

Entwicklung und Untersuchung der zwitterionischen Aza-
Claisen-Umlagerung zur Synthese von optisch aktiven
Neunringlactamen. Asymmetrische Totalsynthese des
Indolizidin-Alkaloids (-)-8a-*epi*-Dendroprimin
aus einem Neunringlactam

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michel Diederich
Berlin
Juni 2000

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. U. Nubbemeyer
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. M. Senge

Datum der Disputation 21.07.2000

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde auf Vorschlag und unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Udo Nubbemeyer

am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin in der Zeit von April 1993 bis 1998 angefertigt.

Meinem Doktorvater gilt mein größter Dank für seine stets unermüdliche, lehrreiche und außerordentlich kreative Unterstützung, für die vorbildliche Ausstattung des Arbeitsplatzes und die finanzielle Unterstützung. Die sehr gute und freundschaftliche Atmosphäre in seiner Arbeitsgruppe hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Meine Eltern haben mich während der gesamten Hochschulzeit unterstützt und mir dadurch Vieles sehr leicht gemacht. Ich danke Ihnen von ganzem Herzen dafür.

Frau Rita Friese danke ich für ihre hartnäckigen und erfolgreichen Kampf gegen ungezählte, oftmals schwerzureinigende Reaktionsöle mit der von ihr optimierten HPLC-Anlage.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung, Herrn Dr. Schäfer und Frau Peuker danke ich für die schnelle und gewissenhafte Anfertigung ungezählter Spektren und für ihre fachlichen Diskussionen mit mir. Der MS- und der IR-Abteilung gebührt ebenfalls mein Dank für ihre zuverlässige Arbeit, insbesondere Herrn Hube, Frau Ostwald und Frau Franke für ihre Geduld.

Herrn Winnie Münch danke ich besonders für die geduldigen Lehrstunden zur HPLC und NMR-Messung am Spektrometer, außerdem für die Anfertigung von zahlreichen NOE-Spektren.

Einen besonderen Dank möchte ich an meine Laborkollegen Uwe Bösche, Stephan Laabs, Andreas Scherrmann aussprechen, welche durch ihre freundschaftliche Hilfsbereitschaft und ihr Verantwortungsbewußtsein eine ausgezeichnete Zusammenarbeit, auch außerhalb des Labors ermöglichten.

Auch bei den Studenten Helmar Waiczies, Oliver Kreft, Torsten Sievers, Matthias Beinhoff, Martin Siegert und Peter Stökel, die im Rahmen des Organischen Fortgeschrittenen Praktikums engagiert an meinen Synthesen mitgearbeitet haben, möchte ich mich bedanken.

Meinen beiden Kollegen Dominique Niethammer und Markus Speck danke ich freundschaftlich für ihren hilfreichen Rat und für ihre wertvollen fachlichen Diskussionen mit mir.

Für

Friederike und August

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits teilweise publiziert:

Publikationen:

M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1026

M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 894

S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, 25

M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Synthesis* **1999**, 286

ALLGEMEINER TEIL.....	1
1. Einleitung	1
2. Die Claisen-Umlagerung	3
2.1 Übergangszustandskonformation der Claisen-Umlagerung	5
2.2 Chiralitätstransfer	7
2.3 Simple Diastereoselektivität	7
2.4 Chiralitätstransfer und simple Diastereoselektion gleichzeitig	9
2.5 Varianten der Claisen-Umlagerung	10
2.5.1 Thermisch aktivierte Umlagerungen	11
2.5.2 Ireland-Claisen-Umlagerung (Anionisches Intermediat)	11
2.5.3 Die zwitterionischen Claisen-Umlagerungen	13
2.5.3.1 Sauerstoff- und Thio-Keten-Claisen-Umlagerung	13
2.5.3.2 Stickstoff-Keten-Claisen-Umlagerung	16
2.5.3.3 Erste Synthese chiraler Neunringlactame.....	17
3. Schlußfolgerung	19
4. Indolizidin-Alkaloide	21
4.1 Indolizidin-Alkaloide im Tierreich	21
4.2 Indolizidin-Alkaloide aus Pflanzen.....	23
4.2.1 Entdeckung und Charakterisierung des (-)-Dendroprimins (72).....	24
4.3 Literaturbekannte Strategien zum Aufbau des Indolizidin-Gerüsts.....	26
SPEZIELLER TEIL.....	29
5. Aufgabenstellung.....	29
5.1 Asymmetrische Synthese von Dendroprimin	29
5.2 Untersuchung der Aza-Keten-Claisen-Reaktion	29
5.3 Untersuchung der transannularen Cyclisierung	31
5.4 Retrosynthese.....	32
5.5 Syntheseplan.....	33
6. Synthese der 2-Pyrrolidin-Derivate	36
6.1 N-Benzylprolinal (5).....	36
6.1.1 Nebenreaktionen bei der reduktiven Aminierung mit NaBH ₄	38
6.1.2 Darstellung des Mosher-Derivates 29	39
6.2 N-Methylprolinal (7).....	41
6.3 Synthese der epimeren Ester (12) und (13) aus 4-Hydroxyprolin (10).....	42
7. Synthese der chiralen Allylamine.....	45
7.1 Die <i>trans</i> - α,β -ungesättigten Ester (19) und (20).....	45
7.1.1 Allylamin 26.....	46
7.2. Die <i>trans</i> - α,β -ungesättigten Hydroxyprolinester (21) und (22).....	48
7.3 Der <i>cis</i> - α,β -ungesättigte Ester (23).....	49
7.4 Synthese des <i>cis</i> -Methylolefins (24).....	51
8. Synthese eines achiralen Allylamins als Modellsystem	51
8.1 Allylamin (31).....	51

