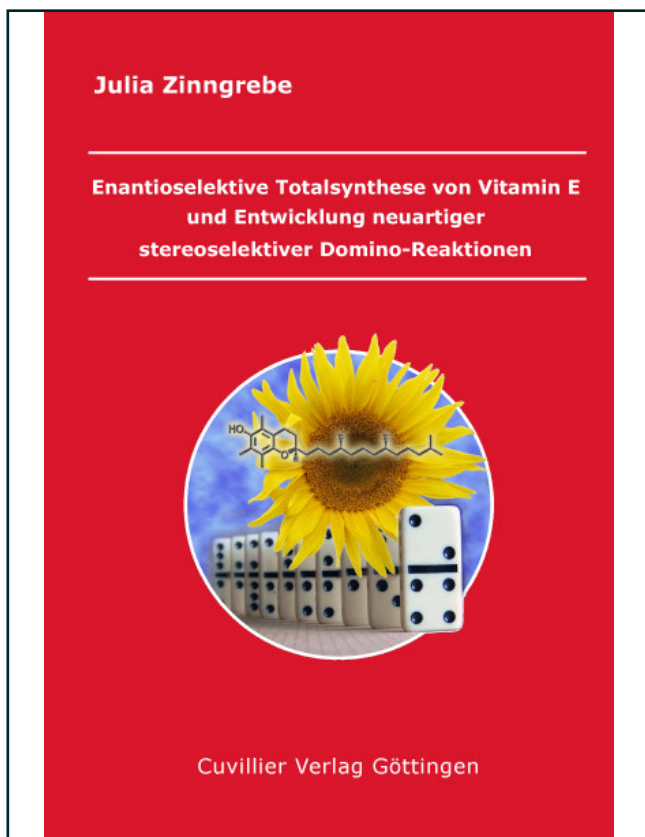




Julia Zinngrebe (Autor)

Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E und Entwicklung neuartiger stereoselektiver Domino- Reaktionen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1882>

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	I
ALLGEMEINER TEIL	1
1 Einleitung	1
2 Vitamin E	4
2.1 Nomenklatur	4
2.2 Vorkommen	5
2.3 Bioverfügbarkeit und biologische Aktivität	5
2.4 Eigenschaften und biologische Wirksamkeit	7
3 Synthese von Vitamin E	8
3.1 Technische Synthese	8
3.2 Enantioselektive Synthesen	9
3.3 Biosynthese der Tocopherole und Tocotrienole	15
4 Palladium-katalysierte Reaktionen	18
4.1 Die <i>Heck</i> -Reaktion	18
4.2 Die <i>Wacker</i> -Oxidation	24
5 Domino-Reaktionen	28
6 Carbonylierungen	32
7 Heterocyclische Liganden in der Übergangsmetallkatalyse	33
AUFGABENSTELLUNG	36
1 Stand der Forschung zu Beginn der Arbeit	36
2 Zielsetzung der Arbeit	38
3 Planung der Arbeit	39

3.1	Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E.....	39
3.2	Untersuchung literaturbekannter chiraler Liganden	40
3.3	Synthese und Untersuchung neuer heterocyclischer Biaryl-Liganden....	40
3.4	Entwicklung und Optimierung eines enantioselektiven Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Prozesses.....	41
3.5	Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion zum enantioselektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen	42
DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE.....		43
1	Enantioselektive Totalsynthese von Vitamin E (1).....	43
1.1	Synthese des benzylgeschützten Phenols 126	43
1.2	Synthese des chiralen (<i>S,S</i>)-Bn-BOXAX-Liganden (69)	44
1.3	Enantioselektive Synthese des α,β -ungesättigten Ketons 125	46
1.4	Synthese des Vinylodids 123	48
1.5	Synthese von Vitamin E (1).....	51
2	Untersuchung literaturbekannter heterocyclischer Liganden in der Domino-<i>Wacker-Heck</i>-Reaktion.....	55
2.1	Synthese des methylgeschützten Phenols 112	56
2.2	Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion mit literaturbekannten chiralen Liganden	57
2.3	Synthese des PYBOX-Liganden 131	59
2.4	Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion mit PYBOX 131	60
3	Synthese chiraler heterocyclischer Biaryl-Liganden.....	61
3.1	Retrosynthetische Betrachtungen	61
3.2	Synthese des chiralen Benzo[<i>b</i>]thiophen-Biaryl-Liganden 132 und dessen Verwendung in der Domino- <i>Wacker-Heck</i> -Reaktion.....	62
3.3	Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden 133 mit Benzofuran-Grundgerüst.....	68

