

**Synthesis and Reactions of Planar Chiral
Azoninones - Total Syntheses of
Pumiliotoxins**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
am Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität
Berlin

vorgelegt in englischer Sprache

von
Alexander Sudau
aus Berlin

2002

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1999 bis November 2001 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Nubbemeyer am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

1. Gutachter : Prof. Dr. U. Nubbemeyer
2. Gutachter : Prof. Dr. A. D. Schlüter

Tag der Disputation: 17.05.2002

Acknowledgements

First I wish to thank my supervisor Dr. Udo Nubbemeyer, Department of Chemistry, Freie Universität, Berlin, for giving me the opportunity to carry out this research in his laboratory and for his supervision and guidance throughout the study. He always had time for discussions during this work and supported me with his immense theoretical and practical knowledge.

I am particularly grateful to Winfried Münch for the numerous NOE analyses and for his help with HPLC separations. We had a very fruitful collaboration during the time of my PhD and I owe him the knowledge of the performance of NOE measurements and of many HPLC techniques.

I also wish to thank Dr. Jan W. Bats, Universität Frankfurt, for the good collaboration and the fast measurement of the X-ray structures.

Furthermore, I would like to extend my thanks to the members of our group for their help and friendship during the time of my thesis. I enjoyed the good working climate and the fun during our deeply spiritual coffee-breaks.

A special thank you goes to Christiane for her patience and love during all the ups and downs of this work.

I am also grateful to the Ernst-Schering-Research foundation who funded this project by a scholarship and to Dr. Mark Sutherland for proof-reading the manuscript.

Finally, I wish to thank my family for their never ending love and support.

The present work has been presented in part in the following contributions:

Publications

- "Unusual Diastereoselection in the Synthesis of Nine-Membered Ring Lactams and Conformation-Controlled Transannular Reactions to Generate Optically Active Indolizidinones"
Sudau, A.; Nubbemeyer, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 8, 1140- 1143.
- "Zwitterionic Aza-Claisen-Rearrangement: Reaction of Carboxylic Acid Fluorides with N-Allyl Amines"
Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Diederich, M.; Kierig, K.; Nubbemeyer, U. *Synlett* **1999**, 1, 25-28.
- "Improved Syntheses of Cyanuric Fluoride and Carboxylic Acid Fluorides"
Groß, S.; Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 711-714.
- "Planar Chirality: Synthesis and Transannular Reactions of Unsaturated Optically Active Azoninones Bearing E-Olefins"
Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U.; Bats, J. W. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1710-1720.
- "Planar Chirality: Cycloaddition and Transannular Reactions of Optically Active Azoninones that Contain (E)-Olefins"
Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J. W.; Nubbemeyer, U. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 611-621.
- "Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin 251 D (Part 1): Synthesis of the Bicyclic Core"
Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.*
submitted for publication
- "Total Synthesis of (+)-Pumiliotoxin 251D (Part 2): Introduction of the Side Chain"
Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.*
submitted for publication

List of Abbreviations

1D	One-dimensional
2D	Two-dimensional
AcCl	Acetyl chloride
Bn	Benzyl
BnCl	Benzyl chloride
BuLi	Butyl lithium
calc.	calculated
cat.	catalytic
COSY	Correlated spectroscopy
CSA	Camphorsulfonic acid
CSD	Cambridge Structural Database
d.e.	diastereomeric excess
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	Dicyclohexyl carbodiimide
DIBALH	Diisobutyl aluminium hydride
diglyme	Diethylene glycol dimethyl ether
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)-pyridine
DMF	N,N-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
eq.	equivalent (mol)
Et	Ethyl
FAB	Fast atom bombardment
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazane
HMQC	Hetero Multinuclear Quantum Coherence
HPLC	High pressure liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
Hz	Hertz
LDA	Lithium diisopropylamide
mCPBA	meta-Chloroperbenzoic acid
MeOH	Methanol

MsCl	Methanesulfonyl chloride
NMR	Nuclear magnetic resonance
NOE	Nuclear Overhauser effect
PFA	Perfluoroalkoxy copolymer [(copolymer of tetrafluoroethylene (TFE) and perfluoro(propyl vinyl ether) (PPVE)]
PG	Protecting group
PhSeBr	Phenylselenenyl bromide
PhSeCl	Phenylselenenyl chloride
<i>pR</i>	planar <i>R</i>
<i>pS</i>	planar <i>S</i>
ptx	Pumiliotoxin
RCM	Ring-closing metathesis
TBAF	Tetrabutylammonium fluoride
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin-layer chromatography
TMS	Trimethylsilyl
TS	Transition state
TsCl	p-toluenesulfonyl chloride

