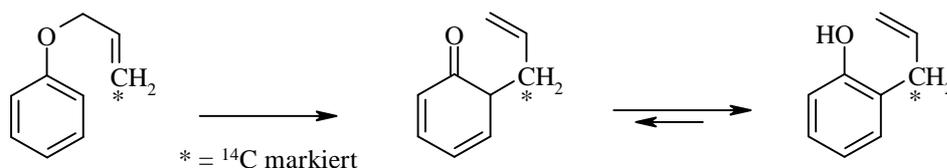


2. Die Claisen-Umlagerung

Durch das Erhitzen eines Allylphenylethers wurde von Ludwig Claisen 1912 erstmals ein *o*-Allylphenol erhalten.¹ Die heutzutage als *Claisen-Umlagerung* etablierte Reaktion läßt sich allgemein anwenden um aus *Allylvinylothern* in guten Ausbeuten γ,δ -ungesättigte Carbonylverbindungen zu erhalten. Durch Experimente mit ¹⁴C-markierten Allylphenylethern wurde die spezifische Ausrichtung der Allyleinheit bei der C-C-Knüpfung deutlich.²



Der intramolekulare Verlauf kann durch das Fehlen jeglicher Kreuz-Produkte nachgewiesen werden.³ Die Reaktion verläuft irreversibel und besitzt eine Kinetik 1. Ordnung.⁴

¹ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157

² J.P. Ryan, P. R. O'Connor, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5866

³ C.D. Hurd, L. Schmerling, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 107; J.W. Ralls, R.E. Lundin, G.F. Bailey, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3521

⁴ F.W. Schuler, G.W. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *27*, 3155; (b) P. Vitorelli, T. Winkler, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1457; H.-J. Hansen, H. Schmid, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1959

Die Claisen-Umlagerung kann durch verschiedene theoretische Modelle erklärt werden. Nach den Auswahlregeln von Woodward und Hoffmann¹ wird sie als thermisch erlaubte [3,3]-sigmatrope suprafaciale Verschiebung mit quasi aromatischem Übergangszustand² beschrieben. Kennzeichnend ist die intramolekulare, konzertierte Wanderung³ einer Einfachbindung innerhalb eines O-Allylvinyl π -Systems.

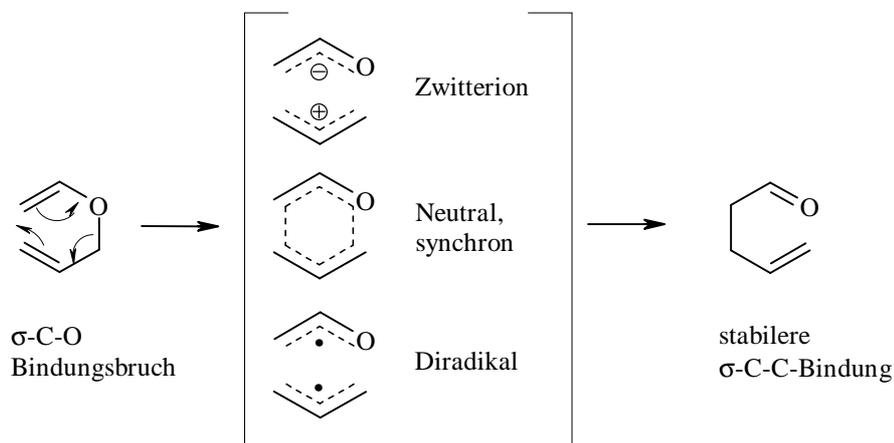


Abb. 1-1 Hypothetische Übergangszustände bei der Claisen-Umlagerung nach Ziegler⁴

Die Molekülorbitale (MO) des Edukts wandeln sich während der Reaktion kontinuierlich (synchron) in die MO des Produkts um.

Nach der Hückel-Molekül-Orbital Theorie⁵ durchläuft das Molekül bei der Claisen-Umlagerung einen sechsgliedrigen aromatischen Übergangszustand. Für diesen Hückel-Übergangszustand ist der Basissatz der 2p-AO für die Linearkombination zu MO so gewählt, daß alle AO in Phase stehen, d.h. die Anzahl der Phasenübergänge Null ist (**Abb. 1-2**).

Nach dem Hückel-System gilt für eine thermisch erlaubte [3,3]-sigmatrope Reaktion:

$$\text{Anzahl (Elektronenpaare + Phasenübergänge)} = \text{ungerade Zahl} \quad \text{Gleichung 1}$$

Für eine suprafaciale Verschiebung sind die *sesselförmige* und die *wannenförmige* Anordnung des Sechsrings sinnvoll, sodaß für die **Gleichung 1** gilt $3 + 0 = 3$.

¹ R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781

² H.-J. Hansen, H. Schmid, *Chem Brit.* **1969**, 5, 111; (b) G. Frater, A. Habich, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 335 und 1156

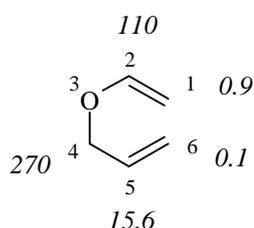
³ H.T. Lowry, K.S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3. Ed., Harper & Row, New York, **1987**, Kap. 10

⁴ F.E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; F.E. Ziegler, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 227

⁵ P. Birner, H.J. Hoffmann, C. Weiss, *MO-theoretische Methoden in der Organischen Chemie*, Akademie-Verlag, Berlin **1997**

Das an der Bindungsverschiebung beteiligte σ -Elektronenpaar kann auch delokalisiert auf zwei Allylradikale¹ dargestellt werden (**Abb. 1-1**). Die Existenz dieser Grenzstrukturen konnte durch physikalische Methoden bisher nicht nachgewiesen werden.

