



Nils Rackelmann (Autor)
**Katalysator-kontrollierte Stereochemische
Kombinatorik zum Aufbau von Alkaloiden**

NILS RACKELMANN

Katalysator-kontrollierte Stereochemische
Kombinatorik zum Aufbau von Alkaloiden



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2926>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Allgemeiner Teil

1. Einleitung

Seit der gezielten Darstellung von Harnstoff durch Wöhler im Jahre 1828¹ hat die organische Chemie enorme Fortschritte gemacht, insbesondere auf dem Gebiet der Synthese von Naturstoffen und deren Analoga.² Dabei spielte die Entwicklung neuer effizienter und selektiver Synthesemethoden eine zentrale Rolle; nach wie vor ist die Anwendbarkeit in der Naturstoffsynthese ein Prüfstein für jede neue Reaktion. Die kunstvollen Totalsynthesen pharmakologisch interessanter Naturstoffe wie Taxol,³ Palytoxin,⁴ Brevetoxin,⁵ Erythromycin⁶ und Vancomycin⁷ erwecken den Eindruck, es gäbe kein Molekül, das nicht auf synthetischem Wege zugänglich wäre.⁸ Dies mag in der Tat der Fall sein, doch sind die beschriebenen Synthesen meist sehr lang und aufwendig. Die daraus resultierende Gesamtausbeute macht eine Übertragung der entwickelten Synthesestrategie auf die industrielle Produktion häufig undenkbar. Die Möglichkeiten der organischen Synthese sind von denen der Natur, der es vielfach gelingt, komplizierte Strukturen stereoselektiv in wenigen Schritten aufzubauen, noch weit entfernt. So ist es häufig kostengünstiger, diese Substanzen aus natürlichen Quellen wie Mikroorganismen, Schwämmen und Pflanzenmaterial zu isolieren. Allerdings werden viele Wirkstoffe nur in so geringen Mengen produziert, dass selbst aufwendige und langwierige Isolierung lediglich zu analytischen Mengen führt.

Aus diesen Gründen wird die organische Synthese auch weiterhin eine treibende Kraft bei der Entwicklung neuer Arzneimittel sein. Krankheiten wie Krebs und AIDS sowie multiresistente Bakterienstämme und Pilzinfektionen stellen enorme Herausforderungen für die heutige Pharmaforschung dar. Neue Konzepte der organischen Chemie gewinnen bei der Wirkstoffentwicklung immer mehr an Bedeutung.⁹ Die kombinatorische Chemie erlaubt schon heute die Erstellung riesiger Bibliotheken¹⁰ einer Grundstruktur, die mit dem Hochleistungsscreening schnell auf ihre biologische Aktivität hin überprüft werden können.¹¹ Das frühere Ziel der selektiven Darstellung von Einzelverbindungen wurde im Bereich der Leitstruktursuche biologisch wirksamer Substanzen durch die Forderungen nach Diversität der Produkte abgelöst; anstelle von definierten Zielmolekülen traten Substanzbibliotheken. Allerdings wurde im Zuge verstärkter Automatisierung schon bald wieder die parallele Synthese von Einzelverbindungen gegenüber der Darstellung von Mischbibliotheken favorisiert, um

falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse der biologischen Testungen zu vermeiden. Während erstere „nur“ die Dekonvoluierung einer vermeintlich wirksamen Bibliothek ohne das Auffinden möglicher Hits bedeutet, beinhaltet ein falsch-negatives Ergebnis den Verlust biologisch aktiver Produkte und Leitstrukturen. Desweiteren pendelte sich die Grösse der erstellten Bibliotheken nach zwischenzeitlich exzessiven Dimensionen auf ein Normalmass von bis zu einigen hundert unterschiedlichen Verbindungen ein. Lange Zeit stand in diesem Zusammenhang die Synthese von konstitutionell unterschiedlichen Verbindungen im Vordergrund und stereochemische Aspekte spielten hierbei bisher nur eine untergeordnete Rolle. Es wird jedoch allgemein akzeptiert, dass die Stereochemie eines Moleküls einen erheblichen Einfluss auf seine biologische Wirkung haben kann; dies gilt sowohl für die absolute als auch für die relative Konfiguration.¹²

