



Nils Rackelmann (Autor)  
**Katalysator-kontrollierte Stereochemische  
Kombinatorik zum Aufbau von Alkaloiden**

NILS RACKELMANN

---

Katalysator-kontrollierte Stereochemische  
Kombinatorik zum Aufbau von Alkaloiden

---



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2926>

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

<b>Allgemeiner Teil.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Theorie der <i>Diels-Alder</i>-Reaktion.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Domino-Reaktionen .....</b>	<b>10</b>
3.1. Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen .....	13
<b>4. Neue Konzepte in der kombinatorischen Chemie.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Alkaloide .....</b>	<b>17</b>
<b>Hauptteil.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Zielsetzung und Planung der Arbeit .....</b>	<b>21</b>
<b>2. Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (1<i>S</i>)-74 .....</b>	<b>26</b>
2.1. Synthese des enantiomerenreinen Tetrahydroisochinolins (1 <i>S</i> )-78.....	26
2.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 77 und 78 .....	27
2.3. Synthese des racemischen Tetrahydroisochinolins 77.....	27
2.4. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 94–100 .....	29
2.5. Synthese des enantiomerenreinen Aldehyds (1 <i>S</i> )-74.....	30
2.6. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung 102 und (1 <i>S</i> )-74 ...	31
<b>3. Durchführung des Domino-<i>Knoevenagel</i>-hetero-<i>Diels-Alder</i>-Prozesses .....</b>	<b>31</b>
3.1. Reaktionsmechanismus der Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> - Reaktion.....	32
<b>4. Biomimetische Domino-Cyclisierungsreaktion des Domino-<i>Knoevenagel</i>-         hetero-<i>Diels-Alder</i>-Reaktionsproduktes .....</b>	<b>34</b>
4.1. Reaktionsmechanismus der biomimetischen Cyclisierungsreaktion.....	35
4.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 71, 109 und 110 .....	37
<b>5. Enantioselektive Synthese von Emetin (57) .....</b>	<b>40</b>
5.1. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 114, 115 und 57. ....	42

<b>6. Enantioselektive Synthese von Tubulosine (69)</b> .....	<b>43</b>
6.1. Diskussion spektroskopischer Daten ausgewählter Verbindungen .....	44
<b>7. Versuche zur Synthese von Ajmalicin (122)</b> .....	<b>45</b>
7.1. Synthese des Aldehyds <b>119</b> .....	46
7.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung <b>124–126</b> und <b>119</b> .....	48
<b>8. Stereochemische Kombinatorik am Beispiel der selektiven Synthese von Stereoisomeren des Emetins</b> .....	<b>49</b>
8.1. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen <b>127, 128</b> und <b>129</b> .....	51
<b>9. Erhöhte faciale Differenzierung während der Domino <i>Knoevenagel</i>- hetero-<i>Diels-Alder</i>-Reaktion durch Einführung eines Substituenten an Position C-8 des Domino-Prozess-Substrates</b> .....	<b>54</b>
9.1. Synthese des <i>N</i> -Cbz-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochinolin-1-yl)- acetaldehyd <b>146</b> .....	56
9.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen <b>142–146</b> .....	58
9.3. Durchführung der Domino <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion mit anschließender biomimetischer Cyclisierung .....	59
9.4. Diskussion der spektroskopischen Daten der Diastereomere <b>138, 147</b> und <b>148</b> .....	61
9.5. Weitere Versuche zur Einführung von Substituenten an Position C-8 .....	64
9.5.1. Versuche zur Einführung eines Phenol-Substituenten an Position C-8 ..	64
9.5.2. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen <b>150, 155,</b> und <b>156</b> .....	66
9.5.3. Versuche zur Einführung eines NHR-Substituenten in Position C-8 .....	67
9.5.4. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen <b>162, 166</b> und <b>168</b> .....	69
9.5.5. Versuche zur Einführung eines Brom-Substituenten in Position C-8 .....	70
9.5.6. Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen <b>170, 171</b> und <b>173</b> .....	72
<b>10. Enantioselektive Synthese von Emetin Analoga</b> .....	<b>73</b>
10.1. Diskussion der spektroskopischen Daten einer ausgewählten Verbindung <i>rac</i> - <b>180</b> .....	74



