

Diss. ETH No. 27195

I Total Synthesis of (–)-Mitrephorone A
**II Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Olefins
via 1,4-Semihydrogenation of 1,3-Dienes**
**III Synthesis of Primary Amines from Nitriles via
a Radical Cyclization/Reduction Cascade**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

MICHAEL SCHNEIDER

MSc ETH Chemistry
Born on 07.11.1992
Citizen of Germany and the United States of America

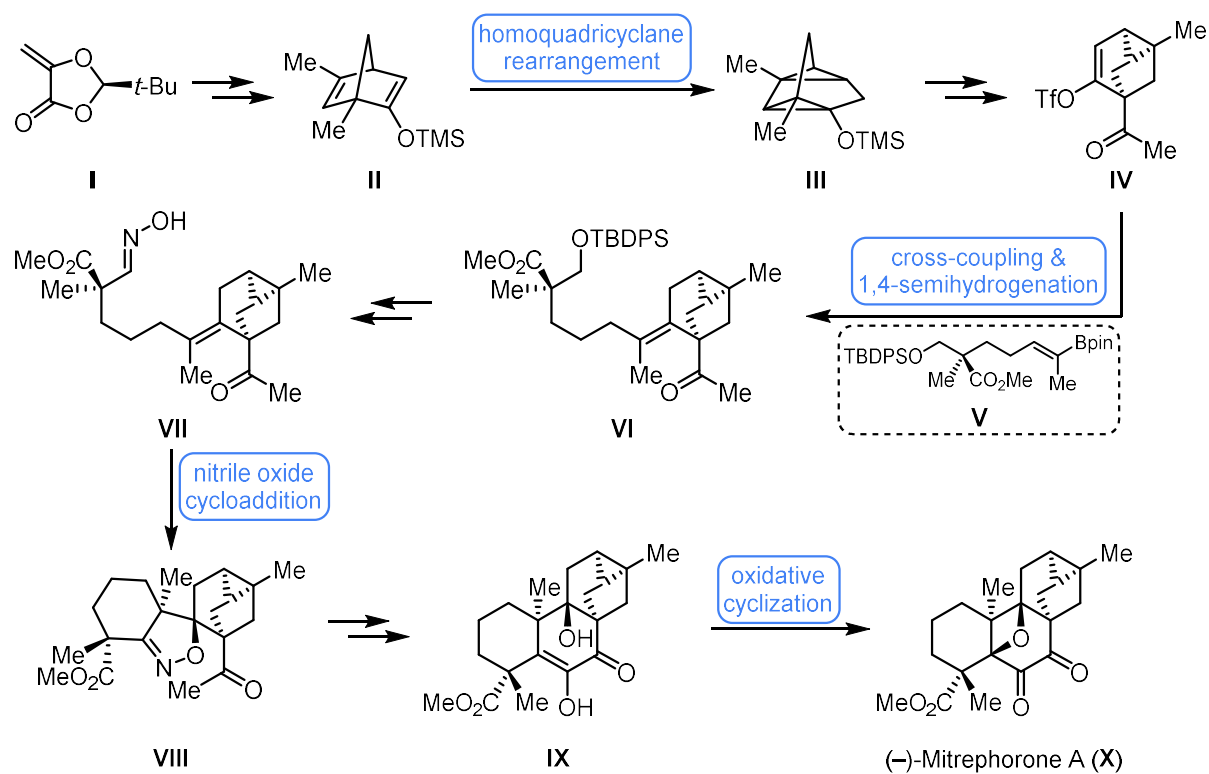
accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Erick M. Carreira, examiner
Prof. Dr. Bill Morandi, co-examiner

2020

ABSTRACT

The first chapter of this thesis describes the total synthesis of the trachylobane diterpenoid (–)-mitrephorone A (**X**), which was isolated from the bark of the Bornean shrub *Mitrephora Glabra* Scheff in 2005. The fully substituted oxetane at the center of the molecule is a unique structural feature amongst the trachylobane natural products. Throughout this chapter, different approaches towards the synthesis of this diterpenoid are discussed. These include methods for oxetane formation, such as a [2 + 2] cycloaddition reaction and an intramolecular oxa-MICHAEL reaction, as well as various approaches towards the stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins.

