



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>

B AUFGABENSTELLUNG

1 Zielsetzung und Planung der Arbeit

Seit der Entdeckung der ersten Erythrina-Alkaloide Anfang des 20. Jahrhunderts ist diese Naturstoffklasse ein attraktives Ziel der organischen Synthese. Die bedeutsamste biologische Aktivität dieser Alkaloidfamilie ist sicher ihre paralytische Eigenschaft, einige Verbindungen zeigen darüber hinaus hypotensive, anxiolytische, sedative, antikonvulsive oder ZNS-depressive Wirkung.⁴ Diese Eigenschaften wie auch die interessante spirocyclische Struktur der Erythrina-Alkaloide haben zahlreiche Synthesestrategien zur Konstruktion ihres Grundgerüsts hervorgebracht (siehe auch Kap. A 2.2.5).

Die Anforderungen, die in der heutigen Zeit an eine moderne Synthese gestellt werden, haben sich im Laufe der letzten Jahrzehnte stetig vermehrt. Allen voran haben dabei ökonomische und ökologische Aspekte immer mehr an Bedeutung gewonnen. Nicht nur die innovative Transformation selber steht im Mittelpunkt des Interesses. Das Bestreben, komplexe Strukturen in möglichst wenigen Syntheseschritten effizient aufzubauen, hat mit der Domino-Reaktion eine faszinierende Methodik hervorgebracht. Mit diesem leistungsfähigen Konzept gelingt es, Einzelschritte einer Synthese zusammenzufassen und damit Materialien und Arbeitsschritte einzusparen.

Ein Beispiel für diesen Reaktionstyp ist die im Arbeitskreis Tietze von C. Noll im Rahmen ihrer Diplomarbeit entwickelte Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion.⁷¹ Diese Transformation ermöglicht es, das tetracyclische Grundgerüst **146a** der Erythrina-Alkaloide in einem Schritt aus kommerziell erhältlichen Vorläufern, Amin **144a** und Ketoester **145a**, in nahezu quantitativer Ausbeute aufzubauen. Dabei werden drei Bindungen nacheinander geknüpft, zwei davon unter identischen Reaktionsbedingungen (Abbildung 1.1).

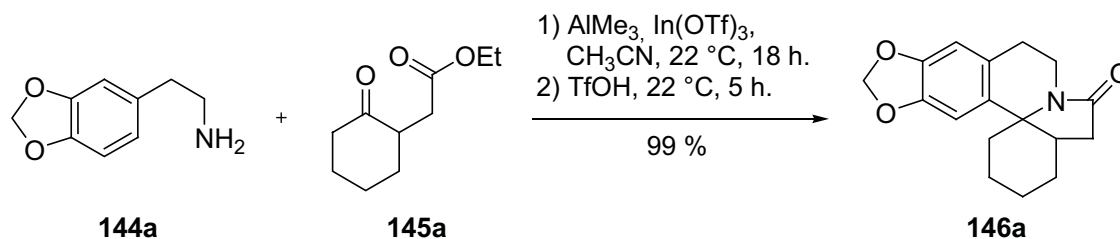


Abbildung 1.1 Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion zur Synthese des tetracyclischen Erythrina-Alkaloid-Grundgerüsts.

Aufbauend auf den Untersuchungen von C. Noll sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst die Anwendbarkeit der Reaktion anhand eines breiten Substratspektrums untersucht werden. Die Entwicklung eines generellen synthetischen Zugangs zu sowohl natürlich vorkommenden Erythrina- und C-Homo-Erythrina-Alkaloiden als auch zu analogen Strukturen, beispielsweise B-Homoerythrinaalkaloid-Grundstrukturen oder Strukturen mit Heteroaromaten sollte in dieser Arbeit realisiert werden.

Ein Schwerpunkt lag dabei auf die Verwendung verschiedener Amine mit Carboaromaten verschiedener Substitutionsmuster und Heteroaromaten sowie unterschiedlicher Kettenlängen zur Variation der C-Ringgröße. Des Weiteren sollte der Einsatz verschiedener Esterbausteine untersucht werden, wobei unterschiedliche B-Ringgrößen sowie die Synthese eines Analogons ohne A-Ring realisiert werden sollten (Abbildung 1.2).

