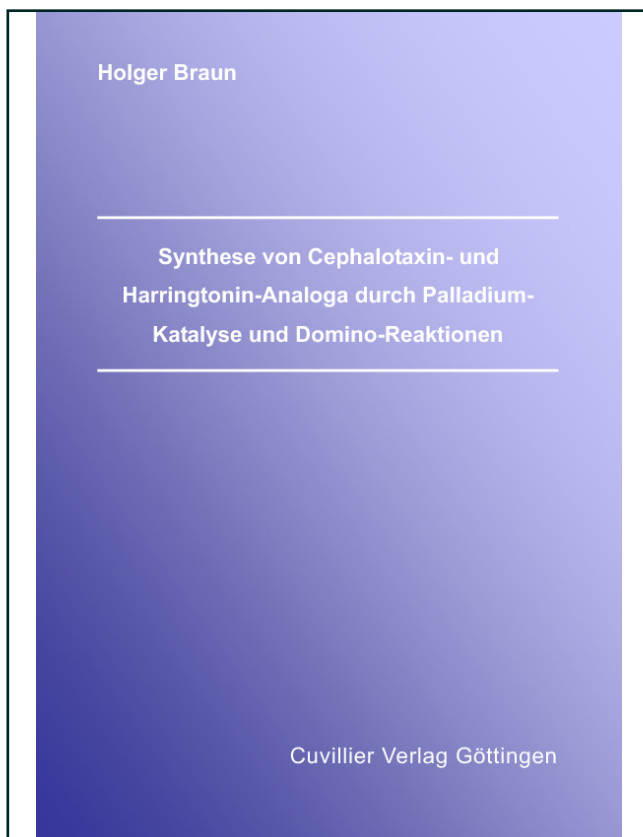




Holger Braun (Autor)

Synthese von Cephalotaxin- und Harringtonin-Analoga durch Palladium-Katalyse und Domino-Reaktionen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2203>

Copyright:

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

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

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeiner Teil	1
1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Die <i>Cephalotaxus</i> -Alkaloide	3
2.1.1	Vorkommen und medizinische Bedeutung der <i>Cephalotaxus</i> -Alkaloide ...	3
2.1.2	Die Biosynthese von Cephalotaxin (1)	6
2.1.3	Biosynthese der Harringtonin-Seitenkette	8
2.1.4	Ausgewählte Synthesen des Cephalotaxins	9
2.2	Palladium-katalysierte Reaktionen	18
2.2.1	Die <i>Heck</i> -Reaktion	18
2.2.1.1	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	19
2.2.1.2	Der Katalysator	20
2.2.1.3	Die oxidative Addition	22
2.2.1.4	Die Koordination des Alkens	23
2.2.1.5	Die Insertion	23
2.2.1.6	Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung	25
2.2.2	Palladium-katalysierte α -Arylierungen von Carbonylverbindungen	26
2.2.2.1	Mechanistische Betrachtungen	27
2.2.2.2	Palladium-katalysierte Reaktionen in der Naturstoffsynthese	28
2.3	Trimethylaluminium in der organischen Synthese	31
2.3.1	Carboaluminierung	31
2.3.2	Synthese α -alkylierter Amine	32
2.3.3	Biogenese-ähnliche Terpensynthese	33
2.3.4	Amidsynthese mit Trimethylaluminium	34
2.4	Domino-Reaktionen	35
2.4.1	Das Konzept der Domino-Reaktion	35
2.4.2	Domino-Reaktionen in der organischen Synthese	37
3	Zielsetzung und Planung der Arbeit	40
4	Synthese der Kupplungspartner	43
4.1	Synthese der primären Amine	43
4.2	Synthese des Esters	46
5	Synthese der Spirocyclen über eine Domino-Amidierungs- <i>Michael</i> - Reaktion	47
5.1	Diskussion des Mechanismus der Domino-Reaktion	53