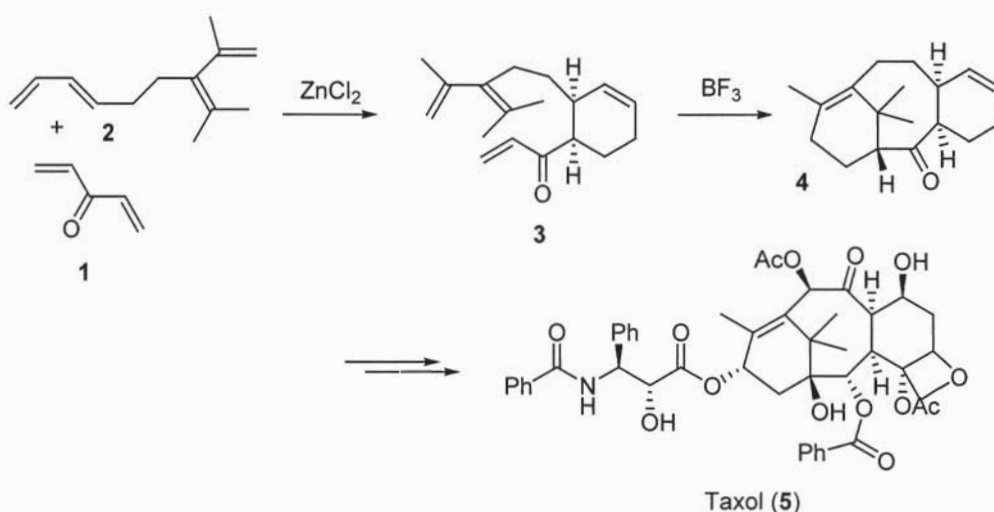
Bei der zielgerichteten, modernen Syntheseplanung ist neben der stereochemischen Kontrolle auch der rationelle Umgang mit Ressourcen ein wesentlicher Aspekt. Richtungsweisende Konzepte in diesem Zusammenhang beruhen auf Dominoreaktionen, bei denen in einer Abfolge von Reaktionsschritten ohne Isolierung der Intermediate die jeweils nachfolgende Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität erfolgt.¹³ Auf diese Weise werden in einer Synthesestufe mehrere Bindungen neu geknüpft oder gebrochen.

Desweiteren sind katalytische Methoden, die sich durch kurze Reaktionszeiten, milde Reaktionsbedingungen, hohe Selektivität und eine breite Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auszeichnen, von zentraler Bedeutung.¹⁴ Kaum ein anderes Gebiet der chemischen Synthese bietet ein derart grosses Innovationspotential, wie das der Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen, die im Idealfall dem Prinzip der Atomökonomie entsprechen.¹⁵