Wie verschiedene Untersuchungen zeigen konnten, ist die Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Solvens abhängig. Durch polarere Solventien und Säurekatalyse läßt sich die Reaktionsgeschwindigkeit in einigen deutlich steigern.² Dieses Verhalten wird auf einen zwitterionischem Übergangszustand zurückgeführt (**Abb. 1-1**). Die Reaktionsgeschwindigkeit der Claisen-Umlagerung ist weiterhin von mesomeren Substituenteneffekten abhängig. Beschleunigend wirken π -Elektronen-Donatoren an den Positionen 1, 2, 4 und 6 und π -Elektronen-Akzeptoren an den Positionen 1, 2, 4, und 5. Verlangsamend wirken π -Elektronen-Donatoren an Position 5 und π -Elektronen-Akzeptoren an 6.³



Die kursiv dargestellten Zahlen geben die prozentuale Änderung der Geschwindigkeitsrate bei vorhandensein einer Cyano-Gruppe an. (Lit.: 2)

2.1 Übergangszustandskonformation der Claisen-Umlagerung

Die Konfiguration der Umlagerungsprodukte kann in der Regel durch den sterisch günstigsten Übergangszustand erklärt werden. Die größten repulsiven Wechselwirkungen entstehen im Sechsring durch die Substituenten welche die 1,3-diaxialen Positionen besetzen. Weitere Faktoren sind 1,2-Wechselwirkungen und die von sterisch voluminösen Substituenten grundsätzlich bevorzugte äquatoriale Anordnung.⁴ Prinzipiell wird außerdem die beste Orbitalüberlappung durch die *sessel*- und *bootförmige* Konformation im Übergangszustand ermöglicht (**Abb. 1-2**)⁵. Bei *acyclischen* Systemen ist die Sessel-Geometrie des

¹ I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, **1976**, 32

² R.M. Coates, B.D. Rogers, S.J. Hobbs, D.R. Peck, D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1160; J.J. Gajewski, J. Jurayj, D.R. Kimbrough, M.E. Gande, B. Ganem; B.K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1170; E. Brandes, P.A. Grieco, J.J. Gajewski, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849; G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba P.P. Righetti, G. Tacconi, L. Toma *Tetrahedron Lett.* **1990**, *46*, 2165

³ S.D. Kahn, W.J. Hehre, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 301; J.J. Gajewski, K.R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1813; D.P. Curran, Y.-G. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* **1884**, *106*, 5002; D.P. Curran, Y.-G. Suh, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161; S.E. Denmark, M.A. Marmata, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4972; C.J. Burrows, B.K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6983

⁴ D.J. Faulkner M.R. Peterson, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3243

⁵ R.L. Vance, N.G. Rondan, K.N. Houk, F. Jensen, W.T. Borden. A. Kormonicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314,

Übergangszustands um ca. 20 kJmol^{-1} stabiler, so daß sich die entstehenden Produkte zuverlässig vorhersagen bzw. ableiten lassen.¹ *Acyclisch* bedeutet, daß das beteiligte Allyl-System nicht innerhalb eines Ringes liegt. (Das beteiligte Vinyl-System hingegen kann in einem Cyclus liegen).

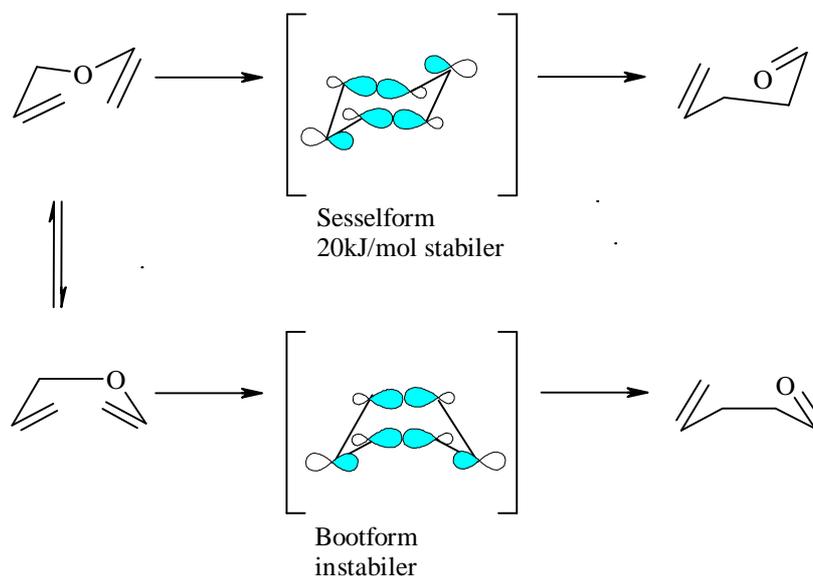


Abb. 1-2 Übergangszustandskonformationen der Claisen-Umlagerung

Bei *cyclischen* Systemen kann die Produkt-Geometrie hingegen oft durch einen bootförmigen Übergangszustand erklärt werden.²

¹ R. S. Atkinson, *Stereoselektive Synthesis* **1995**, 209; F.E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; F.E. Ziegler, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 227; R. Marbet, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2095

² (a) S.J. Danishefsky, J.E. Audia, *Tetrahedron Letters* **1988**, 29,1371, (b) J.J. Gajewski, J. L. Jiminez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 468

2.2 Chiralitätstransfer

Die Claisen-Umlagerung zeichnet sich durch ihre besonderen stereochemischen Eigenschaften aus. Besonders vorteilhaft ist, daß die Reaktion unter Transfer einer synthetisch leicht zugänglichen C-X-Bindung in eine C-C-Bindung stattfindet ($X = O, S, NR$). Ist diese C-X-Bindung chiral, dann wird bei der Umlagerung eine C-X-Chiralität in eine C-C-Chiralität überführt. Die Übertragung der Chiralität entlang eines Allylsystems wird als [1,3]-Chiralitätstransfer bezeichnet.¹ Der kontrollierte Aufbau eines neuen Stereozentrums im Produkt führt gleichzeitig zum Verlust eines vorhandenen Stereozentrums, dieser Sachverhalt wird nach Mislow² als "self immolativ" bezeichnet.

