

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|------------------|
| INHALTSVERZEICHNIS | 11 |
| <u>A ALLGEMEINER TEIL</u> | <u>19</u> |
| 1 Einleitung | 19 |
| 2 Theoretische Grundlagen | 21 |
| 2.1 Alkaloide | 21 |
| 2.2 Die Erythrina- und Homoerythrina-Alkaloide | 25 |
| 2.2.1 Vorkommen, Klassifizierung und medizinische Bedeutung von Erythrina- und Homoerythrina-Alkaloiden | 25 |
| 2.2.2 Ausgewählte Erythrina-artige Alkaloide | 28 |
| 2.2.3 Die Biosynthese der Erythrina-Alkaloide | 32 |
| 2.2.4 Die Biosynthese der Homoerythrina- und Cephalotaxus-Alkaloide | 35 |
| 2.2.5 Ausgewählte Methoden zum Aufbau des Erythrina-Alkaloid-Grundgerüsts und ihre Anwendung in der Totalsynthese | 37 |
| 2.2.5.1 Palladium-katalysierte Arylierungsreaktion zur Synthese des Erythrina-Alkaloid-Grundgerüsts | 37 |
| 2.2.5.2 Synthese des Homoerythrina-Alkaloid-Grundgerüsts über ein Dibenzazepin | 38 |
| 2.2.5.3 Domino-Diels-Alder Cyclisierungsreaktion in der Synthese von Erysotramidin | 39 |
| 2.2.5.4 Zweifache Ringschlussmetathese in der Synthese von (+)- β -Erythroidin | 43 |
| 2.3 Domino-Reaktionen | 45 |
| 2.3.1 Das Konzept der Domino-Reaktion | 45 |
| 2.3.2 Domino-Reaktionen in der organischen Synthese | 47 |
| 2.3.2.1 Domino-Knœvenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von Hirsutin | 47 |
| 2.3.2.2 Dreifach-anionische Domino-Reaktion in der Synthese von Morphin | 49 |

| | |
|--|----|
| 2.3.2.3 Domino-Stille-Hemiketalisierungs-Diels-Alder-Reaktion in der Synthese von (\pm)-Panepophenanthrin | 50 |
| 2.3.2.4 Organokatalytische Multikomponenten-Domino-Michael-Michael- Aldol-Kondensation-Diels-Alder-Reaktion | 51 |

B AUFGABENSTELLUNG **55**

| | |
|---|-----------|
| 1 Zielsetzung und Planung der Arbeit | 55 |
|---|-----------|

C DURCHFÜHRUNG **61**

| | |
|--|-----------|
| 1 Untersuchung des Substratspektrums der Domino-Amidierungs- Spirocyclisierungs-Reaktion | 61 |
| 1.1 Synthese der Amine 144a , 144c und 144d | 62 |
| 1.2 Synthese der Spirocyclen 146a-146e | 64 |
| 1.2.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 146e | 67 |
| 1.3 Synthese des Tricyclus 146f | 70 |
| 1.4 Synthese der Spirocyclen 146g-j | 71 |
| 1.4.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 146i | 73 |
| 1.5 Ergebnisse der Untersuchungen des Substratspektrums der Domino- Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion | 75 |
| 2 Synthese von Erythrina-Alkaloiden und -Analoga | 79 |
| 2.1 Untersuchungen zur Michael- α -Alkylierungs-Reaktion | 79 |
| 2.1.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 170 | 81 |
| 2.2 Untersuchungen zur Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion mit Ester 170 | 84 |
| 2.2.1 Theoretische Untersuchungen | 87 |
| 2.2.1.1 Vorgehensweise | 87 |
| 2.2.1.2 Ergebnisse der Berechnungen | 88 |
| 2.3 Synthese substituierter Ester-Bausteine | 90 |
| 2.3.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 150b | 94 |

| | |
|---|-----|
| 2.4 Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion mit den Esterbausteinen 150a und 150b | 97 |
| 2.5 Synthese von Erythrina-Alkaloid-Analoga | 100 |
| 2.5.1 Tamao-Fleming Oxidation des Silans 173 | 101 |
| 2.5.2 Untersuchungen zur weiteren Derivatisierung des Alkohols 190 | 103 |
| 2.5.2.1 Synthese des α,β -ungesättigten Ketons 189 , Untersuchungen zu Michael-Additionen und Folgereaktionen | 103 |
| 2.5.2.1.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 194 | 110 |
| 2.5.2.2 Bestimmung der relativen Konfiguration der Stereozentren der Produkte der Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion | 112 |
| 2.5.2.3 Untersuchungen zur α -Bromierung und anschließender Eliminierung von Keton 189 | 116 |
| 2.5.2.4 Derivatisierung des α,β -ungesättigten Ketons 188 durch Epoxidierungen | 119 |
| 2.6 Formale Totalsynthese von Erysotramidin (51) | 123 |
| 2.6.1 Herstellung des enantiomerenreinen Ketoesters 170 | 123 |
| 2.6.2 Herstellung des enantiomerenreinen Alkohols 190 | 129 |
| 2.6.2.1 Diskussion ausgewählter analytischer Daten von 190 | 130 |

