

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

In den vergangenen Jahren konnte man verstärkt den Trend beobachten, daß viele, die mit Chemie arbeiten, mit ihr Geld verdienen oder über sie schreiben, bewußt auf den Begriff „Chemie“ verzichten. Stattdessen wurden Modebegriffe wie beispielsweise „Life Science“ in den täglichen Sprachgebrauch eingeführt, die bei nicht allzu genauem Hinsehen vergessen lassen sollen, daß hinter all diesem Fortschritt nach wie vor Chemie steht. Man tat, als lasse sich so die „gute, saubere“ Chemie mit all ihren Segnungen für den Verbraucher trennen von allem, was sich im Gedächtnis der Allgemeinheit klichehaft mit dem Begriff „Chemie“ verbindet, und als könne man eben auf Chemie verzichten und stattdessen nur „Life Science“ betreiben. Jedoch bleibt festzustellen, daß die Chemie weiterhin einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung neuer Wissensgebiete wie auch zur Problemlösung in bestehenden Forschungsgebieten leisten wird. So ist die Lösung drängender Probleme wie beispielsweise die Heilung bislang unheilbarer Krankheiten, die Ernährung der stetig wachsenden Weltbevölkerung oder die Schaffung umwelt- und ressourcenschonender Mobilität und Energieerzeugung ohne einen wesentlichen Beitrag der Chemiker ebensowenig denkbar wie eine erfolgreiche Weiterentwicklung neuer Wissensgebiete. Als Beispiele seien in diesem Zusammenhang Nanotechnologie, Materialwissenschaften oder Biotechnologie genannt. Vor dem Hintergrund, daß diejenigen Forschungsbereiche, deren Produkte insbesondere der Erhöhung der Lebensqualität sowohl in Industrie- als auch Schwellenländern zugute kommen (Pharma und Kosmetika, Pflanzenschutz und Agrochemie, Kunststoffe und Konsumgüter), in wesentlichen Teilen auf Chemie basieren, erweist sich die Beschäftigung mit chemischen Fragestellungen als sinnvoll und wichtig.

Innerhalb der chemischen Forschung kann die Organische Chemie Beiträge unter anderem durch die Bereitstellung neuer Synthesemethoden leisten, die es anderen Chemikern erlauben, beispielsweise Wirkstoffe auf kürzeren, effizienteren Wegen herzustellen, bekannte oder neue Naturstoffe synthetisch zu erhalten oder während der Synthese zu noch wirksameren Derivaten zu variieren, oder veraltete Verfahren, die auf der Verwendung toxischer Hilfsstoffe basieren, abzulösen.

In diesen Zusammenhang ordnet sich die vorliegende Arbeit ein, indem sie sich mit methodischen Fragestellungen zur Herstellung von Stickstoff-Heterocyclen befaßt.

1.2. Konzeption

Stickstoff-Heterocyclen sind von bedeutendem Interesse für verschiedene Forschungsgebiete innerhalb der Organischen Chemie.^[1] Ihre große Bedeutung als Farbstoffe, man denke beispielsweise an Indigo, ist inzwischen eher von historischem Interesse, da die Farbenchemie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts eher an Bedeutung verloren als hinzugewonnen hat. Von aktuellem Interesse hingegen sind vor allem Anwendungen in den Bereichen Pharmakologie, Pflanzenschutz oder Materialwissenschaften.

Aufgrund des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom können nucleophile Angriffe erfolgen, Wasserstoffbrückenbindungen inter- oder intramolekular gebildet werden oder Ligandenbindungen zu Metallionen entstehen. Ebenfalls aufgrund des freien Elektronenpaares ist der neutrale Stickstoff zudem nicht planar, was für stereochemische Aspekte gerade bezüglich der Pharmakologie von Bedeutung ist.