3.4	Untersuchungen zur Synthese des chiralen Biaryl-Liganden 134 mit Indol-Grundgerüst.....	71
4	Entwicklung eines Domino-Wacker-CO-Insertions-Prozesses.....	74
4.1	Postulierter Mechanismus der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion	74
4.2	Untersuchung der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion.....	75
4.3	Reaktionsoptimierung durch Variation des Drucks, der Temperatur und der Reaktionszeit.....	81
4.4	Untersuchung verschiedener Palladium(II)-Katalysatoren und Reoxidationsmittel	84
4.5	Untersuchungen zur stereoselektiven Variante der Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion	85
5	Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole 112 und 126 mit aliphatischen Alkoholen.....	87
5.1	Verwendung von Mo(CO) ₆ als CO-Quelle in der enantioselektiven Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion	87
5.2	Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion unter Verwendung einer CO-Atmosphäre.....	89
6	Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols 112 mit Benzylalkoholen.....	99
7	Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren mittels Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion	101
7.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindungen 188 und 189	102
8	Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion des Phenols 112 mit funktionalisierten aliphatischen Alkoholen	105
9	Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion zum selektiven Aufbau von 2,3-Dihydrobenzo[1.4]dioxinen.....	107
9.1	Synthese der Allyloxyphenole 204–218	107

9.2	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole 204 und 205 mit Mo(CO) ₆ als CO-Quelle.....	109
9.3	Enantioselektive Domino- <i>Wacker</i> -CO-Insertions-Reaktion der Allyloxyphenole 204–218 unter einer CO-Atmosphäre.....	110
9.4	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten der Verbindung 221	113
10	Formale Totalsynthese von (2<i>R</i>,4'<i>R</i>,8'<i>R</i>)-α-Tocopherol (1)	116
	ZUSAMMENFASSUNG	118
	EXPERIMENTELLER TEIL	133
1	Allgemeine Methoden	133
1.1	Verwendete Geräte	133
1.2	Chromatographische Methoden.....	134
2	Synthese des benzylgeschützten Phenols 126	136
2.1	2-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-6-ol (144).....	136
2.2	6-Benzyloxy-2-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (145).....	137
2.3	6-Benzyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (146).....	138
2.4	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (147)	139
2.5	Essigsäure-4-benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester (148)	140
2.6	4-Benzyloxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (126)....	141
3	Synthese des Bn-BOXAX-Liganden (69)	142
3.1	1-Brom-2-brommethyl-naphthalin (151).....	142
3.2	1-Brom-naphthalin-2-carbaldehyd (152).....	143
3.3	1-Brom-naphthalin-2-carbonsäure (154).....	143
3.4	(<i>S</i>)-4-Benzyl-2-(1-brom-naphthalin-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (157)....	144
3.5	(<i>S</i>)-2,2'-Bis-((<i>S</i>)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-binaphthalin (69)	146

