

Abb. 3. Klärpunktsdifferenzen ΔT in Abhängigkeit von der Hammett-Konstante σ und quadratische Ausgleichsfunktion für die durch Kreise gekennzeichneten Substituenten.

thermotroper Mesophasen notwendigen sterischen Anforderungen. Die zunehmende Ladungstrennung führt in die Richtung ionischer Pyridiniumsalze, die wiederum als lyotrope Flüssigkristalle interessant sein könnten.

Für ähnlich basische Pyridine wie 4-Alkyl- und 4-Alkoxy-pyridine, Ester des 4-Hydroxypyridins und substituierte Stilbazole sind enantiotrope flüssigkristalline Assoziat mit 4-*n*-Alkyl- und 4-*n*-Alkoxybenzoesäuren bekannt^[6, 7, 13]. Die Substituentenkonstanten der verwendeten Benzoesäuren weichen nur wenig vom Optimalwert aus Abbildung 3 ab, was auf ein prinzipiell gleiches Assoziationsverhalten hindeutet. Für weniger basische Pyridine, wie Isonicotinsäureester, kann von ähnlichen Abhängigkeiten ausgegangen werden. Dabei sollte das Optimum der Acidität der Säure verschoben sein. Durch die systematische Variation der Säurestärke sollten sich für beliebige Pyridine optimale Mischungspartner finden lassen. Damit bietet sich für das Problem der Modellierung kovalenter flüssigkristalliner Verbindungen durch wasserstoffbrückengebundene Moleküle ein einfaches Lösungsschema an. Die Zielstellung, durch wasserstoffbrückengebundene Assoziat zu neuen Flüssigkristallen zu gelangen, kann unter Berücksichtigung elektronischer Substituenteneinflüsse wesentlich effektiver bearbeitet werden.

Eingegangen am 13. November 1995 [Z 8543]

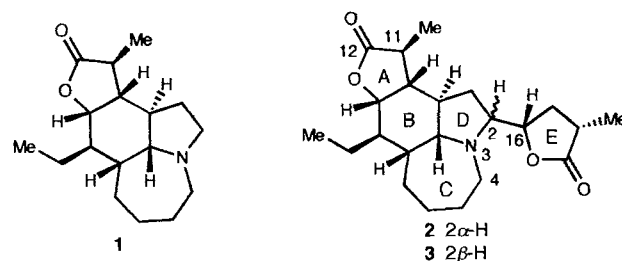
Stichworte: Assoziat · Flüssigkristalle · Substituenteneinflüsse · Wasserstoffbrücken

- [1] L. Pauling, *Die Natur der chemischen Bindung*, Verlag Chemie, Weinheim, 1962, S. 418.
- [2] M.-J. Brienne, J. Gabard, J.-M. Lehn, I. Stibor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1868.
- [3] H. Kresse, S. König, D. Demus, *Wiss. Z. Martin-Luther-Univ. Halle-Wittenberg, Math.-Naturwiss. Reihe* 1978, 27, 47–52.
- [4] H. Kresse, N. K. Sharma, W. Weissflog, *Krist. Tech.* 1981, 16, 101.
- [5] C. M. Paleos, D. Tsiourvas, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1839–1855; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1696–1712.
- [6] T. Kato, H. Kihara, T. Uryu, S. Ujije, K. Iimura, J. M. J. Fréchet, U. Kumar, *Ferroelectrics* 1993, 148, 161–167.
- [7] T. Kato, H. Kihara, U. Kumar, T. Uryu, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem.* 1994, 106, 1728–1729; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1644–1645.
- [8] D. Demus, *Liq. Cryst.* 1989, 5, 75–100.
- [9] H. Kresse, A. Treybig, A. Kolbe, W. Weissflog, *SPIE* 1995, 2372, 222–226.
- [10] Synthese durch Suzuki-Kupplung von Hexyloxyphenylboronsäure mit 4-Brompyridin und $[Pd(PPh_3)_4]$.
- [11] Synthese durch Veresterung der Benzoesäuren mit 4-Hexyloxy-4'-hydroxybiphenyl in Gegenwart von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid.
- [12] H. A. Staab, *Einführung in die Theoretische Organische Chemie*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1962, S. 584.

Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von *Stemona*-Alkaloiden: Totalsynthese von (–)-Stenin**

Yoshiki Morimoto*, Maki Iwahashi, Koji Nishida, Yuji Hayashi und Haruhisa Shirahama

Extrakte aus den Wurzeln und Rhizomen von Pflanzen der Familie Stemonaceae (*Stemona* und *Croomia*) werden in China und Japan schon seit langem als Hustenmittel für Menschen sowie als Wurmmittel für Haustiere verwendet. Aus diesen Extrakten konnten einige miteinander verwandte *Stemona*-Alkaloide isoliert und ihre Strukturen – meistens mit Röntgenstrukturanalyse – bestimmt werden^[1]. Prototypen dieser Verbindungsklasse^[2] sind Stenin (gezeigt ist (–)-Stenin, 1), Tuberostemonin 2 und Tuberostemonin A 3, und insbesondere für 2 konnte eine



inhibitorische Wirkung auf die Erregungsübertragung an der neuromuskulären Kontaktstelle des Flußkrebss nachgewiesen werden^[3]. Diese pharmakologischen Eigenschaften lassen daher vermuten, daß einige der Wirkungen der rohen Extrakte auf 2 zurückgehen und dieses Alkaloid ein nützliches Werkzeug auf dem Gebiet der Neuroparmakologie sein könnte. Diese und weitere Arten von *Stemona*-Alkaloiden waren wegen ihrer reizvollen Strukturen und markanten physiologischen Aktivitäten kürzlich Gegenstand einiger Syntheseversuche^[4], und Hart und Chen^[4b] gelang bereits die Totalsynthese von (±)-Stenin 1. Im Zuge unserer Untersuchungen der asymmetrischen Synthesen dieser Alkaloide berichten wir nun erstmals über die stereokontrollierte Totalsynthese von (–)-Stenin 1^[5, 6].

Die retrosynthetische Analyse dieser Alkaloide zeigt Abbildung 1. Vor kurzem haben wir einen effizienten Syntheseweg^[4i, j] zum D,E-Ringsystem entwickelt, der auf einer stereoselektiven Addition eines *N*-Acylium-Ions an 3-Methyl-2-trimethylsilyloxyfuran beruht^[7]. Legt man diese Ergebnisse zugrunde, führen die retrosynthetischen Spaltungen der Bindungen 2,16 und 3,4 zum Iminium-Ion 4 als denkbaren, gemeinsamer Zwischenstufe dieser Alkaloide. Vorläufer für den Tricyclus 4 wäre das bicyclische Keton 5, das nach oxidativer Spaltung der 2,12-Bindung unter Cyclisierung die Ringe A und D bilden

[*] Dr. Y. Morimoto, M. Iwahashi, K. Nishida, Prof. Dr. Y. Hayashi
Department of Chemistry
Faculty of Science
Osaka City University, Sumiyoshiku, Osaka 558 (Japan)
Telefax: Int. + 6/605-2522
E-mail: h1391@ocugw.cc.osaka-cu.ac.jp
Prof. Dr. H. Shirahama
Department of Chemistry, School of Science
Kwansei Gakuin
University, Uegahara, Nishinomiya 662 (Japan)

[**] Wir danken Prof. M. Haruna (Meijo University) für eine Kopie des ¹H-NMR-Spektrums von natürlichem Stenin. Diese Arbeit wurde zum Teil durch die Saneyoshi Scholarship Foundation sowie durch ein Grant-in-Aid for Scientific Research des japanischen Ministeriums für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.