9. Die synthetisierten Allylamine im Überblick	52
10. Präparative Aspekte der Aza-Claisen-Umlagerung	53
10.1 Deprotonierungsversuche mit dem achiralen Modellamin (31)	53
10.2 Nebenreaktionen bei der Umlagerung der chiralen Allylamine	57
10.2.1 Nucleophile Substitution vs. Claisen-Umlagerung	57
10.3 Die Lewis-Säure aktivierte Aza-Claisen-Umlagerung	60
10.3.1 Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit durch AlMe ₃ -Aktivierung	61
10.4 Reaktivität und Polarisierung der N-Allyl-Doppelbindung	62
10.5 Die verbesserten Umlagerungsbedingungen	63
11. Stereochemische Eigenschaften der Aza-Claisen-Umlagerung	64
11.1 Der (1,3)-Chiralitätstransfer	64
11.1.1 Umlagerung chiraler Allylamine mit <i>trans</i> -Doppelbindung	64
11.1.2 Umlagerung des chiralen Allylamins (23) mit <i>cis</i> -Doppelbindung	66
11.1.3 Analyse des Mosher-Derivats (45) des Neunringlactams (43a)	67
11.2 Planare Chiralität der <i>trans</i> -Neunringlactame	69
11.3 Epimerisierung bei der Claisen-Umlagerung zum Neunring-Lactam	70
11.4 Isomere des 4,8- <i>anti</i> -Neunringlactams (50)	72
11.5 Simple Diastereoselektivität bei der Aza-Claisen-Umlagerung	74
11.5.1 Synthese der chiralen Neunringlactame	76
11.5.2 Geometrie der 3,4-substituierten Neunring-Lactame 44	79
12. Der transannulare Ringschluß	80
13. Synthese des Dendroprimins	85
13.1 Darstellung der Methylgruppen an C-5 und C-7	85
13.2 Synthese des Carbinols 60	86
13.3 Röntgenstrukturanalyse des Carbinols 60	86
13.4 Radikalische Desoxygenierung: 7-CH ₂ OH → 7-CH ₃	88
13.5 Reduktive Alkylierung des Indolizidinons 63: 5-C=O → 5-CHCH ₃	89
13.6 Versuche zur Synthese des 5,8a- <i>epi</i> -Dendroprimins 67	90
13.7 Synthese des 5,6-Dimethyl-indolizidins 71	91
14. Zusammenfassung und Ausblick	95

