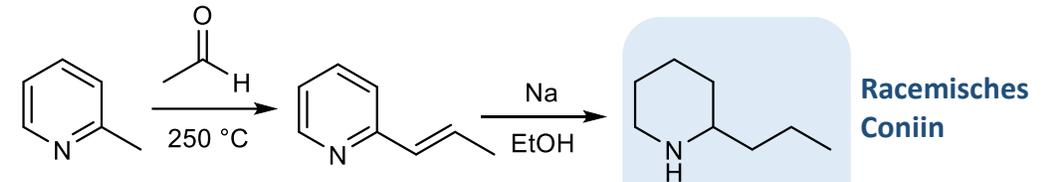


Piperidinalkaloide: Reduktive Funktionalisierung von Pyridin

Drei Synthesen von Coniin: Racemisch, mit chiraler Hilfsgruppe oder durch asymmetrische Katalyse

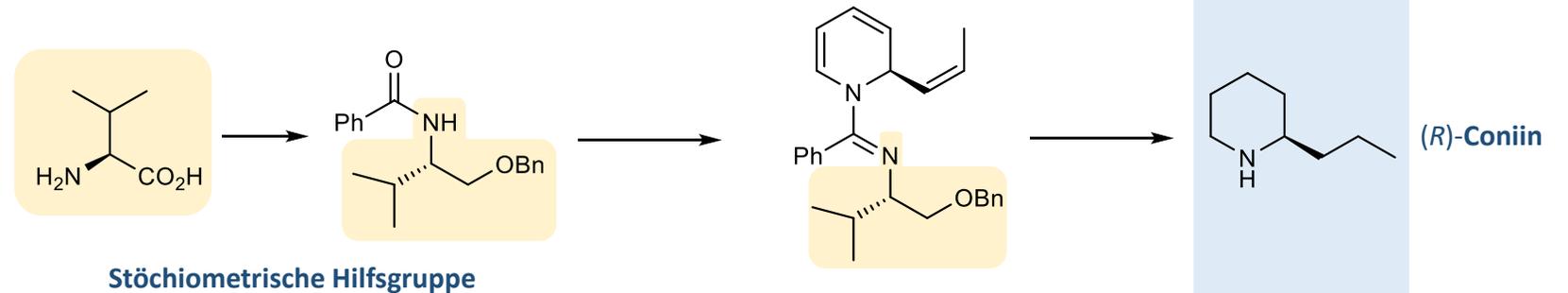
Racemische Synthese (Ladenburg 1886)

Wird die racemische Synthese eines Naturstoffs mit einer Racematspaltung kombiniert, dann wird das gewünschte Enantiomer in maximal 50%iger Ausbeute erhalten. Für Moleküle mit mehreren Stereozentren ist eine racemische Synthese nur dann sinnvoll, wenn jedes weitere Stereozentrum mit hoher Selektivität unter Substratkontrolle der Stereochemie gebildet wird. Sonst erhält man eine nicht charakterisierbare Mischung racemischer Diastereomere.



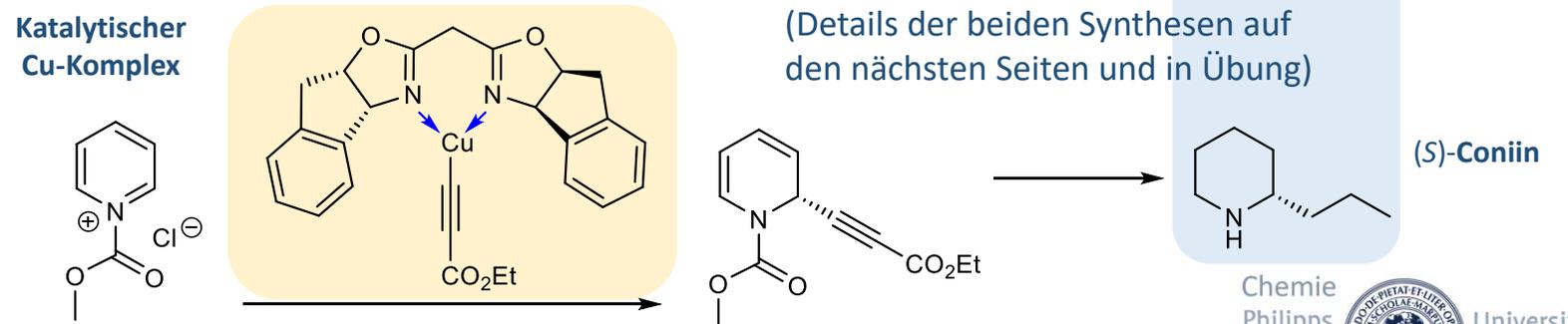
Chirale Hilfsgruppe (Charette 2001)

