbindung der Synthese, den γ -Aldehyd **10** ergibt. Die weitere Umsetzung mit *L*-Cystein ergibt die Thiazolidinverbindung **11** in Form eines Diastereomerengemischs, daß durch Erhitzen in DMF in den Phthaloyl geschützten Bicyclus überführt wird. Das Diastereomerengemisch wird durch Chromatographie und fraktionierter

Kristallisation getrennt. Das gewünschte Diastereomer **12** wird durch abschließende Hydrazinolyse in den Baustein BTD **3** überführt (*Schema 1*).



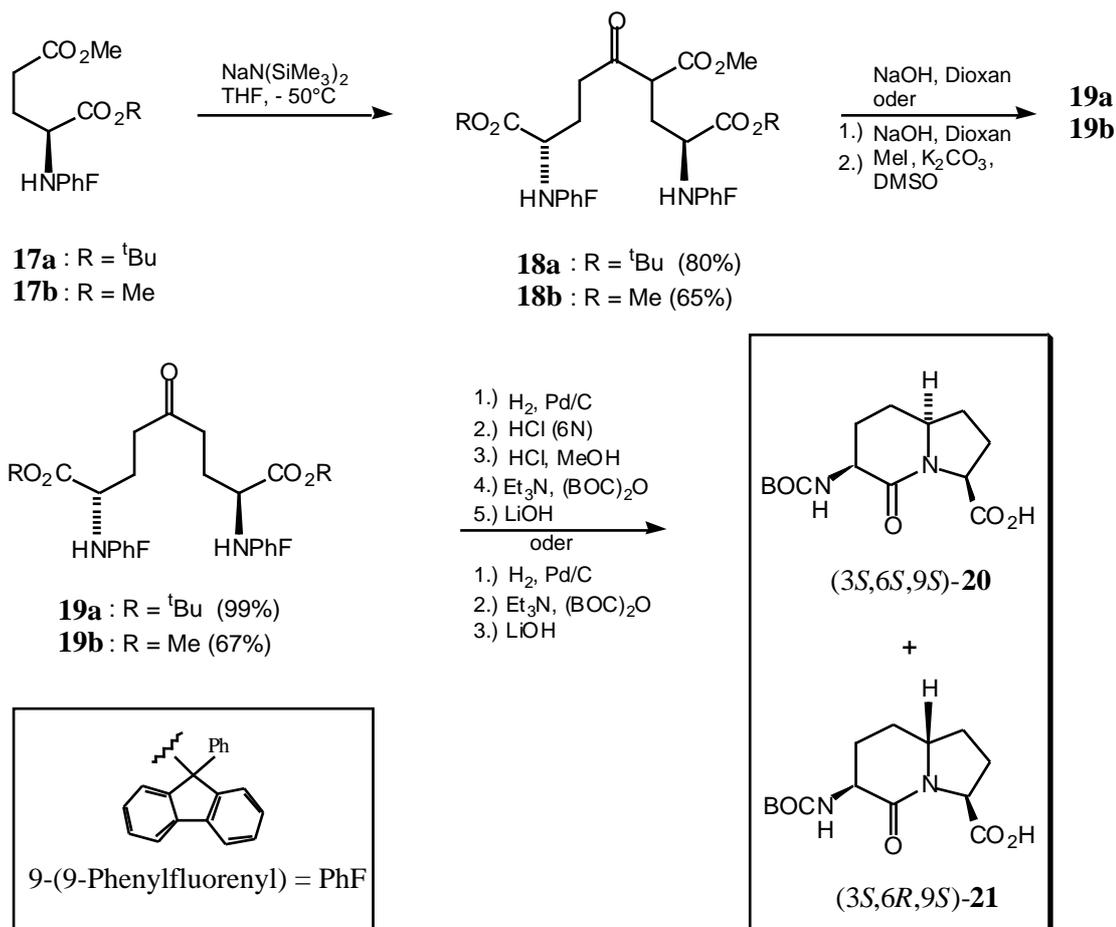
Schema 1 : Synthese des (2*R*,5*S*,8*R*)-BTB **3** nach Nogai und Sato

2.2.2 AZABIC-Synthese nach Mueller und Revesz ⁴⁸

Der Zugang zum bicyclischen 5,6-Grundkörper in der ersten publizierten AZABIC-Synthese, erfolgt über eine intramolekulare Cyclisierung der acyclischen Schlüsselverbindung **15**. Bei der Darstellung des Dimethyl-2,8-diamino-5-oxononan-1,9-dicarboxylat **15** erfolgt der Aufbau der beiden benötigten Stereozentren an den Positionen C2 und C8 nach der Bislactim-Ether Methode von Schöllkopf. Bei der Alkylierung von (2*R*)-(-)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **13** mit 2,2-bis(2-iodoethyl)-1,3-dioxolan **14** und der anschließenden Hydrolyse erhält man ein Diastereomengemisch von **15** mit der absoluten Konfiguration (*RR*, *RS*, *SS*) im Verhältnis von (64:32:4). Der Ketalhydrolyse schließt sich eine hoch selektive reduktive Aminierung, gefolgt von einer spontanen Lactamisierung an.

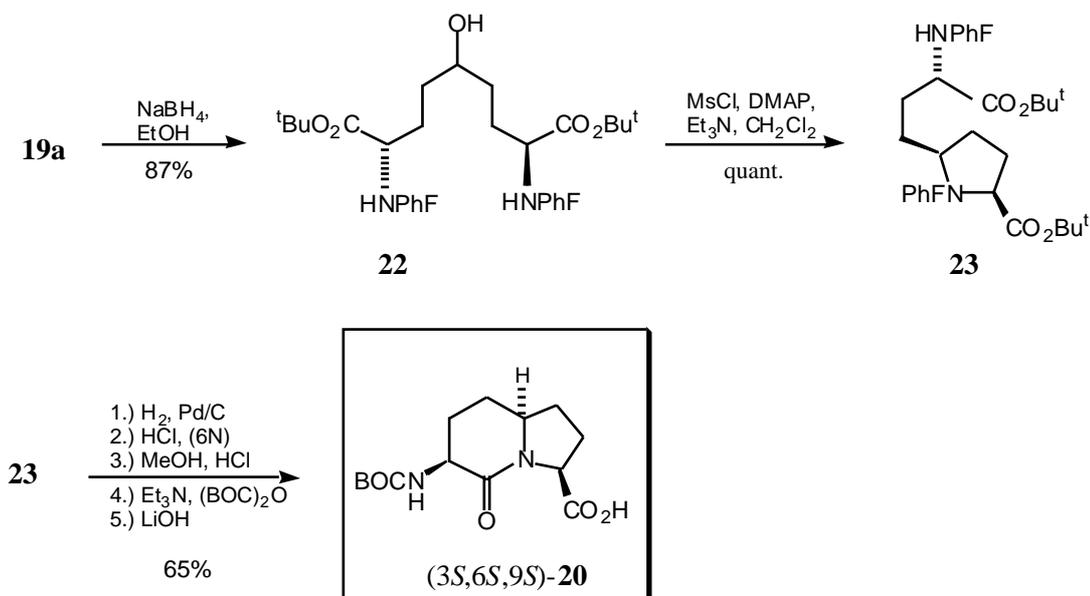
⁴⁸ R. Mueller, L. Revesz, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4091-4092.

Die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung liefert die C₂-symmetrischen, enantiomerenreinen 5-Ketodiaminoazolate **19a,b**. Im weiteren Verlauf der Synthese erfolgt der Aufbau des 5-Ringes über eine reduktive Aminierung, bei der die Verteilung der Diastereoselektivitäten im Produkt **20** durch die Variation des Druckes der Wasserstoffatmosphäre gesteuert werden kann. So führt die Erhöhung des Wasserstoffdrucks generell zu einer deutlichen Verschiebung der Diastereoselektivitäten von (6*R*)-**20** zu (6*S*)-**20**, wobei sogar bei **19b** eine Umkehrung der Selektivitäten eintritt. Mit diesem Verfahren lassen sich Diastereoselektivitäten von >95:5 für (6*S*)-**20** erzielen. Die nachfolgende Lactamisierung liefert das enantiomerenreine AZABIC-Isomer (3*S*,6*S*,9*S*)-**20** in einer Ausbeute von bis zu 60% bzw. 40% ausgehend von **17a** und **17b**. Anteilig wird je nach Wasserstoffdruck das (3*S*,6*R*,9*S*)-**21** Diastereomer isoliert (*Schema 3*). Die entsprechenden Methylester von (3*S*,6*S*,9*S*)-**20** und (3*S*,6*R*,9*S*)-**21** lassen sich durch Epimerisierung der Position (9*S*) mit Natriumdisilazid und anschließender Verseifung in die entsprechenden Diastereomere (3*S*,6*S*,9*R*)-**20** und (3*S*,6*R*,9*S*)-**21** überführen.



Schema 3 : Synthese des AZABIC-(3*S*,6*S*,9*S*)-**20** und (3*S*,6*R*,9*S*)-**21** nach Lombard und Lubell

Im Folgenden wird eine weitere Synthesesequenz für die Darstellung des AZABIC-Isomers (3*S*,6*S*,9*S*)-**20** aus dem Baustein **19a** vorgestellt (Schema 4). Die Cyclisierung von **19a** zum Prolinderivat **23** gelingt über eine Reduktions- und Aktivierungsssequenz, bei der bedingt durch die C₂-Symmetrie des Bausteins **19a** ein stereospezifischer Ringschluß erfolgt.



Schema 4 : Synthese des AZABIC-(3*S*,6*S*,9*S*)-**20** nach Lombard und Lubell

In Anlehnung an diese Synthese wurde durch α -Enolat-Alkylierungen des Ketons **19a** die Darstellung von Alkylsubstituierten AZABIC-Derivaten in der Position 5 und 7 ermöglicht.⁵⁰ Ebenso lassen sich durch Variation der Kettenlänge des chiralen Eduktes Bicyclen mit größeren oder kleineren Ringen analog dem AZABIC synthetisieren.⁵¹

2.2.4 AZABIC-Synthese nach H.-O. Kim und M. Kahn⁵²

Bei dieser Synthese wird ein vergleichbarer Ansatz von Claisenkondensation und Cyclisierung wie im Abschnitt 2.2.3 beschriebenen zur Anwendung gebracht (Schema 5). Allerdings erfolgt die Claisenkondensation im konkreten Fall zwischen zwei unterschiedlichen *L*-Glutaminsäurederivaten **24** und **25**.

⁵⁰ F. Polyak, W. D. Lubell *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5937-5949.

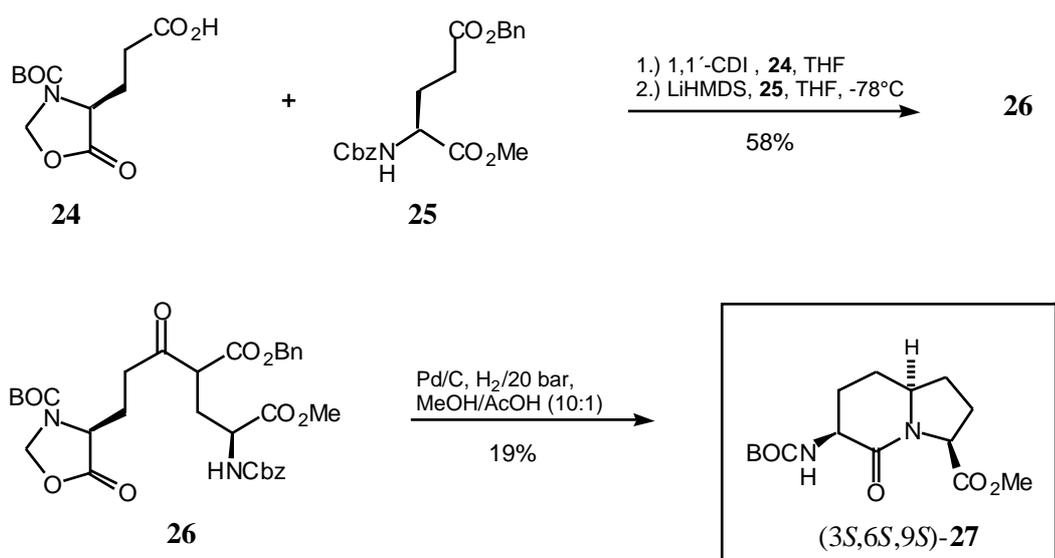
⁵¹ F. Gosselin, W. D. Lubell *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7463-7471.

⁵² H.-O. Kim, M. Kahn *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6483-6484.

Dabei wird **24** als aktivierter Ester mit dem entsprechenden Lithiumenolat der Verbindung **25** zum asymmetrischen β -Ketoester **26** umgesetzt. In der sich anschließenden *in situ* Tandemcyclisierung wird der β -Ketoester **26** in das AZABIC-Isomer (3*S*,6*S*,9*S*)-**27** mit einer Ausbeute von 20% überführt. Bei dieser im "Eintopfverfahren" durch geführten Umsetzung erfährt der β -Ketoester **26** durch optimierte katalytische Hydrierungsbedingungen (Pd/C, H₂, 20 bar, MeOH/ AcOH(10/1)) eine Reihe von Transformationen.

Zu Beginn der Tandemsequenz erfolgt eine Debenzylierung/Decarboxylierung der sich eine reduktive Aminierung und stereospezifische Generierung des Stereocentrums C(6*S*) unter Ausbildung eines Prolinsystems anschließt. Abschließend folgt der Lactamringschluß unter Verlust von einem äquivalent Formaldehyd.

Prinzipiell ist auch bei diesem Syntheseverfahren durch Variation der absoluten Konfiguration der Edukte (*L*- bzw. *D*- Glutaminsäure) die Darstellung weiterer AZABIC-Isomere möglich.

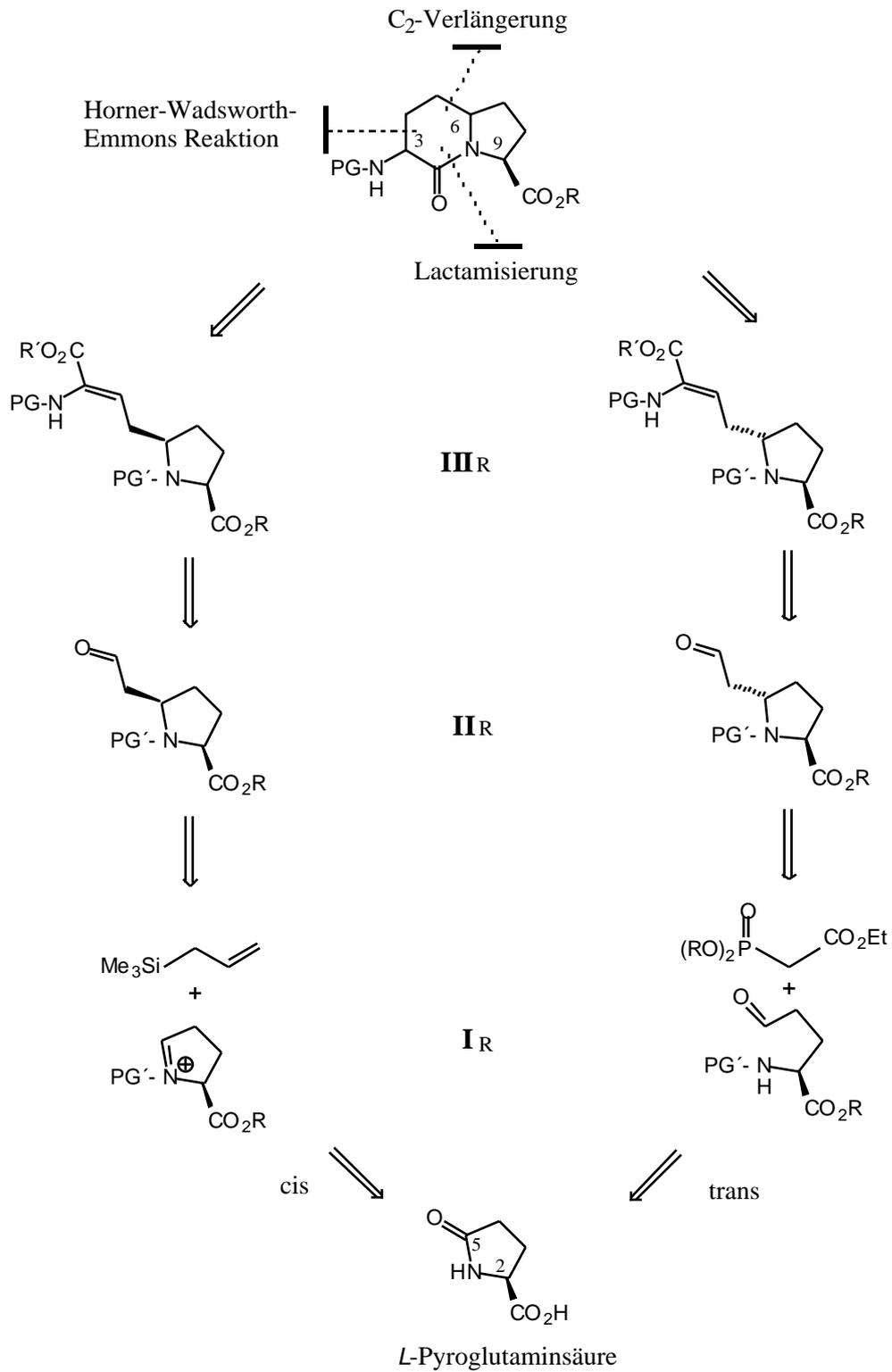


Schema 5 : Synthese des AZABIC-(3*S*,6*S*,9*S*)-**20** nach Kim und Kahn

Bei der zusammenfassenden Betrachtung der vorgestellten AZABIC-Synthesen zeigt sich ein differenziertes Bild. Während die Synthesen einerseits einen relativ guten Zugang zu einzelnen Isomern des AZABIC ermöglichen, so unflexibel sind diese Verfahren bei dem Bemühen, gezielt alle acht AZABIC-Isomere stereoselektiv zu synthetisieren. Auch ist der Aufwand bei der Bereitstellung der Edukte recht beträchtlich, besonders in Hinblick auf die verwendeten Schutzgruppen wie Phf.

