

## 11. Stereochemische Eigenschaften der Aza-Claisen-Umlagerung

Die Untersuchung der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung beinhaltet neben den synthetisch-präparativen Aspekten (Reaktionsbedingungen, Ausbeute) auch die Analyse des stereochemischen Verhaltens (Stereoselektivität). Durch die folgenden Versuche sollen erstens der 1,3-Chiralitätstransfer<sup>1</sup> und zweitens die simple Diastereoselektion<sup>2</sup> der Aza-Claisen-Umlagerung erforscht werden.

### 11.1 Der (1,3)-Chiralitätstransfer

#### 11.1.1 Umlagerung chiraler Allylamine mit *trans*-Doppelbindung

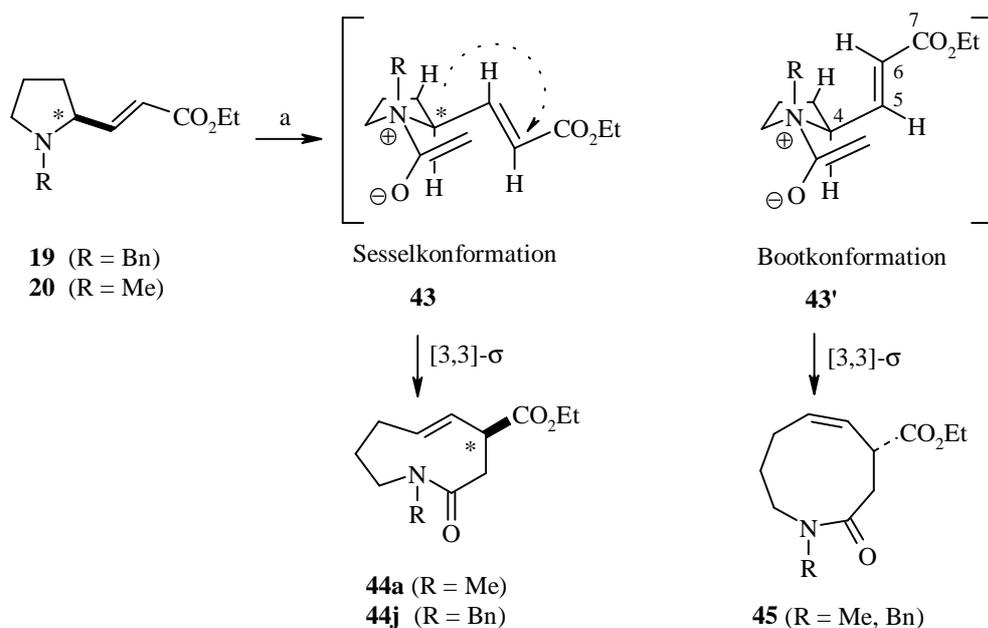
Der Chiralitätstransfer führt bei der Claisen-Umlagerung eines Allylamins (**19**, **20**) zu einer Übertragung der chiralen Information "entlang" der *N*-Allylkohlenstoffkette (**43**) auf das entstehende Produkt **44** (**Abb. 11-1**). Die acyclischen Claisen-Umlagerungen verlaufen in der Regel über einen sesselförmigen Übergangszustand mit den Substituenten in äquatorialer Anordnung.<sup>3</sup> Die Sesselkonformation des Übergangszustands ist durch minimale diaxiale Wechselwirkung der Substituenten gekennzeichnet. Für den *N*-Allylsubstituenten (C-4 bis C-7) ergibt sich daraus im sesselförmigen Übergangszustand **43** eine ebene, "ideale" Zick-Zack-Konformation.

---

<sup>1</sup> siehe auch **Kap. 2.2**

<sup>2</sup> siehe auch **Kap. 2.3**

<sup>3</sup> 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 W. S. Johnson, V. J. Bauer, J. L. Margrave, M. A. Frisch, L. H. Dreger, W. N. Hubbard, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 606; P. Vittorelli, H.-J. Hansen, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 1293; R. L. Vance, N. G. Rondan, K. N. Houk, F. Jensen, W. T. Borden, A. Komornicki, E. Wimmer, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2314.

**Abb. 11-1**

1,3-Chiralitätstransfer: sessel- oder bootförmiger Übergangszustand führen zu unterschiedliche Lactamen;  
 a =  $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ , Acetylchlorid,  $\text{AlMe}_3$ , 5d, 60-70%

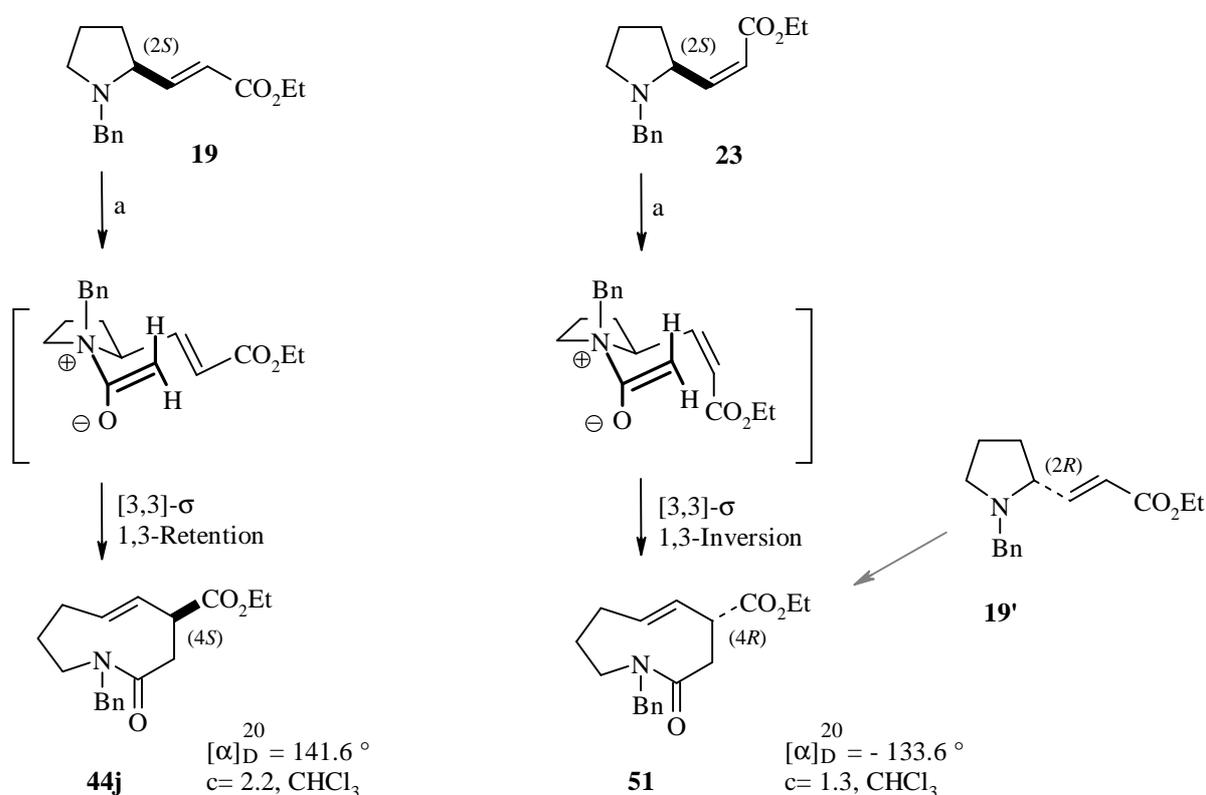
Im Gegensatz zum sessel- ist die 1,3-diaxiale Wechselwirkung der Protonen ("Allylspannung") in einem bootförmigen Übergangszustand **43'** sehr groß. Das aus dem bootförmigen Übergangszustand **43'** resultierende Lactam besitzt charakteristischerweise eine *cis*-Doppelbindung und der 1,3-Chiralitätstransfer verläuft unter Inversion der Konfiguration. Neunringlactame **45** mit *cis*-Doppelbindung konnten aber bei keiner in dieser Arbeit durchgeführten Aza-Claisen-Umlagerungen nachgewiesen werden.