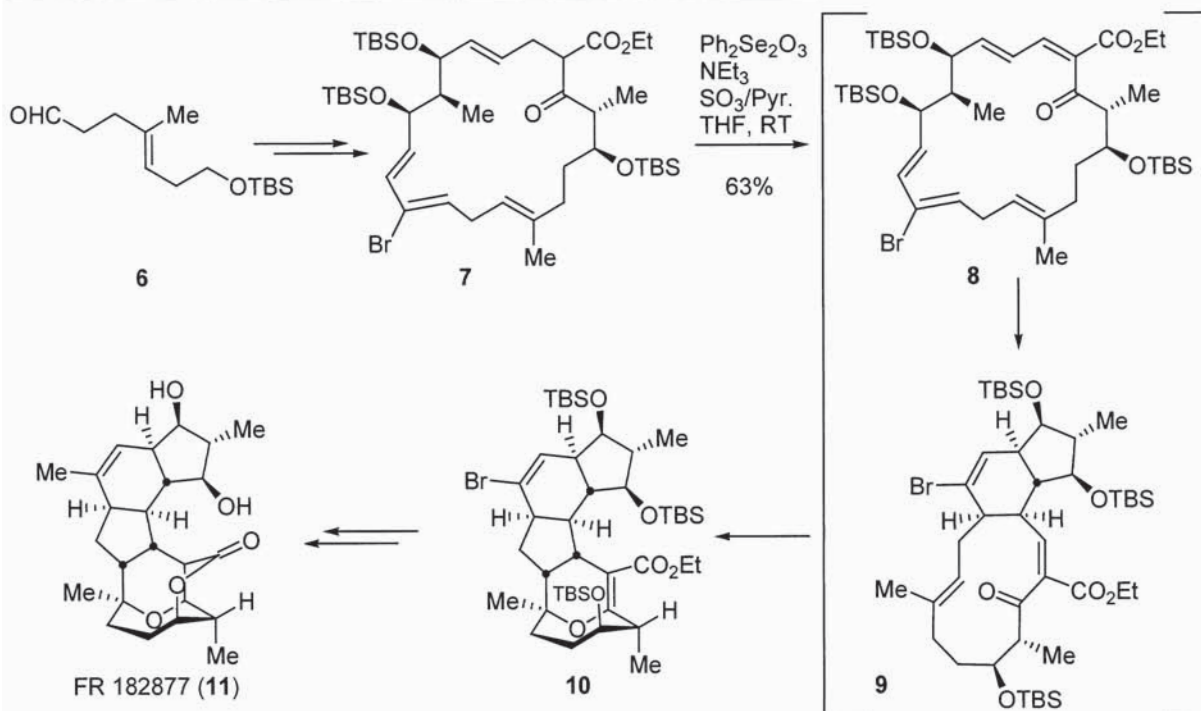
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der konvergenten, stereoselektiven Synthese von Alkaloiden. Als effiziente Methode das Benzochinolizidingrundgerüst aufzubauen, steht die von *L. F. Tietze* entwickelte Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion im Mittelpunkt. Desweiteren wird das neue Konzept der stereochemischen Kombinatorik vorgestellt. Die zielgerichtete Synthese mehrerer Stereoisomere eines Moleküls wird hierin durch Kombination von Domino-Prozessen und enantioselektiven katalytischen Methoden realisiert.

2. Theorie der *Diels-Alder*-Reaktion

Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1928 durch *O. Diels* und *K. Alder*¹⁶ wurde die *Diels-Alder*-Reaktion zu einer der leistungsfähigsten Methoden der organischen Synthese ausgebaut. Eine Schlüsselrolle spielt die konzertierte und in den meisten Fällen regio-selektive Knüpfung von zwei Bindungen, bei der bis zu vier Chiralitätszentren entstehen. Durch *Diels-Alder*-Reaktionen kann man inter- oder intramolekular sechsgliedrige Carbo- oder Heterocyclen aufbauen. Die Variationsmöglichkeiten der Edukte, der Reaktionsführung und der mögliche Einsatz von Molekülen mit Heteroatomen führten dazu, dass die *Diels-Alder*-Reaktion heute eine der modernsten präparativen Methode darstellt. Sie hat große Bedeutung für die Synthese verschiedenster Verbindungen, insbesondere auch von Naturstoffen.¹⁷ So konnte zum einen die Arbeitsgruppe von *K. N. Houk* den A, B und C-Ring des Taxols (**5**) selektiv aufbauen¹⁸ (Schema 1). Zum anderen gelang es der Arbeitsgruppe von *D. A. Evans* das hexacyclische FR182877 (**11**), das 1998 aus *Streptomyces* sp. Nr. 9885 isoliert werden konnte und vielversprechende Cytotoxizität gegen mehrere Tumorzelllinien zeigt,¹⁹ in einer Domino-Reaktion, bestehend aus zwei aufeinanderfolgenden *Diels-Alder*-Reaktionen aufzubauen (Schema 2).²⁰



Schema 1. Synthese von Taxol (**5**).



Schema 2. Synthese von FR182877 (11).

Bei der *Diels-Alder*-Reaktion bildet sich ein einfach ungesättigter Sechsering in einer [4+2]-Cycloaddition. Das einfachste Beispiel ist die Reaktion von 1,3-Butadien **12** als Dien mit Ethen **13** als Dienophil zu Cyclohexen **14**.



Schema 3. *Diels-Alder*-Reaktion.