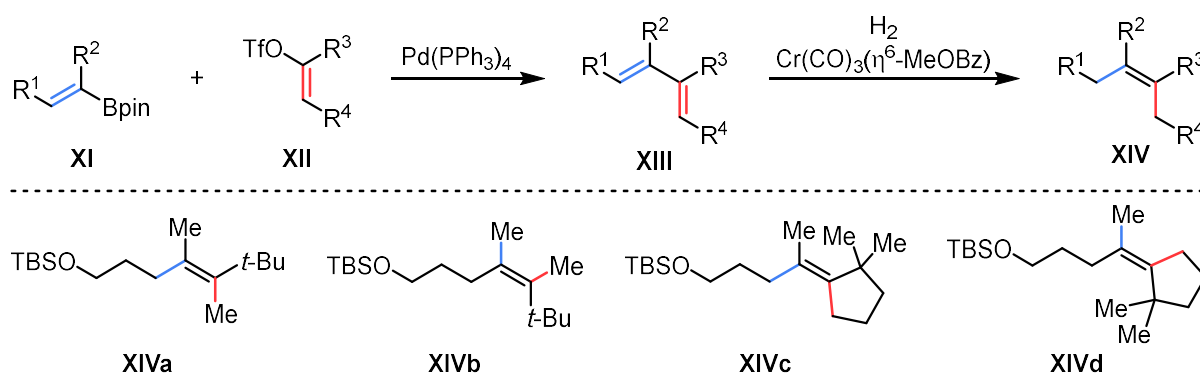
The final synthesis of (–)-mitrephorone A (**X**) commenced with the preparation of norbornadiene **II** from enantiopure olefin **I** *via* a diastereoselective DIELS–ALDER cycloaddition reaction (Scheme I). Cyclopropanation of **II** induced a homoquadricyclane rearrangement and led to the formation dicyclopropane **III**. Vinyl boronate **V** was synthesized *via* pig liver esterase-mediated malonate



Scheme I. Outline of the total synthesis of (–)-mitrephorone A (**X**).

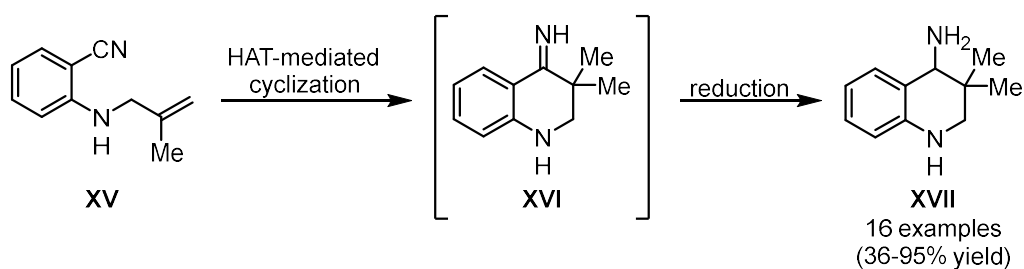
desymmetrization and was subjected to SUZUKI–MIYAUURA cross-coupling with vinyl triflate **IV**. 1,4-Semihydrogenation of the resulting diene afforded tetrasubstituted olefin **VI** as a single olefin isomer. Highly diastereoselective nitrile oxide cycloaddition reaction of **VII** gave isoxazoline **VIII**, whereby the facial selectivity was fully controlled by the α -stereocenter of the nitrile oxide. Finally, (–)-mitrephorone A (**X**) was obtained *via* oxidative cyclization of δ -hydroxydiosphenol (**IX**).

The second chapter features the 1,4-semihydrogenation of 1,3-dienes. This reaction has been known since the 1960's, however, there was hardly any precedence for the synthesis of tetrasubstituted olefins using this approach. Moreover, no examples for the combination of sp^2 – sp^2 cross-coupling and 1,4-semihydrogenation had been reported. After the successful implementation of this sequence in the total synthesis of (–)-mitrephorone A (**X**), the stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins **XIV** was further explored employing this approach. Most interestingly, both olefin geometric isomers could be prepared selectively from the same vinyl triflate **XII** by variation of vinyl boronate **XI** as shown for olefin isomers **XIVa** and **XIVb** as well as **XIVc** and **XIVd** (Scheme II).



Scheme II. Stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins *via* sequential sp^2 – sp^2 cross-coupling and 1,4-semihydrogenation.

The final chapter of this thesis discusses the synthesis of primary amines from nitriles *via* a hydrogen atom transfer-mediated cyclization/reduction cascade. The combination of sodium borohydride and $\text{Mn}(\text{dpm})_3$ showed the best results in optimization studies and allowed for the synthesis of 16 primary amines from aromatic or aliphatic nitriles (Scheme III). Substrates bearing a malonate in the connecting backbone could be transformed either into the corresponding primary amines or lactams depending on the reaction conditions.