Der stöchiometrisch eingesetzte chirale Substituent wird aus der Aminosäure Valin gewonnen und am Ende der Synthese wurde entfernt.



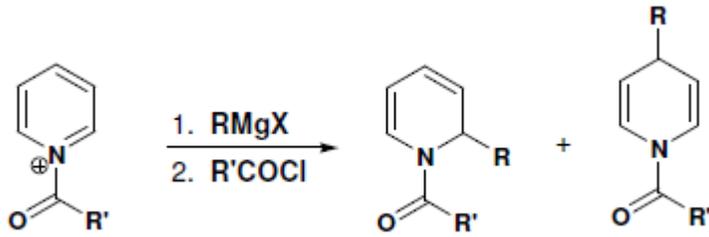
Asymmetrische Katalyse (Ma 2007)

Der chirale Bisoxazolin-Ligand stabilisiert das Cu-Acetylid, welches die im ÜZ diastereotopen Seiten des prochiralen N-Acylpyridinium-Substrats unterscheiden kann.



Dearomatisierung von *N*-Acylpyridiniumsalzen

Die elektronenarmen ***N*-Acylpyridiniumsalze** können C-Nukleophile addieren. Die Regioselektivität der Addition (1,2 oder 1,4) hängt stark vom verwendeten Nukleophil ab und wird über das HSAB-Konzept erklärt. Grignard-Reagenzien reagieren in Gegenwart von CuI 1,4-selektiv.

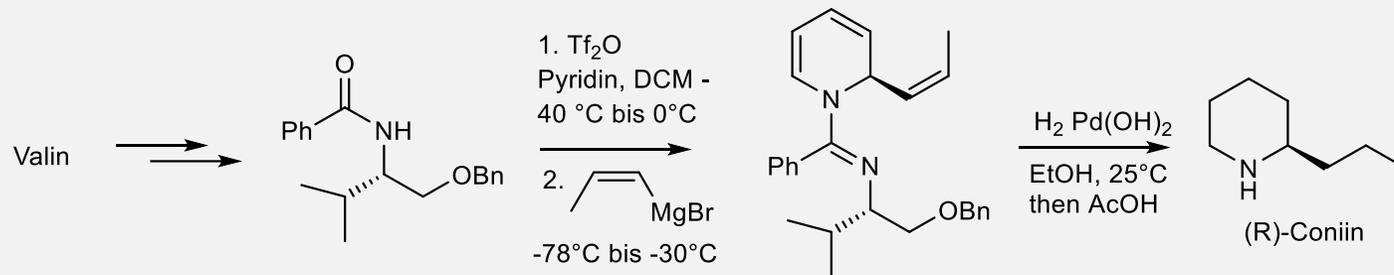


C-Nukleophile addieren in der o- oder p-Position an das *N*-Acylpyridiniumsalz. O- oder N-Nukleophile greifen exocyclisch am Carbonyl an und werden zum Ester oder Amid acyliert. Wir können somit **drei** unterschiedliche Positionen für einen nukleophilen Angriff unterscheiden (Tafel)bild!