Viele mechanistische Gesetzmässigkeiten sind schon früh, zum Teil bereits von ihren Entdeckern formuliert worden.²¹ *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* haben durch die Betrachtung der Symmetrie der Molekülorbitale (MOs), die durch Linearkombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildet werden, viele Aspekte der *Diels-Alder*-Reaktion aufgeklärt.²² Demnach handelt es sich bei dieser Reaktion um eine thermisch erlaubte, orbitalkontrollierte [4+2]-Cycloaddition mit supra-suprafacialer Anordnung der reagierenden π -Systeme während des gesamten Reaktionsverlaufs. Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf die Frontier-Molecular-Orbital-Theorie von *K. Fukui*²³ und den von *K. N. Houk*²⁴ beschriebenen Begriff des Orbitalkoeffizienten zurückgeht,

ist die Reaktivität der beteiligten Systeme im wesentlichen abhängig von der Energiedifferenz zwischen dem höchsten besetzten (HOMO) und dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO). Damit ermöglicht das Modell eine Erklärung für die Reaktivität der Edukte bei *Diels-Alder*-Reaktionen.

Die Energie ΔE , mit der der Übergangszustand stabilisiert wird, kann mit Hilfe der von *K. Klopmann* und *L. Salem* aufgestellten Gleichung 1 berechnet werden:

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\left(\sum_r^{\text{bes.}} \sum_s^{\text{unbes.}} - \sum_s^{\text{bes.}} \sum_r^{\text{unbes.}} \right)^2 \frac{\left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}}$$

Gleichung 1. *Klopmann-Salem*-Gleichung.

Hierin bedeuten:

q_a und q_b : die Elektronenpopulationen in den Atomorbitalen a und b.

β_{ab} und S_{ab} : die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b.

Q_k und Q_l : die Gesamtladung an den Atomen a und b.

ϵ : die lokale Dielektrizitätskonstante.

R_{kl} : den Abstand zwischen den Atomen a und b.

c_{ra} : den Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r.

c_{sb} : den Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s.

E_r, E_s : die Energien der Molekülorbitale r und s.

Die drei verschiedenen Terme repräsentieren dabei die unterschiedlichen Arten von Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Der erste Term, die sogenannte „closed-shell“-Abstossung, beschreibt die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Molekülorbitale der reagierenden Moleküle und beinhaltet den grössten Anteil der Aktivierungsenergie der Reaktion. Im zweiten Term werden die Coulomb-Wechselwirkungen der Moleküle betrachtet, die aber nur bei ionischen oder stark polaren Molekülen von Bedeutung sind. Der dritte Term beschreibt die Wechsel-

wirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen korrekter Symmetrie.

Geht man davon aus, dass bei ähnlichen oder verwandten Reaktionswegen die „closed-shell“-Abstoßung gleich ist und es sich nicht um polare oder ionische Moleküle handelt, so können die ersten beiden Terme der Gleichung 1 vernachlässigt werden. Je größer die energetischen Differenzen von Molekülorbitalen werden, desto geringer wird ihre Bedeutung für die Größe des dritten Terms. Man kann sich daher auf die Betrachtung der energetisch am dichtesten zusammenliegenden Molekülorbitale, also auf das HOMO und das LUMO, den sogenannten Grenzorbitalen, beschränken und erhält daher folgende vereinfachte Gleichung 2:

$$\Delta E = \frac{\left(c_{1\text{HOMO}} c_{1' \text{LUMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{HOMO}} c_{2' \text{LUMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dien)}} - E_{\text{LUMO(Dienophil)}}} + \frac{\left(c_{1\text{LUMO}} c_{1' \text{HOMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{LUMO}} c_{2' \text{HOMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dienophil)}} - E_{\text{LUMO(Dien)}}$$

Gleichung 2. Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

Die Orbitalenergien lassen sich experimentell bzw. quantenmechanisch bestimmen. Die HOMO-Energie entspricht dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist durch Photoelektronenspektroskopie ermittelbar.²⁵ Die LUMO-Energie ergibt sich aus polarographisch bestimmbar Redoxpotentialen.²⁶

Aus der *Klopman-Salem*-Gleichung geht hervor, dass der Energiegewinn einer Reaktion umso höher ist, je geringer die Energiedifferenz zwischen dem HOMO und dem LUMO der jeweiligen Reaktanden ist. Zum Erreichen einer Reaktivitätssteigerung muss die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Je nach energetischer Lage der HOMOs und LUMOs der Reaktanden kann man die *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedene Klassen unterteilen (Abbildung 1).²⁷ Typ I wird als *Diels-Alder*-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf bezeichnet. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils den energetischen Ablauf der Reaktion. Elektronendonatoren im Dien und Elektronenakzeptoren im Dienophil erhöhen die Reaktivität. Die *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf zeichnet sich

durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden aus. Beide HOMO/LUMO-Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, so dass sich die Einführung jeglicher Art von Substituenten reaktivitätssteigernd auswirkt. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversen Elektronenbedarf dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils. Elektronenakzeptoren im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil führen zu einer Reaktionsbeschleunigung.

