

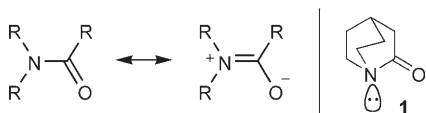
Das gebogene Amid 2-Chinuclidon: Synthese nach 60 Jahren**

Jonathan Clayden* und Wesley J. Moran

Stichwörter:

Amide · Gespannte Moleküle · Penicillin · Reaktivität · Synthesemethoden

Die bemerkenswerte Reaktionsträgheit der Amidgruppe ist entscheidend für ihre stabilisierende Funktion beim Aufbau natürlicher Systeme.^[1] Man nimmt allgemein an,^[2] dass die Stabilität der Amidgruppe auf die Delokalisierung der π -Elektronen über das N-, C- und O-Atom zurückzuführen ist (Schema 1). Als Folge davon müssen die vier Substituenten an der C-N-Bindung in derselben Ebene liegen.



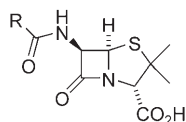
Schema 1. Elektronendelokalisierung in einem Amid.

Hier stellt sich nun die Frage, wie sehr die Elektronendelokalisierung wirklich die Eigenschaften von Amiden bestimmt. Um dies herauszufinden, könnte man z.B. Amide herstellen und untersuchen, in denen das freie Elektronenpaar des Stickstoffs nicht delokalisieren kann. Bei einem Amid, das aufgrund struktureller Zwänge keine coplanare Anordnung einnehmen kann, wäre die Elektronendelokalisierung abgeschwächt oder ganz aufgehoben.^[1,3] Man kann leicht vermuten, dass derar-

tige „gebogene Amide“ weniger stabil sind und eine erhöhte Elektrophilie zeigen, ähnlich Estern oder Ketonen.

1938 fand Lukeš, dass ein gebogenes Modellamid aufgebaut werden kann, wenn man das Stickstoffatom an einer Brückenkopfposition in einem bicyclischen Ring platziert.^[4] 2-Chinuclidon (**1**) ist vielleicht das einfachste und in der Tat auch beeindruckendste Beispiel für ein theoretisches gebogenes Amid – „theoretisch“ deshalb, weil die einfache 2-Chinuclidonstruktur unbekannt blieb und sich allen Syntheseversuchen hartnäckig widersetzte, bis zum Jahr 2006.^[5]

Die Synthese von gebogenen Amiden wurde erstmals im Zweiten Weltkrieg in Angriff genommen, als es zu einer dringenden Nachfrage nach Penicillin kam. Die Struktur von Penicillin war damals unbekannt, allerdings galt die Tatsache, dass es in Wasser rasch hydrolysierte, vielen als Beweis, dass es kein Amid sein konnte. R. B. Woodward indes kam zu einem anderen Schluss: Seine vorgeschlagene (und natürlich korrekte) Struktur enthält einen β -Lactamring (Schema 2), dessen Ringspan-

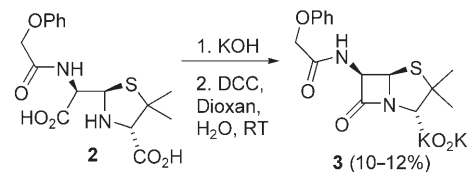


Schema 2. Allgemeine Struktur der Penicilline.

nung das Amid in eine nichtplanare Konformation zwingt. Woodward erkannte, dass die Abbaureaktionen und die beobachtete Hydrolyse mit der Struktur eines gebogenen Amids völlig in Einklang waren.^[6] Verschiedentlich

gab es gegen diese Vorstellung noch Widerspruch, und erst nachdem Dorothy Hodgkin die röntgenographisch ermittelte Kristallstruktur des Penicillins veröffentlicht hatte, wurde dessen β -Lactamstruktur allgemein anerkannt.^[6]

Die erste Totalsynthese eines Penicillins (Penicillin V) gelang Sheehan und Henery-Logan 1957 am Massachusetts Institute of Technology (MIT).^[7] Im abschließenden Syntheseschritt wurde das gebogene Amid (β -Lactam) **3** in einem durch Dicyclohexylcarbodiimid vermittelten Ringschluss von **2** gebildet (Schema 3). Die Ausbeute betrug allerdings nur 10–12%.