Comins *J. Org. Chem.* **1982**, 4315

Alkaloid-Synthese mit chiraler Hilfsgruppe

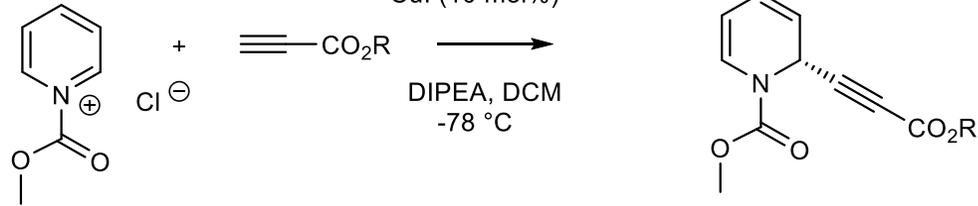


Charette, *JACS* **2001**, 11829

Übung: Schlagen Sie geeignete Reagenzien für die ersten Reaktionsschritte ausgehend von Valin vor. Zeichnen Sie plausible Zwischenstufen für die Aktivierung des chiralen Benzamids mit Tf₂O zum Imidat und die *in-situ* Umsetzung zum Pyridiniumsalz, an dessen *Re*-Seite das Grignard-Reagenz in einer 1,2-Addition addiert. Schlagen Sie die Struktur eines ÜZ vor, der die hohe Diastereoselektivität dieser Addition erklärt.

(*R*)-2-Propylpiperidin ist das ungiftige Spiegelbild des natürlichen sehr giftigen (*S*)-2-Coniins.

Asymmetrische Reissert-Reaktion



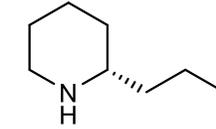
Ma, JACS 2007, 9300

Der **Bisoxazolin-Ligand** (BOX-Ligand) chelatisiert das Cu-Ion und bildet den **chiralen Katalysator** für die Aktivierung des Alkins. Dieses Cu-Acetylid addiert als Nukleophil an die *Si*-Seite des Pyridiniumsalzes.

1. Pd/C H₂

2. LAH

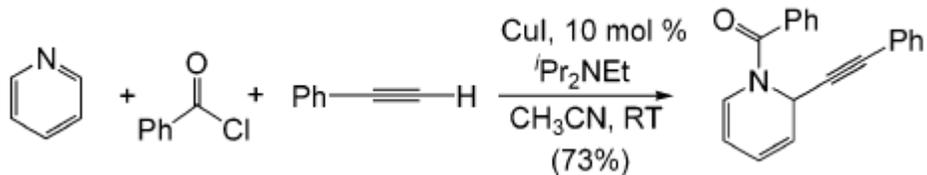
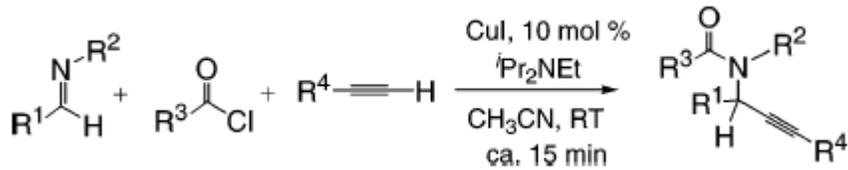
3. Barton-McCombie-Desoxygenierung



Die reduktive Aufarbeitung ergibt das Alkaloid. Was passiert in diesen drei Schritten?

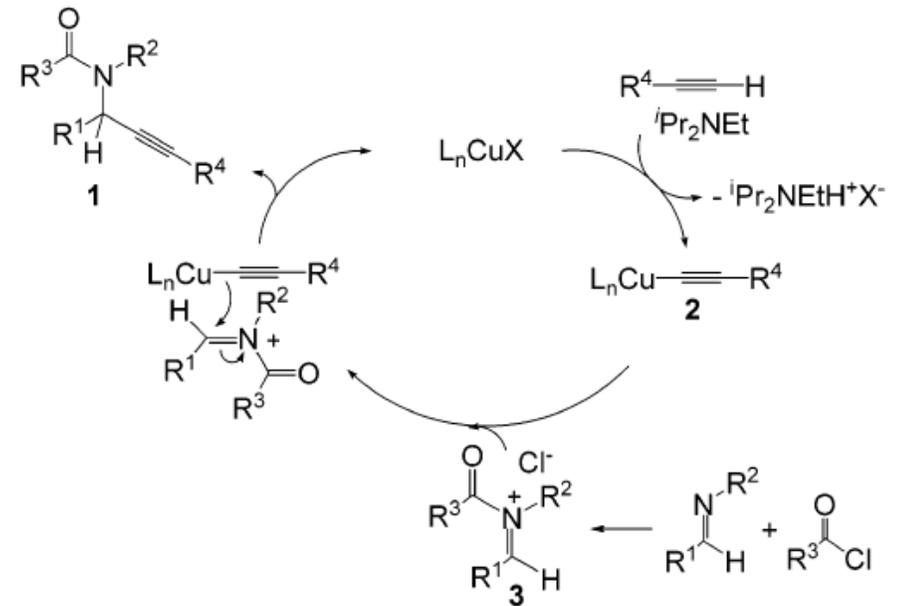
Reaktivitäten von **N-Acyliminium-Salzen** und **N-Pyridinium-Salzen** ähneln sich sehr:

Pyridine is a very unreactive aromatic imine
(Clayden, Chapter 43)

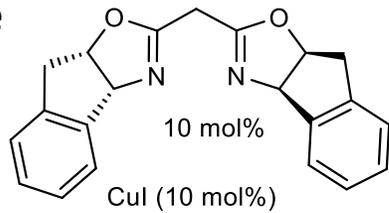


Alkine sind Lewis-hart und addieren 1,2-selektiv (*ortho*) an den Aromaten.

Mechanismusvorschlag der Cu(I)-vermittelten Addition des Alkins an das N-Acyliminiumsalz **3** zum Propargylamid **1**. Mit einem chiralen Liganden L_n addiert das chirale Cu-Acetylid **2** stereoselektiv an das N-Acyliminiumsalz **3**.



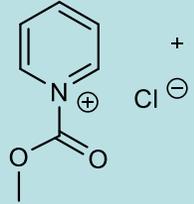
Asymmetrische Reissert-Reaktion



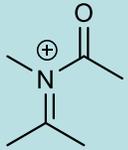
Ma, JACS 2007, 9300

Organische Synthese ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Reaktivitätsprinzipien wie hier für die **nukleophile Addition an die $\text{C}=\text{X}$ Doppelbindung**.

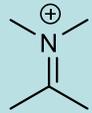
Das **Spiralcurriculum** spiegelt diese Abfolge in der Lehre wieder.



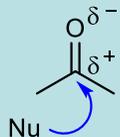
N -Acyliminium



Iminium



Addition an Carbonyle



Stereoselektive Synthese

Reaktionsmechanismen

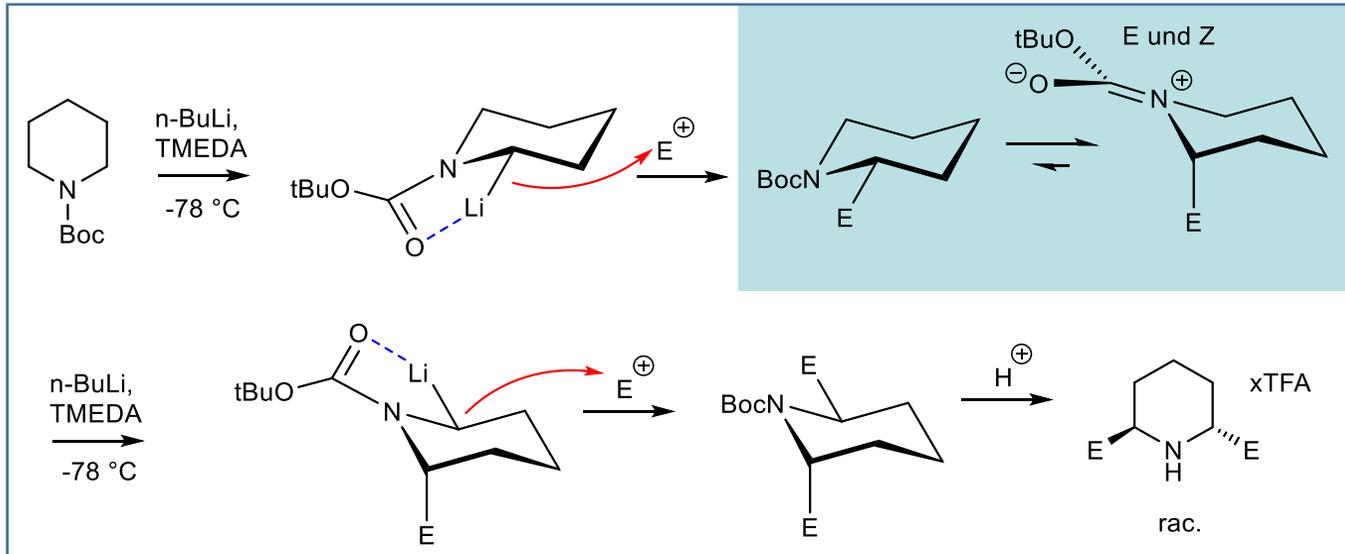
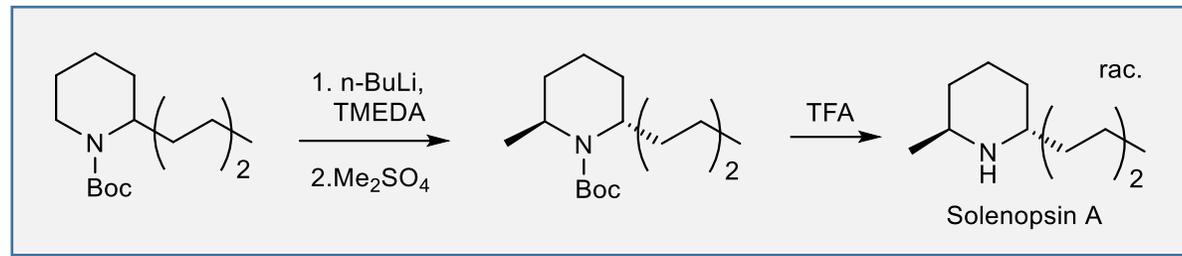
Funktionelle Gruppen