Abstract

In this work the synthesis of planar chiral azoninones and their conversion into biologically active compounds was studied. Azoninones (cyclic unsaturated nine-membered lactams) are of considerable interest because of their unusual conformational properties and their applicability to generate optically active indolizidines. The term planar chirality characterises a form of chirality originating from a stereogenic plane, e.g. a planar arrangement of at least four centres (atoms) with a fifth centre placed outside of this original plane. An (*E*) olefin, incorporated in a ring, fulfills the requirements of a planar-chiral subunit. Since unsaturated optically active, planar chiral, eight-membered rings are known to be stable, many nine- and ten-membered rings suffer from a fast racemisation due to the facile flipping of the double bond with respect to the ring. In contrast, the azoninones described in this work were found to maintain the planar chiral information at room temperature. Directly after their formation by the zwitterionic aza-Claisen rearrangement of vinyl pyrrolidines, all azoninones were *pS*-configured. This arrangement was found to possess an outstanding stability. Heating to about 60 °C allowed to convert the *pS*-azoninones into thermodynamically more stable *pR*-azoninones. This planar chiral isomerisation required an activation energy of ~25 kcal, as determined by calculations and kinetic measurements. Such controllable epimerisation is of a high synthetic value because the labile planar chiral information can be selectively converted into new stereogenic centres by transannular ring-contractions and cycloaddition reactions. Numerous indolizidines and azonanones (saturated nine-membered lactams) have been prepared with high regio- and stereoselectivities. The mild reaction conditions required for these reactions allowed a directed conversion of planar chirality into central chirality, and furthermore the synthesis of D- and L-proline derived indolizidinones from the same ex-chiral pool precursor.

The applicability of this new concept has been demonstrated by the completion of a new total synthesis of (+)-pumiliotoxin 251D and congeners. These compounds are highly physiologically active and not available from natural sources in sufficient amounts. Key reactions conducting this synthesis are: (i) the generation of the hydroxyindolizidinone core by the transannular ring-opening of epoxy-azonanones, (ii) the conversion of a bicyclic amide into an amido phosphonate and (iii) the stereoselective introduction of the (*Z*)-alkylidene side chain via a Horner-Wittig reaction of the amido phosphonate and a chiral aldehyde. Finally, the correct structure of the (+) Pumiliotoxin 251D was undoubtedly proven via X-ray analysis of the hydrochloride.

Kurzfassung

In dieser Arbeit wurden die Synthese planar chiraler Azoninone und ihre Umwandlung in biologisch aktive Verbindungen untersucht. Azoninone (cyclische ungesättigte Neuringlactame) sind wegen ihrer ungewöhnlichen konformativen Eigenschaften und ihrer breiten Anwendbarkeit zur Darstellung optisch aktiver Indolizidinone von großer synthetischer Bedeutung. Der Begriff planare Chiralität charakterisiert eine Form der Chiralität, die von einer stereogenen Ebene erzeugt wird, zum Beispiel einer planaren Anordnung von mindestens vier Zentren (Atomen) verbunden mit einem fünften Zentrum, welches aus dieser Ebene herausragt. Ein cyclisches (*E*)-Alken erfüllt die Voraussetzungen einer planar-chiralen Untereinheit. Während ungesättigte, optisch aktive, planar chirale 8-gliedrige Ringe stabile Verbindungen darstellen, findet bei vielen 9- und 10-gliedrigen Ringen infolge einer ungehinderten Rotation der Doppelbindung durch die Ringebene eine schnelle Razemisierung statt. Im Gegensatz dazu wurde bei den in dieser Arbeit beschriebenen Azoninonen eine hohe Stabilität der planar chiralen Information bei Raumtemperatur festgestellt. Unmittelbar nach ihrer Bildung durch die zwitterionische aza-Claisen-Umlagerung von Vinylpyrrolidinen wiesen alle Azoninone eine *pS*-Konfiguration auf. Diese Anordnung erwies sich als sehr stabil. Erst beim Erwärmen der Azoninone auf ~60 °C wandelten sich die *pS*-Azoninone in die thermodynamisch stabileren *pR*-Azoninone um. Die planar chirale Isomerisierung erforderte eine Aktivierungsenergie von ~25 kcal, wie durch Rechnungen und kinetische Messungen bestimmt wurde. Eine solche kontrollierbare Epimerisierung ist von hohem synthetischen Nutzen, da die labile planar chirale Information durch transannulare Ringschlussreaktionen und Cycloadditionen selektiv in neue stereogene Zentren umgewandelt werden kann. Durch Anwendung dieser Reaktionen wurden in dieser Arbeit zahlreiche Indolizidinone und Azonanone (gesättigte 9-gliedrige Lactame) mit hohen Regio- und Stereoselektivitäten dargestellt. Die angewendeten milden Reaktionsbedingungen erlaubten eine gerichtete Umwandlung der planaren Chiralität in zentrale Chiralität und darüberhinaus die Synthese von Indolizidinonen vom D- und L-Prolin Typ ausgehend von derselben chiralen Startverbindung.

Die Anwendbarkeit dieses neuen Konzepts wurde durch die Vervollständigung einer neuen Totalsynthese von (+)-Pumiliotoxin 251D und anderer Pumiliotoxin-Derivate gezeigt. Diese Verbindungen besitzen eine hohe physiologische Aktivität und sind aus natürlichen Quellen nicht in ausreichender Menge verfügbar. Schlüsselreaktionen im Verlauf dieser Synthese sind: (i) die Erzeugung des Hydroxyindolizidinon-Gerüsts durch transannulare Ringöffnung von Epoxy-Azonanonen, (ii) die Umwandlung bicyclischer Amide in Amidophosphonate und (iii) die stereoselektive Einführung der (*Z*)-Alkyliden Seitenkette über eine Horner-Wittig Reaktion eines Amidophosphonats mit einem chiralen Aldehyd. Die korrekte Struktur des synthetisierten (+)-Pumiliotoxin 251D wurde durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bewiesen.