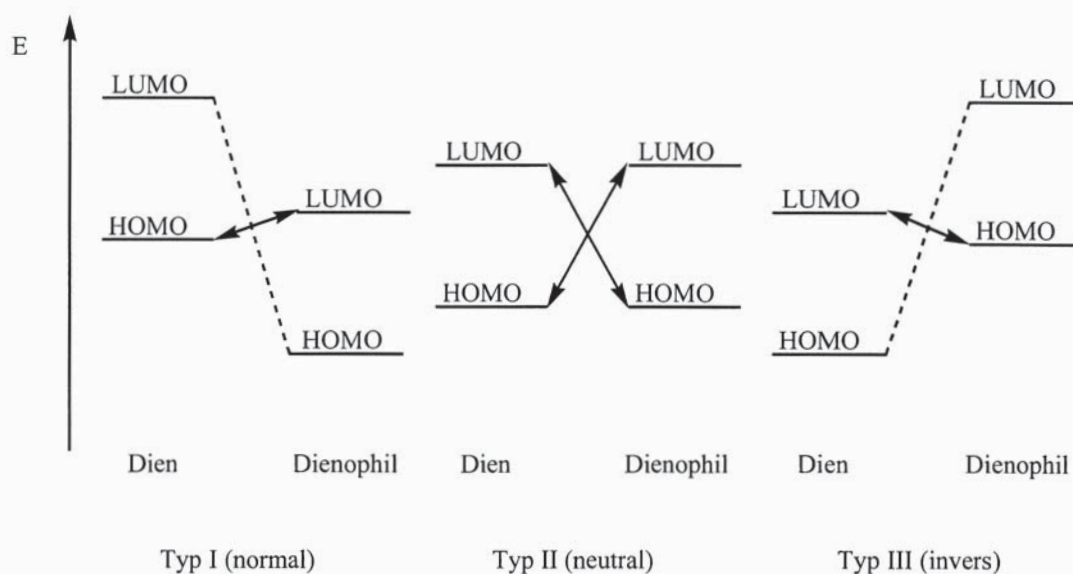


Abbildung 1. Einteilung der *Diels-Alder*-Reaktion nach dem Grenzorbitalmodell.

Die Einflüsse der Substituenten auf die HOMO- und LUMO-Energien und die Größe der Orbitalkoeffizienten der reaktiven Zentren von Dien und Dienophil wurden von *K. N. Houk*²⁸ bestimmt. Nach ihrer Beeinflussung der energetischen Lage des HOMO und LUMO werden drei verschiedene Substituententypen unterschieden.²⁹

Abbildung 2 zeigt die unterschiedliche Beeinflussung der HOMO/LUMO-Energien und der Orbitalkoeffizientengröße beim Dien und Dienophil in Abhängigkeit vom Substituententyp.