Stickstoff-Heterocyclen sind üblicherweise über verschiedene Wege zugänglich. Entweder derivatisiert man einen vorhandenen, einfachen Heterocyclen, wie beispielsweise Indol, Pyridin, Pyrrol, Pyrimidin oder Pyrrolidin, oder man baut den Heterocyclen in der Reaktion auf. Dafür bieten sich Cyclisierungen, die säure-, basen- oder Übergangsmetall-katalysiert durchgeführt werden können, Cycloadditionen, Hetero-Diels-Alder-Reaktionen^[2] oder Ringtransformationen an.

Die Idee, zur Synthese von Heterocyclen Dianionen und 1,2-Dielektrophile zur Reaktion zu bringen, erscheint einfach. Jedoch mangelt es häufig an einer passenden Reaktivitätsfeinabstimmung. Da es sich meist bei beiden Spezies um hochreaktive Teilchen handelt, ist diese für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf zwingend notwendig, um die große Anzahl möglicher Nebenreaktionen (Polymerisation, Überaddition, Bildung offenkettiger Produkte, Oxidationen, Zersetzung) von vornherein auszuschließen.

1.3. Dianionen

Sind sowohl Dianion als auch Dielektrophil hochreaktiv, beobachtet man die oben beschriebene Vielfalt unerwünschter Reaktionen. Beispielhaft für einen solchen Fall wäre eine Reaktion von dilithiiertem Phenylacetonitril **1a** mit Oxalylchlorid. Bei einer solchen Reaktion erhielte man statt der gewünschten Cyclisierungsprodukte nur Polymerisation und Zersetzung. Im umgekehrten Fall, bei dem beide Reaktionspartner von beschränkter Reaktivität wären, erhielte man keine Reaktion oder schlichte Additionsprodukte des Monoanions, was beispielsweise im Falle von Oxalsäurediethylester als Di-

lektrophil der Fall sein könnte. Grundsätzlich stellen sich zwei Möglichkeiten der Reaktivitätsfeinabstimmung zur Auswahl:

- a) Entweder entscheidet man sich für ein besonders aktives Dianion, vorzugsweise als echtes Dianion, dann benötigt man ein in der Reaktivität „gedämpftes“ Dielektrophil.
- b) Oder man wählt ein weniger reaktives Dianion, z.B. ein maskiertes Dianion, und arbeitet mit einem sehr reaktiven Dielektrophil.

Als Beispiele für solche Feinabstimmungen möchte ich auf frühere Arbeiten aus unserer Arbeitsgruppe verweisen.^[3] So ist es einerseits gelungen, dilithiierte 1,3-Dianionen und Weinreb-Amide erfolgreich zu cyclisieren.^[4] (Möglichkeit a) Man erhielt mit sehr guten Selektivitäten γ -Alkylidenbutenolide. Andererseits konnten γ -Alkylidenbutenolide auch aus Cyclisierungen von Oxalylchlorid mit 1,3-Bis(silylenol)ethern, also maskierten 1,3-Dicarbonyl-Dianionen, hervorgehen.^[5] (Möglichkeit b)

In dieser Arbeit werden 1,1-Dianionen^[6] (Kap. 2) bzw. 1,3-Dianionen (Kap. 3) mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder *n*-Butyllithium (*n*BuLi) erzeugt, oder es erfolgt zweistufige Deprotonierung mit Natriumhydrid. Als zu deprotonierende Edukte werden Arylacetonitrile **1a-r** (Kap. 2) und 1,3-Dicarbonylverbindungen (Kap. 3) verwendet.

Bereits zuvor wurden in unserer Arbeitsgruppe 2-Alkyliden-3-iminoindole auch aus dilithiierten Sulfonen^[7,8,9] und (in meiner Diplomarbeit, an die diese Arbeit anknüpft,) aus dilithiierten Phenyllessigsäureamiden^[10,11] dargestellt.