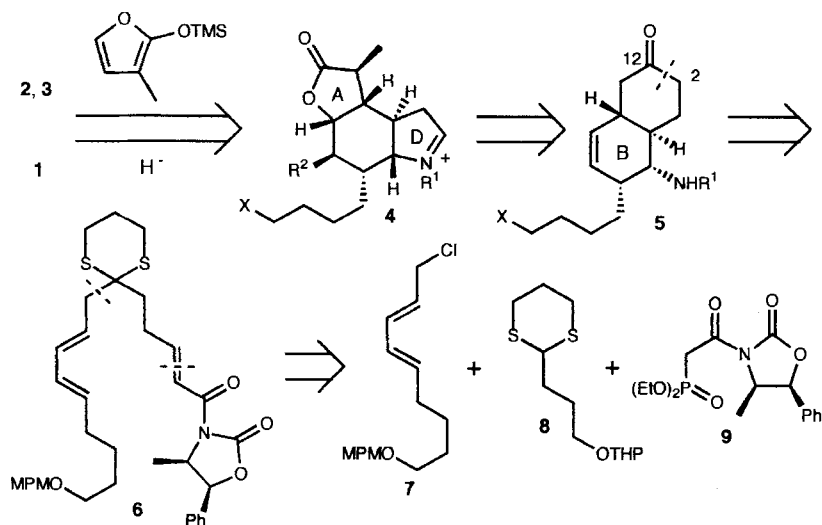
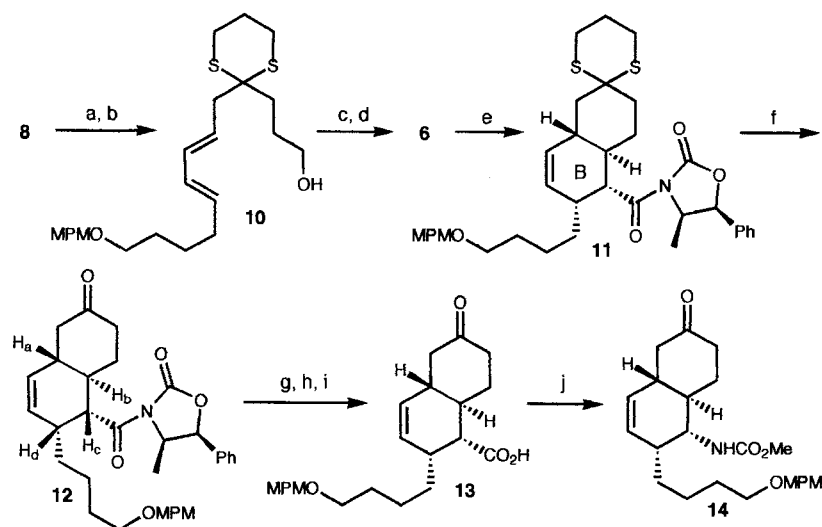


Abb. 1. Retrosynthetische Analyse der *Stemona*-Alkaloide 1, 2 und 3. MPMO = 4-Methoxyphenylmethoxy, THP = Tetrahydropyranyl, TMS = Trimethylsilyl.

sollte. Eine intramolekulare asymmetrische Diels-Alder-Reaktion^[8] des (*E,E,E*)-Triens 6, das Evans' chirales Auxiliar^[9] trägt, wurde als effizienteste Methode für den simultanen Aufbau des Decalin-Gerüsts und vier stereogener Zentren in Ring B in 5 angesehen. Der gewünschte Vorläufer 6 der Diels-Alder-Reaktion sollte seinerseits durch konvergente Kupplung dreier Fragmente (Dienylchlorid 7, Dithian 8 und chirales Phosphonat 9) aufgebaut werden.

Die Synthese begann mit der Alkylierung des Dithians 8^[10] mit dem leicht zugänglichen Dienylchlorid 7^[12]. Die anschließende Entfernung der Tetrahydropyranylgruppe ergab den Alkohol 10, der mit $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ oxidiert wurde. Die modifizierte Horner-Emmons-Reaktion^[14] des resultierenden Aldehyds mit dem chiralen Phosphonat 9^[15] lieferte das gewünschte (*E,E,E*)-Trien 6 in guter Gesamtausbeute (Schema 1). Die Schlüsselreaktion –

Die nächste Stufe ist eine oxidative Spaltung der 2,12-Bindung im Keton 14 (Schema 2). Unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen^[16] lieferte die regioselektive Enolisierung von 14 hauptsächlich den bevorzugten Trimethylsilylenolether 15 ($\Delta^{2,12}:\Delta^{11,12} = 6:1$). Behandlung des Silylenolethers 15 mit 1.1 Äquiv. *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) und anschließende Spaltung des entstandenen α -Alkoxyketons mit Orthoperiodsäure ergab als Zwischenstufe ein Carbonsäurederivat, das durch eine In-situ-Iodlactonisierung stereoselektiv das A,B,D-Ringgerüst bildete. Nach Schützen des Halbacetals in 16 wurde über eine stereokontrollierte Allylierung und Methylierung auf der konvexen Seite des Moleküls nach dem von Hart beschriebenen Verfahren^[4b] ein geeignet funktionalisiertes α -Alkoxy-carbamat 17 aufgebaut. Gleichzeitige Reduktion der Acetalgruppe und des *p*-Methoxybenzylethers in 17 mit