- Der 1,3 Chiralitätstransfer führt bei der Umlagerung der chiralen Allylamine **19** und **20** mit *trans*-Doppelbindung unter Retention der Konfiguration ausschließlich zu den Neunringlactamen **44a** und **44j** mit *trans*-Doppelbindung.

### 11.1.2 Umlagerung des chiralen Allylamins (**23**) mit *cis*-Doppelbindung

Die Umlagerung eines chiralen *cis*-Allylamins **23** muß, in Konsistenz mit den Ergebnissen bei der Umlagerung der *trans*-Allylamine (**Kap. 11.1.1**), zu einem Neunringlactam **51** mit *trans*-Doppelbindung und invertierter Konfiguration an C-4 führen (1,3-Chiralitätstransfer unter Inversion der Konfiguration).<sup>1</sup>

Abhängig von der Konfiguration der allylischen Doppelbindung im Edukt (**19**: *trans*, **23**: *cis*) kann durch die Aza-Claisen-Umlagerung das (4*S*)- oder (4*R*)-konfigurierte Neunringlactam synthetisiert werden (**44j** oder **51**).



**Abb. 11-2** Synthese des (4*S*)- oder (4*R*)-konfigurierten Neunringlactams (**44j**:4*S*, **51**:4*R*)

a = CHCl<sub>3</sub>, 0°C, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, Acetylchlorid, AlMe<sub>3</sub>, 5d, 60-70%

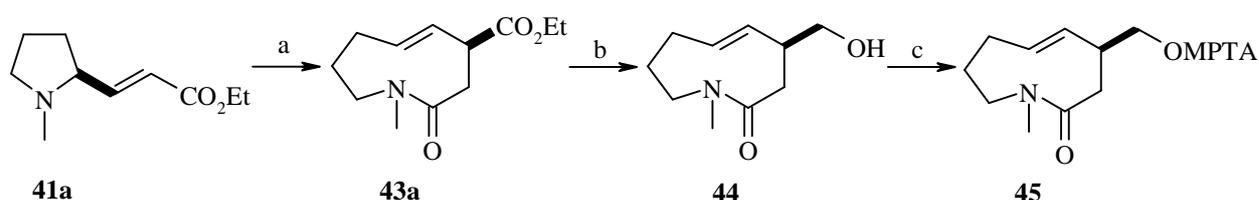
Die Umlagerung des *cis*-Allylamins **23** verläuft unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer mit Inversion der Stereochemie zum (4*R*)-Lactam **51**. Da die MS-, IR- und NMR-spektroskopischen Daten des (4*R*)-Lactams **51** und die des (4*S*)-Lactams **44j** übereinstimmen, muß es sich um enantiomere Verbindungen handeln. Die (4*S*) Konfiguration des Lactams **51** läßt sich durch einen sesselförmigen Übergangszustand mit axial angeordneter Ester-Gruppe

<sup>1</sup> Siehe **Kap. 2.2**

erklären. Die Umlagerung eines *trans*-Allylamin **19'** mit (*2R*)-Konfiguration würde ebenfalls zum Neuringlactam **51** führen. Das Allylamin **19'** müsste allerdings aus dem *D*-Prolin, dem "unnatürlichen", teureren Prolin-Isomeren synthetisiert werden. Das bei der durchgeführten Claisen-Umlagerung eingesetzte *cis*-Allylamin **23** lässt sich aber aus dem kostengünstigeren *L*-Prolin darstellen.<sup>1</sup>

### 11.1.3 Analyse des Mosher-Derivats (**45**) des Neuringlactams (**43a**)

Durch einen vollständigen 1,3 Chiralitätstransfer bei der Umlagerung des enantiomerenreinen Allylamins **41a** wird das enantiomerenreine Neuringlactam **43a** dargestellt.



**Abb. 11-3** Überprüfung der Enantiomerenreinheit durch Synthese des Mosher-Derivates. (a)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ , 5d; 70%; (b) 3 äq.  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 8h, 80%; (c)  $\text{MPTACl}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 85%

Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit des Lactams **43a** wird dieses mit Lithiumtriethylborhydrid ( $\text{LiEt}_3\text{BH}$ , "Superhydrid") zum Alkohol **44** reduziert. Die  $\text{LiEt}_3\text{BH}$ -Reduktion verläuft chemoselektiv an der Estercarbonylgruppe in 80% Ausbeute, die Amidcarbonylgruppe wird unter diesen Bedingungen nicht reduziert.<sup>2</sup>

Die anschließende Veresterung mit dem (-)-Mosher-Säurechlorid<sup>3</sup> führt zum Mosher-Derivat **45**. Gemäß den  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren und der analytischen HPLC des Reaktionsansatzes entsteht nur ein Isomer **41**, d.h. innerhalb der Nachweisgrenze ist die Enantiomerenreinheit > 90%.