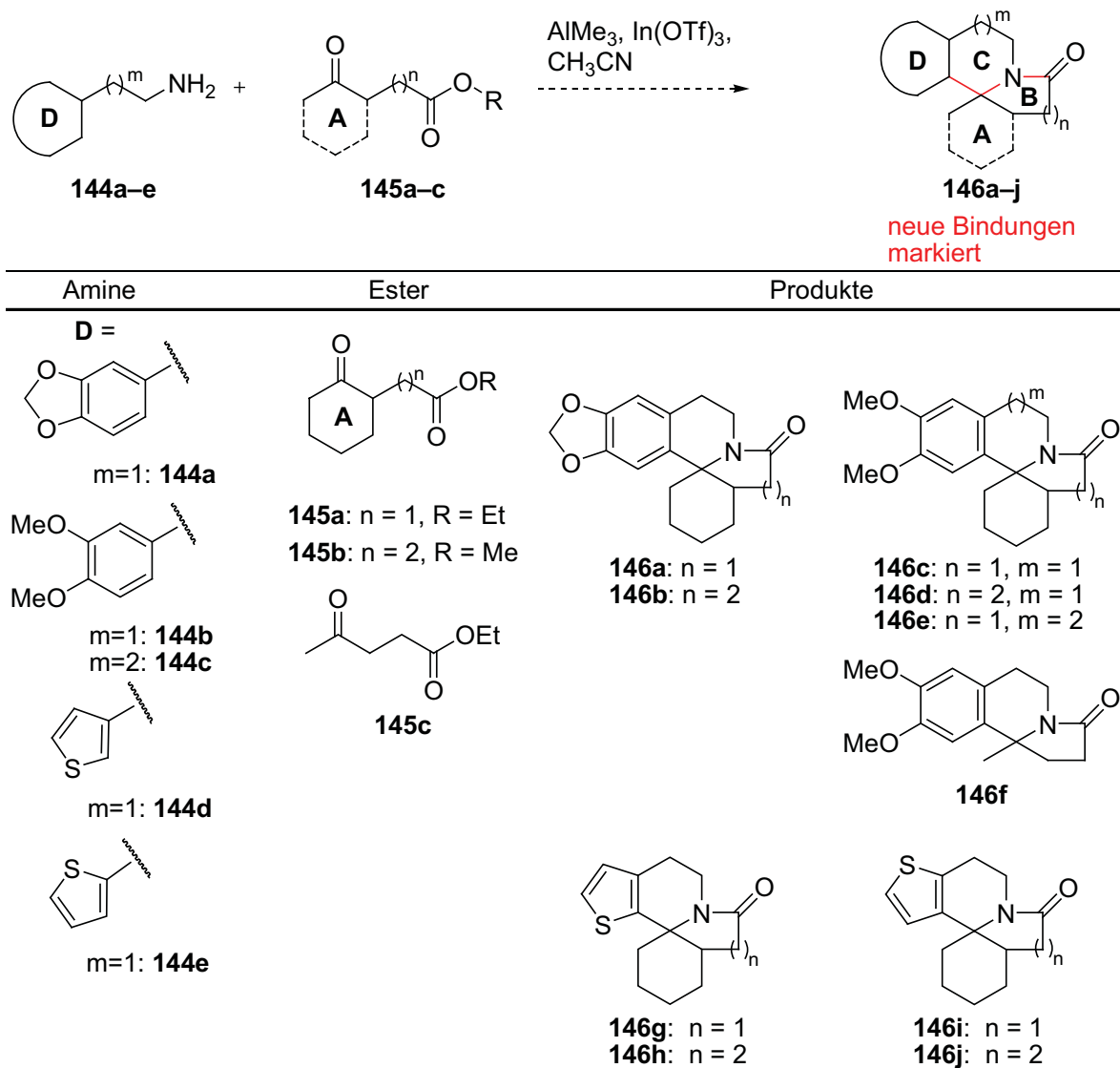


Abbildung 1.2 Geplante Untersuchung des Substratspektrums der Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion.

Für diese Untersuchungen war zunächst die Synthese der kommerziell nicht erhältlichen Amine **144a**, **144c** und **144d** ausgehend von Piperonal (**147**), der Säure **148** bzw. dem Nitril **149** notwendig (Abbildung 1.3).

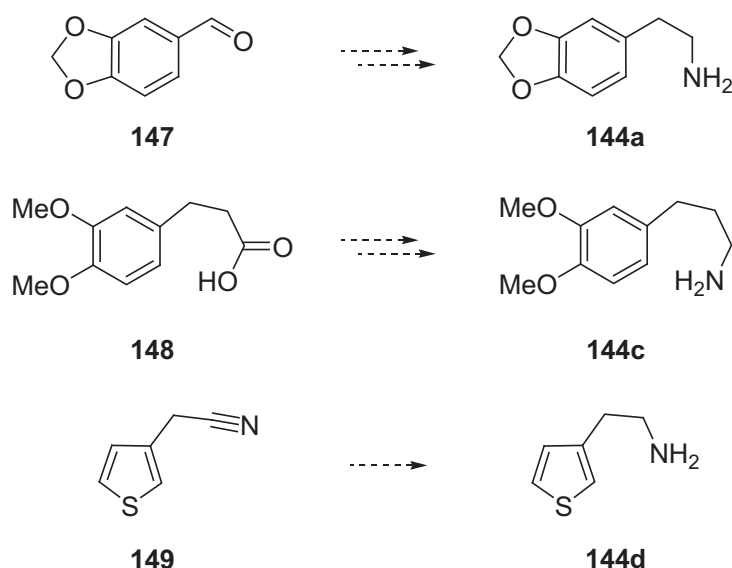


Abbildung 1.3 Geplante Synthese der Amine **144a**, **144c** und **144d**.