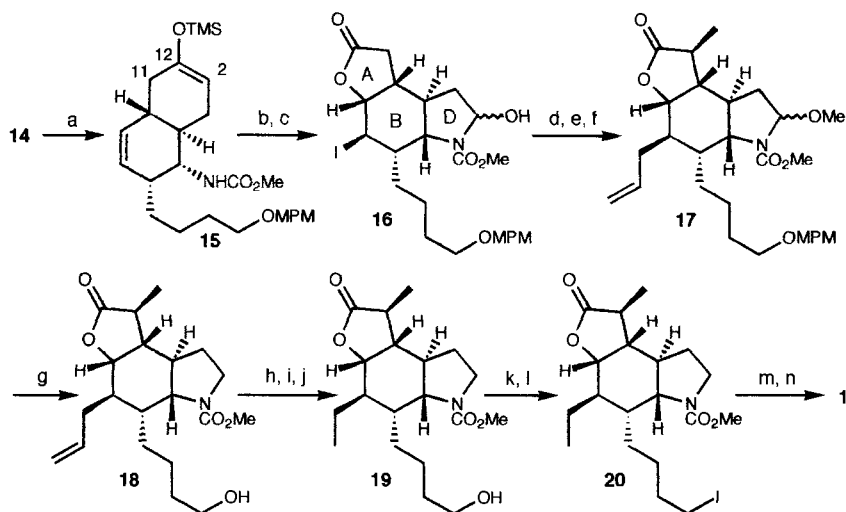


Schema 1. a) *n*BuLi, THF, -25°C , 4 h, dann 7, Hexamethylphosphorsäuretriämid (HMPA), -78°C → Raumtemperatur (RT), 20 h; b) 0.1 Äquiv. *p*-TsOH · H_2O , MeOH-THF (7:3), RT, 1.5 h, 68% (drei Stufen); c) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, Dimethylsulfoxid (DMSO), Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C → RT, 2 h, 85%; d) 9, LiCl, Et_3N , THF, 0°C → RT, 24 h, 90%; e) 1.3 Äquiv. Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , -20°C , 72 h, 85%; f) AgNO_3 , 1-Chlor-2,5-pyrrolidindion (NCS), $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (4:1), 0°C , 20 min, 80%; g) LiSEt , THF, 0°C , 1.5 h, 91%; h) Et_3SiH , 10% Pd-C, Aceton, 0°C → RT, 1.5 h, 100%; i) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-buten, $t\text{BuOH}-\text{H}_2\text{O}$ (5:2), 0°C → RT, 1 h, 100%; j) Diphenylphosphorylazid (DPPA), Et_3N , DMF, 60°C , 30 min, dann 10 Äquiv. MeOH, 0.2 Äquiv. CuCl, RT, 40 h, 82%.

die intramolekulare asymmetrische Diels-Alder-Addition von 6 – verlief bei -20°C in Gegenwart von 1.3 Äquiv. Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure glatt unter Bildung der bicyclischen Verbindung 11 in guter Stereoselektivität und vollständiger *endo*-Selektivität (11:Antipoden im Ring B = 10:1)^[9, 16]. Die nachfolgenden Umsetzungen des Diels-Alder-Adduktes 11 (d. h. 1) Hydrolyse des 1,3-Dithians, 2) Entfernen des chiralen Oxazolidinons^[17], 3) Reduktion des entstandenen Thioesters zum Aldehyd^[18], 4) Oxidation des Aldehyds mit Natriumchlorit lieferten die Carbonsäure 13 in hoher Gesamtausbeute. Die Einführung einer Stickstoff-Funktionalität zum Carbonsäurederivat 13 konnte durch eine modifizierte Curtius-Umlagerung nach der Methode von Shioiri^[19] in Gegenwart einer katalytischen Menge Kupfer(I)-chlorid durchgeführt werden^[20].

Die Totalsynthese von (–)-Stenin 1 zeichnet sich durch eine intramolekulare asymmetrische Diels-Alder-Reaktion des Triens 6 aus, das seinerseits aus den drei

Die Totalsynthese von (–)-Stenin 1 zeichnet sich durch eine intramolekulare asymmetrische Diels-Alder-Reaktion des Triens 6 aus, das seinerseits aus den drei