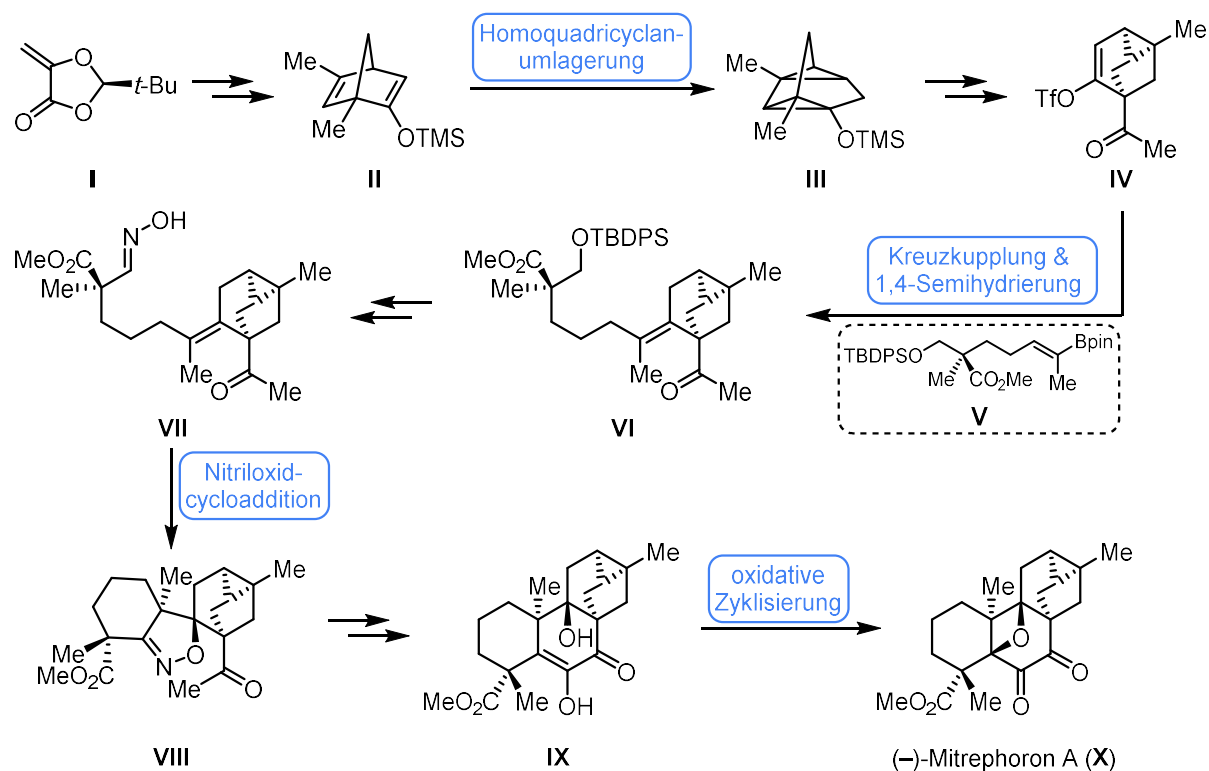


Scheme III. Synthesis of primary amines from nitriles *via* a HAT-mediated cyclization/reduction cascade.

ZUSAMMENFASSUNG

Das erste Kapitel dieser Dissertation befasst sich mit der Totalsynthese des Trachylobanditerpenoids (–)-Mitrephoron A (**X**), welches 2005 aus der Rinde des bornesischen Strauchs *Mitrephora Glabra* Scheff isoliert wurde. Das vollständig substituierte Oxetan im Zentrum des Moleküls ist ein einzigartiges Strukturelement unter den Trachylobannaturstoffen. Im Rahmen dieses Kapitels werden verschiedene Ansätze zur Synthese dieses Diterpenoids diskutiert. Dazu gehören Methoden zum Aufbau des Oxetans, wie eine [2 + 2] Cycloadditionsreaktion und eine intramolekulare oxa-MICHAEL Addition, sowie verschiedene Ansätze zur stereoselektiven Synthese von tetrasubstituierten Olefinen.

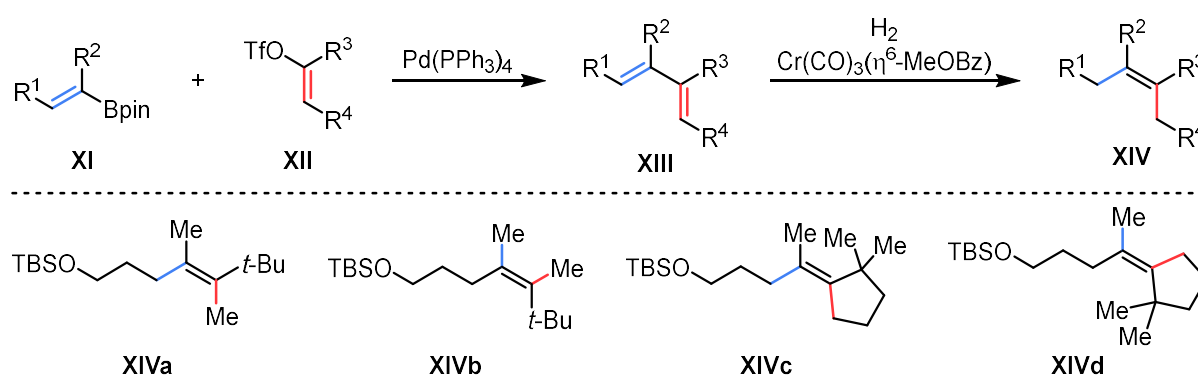
Die finale Synthese von (–)-Mitrephoron A (**X**) begann mit der Herstellung von Norbornadien **II** aus enantiomerenreinem Olefin **I** durch eine diastereoselektive DIELS–ALDER Cycloadditionsreaktion (Schema I). Cyclopropanierung von **II** löste eine Homoquadricyclanumlagerung aus und führte zur Bildung von Dicyclopropan **III**. Vinylboronat **V** wurde durch eine



