

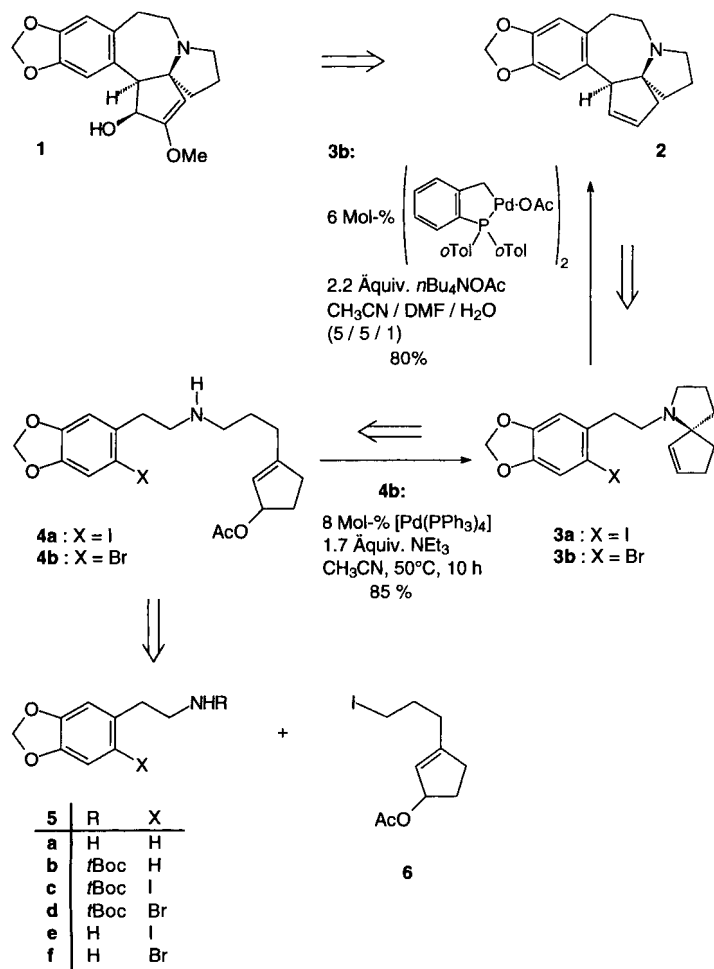
# Hocheffiziente Synthese von Cephalotaxin durch zweifache palladiumkatalysierte Cyclisierung\*\*

Lutz F. Tietze\* und Hartmut Schirok

Professor Peter Welzel zum 60. Geburtstag gewidmet

Cephalotaxin **1** ist die Stammverbindung der antileukämisch wirksamen Harringtonine, einer Gruppe strukturell einzigartiger pentacyclischer Alkaloide, die aus südostasiatischen Eiben der Gattung *Cephalotaxus* isoliert wurden.<sup>[1]</sup> In den Harringtoninen ist die freie Hydroxygruppe in **1**, das selbst nicht biologisch aktiv ist, mit einem substituierten Hydroxybernsteinsäuremonomethylester verestert. Zwar sind mehrere Totalsynthesen von racemischem Cephalotaxin beschrieben,<sup>[2]</sup> und auch der enantiomerenreine Naturstoff wurde synthetisiert,<sup>[3]</sup> doch sind neu aufgezeigte Synthesewege besonders dann von Interesse, wenn sie frühere Verfahren an Effizienz übertreffen und eine Modifizierung der Struktur der natürlich vorkommenden Verbindung ermöglichen.

Diesem Anspruch gerecht wird der hier beschriebene Ansatz zum Aufbau der racemischen Zwischenverbindung **2**, die sich leicht nach Kuehne et al.<sup>[2]</sup> in vier Stufen zu Cephalotaxin **1** in



75% Gesamtausbeute umsetzen läßt. Die retrosynthetische Analyse von **2** führt unter Spaltung des Siebenrings zum Spirocyclus **3a**, der aus dem Allylacetat **4a** zugänglich sein sollte. Dieses könnte in einfacher Weise aus **5e** und **6** über eine Alkylierung erhalten werden. So ist die intramolekulare Pd-katalysierte Substitution eines Allylacetats mit einem Amin bereits von Godleski et al.<sup>[4]</sup> beschrieben worden, und den stereoselektiven Aufbau von Benzazepinen durch intramolekulare Heck-Reaktion von entsprechenden Iodarenen haben wir bereits mit anderen Verbindungen durchgeführt.<sup>[5]</sup> Die Verknüpfung der beiden Pd-katalysierten Reaktionsschritte sollte daher zu einer hocheffizienten Synthese des Cephalotaxins führen. Allerdings war hierbei zunächst zu klären, ob der Unterschied zwischen den Reaktivitäten des Allylacetats und des Iodarens für eine selektive Reaktionsführung ausreichen würde.

