



Peter Leonhard Steck (Autor)  
**Synthese von Cephalotaxin und Analoga durch  
Palladium-Katalyse und neuartige Domino-  
Reaktionen**

PETER LEONHARD STECK

---

**Synthese von Cephalotaxin und Analoga  
durch Palladium-Katalyse und  
neuartige Domino-Reaktionen**

---



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3513>

Copyright:  
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# INHALTSVERZEICHNIS

## I ALLGEMEINER TEIL

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Domino-Reaktionen</b>	<b>3</b>
2.1	Das Domino-Konzept	3
2.2	Beispiele von Domino-Reaktionen in der organischen Synthese	3
<b>3</b>	<b>Palladium-katalysierte Reaktionen</b>	<b>7</b>
3.1	Die <i>Heck</i> -Reaktion	7
3.1.1	Der Katalysator	8
3.1.2	Oxidative Addition	11
3.1.3	Koordination des Alkens	11
3.1.4	Insertion	12
3.1.5	Innere Rotation und $\beta$ -Hydrid-Eliminierung	14
3.2	Palladium-katalysierte Reaktionen allylischer Substrate	15
3.3	Neuere Beispiele Palladium-katalysierter Reaktionen	19
<b>4</b>	<b>Trimethylaluminium in der organischen Synthese</b>	<b>22</b>
4.1	Carboaluminierung	22
4.2	Amidsynthese mit Aluminiumamiden	23
<b>5</b>	<b>Cephalotaxin und Analoga</b>	<b>25</b>
5.1	Vorkommen und medizinische Bedeutung von Cephalotaxin	25
5.2	Entdeckung des Cephalotaxidin	26
5.3	Biosynthese von Cephalotaxin	27
5.4	Ausgewählte Synthesen von Cephalotaxin	29
<b>6</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Synthese von Cephalotaxin und 6-Oxo-Cephalotaxin mittels zweifacher Palladiumkatalyse</b>	<b>38</b>
7.1	Ausgangsverbindungen der Synthesen	39
7.2	Synthese des offenkettigen Amids	42
7.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	43
7.3	Der Palladium-katalysierte Weg zu spirozyklischen Lactamen	44
7.3.1	Allylacetat als Edukt in der <i>Tsuji-Trost</i> -Reaktion	44
7.3.2	Synthese des Spirozyklus ausgehend von Allylcarbonaten	47

7.3.3	Diskussion der spektroskopischen Daten	49
7.4	Über die <i>Heck</i> -Reaktion zum Cephalotaxingerüst	50
7.4.1	Diskussion der spektroskopischen Daten	50
<b>8</b>	<b>Cephalotaxin über eine neuartige Domino-Reaktion</b>	<b>52</b>
8.1	Eine neue Domino-Reaktion	52
8.1.1	Möglichkeiten und Grenzen der Domino-Reaktion	53
8.1.2	Diskussion des Mechanismus der Domino-Reaktion	55
8.1.3	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten	57
8.2	Intramolekulare Arylierung eines <i>in situ</i> gebildeten Enolats	57
8.2.1	Diskussion des Mechanismus der Arylierung	59
8.2.2	Diskussion der spektroskopischen Daten	60
<b>9</b>	<b>Studien zur Totalsynthese des Cephalotaxidin</b>	<b>66</b>
9.1	Retrosynthese über vierfache Palladium-Katalyse	66
9.2	Stereoselektive Aldol-Reaktion und Amidkupplung	68
9.3	Erste Untersuchungen zur Substitutionsreaktion	70
9.4	Reduzierte Substrate in der Substitution	72
9.5	Azid als Hilfsnucleophil	74
9.6	Dimerisierung mittels <i>Mannich</i> -Reaktion	76
<b>10</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>81</b>

## II EXPERIMENTELLER TEIL

<b>1</b>	<b>Allgemeine Methoden</b>	<b>93</b>
1.1	Instrumentelle Analytik	93
1.2	Chromatographische Methoden	94
1.3	Palladiumkatalysatoren	95
<b>2</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)</b>	<b>96</b>
2.1	AAV 1: Palladium-katalysierte Spirozyklisierung allylischer Carbonate zu Lactamen	96
2.2	AAV 2: Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion	96
2.3	AAV 3: Domino-Reaktion zur Synthese spirozyklischer Lactame aus primären Aminen und Estern	96
2.4	AAV 4: Intramolekulare Pd-katalysierte Arylierung von Ketonen	97