Schema 2. a) TMSCl, NaI, Et₃N, CH₃CN, 50 °C, 3 h; b) 1.1 Äquiv. *m*-CPBA, Hexan-CH₂Cl₂ (2:1), -15 °C → RT, 2 h; c) H₂IO₆, THF-H₂O (2:1), RT, 2 h, dann I₂, NaHCO₃, RT, 40 h, 50% (drei Stufen); d) 0.05 Äquiv. Camphersulfonsäure (CSA), CH(OMe)₃, MeOH, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 90%; e) 3 Äquiv. Allyltributylzinn, 0.15 Äquiv. Azobisisobutyronitril (AIBN), Toluol, 80 °C, 4 h, 80%; f) Lithiumdiisopropylamid (LDA), HMPA, THF, -78 °C, 30 min, dann MeI, -78 °C, 1.5 h, 73%; g) 5 Äquiv. Et₃SiH, 2.2 Äquiv. BF₃ · OEt₂, CH₃CN, 0 °C, 50 min, 82%; h) kat. OsO₄, NaIO₄, THF-H₂O (2:1), RT, 1 h, 75%; i) 1,2-Ethandithiol, BF₃ · OEt₂, CH₂Cl₂, -15 °C, 45 min, 81%; j) Raney-Ni (W-2), EtOH, Rückfluß, 2 h, 85%; k) Methansulfonsäurechlorid (MsCl), Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 88%; l) NaI, Aceton, Rückfluß, 2 h, 98%; m) 10 Äquiv. TMSI, CH₂Cl₂, RT, 5 h; n) CH₃CN, Rückfluß, 1 h, 70% (zwei Stufen).

leicht zugänglichen Komponenten 7, 8 und 9 in konvergenter Weise hergestellt wird sowie durch den effizienten Aufbau des tricyclischen A,B,D-Gerüsts 16. Die asymmetrische Synthese von Tuberostemonin 2 nach diesem Konzept wird zur Zeit untersucht.

Eingegangen am 27. November 1995 [Z 8598]

Stichworte: Alkaloide · Asymmetrische Synthesen · (-)-Stenin Totalsynthesen

- [1] a) M. Gotz, O. E. Edwards in *The Alkaloids*, Vol. IX (Hrsg.: R. H. F. Manske), Academic Press, New York, 1967, S. 545; b) M. Gotz, G. M. Strunz in *Alkaloids: MTP International Review of Sciences, Series One*, Vol. IX (Hrsg.: K. Wiesner), Butterworth, London, 1973, S. 143.
- [2] a) S. Uyeo, H. Irie, H. Harada, *Chem. Pharm. Bull.* 1967, 15, 768–770; b) H. Harada, H. Irie, N. Masaki, K. Osaki, S. Uyeo, *Chem. Commun.* 1967, 460–462; c) O. E. Edwards, G. Feniak, K. L. Handa, *Can. J. Chem.* 1962, 40, 455–462; d) W.-H. Lin, Y. Ye, R.-S. Xu, *J. Nat. Prod.* 1992, 55, 571–576.
- [3] H. Shinozaki, M. Ishida, *Brain Res.* 1985, 334, 33–40.
- [4] Totalsynthesen von *Stemona*-Alkaloiden: a) D. R. Williams, D. L. Brown, J. W. Benbow, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 1923–1925; b) C.-Y. Chen, D. J. Hart, *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3840–3849; c) D. R. Williams, J. P. Reddy, G. S. Amato, *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 6417–6420; Synthesekonzepte für *Stemona*-Alkaloiden: d) M. Haruna, T. Kobayashi, K. Ito, *Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu* 1985, 27, 200–207 [*Chem. Abstr.* 1986, 105, 79195k]; e) L. Xiang, A. P. Kozikowski, *Synlett* 1990, 279–281; f) S. F. Martin, J. W. Corbett, *Synthesis* 1992, 55–57; g) R. L. Beddoes, M. P. H. Davies, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1992, 538–540; h) P. Wipf, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5477–5480; i) Y. Morimoto, K. Nishida, Y. Hayashi, H. Shirahama, *ibid.* 1993, 34, 5773–5776; j) Y. Morimoto, M. Iwahashi, *Synlett* 1995, 1221–1222.
- [5] Während unser Manuskript bei dieser Zeitschrift eingereicht wurde, veröffentlichten Wipf et al. eine weitere Totalsynthese von (-)-Stenin 1: P. Wipf, Y. Kim, D. M. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11106–11112.
- [6] Bemerkenswert ist die Arbeit von Overman auf dem Gebiet der enantioselektiven Synthese komplizierter Alkaloide. Vgl. beispielsweise die folgenden neueren Veröffentlichungen: a) L. E. Overman, M. H. Rabinowitz, P. A. Renhove, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 2657–2658; zit. Lit.; b) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *ibid.* 1993, 115, 11028–11029; zit. Lit.; c) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *ibid.* 1993, 115, 9293–9294, zit. Lit.
- [7] Ein weiteres, dieser Methode eng verwandtes Beispiel gibt Lit. [4f]. Wir danken Prof. S. F. Martin (The University of Texas, Austin) für einen Nachdruck.