Zur Synthese von **5e**<sup>[6]</sup> wurde das aus Piperonal leicht zugängliche Amin **5a**<sup>[7]</sup> mit Di-*tert*-butyldicarbonat unter Bildung von **5b** geschützt und mit Iod und Silbertrifluoracetat<sup>[8]</sup> zu **5c** halogeniert. Die anschließende Abspaltung der *tert*-Butoxycarbonyl(*t*Boc)-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure lieferte das bekannte Amin **5e** in 91% Gesamtausbeute. Die Iodierung von **5b** bereitete anfangs erhebliche Probleme: Durch andere Verfahren, wie die Umsetzung mit Iod und Iodsäure nach Königsstein,<sup>[9]</sup> wurde **5c** nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Elektronendichte von Methylendioxyarenen wie **5b** geringer ist als die von 1,2-Dimethoxybenzol, da wegen der sterischen Anordnung der Methylendioxygruppe eine Überlappung der mit nichtbindenden Elektronenpaaren besetzten Orbitale der Sauerstoffatome mit den  $\pi$ -Orbitalen des Arens eingeschränkt ist.<sup>[10]</sup>

Die Alkylierung von **5e** mit dem aus 3-Ethoxycyclopentenon in vier Stufen leicht zugänglichen Iodid **6** (Tabelle 1) lieferte das sekundäre Amin **4a**, das als Substrat für die zweifache Cyclisierung dienen sollte, in einer nicht optimierten Ausbeute von 80%. Die Alkylierung von deprotoniertem **5b** mit **6** führte dagegen nur zu schlechten Ergebnissen. Bei der Pd<sup>0</sup>-katalysierten Umsetzung von **4a** verläuft die Reaktion zwischen der Allylacetat- und der Iodareneinheit nicht selektiv. Daher wurde analog aus **5b** das Bromaren **4b** hergestellt, wobei **5b** mit Brom ohne Zusatz von Silbertrifluoracetat zu **5d** umgesetzt werden konnte. Durch Umsetzung des Hydrochlorids von **5a** mit Brom in Eisessig konnte das Bromid **5f** auch direkt in 97% Ausbeute erhalten werden.<sup>[11]</sup> Die intramolekulare Pd-katalysierte allylische Aminierung von **4b** lieferte den Spirocyclus **3b** in 85% Ausbeute<sup>[12]</sup> (Tabelle 1). Versuche, das wenig reaktive Bromaren **3b** unter den üblichen Heck-Bedingungen zu **2** zu cyclisieren, scheiterten.

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopische Daten von **2**, **3b**, **4b** und **6**.

**2**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.66–1.87 (m, 2H), 1.91–2.07 (m, 3H), 2.34 (dd,  $J$  = 14.2, 6.1 Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J$  = 9.3, 9.3, 6.8 Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J$  = 11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J$  = 17.8, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 2.96 (ddd,  $J$  = 12.7, 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.11 (ddd,  $J$  = 9.3, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 3.20 (ddd,  $J$  = 14.2, 12.7, 7.3 Hz, 1H), 3.88 (br. s, 1H), 5.52 (ddd,  $J$  = 5.9, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 5.79 (ddd,  $J$  = 5.9, 5.1, 2.4 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 5.89 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)

**3b**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.61 (tt,  $J$  = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 1.74–1.98 (m, 5H), 2.30 (tdd,  $J$  = 7.1, 2.2, 2.1 Hz, 2H), 2.38–2.56 (m, 2H), 2.69–2.85 (m, 3H), 2.88–3.02 (m, 1H), 5.56 (dt,  $J$  = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 5.80 (dt,  $J$  = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.96 (s, 1H)

**4b**: <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.7 (br. s, 1H), 1.71 (tt,  $J$  = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 1.83 (dddd,  $J$  = 14.2, 8.7, 3.9, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.12–2.25 (m, 3H), 2.32 (dddd,  $J$  = 13.9, 8.8, 7.6, 5.1 Hz, 1H), 2.41–2.49 (m, 1H), 2.68 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.82–2.89 (m, 4H), 5.47 (m, 1H), 6.62–6.66 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.99 (s, 1H)

**6**: <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.35 (tt,  $J$  = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.47–1.71 (m, 4H), 2.49 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.53–5.64 (m, 1H)

[\*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dipl.-Chem. H. Schirok  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen  
Telefax: Int. + 551/39-9476

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 416) und vom Fonds der Chemischen Industrie gefördert. Der Degussa AG danken wir für eine großzügige Spende an Edelmetallen.