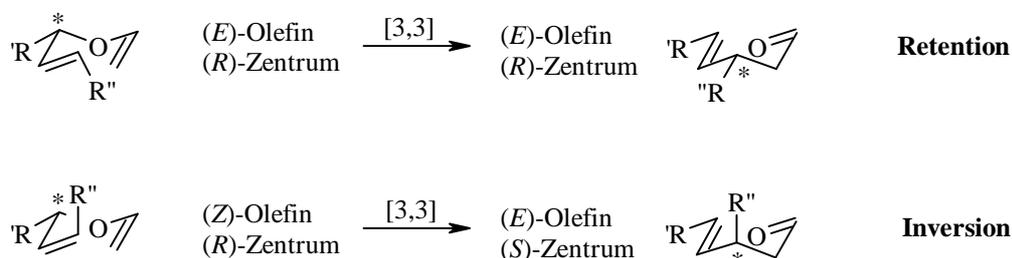


Abb. 1-3 [1,3]-Chiralitätstransfer unter *Retention* oder *Inversion* der Stereochemie

Die Claisen-Umlagerung ermöglicht die *enantioselektive* Synthese von γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen aus enantiomerenreinen Allylvinylethern (**Abb.1-3**).

2.3 Simple Diastereoselektivität

Eine weitere, für die stereoselektive Synthese von chiralen Kohlenstoffatomen, äußerst wertvolle Eigenschaft der Claisen-Umlagerung ist ihre hohe "Simple Diastereoselektivität". Durch die Umlagerung eines Allylvinylethers **A** (**Abb. 1-4**) werden gleichzeitig zwei benachbarte, stereogene Kohlenstoffatome *diastereoselektiv* erzeugt.³ Die definierte Konfiguration beider an der Umlagerung beteiligten Doppelbindungen (Vinyl und Allyl) wird infolge des hochgeordneten, sesselförmigen Übergangszustand in eine *einheitliche, relative* Produktgeometrie transferiert (**B** und **B'**).

¹ R.K. Hill, "Chirality Transfer via Sigmatropic Rearrangements", *Asymmetric Synthesis*, Ed. J.D. Morrison. Academic Press, New York, **1984**, 503

² K. Mislow, *Introduction to Stereochemistry*, Benjamin, New York **1965**

³ Analog dem Zimmerman-Traxler-Modell für den Übergangszustand bei der Aldolreaktion. Siehe J.D. Morrison Ed., *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1983**, 154

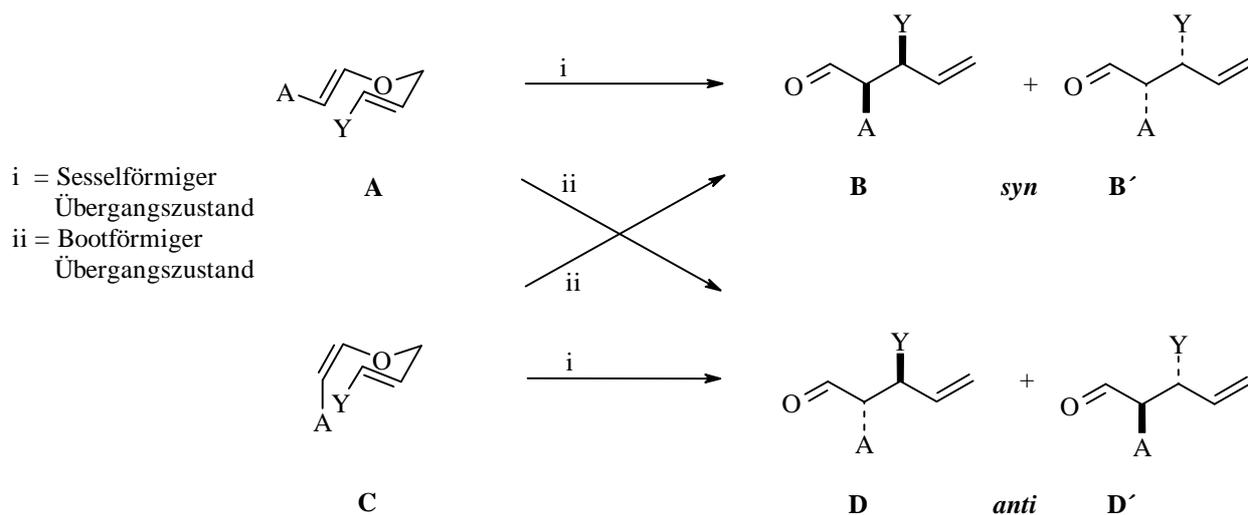


Abb. 1-4 Simple Diastereoselektivität bei der Umlagerung eines achiralen Ethers **A**

Die Umlagerung des Allylvinylethers **A** über einen bootförmigen Übergangszustand führt zu dem anderen Enantiomerenpaar (**D** und **D'**). Entscheidend für die Höhe der Diastereoselektivität (*syn/anti*-Verhältnis) ist der *konformativ einheitliche Verlauf* über einen einzigsten, „simplen“ Übergangszustand - unter der Voraussetzung, daß die Konfiguration der Allyl- und der Vinylbindung fixiert ist.

2.4 Chiralitätstransfer und simple Diastereoselektivität gleichzeitig

Aus einem Allylvinylether **E** mit einem C-O-Chiralitätszentrum kann durch die Claisen-Umlagerung in einem Schritt eine γ,δ -ungesättigte Verbindung **F** mit zwei neuen, chiralen, tertiären Kohlenstoffatomen generiert werden. Die Kombination von 1,3-Chiralitätstransfer und simpler Diastereoselektion führt bei der Claisen-Umlagerung eines Allylvinylethers **E** zur diastereoselektiven Synthese eines einzigen, optisch aktiven Produktes **F**. Voraussetzung ist, daß erstens ein vollständiger 1,3-Chiralitätstransfer stattfindet, zweitens, daß die Reaktion diastereospezifisch abläuft, und drittens, daß das Edukt, der chirale Allylvinylether **E** isomerenrein vorliegt.