<sup>1</sup> Aldrich-Katalog1999-2000 Deutschland: **L-Prolin** 99+% 100g = 115 DM; **D-Prolin** 99+% 5g = 163 DM

<sup>2</sup> J. Seyden-Penne, Reduction by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, VCH Weinheim, Paris **1991**, 95

<sup>3</sup> (-)- $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -trifluormethylelessigsäurechlorid, (-)-MPTA. D.A. Dale, D.L. Dull und H.S. Mosher, *J. Org. Chem* **1969**, *34*, 2543

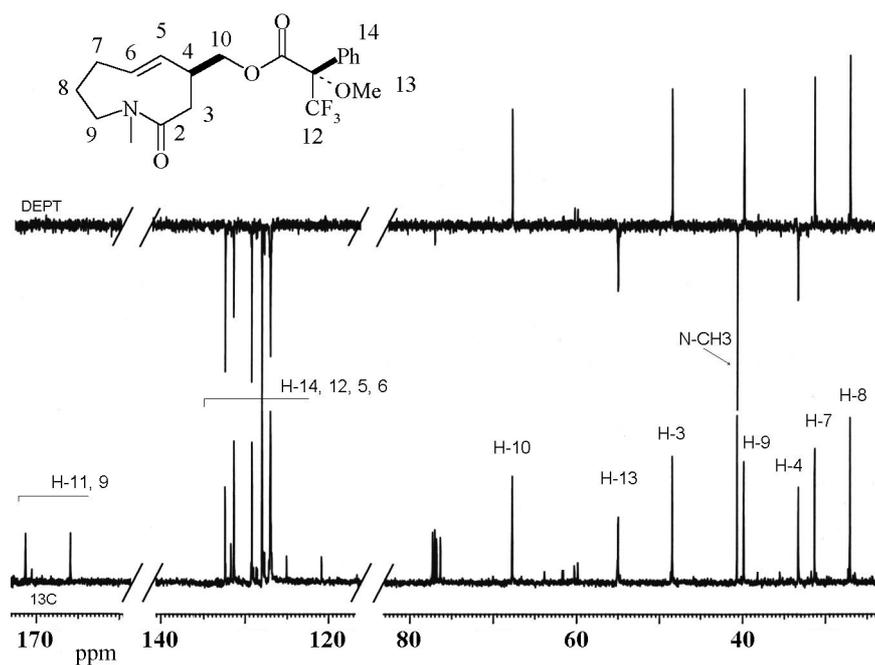
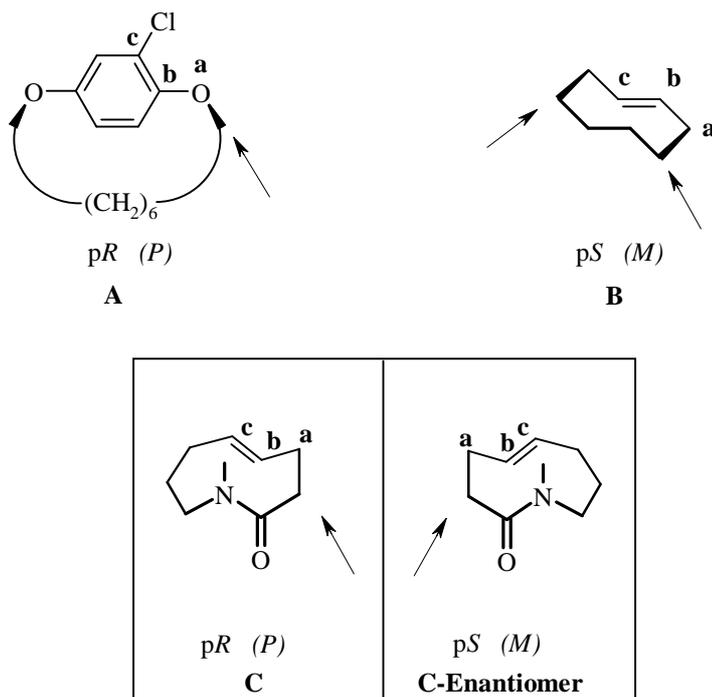


Abb. 11-4  $^{13}\text{C}$ -NMR und DEPT-Spektren des Mosher-Derivats **45**

Die Umlagerung des Allylamins **41a** führt enantioselektiv zum Neuringlactam **43a**. Die zwitterionische Claisen-Umlagerung verläuft demnach racemisierungsfrei unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer.

## 11.2 Planare Chiralität der *trans*-Neunringlactame

Das Vorhandensein eines einzigen Chiralitätszentrums in einem Molekül ist eine hinreichende, aber nicht notwendige Bedingung dafür, daß es chiral ist. Ein Molekül ist immer dann chiral, wenn es mit seinem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden kann (dies ist eine notwendige und hinreichende Bedingung). Die Chiralität eines Moleküls kann ohne Chiralitätszentren u.a. durch sogenannte "Chiralitätsebenen" verursacht werden.<sup>1</sup>



**Abb. 11-5** Beispiele für chirale Moleküle ohne Chiralitätszentren

Zur Beschreibung von Molekülen mit Chiralitätsebenen kommt die von Cahn, Ingold und Prelog 1956 aufgestellte Nomenklatur zum Einsatz.

Die Chiralitätsebene entspricht der Ebene der Doppelbindung. Die Chiralität entsteht durch wenigstens einen *Ringsubstituenten*, der aus dieser Ebene herausragt. Um die Konfiguration des planar chiralen Systems zu bezeichnen, betrachtet man diese Ebene aus der Richtung des heraustehenden Liganden, der der Doppelbindungsebene am nächsten ist und die höchste CIP-Priorität besitzt. Dieses nach der Konvention dem Betrachter *entgegenragende* sogenannte "Pilot-Atom" ist durch einen Pfeil gekennzeichnet (**Abb. 11-5**).