3 Retrosynthese

Bei der retrosynthetischen Betrachtung des AZABIC-Bausteins läßt sich dieser in idealer Weise auf die Pyroglutaminsäure zurückführen (Schema 6).



Schema 6 : Formale Retrosynthese vom AZABIC-Baustein

Im Detail gestaltet sich die Retrosynthese in folgende drei große Segmente:

durch Retrolactamisierung und Retrohydrierung lässt sich der AZABIC-Baustein auf das 2,5-disubstituiertes Prolinderivat **III**R mit einer terminalen Dehydroaminosäureestereinheit zurückführen. Das Synthons **III**R bietet die benötigte Funktionalität für die intramolekulare Lactamisierung in Form eines Esters sowie die Option das Stereozentrum der Position C3(=C8) durch achirale oder chirale Hydrierungsvarianten aufzubauen.

Das Synthons **III**R wiederum lässt sich in einer Retro-Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion auf ein Phosphonoglycinat ⁵³ und dem Aldehyd **II**R zurückführen. Neben der konvergenten Reaktionsführung (C₂-Verlängerung, sowie Einführung der Amino- und Esterfunktion) bietet die Verwendung eines Phosphonoglycinats die Möglichkeit ein orthogonales ⁵⁴ Schutzgruppenmuster (PG: Carbamat vs. R: Ester bzw. PG: Carbamat vs. PG': Carbamat) im Zielmolekül zu realisieren.

Das zentrale Synthons **II**R schließlich lässt sich aus der enantiomerenrein (*D*- oder *L*-konfiguriert) erhältlichen Pyroglutaminsäure (Lactam der Glutaminsäure) aufbauen, welche sich durch eine Reihe von Vorteile auszeichnet. Neben dem 5-gliedrigen Heterocyclus selbst ist vor allem das Stereozentrum C9(=C2) mit der Carbonsäurefunktionalität von weitreichender Bedeutung. In Form eines Carbonsäureesters steuert dieses Stereozentrum in Abhängigkeit von der absoluten Konfiguration und der weiteren Reaktionsführung den stereokontrollierten *cis* oder *trans* konfigurierten Aufbau des Stereozentrums C6(=C5).

Um den Aufbau dieses Stereozentrums zu ermöglichen, bedarf es der Aktivierung der Lactamcarbonylfunktion in der Position C5 der Pyroglutaminsäure. Der Schutz des Lactamstickstoffes in Form eines Carbamats führt zur gleichzeitigen Aktivierung der Carbonylgruppe, wodurch deren chemoselektive Reduktion zum α -Hydroxy-*N*-Carbamat-prolinester ermöglicht wird.

Dieser Precursor gestattet die Transformation in ein *N*-(Alkyloxy)-iminium Intermediat *cis*-**I**R, an das stereokontrolliert ein Allylsubstituent mittels Allyltrimethylsilan ⁵⁵ in *cis*-Konfiguration zum Ester addiert werden kann. Eine nachgeschaltete Ozonolyse liefert das Synthons *cis*-**II**R.

⁵³ U. Schmidt, A. Lieberknecht *Synthesis* **1984**, 53-60.

⁵⁴ Ein orthogonales Schutzgruppenmuster ist definiert als "a set of completely independent classes of protecting groups, such that each class of groups can be removed in any order in the presence of all other classes."
G. Barrany, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4936.

⁵⁵ H. Sakurai *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1-22.

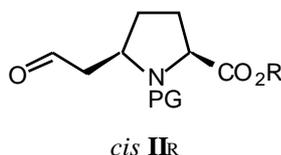
Zur Darstellung des Synthons *trans*-**II**R kann das α -Hydroxy-*N*-Carbamat, daß als Halbaminal mit dem entsprechenden acyclischen Aminoaldehyd *trans*-**I**R im Gleichgewicht steht, mit Trialkylphosphonoacetat in ein Michael-System überführt werden. Dadurch wird eine intramolekulare 1,4-Addition der *N*-Carbamatgruppe an die α,β -ungesättigte Esterfunktion ermöglicht, der sich eine Transformation des terminalen Esters zum Aldehyd anschließt.

Letztlich gestattet die Verwendung von Pyroglutaminsäure als Startmaterial die Entwicklung von Synthesen für *cis* oder *trans* konfigurierte 2,5 substituierte Prolinderivate nach einem "Baukastenprinzip".

4 AZABIC-Synthesen

4.1 Synthese der AZABIC Stereoisomere via *cis*-Weg

In diesem Abschnitt wird die Synthese der AZABIC-Diastereomere beschrieben, die im Schlüsselschritt über das zentrale Synthon *cis* **II**R aufgebaut werden.



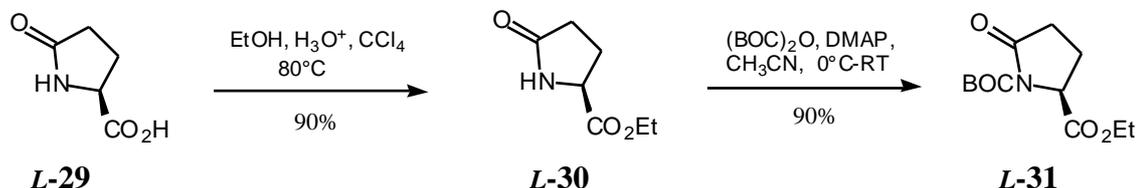
4.1.1 Schutz der Pyroglutaminsäure (Ethylester vs. *N*-BOC)

Neben der Verwendung von *L*-Pyroglutaminsäure **L-29** (bzw. *D*-Pyroglutaminsäure) als preiswertes, chirales Ausgangsmaterial, stellt die Auswahl eines geeigneten orthogonalen Schutzgruppenmusters einen weiteren entscheidenden Punkt für den Erfolg der Synthese dar. Im ersten Schritt wird **L-29** durch eine säurekatalysierte, azeotrope Veresterung in einem EtOH/CCl₄-Gemisch⁵⁶ zu 90% in den Ethylester **L-30** überführt. Die ursprünglich dabei eingesetzte konzentrierte H₂SO₄⁵⁷ erweist sich zwar bei der Veresterung als sehr effektiv, bereitet aber bei der Aufarbeitung, insbesondere bei der Neutralisation Schwierigkeiten, sodaß diese durch *p*-Toluolsulfonsäure ersetzt worden ist.

⁵⁶ A. Meier *Dissertation* FU Berlin **1994**.

⁵⁷ U. Schmidt, R. Schölm *Synthesis* **1978**, 752-753.

Die Möglichkeit den entsprechenden Methylester zu verwenden, wurde auf Grund der deutlich geringeren Löslichkeit in aprotischen Lösungsmittel nicht verfolgt.⁵⁸ (Schema 7).



Schema 7: Darstellung des orthogonal geschützten *L*-Pyroglutaminsäurederivates **L-31**

Im zweiten Schritt erfolgt der Schutz der *N*-H Funktion des Lactams in Form eines *N*-*tert*-butyloxycarbamats (*N*-BOC), einer relativ inerten Aminoschutzgruppe, die eine Vielzahl an unterschiedlichen Transformationen schadlos übersteht. Diese Schutzgruppe ist im basischen als auch im sauren pH-Bereich bis pH 2 sowie gegen Nucleophile und katalytischen Hydrierungen stabil. Außerdem ermöglicht diese Schutzgruppe, bedingt durch ihre große Molmasse und der hohen Symmetrie, die Darstellung von massereichen Bausteinen mit ausgeprägter Kristallisationstendenz. Dies ermöglicht letztlich, zur Reinigung fraktionierte Kristallisationen und damit Sicherung der ee-Werte.

Ein gravierender Nachteil dieser Schutzgruppe ist die Ausbildung von Rotameren, wodurch im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum ein doppelter Signalsatz der jeweiligen Verbindung erscheint und eine exakte Analyse der Spektren erheblich erschwert oder gar unmöglich wird.

Neben der eigentlichen deaktivierenden Schutzfunktion für den Stickstoff besitzt die Boc-Schutzgruppe für die Lactamcarbonylfunktion einen aktivierenden "Effekt". Durch die *N*-Acylierung des Lactams wird dieses in ein unsymmetrisches Imid überführt (Abbildung 17). Damit kann die partielle, chemoselektive Reduktion der aktivierten Lactamcarbonylfunktion von **L-31** in Gegenwart weiterer Funktionalitäten zum α -Hydroxy-*N*-Boc-prolinethylester **L-33** glatt erfolgen.

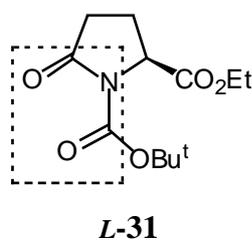


Abbildung 17: Synthesebaustein **L-31** mit markierter unsymmetrischer Imidfunktion

⁵⁸ R. B. Silverman, M. A. Levy *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 815-818.

Das ursprüngliche Verfahren von *Grieco et al.*⁵⁹ zur Überführung sekundärer Amide oder Lactame in die entsprechenden *N*-BOC Derivate, beruht auf der Umsetzung der Stickstoffverbindung mit (BOC)₂O bei Raumtemperatur mit stöchiometrischen Mengen des Acylierungsreagenzes DMAP in Dichlormethan und Et₃N als Hilfsbase. Im Rahmen dieser Arbeit kam jedoch im wesentlichen die optimierte Variante von *Ragnarson et al.*⁶⁰ zum Einsatz, bei der das DMAP nur noch in katalytischen Mengen eingesetzt wird. Die Reaktion wird dabei im polareren Acetontril durchgeführt. Außerdem entfällt der Einsatz einer weiteren Hilfsbase. Beide Verfahren liefern Ausbeuten von 90%, wobei die optimierte Methode nicht nur in Hinblick auf die Quantität der eingesetzten Reagenzien ökonomischer ist. Durch den verminderten Reagenzeinsatz wird die Aufarbeitung und Reinigung des kristallinen Startbausteins **L-31** erheblich verbessert.

Die mechanistischen Betrachtungen dieser Reaktion sehen wie folgt aus: Das (BOC)₂O reagiert mit dem DMAP zu dem korrespondierenden Komplex **32**, dem zentralen Intermediat dieser Reaktion, dessen Existenz spektroskopisch nachgewiesen wurde (*Abbildung 18*).⁶¹

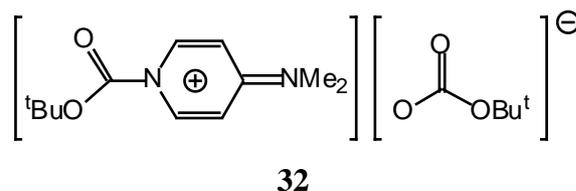


Abbildung 18 : Acylierungsintermediat **32** bestehend aus (BOC)₂O und DMAP.

Da bei der Reaktion von **32** mit dem Lactam das DMAP als Fluchtgruppe agiert, kann dieses sobald es freigesetzt wird, mit noch nicht verbrauchtem (BOC)₂O erneut in Form eines Komplexes **32** in das Reaktionsgeschehen eingeschleust werden. Dies erfolgt solange bis sämtliche Stickstoffverbindungen zur Reaktion gebracht worden sind. Durch die gleichzeitige Freisetzung von CO₂ verläuft die Reaktion insgesamt irreversibel und bietet zudem eine optische Möglichkeit zur Detektion des Reaktionsverlaufes (*Schema 8*).



Schema 8 : Reaktionsgleichung für die Umsetzung des Acylierungsintermediat **32** mit einem Amid/Lactam

Für einen allgemeinen Überblick über die DMAP katalysierte Acylierung von Amiden sei auf die Literatur verwiesen.⁶²

⁵⁹ D. L. Flynn, R. E. Zelle, P. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 48, 2424-2426.

⁶⁰ L. Grehn, K. Gunnarson, U. Ragnarsson *Acta Chem. Scand.* **1983**, 48, 2424.

⁶¹ H. J. Knölker, T. Braxmeier, G. Schlechtingen *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2746-2749.

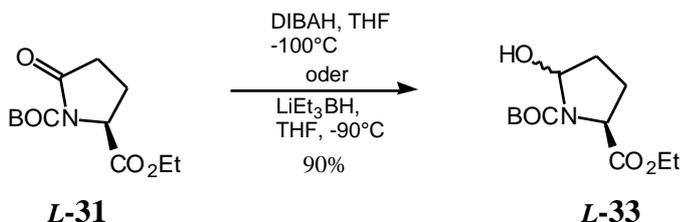
⁶² U. Ragnarsson, L. Grehn *Acc. Chem. Res.* **1988**, 31, 494-501.

4.1.2 Reduktion der Lactamcarbonylfunktion

Die chemoselektive Reduktion der aktivierten Lactamcarbonylfunktion des Bausteins **L-31** zum Epimeren des α -Hydroxy-*N*-carbammat **L-33** erfolgt mit 2.2-2.5 äq. DIBAH in THF (Schema 9) ⁶³. Die Verwendung von THF als Lösungsmittel führt zu einer Komplexierung des DIBAH in dessen Folge die Reaktivität des Reagenzes herabgesetzt wird.⁶⁴ Diese Maßnahme verbessert zusätzlich die Selektivität des DIBAH gegenüber der aktivierten Carbonylfunktion. Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von -100°C bis -78°C und ermöglicht in Kombination mit intensivem Rühren ⁶⁵ ein kontrolliertes Abführen der Reaktionswärme.

Neben der Temperatur ist für die Reaktionsführung auch die DIBAH Konzentration von Bedeutung. Werden mehr als 2 äq. DIBAH verwendet, kommt es zu einer verstärkten Bildung von Nebenprodukten durch Reduktion des Ethylesters von **L-31** zum Aldehyd oder Alkohol. In der Regel werden weder die *N*-BOC noch die Ethylestergruppe angegriffen.

Ein gravierender Nachteil dieser Methode ist, daß für die Reduktion in Gegenwart von Carbamatschutzgruppen mindestens 2 äq. DIBAH eingesetzt werden müssen. Bedingt durch den harten Lewisäurecharakter der Aluminiumorganylverbindungen wird das erste äq. DIBAH von der Carbonylgruppe der Carbamatfunktion komplexiert, während nur das zweite äq. DIBAH für den eigentlichen Reduktionsschritt zur Verfügung steht.



Schema 9 : Darstellung des α -Hydroxy-*N*-BOC-prolinethylesters **L-33** durch Reduktion von **L-31**

Dieser große Reagenzüberschuß muß vor der eigentlichen Aufarbeitung vorsichtig bei tiefen Temperaturen mit 2-Propanol zerstört werden und führt letztlich dazu, daß ein erheblich größeres Volumen an wässriger Na,K-Tartrat-Lsg. zur Komplexierung der Aluminiumspezies dem Reaktionsansatz zugesetzt werden muß.

⁶³ N. Langlois, A. Rojas *Tetrahedron* **1993**, 49, 77-82.

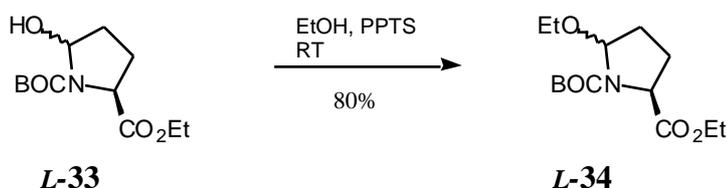
⁶⁴ E. Winterfeldt *Synthesis* **1975**, 617-630.

⁶⁵ Bei Ansätzen von >10 mmol ist die Verwendung eines KPG-Rührers notwendig.

Bei dieser Art der Aufarbeitung entsteht ein schwer beweglicher, voluminöser Niederschlag, der bei Erreichen der 0°C-Grenze weitestgehend in Lösung geht. Da dieser Vorgang von einer sehr starken Wärmetönung begleitet wird, ist eine kontrollierte Reaktionsführung unverzichtbar. Entschädigt wird dieser Aufwand, der besonders bei größeren Ansätzen nicht unerheblich ist, durch die Trennung der Lösungsmittel in ein klares 2-Phasensystem. Das Produkt **L-33** läßt sich anschließend problemlos aus der organischen Phase isolieren.

Die Nachteile der DIBAH vermittelten Carbonylreduktion an *N*-Carbamat geschützten Lactamen lassen sich durch die Verwendung von LiEt₃H als Reduktionsreagenz weitestgehend vermeiden.⁶⁶ Für eine vollständige Umsetzung genügen bereits 1.2 äq LiEt₃H, wobei die übrigen Funktionalitäten unangetastet bleiben. Die Ursache für dieses unterschiedliche Komplexierungsverhalten ist in den fehlenden Lewisäure Eigenschaften des Lithium-Borreagenzes zu sehen. In Hinblick auf die jeweilige Ausbeute an **L-33** mit jeweils bis zu 90%, unterscheiden sich die beiden Methoden kaum.

Das Epimerengemisch des relativ polaren α -Hydroxy-*N*-BOC-prolinethylesters **L-33** wird ohne weitere Reinigung bei Raumtemperatur in Ethanol und einer katalytischen Menge PPTS in den korrespondierenden α -Ethoxy-*N*-BOC-prolinethylester **L-34** überführt (Schema 10). Die ebenfalls als Epimerengemisch anfallende unpolare Verbindung **L-34** läßt sich problemlos chromatographisch reinigen und dient im weiteren Reaktionsgeschehen als Precursor für die Darstellung des 5-Allyl-*N*-BOC-prolinethylester **L-35**.