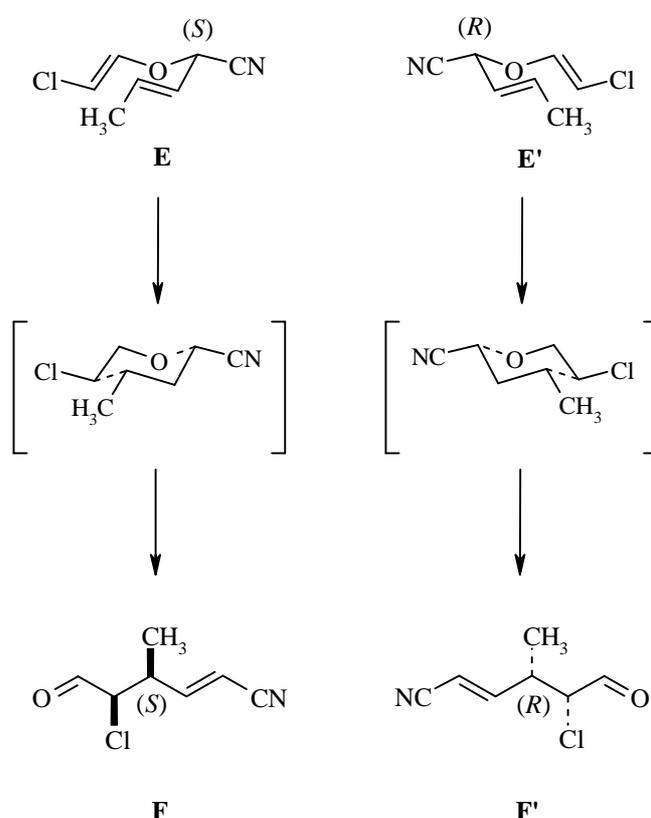


Abb. 1-5 Simple Diastereoselektivität und 1,3-Chiralitätstransfer

Der 1,3-Chiralitätstransfer führt bei der Umlagerung zur Entstehung eines tertiären Kohlenstoffzentrums mit definierter Konfiguration (4*S*, der Verbindung **F**). Die relative Konfiguration der benachbarten Stereozentren wird währenddessen durch die simple Diastereoselektion definiert erzeugt (3,4-*syn*). Durch die Umlagerung eines Allylvinylethers **E'** mit umgekehrter Konfiguration des Stereozentrums (4*R*) entsteht das Enantiomere **F'** (Abb. 1-5).

2.5 Varianten der Claisen-Umlagerung

Seit der Entdeckung der Claisen-Umlagerung durch Ludwig-Claisen¹ sind in den letzten fünf Jahrzehnten viele Varianten entwickelt und etabliert worden¹. Der zuvor erwähnte, eindeutige stereochemische Verlauf der Umlagerung konnte vielfach präparativ umgesetzt und für Naturstoffsynthesen ausgenutzt werden. Neben der Umlagerung von Allylvinylethern wurden auch verschiedene sogenannte Hetero-Claisen-Umlagerungen mit Stickstoff, Schwefel und Selen beschrieben.

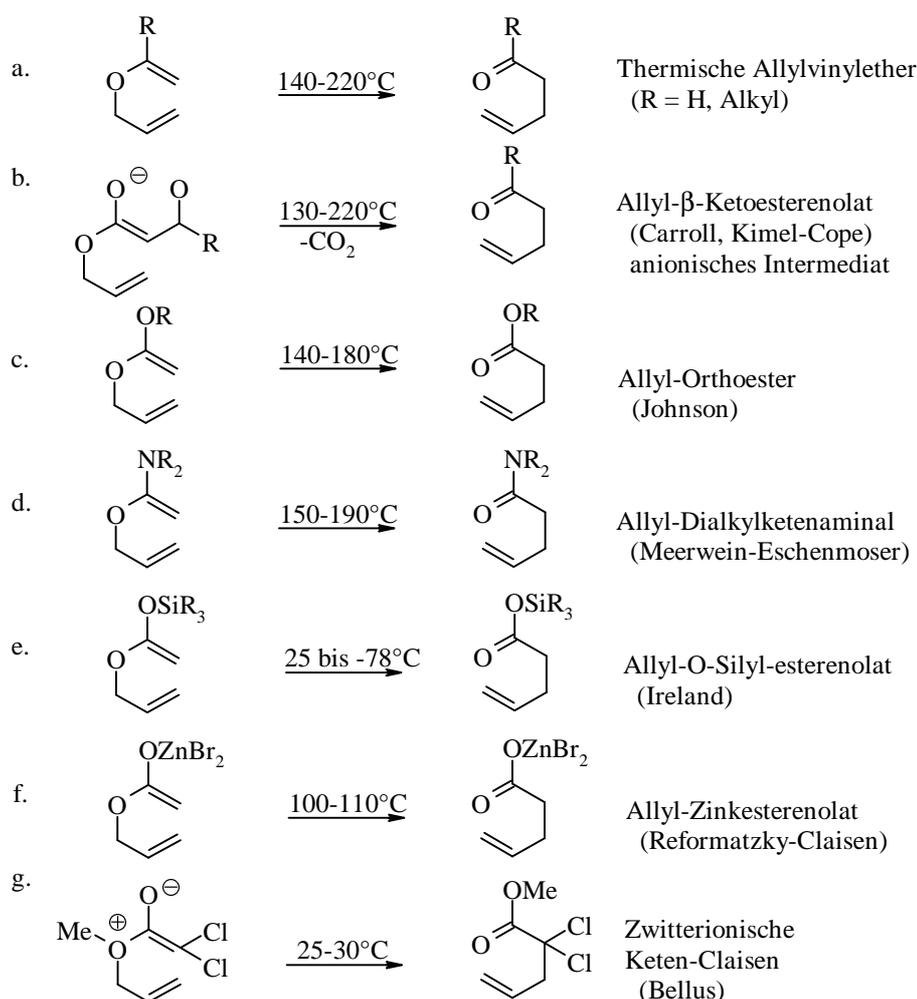


Abb. 1-6 Einige Varianten der Claisen-Umlagerung (Literaturnachweis nächste Seite)

¹ L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 3157.