10.1.1. Synthese neuartiger Benzochinolizidine Alkaloide <b>185</b> und <b>186</b> .....	75
10.1.2. Diskussion der spektroskopischen Daten am Beispiel der Verbindungen <b>183</b> und <b>185</b> .....	76
<b>11. Zusammenfassung</b> .....	<b>78</b>
<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>89</b>
<b>1. Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte</b> .....	<b>89</b>
<b>2. Allgemeines:</b> .....	<b>91</b>
<b>3. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)</b> .....	<b>91</b>
3.1. AAV 1: Amidierung nach <i>Weinreb</i> .....	91
3.2. AAV 2: <i>Bischler-Napieralski</i> -Reaktion mit POCl <sub>3</sub> .....	92
3.3. AAV 3: Katalytische asymmetrische Transfer Hydrierung nach <i>Noyori</i> .....	92
3.3.1. Synthese des Katalysators <b>80</b> . .....	92
3.3.2. Transfer-Hydrierung.....	92
<b>4. Synthese der chiralen Hydrierungskatalysatorliganden</b> .....	<b>93</b>
4.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin .....	93
4.2. (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin .....	93
<b>5. Synthese des Domino <i>Knoevenagel</i>-hetero-<i>Diels-Alder</i> Substrates (1<i>S</i>)-74 ...</b>	<b>94</b>
5.1. <i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl]-malonsäureethylesteramid ( <b>94</b> ).....	94
5.2. (6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yliden)-essigsäureethylester ( <b>95</b> ).....	95
5.3. (6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>98</b> ) ....	95
5.4. 2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)-ethanol ( <b>100</b> ) .....	96
5.5. <i>rac</i> - <i>O</i> -Triisopropylsilyl-2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)- ethanol ( <b>77</b> ).....	97
5.6. <i>O</i> -Triisopropylsilyl-2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-isochino-1-yl)-ethanol ( <b>79</b> ).....	98
5.7. 1-( <i>S</i> )- <i>O</i> -Triisopropylsilyl-2-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1- yl)-ethanol ( <b>78</b> ) .....	99
5.8. 1-( <i>S</i> )- <i>N</i> -Carbobenzyloxy- <i>O</i> -Triisopropylsilyl-2-(6,7-dimethoxy-3,4- dihydro-2 <i>H</i> -isoquinoline-1-yl)-ethanol ( <b>101</b> ) .....	100
5.9. 1-( <i>S</i> )- <i>N</i> -Carbobenzyloxy-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochinolin-1- yl)-ethanol ( <b>102</b> ).....	101