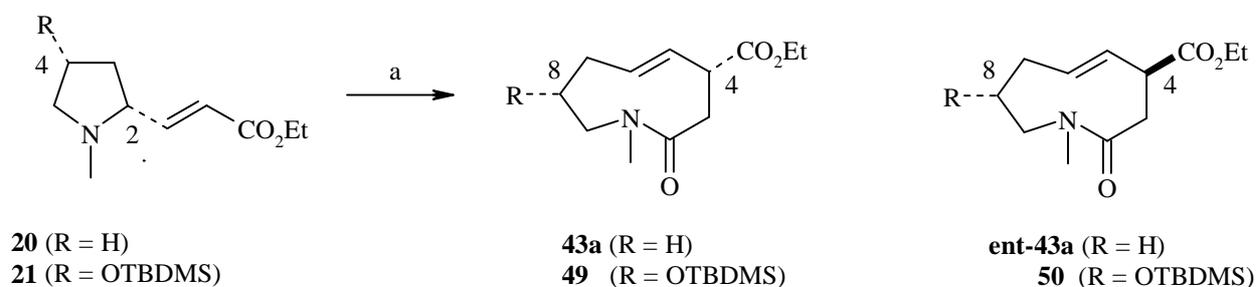
Für das Neunringlactam **C** ist der Chiralitätssinn der hinteren *trans*-Doppelbindung *pR* ("planar *Rechts*"). Zu der enantiomeren Verbindung **C-Enantiomer** gelangt man durch die

<sup>1</sup> E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Organische Stereochemie*, Bearbeitung und Übersetzung von H. Hopf und J. Mulzer, Wiley - VCH, Weinheim 1998

Rotation der Doppelbindung um 180°. Die Rotation der Doppelbindung durch die Molekülmitte ist bei stabilen Verbindungen gehindert. Planar-chirale Verbindungen lassen sich auch durch die Konvention welche für helical-chirale Verbindung gilt bezeichnen. Die Zuordnung der Helicität von **C** führt vom Pilot-Atom aus bei einer Drehung der Kohlenstoffzentren **a,b** und **c** im Uhrzeigersinn zu der Bezeichnung (*P*) wie „Plus“, bei entgegengesetzter Drehrichtung ergibt sich (*M*) wie „Minus“.

### 11.3 Epimerisierung bei der Claisen-Umlagerung zum Neunring-Lactam

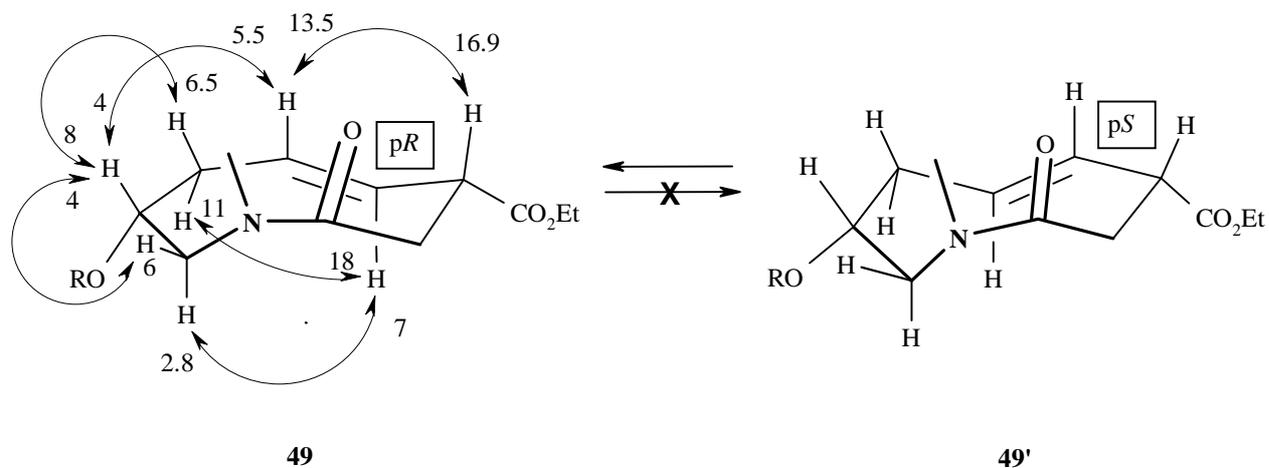
Durch den Einsatz des Allylamins **21** besteht die Möglichkeit eine eventuell auftretende Epimerisierung bei der Claisen-Umlagerung nachzuweisen. Da das Allylamin **21** zwei Stereozentren besitzt, entstehen bei einer Umlagerung, welche unter Epimerisierung verläuft zwei diastereomere Neunringlactame **49** und **50**.



**Abb. 11-6** Epimerisierung an C-4 bei der Umlagerung führt zu stereoisomeren Lactamen  
 a = CHCl<sub>3</sub>, Acetylchlorid, AlMe<sub>3</sub>, 0°C, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 5d, 65%

Ausgehend von enantiomerenreinem Allylamin **21** kann nach der Claisen-Umlagerung ausschließlich das 4,8-*syn*-Lactam **49** nachgewiesen werden.

- Da nur ein Umlagerungsprodukt **49** entsteht, muß der 1,3-Chiralitätstransfer *vollständig* sein. Es folgt außerdem, daß die Umlagerung ohne eine Epimerisierung verläuft.
- Der 1,3-Chiralitätstransfer verläuft unter *Retention* der Konfiguration. Dies kann eindeutig durch die Analyse der NOE-Spektren bestimmt werden (aus dem 2,4-*syn*-Edukt **21** entsteht nur das 4,8-*syn*-Produkt **49** mit *trans*-Doppelbindung).

**Abb. 11-7**

NOE-Zuwächse [%] des 4,8-*syn* Lactams **49**. Das Diastereomere **49'** kann nicht nachgewiesen werden

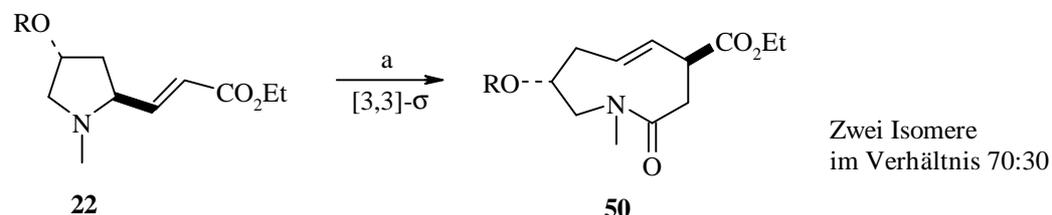
Das Ringgerüst des 4,8-*syn*-Lactams **49** ist durch die *trans*-Doppelbindung (C-5, C-6) und die latente Amid-Doppelbindung (N-1, C-2) bei Raumtemperatur konformativ stabilisiert, die Protonen lassen sich exakt den entsprechenden  $^1\text{H}$ -NMR Signalen zuordnen. Aus der NOE-Analyse ergibt sich eindeutig, daß das in **Abb.11-7** gezeigte Konformere **49** vorliegt. Bezogen auf die Chiralitätsebene des Olefins handelt es sich um das (5*pR*)-Lactam **49**. Für das, durch Rotation der C=C-Bindung um  $180^\circ$  aus **49** entstehende, diastereomere (5*pS*)-Lactam **49'** ließen sich keine entsprechenden NOE-Wechselwirkungen nachweisen.