Mit dem Palladacyclus *trans*-Di( $\mu$ -acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]dipalladium(II),<sup>[13]</sup> den wir bereits kürzlich für die effiziente Totalsynthese von Östronen<sup>[14]</sup> mit Erfolg eingesetzt haben, gelang der Aufbau des Pentacyclus **2** in 80 % Ausbeute.<sup>[15]</sup> Dabei greift die durch oxidative Addition intermediär gebildete Palladium-Aryl-Verbindung die Doppelbindung aus sterischen Gründen hochselektiv *syn*-ständig zum Stickstoffsubstituenten an, und die nachfolgende reduktive *syn*-Eliminierung der PdH-Spezies führt ausschließlich zu **2**. So wurde erwartungsgemäß weder ein zweites Diastereomer noch ein Doppelbindungsisomer erhalten. Die in der Heck-Reaktion mit dem an sich unreaktiven Bromaren **3b** erzielte hohe Ausbeute ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, daß sich hier nun die geringe Donorfähigkeit der Methylendioxygruppe positiv auswirkt. Die spektroskopischen Daten von **2** (Tabelle 1) stimmen mit bekannten Werten<sup>[3]</sup> überein.

Die hier vorgestellte Synthese von **2** über zwei nacheinander ablaufende Pd-katalysierte Reaktionen bietet nicht nur einen kurzen und hocheffizienten Zugang zu Cephalotaxin **1** und den sich davon ableitenden Harringtoninen, sondern dürfte auch eine breite Variation des Ringgerüsts zulassen. Ausgehend von den beiden Enantiomeren von **6** sollten darüber hinaus enantiomerenreines **1** und *ent*-**1** zugänglich sein.

Eingegangen am 19. Dezember 1996 [Z 9908]

**Stichworte:** Alkaloide · Allylierungen · Benzazepine · Heck-Reaktionen · Palladium

## Flüssigkristalline Kronenether: Bildung columnarer Mesophasen durch molekulare Erkennung\*\*

Jörg Andreas Schröter, Carsten Tschierske,\*  
Michael Wittenberg und Joachim Heinz Wendorff

Professor Waldemar Adam zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Fähigkeit von Kronenethern, selektiv bestimmte Alkalimetallionen zu komplexieren, ist eine der Wurzeln der supramolekularen Chemie.<sup>[1]</sup> Durch Kombination der Komplexierungseigenschaften der Kronenether mit der supermolekularen Organisation flüssigkristalliner Moleküle sollten neue geordnete Systeme realisierbar sein. Die Fixierung von Kronenethereinheiten an den terminalen Enden der starren Zentraleinheiten calamitischer (stäbchenförmiger) Verbindungen lieferte überwiegend nematische und smektische Mesophasenstrukturen,<sup>[2]</sup> und der Zusatz von Alkalimetallsalzen führte meist zur Destabilisierung der flüssigkristallinen Phasen.<sup>[2,3]</sup> Eine Stabilisierung smektischer Schichtstrukturen durch Alkalimetallsalze konnte bisher nur bei polymeren Flüssigkristallen mit Kronenetherstruktur beobachtet werden.<sup>[4,5]</sup> Columnare Mesophasen können jedoch durch Wechselwirkung von Schwermetallkationen mit N-alkylierten Azakronen<sup>[6–8]</sup> oder durch Zugabe von Alkalimetalltriflats zu Kronenetherderivaten mit keilförmiger Molekülgestalt (tapered-shaped Molekülen) induziert werden.<sup>[9,10]</sup>

Kürzlich berichteten wir über eine neue Klasse von amphiphilen Flüssigkristallen, in denen polare hydrophile Gruppen wie Diol- oder Kohlenhydrateinheiten lateral mit einer calamitischen *p*-Terphenyleinheit verknüpft sind.<sup>[11]</sup> Die smektischen Mesophasen der *p*-Terphenyle sind deutlich stabiler als die nichtamphiphiler Mesogene ähnlicher Struktur. Bei Verbindungen mit lateralen Polyetherketten konnten thermotrope columnare Mesophasen beobachtet werden.<sup>[12]</sup> Es ist also offensichtlich möglich, durch geringfügige Veränderung der chemischen Struktur den Mesophasentyp dieser Substanzen signifikant zu beeinflussen. Hier berichten wir über erste Versuche, das Aggregationsverhalten dieser facien Amphiphile zu verändern, indem die Fähigkeit von Kronenethern zur selektiven Erkennung von Kationen genutzt wird.