5.10. 1-( <i>S</i> )- <i>N</i> -Carbobenzyloxy-(6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochinolin-1-yl)-ethanal ( <b>74</b> ) .....	102
5.11. 1-( <i>S</i> )- <i>N</i> -Carbobenzyloxy-1-(2-benzoxy-3-ethyl-6-oxo-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochinolin ( <b>103</b> ) .....	104
5.12. Biomimetische Cyclisierung des Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Produktes ( <b>103</b> ) .....	104
<b>6. Synthese von Emetin (57) .....</b>	<b>108</b>
6.1. 2,3-( <i>R,R</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochino-2-yl)-acetamid ( <b>114</b> ) .....	108
6.2. 2,3-( <i>R,R</i> )-11b-( <i>S</i> )-1',2'-Dehydroemetin ( <b>115</b> ).....	109
6.3. Emetin ( <b>57</b> ) .....	110
<b>7. Synthese von Tubulosin (69) .....</b>	<b>112</b>
7.1. 2,3-( <i>R,R</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(5-Benzyloxy-1 <i>H</i> -indol-3-yl)-ethyl]-2-(3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,7a,11a,11b-octahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin-2-yl)-acetamid ( <b>116</b> ).....	112
7.2. 2,3-( <i>R,R</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>O</i> -Benzyl-1,2-dehydrotubulosin ( <b>117</b> ).....	113
7.3. <i>O</i> -Benzyl-tubulosin ( <b>118</b> ) .....	115
7.4. Tubulosin ( <b>69</b> ).....	116
<b>8. Versuch zur Synthese von Ajmalicin (122).....</b>	<b>117</b>
8.1. 2-( <i>Z</i> )-(2-But-2-enyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - $\beta$ -carbolin-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>124</b> ) .....	117
8.2. <i>N</i> -Boc-2-( <i>Z</i> )-(2-But-2-enyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - $\beta$ -carbolin-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>125</b> ) .....	119
8.3. 2- <i>N</i> -Boc-2-( <i>Z</i> )-(2-But-2-enyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - $\beta$ -carbolin-1-yl)-ethanol ( <b>126</b> ).....	120
8.4. 2- <i>N</i> -Boc-2-( <i>Z</i> )-(2-But-2-enyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - $\beta$ -carbolin-1-yl)-ethanal ( <b>119</b> ).....	121
8.5. 2- <i>N</i> -Boc-4-Oxo-1,3,4,6,7,12b-hexahydro-2 <i>H</i> -indolo[2,3- $\alpha$ ]chinolizidin ( <b>127</b> ).....	122
<b>9. Synthese von Stereoisomeren des Emetins (57).....</b>	<b>123</b>



9.1. 1-( <i>S</i> )-2,3-( <i>S,R</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1 $\alpha$ ]isochinolin ( <b>129e</b> ) .....	123
9.2. 2,3-( <i>R,S</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochino-2-yl)-acetamid ( <b>127a</b> ) .....	124
9.3. 2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochino-2-yl)-acetamid ( <b>127c</b> ) .....	125
9.4. 2,3-( <i>R,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>128a</b> ) .....	127
9.5. 2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>128c</b> ) .....	128
9.6. 1-( <i>S</i> )-2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>129a</b> ) .....	129
9.7. 1-( <i>R</i> )-2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>129d</b> ) .....	131
9.8. 1-( <i>S</i> )-2,3-( <i>R,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>129c</b> ) .....	132
9.9. 1-( <i>R</i> )-2,3-( <i>R,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochinolin ( <b>129f</b> ) .....	133
<b>10. Synthese von Vallesiachotamin Alkaloid Analoga .....</b>	<b>134</b>
10.1. 2-(9,10-Dimethoxy-4-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochinolin-2-yl)-butyraldehyd ( <b>183</b> ) .....	134
10.2. 2-(9,10-Dimethoxy-4-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochinolin-2-yl)-butanol ( <b>185</b> ) .....	136
10.3. 2-(8,11-Dimethoxy-4-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochino-2-yl)-butyraldehyd ( <b>184</b> ) .....	138

