



Florian Stecker (Autor)

Palladium(II)-katalysierte Domino-Reaktionen zur enantioselektiven Synthese von Chromanen - Totalsynthese von Vitamin E und anderen biologisch aktiven Naturstoffen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1502>

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.....	IX
A Allgemeiner Teil.....	1
1 Einleitung.....	1
2 Biologisch aktive Naturstoffe mit einem Chromangrundgerüst.....	5
2.1 Vitamin E.....	6
2.1.1 Nomenklatur.....	6
2.1.2 Vorkommen.....	7
2.1.3 Bioverfügbarkeit und biologische Aktivität.....	8
2.1.4 Eigenschaften und biologische Wirksamkeit.....	10
2.1.5 Synthese von Vitamin E.....	11
2.1.5.1 Industrielle Syntheseverfahren.....	11
2.1.5.2 Enantioselektive Synthesen.....	12
2.1.5.3 Racematspaltung.....	12
2.1.5.4 Verwendung von Verbindungen aus dem <i>chiral pool</i>	13
2.1.5.5 Auxiliarkontrollierte Reaktionen.....	14
2.1.5.6 Enantioselektive Synthesen unter Verwendung von Katalysatoren.....	15
2.1.6 Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole.....	17
2.2 MDL-73404 (2).....	20
2.2.1 Biologische Eigenschaften von MDL-73404 (2).....	20
2.2.2 Synthese von MDL-73404 (2).....	20
2.3 Confluentin (5), Daurichromensäure (6) und Rhododaurichromensäure A (7).....	21
2.3.1 Synthese von Daurichromensäure (6) und Rhododaurichromensäure (7).....	21
3 Domino-Reaktionen in der organischen Synthese.....	25
4 Palladium-katalysierte Reaktionen.....	29

4.1	Die <i>Wacker</i> -Oxidation	30
4.1.1	Reaktionsverlauf	30
4.1.2	Enantioselektive <i>Wacker</i> -Reaktionen	33
4.2	Die <i>Heck</i> -Reaktion.....	35
4.2.1	Katalysatoren für <i>Heck</i> -Reaktionen	36
4.3	Mechanismus der <i>Heck</i> -Reaktion	36
4.3.1	Oxidative Addition (I).....	36
4.3.2	Koordination des Alkens (II)	37
4.3.3	Insertion (III).....	37
4.3.4	Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung (IV / V).....	38
4.3.5	Anwendung in Domino-Reaktionen	40
4.3.6	Die <i>Heck</i> -Reaktion in der Naturstoffsynthese	40
4.3.7	Enantioselektive <i>Heck</i> -Reaktionen	41
5	Asymmetrische Hydrierungen.....	43
5.1	Historische Entwicklung.....	43
5.2	Asymmetrische Hydrierung unfunktionalisierter Doppelbindungen	45
B	Aufgabenstellung	47
1	Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit	47
2	Zielsetzung der Arbeit	49
3	Planung der Arbeit.....	51
3.1	Totalsynthese von Vitamin E (1).....	51
3.1.1	Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1)	51
3.1.2	Synthese des <i>Pfaltz</i> Katalysators 148 und Untersuchungen zur selektiven Hydrierung von unfunktionalisierten Doppelbindungen	52
3.2	Enantioselektive Totalsynthese von MDL-73404 (2)	54
3.3	Enantioselektive Totalsynthese von Confluentin (5) und formale Totalsynthese von Daurichromensäure (6) und Rhododaurichromensäure (7)	55
C	Darstellung der Ergebnisse.....	59

1	Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1)	59
1.1	Synthese des benzylgeschützten Phenols 178	59
1.2	Synthese des chiralen (<i>S,S</i>)-Bn-BOXAX-Liganden (95).....	60
1.3	Enantioselektive Synthese des α,β -ungesättigten Ketons 199	62
1.3.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des Ketons 199	63
1.4	Synthese des Aldehydes 163	65
1.5	Synthese des α,β -ungesättigten Ketons 173	65
1.5.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 173	67
1.6	Synthese von Vitamin E (1).....	69
1.6.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 1 ...	70
2	Synthese des Iridium-Komplexes 148	73
2.1	Synthese des 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydrochinolins (165).....	73
2.1.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 165	74
2.2	Synthese des Iridium-Komplexes 148	76
3	Untersuchungen zur selektiven Hydrierung von unfunktionalisierten Doppelbindungen.....	81
3.1	Synthese der Substrate für die Untersuchungen zur selektiven Hydrierung nach <i>Pfaltz</i>	81
3.2	Durchführung der Hydrierung nach <i>Pfaltz</i>	83
4	Enantioselektive Totalsynthese von MDL-73404 (2) und formale enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1).....	86
4.1	Postulierter Mechanismus der Domino- <i>Wacker</i> -Carbonylierung Reaktion ...	86
4.1.1	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -Carbonylierungs-Reaktion des Phenols 178	87
4.1.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 177	87
4.2	Formale Totalsynthese von Vitamin E (1) aus 177	90
4.3	Enantioselektive Totalsynthese von MDL-73404 (2).....	91
4.3.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 2 ...	92