Scheme I. Übersicht der Totalsynthese von (–)-Mitrephorone A (**X**).

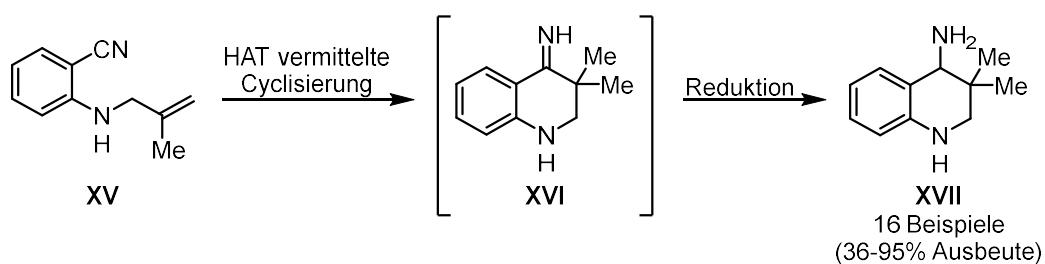
Schweineleberesterase-vermittelte Malonatdesymmetrisierung hergestellt und durch eine SUZUKI–MIYAUURA Kreuzkupplung mit Vinyltriflat **IV** verbunden. 1,4-Semihydrierung des entstandenen Diens lieferte das tetrasubstituierte Olefin **VI** als einziges Olefinisomer. Hoch diastereoselektive Nitriloxidcycloadditionsreaktion von **VII** ergab Isoxazolin **VIII**, wobei die faciale Selektivität vollständig durch das α -Stereozentrum des Nitriloxids bestimmt wurde. Abschließend wurde (–)-Mitrephoron A (**X**) durch eine oxidative Zyklisierung von δ -Hydroxydiosphenol (**IX**) erhalten.

Im zweiten Kapitel wird die 1,4-Semihydrierung von 1,3-Dienen behandelt. Diese Reaktion ist bereits seit den 1960er Jahren bekannt, es gab jedoch kaum eine Präzedenz für die Synthese von tetrasubstituierten Olefinen unter Verwendung dieses Ansatzes. Darüber hinaus gab es keine Beispiele für die Kombination von sp^2 – sp^2 Kreuzkupplung und 1,4-Semihydrierung. Nach der erfolgreichen Anwendung dieser Sequenz in der Totalsynthese von (–)-Mitrephoron A (**X**) wurde die stereoselektive Synthese von tetrasubstituierten Olefinen **XIV** über diesen Ansatz genauer untersucht. Besonders interessant hierbei ist, dass beide geometrischen Olefinisomere aus demselben Vinyltriflat **XII** durch Variation des Vinylboronats **XI** hergestellt werden konnten, wie für Isomere **XIVa** und **XIVb** sowie **XIVc** und **XIVd** gezeigt wurde (Schema II).



Schema II. Stereoselektive Synthese von tetrasubstituierten Olefinen durch sequenzielle sp^2 – sp^2 Kreuzkupplung und 1,4-Semihydrierung.

Das letzte Kapitel dieser Arbeit diskutiert die Synthese von primären Aminen aus Nitrilen durch eine Kaskade aus einer von Wasserstoffatomtransfer herbeigeführter Zyklisierung und Reduktion. Die Kombination aus Natriumborhydrid und $\text{Mn}(\text{dpm})_3$ zeigte die besten Resultate in der Reaktionsoptimierung und ermöglichte die Synthese von 16 primären Aminen aus aromatischen oder aliphatischen Nitrilen (Schema III). Substrate, die ein Malonat im verbindenden Backbone enthielten, konnten abhängig von den Reaktionsbedingungen entweder in die entsprechenden primären Amine oder Laktame umgewandelt werden.



Schema III. Synthese von primären Aminen aus Nitrilen über eine durch HAT herbeigeführte Zyklisierungs- und Reduktionskaskade.