

# Methoden der diastereoselektiven Darstellung quartärer Kohlenstoffzentren zur Synthese von Amaryllidaceen-Alkaloiden

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

des Fachbereiches Chemie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Bösche

aus Berlin

1998

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. U. Nubbemeyer

2. Gutachter: Prof. Dr. J. Fuhrhop

Datum der Disputation: 18.09.1998

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter der Anleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Udo Nubbemeyer am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin in der Zeit von April 1993 bis November 1997 angefertigt.

Meinem Doktorvater danke ich sehr herzlich für die freundliche und immer hilfsbereite Unterstützung im Labyrinth der präparativen Chemie, für den hervorragend ausgestatteten Arbeitsplatz und für die finanzielle Unterstützung. Seine wertvollen Anregungen haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Einen besonderen Dank möchte ich an meine Laborkollegen Michel Diederich (Gründungsmitglied und für diverse multikulturelle Sinneserweiterungen verantwortlich), Stephan Laabs und Andreas Scherrmann richten, die ein ausgezeichnetes Laborklima ermöglichten. Neben der fachlichen Diskussion und Zusammenarbeit sorgten vor allen die Spinnmessungen auf höchster Ebene mit ihnen, Maike Schröder und dem Chef für eine angenehme und abwechslungsreiche Zeit.

Ferner möchte ich Katja Melzer erwähnen, die mich schon das ganze Studium ertragen mußte, und Rita Friese, die meine Stickstoff-Verbindungen bei zahlreichen HPLC-Messungen liebgewonnen hat. Bedanken möchte ich mich auch für die Zusammenarbeit mit den Kollegen des Arbeitskreises Mulzer, die das Mitarbeiterseminar zu einer interessanten Diskussionsrunde machten.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern der Spektren- und Serviceabteilungen. Hier möchte ich besonders der MV danken, die immer hilfsbereit war. Winfried Münch danke ich für die Aufnahme und Interpretation diverser NOE-Messungen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Stephan Krakau, Bernhard Geisel, Maike Schröder, Alexandra Peffer und Christian Hansen, die im Rahmen des Organischen Chemie F-Praktikums an der Synthese mitgearbeitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir das Chemiestudium erst ermöglichten und meinen Frauen Anja und Mareike, die mich moralisch unterstützten und mir immer wieder zeigten, das es auch ein Leben außerhalb der Chemie gibt.

„Pure Illusion entlud sich spontan.“<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Aus „Die Farben der Magie“, T. Pratchett, 10. Aufl., 1992, Wilhelm Heyne Verlag München

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung .....	1
1.2 Pharmakologische Wirkung und Biosynthese.....	2
1.3 Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums in Literatursynthesen .....	4
1.3.1 Totalsynthesen von Crinan (X) .....	5
1.3.2 Totalsynthesen von Crinin-Alkaloiden .....	6
1.3.3 Totalsynthesen von Haemanthidin (VII) .....	7
1.3.4 Totalsynthesen von Epipretazettin (XXI).....	8
1.3.5 Enantioselektive Synthesen.....	10
1.4 Aufgabenstellung .....	12
1.5 Retrosynthetische Aspekte .....	13
1.5.1 Fragmentierung von Haemanthidin (VII) zum Pyrrolidin XXIX .....	13
1.5.2 Aufbau der stereogenen Zentren.....	15
1.5.3 Synthese der trisubstituierten Doppelbindung .....	17
1.5.4 Darstellung der Seitenkette am Anfang der Synthesesequenz .....	19
1.5.5 Synthesepfad .....	21

## 2 Spezieller Teil

2.1 Aufbau der Seitenkette.....	23
2.1.1 Synthese und Umsetzung des 3-BOC-Amido- $\gamma$ -butyrolactons 5.....	23
2.1.2 Synthese und Umsetzung des 2-BOC-Amido- $\beta$ -propiolactons 7 .....	25
2.1.3 Aufbau der Seitenkette durch Öffnung von Aziridinen .....	26
2.1.4 Synthese und Umsetzung des N-Tritylaziridinmethylcarboxylats 16 .....	28
2.1.5 Synthese und Umsetzung des N-BOC-Aziridinmethylcarboxylats 12.....	30
2.1.6 Synthese des N-BOC-Aziridinalkins 21 .....	31
2.2 Synthese der trisubstituierten Doppelbindung .....	34
2.2.1 Substitutionsmuster der trisubstituierten Doppelbindung.....	34
2.2.2 Synthese des Vinylidibromids 33 aus der <i>L</i> -Asparaginsäure (1).....	35
2.2.3 Synthese und Umsetzung des 2-BOC-Amido- $\gamma$ -butyrolactons 46.....	39
2.2.4 Synthese von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureestern durch Horner-Emmons- Olefinierung.....	43
2.2.5 Synthese von $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäureestern durch Palladium-katalysierte Kupplung.....	45

2.3 Aufbau der stereogenen Zentren mittels Claisen-Umlagerung .....	58
2.3.1 Claisen-Umlagerungen .....	58
2.3.2 Synthese der Umlagerungssysteme .....	61
2.3.3 Iminoketen-Claisen-Umlagerungen.....	67
2.3.4 Ireland-Claisen-Umlagerungen .....	73
2.3.5 Zusammenfassung .....	76
2.4 Aufbau der stereogenen Zentren mittels Samariumdiodid-Kupplung .....	79
2.4.1 Aufbau der geschützten N-Formylmethylgruppierung zu Beginn der Sequenz.....	82
2.4.2 Synthese der N-alkylierten Aziridinpentensäureester .....	85
2.4.3 Synthese offenkettiger Kupplungs-Precursor .....	93
2.4.4 Durchführung der Samariumdiodid-Kupplung .....	102
2.5 Weitere Optionen zum Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums.....	108
2.6 Zusammenfassung und Ausblick: Enantioselektiver Zugang zur Totalsynthese von Amaryllidaceen-Alkaloiden .....	111

### **3 Experimenteller Teil**

3.1 Allgemeines .....	116
3.1.1 Präparative Methoden .....	116
3.1.2 Analytik .....	117
3.2 Synthese der Reagentien .....	119
3.3 Synthesen zum Aufbau der Seitenkette.....	124
3.3.1 Asparaginsäuresysteme.....	124
3.3.2 Serinsysteme .....	126
3.4 Synthesen zum Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung.....	139
3.4.1 Asparaginsäuresysteme.....	139
3.4.2 Serinsysteme .....	149
3.5 Synthesen der Claisen-Umlagerungs-Systeme.....	165
3.6 Synthesen und Umsetzungen der Samariumdiodid-Systeme .....	192
3.7 Synthese und Umsetzung der Michael-Systeme .....	220

### **4 Anhang**

4.1 Abkürzungen .....	223
4.2 Nomenklatur und Bezifferung .....	225
4.2 Abstract .....	225
4.3 Lebenslauf .....	226