Schema 10 : Darstellung des α -Ethoxy-*N*-BOC-prolinethylesters **L-34** durch Reduktion von **L-33**

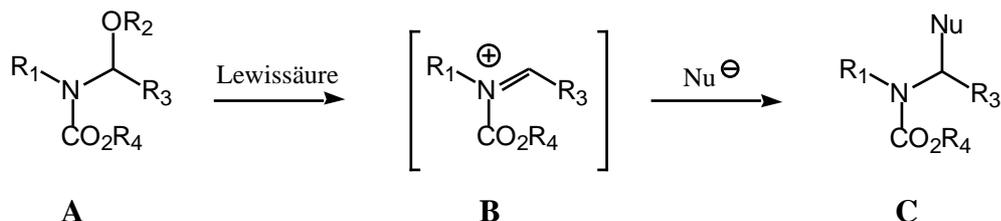
Die Variation des Alkohols z.B. Methanol oder der Säure z.B. pTosH beeinflusst nicht die Ausbeute an entsprechendem α -Alkoxy-*N*-BOC-prolinethylester. Die Ausbeuten bei diesen Umsetzungen betragen in der Regel etwa 80%.

⁶⁶ C. Pedregal, J. Ezquerro, A. Escribano, M.C. Carreno, J.L. Garcia Ruano

Tetrahedron Lett. **1994**, 35, 2053-2056.

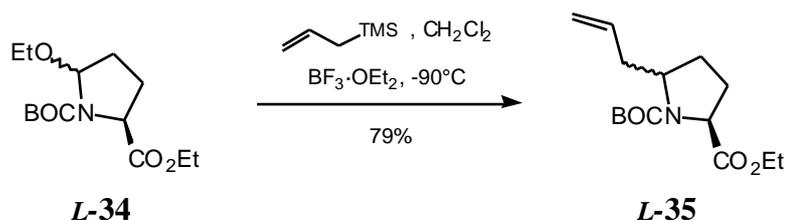
4.1.3 *N*-Acyliminium-Ion und Allylierung

Die *in situ* Transformation von α -Alkoxy-*N*-BOC-carbamaten **A** in Gegenwart von Lewisäure zu *N*-Acyliminium-Ionen **B** und deren Reaktion mit weichen Nucleophilen stellt eine generelle Methode für die C-C Bindungsknüpfung in *N*- α Position zu Aminen **C** dar (Schema 11).⁶⁷



Schema 11 : Darstellung und Reaktion von *N*-Acyliminium-Ion Intermediaten **B**

Es sind sowohl intra- als auch intermolekulare Prozesse möglich.⁶⁸ Die Verwendung von Allyltrimethylsilan als Nucleophil zum Abfangen von *N*-Acyliminium-Intermediaten ist erstmalig von Kraus et al. beschrieben worden.⁶⁹ In Anlehnung an diesen Sachverhalt erfolgt die Allylierung von **L-34** mit Allyltrimethylsilan in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ bei -90°C in Dichlormethan. Diese schonende Allylierungsmethode liefert ein 4:1-*cis/trans*-Gemisch⁷⁰ des 5-Allyl-*N*-BOC-prolinethylesters⁷¹ **L-35** (Schema 12) in Form eines farblosen Öls.



Schema 12: Darstellung von 5-Allyl-*N*-BOC-prolinethylester **L-35**

⁶⁷ H. Hiemstra, W. N. Speckamp in *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon: Oxford 1991; Band 2, Kapitel 4.5.

⁶⁸ I. Collado, J. Ezquerro, C. Pedregal *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011-5015.

⁶⁹ G. A. Kraus, K. Neuenschwander *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 134.

⁷⁰ Die Bestimmung des *cis/trans*-Verhältnis erfolgt mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand der Aldehydsignale, da eine HPLC-Trennung der beiden Isomere nicht möglich ist.

⁷¹ S. Asada, Kato, K. Asai, T. Ineyama, S. Nishi, K. Izawa, T. Shono *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 486-488.

Als möglicher Mechanismus für den stereodifferenzierenden Schritt läßt sich folgende Betrachtung formulieren: Durch die BF_3 induzierte OEt-Eliminierung von **L-34** wird ein cyclisches Acyliminiumkation **L-34A** gebildet, das es ermöglicht, Allyltrimethylsilan regio-selektiv in die gewünschte Position zu addieren. Daneben nimmt die Lewisäure einen entscheidenden Einfluß auf die Selektivität der Addition von Allyltrimethylsilan durch die Bildung eines BF_3 -Esterkomplexes. Durch diese Komplexbildung wird die Nucleophilie der beteiligten Fluoratome dermaßen vergrößert, daß ein verstärkter Angriff auf die Trimethylsilylgruppe des Reagenzes ermöglicht wird. In Folge wird die Allylfunktion im Rahmen eines $\text{S}_{\text{N}}2'$ Prozesses an die Iminiumfunktion addiert (*Abbildung 19*). Die selektive *cis*-Allyl-Adduktbildung kann somit als das Resultat einer Nachbargruppenbeteiligung der Esterfunktion interpretiert werden.

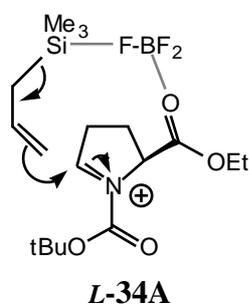


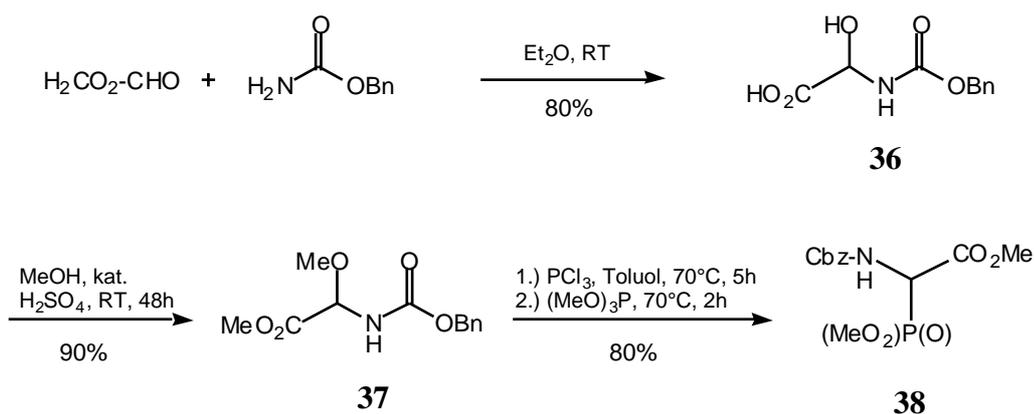
Abbildung 19 : Modell des möglichen Übergangszustands für die Bildung von *cis*-**L-35** aus **L-34**

4.1.4 Aufbau der Dehydroaminosäureestereinheit

Der retrosynthetischen Überlegung folgend, soll in einem konvergenten Reaktionschritt die terminale Doppelbindungseinheit des Allylsubstituenten **L-35** in eine terminale Dehydroaminosäureestereinheit transformiert werden. Dazu wird auf eine von Schmidt *et al.*⁵¹ entwickelte Horner-Wadsworth-Emmons-Variante zurückgegriffen, bei denen *N*-geschützte Phosphonoglycinate Verwendung finden, deren Synthese im Folgenden kurz erläutert werden soll:

Das durch Addition von Benzylcarbammat an Glyoxylsäure-Monohydrat gebildete Addukt **36** wird in schwefelsaurem Methanol zum korrespondierendem Halbaminol **37** umgesetzt.⁷²

Im anschließenden Eintopfverfahren wird **37** in der 2-Position zuerst mit Hilfe von Phosphor-trichlorid chloriert und dann durch eine Arbuzov-Reaktion mit Trimethylphosphit in das *N*-Benzyl-oxycarbonyl-2-(dimethoxyphosphinyl)-glycin-methylester **38** überführt⁷³. Das Phosphonoglycinat **38** ist dabei im Maßstab von über 100g zugänglich (Schema 13).



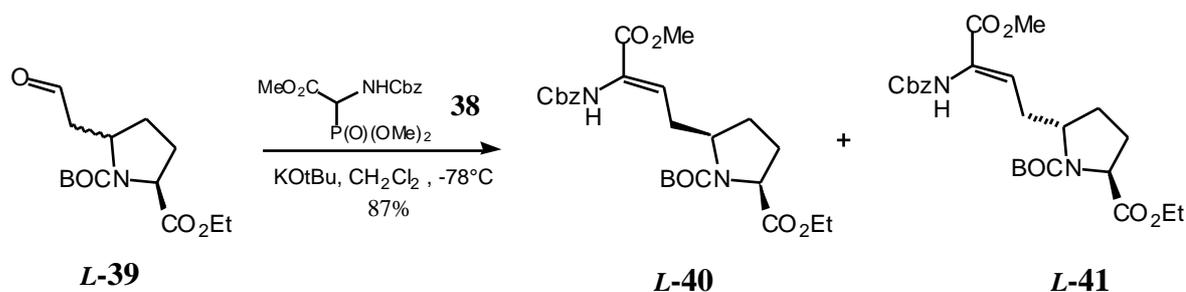
Schema 13: Darstellung von *N*-Benzyloxycarbonyl-2-(dimethoxyphosphinyl)-glycin-methylester **38**

Vor der Olefinierung wird **L-35** mittels Ozonolyse in den Aldehyd **L-39** überführt und chromatographisch aufgereinigt. Anschließend wird das Phosphonoglycinat **38** bei -78°C in Dichlormethan an den Aldehyd **L-39** addiert. Die Umsetzung liefert ein 4:1-Gemisch der Olefinierungsprodukte **L-40** und **L-41**, welche mit Hilfe der HPLC aufgetrennt werden. Die Diastereomere erstarren mit der Zeit zu einem farblosen Feststoff (Schema 14). Um die Doppelbindungsgeometrie der Olefinierungsprodukte zu beeinflussen, wird die Umsetzung mit

⁷² U. Zoller, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron* **1975**, 31, 883

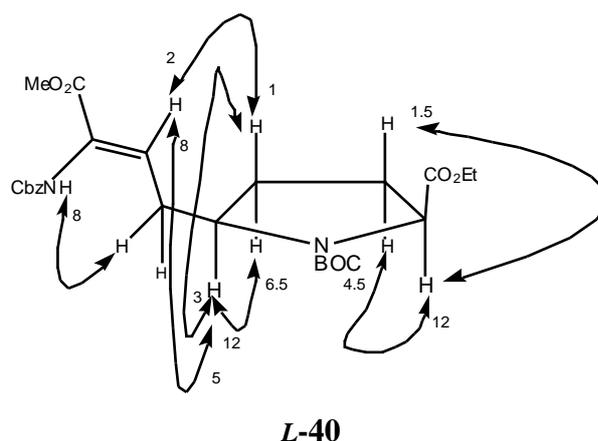
⁷³ U. Schmidt, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 1682.

Hilfe von KOtBu durchgeführt, da diese Base die stereoselektive Bildung von (*Z*)-Isomeren begünstigt.⁶⁹ Im vorliegenden Fall verläuft die Kondensation sogar hoch stereoselektiv. In der HPLC-Analytik werden nur die beiden Diastereomere **L-40** und **L-41** nachgewiesen werden. Diese Selektionen bestätigen die Untersuchungen von *Steglich*⁷⁴ und *Schmidt*⁷⁵, wonach Phosphonoglycinat-Olefinierungen hoch stereoselektiv (*Z*)-Isomere ergeben.



Schema 14 : Phosphonoglycinat-Olefinierung von **L-39**

Dieser Sachverhalt wird auch durch die im Rahmen der Struktursicherung durchgeführten NOE-Differenzspektroskopie am Hauptdiastereomeren **L-40** bestätigt. Während die NOESD-Daten von Verbindung **L-40** das Vorliegen einer (*Z*)-Doppelbindungsgeometrie bestätigen, so lassen sich in Bezug auf die *cis*-Konfiguration der beiden Substituenten an den Positionen C9(=C2) (Ethylester) und C6(=C5) (Seitenkette) keine verwertbaren Datensätze gewinnen. Das teilweise Zusammenfallen der Protonensignale der Positionen C3 und C4 verhindert eine eindeutige Zuordnung der gesamten relativen Konfiguration (*Abbildung 20*).



Der zweifelsfreie Strukturbeweis von **L-40** gelingt via Röntgenstrukturanalyse: Seitenkette und Ethylester stehen *cis* bezüglich des *N*-Boc-Pyrrolidinringes. Daneben wird die Doppelbindungsgeometrie der Seitenkette bestätigt (Abbildung 21). Da das Stereozentrum neben der Esterfunktion eindeutig *L* - bzw. *S* -konfiguriert (ex chiral pool) ist, stellt die relative Konfiguration der Kristallstruktur zugleich die absolute Konfiguration von **L-40** dar.

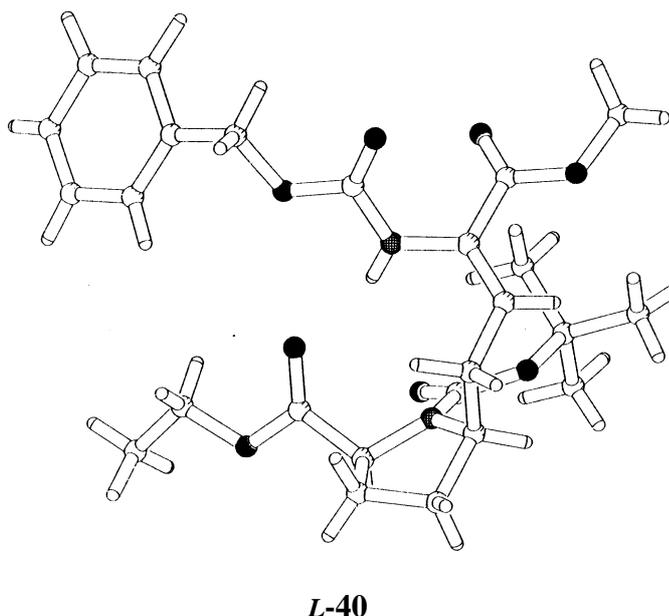


Abbildung 21 : Kristallstruktur vom Hauptdiastereomer **L-40**

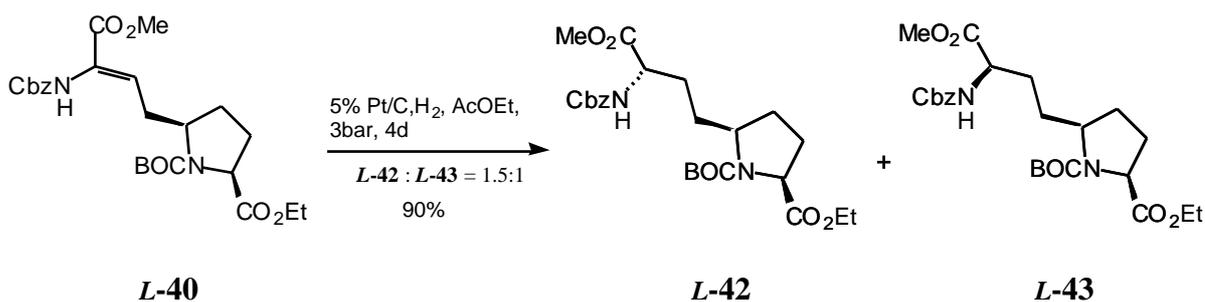
4.1.5 Hydrierung der *N*-Cbz-Dehydroaminosäureestereinheit

Um die geplante spätere Lactamisierung zum Bicyclus zu ermöglichen, muß das fehlende Stereozentrum in **L-40** durch eine katalytische Hydrierung der *N*-Cbz-Dehydroaminosäureestereinheit aufgebaut werden. Dabei gilt es zu beachten, daß die Reaktionsbedingungen so zu wählen sind, daß nur die Olefineinheit selektiv hydriert und eine gleichzeitige hydrogenolytische Spaltung der Cbz-Schutzgruppe vermieden wird.

Das selektive Hydrieren von Mehrfachbindungen in Gegenwart von *N*-Cbz-Funktionen ist erstmalig von Rapoport *et al.* im Rahmen einer Sphingosin-Synthese beschrieben worden.⁷⁶ Angewandt auf **L-40** führt dieses katalytische Hydrierungsverfahren (Pt/C, H₂, 1bar) allerdings nicht zur gewünschten Umsetzung der Dehydroaminosäureestereinheit.

⁷⁶ R. H. Boutin, H. Rapoport *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5320-5327.

Erst weitere Modifizierungen der Hydrierungsbedingungen verhelfen zum Durchbruch. Neben dem Solvenswechsel vom protischen Methanol zum aprotischen Essigester in Kombination mit einer Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf max. 3bar, gelingt die selektive Hydrierung von **L-40** (Schema 15). Die nahezu quantitative Umsetzung liefert ein 1.5:1-Gemisch der beiden epimeren Hydrierungsprodukte **L-42** und **L-43**, welche chromatographisch getrennt werden.



Schema 15 : Synthese der Verbindungen **L-42** und **L-43** durch katalytische Hydrierung von **L-40**

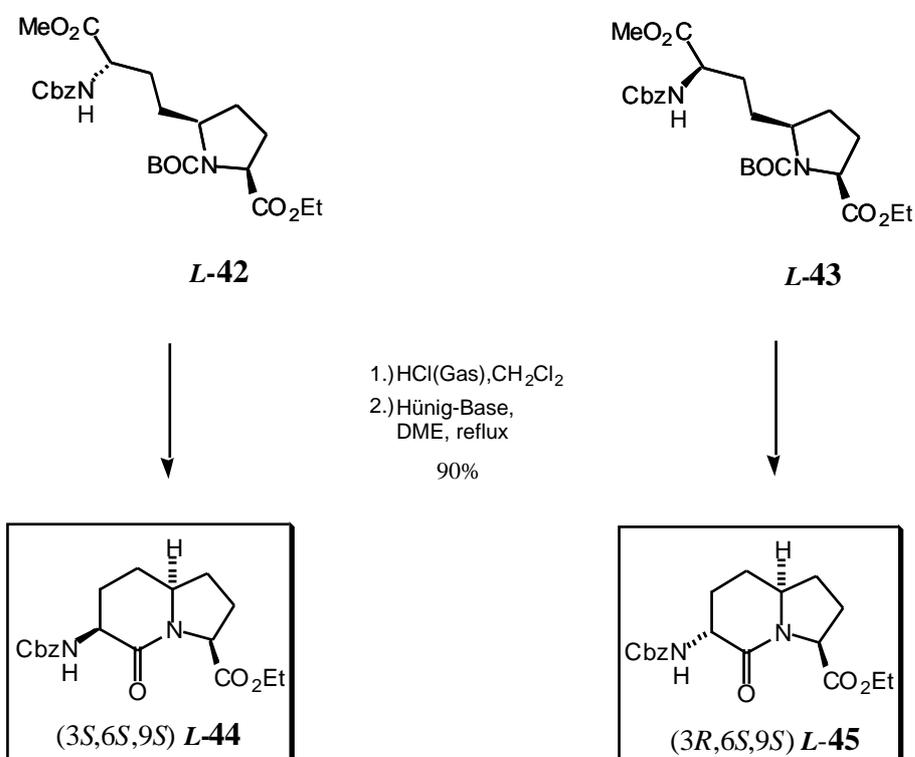
Ein für die selektive Hydrierung der *N*-Cbz-Dehydroaminosäureestereinheit beschriebenes katalytisches System (5% Rh/C, MgO, Benzol, 1bar bei RT)⁵¹ führt beim vorliegenden System **L-40** nicht zum erhofften Ergebnis, da widererwarten die Cbz-Schutzgruppe gespalten wird.