2.5.1 Thermisch aktivierte Umlagerungen

Wie in **Abb. 1-6** zu erkennen ist, liegen die Umlagerungstemperaturen der verschiedenen Varianten bei 100°C bis 220°C (zwei Ausnahmen: Einträge e., g.). Für Verbindungen mit empfindlichen funktionellen Gruppen sind dies recht drastische Reaktionsbedingungen. Die häufig verwendete Johnson-Orthoester-Methode muß zusätzlich im sauren Medium durchgeführt werden.¹ Die etablierte Eschenmoser-Umlagerung verläuft allerdings trotz der drastischen Reaktionsbedingungen (24h, 180°C) unter vollständigem Chiralitätstransfer (*ee* = 90%).²

2.5.2 Ireland-Claisen-Umlagerung (Anionisches Intermediat)

Durch die von Ireland und Willard entwickelte Modifikation kann die Reaktion in einem Bereich von -98°C bis 25°C durchgeführt werden.³ Dabei kommt es zum Einatz eines Allylsilylketenacetals mit definierter Doppelbindungskonfiguration (**Abb. 1-6, e.**). Charakteristisch ist der durch die Sauerstoff-Halbmethyl-Bindung bedingte quasi anionische Übergangszustand. Der für die Ausbildung eines bestimmten Diastereomers jeweils benötigte (*E*)- oder (*Z*)-Silylenolether kann durch Wahl entsprechender Reaktionsbedingungen selektiv dargestellt werden. Nach dem Ireland-Modell zum "sechsgliedrigen-Übergangszustand der Enolate bei der Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA)" ist die bevorzugte Bildung eines der Isomeren des Enolats intermediär durch Zusatz von dipolaren aprotischen Cosolventien wie HMPA oder DMPU beeinflussbar.⁴ Die Geometrie kann durch den Abfang

-
- a. S. Blechert, *Synthesis* **1989**,71
 - D.J. Faulkner, M.R. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 553
 - b. W. Kimel, A.C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65,1992
 - c. W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741
 - F.E. Ziegler, G.B. Benett, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7458
 - d. A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta.* **1969**, 52, 741, 1030
 - e. R.E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5898
 - R.E. Ireland, D.W. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3279
 - R.E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868
 - f. H. Greuter, R.W. Lang, A.J. Romann, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2391
 - g. R. Malherbe, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, 61, 3096

¹ W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741

² R.K. Hill, R. Soman, S. Sawada, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3737; **1973**, 38, 4218

³ R.E. Ireland, A.K. Willard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975

⁴ R.E. Ireland, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868; R.E. Ireland, P. Wipf, J.D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650; S. Pereira, M. Srebnik, *Aldri. chim. Acta* **1993**, 26, 17

des Enolates mit Me_3SiCl fixiert werden. In einigen Fällen ist eine unerwünschte C-Silylierung des Enolates allerdings nicht zu verhindern.

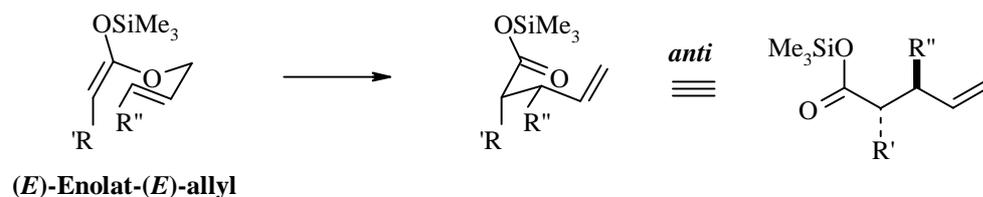
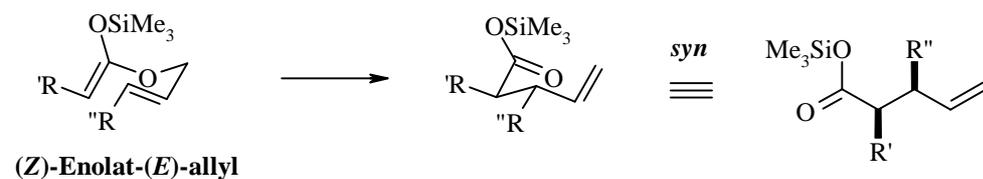


Abb. 1-7 Claisen-Umlagerung eines Silylenolethers nach Ireland¹

α -Alkoxy Ester können nach Burke und Kallmerten durch Chelatisierung hochselektiv in das (Z)-Enolat überführt werden.² Damit gelingt die enantioselektive Synthese von γ,δ -ungesättigten Estern³:

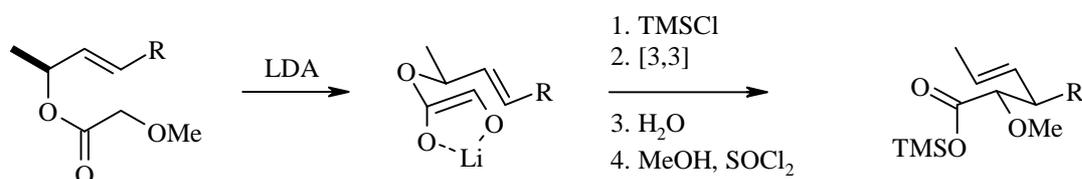


Abb. 1-8 Erzeugung des (Z)-Enolats durch Li^+ -Chelatisierung

¹ R.E.Ireland, A.K. Willard, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975

² J. Kallmerten, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3889; Burke, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5221

³ J.S. Panek, M. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6594

2.5.3 Die zwitterionischen Claisen-Umlagerungen

Zwitterionische Claisen-Umlagerungen wurden erstmals 1978 von Malherbe und Belluš¹ und sechs Jahre später von Mariano² beschrieben.