1.4. Dielektrophile

In den beiden vorangegangenen Abschnitten wurde bereits erwähnt, daß für eine erfolgreiche Cyclisierungsreaktion die Reaktivität des verwendeten Dielektrophils auf diejenige des Nucleophils abgestimmt sein muß. Da es sich bei den verwendeten Nucleophilen um sehr reaktive Dianionen handelt, ist es nötig, ein Dielektrophil zu verwenden, das nicht überreagiert (wie Oxalylchlorid), das aber andererseits auch nicht zu unreaktiv sein darf (wie Oxalsäurediethylester). Die Lösung bieten Oxalsäurebis(arylimidoyl)chloride. Sie bieten eine große Bandbreite von Möglichkeiten und reagieren gezielt mit verschiedenen Nucleophilen zu einer Fülle interessanter Heterocyclen. Außerdem sind sie leicht handhabbare Feststoffe, die zudem preiswert und leicht herzustellen sind. Man erhält sie in zwei Schritten aus Oxalsäurediethylester, den man mit dem entsprechenden Anilin zum Bis-Anilid kondensiert. Die Anilide wiederum werden mit Phosphorpentachlorid zu den Imidoylchloriden **2a-m** umgesetzt (siehe Kap. 5.1., Experimenteller Teil). Die Imidoylchloride sind unter Luftausschluß einige

Monate haltbar. Einige der vielfältigen Synthesemöglichkeiten dieser nützlichen Bausteine sollen auf den folgenden Seiten vorgestellt werden.

1.5. Überblick

Das Ziel meiner Dissertation war, neue Synthesemethoden zur Darstellung von Stickstoff-Heterocyclen aus 1,1- bzw. 1,3-Dianionen und 1,2-Dielektrophilen zu entwickeln. Außerdem sollten die bereits existierenden, zum Teil in meiner Diplomarbeit beschriebenen Cyclisierungsreaktionen optimiert und erweitert werden. Schließlich sollten die Anwendungen für die durch die neu entwickelten Methoden hergestellten Produkte weiterentwickelt und optimiert werden.

In Kapitel 2 dieser Arbeit sind Reaktionen von 1,1-Dianionen **1a-r** mit Oxalsäure-bis(arylimidoyl)chloriden **2a-k** und die Folgechemie der Produkte dieser Reaktionen beschrieben. Kapitel 2.1. gibt dabei einen vollständigen Überblick über die bereits zuvor und die neu synthetisierten 2-Alkyliden-3-iminoindole **3a-an**, da diese als Edukte für eine Vielzahl weiterer Reaktionen verwendet werden können.

In Kapitel 2.2. werden die zweifach cyclisierten Bis(indolyldenmethyl)benzole **7** und **8** aufgeführt. Die Erweiterung der Grundreaktion aus Kapitel 2.1., die eine Umsetzung gegenüber starken Lithiumbasen labiler Substrate ermöglichte, führte auch zu der Möglichkeit, einstufig tetracyclische Lactame **15** zu synthetisieren, die in Kapitel 2.3. gezeigt werden.

Über eine weitere neue, interessante Reaktion informiert Kapitel 2.4., in dem die thermische Elektrocyclisierung von 2-Alkyliden-3-iminoindolen **3** zu δ -Carbolinen **19a-m** beschrieben wird. Dieselbe Reaktion ausgehend von Bis(1-naphthylimidoyl)oxalsäurechlorid **2k** führte einstufig zur Bildung in Lösung stark fluoreszierender Hexacyclen (Kap. 2.5.) Über die thermische bzw. saure Entschützung der Lactame **15** aus Kapitel 2.3. sowie über Reaktivitätsvergleiche zwischen Indolen **3** (Kap. 2.1.) und Lactamen **15** informiert Kapitel 2.6.. Es beschreibt außerdem die Herstellung tetracyclischer Oxindole **29**, die Kohlenstoffanaloga des Naturstoffs Tryptanthrin **11** darstellen. Zum Abschluß des zweiten Kapitels folgen die Synthesen der Indirubin-Derivate **32** (Kap. 2.7.) sowie weitere Folgeprodukte der 2-Alkyliden-3-iminoindole (Kap. 2.8.).