5.2	Diskussion der spektroskopischen Daten von 210	54
6	Alternative Ansätze zur Darstellung des Cephalotaxin-Gerüst	56
6.1	Synthese der Substrate für den alternativen Syntheseansatz.....	57
6.2	Versuche zur Kupplung.....	58
7	Intramolekulare Palladium-katalysierte α-Arylierung	59
7.1	Diskussion der spektroskopischen Daten von 227	65
8	Reduktion zur Darstellung der Cephalotaxin-Analoga	67
8.1	Synthese der Cephalotaxin-Analoga	67
8.2	Synthese der Oxocephalotaxin-Analoga	70
8.3	Betrachtung zum stereochemischen Verlauf der Reduktionen	71
8.4	Diskussion der spektroskopischen Daten von 249	72
9	Synthese der Harringtonin- und Deoxyharringtonin-Analoga	75
9.1	Synthese der Harringtonin-Analoga.....	76
9.2	Synthese der Deoxyharringtonin-Analoga.....	79
9.2.1	Synthese der Deoxyharringtonin-Seitenkette.....	79
9.2.2	Versuche zur Veresterung	80
10	Reduktion der Oxo-Deoxyharringtonin-Analoga	85
10.1	Diskussion der spektroskopischen Daten von 272	86
11	Untersuchung zur Totalsynthese von Cephalotaxin	89
12	Biologische Evaluation	90
12.1	Cytotoxizitäten der Cephalotaxin-Analoga.....	92
12.2	Cytotoxizitäten der Deoxyharringtonin-Analoga.....	94
13	Zusammenfassung	97
II.	Experimenteller Teil	109
1	Allgemeine Methoden	109
2	Instrumentelle Analytik	109
3	Chromatographische Methoden	111
4	Materialien der <i>in vitro</i>-Cytotoxizitäts-Untersuchungen	111
5	Synthese der Ausgangsverbindungen	113
5.1	Synthese der primären Amine	113
5.1.1	(<i>E</i>)-3,4-Methylenedioxy- β -nitrostyrol (187)	113
5.1.2	1-(Benzo-[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin (37)	114
5.1.3	1-(6-Bromobenzo-[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin (63)	115
5.1.4	<i>C</i> -(6-Bromobenzo-[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)-methylamin (194)	116

5.1.5	3-Benzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl-propylamin (190)	117
5.1.6	3-(6-Brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl)-propylamin (192).....	118
5.1.7	5-Amino-6-brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol (197)	119
5.2	Synthese des Cycloenonester	120
5.2.1	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäuremethylester (176).....	120
6	Synthese der Azaspiroonan-Verbindungen.....	121
6.1	1-[2-(6-Brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl)ethyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (207).....	121
6.2	1-[3-(6-Brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl)-propyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (210).....	123
6.3	1-[2-(6-Brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl)methyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (208).....	124
6.4	1-(6-Brombenzo- <i>[d]</i> [1,3]dioxol-5-yl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion (209).....	125
7	Untersuchung eines alternativen Syntheseweges	127
7.1	3-(2-Brom-3-oxocyclopent-1-enyl)-propansäuremethylester (220)	127
7.2	<i>tert</i> -Butyl-4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3-dioxa-2-borolan-2-yl)phenethylcarbammat (226).....	128
8	Palladium-katalysierte α-Arylierungen.....	129
8.1	2,3,4,5,8,9-Hexahydro-6 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta- <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]benzazepin-1,6-dion (216)	129
8.2	2,3,4,5,8,13 <i>b</i> -Hexahydro-6 <i>H</i> ,-cyclopenta- <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]isochinolin-1,6-dion (227)	130
8.3	2,3,4,5-Tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta- <i>[b]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]-indole-1,6-(12 <i>bH</i>)-dion (228)	131
8.4	2-Dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl (234).....	132
9	Synthese der Cephalotaxin-Analoga	133
9.1	2,3,4,5,8,9-Hexahydro-6 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta- <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]benzazepin-1-ol (239)	133
9.2	2,3,4,5,8,13 <i>b</i> -Hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta- <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]isochinolin-1-ol (240)	134
9.3	2,3,4,5-Tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta- <i>[b]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]-indol-6-(12 <i>bH</i>)-ol (241)	136
10	Synthese der Oxo-Cephalotaxin-Analoga	137
10.1	1-Hydroxy-2,3,4,5,8,9-hexahydro-6 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]benzazepin-6-on (249).....	137
10.2	1-Hydroxy-2,3,4,5,8,13 <i>b</i> -hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta <i>[a]</i> [1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]isochinolin-6-on (250)	139