D ERGEBNISSE **137**

| | |
|---|------------|
| 1 Zusammenfassung | 137 |
| 1.1 Untersuchungen des Substratspektrums der Domino-Amidierungs- Spirocyclisierungs-Reaktion | 137 |
| 1.2 Formale Totalsynthese von Erysotramidin (51) | 139 |
| 1.2.1 Synthese der substituierten Esterbausteine 150 und 170 | 139 |
| 1.2.2 Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion der substituierten Esterbausteine 150 und 170 sowie Transformationen der Produkte | 140 |

E EXPERIMENTELLER TEIL **145**

| | |
|---|------------|
| 1 Allgemeine Methoden | 145 |
| 1.1 Verwendete Geräte | 145 |
| 1.2 Chromatographische Methoden | 147 |
| 2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) | 149 |
| 2.1 AAV 1: Domino Amidierung-Spirocyclisierung | 149 |
| 2.2 AAV 2: Di-(dimethylphenylsilyl)zink-Reagenz | 149 |
| 2.3 AAV 3: Domino Michael- α -Alkylierung | 149 |
| 2.4 AAV 4: Tamao-Fleming-Oxidation | 150 |
| 3 Synthese der Amine | 151 |
| 3.1 (<i>E</i>)-3',4'-Methylenedioxy- β -nitrostyrol (159) | 151 |
| 3.2 2-(3',4'-Dioxolbenzoyl)-ethylamin (144a) | 152 |
| 3.3 3-(3',4'-Dimethoxy-phenyl)-propionamid (160) | 153 |
| 3.4 3-(3',4'-Dimethoxy-phenyl)-propylamin (144c) | 154 |
| 3.5 2-(3'-Thiophenyl)ethylamin (144d) | 155 |
| 4 Synthese der Esterbausteine | 156 |
| 4.1 (<i>rac</i>)-4-Chlor-3-hydroxybutansäureethylester (<i>rac</i> - 176), | 156 |
| 4.2 (3 <i>R</i>)-4-Chlor-3-hydroxybutansäureethylester (<i>R</i> - 176), enantiomerenangereichert | 157 |
| 4.3 (3 <i>S</i>)-4-Chlor-3-hydroxybutansäureethylester (<i>S</i> - 176), enantiomerenangereichert | 158 |
| 4.4 4-Iod-3-hydroxybutansäureethylester (177) | 159 |
| 4.5 4-Iod-3- <i>tert</i> -butyldimethylsiloxybutansäureethylester (178) | 160 |
| 4.6 3- <i>tert</i> -Butyldimethylsiloxyhex-5-ensäureethylester (179a) | 161 |
| 4.7 3-(<i>tert</i> -butyldimethylsiloxy)bicyclo[3.1.0]hexan-1-ol (180) | 162 |
| 4.8 5-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)cyclohex-2-enon (166a) | 164 |
| 4.9 2-(4'-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy)-2'-(dimethyl-phenyl-silyl)-6-oxocyclohexyl)essigsäureethylester (150b) | 165 |