<b>3</b>	<b>Ausgangsverbindungen</b>	<b>98</b>
3.1	Primäre Amine	98
3.1.1	2-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin-hydrochlorid ( <b>143</b> )	98
3.1.2	2-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethylamin ( <b>124</b> )	99
3.1.3	C-(6-Brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-methylamin ( <b>145</b> )	99
3.1.4	2-(6-Nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethylamine ( <b>146</b> )	100
3.2	Cycloenonester	101
3.2.1	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure-methylester ( <b>151</b> )	101
3.2.2	3-(3-Oxo-cyclohex-1-enyl)propionsäure-methylester ( <b>152</b> )	102
<b>4</b>	<b>Cephalotaxin und Oxo-Cephalotaxin mittels Palladium-Katalyse</b>	<b>103</b>
4.1	Synthese der offenkettigen Amide	103
4.1.1	3-(3-Oxo-cyclopent-1-enyl)propionsäure ( <b>140</b> )	103
4.1.2	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxo-cyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>157</b> )	104
4.1.3	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-oxo-cyclohex-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>158</b> )	105
4.1.4	N-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-(3-acetoxycyclopent-1-enyl-1-yl)propansäureamid ( <b>160</b> )	106
4.2	Palladium-katalysierte Spirozyklisierung	107
4.2.1	1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]non-6-en-2-on ( <b>137</b> )	107
4.3	Heck-Reaktion	109
4.3.1	3,4,5,8,9,14b-Hexahydro-6 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo[4,5- <i>h</i> ]-pyrrolo[2,1- <i>b</i> ][3]benzazepin-6-on ( <b>110</b> )	109
<b>5</b>	<b>Cephalotaxin-Analoga mittels Domino-Spirozyklisierung</b>	<b>110</b>
5.1	Domino-Spirozyklisierung zu Lactamen	110
5.1.1	1-[2-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>164</b> )	110
5.1.2	1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-methyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>165</b> )	111
5.1.3	1-(6-Brombenzo[1,3]dioxol-5-yl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>166</b> )	112
5.1.4	1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>167</b> )	113

5.1.5	1-Benzyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dione ( <b>168</b> )	114
5.1.6	1-Phenyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>169</b> ) und 3-(3-Oxocyclopent-1-enyl)- <i>N</i> -phenyl-propionamid ( <b>172</b> )	115
5.1.7	1-Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>170</b> )	116
5.1.8	1- <i>sec</i> -Butyl-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>171</b> )	117
5.1.9	1-(6-Hydroxy-hexyl)-1-aza-spiro[4.4]nonan-2,7-dion ( <b>173</b> )	118
5.1.10	1-Phenethyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion ( <b>174</b> )	119
5.1.11	1-Benzyl-1-aza-spiro[4.5]decan-2,7-dion ( <b>175</b> )	120
5.1.12	Thermische Cyclisierung von <b>8</b>	120
5.2	Palladium-katalysierte Arylierung von Enolaten	121
5.2.1	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; 1,6-Dioxocephalotaxan ( <b>180</b> )	121
5.2.2	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> ]isochinolin-1,6-dion ( <b>181</b> )	122
5.2.3	2,3,4,5,6,6 <i>a</i> -Hexahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[ <i>a</i> ][1,3]dioxolo- [4,5- <i>f</i> ]-pyrrolo[1,2- <i>b</i> ]indol-1,6-dion ( <b>182</b> )	123
<b>6</b>	<b>Untersuchungen zur Totalsynthese von Cephalotaxidin</b>	<b>124</b>
6.1	Syntheseveruche über vierfache Palladium-Katalyse	124
6.1.1	(4 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>R</i> )-3[5-Benzyl-2-ethenyl-3-hydroxy- pentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on ( <b>195</b> )	124
6.1.2	(4 <i>S</i> , 2' <i>S</i> , 3' <i>R</i> )-3[5- <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyloxy-2-ethenyl- 3-hydroxypentanoyl]-4-isopropyl-oxazolidin-2-on ( <b>196</b> )	125
6.1.3	(2 <i>S</i> , 1 <i>R</i> , 4'' <i>S</i> )-Methansulfonsäure-1[2-( <i>tert</i> -butyl-diphenyl- silyloxy)-ethyl]-2-(4-isopropyl-2-oxo-oxazolidin- 3-carbonyl)-but-3-enylester ( <b>200</b> )	126
6.1.4	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but- 3-ensäure ( <b>197</b> )	127
6.1.5	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-brom-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>198</b> )	128
6.1.6	(2 <i>S</i> , 1' <i>R</i> )-2(3-Benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>199</b> )	129
6.1.7	(2 <i>S</i> , 1' <i>S</i> )-2-(1-Azido-3-benzyl-1-hydroxypropyl)-but-3-ensäure- [2-(6-nitro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)ethyl]amid ( <b>208</b> )	130

6.1.8	(4 <i>S</i> , 3 <i>R</i> )-1-Benzyl-oxy-4-( <i>tert</i> -butyl-diphenylsilanyloxy-methyl)-hex-5-en-3-ol ( <b>205</b> )	132
6.1.9	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> )-Methansulfonsäure-1-(2-benzyl-oxy-ethyl)-2-( <i>tert</i> -butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-but-3-enylester ( <b>206</b> )	133
6.1.10	(2 <i>S</i> , 1' <i>S</i> )-[2-(1-Azido-3-benzyl-oxy-propyl)-but-3-enyloxy]- <i>tert</i> -butyl-diphenylsilan ( <b>209</b> )	134

### III ANHANG

<b>1</b>	<b>Röntgenstrukturdaten</b>	<b>135</b>
1.1	Kristalldaten, Aufnahmeparameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung <b>180</b>	135
<b>2</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>142</b>
<b>3</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>144</b>

### IV DANKSAGUNG

### V LEBENSLAUF