Die Stabilität von 1,5-Cyclononadienen nimmt nach Bowill und White<sup>1</sup> mit einer zunehmenden Anzahl von *cis*-Bindungen zu (*cis-cis* > *cis-trans* > *trans-trans*). Dies steht in Übereinstimmung mit der NOE-Analyse des Neunringlactams **49** nach der die Amidbindung die *cis*-Konfiguration besitzt (**Abb. 11-7**).

<sup>1</sup> D. N. J. White, M. J. Bowill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1977**, 1610

### 11.4 Isomere des 4,8-*anti*-Neunringlactams (50)

Aus dem enantiomerenreinen 2,4-*anti*-Allylamin **22** wird durch die Claisen-Umlagerung das Lactam **50** dargestellt.

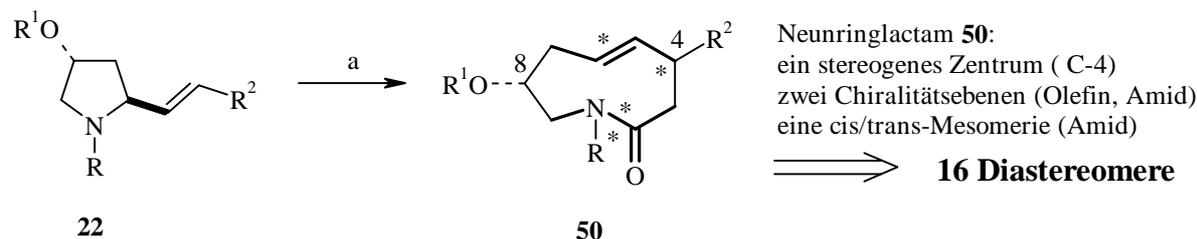


**Abb. 11-8** Claisen-Umlagerung des Allylamins **22**

a = CHCl<sub>3</sub>, Acetylchlorid, AlMe<sub>3</sub>, 0°C, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 5d, 65%

Nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel zeigt die Produktfraktion in der analytischen HPLC zwei Peaks im quantitativen Verhältnis von 70:30. Die Trennung des Gemisches durch eine präparative HPLC, führt jedoch in beiden getrennten Fraktionen erneut zum ursprünglichen Isomeren-Verhältnis von 70:30.

Vollständige NMR-Koaleszenz kann in DMSO auch bei 130°C nicht erreicht werden.



**Abb. 11-9**

Bei der Aza-Claisen-Umlagerung von **22** können theoretisch 16 diastereomere Verbindungen entstehen

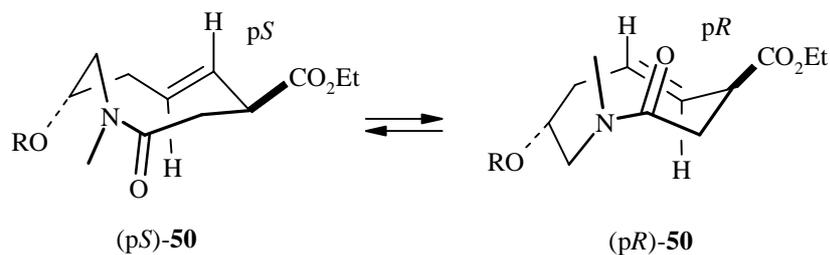
a = CHCl<sub>3</sub>, Acetylchlorid, AlMe<sub>3</sub>, 0°C, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 5d, 65%

Die optische Aktivität des *trans*-Lactams **50** wird durch zwei Doppelbindungs-Chiralitätsebenen (*pR/pS* jeweils von Olefin und Amid), ein stereogenes Zentrum C-4 (*R/S*) und die latente Amid-Doppelbindung (*cis/trans*-Rotamere) erzeugt, d.h. es können bis zu 16 diastereomere Verbindungen bei der Umlagerung entstehen.

Die Racemisierungsbarriere für *trans*-Cyclononen liegt nach Cope<sup>1</sup> bei 20 kcal/mol, entsprechend einer Racemisierungs-Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 10$  Sekunden bei 25°C. Die

<sup>1</sup> A. C. Cope, B. A. Pawson, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3649. A. C. Cope, K. Banholzer, H. Keller, B. A. Pawson, J. J. Wang, H. J. S. Winkler, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3644; G. Binsch, G. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5157

beiden im Gleichgewicht vorliegenden diastereomeren Lactame **50**, entstehen möglicherweise durch eine Rotation der Doppelbindung um  $180^\circ$  (**Abb. 11-10**).<sup>1</sup>



**Abb. 11-10** Diastereomere Lactame **50** durch Rotation der C=C-Bindung um  $180^\circ$

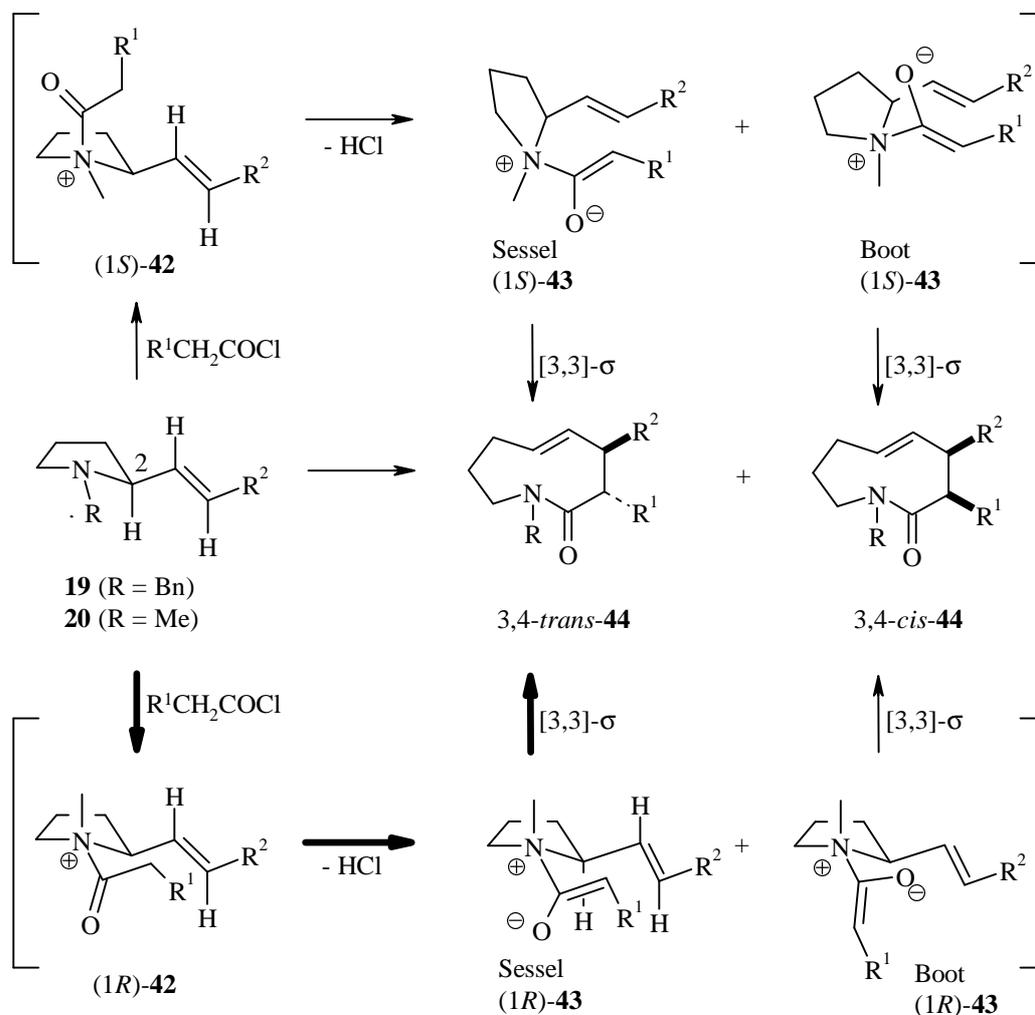
Da sich die NMR-spektroskopischen Daten der beiden Isomeren des 4,8-*anti*-Lactams **50** deutlich von denen des 4,8-*syn*-Lactams **49** unterscheiden, kann eine *Epimerisierung* bei der Umlagerung ausgeschlossen werden (**Abb. 11-6**).