10.4. 2-(8,11-Dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]isochino-2-yl)-butan-1-ol ( <b>186</b> ) .....	139
<b>11. Synthese von Emetin Analoga.....</b>	<b>140</b>
11.1. 1,4-Dimethoxy-2-(2-nitro-vinyl)-benzol ( <b>140</b> ).....	140
11.2. 2-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-ethylamin ( <b>141</b> ).....	141
11.3. <i>N</i> -[2-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-malonsäurediethylester ( <b>142</b> ).....	141
11.4. (5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochiolin-1-yliden)-essigsäureethylester ( <b>143</b> ) .....	142
11.5. (5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochiolin-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>144</b> ).....	143
11.6. <i>N</i> -Carbobenzyloxy-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochiolin-1-yl)-essigsäureethylester( <b>145</b> ) .....	144
11.7. <i>rac-N</i> -Carbobenzyloxy-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochiolin-1-yl)-acetaldehyd ( <b>146</b> ).....	145
11.8. <i>rac-N</i> -Carbobenzyloxy-1-(2-benzoxy-3-ethyl-6-oxo-tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-5,8-dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochinolin ( <b>136</b> ) .....	147
11.9. Biomimetische Cyclisierung des Domino- <i>Knoevenagel</i> -hetero- <i>Diels-Alder</i> -Produktes ( <b>136</b> ) .....	147
11.10. <i>rac</i> -2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )- <i>N</i> -[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(3-ethyl-8,11-dimethoxy-1,3,4,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1- $\alpha$ ]-isochino-2-yl)-acetamid ( <b>179</b> ).....	151
11.11. <i>rac</i> -2,3-( <i>S,S</i> )-11b-( <i>S</i> )-2-(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochino-1-ylmethyl)-3-ethyl-8,11-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2 <i>H</i> -pyrido[2,1 $\alpha$ ]isochinolin ( <b>180</b> ).....	152
11.12. Katalytisch-asymmetrische Transfer Hydrierung des Imins <i>rac</i> - <b>180</b> .....	153
<b>12. Versuche zur Einführung eines Substituenten an Position C-8 des Substrates für die Domino <i>Knoevenagel</i>-hetero-<i>Diels-Alder</i>-Reaktion.....</b>	<b>156</b>
12.1. Versuche zur Einführung eines Stickstoffsubstituenten an Position C-8 ....	156
12.1.1. <i>N</i> -[2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl]-malonsäureamidethylester ( <b>161</b> )....	156
12.1.2. (5-Methoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yliden)-essigsäureethylester ( <b>165</b> ).....	157
12.1.3. (5-Methoxy-8-nitro-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yliden)-essigsäureethylester ( <b>166</b> ).....	158
12.1.4. 7-Methoxy-5,6-dihydro-1 <i>H</i> ,4 <i>H</i> -benzo[ $\delta,\epsilon$ ]naphthyridin-2-on ( <b>168</b> )..	158



12.1.5. <i>N</i> -[2-(2-Methoxy-3,5-dinitro-phenyl)-ethyl]-malonsäureamidethylester ( <b>162</b> ).....	159
12.1.6. <i>N</i> -[2-(3,5-Bis-acetylamino-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-malonsäureamidethylester ( <b>163</b> ).....	160
12.2. Versuche zur Einführung eines Bromsubstituenten an Position C-8.....	161
12.2.1. 5-Brom-2-methoxy-benzaldehyd ( <b>170</b> ).....	161
12.2.2. 5-Brom-1-methoxy-2-(2-nitro-vinyl)-benzol ( <b>171</b> ) .....	161
12.2.3. 2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethylamin ( <b>172</b> ).....	162
12.2.4. <i>N</i> -[2-(5-Brom-2-methoxy-phenyl)-ethyl]-malonsäurediethylester ( <b>173</b> ).....	162
12.3. Versuche zur Einführung eines Sauerstoffs substituenten an Position C-8 ...	163
12.3.1. 7-Hydroxy-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -1-oxa-4-aza-phenalen-2-on ( <b>150</b> ).....	163
12.3.2. (5-Hydroxy-8-methoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>153</b> ).....	164
12.3.3. <i>N</i> -Acetyl-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>155</b> ).....	165
12.3.4. <i>N</i> -Acetyl-(5,8-Dimethoxy-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -isochino-1-yl)-essigsäureethylester ( <b>156</b> ).....	166
<b>Anhang</b> .....	<b>167</b>
<b>1. Röntgenstrukturdaten</b> .....	<b>167</b>
1.1. Kristalldaten , Aufnahme parameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung <b>71</b> .....	167
1.2. Kristalldaten , Aufnahme parameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung <b>109</b> .....	172
<b>2. Abkürzungen und Akronyme</b> .....	<b>178</b>
<b>3. Literatur</b> .....	<b>179</b>
<b>4. Danksagung</b> .....	<b>188</b>
<b>5. Lebenslauf</b> .....	<b>190</b>