Bei der Hydrierung darf der maximale Druck der Wasserstoffatmosphäre 3bar nicht überschreiten, da bei größerem Überdruck die Cbz-Schutzgruppe abgespalten wird. Andererseits sollte der Wasserstoffüberdruck 2bar nicht unterschreiten, da ansonsten die Hydrierung fast zum Stillstand kommt.

Das Fortschreiten der Hydrierung läßt sich entweder mittels analytischer HPLC oder ¹H-NMR-Spektroskopie verfolgen. Obwohl die ¹H-NMR-Spektren von **L-40** und **L-42** / **L-43** durch das Auftreten von Konformationsisomeren (Rotamere) unübersichtlich erscheinen, lassen sich doch charakteristische Signalgruppen eindeutig zuordnen. Mit fortschreitender Hydrierungsdauer verschwindet das olefinische Protonensignal von **L-40** bei 6.5 ppm, gleichzeitig erfahren die beiden Protonensignale der Cbz-geschützten Aminofunktion der Hydrierungsprodukte eine signifikante Hochfeldverschiebung von 7.5 ppm nach 5.5 ppm. Beim vollständigen Verschwinden des olefinischen Protonensignals im ¹H-NMR-Spektrum wird die Reaktion abgebrochen, da in Regel der Umsatz von **L-40** zu diesem Zeitpunkt mehr als 95% beträgt und eine Fortsetzung der Hydrierung die Bildung von Nebenprodukten begünstigt (Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe).

4.1.6 Lactamisierung

Für die abschließende δ -Lactamisierung der Seitenkette der epimeren Verbindungen **L-42** und **L-43**, wird die jeweilige *N*-BOC-Schutzgruppe mittels Säure im organischen Lösungsmittel abgespalten.⁷⁷ Dies gelingt am besten mit Chlorwasserstoff in absoluten Dichlormethan. Das resultierende Salz wird anschließend in DME in Gegenwart von Hünig-Base bis zum quantitativen Ringschluß am Rückfluß gekocht (Schema 16). Dieses Verfahren liefert die diastereomerenreinen AZABIC-Derivate **L-44** und **L-45** im Grammbereich als farblose, viskose Öle mit 90% Ausbeute. Bei diesen Umsetzungen werden weder die *N*-Cbz-Schutzgruppe noch der Ethylester gespalten.



Schema 16 : Ringschlußreaktion zum Lactam **L-44** und **L-45**

Die Konfiguration der Zielverbindungen **L-44** und **L-45** werden durch NOE-Differenzspektroskopie gesichert (Abbildung 22 und 23). Die Meßergebnisse verdeutlichen die unterschiedlichen Konformationen der beiden Verbindungen **L-44** und **L-45** in Lösung.

⁷⁷ E. Schnabel, H. Klostermeyer, H. Berndt *Liegigs Ann. Chem.* **1971**, 749, 90-108.

Die ausgeprägten NOE-Effekte zwischen H-3 und H-4 α sowie zwischen H-3 und H-6 lassen darauf schließen, daß der Lactamring von **L-44** vorzugsweise in einer Boot-Konformation vorliegt.

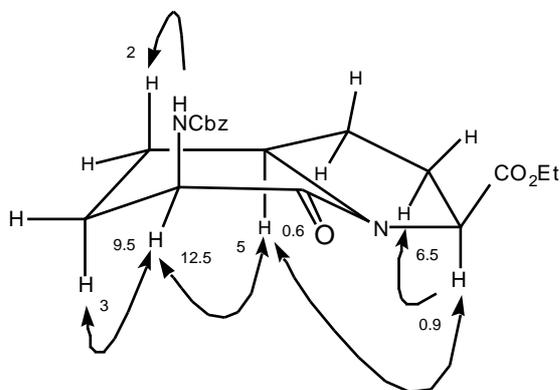


Abbildung 22 : NOE-Daten vom AZABIC-Isomer **L-44**

Im Gegensatz dazu deutet bei **L-45** der ausgeprägte NOE-Effekt zwischen H-4 α und H-6 auf das Vorliegen einer pseudo Sessel-Konformation der Lactameinheit hin, bei der die beiden Wasserstoffatome eine 1,3-diaxiale Position einnehmen.

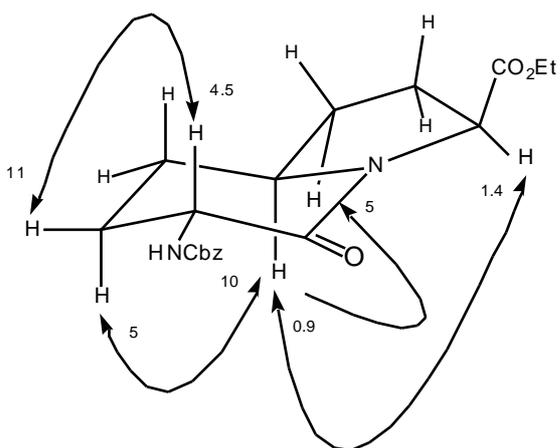
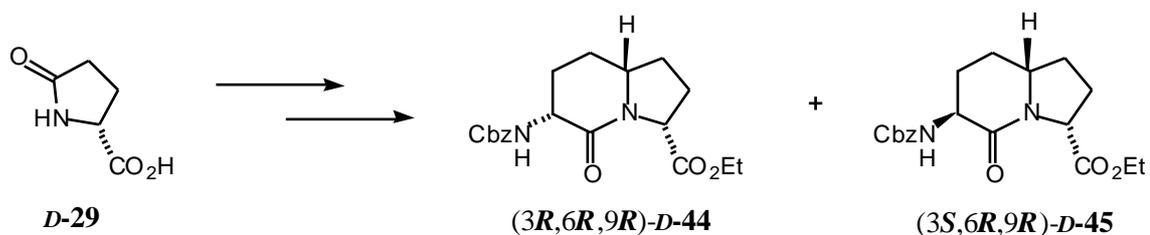


Abbildung 23 : NOE-Daten vom AZABIC-Isomer **L-45**

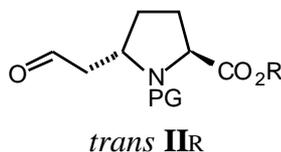
Die Synthesesequenz mit *D*-Pyroglutaminsäure **D-29** als Startmaterial wiederholt, liefert die entsprechenden AZABIC-Enantiomere **D-44** und **D-45** in vergleichbaren Ausbeuten mit identischen spektroskopischen und physikalischen Daten (*Schema 17*).



Schema 17 : Formale Synthesesequenz der Lactame **D-44** und **D-45** aus *D*-Pyroglutaminsäure **D-29**

4.2 Synthese der AZABIC Stereoisomere via *trans*-Weg

In diesem Abschnitt wird die Synthese der AZABIC-Diastereoisomere beschrieben, die im Schlüsselschritt über das zentrale Synthon *trans* **II**R aufgebaut werden.

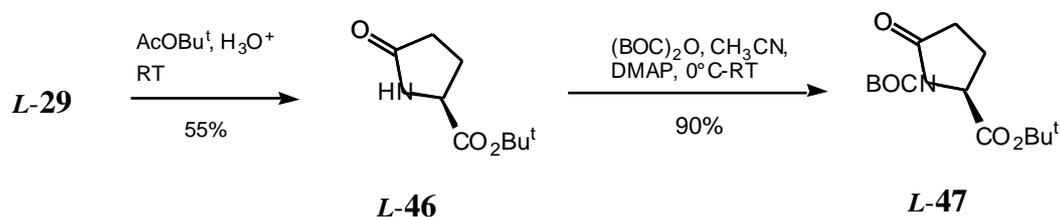


4.2.1 Schutz der Pyroglutaminsäure (*tert*.-Butylester vs. *N*-BOC)

Der Schutz der Pyroglutaminsäure **L-29** mit sperrigen, säurelabilen Schutzgruppen ermöglicht eine orthogonale Differenzierung gegenüber der später einzuführenden Seitenkette und deren funktionellen Gruppen.

Dazu wird in ersten Schritt die Carbonsäurefuktion von **L-29** mit einem Überschuß an *tert*.-Butylester in Gegenwart von Perchlorsäure zum entsprechenden *tert*.-Butylester **L-46** verestert.⁷⁸ Trotz mäßiger Ausbeuten von 50% stellt diese Methode ein brauchbares Verfahren zur Darstellung von *tert*.-Butylester dar, da **L-46** häufig schon bei der Aufarbeitung kristallisiert und so die Reinigung vereinfacht.

Die Überführung von **L-46** in die entsprechend *N*-BOC geschützte Verbindung **L-47** erfolgt analog der Darstellung **L-31** (vgl. Abschnitt 4.1.1) und liefert ein kristallines Produkt mit der für dieser Reaktion typischen Ausbeuten von über 90% (Schema 18).⁷⁹



Schema 18 : Darstellung der geschützten *L*-Pyroglutaminsäure **L-47**

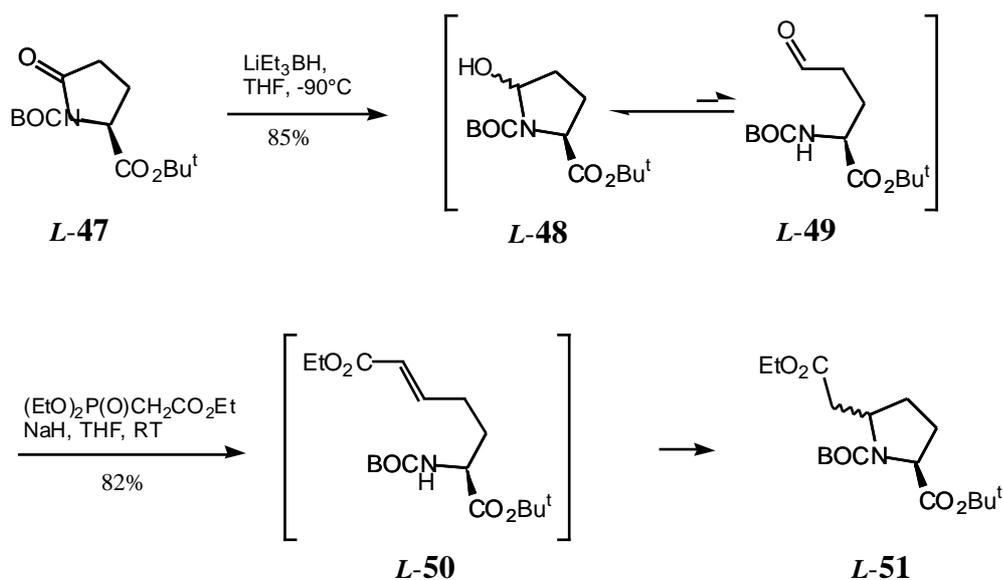
⁷⁸ T. Kolasa, M. J. Miller *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1711-1721.

⁷⁹ R. A. August, J. A. Khan, C. W. Moody, D. W. Joung *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 507-514.

4.2.2 Tandem-Sequenz

In der folgenden Tandem-Sequenz ⁸⁰ wird die Transformation von **L-47** in den 5-substituierten Prolinester **L-51** beschrieben. Die entsprechend geschützte (*L*)-Pyroglutaminsäure **L-47** wird mit LiEt_3BH zum Aminal ⁶⁴ **L-48** reduziert (vgl. *Abschnitt 4.1.2*), daß in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem offenkettigen Aminoaldehyd **L-49** steht.

Dieser Effekt wird ausgenutzt, um **L-49** im Rahmen einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Triethylphosphonoacetat in den α,β -ungesättigten Ester **L-50** zu überführen. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen cyclisiert **L-50** innerhalb von 24h bei Raumtemperatur zu einem (95:5)-*trans:cis*-Gemisch des Diester **L-51**, welcher nach der Aufarbeitung kristallisiert. Eine HPLC-Trennung des epimeren Gemisches ist nicht möglich und erfolgt auf einer späteren Stufe. Die Ausbeute der Tandem-Sequenz beträgt unter diesen Bedingungen über 80% (*Schema 19*).



Schema 19 : Tandem-Sequenz zur Darstellung des geschützten 5-Prolinesters **L-51**

Die Cyclisierung von **L-50** erfolgt durch eine basenkatalysierte, intramolekulare 1,4-Addition der BOC-geschützten Aminofunktion an den α,β ungesättigten Ester, wobei die zwei verschiedenen diastereomorphen Übergangszustände **L-50A** und **L-50B** durchlaufen werden können.

⁸⁰ a) I. Collado, J. Ezquerro, J. J. Vaquero, C. Pedregal *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8037-8040;

b) K. Shishido, Y. Sukagawa, K. Fukumoto, T. Kanetami *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 993-1004.

Während bei der Bildung von *cis*-**L-51** der sterisch anspruchsvolle Übergangszustand **L-50A** durchlaufen wird, führt der sterisch geringer belastete Übergangszustand **L-50B** zur Bildung von *trans*-**L-51** (Abbildung 24).

Neben den sterischen Faktoren wird die Diastereoselektion wie auch die Ausbeute von **L-51** stark durch die verwendete Base beeinflusst. Durch den Einsatz eines geringen Überschusses an Triethylphosphonoacetat (1.4 äq) und Natriumhydrid (1.2 äq) wird ein gepuffertes Basensystem generiert, welches die eigentliche basenkatalytische Funktion für die intramolekulare Michael-Addition übernimmt. Die Optimierung der Reaktionsparameter Zeit, Temperatur und Basensystem ermöglichen letztlich die begünstigte Cyclisierung via **L-50B** im Sinne einer 5-exo-trig⁸¹ Reaktion (vgl. Abschnitt 5.4)

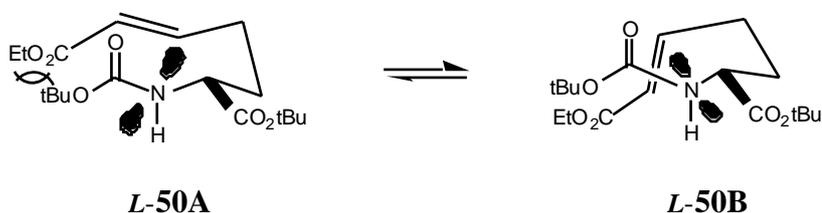


Abbildung 24 : Mögliche Übergangszustände bei Darstellung von **L-51** aus **L-50**

4.2.3 Transformation des Ethylesters zum Aldehyd

Um im weiteren Reaktionsgeschehen den Aufbau einer Dehydroaminosäureestereinheit an der Seitenkette des Diesters **L-50** zu ermöglichen, muß der Ethylester selektiv in einen Aldehyd umgewandelt werden (vgl. Abschnitt 4.1.4).

Der Versuch der direkten Überführung des Ethylesters in den Aldehyd durch Reduktion von **L-50** mit DIBAH führt nicht zum gewünschten Ergebnis, da im erheblichen Umfang der Dialdehyd gebildet wird.⁸²

Daher wird für die selektive Transformation des Ethylesters **L-50** in den entsprechenden Aldehyd eine zweistufige Reduktions- und Oxidationssequenz gewählt. Die Umsetzung des epimeren Diester-Gemisch **L-50** mit LiBH₄ in Ether bei Raumtemperatur führt zur selektiven Reduktion des Ethylesters und zur Bildung der Alkohole **L-52** und **L-53**, welche mit Hilfe der HPLC getrennt werden (Schema 20)⁸³.

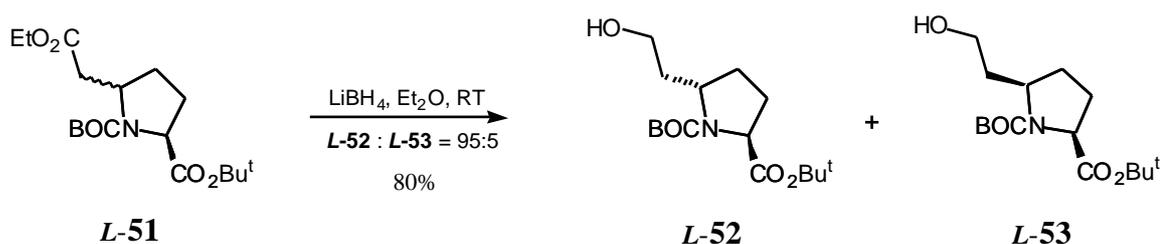
⁸¹ J. E. Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.

⁸² J. S. Peters, G. Fels. H. Rapoport *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4539-4547.

⁸³ G. L. Baker, S. L. Fritschel, S. J. Stille, J. S. J. Stille *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2954.

Das Hauptdiastereomer **L-52** erstarrt zu farblosen Kristallen, wodurch die Sicherung der relativen Konfiguration durch eine Röntgenstrukturanalyse ermöglicht wird. Dabei wird die *trans* Konfiguration von **L-52** bestätigt (*Abbildung 25*).

Die Gesamtausbeute bei dieser Reduktion von 80% wird allerdings bei der Verwendung von mehr als 1.2 äq LiBH₄ deutlich unterschritten, da in diesem Fall auch der *tert.*-Butylester zum Alkohol reduziert wird.