Schema 3. Synthese des Kaliumsalzes von Penicillin V. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid.

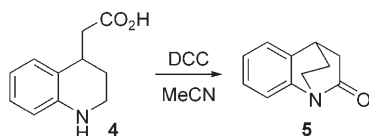
Amide sind sehr widerstandsfähig gegen „chemische“ Hydrolyse,^[8] lassen sich aber durch Peptidasen recht bereitwillig spalten. Es gab daher Überlegungen, dass die erhöhte Reaktivität, die mit einer erzwungenen gebogenen Konformation und dem Verlust an Delokalisierung einhergeht, zu noch wirksameren Peptidasereaktionen führen könnte. Um diese Möglichkeit untersuchen zu können, begann man folgerichtig, sich mit der Synthese von 2-Chinuclidon und seinen Strukturanaloga zu befassen.^[9]

Klassische Ansätze zur Amidbildung, wie sie von Sheehan und Henery-Logan verwendet wurden, eigneten sich

[*] Prof. J. Clayden, Dr. W. J. Moran
School of Chemistry
University of Manchester
Oxford Road
Manchester M13 9PL (Großbritannien)
Fax: (+44) 161-275-4939
E-Mail: clayden@manchester.ac.uk

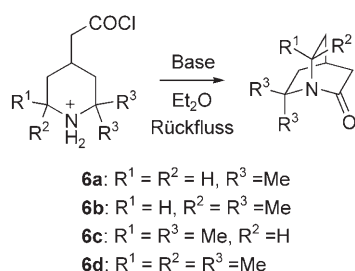
[**] Wir danken dem EPSRC für die Unterstützung unserer Forschungen.

auch zur Synthese mehrerer gebogener Amide. Zum Beispiel synthetisierten Somayaji und Brown das gebogene Amid **5** durch intramolekulare Kuppelung der kommerziell erhältlichen Säure **4** in Gegenwart von DCC (Schema 4).^[10] Unter sauren wie auch unter basischen Bedingungen hydrolysierte **5** viel schneller als planare Amide.



Schema 4. Synthese gebogener Amide.

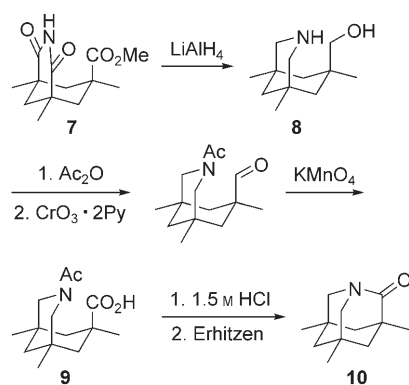
Entsprechende Ansätze schlugen bei der Synthese der Stammverbindung 2-Chinuclidon (**1**) jedoch fehl. (Seit Lukeš^[4] das 2-Chinuclidon als eine mögliche Struktur vorgeschlagen hatte, war diese Verbindung unbekannt geblieben^[4] und wurde nun zu einem Synthesziel Woodwards.) Substituierte Derivate des 2-Chinuclidons, **6**, sind aber synthetisiert worden (Schema 5).^[11] Die



Schema 5. Synthese von substituierten 2-Chinuclidonen **6**.