- [8] Übersichtsartikel über intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen: E. Ciganek in *Organic Reactions*, Vol. 32 (Hrsg.: W. G. Dauben), Wiley, New York, 1984, S. 1; Übersichtsartikel über asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen: W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 1984, 96, 840–854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 876–889.
- [9] D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238–1256.
- [10] Das Dithian 8 wurde aus 2-(3-Hydroxypropyl)-1,3-dithian [11] durch Schützen als THP-Ether hergestellt.
- [11] Y. Wu, E. Ohlsson, *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 422–424.
- [12] Das Dienylchlorid 7 wurde in fünf Stufen aus kommerziell erhältlichen 1,5-Pentandiol durch die folgende konventionelle Sequenz erhalten werden: a) NaH, MPMCl, 73%; b) Swern-Oxidation, 89% [13]; c) LDA, Triethyl-4-phosphonocrotonat, HMPA, THF, 70%; d) DIBALH, 98%; e) *n*BuLi, MsCl, THF.
- [13] A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480–2482.
- [14] M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 2624–2626.
- [15] Das chirale Phosphonat 9, $[\alpha]_D^{28} = +16.4$ ($c = 0.560$ in CHCl₃), wurde aus Evans' chiralen Oxazolidinon [9] über die folgende Sequenz in quantitativer Ausbeute hergestellt: a) *n*BuLi, BrCH₂COCl, THF, -78 °C; b) (EtO)₃P, Benzol, Rückfluß.
- [16] Die Stereochemie von 11 wurde wie gezeigt anhand der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum von 12 zugeordnet ($J(a,b) = 11.6$ Hz, $J(b,c) = 11.0$ Hz, $J(c,d) = 5.5$ Hz). Ein ähnliches Beispiel einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit vollständiger *endo*-Selektivität findet sich in: K. Narasaka, M. Saitou, N. Iwasawa, *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 1305–1318 und zit. Lit.
- [17] R. E. Damon, G. M. Coppola, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2849–2852. Die direkte Hydrolyse dieses Carboximids mit LiOH oder LiOOH führte zur Spaltung des Oxazolidonrings.
- [18] T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7050–7051.
- [19] T. Shioiri, K. Ninomiya, S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 6203–6205.
- [20] M. E. Duggan, J. S. Imagire, *Synthesis* 1989, 131–132.

Synthese Bor-reicher Lysindendrimere zur Proteinmarkierung in der Elektronenmikroskopie**

Britta Qualmann*, Michael Manfred Kessels*, Hans-Jürgen Musiol, Walter Daniel Sierralta, Peter Wilhelm Jungblut und Luis Moroder

Das Design und die Synthese Bor-reicher Verbindungen für die Borneutroneneinfangtherapie (BNCT)^[1] und zunehmend auch für neue elektronenmikroskopische Techniken wie die Elektronenenergieverlust-Spektroskopie (EELS) und die abbildende Elektronenspektroskopie (ESI)^[2] finden gegenwärtig großes Interesse. In beiden Anwendungsgebieten werden hohe lokale Bor-Konzentrationen und reaktive Gruppen im Molekül benötigt, die der selektiven Kupplung von Carboranclustern an Moleküle, welche Ziel-erkennend wirken, dienen.

[*] Dipl.-Biochem. B. Qualmann, Dipl.-Biochem. M. M. Kessels, Dr. W. D. Sierralta, Prof. Dr. Dr. P. W. Jungblut
Max-Planck-Institut für Experimentelle Endokrinologie
Feodor-Lynen-Straße 7–9, D-30625 Hannover
Telefax: Int. + 511/5359-203

H.-J. Musiol, Prof. Dr. L. Moroder
Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

[**] Die Autoren danken Dr. C. Eckerskorn, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, für die ES-MS-Messungen sowie Dr. H.-U. Baier und Dr. G. Paulus, Shimadzu, Duisburg, für die MALDI-MS-Messungen.