

Diss. ETH Nr. 11376

**Neue Cinchona-Alkaloid-Analoga basierend auf der  
9,9'-Spirobifluoren-Einheit:  
Synthese, Konformationsanalyse und Anwendung  
in der asymmetrischen Katalyse**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels  
Doktor der Naturwissenschaften  
der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von



Call E

**BARBARA WINTER-WERNER**

Dipl. Chem. ETH

geboren am 6. Januar 1967

von Beggingen (SH), Löhningen (SH) und Winterthur (ZH)

Angenommen auf Antrag von:

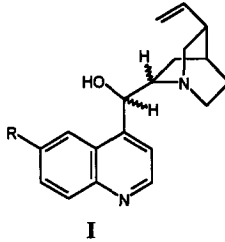
Prof. Dr. F. Diederich, Referent

Prof. Dr. H.-J. Borschberg, Korreferent

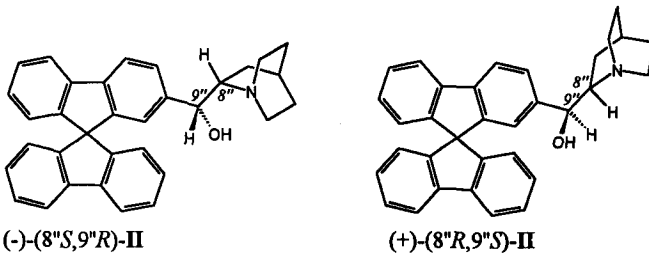
Zürich 1996

# Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit verschiedenen Modifikationen der natürlichen *Cinchona*-Alkaloide **I** mit der 9,9'-Spirobifluoren-Einheit.



Im ersten Teil der Arbeit wurde der Chinolin-Baustein der *Cinchona*-Alkaloide durch das 9,9'-Spirobifluoren-Gerüst ersetzt, so dass neue Alkaloide des Types **II** erhalten wurden.



Im letzten Schritt der Synthesesequenz zu Verbindung **II** wurde dabei das zu **II** analoge Keton diastereoselektiv mit DIBAL-H zur *erythro*-Form, die als Enantiomerenpaar erhalten wurde, reduziert. Auf diese Weise konnten zwei zu den natürlichen *Cinchona*-Alkaloiden Chinin und Chinidin konfigurativ analoge Verbindungen erhalten werden.

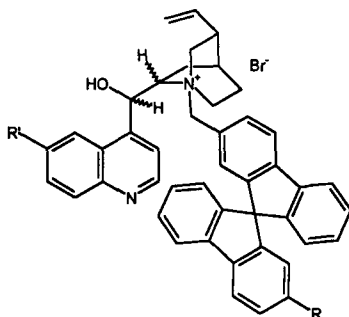
Die Trennung des erhaltenen Enantiomerenpaares von **II** wurde durch HPL-Chromatographie an einer mit Chinin derivatisierten Kieselgel-Phase durchgeführt.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der beiden Enantiomeren konnte durch NOE-Untersuchungen der Komplexe von (-)-**II** und (+)-**II** mit Chinin bestimmt werden.

Eine ausführliche Konformationsanalyse der Verbindung **II** mittels Computersimulationen und NMR-Experimenten zeigte, dass das Molekül über vier Energieminima verfügt. Die entsprechenden vier verschiedenen Konformationen wurden in zwei Gruppen unterteilt, die in Analogie zu den Konformationen der natürlichen *Cinchona*-Alkaloide als „open“ und „closed“ bezeichnet wurden. Es zeigte sich, dass im Fall der Verbindung **II** die „closed“-Konformationen, d.h. diejenigen, bei denen der Chinuclidin-Stickstoff zur 9,9'-Spirobifluoren-Einheit gerichtet ist, bei ca. 4 kcal/mol tieferer Energie liegen.

Versuche zur Bestimmung der Assoziationskonstanten  $K_a$  der von den Enantiomeren von **II** mit Chinin gebildeten diastereoisomeren Komplexe in  $CDCl_3$  zeigten, dass die Bindung zwischen den beiden Molekülen relativ schwach ist.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden 2-Brommethyl-9,9'-spirobifluoren-Derivate für die Alkylierung der natürlichen *Cinchona*-Alkaloide verwendet.