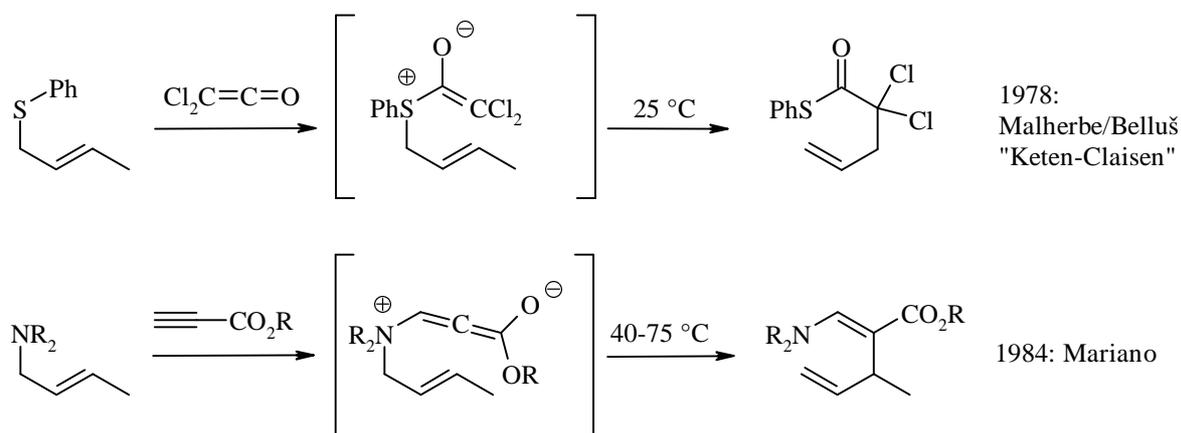


Abb. 1-9 intermolekulare zwitterionische Claisen-Umlagerungen

Die sogenannten "intermolekularen Claisen-Umlagerungen" verlaufen in zwei Schritten. Im ersten Schritt kommt es durch die Addition eines Kohlenstoffelektrophils zur Ausbildung eines postulierten, zwitterionischen Intermediates, welches bis heute allerdings noch nicht nachgewiesen werden konnte. Im zweiten Schritt stabilisiert sich das Zwitterion durch die unter Ladungsausgleich ablaufende [3,3]-sigmatrope-Umlagerung zur γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindung.

2.5.3.1 Sauerstoff- und Thio-Keten-Claisen-Umlagerung

Intermolekulare Keten-Claisen-Umlagerungen von Allylethern **G** wurden von den Arbeitsgruppen Belluš³, Ishida⁴, Oehlschlager⁵ und Taylor⁶ veröffentlicht. Präparativ nutzbare Ausbeuten von ca. 60 % des γ,δ -ungesättigten Esters **H** konnten lediglich mit

¹ R. Malherbe, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 3096

² S. Chao, F.-A. Kung, J.-M. Gu, H.L. Ammon, P.S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2708; E. Vedjes, M. Gingras, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 579

³ R. Malherbe, G. Rist, D. Belluš, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860

⁴ M. Ishida, H. Muramaru, S. Kato, *Synthesis* **1989**, 562

⁵ B.D. Johnston, E. Czyzewska, A.C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3693

⁶ R. Kling, G. A. McNaughton-Smith, R. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, *21*, 1593

Dichlorketen erhalten werden (**Abb. 1.10**). Alkylketene ließen sich jedoch nicht zum gewünschten Produkt **H** umlagern. Da eine Stabilisierung der Umlagerungsprodukte durch den Abbau von Ringspannung (Dreiring → Siebenring) auftritt konnten Ausbeuten bis über 70 % erreicht werden.² Die Reaktionen verlaufen ohne den Einsatz von metallorganischen „Superbasen“ (LDA) unter milden Bedingungen bei 20° bis 50°C. Problematisch ist, daß die ungewollte [2+2]-Cycloaddition des Dichlorketens mit dem Olefin teilweise bis 50% des Umsatzes ausmacht. Die Entstehung des Cyclobutanons **I** kann durch höhere Temperaturen gefördert werden.

Das Dichlorketen wird durch eine reduktive Dehalogenierung von Trichloracetylchlorid mit aktiviertem Zink in situ generiert. Der hohe Gehalt an Zinksalzen in der Reaktionslösung führt oftmals in hohem Maße zu unkontrollierbaren Abbaureaktionen.

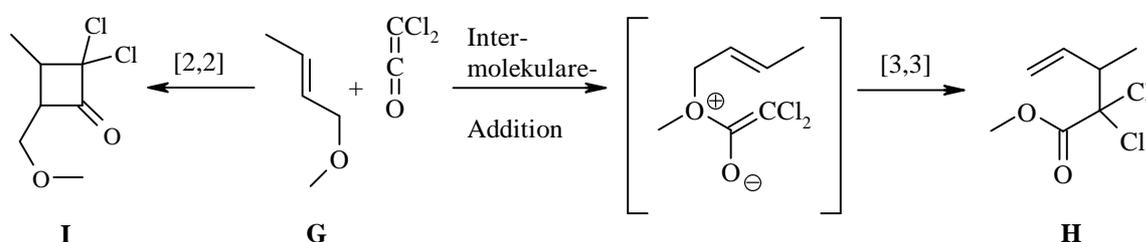


Abb. 1-10 Intermolekulare Keten-Claisen-Umlagerung zu **H** oder [2+2]-Cycloaddition zu **I**

Die Sauerstoff-Keten-Claisen-Umlagerung konnte inzwischen für die Synthese von mittleren Ringen (C₇-C₁₃) genutzt werden¹. Taylor und Mitarbeiter² veröffentlichten 1993 die Synthese eines Neunring-Lactons **J** mit trisubstituierter Doppelbindung:

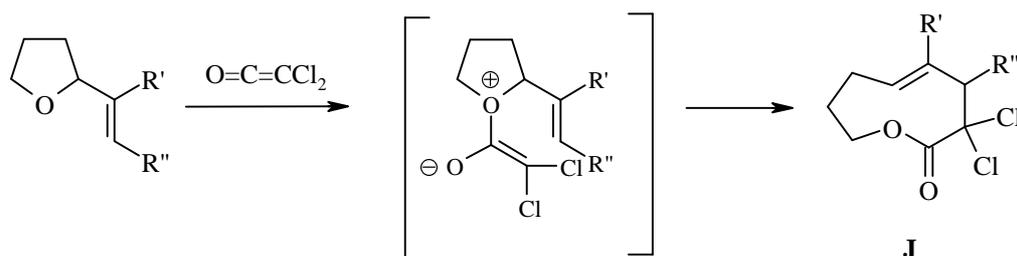


Abb. 1-11 Synthese eines neungliedrigen Lactons via Keten-Claisen-Umlagerung

Interessanterweise lassen sich die Thioallylether bei vergleichsweise niedrigeren Temperaturen ($\Delta T = 20\text{K}$) und chemoselektiv neben einem Allylether umlagern.³

¹ M. Ishida, H. Muramaru, S.Kato, *Synthesis* **1989**, 562

² R. Kling, G. A. McNaughton-Smith, R. J. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 21, 1593

³ G. Rossini, G. Spinetti, E. Foresti, G. Pradella, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2228; E. Vedejs, R.A. Buchanan, *ibid.* **1984**, 49, 1840;

Arbeiten auf dem Gebiet der stereochemischen Eigenschaften der Thio-Claisen-Umlagerung konnten sowohl den erwarteten vollständigen 1,3-Chiralitätstransfer¹ von einer C-S auf eine C-C-Bindung, als auch eine hohe 1,2 -asymmetrische Induktion² bestätigen.