Reaktivität

Struktur

Der komplexe Reaktionsverlauf dieser asymmetrischen Reissert-Reaktion basiert auf dem allgemeinen Mechanismus der nukleophilen Addition an Carbonylverbindungen. **Regioselektivität:** 1,2- oder 1,4-Addition? **Stereoselektivität:** re oder si-Seite? Für Pyridine kommt auch die **Chemoselektivität:** Addition, Substitution oder Ringöffnung?

Stereoselektive Alkylierung von 2-Alkylpiperidin

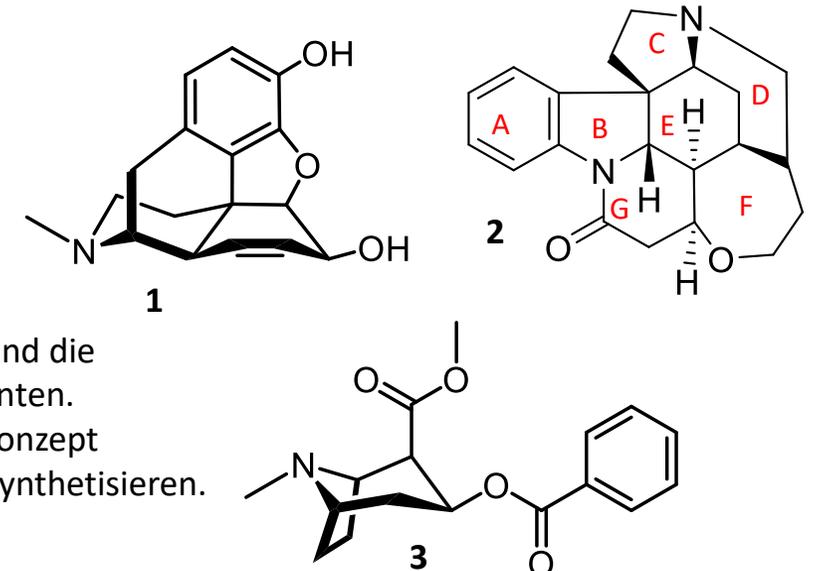


Die Lithiierung erfolgt in α -Position zum N, da sie dort durch das Carbonyl der Schutzgruppe stabilisiert wird (**gelenkte Lithiierung**). Zur Minimierung der 1,3-Allylspannung zwischen Substituent E und der exocyclischen partiellen Doppelbindung des Urethans nimmt E die axiale Ringposition ein. Die zweite gelenkte Lithiierung erfolgt dann in der äquatorialen Position auf der anderen Ringseite.