Schema 20 : Darstellung der Alkohole **L-52** und **L-53** durch selektive Reduktion des Ethylesters von **L-51**

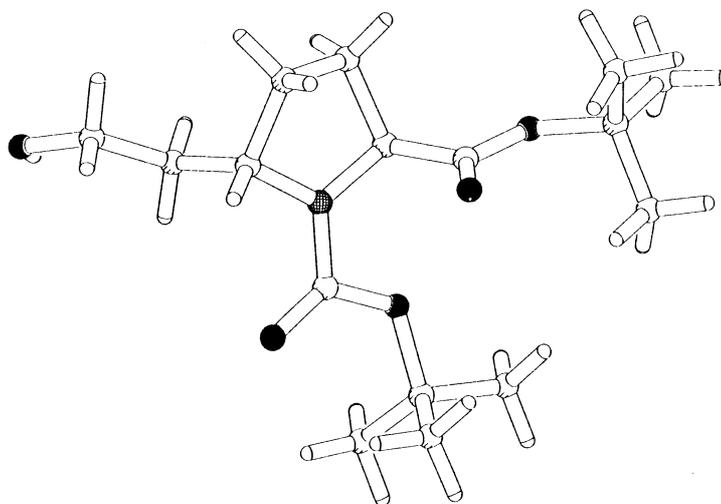


Abbildung 25 : Kristallstruktur vom Hauptdiastereoisomer **L-52**

Für die Oxidation von **L-52** zum Aldehyd **L-54** stehen eine Reihe verschiedener Methoden zur Verfügung (*Schema 20*). Die häufig wegen der guten Ausbeuten verwendete *Swern*-Oxidation⁸⁴ ermöglicht eine racemisierungsfrei und selektive Transformation primärer Alkohole in dem korrespondierenden Aldehyd.

⁸⁴ A. J. Mancuso, D. Swern *Synthesis* **1981**, 165.

Diese Methode gehört zu einer Reihe milder Oxidationsmethoden, bei denen aktiviertes DMSO als Oxidationsmittel dient. Im Falle der *Swern*-Oxidation erfolgte Aktivierung mit $(\text{COCl})_2$ und die eigentliche Oxidationsreaktion in Dichlormethan bei tiefen Temperaturen (-60°C bis -30°C), wobei das DMSO zum giftigen und übelriechenden DMS reduziert wird. Daneben entstehen zusätzlich gasförmige und zum Teil giftige Nebenprodukte wie CO und CO_2 . Dies führt besonders bei der Umsetzung von größeren Eduktmengen zu einem erheblichen präparativen Aufwand mit erheblich verlängerten Reaktionszeiten. Zudem ist es meist nicht möglich den generierten Aldehyd vollständig von schwefelhaltigen Nebenprodukten zu befreien.



Schema 20 : Oxidation des Alkohols *L-52* mit verschiedenen Methoden zum Aldehyd *L-54*

Eine wirkungsvolle Alternative stellt die Oxidation mit dem *Dess-Martin-Periodinan*⁸⁵ (DMP) Reagenz **55** dar. Das DMP ermöglicht besonders an empfindlichen und kleinen Substraten-mengen die schnelle und effiziente Oxidation von Alkoholen zum korrespondierenden Aldehyd bzw. Keton.

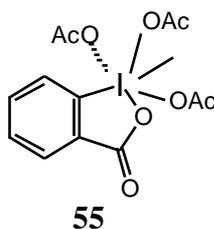


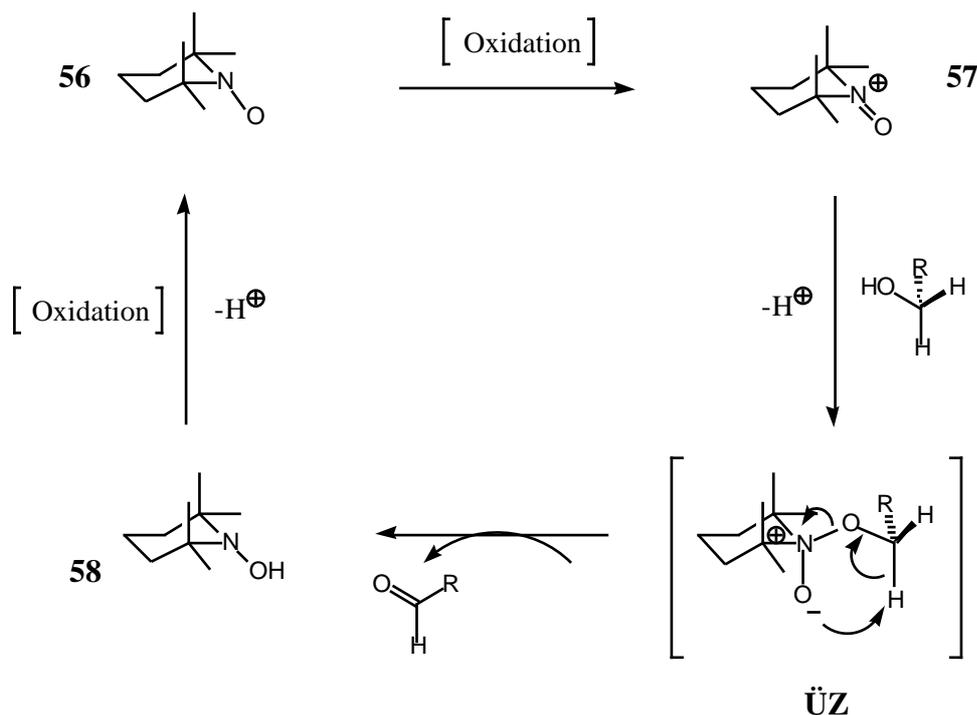
Abbildung 26 : Dess-Martin-Periodinan (DMP) **55**

Die Oxidation von *L-52* mit DMP erfolgt in Dichlormethan bei Raumtemperatur und liefert *L-54* in nahezu quantitativer Ausbeute, wobei der Aldehyd bereits bei der Aufarbeitung kristallisiert.

⁸⁵ A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher *J. prakt. Chem.* **1996**, 338, 588-590.

Von gravierendem Nachteil ist die aufwendige Darstellung des nicht käuflichen DMP sowie der hohe Preis der Ausgangsverbindung 2-Iodobenzoesäure, die durch Oxidation mit KBrO_3 in Schwefelsäure und anschließender Behandlung mit Acetanhydrid in Eisessig zum Aryltetrakis-(acyloxy)periodinan **55** führt.⁸⁶

Die TEMPO-Oxidation⁸⁷ ist verglichen mit den zuvor diskutierten Reaktionen eine preisgünstige und wenig toxische Alternative. Dabei dient ein nicht konjugiertes, stabiles Nitroxylradikal, das 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-oxly **56** als Oxidationsmittel. Das Nitroxylradikal **56** repräsentiert eine Verbindung, welche die oxidierte Form eines Hydroxylamins **58** mit einem ungepaarten Elektron darstellt. Besondere Stabilisierung erfährt **56**, dessen ungepaartes Elektron nur über die NO-Bindung delokalisiert ist, durch das Fehlen von α -Wasserstoffatomen, welche ansonsten die für Radikale typische Disproportionierungsreaktion begünstigen würde. Während der Oxidation wird **56** zum Oxoammoniumsalz **57** oxidiert, dessen Oxidationspotential weit über dem des freien Radikals liegt und ohne dessen Beteiligung die angestrebte Oxidationsreaktion unmöglich wäre (Schema 22).



Schema 22 : Hypothetischer Katalysezyklus der TEMPO-Oxidation

⁸⁶ Ich danke an dieser Stelle Dr. S. Oehlinger, FU Berlin, für die freundliche Überlassung von DMP-Reagenz.

⁸⁷ a) M. R. Leanna, T. J. Sowin, H. E. Morton *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5029-5032.

b) P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quivi *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2559-2562.

c) P. L. Anelli, F. Montanari, S. Quivi *Org. Synth.* **VIII**, 366.

Bei der TEMPO-Oxidation wird **56** nur in katalytischen Mengen eingesetzt und durch ein Co-Oxidans *in situ* zu **57** oxidiert. Für die Bildung von **57** wird im allgemeinen ein Katalyse-cyclus mit einer Ein-Elektronen-Oxidation des Radikals **56** durch das Co-Oxidans postuliert, das die ständige Regenerierung der aktiven Spezies übernimmt.

Die Reaktion wird in einem heterogenen Lösemittelgemisch (organisch/wässrig) durchgeführt, in dessen Verlauf das stärkere Co-Oxidans NaOBr *in situ* aus NaOCl mit KBr generiert wird.

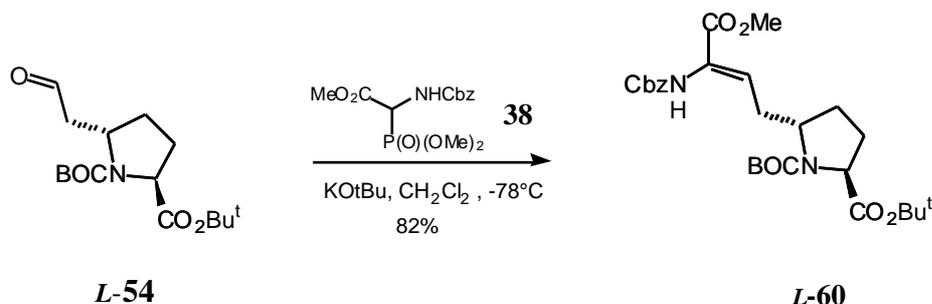
Die Reaktionsmischung wird zusätzlich zur Stabilisierung des Co-Oxidans mit einer NaHCO₃-Lösung im basischen pH-Bereich von 8.5-9.5 gepuffert.

Der Reaktionsmechanismus zwischen **57** und dem reagierendem Alkohol ist noch nicht völlig geklärt. Für basische Bedingungen wird ein Übergangszustand (ÜZ) postuliert, bei dem eine Cope-analoge Eliminierung durchlaufen wird.

Die im Zweiphasengemisch verlaufende Variante der TEMPO-Oxidation erfüllt die an sie gestellten Anforderungen. Sie liefert selektiv **L-54** in 90% iger Ausbeute bei kurzen Reaktions-zeiten und läßt sich ohne großen Aufwand auf größere Ansätze übertragen. Dabei bleibt diese Methode durch das katalytisch eingesetzte Oxidationsmittel **56** bzw. das preisgünstige Co-Oxidans wirtschaftlich vertretbar.

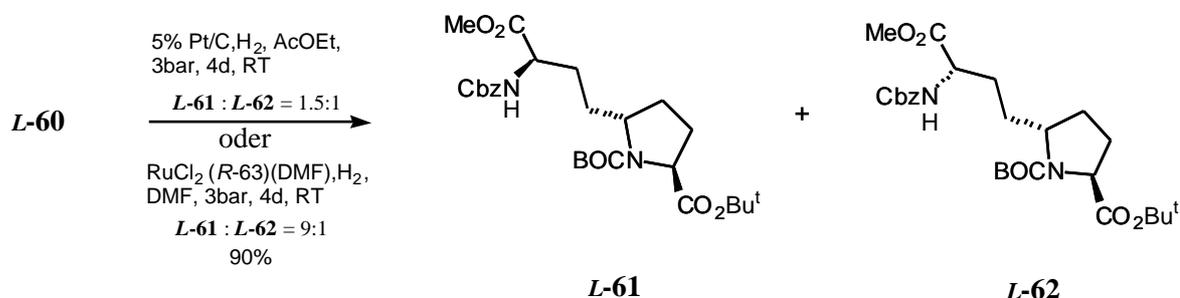
4.2.4 Kettenverlängerung zur *N*-Cbz-Dehydroaminosäureestereinheit und deren Katalysator-kontrollierte diastereoselektive Hydrierung

Der Aldehyd **L-54** wird durch die Addition des Phosphonoglycinats **38** selektiv in das (*Z*)-Isomer des Dehydroaminosäureester **60** überführt (Schema 23) (vgl. Abschnitt 4.1.5).



Schema 23 : Phosphonoglycinat-Olefinierung von **L-54**

Die anschließende katalytische Hydrierung von **L-60** liefert ein 1.5:1-Gemisch der Epimere **L-61** und **L-62** (Schema 24), die mittels HPLC getrennt werden (vgl. Abschnitt 4.1.6).



Schema 24 : Synthese der Verbindungen **L-61** und **L-62** durch katalytische Hydrierung von **L-60**

Um die Möglichkeiten einer asymmetrischen Hydrierung der Dehydroaminosäureesterfunktion und damit der gezielten Synthese der einzelnen Epimere zu untersuchen, wird **L-60** der Hydrierung mit einem chiralen Katalysator unterzogen. Verwendet wird ein Rutheniumkatalysator mit einem BINAP-analogen Liganden.⁸⁸

Bei den chiralen Liganden handelt es sich um ein neuartiges Bis-Steroidphosphin **63** (Abbildung 27), das in der jeweiligen (*R*) oder (*S*)-Konfiguration *in situ* mit RuCl₂ zum eigentlichen Hydrierungskatalysator mit der allgemeinen Zusammensetzung RuCl₂(Ligand)(DMF)₂⁸⁹ umgesetzt wird.

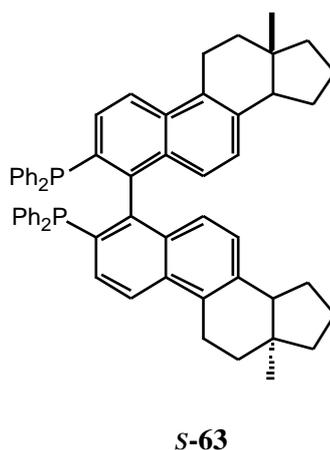


Abbildung 27 : Bis-Steroidphosphin **R,S-63**

⁸⁸ V. Enev, Ch. L. J. Ewers, M. Harre, K. Nickisch, J. T. Mohr *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7092-7093.

⁸⁹ M. Kitamura, M. Togunaga, T. Ohkuma, R. Noyori *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32,4163.

Ein Vorteil dieses Katalysatortyps ist im verwendeten Metall zu sehen, da Ruthenium-halogenverbindungen deutlich preiswerter sind als die ebenfalls in chiralen Katalysatoren Anwendung findenden Rhodiumverbindungen z.B. $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{DiPAMP}]^+\text{BF}_4^-$ ⁹⁰.

Die chirale Hydrierung von **L-60** wird bei 3 bar Wasserstoffatmosphäre in DMF durchgeführt und liefert bei Verwendung von **R-63** ein 9:1-Gemisch der Epimere **61** und **62** (matched case). Währenddessen führt der Einsatz von **S-63** nur zu einem 1:1 Gemisch (mismatched case). Anscheinend ist die von chiralen Liganden **63** ausgehende Sterokontrolle deutlich geringer als die des Substrats **L-60**, sodaß wahrscheinlich erst ein stereochemisch modifizierter Ligand ein besseres Ergebnis liefern kann. Die Ausbeuten sind in beiden Fällen nahe zu quantitativ.

⁹⁰ a) W. S. Knowles, M. J. Sabcky, B. D. Weinkauf *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.

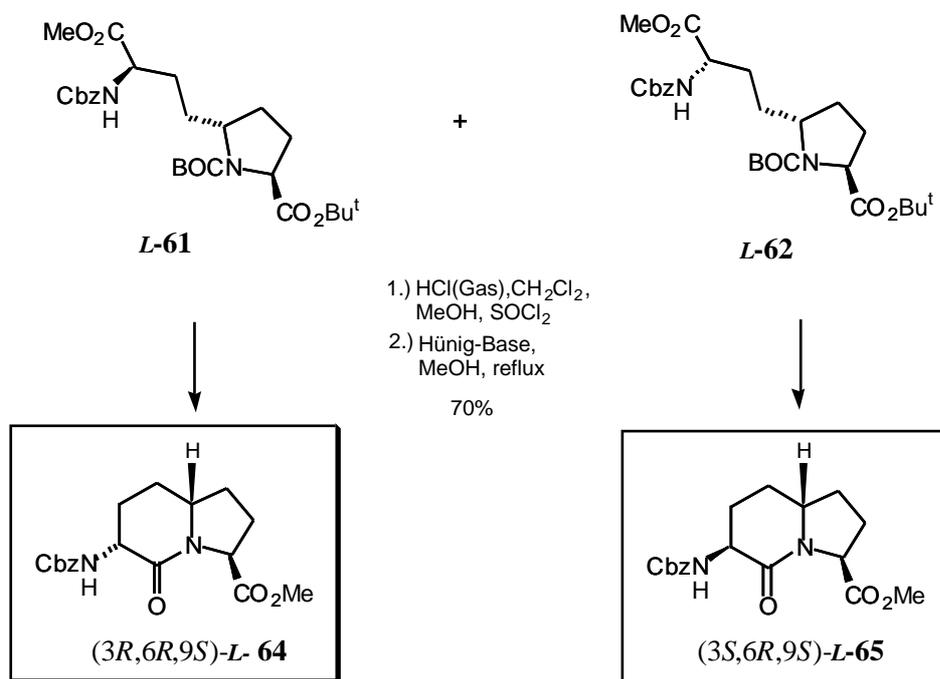
b) U. Schmidt, B. Riedel, H. Griesser, C. Fitz *Synthesis* **1991**, 655-657.

4.2.4 Lactamisierung

Für die abschließende δ -Lactamisierung von **L-61** und **L-62** werden jeweils *N*-BOC-Schutzgruppe und *tert.*-Butylester gemeinsam abgespalten und die freie Carboxylgruppe in ein Methylester überführt. Somit wird neben dem Lactamringschluß ein orthogonales Schutzgruppenmuster im Zielmolekül etabliert (vgl. Abschnitt 4.1.6).