### III

R = H, CH<sub>2</sub>OEt

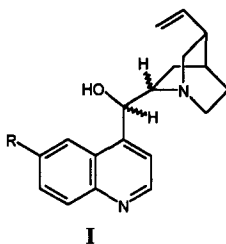
R' = H, OMe

Die erhaltenen Verbindungen **III** wurden als Katalysatoren für asymmetrische Alkylierungsreaktionen verwendet. Ein direkter Vergleich mit den schon vielfach in der asymmetrischen Synthese eingesetzten *N*-benzyltierten *Cinchona*-Alkaloide zeigte jedoch, dass die Alkylierung mit der 9,9'-Spirobifluoren-Einheit keine Verbesserung der Katalyse-Eigenschaften bewirkt. Der sterisch viel anspruchsvollere Substituent verhindert vielmehr die asymmetrische Katalyse der untersuchten Allylierung eines Indanonderivates. Ebenfalls hat das zusätzliche Chiralitätszentrum am Spiroatom des 9,9'-Spirobifluorens keinen Einfluss auf die Stereoselektivität.

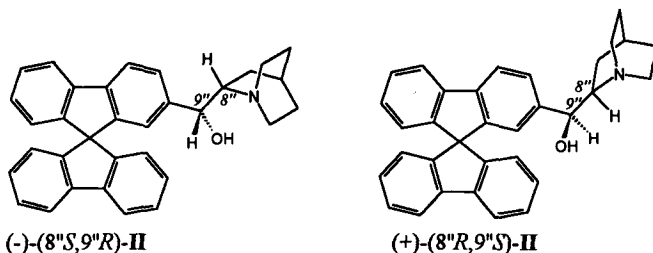
Des weiteren wurde auch die Verbindung **II** *N*-benzyltiert und als Katalysator für dieselbe Alkylierung untersucht. Auch hier bestätigte sich, dass die Substitution des planaren aromatischen Chinolins durch die starre und sehr grosse 9,9'-Spirobifluoren-Einheit die sehr guten Katalyse-Eigenschaften der natürlichen *N*-benzyltierten *Cinchona*-Alkaloide zerstört.

# Abstract

This thesis presents various synthetic modifications of the natural *Cinchona* alkaloids **I** with the 9,9'-spirobifluorene unit.



In the first part the quinoline unit of the *Cinchona* alkaloids was substituted for the 9,9'-spirobifluorene unit, yielding new alkaloids of type **II**.



In the last step of the synthesis of compound **II** the analogous ketone was diastereoselectively reduced with DIBAL-H to the *erythro* form, which was obtained as a racemate. In this way two configurational analogues of the natural *Cinchona* alkaloids quinine and quinidine were obtained.

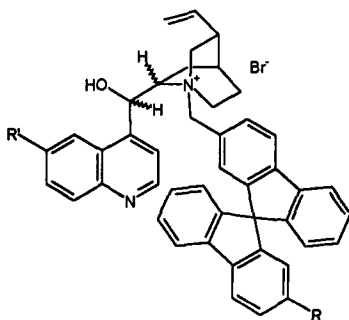
The resolution of the enantiomers of **II** was achieved by high performance liquid chromatography on a chiral stationary phase consisting of silica gel bound quinine.

The absolute configuration of the enantiomers of **II** was determined through NOE experiments of the complexes of (-)-**II** and (+)-**II** with quinine.

A detailed conformational analysis of compound **II** using computer simulations and NMR studies showed that the molecule has four minimum energy conformations. These conformations were subdivided into two groups that were named „open“ and „closed“ after the analogous conformations of the natural *Cinchona* alkaloids. It is emphasized that in the case of compound **II** the „closed“ conformations, where the lone pair of the quinuclidine nitrogen points towards the 9,9'-spirobifluorene unit, is favoured by 4 kcal/mol.

Attempts to determine the association constant  $K_a$  of the diastereomeric complexes formed by the enantiomers of **II** and quinine in  $CDCl_3$ , showed that the binding between these two molecules is relatively weak.

In the second part of this thesis the 9,9'-spirobifluorene unit was used for the alkylation of the natural *Cinchona* alkaloids.



**III**

R = H, CH<sub>2</sub>OEt

R' = H, OMe

Different compounds of type **III** were used as catalysts in asymmetric alkylations. A direct comparison with *N*-benzylated *Cinchona* alkaloids, often used in asymmetric synthesis, showed however that the alkylation with the 9,9'-spirobifluorene unit does not improve the catalytic properties. The sterically much larger substituent hinders the asymmetric catalysis of the investigated allylation of an indanone derivative. Also, the additional chiral center at the spiro atom of the 9,9'-spirobifluorene unit has no influence on the stereoselectivity.

Finally compound **II** was *N*-benzylated and tested as a catalyst for the same alkylation. However, also in this case, the substitution of the planar aromatic ring system with the rigid and bulky 9,9'-spirobifluorene unit destroyed the good catalytic properties of the natural *N*-benzylated *Cinchona* alkaloids.