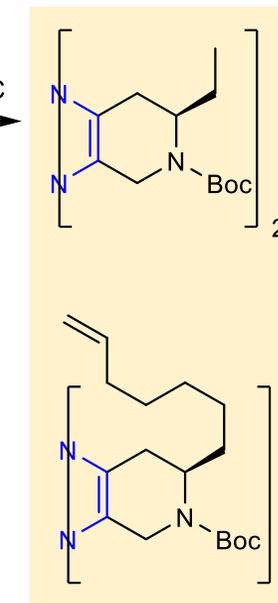
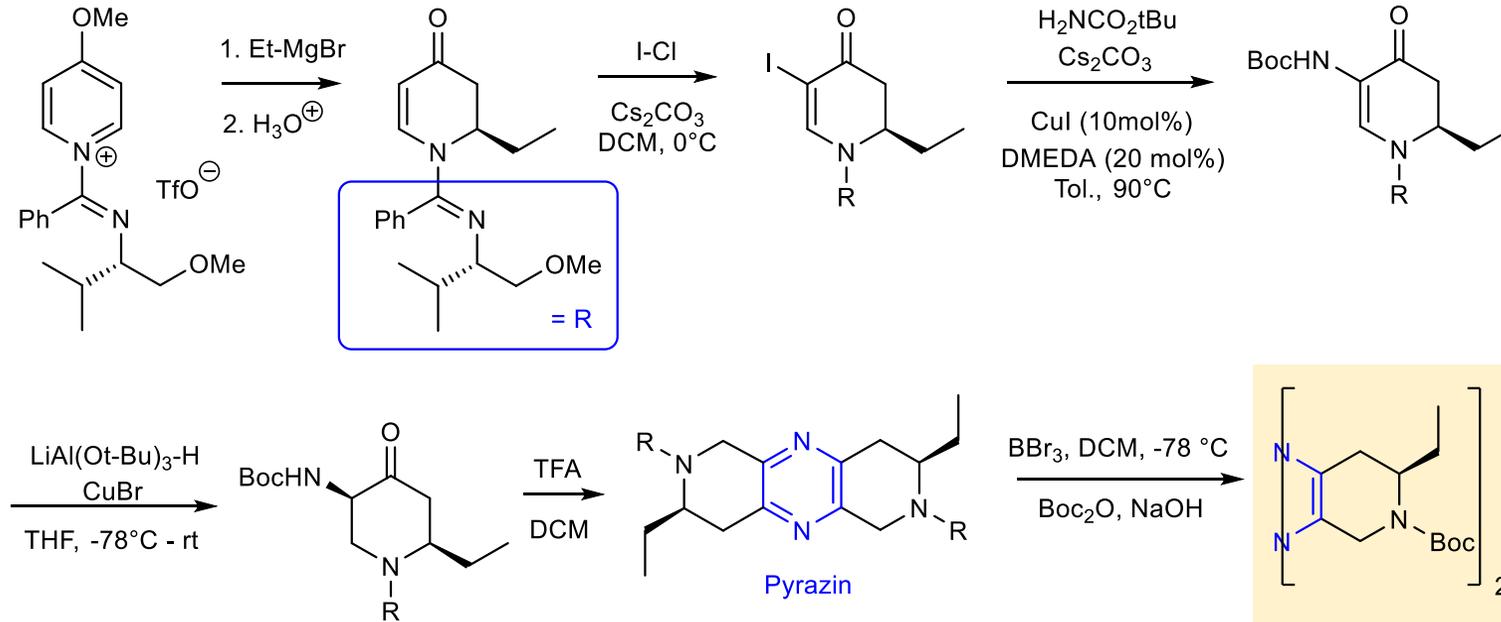
Vom aromatischen Pyridin zu hochsubstituierten Piperidin-Alkaloiden

Bringen wir beides zusammen: Die asymmetrische dearomatisierende Addition an Pyridiniumsalze und die cyclische Kontrolle der Stereochemie bei der Einführung eines zweiten (dritten, vierten ...) Substituenten. Meist mit Hilfe von 1,3-Allylspannung durch exocyclische partielle Doppelbindungen. Mit diesem Konzept lassen sich komplexe Piperidin-Alkaloide (Barrenazin, nächste Seite) und Wirkstoffe für die Medizin synthetisieren.