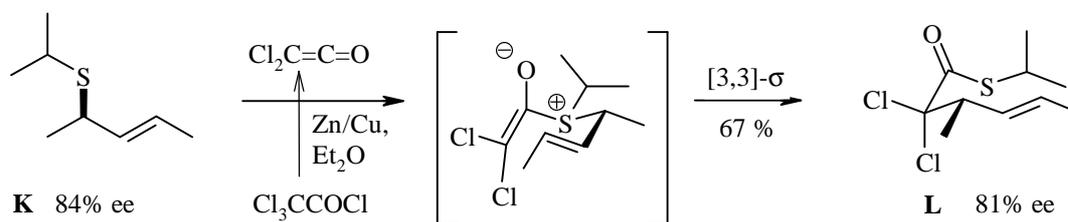


Abb. 1-12 Vollständiger [1,3]-Chiralitätstransfer bei der Thio-Keten-Umlagerung

Die Umlagerung eines Allylalkylethers **K** bei 25 °C ergibt einen Thioester **L** in Ausbeuten von 60% bis 90%. Die konkurrierende [2+2]-Cycloaddition mit dem Keten konnte fast vollständig zurückgedrängt werden. Höhere Ausbeuten wurden wiederum nur bei der Umsetzung mit den elektronenarmen, aktiven Spezies Dichlor- und Methylchlorketen erreicht.

¹ R. Öhrlein, R. Jeschke, B. Ernst, D. Belluš, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3517

² U. Nubbemeyer, R. Öhrlein, J. Gonda, B. Ernst, D. Belluš, *Angew. Chemie* **1991**, 103, 1533; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1465; B. Ernst, J. Gonda, R. Jeschke, U. Nubbemeyer, R. Öhrlein, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 876 (Fullpaper)

2.5.3.2 Stickstoff-Keten-Claisen-Umlagerung

Zur Aza Variante der Keten-Claisen-Umlagerung sind bisher nur einige Publikationen erschienen. Beschrieben werden Umlagerungen von Molekülen mit terminal unsubstituierter Doppelbindung¹ oder von konformativ gespannten, bicyclischen Systemen², wodurch jeweils eine erhöhte Umlagerungstendenz erreicht wird. Gute Ausbeuten konnten trotzdem nur mit dem aktiven Dichlorketen erzielt werden. Diese Aza-Umlagerungen lassen sich schon bei Temperaturen von 0°C bis 20°C durchführen.

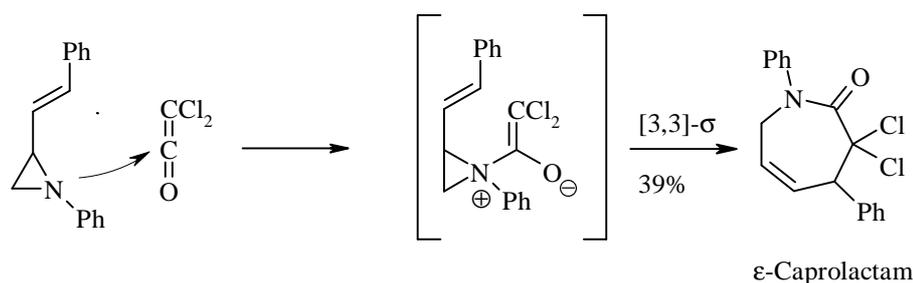


Abb 1-13 Umlagerung eines Vinylaziridins zum Aufbau eines Siebenringes nach Kato²

Veröffentlichungen von Pombo-Villar et al.³ und Roberts et al.⁴ beschreiben die Keten-Claisen-Umlagerung eines Azabicyclo-[2.2.1]-heptens **M** zum Indolizidinon **N**.

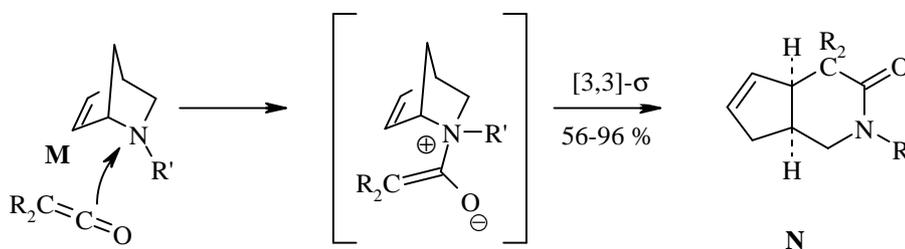


Abb. 1-14 Aufbau eines Indolizidinons. Pombo-Villar³: R = Cl, R' = Bn; Roberts⁴: R = Ph, R' = CH₃

Roberts et al.⁴ gelang bei diesen Experimenten sogar das voluminöse Diphenylketen mit dem *N*-Allylsystem **M** zum Bicyclus **N** umzulagern. Dabei ergab sich eine empfindliche Abhängigkeit der Reaktivität von der Größe des Stickstoff-Substituenten R'. Für den größeren Benzylsubstituenten (R' = Bn) wurden bei einer Temperatur von 80°C und Ultraschall zur

¹ E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6690; E.D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5709

² M. Ishida, H. Muramaru, S.Kato, *Synthesis* **1989**, 562

³ M.M. Cid, U. Eggnaier, H. P. Weber, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7233.
M. M. Cid, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 1591

⁴ S. M. Roberts, C. Smith, R.J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 112, 1493

Aktivierung, 60% Ausbeute erreicht. Ein Wechsel zur kleineren Methylgruppe ($R' = \text{CH}_3$) bewirkte, bei ähnlicher Ausbeute, eine Verringerung der Reaktionstemperatur auf 0°C .

Edstrom¹ gelang mit Dichlorketen der Aufbau von neungliedrigen achiralen Lactamen **P** aus dem chiralen Vinylpyrrolidin **O**.