---

<sup>1</sup> A. Sudau, U. Nubbemeyer, *Angew. Chemie* **1998**, *110*, 1178 und A. Sudau, W. Münch, U. Nubbemeyer, J.-W. Bats, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710.

### 11.5 Simple Diastereoselektivität bei der Aza-Claisen-Umlagerung

Durch die Umlagerung eines chiralen Allylamins (**19**, **20**) mit einem monosubstituierten Acetylchlorid werden zwei benachbarte Kohlenstoffzentren aufgebaut, so daß zwei diastereomere Lactame **44** (3,4-*cis* und 3,4-*trans*) gleichzeitig entstehen können.



**Abb. 11-11**

Diastereomorphe Übergangszustände **43** mit (Z)-Enolat Geometrie und "Zick-Zack-förmig" gestreckter Allylkette ( $R^1 = Cl, Alkyl, Bn, NR_2, OR$ )

Das Ausmaß der simplen Diastereoselektivität ist bei der Aza-Claisen-Umlagerung von vier Eigenschaften des Übergangszustandes **43** abhängig:

- (1.) von der Geometrie der N-Allylkette,
- (2.) von der Geometrie der N-Vinylkette (Enolatgeometrie),
- (3.) von der Konfiguration des quartären, chiralen Stickstoff-Atoms,
- (4.) von der Konformation des Übergangszustandes.

Die in **Abb. 11-11** dargestellten postulierten Übergangszustände lassen sich wie folgt begründen:

- (1.) Die Aza-Claisen-Umlagerung verläuft unter vollständigem 1,3-Chiralitätstransfer (**Kap. 11.1.1**), welcher aus der sterisch günstigsten "Zick-Zack-Konformation" der Allylkette resultiert. Diese Minimierung der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen in der *N*-Allylkette (die "Allylspannung") wird für die Übergangszustände **43** vorausgesetzt.
- (2.) In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Evans<sup>1</sup>, Myers<sup>2</sup>, Sonnet<sup>3</sup> und Eschenmoser<sup>4</sup> bei der Synthese von Amidinolaten, sollte die Deprotonierung eines Acylammonium-Salzes **42** zum (*Z*)-Enolat **43** führen. Der Substituent R<sup>1</sup> steht in (*E*)-Konfiguration zu dem voluminösen quartären Stickstoff-Atom und liegt in quasi-äquatorialer Position, ohne 1,3 diaxiale Wechselwirkungen vor.
- (3.) Die Addition des Acylsäurechlorides (R<sub>1</sub>CH<sub>2</sub>COCl) kann von der Ober- und Unterseite an das prochirale Stickstoff-Atom des Allylamins (**19**, **20**) erfolgen. Prinzipiell sollte die Addition von der Seite des Wasserstoff-Atoms an C-2 sterisch begünstigt sein (Unterseite). Der intermediäre Acylammonium-Komplex **43** enthält ein asymmetrisches Stickstoff-Atom. Die Selektivität der *N*-Acylierung entscheidet damit indirekt die simple Diastereoselektivität !.
- (4.) Der Verlauf der Umlagerung über einen sessel- oder bootförmigen Übergangszustand **43** führt zu diastereomeren Neunringlactamen **44**. Ein sesselförmiger Übergangszustand **43** führt zu einem 3,4-*trans* Lactam **44**, ein bootförmiger Übergangszustand führt zu einem 3,4-*cis* Lactam **44**.

Von den vier dargestellten Übergangszuständen **43** ist aus sterischer Sicht der sesselförmige mit (1*R*)-Konfiguration am günstigsten, aus diesem werden die 3,4-*trans* Lactame gebildet. Die 3,4-*cis* Lactame **44** können dagegen am besten über den bootförmigen Übergangszustand **43** mit (1*S*)-Konfiguration entstehen, da im bootförmigen Übergangszustand mit (1*R*)-Konfiguration die wechselwirkenden Doppelbindungssysteme sehr weit voneinander entfernt sind.

---

<sup>1</sup> D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233.

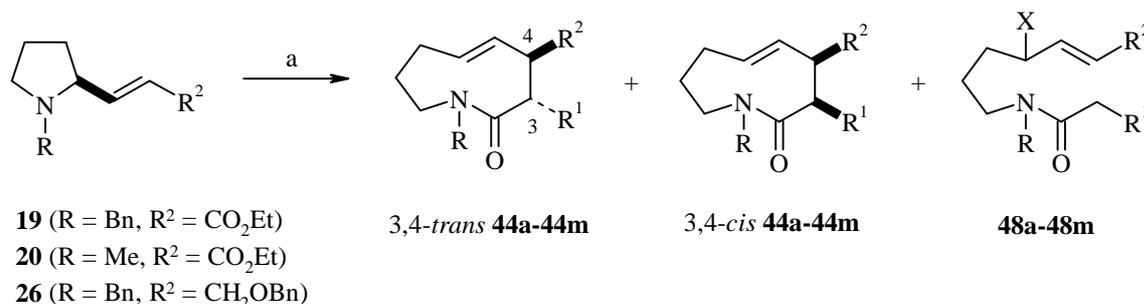
<sup>2</sup> M. Larcheväque, E. Ignatova, T. Cuvigny, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3961.

