



Nina Tölle (Autor)

Domino-Reaktionen zur Synthese von Erythrina-Alkaloiden und Analoga

Nina Tölle

Domino-Reaktionen
zur Synthese von
Erythrina-Alkaloiden und Analoga



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/866>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

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 (<i>3R</i>)-4-Chlor-3-hydroxybutansäureethylester (<i>R</i> - 176), enantiomerenangereichert	157
4.3 (<i>3S</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>