EXPERIMENTELLER TEIL	101
15. Allgemeine Bemerkungen	101
15.1 Präparative Methodik.....	101
15.2 Analytik - Physikalische Meßgeräte und Meßmethoden	103
15.3 Allgemeine Vorschriften	106
15.3.1 Die "Säure/Base-Trennung" zur Vorreinigung der Amine.....	106
15.3.2 Darstellung der Säurechloride.....	107
15.3.3 Darstellung des Phtaloylglycinchlorid.....	107
15.3.4 Die Zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung	108
16. Synthese der chiralen Amine für die Claisen-Umlagerung	109
16.1 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-prolinmethylester (4).....	109
16.2 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methyl-prolinmethylester (6)	111
16.3 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy-prolinmethylester (12) und (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Hydroxy-prolinmethyl-ester (13).....	113
16.4.1 (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-methyl-4- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-prolinmethylester (14).....	115
16.4.2 (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-methyl-4- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-prolinmethylester (15)	115
16.5 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-(<i>trans</i> -prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (19).....	117
16.6 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methyl-2-(<i>trans</i> -prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (20).....	120
16.7 <i>Cis</i> -3-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -methyl-4- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-pyrrolidin-2-yl]-acrylsäureethylester (21).....	122
16.8 <i>Trans</i> -3-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> -methyl-4- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-pyrrolidin-2-yl]-acrylsäureethylester (22).....	124
16.9 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-(<i>cis</i> -prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (23).....	126
16.10 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-(<i>cis</i> -prop-1-en-1-yl)-pyrrolidin (24)	127
16.11 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-(3-hydroxypropen-1-yl)-pyrrolidin (25).....	128
16.12 (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-(3-benzyloxypropen-1-yl)-pyrrolidin (26).....	130
17. Synthese der Neunringlactame – Aza-Claisen-Umlagerung	131
17.1 (4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Methyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4- carbonsäureethylester (44a)	131
17.2 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1,3-Dimethyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin- 4-carbonsäureethylester (44b).....	132
17.3 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-Ethenyl-1-methyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin- 4-carbonsäureethylester (44c)	133
17.4.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>syn</i> -44d).....	134
17.4.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-Methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>anti</i> -44d).....	134
17.5 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-Methyl-2-oxo-3-phenyl-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (44e).....	136
17.6.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-benzyloxy-1-Methyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>anti</i> -44f).....	137
17.6.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-benzyloxy-1-Methyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>syn</i> -44f).....	137
17.8.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-Methyl-2-oxo-3-phthalimido-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>anti</i> -44g)	139
17.8.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-Methyl-2-oxo-3-phthalimido-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>syn</i> -44g)..	139
17.9 (4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (44j)	141
17.10.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-3-chloro-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>anti</i> -44k).....	142
17.10.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-3-chloro-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>syn</i> -44k).....	142
17.11.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-3-benzyloxy-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>anti</i> -44l) ...	144
17.11.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-3-benzyloxy-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (<i>syn</i> -44l) ...	144
17.12.1 (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-4-benzyloxymethyl-3-chloro-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin (<i>anti</i> -44m).....	146
17.12.2 (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> -Benzyl-3-benzyloxymethyl-3-chloro-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin (<i>syn</i> -44m).....	146
17.13 (4 <i>R</i>)- <i>N</i> -Benzyl-2-oxo-2,3,4,7,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -azonin-4-carbonsäureethylester (51).....	148

18. Versuche zur transannularen Ringkontraktion	149
18.1 (7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-7-Ethoxycarbonyl-4-methyl-8-phenylselenyl-(8 <i>H</i>)-indolizidinium-5-on chloride (57.2)	149
18.2 (1' <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-Ethoxycarbonyl-5-(2-methyl-2-pyrrolidin)-(3 <i>H</i>)-furan-2-on (58)	150
18.3 Ethyl (7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-8-iodo-5-oxo-octahydro-7-indolizidincarboxylat (59.1)	151
18.4 Ethyl(7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-5-oxo-8-(phenylselenyl)octahydro-7-indolizidincarboxylat (59.2)	152
18.5 Ethyl(6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-6-chloro-5-oxo-8-(phenylselenyl)octahydro-7-indolizidincarboxylat (59.3).....	154
19. Synthese des Dendroprimins	155
19.1 (7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-7-Hydroxymethyl-8-phenylselenyl-(8 <i>H</i>)-indolizidin-5-on (60)	155
19.2 (7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-7-Methoxythiokohlensäurephenylester-8-phenylselenyl-(8 <i>H</i>)-indolizidin-5-on (61).....	157
19.3 (7 <i>R</i> ,8 <i>aS</i>)-7-Methyl-(8 <i>H</i>)-indolizidin-5-on (63).....	159
19.4 (5 <i>R</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>aS</i>)-5,7-Dimethylindolizidin (65)	161
19.5 (7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-7-Chlormethyl-8-phenylselenyl-(8 <i>H</i>)-indolizidin-5-on (68).....	163
19.6 (5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 7 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 8 <i>aS</i>)-6,7-cyclopropylen-8-phenylselenyl-(8 <i>H</i>)-indolizidin-5-on (70).....	165
19.7 (5 <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 8 <i>aS</i>)-5,6-Dimethyl-(6 <i>H</i>)-indolizidin-7-en Hydrochlorid (71)	167
20. ANHANG.....	169
20.1 Abkürzungen	169
20.2 Röntgenstrukturdaten des Carbinols (60).....	170
20.3 <i>Abstract</i> : The Diastereoselective Zwitterionic Aza-Claisen Rearrangement	179
20.4 Lebenslauf von Michel Diederich.....	180