5	Enantioselektive Totalsynthese von Confluentin (5) und formale Totalsynthese von Daurichromensäure (6) und Rhodo-daurichroman-säure (7)	95
5.1	Synthese des methylgeschützten Phenols 181	95
5.2	Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion des methylgeschützten Phenols 181	96
5.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des α,β -ungesättigten Ketons 180	97
5.2.2	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 227	99
5.3	Totalsynthese von Confluentin (5)	100
5.3.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 230	101
6	Enantioselektive Totalsynthese von Confluentin (5) unter Verwendung der Domino- <i>Wacker</i> -Carbonylierungs-Reaktion	104
6.1	Synthese des Phosphonats 183	104
6.2	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -Carbonylierungs-Reaktion zur Synthese des Chromans 234	104
6.2.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 234	106
6.3	Synthese von Confluentin (5) durch eine <i>Wittig-Horner-Reaktion</i>	107
D	Zusammenfassung	109
E	Experimenteller Teil	119
	Allgemeine Arbeitsvorschriften	119
1.1	Verwendete Geräte	119
1.2	Chromatographische Methoden	121
1.3	Hochdruckreaktionen	122
	Synthese des benzylgeschützten Phenols 178	123
1.4	2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol (186)	123
1.5	6-Benzyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (187)	124
1.6	6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (188)	125

1.7	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (189)	126
1.8	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester (190)	127
1.9	4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (178)	128
	Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (95)	129
1.10	1-Brom-2-brommethylnaphthalin (193)	129
1.11	1-Bromnaphthalin-2-carbaldehyd (194)	129
1.12	1-Bromnaphthalin-2-carbonsäure (195)	130
1.13	(<i>S</i>)-4-Benzyl-2-(1-bromnaphthalin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (198)	131
1.14	(<i>S</i>)-2,2'-Bis-((<i>S</i>)-4-benzyloxazol-2-yl)-1,1'-binaphthalin (95)	133
	Synthese von (<i>3R</i>)-3,7-Dimethyloctanal (163)	134
1.15	(<i>3R</i>)-3,7-Dimethyloctanol (200)	134
1.16	(<i>3R</i>)-3,7-Dimethyloctanal (163)	134
	Totalsynthese von Vitamin E (1)	136
1.17	(<i>2S</i>)-5-(6-Benzyloxy-2,5,7,8,-tetramethyl-chroman-2-yl)-pent-3-en-2-on (199)	136
1.18	(<i>2S</i>)-5-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chromen-2-yl)-pentan-2-on (201)	137
1.19	(<i>2'R,8R</i>)-1-(6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-8,12-dimethyl-5-tridec-en-4-on (173)	138
1.20	(<i>2,8'R</i>)-6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-3,5-tridecadienyl)-chroman (204)	140
1.21	(<i>2R,8'R</i>)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-ol (1) ..	141
	Synthese des Hydrierkatalysators 148	142
1.22	3-Dimethylamino-1-phenyl-propan-1-on Hydrochlorid (169)	142
1.23	Cyclohexanonpyrrolidinenamin (207)	143
1.24	2-(3-Oxo-3-phenyl-propyl)-cyclohexanon (167)	144
1.25	2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (166)	145