Wir synthetisierten Verbindung **1** (Abb. 1), die aus einer starren, calamitischen 4,4'-Didecyloxy-*p*-terphenyleinheit und einer Kronenethereinheit ([18]Krone-6) in lateraler Position dazu besteht.<sup>[13]</sup> Die thermotrop flüssigkristallinen Eigenschaften dieser Verbindung wurden polarisationsmikroskopisch und differentialkalorimetrisch untersucht. Beim Abkühlen wurden zwei monotrope flüssigkristalline Phasen beobachtet, eine nematische Phase (Schlierentextur) und bei tieferer Temperatur eine smektische A-Phase (Fächertextur mit homöotrop orientierten Bereichen). Die niedrigen Umwandlungstemperaturen dieser flüssigkristallinen Phasen sind eine Folge der starken Störung der Stäbchenstruktur durch die raumerfüllenden Kronenethereinheiten.

\* Prof. Dr. C. Tschierske, J. A. Schröter  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Kurt-Mothes-Straße 2, D-06120 Halle  
Telefax: Int. + 345/55-27030  
E-mail: coqfx@mlucom.urz.uni-halle.de

M. Wittenberg, Prof. Dr. J. H. Wendorff  
Institut für Physikalische Chemie und Zentrum für Materialwissenschaften der Universität  
Hans-Meerwein-Straße, D-35032 Marburg

\*\* Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

- [1] a) L. Huang, Z. Xue in *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, Vol. 23 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, New York, 1984, S. 157; b) T. Hudlicky, L. D. Kwart, J. W. Reed in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Vol. 5 (Hrsg.: S. W. Pelletier), Wiley, New York, 1987, S. 639.
- [2] a) J. Auerbach, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7172; b) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, L. D. Jones, *ibid.* **1972**, *94*, 8629; c) M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4519; d) S. M. Weinreb, M. F. Semmelhack, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 158; e) S. M. Weinreb, J. Auerbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2503; f) M. F. Semmelhack, B. P. Chong, R. D. Stauffer, T. D. Rogerson, A. Chong, L. D. Jones, *ibid.* **1975**, *97*, 2507; g) S. Yasuda, T. Yamada, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2023; h) T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2341; i) M. E. Kuehne, W. G. Bornmann, W. H. Parsons, T. D. Spitzer, J. F. Blount, J. Zubietta, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3439; j) H. Ishibashi, M. Okano, H. Tamaki, K. Maruyama, T. Yakura, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1436; k) T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9601; l) M. Ikeda, M. Okano, K. Kosaka, M. Kido, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 276; m) X. Lin, R. W. Kavash, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9791; n) *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7335.
- [3] N. Isono, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115.
- [4] a) S. A. Godleski, J. D. Meinhardt, D. J. Miller, S. Van Wallendael, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2247; b) S. A. Godleski, D. J. Heacock, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4822; c) S. A. Stanton, S. W. Felman, C. S. Parkhurst, S. A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1964; d) S. A. Godleski, D. J. Heacock, J. D. Meinhardt, S. Van Wallendael, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2101.
- [5] a) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089; b) *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2235.
- [6] M. Kihara, Y. Miyake, M. Iitomi, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1260.
- [7] a) F. Dallacker, D. Bernabei, *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 785; b) F. Dallacker, D. Bernabei, R. Katzke, P.-H. Benders, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2517.
- [8] D. E. Janssen, C. V. Wilson, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* **1963**, 547.
- [9] H. O. Wirth, O. Königstein, W. Kern, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1960**, *634*, 84.
- [10] C.-K. Sha, J.-J. Young, C.-P. Yeh, S.-C. Chang, S.-L. Wang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2694.
- [11] J. Fidalgo, L. Castedo, D. Dominguez, *Heterocycles* **1994**, *39*, 581.
- [12] 8 Mol-% [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], 1.7 Äquiv. NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 50 °C, 10 h.
- [13] W. A. Herrmann, C. Broßner, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priemer, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.
- [14] L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2385; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259.
- [15] 6 Mol-% *trans*-Di( $\mu$ -acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolylphosphanyl)benzyl]dipalladium(II), 2.2 Äquiv. *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc, DMF/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (5/5/1), 4 h, 115 °C.