<sup>3</sup> P. E. Sonnet, J. R. Heath, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3139.

<sup>4</sup> A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta.* **1969**, 52, 741, 1030

### 11.5.1 Synthese der chiralen Neunringlactame

Um das Ausmaß der simplen Diastereoselektivität bei der Aza-Claisen-Umlagerung zu untersuchen, wurden die chiralen Allylamine **19**, **20** und **26** mit verschiedenen, monosubstituierten Acylchloriden  $R^1CH_2COCl$  umgesetzt und das Verhältnis der 3,4-*cis/trans*-Isomere **44** bestimmt.



**Abb. 11-12** Mögliche Reaktionsprodukte der zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung  
 a = CHCl<sub>3</sub>, Acylchlorid R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>COCl, AlMe<sub>3</sub>, 0°C, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 5d

Durch die Reaktionsbedingungen der Aza-Claisen-Umlagerung entstehen, wie in Kapitel **10.2** erläutert, neben den Neunringlactamen **44** auch immer die offenkettigen Nebenprodukte **48**. Eine Auflistung der Experimente zeigt die folgende Tabelle.

Nr.	Edukt	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute <b>44</b> [%]	3,4- <i>trans</i> : <i>cis</i> <b>44</b>	Abbau[b] <b>48</b>
<b>a</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> Et	70	-	o
<b>b</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	77	> 95 : < 5	o
<b>c</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	CH=CH <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	80	> 95 : < 5	o
<b>d</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	CO <sub>2</sub> Et	32[a]	45 : 55	o
<b>e</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	Cl	CO <sub>2</sub> Et	72	> 95 : < 5	o
<b>f</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	OBn	CO <sub>2</sub> Et	68	80 : 20	o
<b>g</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	NPh <sub>t</sub>	CO <sub>2</sub> Et	35[a]	> 94 : < 6	o
<b>h</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Me	CO <sub>2</sub> Et	0[a]	-	+
<b>i</b>	<b>20</b>	CH <sub>3</sub>	OPh	CO <sub>2</sub> Et	0[a]	-	+
<b>j</b>	<b>19</b>	Bn	H	CO <sub>2</sub> Et	60	-	o
<b>k</b>	<b>19</b>	Bn	Cl	CO <sub>2</sub> Et	22	90 : 10	++
<b>l</b>	<b>19</b>	Bn	OBn	CO <sub>2</sub> Et	30	80 : 20	+
<b>m</b>	<b>26</b>	Bn	Cl	CH <sub>2</sub> OBn	11	87 : 13	++

**Tab. 11-1** *trans/cis* Diastereomerenverhältnis (**44**) und Nebenreaktion (**48**)

[a] ca. 50% Edukt-Aminoester **32** nach Chromatographie wiedergewonnen

[b] Aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt: o = ≤ 15%. + = ≥ 25%. ++ = ≥ 50%

Die N-Methyl geschützten Allylamine **20** ergeben teilweise wesentlich bessere Ausbeuten (**Tab. 11-1**, **44e**, **44k**). Der Vorteil der leichten Abspaltbarkeit des N-Benzyl-Substituenten wird durch ca. 20 % höhere Reaktionszeiten und darausfolgend höherem Anteil an

offenkettigen Nebenprodukten **48** gemindert. Damit übereinstimmend lassen sich Säurechloride mit großen Resten  $R^1$  nur mit schlechteren Ausbeuten umlagern. Phenylessigsäurechlorid läßt sich z.B. mit dem N-Methyl-substituierten Allylamin **20** umlagern (**Tab. 11-1, 44d**), während der Umlagerungsversuch mit dem N-Benzylallylamin **19** keinen Umsatz ergibt.

Die für die Umlagerungsversuche eingesetzten Acylchloride ( $R^1CH_2COCl$ ) lassen sich in folgende Gruppen teilen:

(1.) Lineare Acylchloride (**Tab. 11-1**, b, c)

Die linearen Acylchloride ergeben bei der Umlagerung Ausbeuten bis 80% und eine Diastereoselektivität von ca. 1 : 9 zugunsten der 3,4-*trans*-Lactame **44**. Die *trans*-Lactame **44** lassen sich aus dem Übergangszustands (1*R*)-**43** mit sesselförmiger Konformation ableiten, welcher die geringsten 1,3-diaxialen Wechselwirkungen besitzt (**Abb. 11-11**).

(2.) Verzweigte Acylchloride

(a)  $sp^2$ -verzweigte Acylchloride (**Tab. 11-1**, d).

Phenylessigsäurechlorid läßt sich mit 32 % Ausbeute, und geringer Diastereoselektivität zugunsten des *cis*-Isomeren umlagern (*cis* : *trans* = 45 : 55).

(b)  $sp^3$ -verzweigte Acylchloride.

Versuche *iso*-Butyl- oder Dichloracetylchlorid<sup>1</sup> umzulagern führen nicht zum gewünschten Umlagerungsprodukt, sondern lediglich zu offenkettigen Nebenprodukten **48**.

(3.) Acylchloride mit  $\beta$ -Heteroatom ( $R^1 = Cl, NPh, OBn$ , **Tab.11-1**, e, f, g, k, l)

Die Acylchloride mit  $\beta$ -Heteroatom lassen sich mit einer Diastereoselektivität von bis zu 1 : 9 = *cis* : *trans* synthetisieren. Offenbar ist die Größe der Substituenten am Ringstickstoff (N- $CH_3$  und N-Bn) relativ unerheblich für die Stereoselektivität, da sich beide Male das gleiche Isomeren-Verhältnis ergibt (**Tab. 11-1**, g, l)

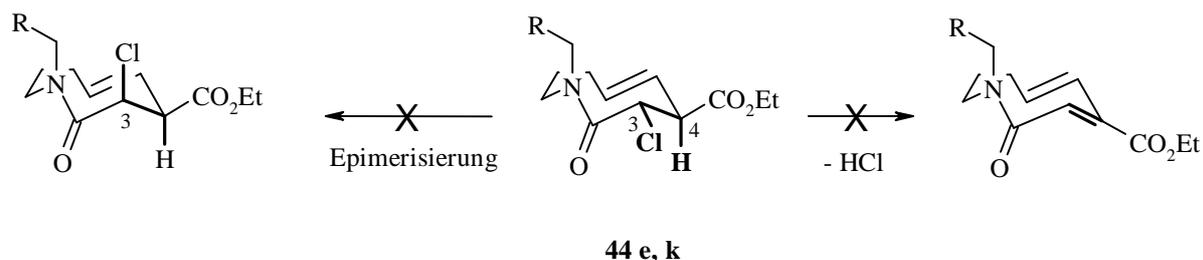
(4.) Malonsäuremonomethylesterchlorid (**Tab. 11-1**, h)

Die Claisen-Umlagerung mit Malonsäurechlorid  $MeO_2C-CH_2COCl$  führt lediglich zu acylischen Abbauprodukten **48**.