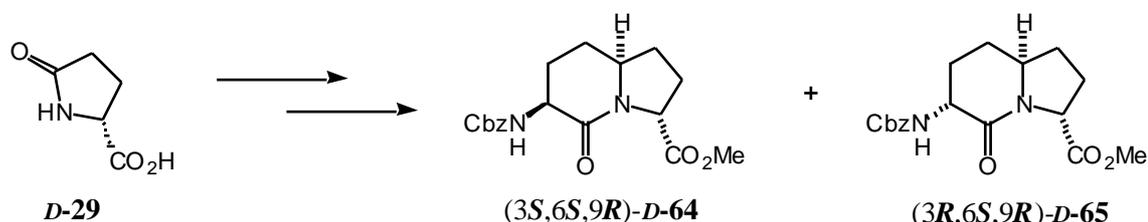
Die säurelabilen Schutzgruppen werden mit Chlorwasserstoff in Dichlormethan abgespalten. Die resultierende Carbonsäure wird ohne den Ansatz aufzuarbeiten mit SOCl_2 in Methanol in den entsprechenden Methylester überführt. Die Veresterung erfolgt dabei in Gegenwart des protonierten Stickstoffs d.h. die BOC-Schutzgruppe wird gegen ein Proton als temporäre, basenlabile Schutzgruppe ausgetauscht.

Der Ringschluß des δ -Lactams erfolgt im Anschluß in Methanol durch Kochen unter Rückfluß in Gegenwart von Hünig-Basis. Die kristallinen AZABIC-Stereoisomere **L-64** und **L-65** werden im Grammbereich mit 70% Ausbeute isoliert (Schema 26).



Schema 26 : Ringschlußreaktion zum Lactam **L-64** und **L-65**

Die Wiederholung der gesamten Synthesesequenz mit **D-29** führt zu den Enantiomeren **D-64** und **D-65** in vergleichbaren Ausbeuten (*Schema 27*).



Schema 27 : Formale Synthesesequenz Lactame **D-64** und **D-65** aus *D*-Pryroglutaminsäure **D-29**

Die Konfigurationen der AZABIC-Stereoisomere **L-64** und **L-65** werden mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse ermittelt und bestätigt.

Die Röntgenstrukturanalyse ergibt weiterhin, dass **L-64** in zwei verschiedenen Konformationen vorliegt, welche sich durch eine minimal unterschiedliche Faltung des 6-Ringlactams unterscheiden. Währenddessen liegt der 5-Ring jeweils unverändert in einer Briefumschlag-Konformation vor (*Abbildung 28*).

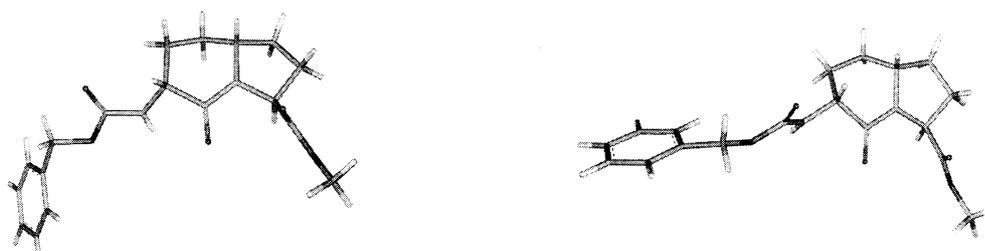


Abbildung 28 : Kristallstruktur des AZABIC-Isomers **L-64** (zwei Konformere)

Die Ursache für diese konformative Flexibilität ist offenbar in der ungünstigen pseudo-axialen α -Position des 3-Aminosubstituenten zu sehen, welcher zu einer konformativen Ringspannung im Lactam führt.

Im Gegensatz dazu nimmt der Aminosubstituent in der 3-Position von **L-65** eine günstige pseudo-equatoriale Position ein, was zu einer Boot-Konformation des Lactams führt. Das Prolinsystem liegt gleichwohl in einer Briefumschlag-Konformation vor (*Abbildung 29*).

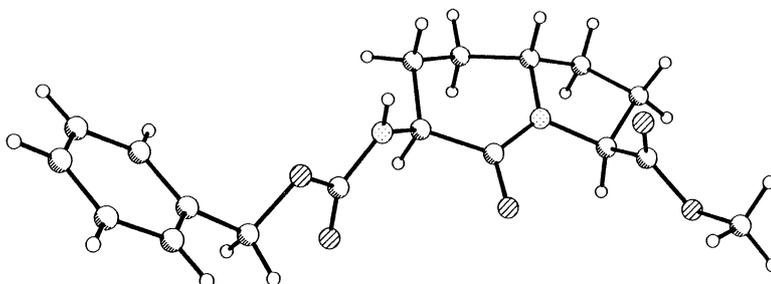


Abbildung 29 : Kristallstruktur des AZABIC-Isomers **L-65**

Durch die Überlagerung der verschiedenen Kristallstrukturen wird deutlich, daß die AZABIC-Stereoisomere **L-64** und **L-65** in der Lage sind unterschiedliche β -Turn-Strukturen zu stabilisieren. Entscheidend hierfür ist die α oder β -Position des Aminosubstituenten in der 3-Position des Mimeticums (*Abbildung 30*).

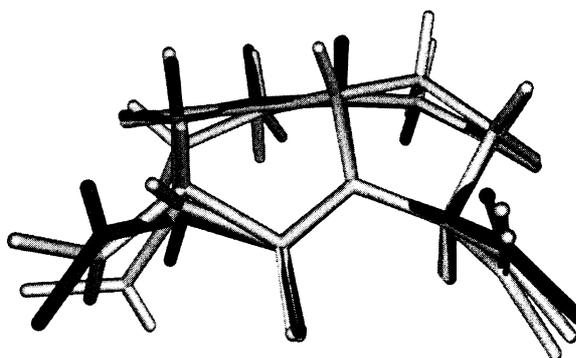
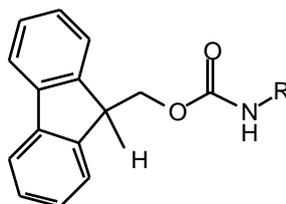


Abbildung 30 : Überlagerung der Kristallstruktur der AZABIC-Isomere **L-64** (grau, zwei Konformere) und **L-65** (Schwarz).

5 Synthese unnatürlicher 5-Prolinderivate

5.1 Allgemeine Anmerkungen

Die Synthese der unnatürlichen 5-Prolinderivate erfolgt im wesentlichen ausgehend von den Synthesebausteinen des AZABIC-Projektes. Bei der Syntheseführung wird besonders berücksichtigt, daß die Zielverbindungen bei Bedarf leicht in die entsprechenden orthogonalen *N*-Fmoc/*tert.*-Butyl-Derivate⁹¹ überführt werden können. Die Fmoc-Gruppe (Abbildung 31) ist die einzige Aminoschutzgruppe von praktischer Bedeutung, die unter milden basischen Bedingungen abgespalten werden kann. Für die Abspaltung der Fmoc-Gruppe werden in der Regel sekundäre Amine wie z.B. Piperidin verwendet.



Fmoc

Abbildung 31 : Fluorenyl-9-methoxycarbonyl (Fmoc)-Gruppe

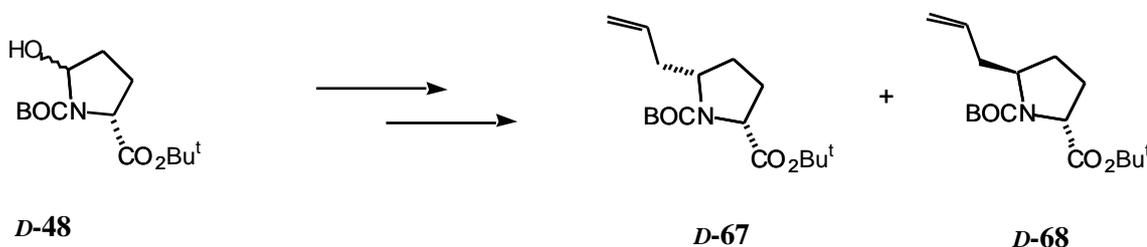
Das Abspalten der Fmoc-Gruppe erfolgt durch eine β -Eliminierung. Der Mechanismus verläuft über das stabilisierte Dibenzocyclopentadien-Anion. Das gebildete Dibenzofulven reagiert mit dem sekundären Amin zu einem stabilen Addukt als Nebenprodukt der Abspaltungsreaktion. Unter diesen Reaktionsbedingungen werden säurelabile Schutzgruppen auf *tert.*-Butylbasis nicht angegriffen.

Der Einsatz der *N*-Fmoc/*tert.*-Butyl-Strategie in der Festphasensynthese ermöglicht durch die basischen Spaltungsbedingungen eine salzfreie Generierung der freien, ungeschützten Aminofunktion. Daher werden keine zusätzlichen Aufbereitungszyklen zur Entfernung der Salze zwischen den einzelnen Spaltungs- und Kupplungszyklen benötigt.

Im Folgenden werden nacheinander die Synthesen der Allyl-, Essigsäure- und Vinylsubstituierten Prolinderivate vorgestellt.

⁹¹ E. Atherton, R. C. Sheppard *Solid-Phase Synthesis A Practical Approach*, Oxford University Press, 1989.

Die Ausbeuten der Allylladdukte **L-67/L-68** sind vergleichbar mit denen der analogen Allylverbindungen **L-35**. Ebenso verhält es sich mit der Ausbeute der enantiomeren Reihe **D-67/D-68** (Schema 29). Die Ausbeuten betragen generell etwa 80%.



Schema 29 : Formale Synthesesequenz der Allylladdukte **D-67** und **D-68**

Durch die gemeinsame acidolytische Spaltung der *N*-BOC Schutzgruppe und *destert.*-Butylesters von *cis*-**L-67** und *trans*-**L-68**, besteht an diesem Punkt der Synthese die Möglichkeit der Einführung der basenlabilen *N*-Fmoc Aminoschutzgruppe.^{93,94}

5.3 Synthese des *cis*-5-(*tert.*-Butoxycarbonyl)methyl-*N*-BOC-prolin-ethylester

Als Startbaustein dient das 4:1-*cis/trans* Allylladdukt-Gemisch **L-35** (Abschnitt 4.1.3), daß durch eine oxidative Spaltung der terminalen Olefineinheit direkt in die Carbonsäure **L-69** überführt wird. Durch den anschließenden Schutz der so funktionalisierten Seitenkette als *tert.*-Butylester wird eine spätere mögliche Differenzierung der drei Schutzgruppen in Hinblick auf die *N*-Fmoc/*tert.*-Butyl-Strategie ermöglicht.

Für die Differenzierung von *N*-BOC Schutzgruppe gegen *tert.*-Butylester stehen bei Bedarf die Reagenzien TMSClO_4 ⁹⁵ bzw. TMSOTf ⁹⁶ und TBSOTf ⁹⁷ zur Verfügung.

⁹³ Wegen der schlechteren Lagerbeständigkeit der *N*-Fmoc geschützten Prolinderivate, wird dieser Schritt erst bei Bedarf durchgeführt.

⁹⁴ L. Lapatsanis, G. Millas, K. Froussios, M. Kolovos *Synthesis* **1983**, 671-673.

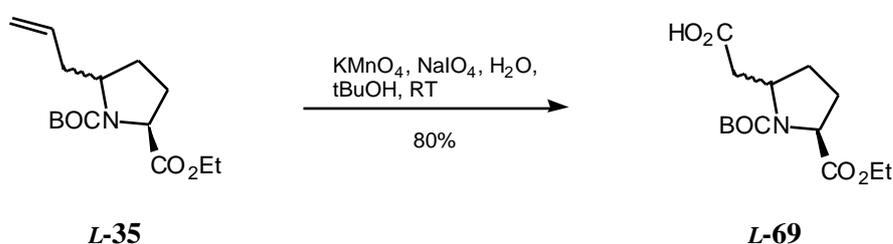
⁹⁵ H. Vorbrüggen, K. Krolkiewicz, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 877.

⁹⁶ Y. Hamada, T. Shiori *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5489.

⁹⁷ M. Sakatani, Y. Ohfuné *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 870.

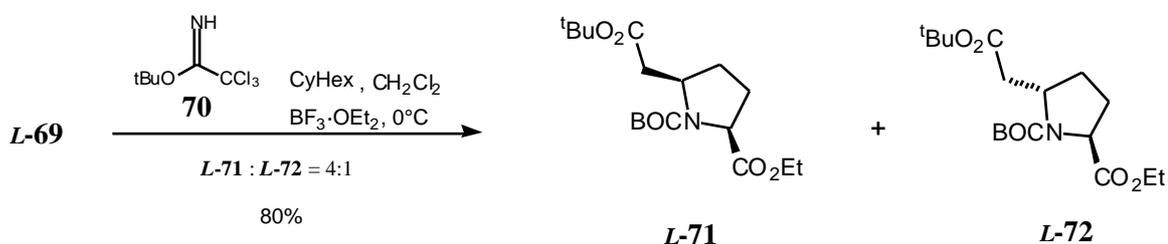
Diese Reagenzien ermöglichen eine hinreichende Differenzierung der beiden säurelabilen Schutzgruppen, wobei die *N*-BOC Schutzgruppe bevorzugt gespalten. In Kombination mit geeigneten Reagenzien für eine milde Verseifung⁹⁸ des Ethylesters wie z.B. KOSiMe_3 ⁹⁹, lassen sich so eine Reihe weiter Schutzgruppenmuster, darunter auch die Eingangs erwähnten *N*-Fmoc/*tert.*-Butyl-Derivate, realisieren.

Die Umsetzung der oxidativen Spaltung erfolgt im "Eintopfverfahren" durch Zutropfen einer *L*-35 haltigen *tert.*-Butanollösung zu einer wässrigen Reaktionslösung von KMnO_4 und NaIO_4 . Diese Methode beruht auf der Kombination zweier Reaktionen: der *in situ* *cis*-Dihydroxylierung des Olefins mit KMnO_4 und der anschließenden Glycolspaltung des Diols mit HIO_4 zur Carbonsäure *L*-69 (Schema 30).



Schema 30 : Synthese der Carbonsäure *L*-69 durch oxidative Spaltung der Olefineinheit von *L*-35

Das Carbonsäuregemisch *L*-69 wird in 80%iger Ausbeute als farbloses Öl isoliert und mit *tert.*-Butyltrichloracetamidat¹⁰⁰ **70** in das *tert.*-Butylestergemisch *L*-71 und *L*-72 überführt, welches durch HPLC getrennt wird (Schema 31). Die Ausbeute beträgt 80%. Die getrennten Diastereomere *L*-71 und *L*-72 erstarren zu farblosen Kristallen.



Schema 31 : Veresterung von *L*-69 mit **70** zu den *tert.*-Butylestern *L*-71 und *L*-72

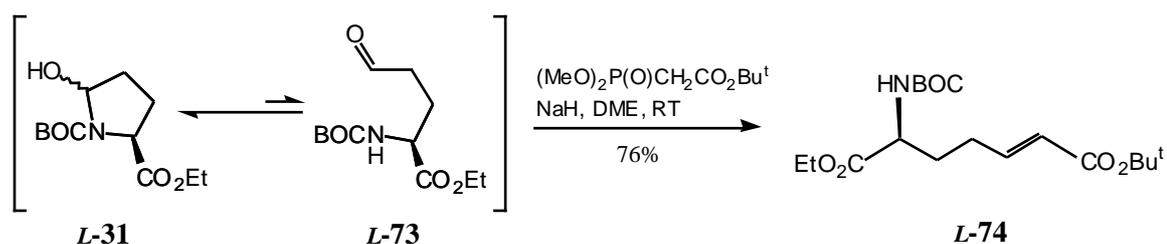
⁹⁸ C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mata *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3691-3748.

⁹⁹ E. D. Lagnis, B. L. Chenard *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831-5834.

¹⁰⁰ A. Armstrong, I. Brackenridge, R. F. W. Jackson, J. M. Kirk *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2483-2486.

5.4 Synthese des *trans*-5-(*tert*-Butoxycarbonyl)methyl-*N*-BOC-prolin-ethylester

Für die gezielte Synthese des *trans* 5-Prolinderivats wird auf die Tandemsequenz des AZABIC-Projektes mit *L*-31 als Startbaustein zurückgegriffen (Abschnitt 4.2.2). Dieser Baustein wird über den korrespondierenden Aminoaldehyd *L*-73 mit Dimethylphosphonoessigsäure-*tert*-butylester zum entsprechenden α,β -ungesättigten Ester *L*-74 umgesetzt (Schema 34).

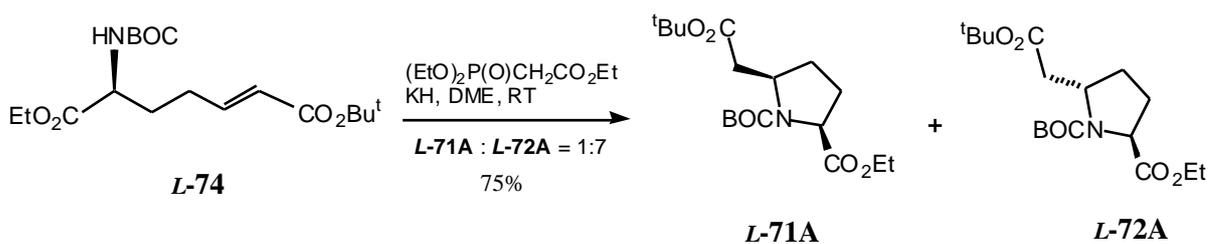


Schema 34: Synthese des α,β -ungesättigten *tert*-Butylester *L*-74

Um mögliche unerwünschte Umesterungen zwischen dem Ethylester *L*-74 und dem Phosphonoreagenz durch lange Reaktionszeiten während der sich anschließenden Cyclisierung auszuschließen, wird *L*-74 zunächst als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 74% isoliert.