Kapitel 3 beschäftigt sich mit dem zweiten großen Themenkomplex dieser Arbeit, mit den Reaktionen der 1,3-Dicarbonyl-Dianionen mit Oxalsäure-bis(arylimidoyl)chloriden. Dabei werden in Kapitel 3.1. zunächst 5-Alkyliden-3-(arylamino)dihydropyrrol-2-one vorgestellt, im darauf folgenden Abschnitt werden deren Hydrolyse und Fortschritte auf dem Weg zu den analogen Naturstoffen beschrieben. Abschließend möchte ich in Kapi-

tel 3.3. ausgehend von Keto-funktionalisierten Dihydropyrrolen einen neuen Zugang zu Pyranonen und Chromonen durch eine interessante Umlagerung vorstellen.

2. Synthesen von Indolen mit 1,1-Dianionen

2.1. Darstellung der 2-(1-Cyan-1-arylmethylen)-3-(arylimino)indole

2.1.1. Stand der Forschung: 2-Alkylidenindole

Substituierte Indole stellen wichtige Bausteine zur Darstellung natürlich vorkommender Alkaloide dar.^[12] Die Reaktivität von 2- und 3-Vinylindolen als 4π -Komponenten in Diels-Alder Reaktionen wurde von Blechert und Pindur intensiv untersucht.^[13a-c] Dabei wurden von Blechert und Steckhan erstmals auch SET-vermittelte Cycloadditionen an Indolen untersucht.^[14a] Seit kurzem steht die Verwendung von Indolen als Dienophile in normalen Diels-Alder Reaktionen im Blickpunkt des Interesses.^[14b] Arbeiten von Mérour zeigen, daß 2-Alkyliden-3-oxindole als Heterodiene und als Dienophile in Cycloadditionen reagieren können.^[2]

Bisherige Synthesen von 2-Alkyliden-3-oxindolen basierten auf Aldol-Reaktionen von unsubstituierten 3-Oxindolen. Diese Reaktionen leiden allerdings an einigen spezifischen Nachteilen: 3-Oxindole wurden zwar beispielsweise mit guter Stereoselektivität, aber in geringen Ausbeuten (12-44%) erhalten.^[2] Aldolisierung mit Benzaldehyd-Derivaten lieferte dagegen *E/Z*-Gemische.^[15c]

2.1.2. Vorarbeiten im Arbeitskreis

Aufgrund der Probleme, die den bekannten Routen zur Darstellung von 2-Alkyliden-3-oxindolen anhaften, wurde vor wenigen Jahren in unserer Abteilung eine neue Methode zur Darstellung der verwandten 2-Alkyliden-3-iminoindole entwickelt.^[8] Verbindungen dieses Typs können in guter Ausbeute und mit exzellenter Stereoselektivität aus Oxalsäure-bis(arylimido)chloriden und 1,1-Dianionen hergestellt werden. 2-Alkyliden-3-iminoindole enthalten eine als Imin maskierte Carbonylgruppe und sollten nützliche Bausteine zur Alkaloid-Synthese darstellen.^[8,9]

Die Reaktion von Dielektrophilen mit 1,1-Dianionen kann im Prinzip zur Bildung von 1 : 2 - Kondensationsprodukten, zu Makrocyclisierung, zur Bildung verschiedener regioisomerer Cyclisierungsprodukte oder zu Polymerisation führen.^[16] Die Reaktion von dilithiiertem Phenylacetonitril **1a** mit Oxalylchlorid oder Oxalsäurediethylester führte

unter verschiedenen Bedingungen lediglich zur Bildung polymerer Produkte. Dagegen führte die Reaktion des Dianions von **1a** mit dem Oxalsäure-bis(phenylimido)chlorid **2a** zur selektiven Bildung von (*E*)-2-[1-Cyan-1-phenylmethyliden]-3-(phenylimino)-2,3-dihydro-1*H*-indol **3a** in 80% Ausbeute. Die exocyclische Doppelbindung dieser intensiv orangefarbenen Verbindung wurde mit sehr guter Stereoselektivität gebildet (*E*:*Z* > 98:2).