1.26	2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin- <i>N</i> -Oxid (208).....	146
1.27	8-Hydroxy-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (165)	147
1.28	Di-(2'-Methylphenyl)-phosphin-diethylamin (211)	148
1.29	Natrium Tetrakis-[3,5-difluoromethyl]phenyl]-borat (NaBAr _F) (213)	149
1.30	(<i>S</i>)-2-Phenyl-8-(5,6,7,8-tetrahydrochinoliny)-di-(2'-methylphenyl)-phosphinit (<i>S</i> - 214)	150
1.31	Synthese des Iridium Komplexes 148	151
	Untersuchungen zur selektiven Hydrierung nach <i>Pfaltz</i>	153
1.32	(2 <i>R</i> ,5' <i>E</i> ,8' <i>R</i>)-6-Benzyl-2-(8,12-dimethyl-4-methyltridec-5-enyl)-2,5,7,8- tetramethylchroman (172)	153
1.33	(2 <i>R</i> ,4' <i>E</i> ,8' <i>R</i>)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridec-4-enyl)chroman-6- yl Acetat (171)	154
1.34	(2 <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)chroman-6-yl Acetat (243)	155
1.35	(2 <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-6-Benzyl-2-(8,12-dimethyl-4-methyltridecyl)-2,5,7,8- tetramethylchroman (174)	156
	Synthese des Liganden (239)	157
1.36	1,3-Bis((<i>S</i>)-4-benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)benzol (239)	157
	Domino- <i>Wacker</i> -Carbonylierungs-Reaktion	158
1.37	(2 <i>S</i>)-(6-Benzyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester (177).....	158
	Totalsynthese von MDL-73404 (2) und formale Totalsynthese von Vitamin E (1)....	160
1.38	(<i>S</i>)-6-Benzyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ethanol (176).....	160
1.39	[2 <i>S</i> -(6-Benzyl-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-ethyl]-dimethylamin (220).....	161
1.40	[2 <i>S</i> -(6-Benzyl-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-ethyl]- trimethylammonium- <i>p</i> -toluolsulfonat (221)	162
1.41	[2 <i>S</i> -(6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)-ethyl]- trimethylammonium- <i>p</i> -toluolsulfonat (2)	163

Synthese des Phenols 181	164
1.42 1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (Orcinoldimethylether) (222).....	164
1.43 2,6-Dimethoxy-4-methylbenzaldehyd (223).....	165
1.44 4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-but-3-en-2-on (224)	166
1.45 4-(2,6-Dimethoxy-4-methylphenyl)-butan-2-on (225)	167
1.46 1,3-Dimethoxy-5-methyl-2-(3-methyl-but-3-enyl)-benzol (226)	168
1.47 3-Methoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)phenol (181)	169
Totalsynthese von Confluentin (5)	170
1.48 (<i>S,E</i>)-5-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)pent-3-en-2-on (180)	170
1.49 (<i>E</i>)-1-((<i>S</i>)-5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-4,8-dimethylnona-2,7-dien-4-ol (247).....	171
1.50 (<i>S</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-2,4,7-trienyl)-5-methoxy-2,7-dimethylchroman (229)	172
1.51 (<i>R,E</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-3,7-dienyl)-5-methoxy-2,7-dimethylchroman (230)	174
1.52 (<i>R,E</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-3,7-dienyl)-5-methoxy-2,7-dimethyl-2 <i>H</i> -chromen	175
1.53 (<i>R,E</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-3,7-dienyl)-2,7-dimethylchroman-5-ol (231) ..	176
1.54 (<i>R,E</i>)- <i>tert</i> -Butyl(2-(4,8-dimethylnona-3,7-dienyl)-2,7-dimethylchroman-5-yloxy)dimethylsilan (248).....	177
1.55 (<i>R,E</i>)- <i>tert</i> -Butyl(2-(4,8-dimethylnona-3,7-dienyl)-2,7-dimethyl-2 <i>H</i> -chromen-5-yloxy)dimethylsilan (232)	178
1.56 (<i>R,E</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-3,7-dienyl)-2,7-dimethyl-2 <i>H</i> -chromen-5-ol (5)	179
Alternative Synthese von Confluentin (5).....	180
1.57 Ethyl-5-methylhex-4-enoat (233)	180
1.58 Dimethyl-6-methyl-2-oxohept-5-enylphosphonat (183)	181
1.59 (<i>S</i>)-Methyl-2-(5-methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetat (234).....	182
1.60 (<i>S</i>)-2-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)ethanol (235).....	183

1.61	(<i>S</i>)-2-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)acetaldehyd (184)	184
1.62	(<i>S,E</i>)-1-(5-Methoxy-2,7-dimethylchroman-2-yl)-8-methylnona-2,7-dien-4-on (236).....	185
1.63	(<i>S,E</i>)-5-Methoxy-2,7-dimethyl-2-(8-methyl-4-methylnona-2,7- dienyl)chroman (237)	187
1.64	(<i>R,E</i>)-2-(4,8-Dimethylnona-3,7-dienyl)-5-methoxy-2,7-dimethylchroman (230).....	188
Synthese des Phenols 244		189
1.65	3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylbenzaldehyd (240)	189
1.66	(<i>E</i>)-4-(3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)but-3-en-2-on (241)	190
1.67	4-(3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylphenyl)butan-2-on (242)	191
1.68	2-Brom-3,5-dimethoxy-1-methyl-4-(3-methylbut-3-enyl)benzol (243)	192
1.69	4-Brom-3-methoxy-5-methyl-2-(3-methylbut-3-enyl)phenol (244)	193
Literaturverzeichnis.....		195
F Anhang.....		203
Abkürzungsverzeichnis und Akronyme.....		203
Danksagung.....		205
Lebenslauf.....		207