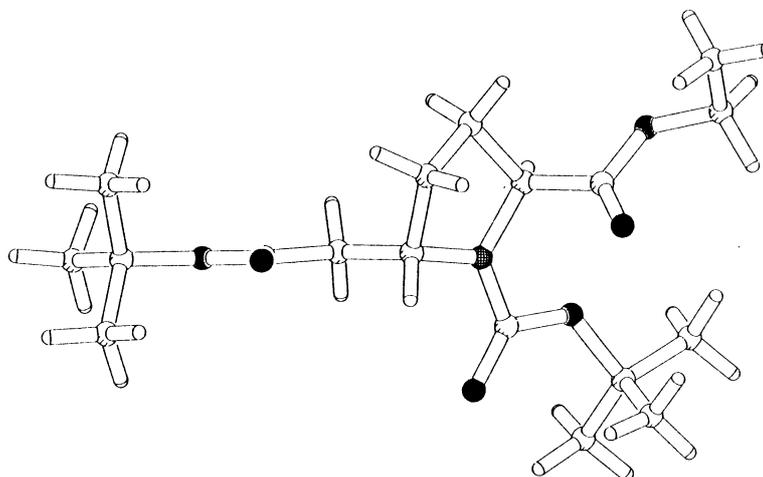
Die Cyclisierung von *L*-74 erfolgt mit einem gepufferten Basensystem, daß dabei in katalytischen Mengen eingesetzt wird. Für die Darstellung des gepufferten Basensystems werden bei Raumtemperatur 0.4 äq Triethylphosphonoacetat mit 0.2 äq Kaliumhydrid in DME umgesetzt. Anschließend wird der in DME gelöste α,β -ungesättigte Ester *L*-74 hinzugefügt. Es wird ein 1:7 *cis/trans* Gemisch der Diester *L*-71A und *L*-72A in 75% Ausbeute isoliert, daß mittels HPLC getrennt wird (Schema 35).

Cyclisierungsversuche mit anderen Basen wie z.B. K_2CO_3 , NaH, *t*BuOK (jeweils 1.2äq in DME) führen zu keiner oder nur sehr geringen Umsetzung bzw. der Zersetzung von *L*-74. Dagegen liefert der Cyclisierungsversuch mit CsCO_3 in DME ein 1:3-Gemisch von *L*-71A und *L*-72A in 60%iger Ausbeute.



Schema 35 : Cyclisierung des α,β -ungesättigten Esters *L*-74 zum Prolinderivat *L*-71A und *L*-72A

Von den nach der Trennung langsam erstarrenden Estern **L-71A** und **L-72A** können vom Hauptdiastereomer **L-72A** geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden. Die Konfiguration wird durch die Kristallstruktur bestätigt (*Abbildung 34*).

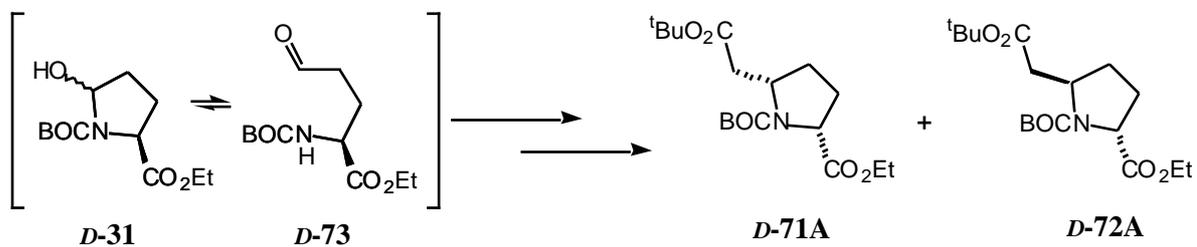


L-72A

Abbildung 34 : Kristallstruktur vom Hauptdiastereomer *trans-L-72A*

Die spektroskopischen und physikalischen Daten der Diastereomere **L-71A** bzw. **L-72A** sind identisch mit denen der Diastereomere **L-71** und **L-72**.

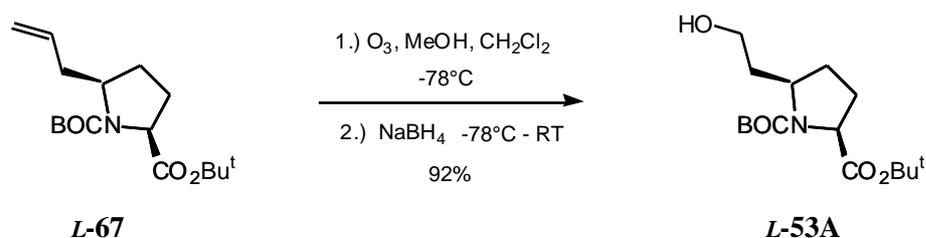
Die Synthesesequenz wiederholt mit **D-31** liefert die Enantiomere **D-71A** bzw. **D-72A** mit ähnlichen Selektivitäten und Ausbeuten (*Schema 36*).



Schema 36 : Formale Synthesesequenz der Prolinderivate **D-71A** und **D-72A**

5.5 Synthese des *cis*-5-Vinyl-*N*-BOC-prolin-*tert*-butylester

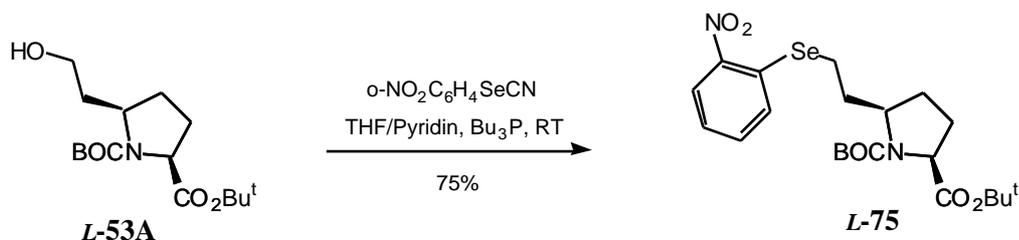
Als Ausgangspunkt der Synthese dient das *cis*-Allyl-prolinderivat **L-67** (Abschnitt 5.2), daß durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit NaBH₄ in einer Ausbeute von über 90% in den Alkohol **L-53A** überführt wird (Schema 37).



Schema 37: Transformation der Olefineinheit von **L-67** in den korrespondierenden Alkohol **L-53A**

Anschließend wird der primäre Alkohol **L-53A** in einer THF/Pyridin-Lösung bei Raumtemperatur in Gegenwart von *o*-Nitrophenylselenocyanat durch Zutropfen von Tributylphosphin in das *o*-Nitrophenylselenid¹⁰¹ **L-75** überführt (Schema 38).¹⁰²

Die Substitution liefert das *o*-Nitrophenylselenid **L-75** in einer Ausbeute von 75%, daß als gelbes, viskoses Öl isoliert wird.



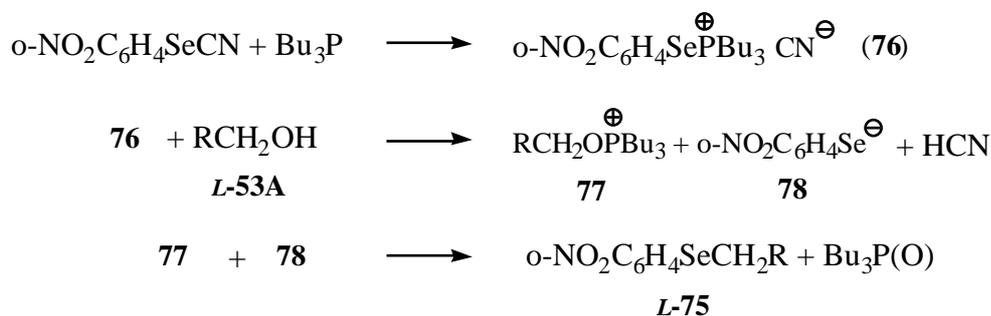
Schema 38: Synthese von *o*-Nitrophenylselenid **L-75**

Der Mechanismus dieser Substitutionsreaktion beruht auf der Aktivierung des *o*-Nitrophenylselenocyanat mit Tributylphosphin unter Bildung eines reaktiven Selenophosphoniumsalzes **76**, welches mit dem Alkohol **L-53A** zum Oxophosphoniumsalz **77** reagiert.

¹⁰¹ K. B. Sharpless, M. W. Young *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 947-948.

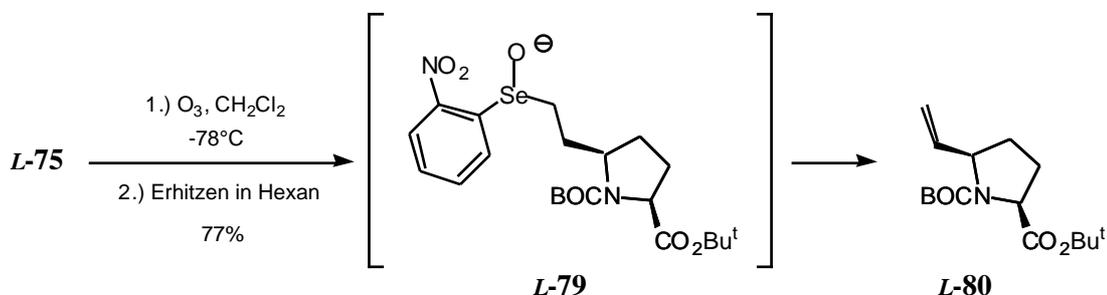
¹⁰² P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1485-1486.

Die Reaktion des *o*-Nitrophenylselenanions mit **78** führt zur Bildung von *o*-Nitrophenylselenid **L-75** und Tributylphosphinoxid (*Schema 39*).



Schema 39 : Reaktionsmechanismus für die Bildung von **L-75**

Das *o*-Nitrophenylselenid **L-75** wird bei -78°C mit Ozon in Dichlormethan zum entsprechenden *o*-Nitrophenylselenoxid **L-79** oxidiert.¹⁰³ Das instabile **L-79** wird in der Kälte mit 1-Hexen¹⁰⁴ versetzt und, ohne isoliert zu werden, sofort in kochendem Hexan erhitzt. Die mit über 70% Ausbeute verlaufende *syn*-Eliminierung des *o*-Nitrophenylselenoxids führt zur Bildung der terminalen Alkeneinheit. Der *cis*-5-Vinyl-*N*-BOC-*L*-prolin-*tert.*-butylester **L-80** wird als farbloses Öl isoliert (*Schema 40*).



Schema 40 : Oxidations-/Eliminierungssequenz für die Darstellung von **L-80** aus **L-75**

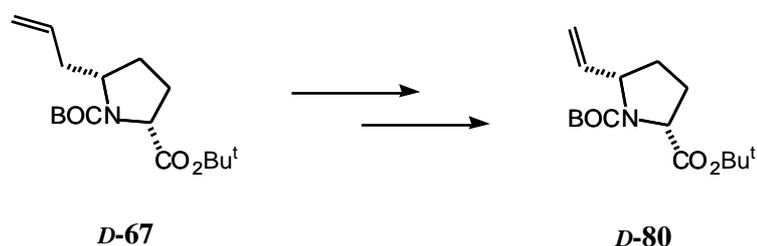
In Hinblick auf weitere Möglichkeiten der Schutzgruppenmanipulation von **L-80** sei an dieser Stelle auf vorangestellte Ausführungen verwiesen (*Abschnitt 5.1*).

¹⁰³ a) M. L. Pedersen, D. B. Berkowitz *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6966-6975;

b) H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, f. Chow, D. F. Wendelborn *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1697-1705.

¹⁰⁴ D. H. R. Barton, D. Crich, Y. Herve, P. Potier, J. Thiery *Tetrahedron* **1985**, 41, 4347-4357.

Die Wiederholung der Synthese mit **D-67** als Startmaterial führt zur Isolierung vom entsprechenden Enantiomer **D-80** (Schema 41).

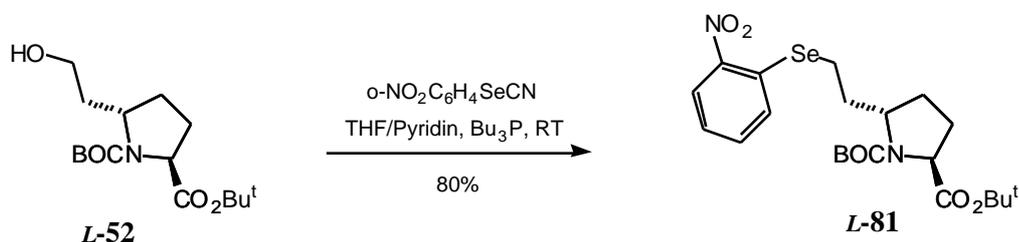


Schema 41 : Formale Synthesesequenz von *cis*-Vinyl-prolin **D-80**

5.6 Synthese des *trans*-5-Vinyl-*N*-BOC-prolin-*tert.*-butylester

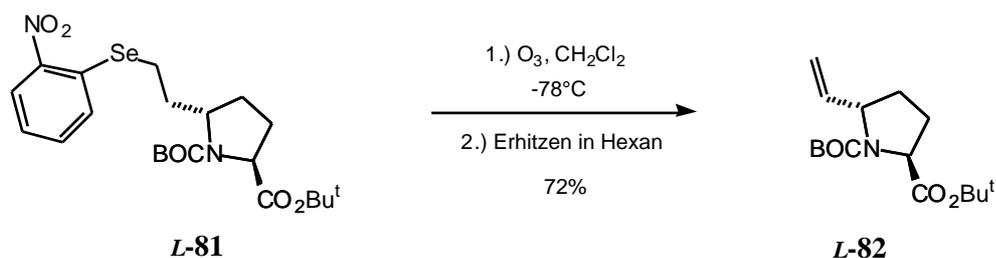
Analog der im vorangegangenen Abschnitt 5.5 beschriebenen Reaktionsschritte wird in dieser Synthese der *trans*-Alkohol **L-52** (Abschnitt 4.2.3) als Startbaustein umgesetzt.

Der Alkohol **L-52** wird mit *o*-Nitrophenylselenocyanat in einer Ausbeute von 80% in die kristalline *o*-Nitrophenylselenidverbindung **L-81** überführt (Schema 42).



Schema 42 : Synthese von *o*-Nitrophenylselenid **L-81**

Die Verbindung **L-81** wird mit Hilfe der Oxidations-/ Eliminierungsequenz in den *trans*-5-Vinyl-*N*-BOC-*L*-prolin-*tert.*butylester **L-82** überführt (Schema 43). Die Ausbeute dieser Reaktionssequenz beträgt 72%.



Schema 43 : Synthese vom *trans*-Vinylprolinderivat **L-82**

Von der kristallinen Vinylverbindung **L-82** lassen sich für die Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle gewinnen. Die Konfiguration von **L-82** wird durch die Kristallstruktur bestätigt (*Abbildung 35*).

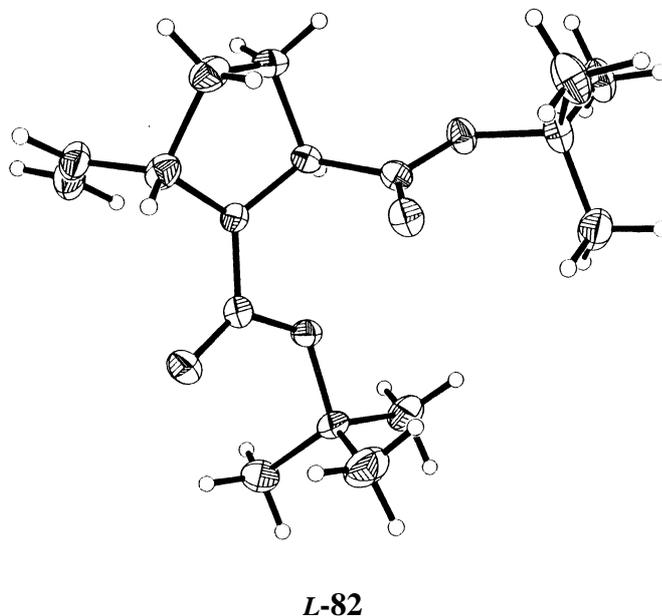
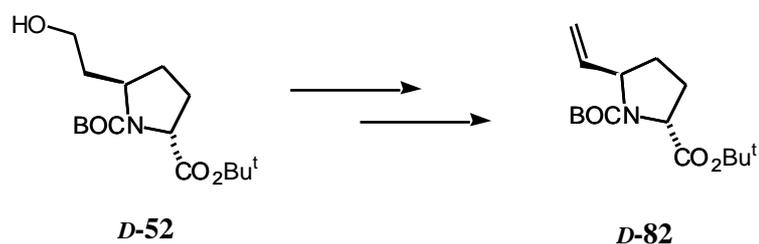


Abbildung 35: Kristallstruktur vom *trans*-Vinylprolinderivat **L-82**

Die Wiederholung der Synthese mit **D-52** als Startmaterial führt zur Isolierung des entsprechenden Enantiomers **D-82** (*Schema 44*).



Schema 44: Formale Synthesesequenz vom *trans*-Vinylprolinderivat **D-82**

6 Optische Reinheit

Die Sicherung der optischen Reinheit der synthetisierten Verbindungen erfolgt auf verschiedenen Wegen. Die geschützten, umkristallisierten Pyroglutaminsäuren **L-31** und **L-47** werden durch HPLC an einer chiralen Säule (Chirobiotic T) auf ihre ee-Werte (>98%) überprüft.

Die AZABIC-Stereoisomere **L-44/L-45** und **L-64/L-65** sowie die Prolinderivate **L-67/L-68**, **L-71/L-72** bzw. **L-71A/L-72A** und **L-80/L-82** werden in beiden enantiomeren Reihen dargestellt, wobei die Drehwerte (absolut Werte) als auch die Schmelzpunkte max. 5% voneinander abweichen.

Bei der Röntgenstrukturanalyse der Schlüsselverbindungen werden nur homochirale Elementarzellen nachgewiesen.

7 Zusammenfassung

7.1 Synthese der (3*S*,6*S*,9*S*) und (3*R*,6*S*,9*S*)-AZABIC Stereoisomere

Die Synthese der in diesem Abschnitt beschriebenen AZABIC-Diastereomere erfolgt über ein 2,5 *cis*-Allylprolinderivat als Schlüsselbaustein.

Als Startmaterial der Synthese dient der orthogonal geschützte *L*-Pyroglutaminsäure-*N*-*tert*-butoxycarbonylethylester **L-31**, der durch azeotrope Veresterung mit Ethanol und Schutz der Lactameinheit mit (BOC)₂O aus der *L*-Pyroglutaminsäure **L-29** dargestellt wird.