Identifizieren Sie Pyrrolidin- und Piperidin-Ringe in Morphin (**1**), Strychnin (**2**) und Kokain (**3**). (Diese Alkaloid-Strukturen sind kein Prüfungstoff).



Aufbau des zweiten Stereozentrums im Ring: Mit chiralen Pyridiniumsalzen zu oligozyklischen Alkaloiden



Die α -Iodierung des Enons wird gefolgt von einer Substitution des Iods unter Reaktionsbedingungen der **Ullmann-Arylether-Knüpfung**. Allerdings wird hier an Stelle des Phenolats ein Boc-geschütztes Amin verwendet. Die diastereoselektive Hydrierung mit Lithium-tri-tert-butoxyaluminum Hydrid (LiAlH(Ot-Bu)₃) liefert das geschützte α -Aminoketon. Gezeigt ist das Hauptdiastereomer mit äquatorialem N-Substituenten (1,3-Allylspannung nächste Seite!). Dieses Stereozentrum geht nach der Entschützung wieder verloren, wenn zwei Moleküle zum Pyrazin kondensieren. Die Lewisäure BBr₃ hydrolysiert das Amidin und wegen der besseren analytischen Charakterisierbarkeit (unpolarer) wird das sekundäre Amin erneut Boc-geschützt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wird diese Synthese analog mit einem terminalen Olefin durchgeführt, welches in einer Metathese cyclisiert und nach Hydrierung der Doppelbindung die eigentliche Zielverbindung das Alkaloid Barrenazine A liefert. BBr₃ fragmentiert die Boc-Gruppe. Dieses Piperidin-Alkaloid ist ein **Cyclophan** mit planarer Chiralität.

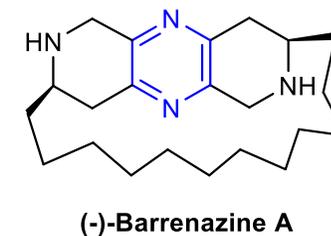
ORGANIC
LETTERS

2006
Vol. 8, No. 14
2985–2988

Stereoselective Synthesis of Pyridinones: Application to the Synthesis of (-)-Barrenazines

Thilo Focken and André B. Charette*

1. Grubbs II (20 mol%)
C₆H₆, 80 °C
2. H₂ Pd/C, MeCN
3. BBr₃, 2,6-Lutidin,
DCM, -78 °C



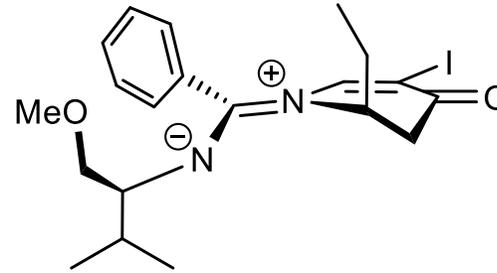
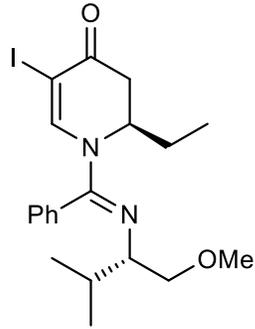
Chemie
Philipps



Universität
Marburg

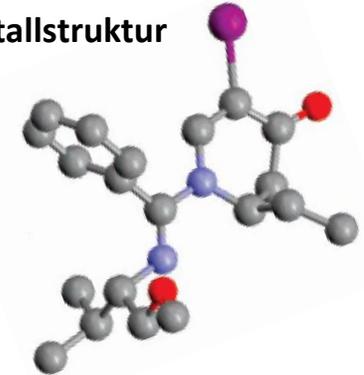
Das zweite Stereozentrum des sechsgliedrigen Rings wird durch cyclische Stereokontrolle aufgebaut. Wie kann es sein, dass dabei die Stereochemie des Ethylrests die Addition des Hydrids so effektiv steuert, obwohl es so weit entfernt ist?