| | |
|--|------------|
| 4.10 2-(4'-Hydroxy-2'-(dimethyl-phenyl-silyl)-6'-oxocyclohexyl)essigsäureethylester (150c) | 166 |
| 4.11 2-(4'-Methoxy-2'-(dimethyl-phenyl-silyl)-6'-oxocyclohexyl)essigsäureethylester (150a) | 168 |
| 4.12 3-(Dimethyl-phenyl-silyl)-cyclohexanon 171 | 169 |
| 4.13 (<i>S,S</i>)-2-(2'-(dimethyl-phenyl-silyl)-6'-oxocyclohexyl)-essigsäureethylester (<i>S,S</i>)- 170 | 170 |
| 5 Synthese der unsubstituierten Spirocyclen | 173 |
| 5.1 15,16-Dioxolerythrinan-8-on (146a) | 173 |
| 5.2 8,9-Dioxol-1,5,6,11,12,13,14,14a-octahydroisochino[1,2- <i>j</i>]chinolin-3(2 <i>H</i>)-on (146b) | 174 |
| 5.3 15,16-Dimethoxyerythrinan-8-on (146c) | 175 |
| 5.4 8,9-Dimethoxy-1,2,5,6,12,13,14,14a-octahydroisochinolin[2,1- <i>j</i>]-chinolin-3(11 <i>H</i>)-on (146d) | 176 |
| 5.5 8,9-Dimethoxy-1,5,6,11,12,13,14,14a-octahydro-4 <i>H</i> -benzo[3,4]azepino-[2,1- <i>i</i>]indol-2-on (146e) | 177 |
| 5.6 8,9-Dimethoxy-10b-methyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2 <i>H</i> -pyrrolo-[2,1- <i>a</i>]isochinolin-3-on (146f) | 178 |
| 5.7 4,5,8,8a,9,10,11,12-Octahydro-7 <i>H</i> -thieno[2',3':3,4]pyrido[2,1- <i>i</i>]-7-on (146g) | 180 |
| 5.8 4,5,9,9a,10,11,12,13-Octahydrothieno[2',3':3,4]pyrido-[2,1- <i>j</i>]chinolin-7(8 <i>H</i>)-on (146h) | 181 |
| 5.9 4,5,6,7,7a,8,11,12-Octahydro-9 <i>H</i> -thieno[3',2':3,4]pyrido-[2,1- <i>i</i>]indol-9-on (146i) | 182 |
| 5.10 5,6,7,7a,8,9,12,13-Octahydrothieno[3',2':3,4]pyrido[2,1- <i>j</i>]chinolin-10(4 <i>H</i>)-on (146j) | 183 |
| 6 Synthese der substituierten Spirocyclen | 185 |
| 6.1 4-(Dimethyl-phenylsilyl)-11,12-dimethoxy-3,4,4a,5,8,9-hexahydro-indolo-[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (184) | 185 |
| 6.2 4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-11,12-dioxol-1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-indolo-[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (<i>rac</i> - 174) | 186 |

| | |
|--|-----|
| 6.3 (rac)-4-(Dimethyl-phenyl-silyl)-11,12-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (rac- 173) | 187 |
| 6.4 4-Hydroxy-11,12-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5,8,9-octahydro-indolo-[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (190) | 189 |
| 6.5 11,12-Dimethoxy-2,3,4a,5,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-4,6-dion (189) | 192 |
| 6.6 11,12-Dimethoxy-4a,5,8,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-4,6-dion (188) | 193 |
| 6.7 4-Hydroxy-11,12-dimethoxy-1,4,4a,5,8,9-hexahydro-indolo-[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (209) | 195 |
| 6.8 4-Perhydroxy-11,12-dimethoxy-1,4,4a,5,8,9-hexahydro-indolo-[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-6-on (217) | 196 |
| 6.9 2,11,12-Trimethoxy-2,3,4a,5,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-4,6-dion (187) | 198 |
| 6.10 2-(Dimethyl-phenyl-silyl)-11,12-dimethoxy-2,3,4a,5,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-4,6-dion (193) | 199 |
| 6.11 2-Hydroxy-11,12-dimethoxy-2,3,4a,5,8,9-hexahydro-1 <i>H</i> -indolo[7a,1- <i>a</i>]isochinolin-4,6-dion (<i>rac</i> - 194) | 201 |

F ANHANG **203**

| | |
|--|------------|
| 1 Literatur | 203 |
| 2 Abkürzungsverzeichnis | 209 |
| 3 Kristallstrukturdaten | 213 |
| 3.1 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 146e | 213 |
| 3.2 Kristallstrukturanalyse der Verbindung <i>rac</i> - 173a | 220 |
| 3.3 Kristallstrukturanalyse der Verbindung <i>S,S,S</i> - 173 | 226 |
| 3.4 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 174a | 236 |
| 3.5 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 188 | 241 |
| 3.6 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 189 | 245 |
| 3.7 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 190a | 249 |

| | |
|--|-------------------|
| 3.8 Kristallstrukturanalyse der Verbindung 193b | 256 |
| 4 Daten und Strukturen der DFT-Berechnungen | 262 |
| 4.1 Daten der DFT-Berechnungen | 262 |
| 4.2 Strukturen der DFT-Berechnungen | 262 |
| 4.2.1 Strukturen der Konformere von 175a | 263 |
| 4.2.2 Strukturen der Konformere von 175b | 264 |
| 4.2.3 Strukturen der Konformere von 175c | 266 |
| 4.2.4 Strukturen der Konformere von 175d | 267 |
| | |
| <u>G DANKSAGUNG</u> | <u>271</u> |
| | |
| <u>H LEBENS LAUF</u> | <u>273</u> |