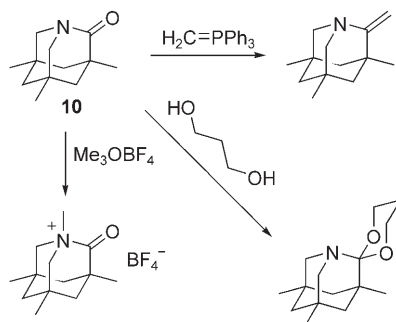
Verbindung **6d** war überraschend stabil gegen baseninduzierte Methanolyse, allerdings verhinderten die Methylsubstituenten, dass die Reaktivität der amidischen Carbonylgruppe ungestört untersucht werden konnte.^[10]

1998 gelang Kirby et al. die Synthese des 1-Aza-2-adamantanons **10** ausgehend von dem Esterimid **7** (Schema 6).^[12] Die Reduktion von **7** mit LiAlH₄ ergab den Aminoalkohol **8**, der durch Acylierung und Oxidation in die Aminosäure **9** überführt wurde. Erhitzen in wässriger Säure lieferte das gebogene Amid **10**. Dieses erwies sich als ungewöhnlich reaktiv und ging eine



Schema 6. Synthese des 1-Aza-2-adamantanons **10**. Ac = Acetyl, Py = Pyridin.

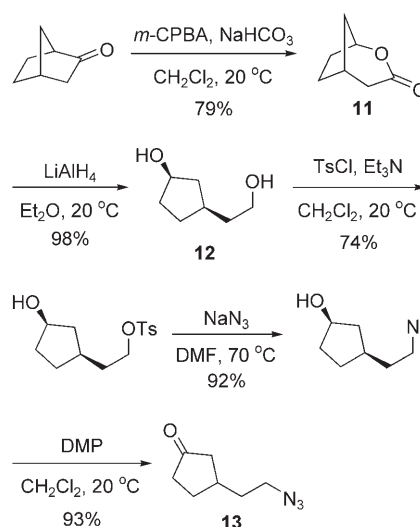
Reihe von Reaktionen ein, die Amide normalerweise nicht eingehen, darunter Wittig-Olefinierung und Ketalbildung an der Carbonylgruppe sowie Methylierung am Stickstoffatom (Schema 7).



Schema 7. Ungewöhnliche Reaktionen von 1-Aza-2-adamantanon **10**.

Es war offensichtlich, dass die Synthese von 2-Chinuclidon einen ganz neuen Ansatz erforderte. Den entscheidenden Einfall hatten Tani und Stoltz, deren Strategie es war, der offenkundig hohen Hydrolyseanfälligkeit des 2-Chinuclidons auszuweichen, indem wässrige Bedingungen vermieden und das protonierte Salz, 2-Chinuclidonium-tetrafluorborat (**1**·HBF₄) isoliert werden sollte. Der Ansatz verlief mit Erfolg, und somit gelang die Synthese des 2-Chinuclidons, nach mehr als 60 Jahren Interesse an dieser Verbindung.^[5]

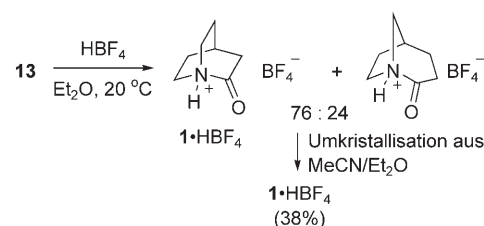
Das bicyclische Gerüst wurde durch eine Schmidt-Aubé-Reaktion aufgebaut, die zunächst die Herstellung des Azids **13** erforderte (Schema 8). Das bicyclische Lacton **11** wurde durch Baeyer-Villiger-Oxidation von Norbornanon hergestellt und in sehr guter



Schema 8. Herstellung des Azids **13**. *m*-CPBA = *meta*-Chlorperoxybenzoesäure, Ts = Toluol-4-sulfonyl, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

Ausbeute zum Diol **12** reduziert. Chemoselektive Tosylierung der primären Hydroxygruppe, anschließende Substitution mit Natriumazid und Oxidation der verbliebenen sekundären Hydroxygruppe ergaben das Schlüsselintermediat **13**.