Vom Iodid gelingt es einen Kristall zu erhalten. Der partielle Doppelbindungscharakter des Amidins orientiert das exocyclische N in die Ebene des Sechsrings. Der Ethylrest muss in die axiale Position ausweichen, wo er die Vorderseite des Enons abschirmt.



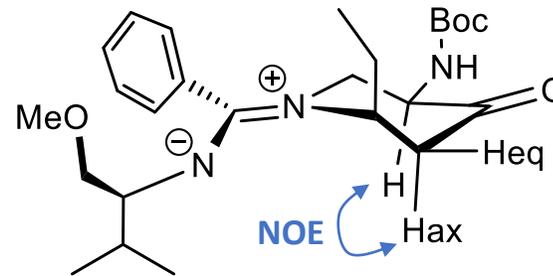
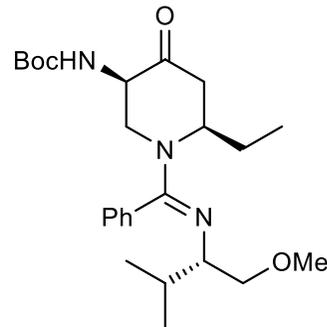
Die Kristallstruktur zeigt die axiale Ausrichtung der Ethylgruppe zur Minimierung der **1,3-Allylspannung** (bei partiellen Doppelbindungen auch oft als pseudo-1,3-Allylspannung).

Kristallstruktur



Wie bestimmt man die relative Stereochemie ohne Kristallstruktur?

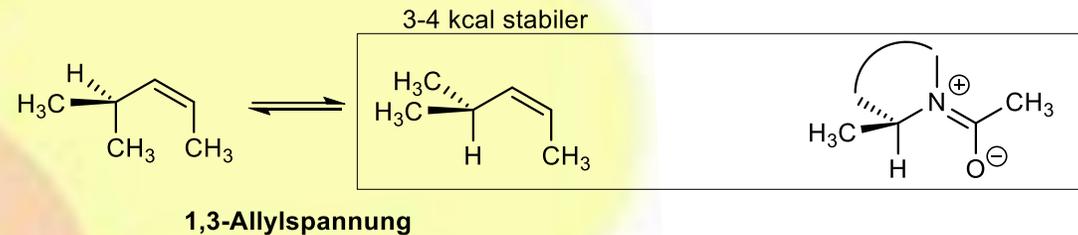
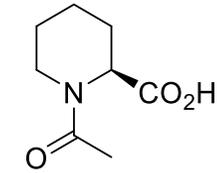
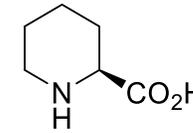
Die Sesselkonformation zeigt eine äquatoriale Ausrichtung des N. Dadurch kommen sich die beiden axialen H räumlich sehr nahe und zeigen einen starken NOE-Kontakt.



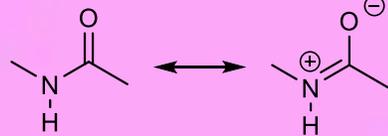
2D-NOESY

Intensives Kreuzsignal (kurzer Abstand) zwischen den beiden axialen H-Atomen.

Übung: Zeichnen Sie (*S*)-Piperidin-2-carbonsäure (= *L*-Pipicolinsäure) als Zwitterion in der Sesselkonformation. Welchen Einfluß hat die *pseudo*-1,3-Allylspannung, die in der daneben abgebildeten *N*-Acetyl-Pipicolinsäure wirkt, auf diesen Sessel?



Anmerkung: „*pseudo*“ weist darauf hin, dass es sich nicht um ein *Z*-Olefin, sondern um die partielle Doppelbindung eines Amids handelt.



Mesomerie ist KEIN Gleichgewicht
50% Doppelbindungscharakter
cis/trans-Isomerie



Substituenten am Cyclohexanring
sind bevorzugt äquatorial

Die Beantwortung der Frage verlangt Grundwissen in den drei Themen **Mesomerie**, **1,3-Allylspannung** und **Konformation**.

Organische Synthese ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Konzepte. Das Bild einer **Schnittmenge** spiegelt dies in der Lehre wieder. Die obige Aufgabe liegt in dem Feld, wo die drei Kreise überlappen.