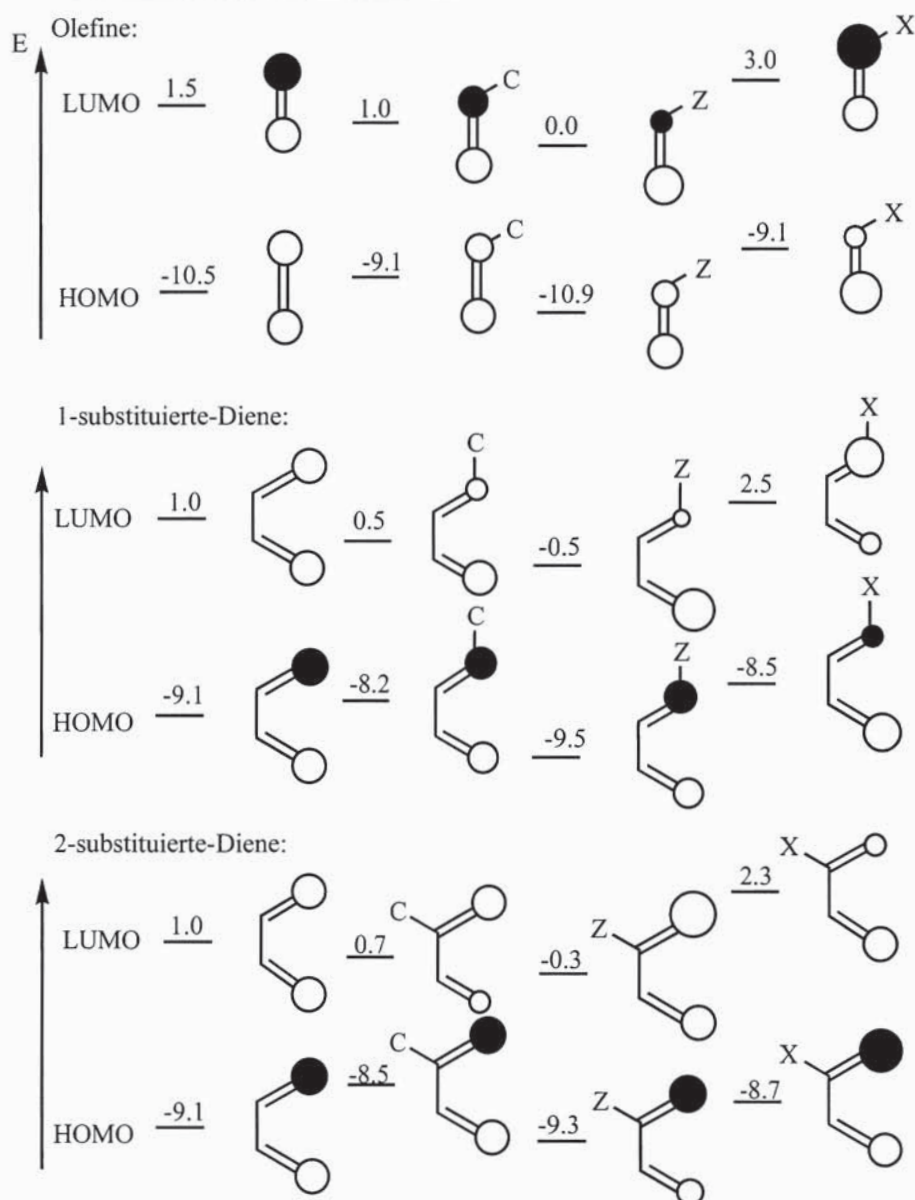


Abbildung 2. Einfluss unterschiedlicher Substituenten nach Houk.

1. C-Substituenten: Zur Konjugation befähigte Systeme wie Phenyl- oder Vinylgruppen. Sie senken die LUMO- und heben die HOMO-Energie an.
2. Z-Substituenten: Elektronenakzeptoren, z.B. Nitro-, Carbonyl- oder Cyanogruppen, senken sowohl die HOMO- als auch die LUMO-Energie.
3. X-Substituenten: Elektronendonatoren, wie Amino-, Alkyl- oder Alkoxygruppen, heben die HOMO- und LUMO-Energie an.

Die Orbitalkoeffizienten haben einen nicht unerheblichen Anteil an der Regioselektivität und Reaktivität einer *Diels-Alder*-Reaktion. Eine bindende

Überlappung zweier großer Orbitalkoeffizienten ist gegenüber einer Überlappung eines kleinen mit einem großen Orbitalkoeffizienten bevorzugt.

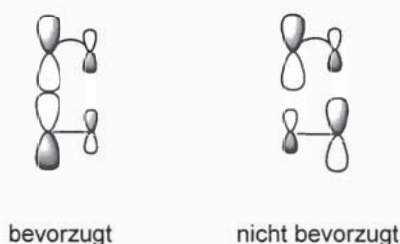
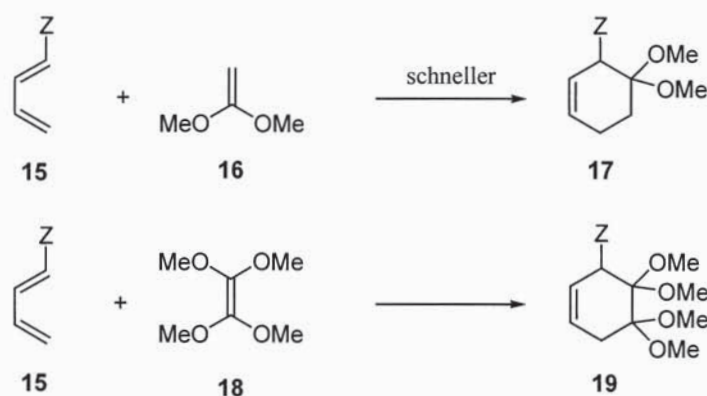