Weiterhin sollten zur Synthese natürlicher Erythrina-Alkaloide substituierte Esterbausteine in der Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion eingesetzt werden. Hierbei war geplant, zunächst ein 2,3,5-substituierte Cyclohexanon wie **150a** aufzubauen. Als mögliche Substituenten war einerseits ein Methylether in 5-Position vorgesehen, da eine große Anzahl von Erythrina-Alkaloiden diesen Substituenten an C-2 trägt. Darüber hinaus sollte der Silylsubstituent in 3-Position als maskierte Hydroxyfunktion dienen, da dieser Substituent eine höhere Stabilität gegenüber Lewis- und Brønstedsäuren aufweist als eine Hydroxygruppe.

Die Domino-Reaktion von **144b** und **150a** würde hierbei zu der Verbindung **151** führen, dessen weitere Umsetzung zu Erysotramidin (**51**) führen sollte. Neben **150a** waren auch andere Vorstufen einzusetzen, in denen die Methoxygruppe fehlt.

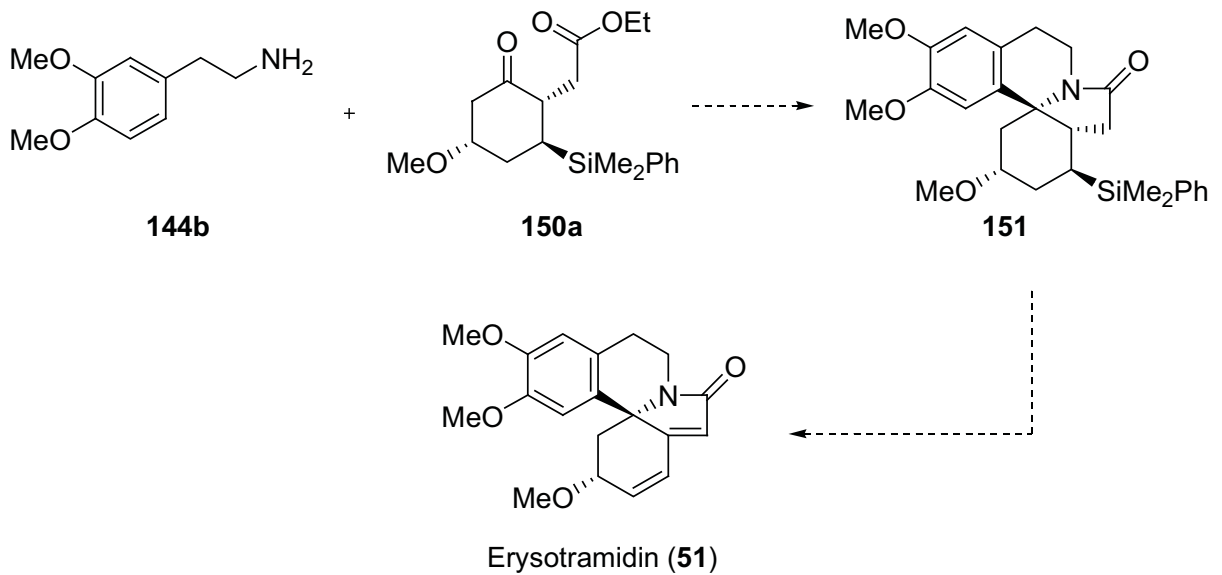


Abbildung 1.4 Geplante Naturstoff-Synthese unter Verwendung der Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion.

Aus diesen Überlegungen ergaben sich zusammenfassend die folgenden Teilaufgaben:

- Synthese der Amine **144a**, **144c** und **144d**.
- Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion zur Synthese der Verbindungen **146a–j**.
- Synthese des hochsubstituierten Esterbausteins **150a** sowie einfacherer Analoga.
- Domino-Amidierungs-Spirocyclisierungs-Reaktion von **150a** und entsprechenden einfacheren Analoga mit **144b** zur Synthese substituierter Spirocyclen vom Typ **151** und entsprechender einfacherer Analoga.
- Derivatisierung der erhaltenen substituierten Spirocyclen.
- Synthese von Erysotramidin (**51**).