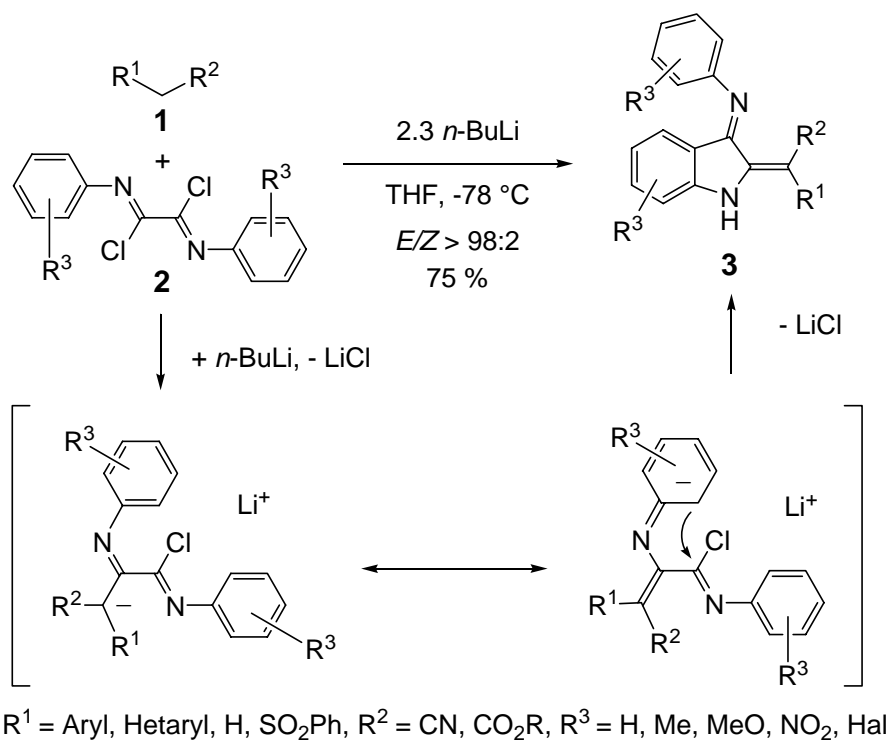


Abbildung 1: Mechanismus der Synthese von 2-Alkyliden-3-(arylimino)indolen

Die Bildung der 2-Alkyliden-3-(arylimino)indole **3** kann durch folgenden Mechanismus erklärt werden: Der Angriff des Dianions auf das Dielektrophil führt zur Bildung eines amidenten Monoanions. Ausgehend von diesem Intermediat erfolgt eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung ausgehend von dem *ortho*-Kohlenstoffatom der Arylimino-Gruppe. Rearomatisierung führt dann zur Bildung des beobachteten Produktes. Die exzellente Stereoselektivität kann durch den sterischen Einfluß der Arylimino-Gruppe auf die sterische Anordnung der beiden Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung erklärt werden. Die Verwendung von zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium oder LDA ist notwendig, da bei Verwendung von lediglich einem Äquivalent die Bildung offenkettiger Kondensationsprodukte beobachtet wird.

Wie bereits im Abschnitt über die verwendeten Dianionen (Kap. 1.3.) erwähnt wurde, konnten 2-Alkyliden-3-iminoindole auch aus dilithiierten Sulfonen^[7,8,9] (Abb.1: $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{Ar}$) und aus dilithiierten Phenylelessigsäureamiden^[10,11] (Abb.1: $\text{R}^2 = \text{CONR}_2$) dargestellt werden. Da diese Indolprodukte jedoch für die weitere Folgechemie dieser Arbeit keine Rolle

spielten, wird unter Verweis auf die angegebene Literatur auf eine zusammenfassende Darstellung verzichtet. Für die aus dilithiierten Arylacetonitrilen hervorgegangenen Indole seien die neuen ^[17,18] und früheren ^[9,10] Ergebnisse im folgenden Abschnitt kurz zusammengefaßt, da sie als Edukte für die Reaktionen in den anschließenden Kapiteln dienen. Die Möglichkeit, die beschriebene Reaktion sowohl mit Nitrilen, Sulfonen als auch Amiden durchführen zu können, zeigt die vielseitige Anwendbarkeit dieser Synthesemethode.