Mehrere Reaktionsbedingungen wurden getestet, wobei sich schließlich zeigte, dass die Behandlung von **13** mit Tetrafluoroborsäure ein Gemisch zweier Produkte der Nitreninsertion in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe liefert. Die Produktverteilung betrug 76:24 zugunsten des gewünschten Isomers. Nach Umkristallisation des Isomergemischs konnte reines **1**·HBF₄ (Schema 9) isoliert werden. Spektroskopische



Schema 9. Bildung von **1**·HBF₄.

Analysen und eine Einkristallröntgenstrukturanalyse bestätigten die Identität des Salzes.

Wie zu erwarten war, ist die Reaktivität von **1**·HBF₄ bemerkenswert. In reinem D₂O wird das Salz augenblick-

lich hydrolysiert, und bereits 5 Äquivalente D_2O in CD_3CN führen ebenfalls zur Hydrolyse bei einer Halbwertszeit von 135 Minuten. **1**- HBF_4 ist in Acetonitril und Diethylether stabil, wird durch nucleophile Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Pyridin und Methanol aber rasch zersetzt. Versuche, **1**- HBF_4 durch Einwirkung von Base in 2-Chinuclidon zu überführen, verliefen erfolglos und resultierten zumeist in der Bildung von polymerem Material.

Die Synthese von 2-Chinuclidon, dem Prototyp gebogener Amide, ist das erfolgreiche Resultat eines über Jahrzehnte anhaltenden Interesses an dieser Verbindung. Die Tatsache, dass die Synthese einer derart einfachen Struktur so lange auf sich warten ließ, macht deutlich, mit welchen Schwierigkeiten die Chemie hochgespannter Moleküle verbunden ist. Gewöhnlich betrachtet man die Naturstoffsynthese als die Königsdisziplin der präparativen Chemie – vielleicht aber sind es doch die „künstlichen“ Moleküle, die vorerst nur in unserer Vorstellungskraft existieren, in

denen die größere Herausforderung liegt.

Online veröffentlicht am 29. September 2006

- [1] A. Greenberg, C. M. Breneman, J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley, New York, **2000**.
- [2] Siehe aber: a) A. J. Bennet, Q. P. Wang, H. Slebocka-Tilk, V. Somayaji, R. S. Brown, B. Santarsiero, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6383; b) H. Slebocka-Tilk, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 805.
- [3] A. Greenberg, *Mol. Struct. Energ.* **1989**, *7*, 139.
- [4] R. Lukeš, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1938**, *10*, 148.
- [5] K. Tani, B. M. Stoltz, *Nature* **2006**, *441*, 731.
- [6] *The Chemistry of Penicillin* (Hrsg.: H. T. Clark, J. R. Johnson, R. Robinson), Princeton University Press, Princeton, **1949**, S. 440.
- [7] a) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262; b) J. C. Sheehan, K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3089.
- [8] a) J. K. Young, S. Pazhanisamy, R. L. Schowen, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4148; b) R. M. Pollack, M. L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7190; c) M. L. Bender, R. J. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4183; d) M. L. Bender, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 53, zit. Lit.
- [9] a) W. L. Mock, *Bioorg. Chem.* **1976**, *5*, 403; b) G. M. Blackburn, C. J. Skaife, I. T. Kay, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 3650; c) X. Lopez, J. I. Mujika, G. M. Blackburn, M. Karplus, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2304; d) J. I. Mujika, J. M. Mercero, X. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4445; siehe auch Lit. [5].
- [10] V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2676.
- [11] a) H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 988; b) H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 2897; c) H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen, H. Matschiner *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2257; d) A. Greenberg, G. Wu, J.-C. Tsai, Y.-Y. Chui, *Struct. Chem.* **1993**, *4*, 127.
- [12] A. J. Kirby, I. V. Komarov, P. D. Wothers, N. Feeder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 830; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 785; siehe auch K. M. Morgan, M. L. Rawlings, M. N. Montgomery, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 310.