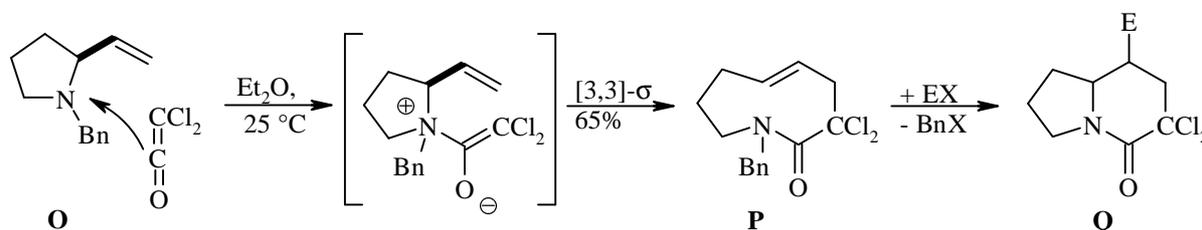


Abb. 1-15 Synthese von achiralen Aza-Cyclen via Keten-Claisen-Umlagerung nach Edstrom¹

Die aus der Umlagerung resultierende Doppelbindung in dem achiralen Lactam **P** ist eindeutig (*E*)-konfiguriert. Erste Experimente zur Funktionalisierung dieses Olefins führten regioselektiv zum Indolizidinon **Q**. Durch die Beschränkung auf 2-Vinylpyrrolidin **O** und Dichlorketen konnte der vielversprechende Ansatz für die Synthese von Naturstoffen nicht ausgebaut werden. Die für eine weitere asymmetrische Synthese benötigte stereochemische Information des Eduktes **O** geht bei der Umlagerung vollständig verloren (**Kap. 2.2**).

2.5.3.3 Erste Synthese chiraler Neunringlactame

Durch die Reaktion eines chiralen 2-Vinylpyrrolidin **26** mit Dichlorketen konnte erstmalig eine intermolekulare Aza-Claisen-Umlagerung zu einem optisch aktiven Neunringlactam durchgeführt werden.²

¹ E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6690; E.D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5709

² M. Diederich, *Diplomarbeit*, Freie Universität Berlin **1992**

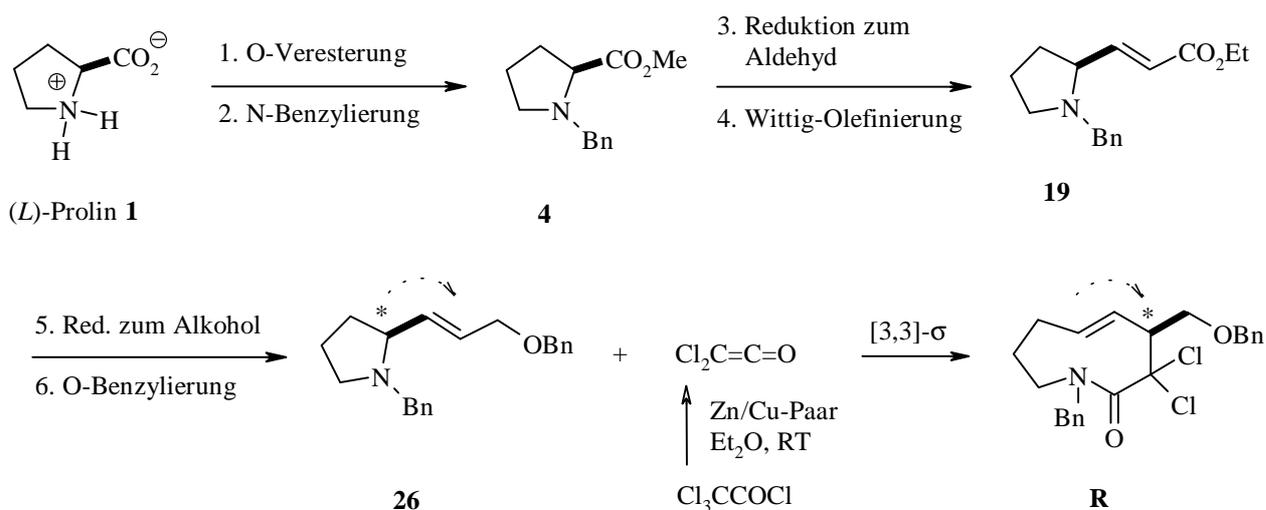


Abb. 1-16 Umlagerung des (2*S*)-Vinylpyrrolidins **26** unter 1,3-Chiralitätstransfer zum (4*S*)-Lactam **R**.¹

Ausgehend von dem käuflichem (*L*)-Prolin **1**, gelingt die Synthese des chiralen *N*-Allylamins **26** und dessen [3,3]- σ -Umlagerung zum chiralen Neunringlactam **R** unter 1,3-Chiralitätstransfer. Die folgenden Syntheseschritte sind dazu notwendig: Aus (*L*)-Prolin **1**, dem natürlichen Isomer (ca. 80 DM pro 100g), wird durch Veresterung mit Methanol und reduktiver Aminierung mit Benzaldehyd der *N*-Benzyl-substituierte Prolinester **4** synthetisiert. Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) bei -78°C führt zum Aldehyd, welcher dann in situ mit dem Horner-Reagenz („Triethylphosphonoacetat“) abgefangen wird. Die Olefinierung des Aldehyds führt selektiv zum α,β -ungesättigten Ester **19** mit *trans*-Doppelbindung. Reduktion (DIBALH) des α,β -ungesättigten Esters **19** zum Allylalkohol und dessen Veretherung mit Benzylbromid ergeben das optisch aktive Allylamin **26**. Die intermolekulare Keten-Claisen-Umlagerung von Allylamin **26** mit Dichlorketen ergibt das optisch aktive Neunringlactam **R**. Die bisher erforschten Reaktionsbedingungen führen allerdings zu isolierten Ausbeuten von lediglich 5%. Durch die ersten Experimente konnte jedoch gezeigt werden, daß der gezielte Aufbau des tertiären Kohlenstoffstereozentrums C-4 via Aza-Keten-Claisen-Umlagerung synthetisch durchführbar ist, die Sequenz aber noch vieler Verbesserungen bedarf.

¹ M. Diederich, *Diplomarbeit*, Freie Universität Berlin **1992**