2.1.3. Darstellung von 2-Alkyliden-3-(arylimino)indolen aus dilithiierten Arylacetonitrilen ^[10,11,17]

Die Umsetzung geminaler Dianionen der Arylacetonitrile **1a-r** mit den Oxalsäurebis(arylimido)chloriden **2a-k** ermöglicht die effiziente Darstellung der 2-Alkyliden-3-(arylimino)indole **3a-an**. Die Variation des Dielektrophils und des Dianions ermöglicht die Etablierung unterschiedlichster Substituenten am Indolsystem und an der exocyclischen Doppelbindung. Auch heterocyclische Arylacetonitrile, **1o-r**, konnten erfolgreich zur gewünschten Reaktion gebracht werden. Man erhielt die Produkte **3ak-an**, wenn auch teilweise mit geringeren Ausbeuten. Da das Indolsystem im Verlauf der Cyclisierung gebildet wird, ist keine Schützung des Indol-Stickstoffatoms notwendig.

Eine beträchtliche Erweiterung des Anwendungsspektrums der Reaktion wurde zudem erreicht, indem außer den bisher verwendeten Basen *n*-Butyllithium und Lithiumdiisopropylamid auch Kaliumcarbonat und Natriumhydrid zur Verwendung gebracht werden konnten. Diese erlauben auch die Umsetzung von Substraten, die auf den Einsatz von Lithiumbasen empfindlich reagieren, z. B. Bromide und Ester. Die entsprechenden Produkte **3j** und **3ad-aj** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten, während unter Verwendung von LDA keine oder nur mäßige Ausbeute des gewünschten Produkts erhalten wurde. ^[17] Außerdem erlauben NaH und K₂CO₃ das Upscaling in größere Maßstäbe. (Siehe Kap. 5.2, Experimenteller Teil, **3a**) Die Ausbeuten der Reaktion sind, insbesondere bei Verwendung von Natriumhydrid als Base, überwiegend gut bis sehr gut.

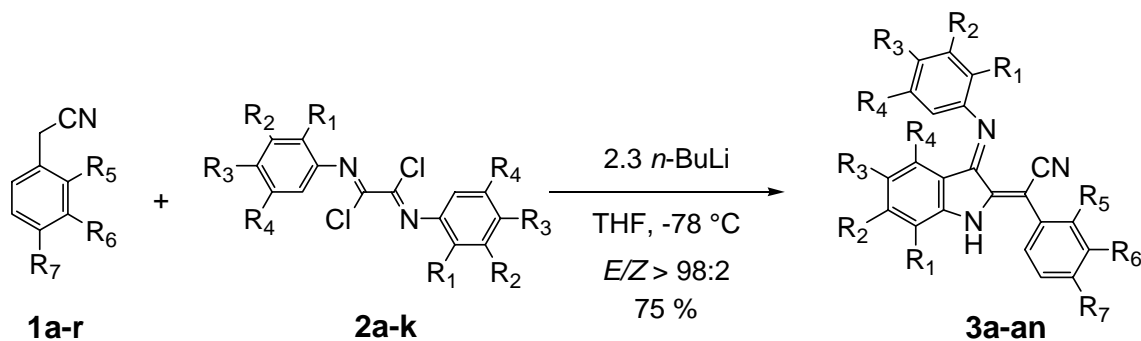


Abbildung 2: Synthese von 2-Alkyliden-3-(arylimino)indolen