10.3	1-Hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]-pyrrolo[1,2- <i>a</i>]-indol-6-(12 <i>bH</i>)-on (251).....	140
11	Synthese der Homoharringtonin-Analoga.....	141
11.1	4-Benzoyloxy-7,7-dimethyl-2-oxo-oxepan-4-carbonsäure (253).....	141
11.2	1-((4-(Benzyloxy)-7,7-dimethyl-2-oxooxepan-4-yl)methoxy)-1,2,3,4,5,13b-hexahydrocyclopenta-[<i>c</i>][1,3]dioxolo-[4,5- <i>g</i>]-pyrrolo-[1,2- <i>b</i>]-isoquinolin-6-(8 <i>H</i>)-on (255).....	142
11.3	4-Methyl-1-6-oxo-1,2,3,4,5,6,8,13b-octahydrocyclopenta-[<i>c</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]pyrrolo[1,2- <i>b</i>]isoquinolin-1-yl-2-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-äpfelsäureester (261).....	144
11.4	6-Hydroxy-2,3,4,5,6,6a-Hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta-[<i>a</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>f</i>]-pyrrolo-[1,2- <i>b</i>]indol-1-yl-7,7-dimethyl-2-oxooxepan-4-carbonsäureester (254).....	145
11.5	4-Methyl-1-(1 <i>R</i> ,12 <i>bS</i>)-6-oxo-2,3,4,5,6,12b-hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta-[<i>b</i>][1,3]-dioxolo-[4,5- <i>f</i>]pyrrolo[1,2- <i>a</i>]indol-1-yl-2-hydroxy-2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-äpfelsäureester (260).....	147
12	Synthese der Deoxyharringtonin-Analoga.....	148
12.1	(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-(2- <i>tert</i> -Butyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4yl)-essigsäure (263).....	148
12.2	(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-[2- <i>tert</i> -Butyl-4-(3-methylbut-2-enyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4yl]-essigsäure (266).....	149
12.3	(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-[2- <i>tert</i> -Butyl-4-(3-methylbut-2-enyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4yl]-essigsäure-methylester (267).....	150
12.4	(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-[2- <i>tert</i> -Butyl-4-(3-methylbutyl)-5-oxo-1,3-dioxolan-4yl]-essigsäure-methylester (268).....	151
12.5	(2 <i>R</i>)-2-Hydroxy-2-(3-methylbutyl)äpfelsäuremethylester (270).....	152
12.6	4-Methyl-6-oxo-2,3,4,5,8,9-hexahydro-6 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta-[<i>a</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]benzazepin-1-yl-2-hydroxy-(3-methylbutyl)-äpfelsäureester (271).....	153
12.7	4-Methyl-6-oxo-1,2,3,4,5,6,8,13b-octahydrocyclopenta-[<i>c</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]pyrrolo[1,2- <i>b</i>]isoquinolin-1-yl-2-(3-methylbutyl)-äpfelsäureester (273).....	155
12.8	4-Methyl-2,3,4,5,8,9-hexahydro-6 <i>H</i> ,14 <i>bH</i> -cyclopenta-[<i>a</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i>]-pyrrolo[2,1- <i>b</i>][3]benzazepin-1-yl-2-hydroxy-(3-methylbutyl)-äpfelsäureester (278).....	156
12.9	4-Methyl-1,2,3,4,5,6,8,13b-octahydrocyclopenta-[<i>c</i>][1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]pyrrolo[1,2- <i>b</i>]isoquinolin-1-yl-2-(3-methylbutyl)-äpfelsäureester (279).....	158

III. Abkürzungsverzeichnis.....160

IV. Literaturverzeichnis.....163

Danksagung

Lebenslauf