---

<sup>1</sup> M. M. Cid, U. Eggner, H.P. Weber, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7233; M. M. Cid, E. Pombo-Villar, *Helvetica Chim. Acta* **1993**, 76, 1591; E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6690; M. Ishida, H. Muramaru, S. Kato, *Synthesis* **1989**, 562; S. M. Roberts, C. Smith, R. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1990**, 1493; M. Diederich, *Diplomarbeit*, Freie Universität Berlin **1992**.

Bemerkenswerterweise kann bei keinem der Umlagerungsprodukte eine Isomerisierung der Doppelbindung nachgewiesen werden ( $\beta,\gamma \rightarrow \alpha,\beta$ -ungesättigten Ester). Ebenso findet keine Isomerisierung der  $\beta,\gamma$  Doppelbindung des 3-Vinyllactams statt (**Tab. 11-1**, c). Da sich bei der Synthese der 3-Chlorolactame (**Tab. 11-1**, e, k) kein 3,4-*cis* Produkt isolieren läßt, kann eine Epimerisierung der 3-Position ausgeschlossen werden. Die Eliminierung von HCl aus den 3,4-*trans*-Lactamen (**44** e, k) wird offenbar durch die 30° gestaffelte *cis*-Stellung der 3,4-Substituenten Cl und H verhindert.

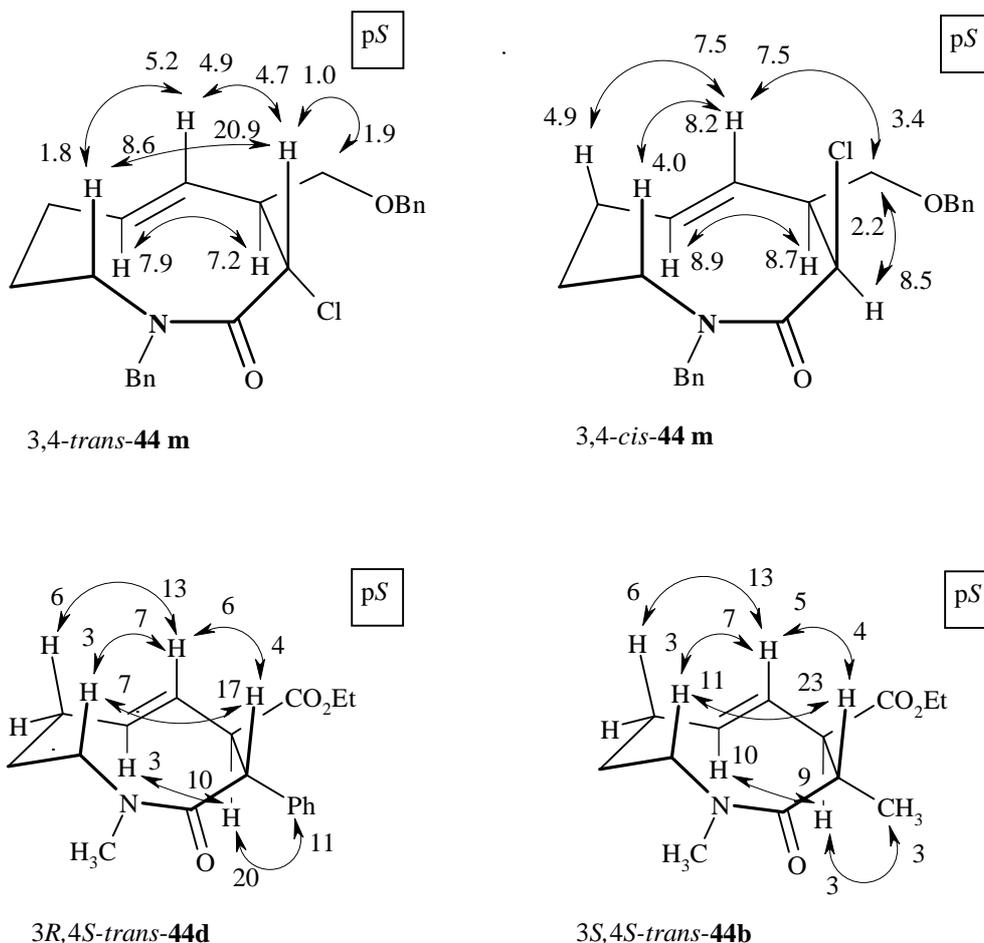


**Abb. 11-13** Hypothetische Nebenreaktionen an den Neunringlactamen **44**

- Für die Aza-Claisen-Umlagerungen welche mit einer Diastereoselektivität von *trans* : *cis* = >95 : <5 verlaufen (**Tab. 11-1**, **44b**, **44c**, **44e**, **44g**), folgt daraus, daß sie über *einen einzigen* sesselförmigen Übergangszustand verlaufen (**Abb. 11-11**, (1*R*)-**43**)
- Die weniger selektiven Umlagerungen (z.B. **44d**) dagegen verlaufen parallel über den sessel- und den bootförmigen Übergangszustand.

### 11.5.2 Geometrie der 3,4-substituierten Neunring-Lactame **44**

Die Neunringlactame, welche durch die Aza-Claisen-Umlagerung dargestellt werden, zeigen charakteristische Strukturmerkmale. Die Konfiguration der Neunringlactame bezüglich der 3,4 Substituenten (*cis/trans*) kann durch NOE-Messung eindeutig unterschieden und zugeordnet werden (**Abb 11.15**).



**Abb. 11-15** NOEDS-Zuwächse [%] der Lactame **44** und Konfiguration der chiralen C5-C6 Doppelbindung

Die NOE-Analysen der 3,4-substituierten Neunringlactame **44** ergeben, daß diese die in **Abb. 11-15** gezeigte Konformation bevorzugen. Ein Vergleich der Lactame 3,4-*trans*- und 3,4-*cis* **44m** zeigt, daß sich trotz der inversen Konfiguration des Chlor-Substituenten an C-3 die gleiche Ringgeometrie bevorzugt wird.