Abbildung 3. Überlappung von Grenzorbitalen.

Quantifiziert wird dieser Sachverhalt im Zähler des dritten Terms der *Klopmann-Salem*-Gleichung. Betrachtet man die Umsetzung eines elektronenarmen Diens **15** mit 1,1-Dimethoxyethen **16** oder mit 1,1,2,2-Tetramethoxyethen **18** in einer *Diels-Alder*-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf (Schema 4), so stellt sich heraus, dass die Umsetzung des Dimethoxyethens um mehrere Größenordnungen schneller verläuft, obwohl die Energiedifferenz der Grenzorbitale im Falle des Tetramethoxyethens, aufgrund des sehr energiereichen HOMO, geringer ist.



Schema 4. Reaktivität von unterschiedlichen Dienophilen.

Der Grund ist die wesentlich bessere Überlappung der unsymmetrischen Orbitalkoeffizienten des Dimethoxyethens mit denen des Diens, was in einem großen Betrag des Zählers des dritten Terms der Gleichung 1 resultiert. Die *ortho*-Selektivität mit der diese Reaktion verläuft, ergibt sich direkt aus einer Betrachtung der Abbildung 2. Der Übergangszustand wird nur dann optimal stabilisiert, wenn Orbitalkoeffizienten mit annähernd gleich großen Beträgen überlappen.

Der *endo*-Angriff des Dienophils auf das Dien zum thermodynamisch instabileren Produkt ist in der Regel bevorzugt, da der Übergangszustand aus sterischen Gründen, aufgrund von Lösungsmittelleffekten und eventuell auftretenden „Wasserstoffbrücken-Bindungen“ stabilisiert wird.³⁰ Eine sekundäre Überlappung, wie oftmals angenommen, kann allenfalls eine marginale Stabilisierung hervorrufen.

Der Ablauf und die Richtung der *Diels-Alder*-Reaktion lassen sich anhand verschiedener, empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten vorhersagen:

1. Das ***cis*-Prinzip**: Die relative Konfiguration der Substituenten am Dien und Dienophil bleibt auch im Cycloaddukt erhalten.
2. Die ***Alder*-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften von Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.
3. Die ***endo*-Regel**: Bei Additionen an cyclische Diene entsteht häufig das thermodynamisch instabilere *endo*-Produkt im Überschuß.
4. Die ***ortho*-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte vereinigen sich regioselektiv zum *ortho*-Cycloaddukt.
5. ***Lewis*-Säurekatalyse**: Die Reaktionsgeschwindigkeit kann unter Verwendung von Lewissäuren gesteigert und gleichzeitig kann eine höhere Regio- und Stereoselektivität bei der Bildung des Cycloadduktes erreicht werden.

3. Domino-Reaktionen

Die Aufgabe der organischen Chemie besteht nicht nur darin neue Strukturen und biologisch aktive Substanzen zu synthetisieren, sondern auch in der Bereitstellung industrieller Güter. Dies ist mit einem erheblichen Aufwand an Energie und Verbrauch von Ressourcen verbunden, die es nach heutigen Aspekten zu schonen gilt, zumal der Bedarf an chemisch gefertigten Substanzen steigt. Die Stärke von Domino-Reaktionen besteht darin, aus einfachen Substraten in wenigen Schritten komplexe Strukturen aufzubauen. Solche Reaktionen zeichnen sich häufig durch grosse Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus. Die Entwicklung und Verwendung der Domino-Reaktion führt zur Senkung der Menge unerwünschter Abfallprodukte. Auf diese Weise lassen sich die Volumina der benötigten Lösungs-