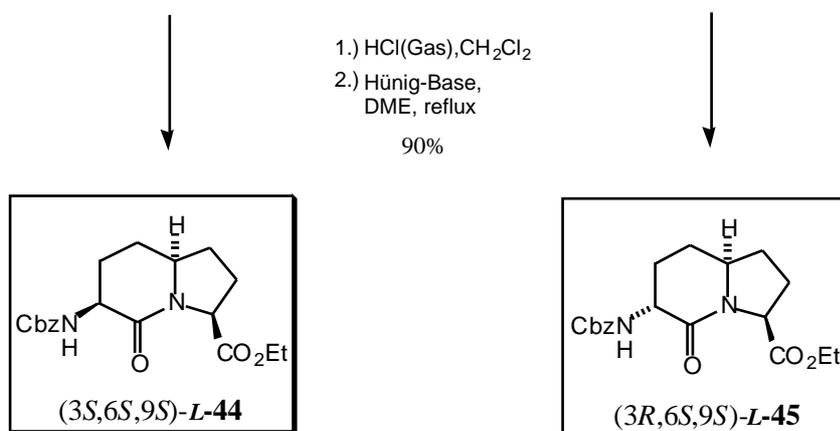
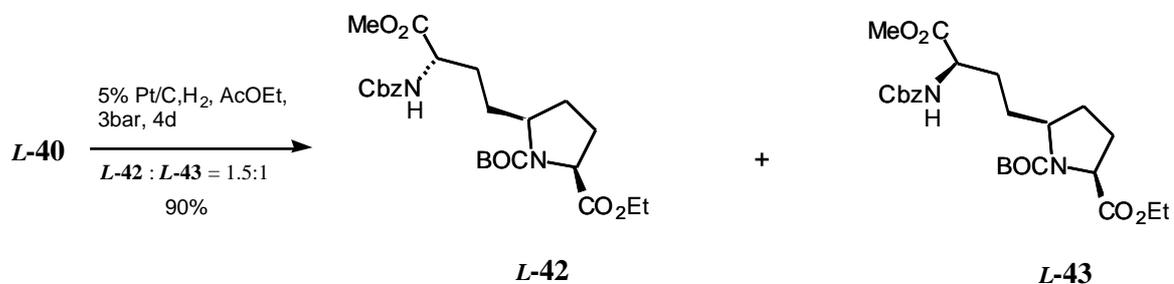
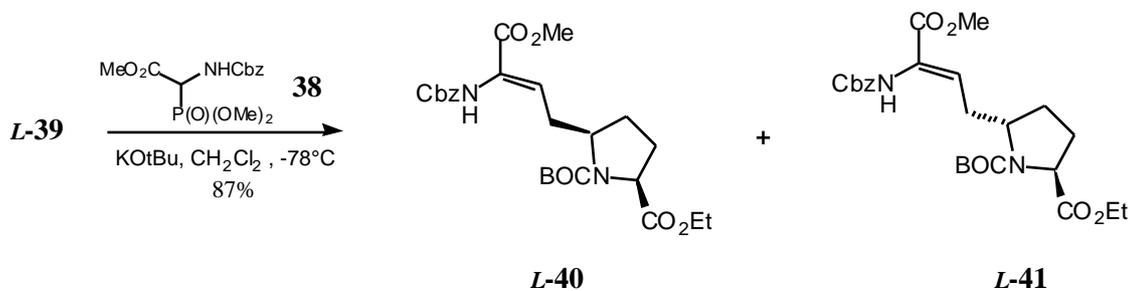
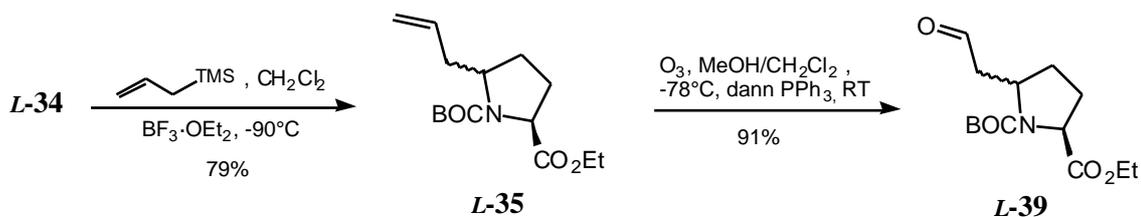
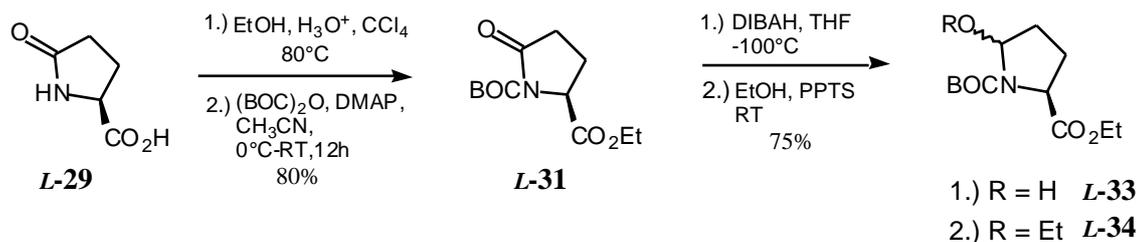
Der Baustein **L-31** wird durch Reduktion der aktivierten Amidcarbonylfunktion mit DIBAH in das α -Hydroxycarbamat **L-33** überführt. Die saure Hydrolyse mit PPTS in Ethanol bei Raumtemperatur liefert ein Gemisch der diastereomeren Ethoxycarbamate **L-34**, daß als Vorstufe für die nachfolgende Allylierung dient.

Dazu wird **L-34** mit Allyltrimethylsilan mit BF₃·EtO₂ als aktivierende Lewissäure zur Reaktion gebracht. Es resultiert ein 4:1 *cis/trans* Gemisch des Prolinesters **L-35**, der durch Ozonolyse in den Aldehyd **L-39** überführt wird. Die anschließende Addition von Phosphonoglycinat **38** an den Aldehyd liefert selektiv die jeweiligen (*Z*)-Isomere der Dehydroamino-säureesterderivate **L-40** und **L-41**, die chromatographisch getrennt werden.

Die katalytischen Hydrierung (Pt/C, H₂, 3bar) der Olefineinheit vom kristallinen Hauptdiastereomer **L-40** liefert das Epimerengemisch **L-42/L-43** im Verhältnis von 1.5:1, daß ebenfalls chromatographisch getrennt wird.

Nach Abspalten der BOC-Schutzgruppen von **L-42** und **L-43** mit Hilfe von HCl-Gas, erfolgt die Lactamisierung der Verbindungen durch Erhitzen in DME in Gegenwart von Hünig-Base. Die AZABIC-Derivate (3*S*,6*S*,9*S*)-**L-44** und (3*R*,6*S*,9*S*)-**L-45** werden im Grammbereich als enantiomerenreine Verbindungen in Form farbloser Öle isoliert (*Schema 45*).

Ausgehend von der *D*-Pyroglutaminsäure **D-29** liefert die Synthese die entsprechenden AZABIC-Enantiomere (3*R*,6*R*,9*R*)-**D-44** und (3*S*,6*R*,9*R*)-**D-45** in vergleichbaren Ausbeuten (*Schema 47*).



Schema 45 : Synthese der AZABIC-Stereoisomere **L-44** und **L-45**

7.2 Synthese der (3*R*,6*R*,9*S*) und (3*S*,6*R*,9*S*)-AZABIC Stereoisomere

Die Synthese der in diesem Abschnitt beschriebenen AZABIC-Diastereomere erfolgt über ein 2,5-*trans*-Diesterprolinderivat als Schlüsselbaustein.

Als Startmaterial der Synthese dient der *L*-Pyroglutaminsäure-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*tert*-butylester **L-47**, der durch Umesterung von *tert*-Butylester mit Perchlorsäure und anschließendem Schutz der Lactameinheit mit (BOC)₂O aus *L*-Pyroglutaminsäure **L-29** dargestellt wird.

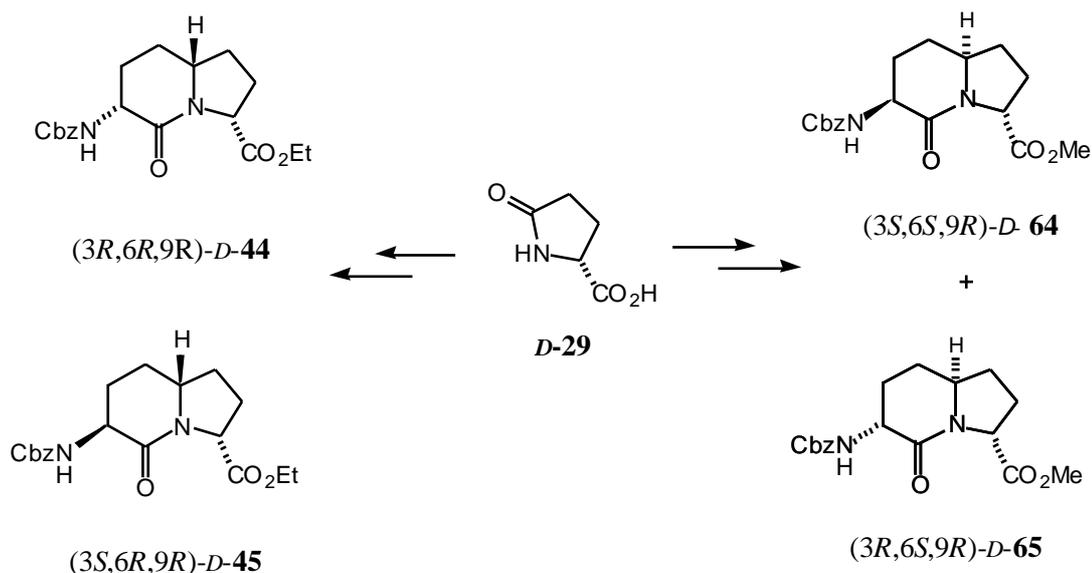
Die Amidcarbonylfunktion der geschützten *L*-Pyroglutaminsäure **L-47** wird chemoselektiv mit LiEt₃BH zum α -Hydroxycarbamat **L-48** reduziert und in der darauffolgenden Tandemsequenz in den 2,5-*trans*-substituierten Prolinester **L-51** überführt. Dazu wird **L-48** über das Gleichgewicht mit dem korrespondierenden offenkettigen Aminoaldehyd **L-49** mit Hilfe einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion in den α,β -ungesättigten Ester **L-50** überführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen tritt eine spontane Cyclisierung von **L-50** zum Prolinester **L-51** ein, welcher in einem *trans/cis*-Gemisch von 95:5 auskristallisiert.

Der Ethylester des Epimerengemischs **L-51** wird mit LiBH₄ selektiv zum primären Alkohol reduziert und in die beiden Verbindungen **L-52** und **L-53** werden chromatographisch getrennt. Das kristalline Hauptdiastereomer **L-52** wird zum ebenfalls kristallinen Aldehyd **L-54** oxidiert und mit Hilfe des Phosphonoglycinats **38** selektiv in das (*Z*)-Isomer des Dehydroamino-säureesters **L-60** überführt.

Die katalytische Hydrierung (Pt/C, H₂) der olefinischen Einheit von **L-60** liefert ein 1.5:1 Epimerengemisch von **L-61** und **L-62**, daß chromatographisch getrennt wird. Die homogene katalytische Hydrierung mit Rutheniumdichlorid in Gegenwart des chiralen Liganden (*R*)-**63** liefert ein 9:1-Gemisch der Epimere **L-61** und **L-62** (matched case), während der (*S*)-**63** Ligand nur ein 1:1-Gemisch liefert (mismatched case).

In Vorbereitung der Lactamcyclisierung von **L-61** und **L-62** wird die *N*-BOC-Schutzgruppe und der *tert*-Butylester zusammen mit HCl-Gas gespalten. Die entschützte Carbonsäurefunktion wird mit Thionylchlorid und Methanol in die entsprechenden Methylester überführt. Die Lactamisierung erfolgt im Anschluß durch Erhitzen in Methanol in Gegenwart von Hünig-Base. Die AZABIC-Derivate (3*R*,6*R*,9*S*)-**L-64** und (3*S*,6*R*,9*S*)-**L-65** werden grammweise in Form von enantiomerenreinen, kristallinen Verbindungen isoliert (Schema 46).

Ausgehend von der *D*-Pyroglutaminsäure **D-29** liefert die Synthese die entsprechenden AZABIC-Enantiomere (3*S*,6*S*,9*R*)-**D-64** und (3*R*,6*S*,9*R*)-**D-65** in vergleichbaren Ausbeuten (Schema 47).



Schema 47 : Formale Synthese der AZABIC-Stereoisomere *D-44* und *D-45* bzw. *D-64* und *D-65*

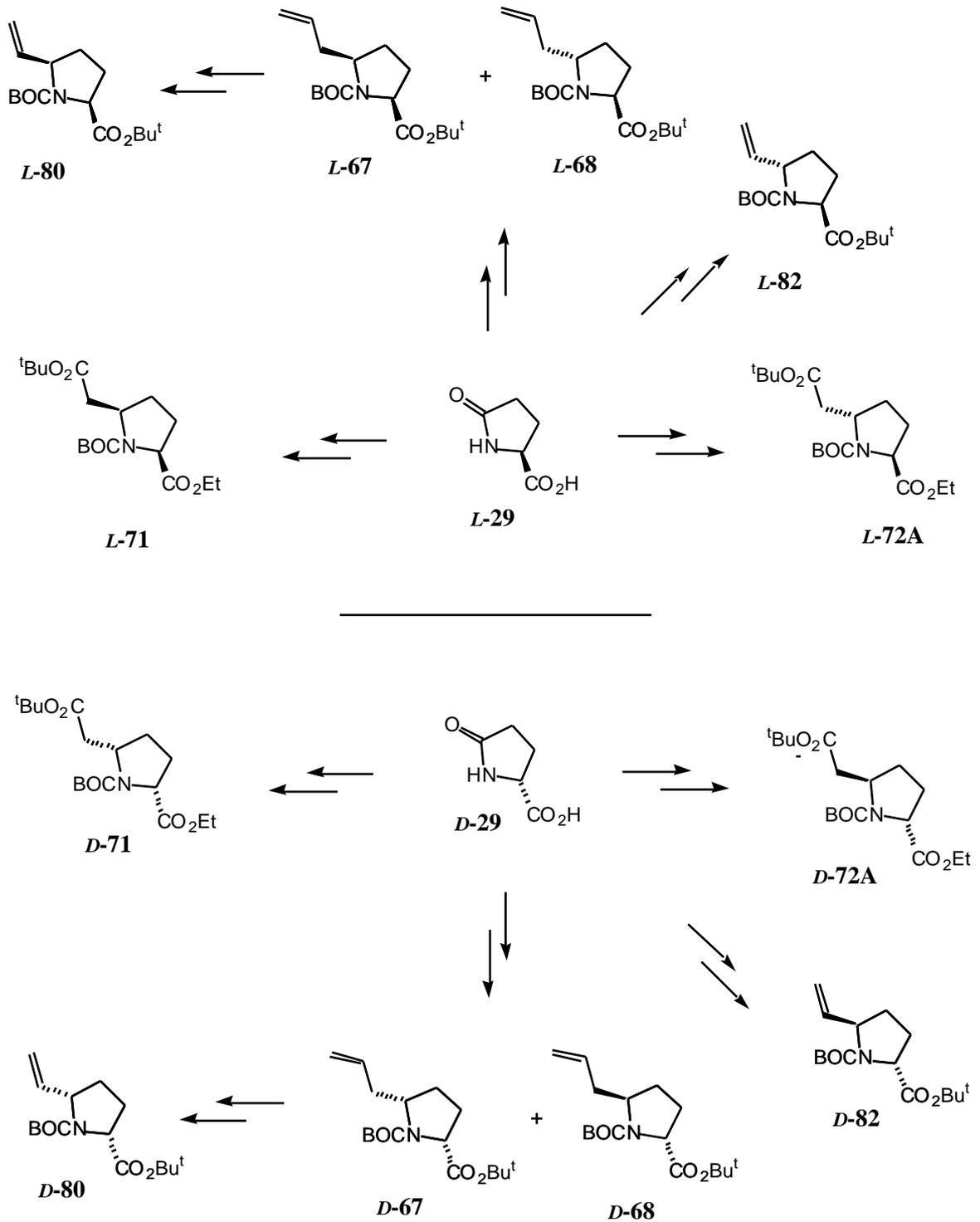
7.3 Synthese unnatürlicher Prolinderivate

Die verschiedenen Zwischenverbindungen der beiden AZABIC-Synthesen ermöglichen die Darstellung von *cis* bzw. *trans* substituierten 5-Prolinderivaten nach einer Art Baukastenprinzip. Grundlage dieses Baukastenprinzips ist das Gleichgewicht zwischen dem zum Halbaminal reduzierten *L*-Pyroglutaminsäurederivats und dem entsprechenden offenkettigen Aminoaldehyd (vgl. *L-48* und *L-49*).

Je nach Reaktionsführung sind über das Halbaminal die entsprechenden *cis*-5-Prolinderivate oder über den offenkettigen Aminoaldehyd die *trans*-5-Prolinderivate zugänglich.

Die Synthese der einzelnen unterschiedlich substituierten Prolinderivate erfolgt in Form von Diastereomergemischen mit variierenden *cis/trans*-Verhältnissen, die chromatographisch getrennt werden. Durch Variation der eingesetzten Pyroglutaminsäure lassen sich gezielt enantiomerenreine *D*- oder *L*-konfigurierte Prolinderivate darstellen.

Die einzelnen synthetisierten *cis*- bzw. *trans*- substituierten 5-Prolinderivate sind in einer schematischen Übersicht zusammengefaßt (Schema 48).



Schema 48 : Formale Übersicht über die synthetisierten *cis*- bzw. *trans*- 5-Proлиндерivate