4	Vitamin E Totalsynthese.....	147
4.1	(2 <i>S</i>)-5-(6-Benzoyloxy-2,5,7,8,-tetramethyl-chroman-2-yl)-pent-3-en-2-on (125).....	147
4.2	(2 <i>S</i>)-5-(6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chromen-2-yl)-pentan-2-on (160).....	148
4.3	(<i>R</i>)-Citronellal (158).....	149
4.4	(<i>E/Z</i>)-1-Iod-(4 <i>R</i>),8-dimethyl-nona-1,7-dien (123).....	150
4.5	(2 <i>R</i> ,8' <i>R</i>)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-tridecyl)-chroman-6-ol (1).....	151
5	Synthese des methylgeschützten Phenols 112.....	153
5.1	2,6-Dimethoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (164).....	153
5.2	6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-ol (165).....	154
5.3	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-oxo-butyl)-phenylester (166).....	155
5.4	Essigsäure-4-methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenylester (167).....	156
5.5	4-Methoxy-2,3,5-trimethyl-6-(3-methyl-but-3-enyl)-phenol (112).....	157
6	Synthese des Bn-PYBOX-Liganden (131).....	158
6.1	Pyridin-2,6-dicarbonsäure-bis-[(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)amid] (168).....	158
6.2	2,6-Bis-(4-benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridin (131).....	159
7	Synthese des Bi[benzo[<i>b</i>]thiophen]-Liganden 132.....	160
7.1	2,3-Dibrom-benzo[<i>b</i>]thiophen (175).....	160
7.2	3-Brom-benzo[<i>b</i>]thiophen-2-carbaldehyd (176).....	161
7.3	3-Brom-benzo[<i>b</i>]thiophen-2-carbonsäure (172).....	162
7.4	4-Benzyl-2-(3-brom-benzo[<i>b</i>]thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (135).....	163

7.5	(<i>S</i>)-2,2'-Bis-((<i>S</i>)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']-bi[benzo[<i>b</i>]thiophen] (132a) und (<i>R</i>)-2,2'-Bis-((<i>S</i>)-4-benzyl-oxazol-2-yl)-[1,1']bi[benzo[<i>b</i>]thiophen] (132b).....	164
8	Untersuchungen zur Synthese des Bi[benzofuran]-Liganden 133	166
8.1	2,3-Dibrom-benzofuran (177).....	166
8.2	3-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd (178).....	167
8.3	3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure (173).....	168
8.4	3-Brom-benzofuran-2-carbonsäure-(1-benzyl-2-hydroxy-ethyl)-amid (170).....	169
8.5	4-Benzyl-2-(3-brom-benzofuran-2-yl)-4,5-dihydro-oxazol (136).....	170
9	Untersuchungen zur Synthese des Bi[indol]-Liganden 134.....	172
9.1	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-1 <i>H</i> -indol (182).....	172
9.2	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-brom-1 <i>H</i> -indol (137)	173
9.3	2-(Benzyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-3-boronsäure-1 <i>H</i> -indol (183)	174
10	Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Phenole 112 und 126.....	176
10.1	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester (185a)	176
10.2	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethylester (185b).....	177
10.3	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester (185c)	178
10.4	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (185d).....	179
10.5	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>n</i> -butylester (185e).....	180
10.6	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>n</i> -hexylester (185f).....	182

10.7	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-allylester (185g).....	183
10.8	(2 <i>S</i>)-(E)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-enylester (185h)	184
10.9	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-benzylester (185i).....	185
10.10	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-3-methoxy-benzylester (185j).....	187
10.11	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-2-methoxy-benzylester (185k)	188
10.12	(2 <i>S</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethoxycarbonylmethylester (193).....	189
10.13	(2 <i>S</i>)-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-methylester (184a).....	191
10.14	(2 <i>S</i>)-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure-ethylester (184b)	192
10.15	(2 <i>S</i>)-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester (184c)	194
10.16	(2 <i>S</i>)-(6-Benzylloxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (184d)	195
11	Synthese der Alkoxyphenole 204–218	197
11.1	2-(2-Methylallyloxy)-phenol (214)	197
11.2	2-Methoxy-6-(2-methylallyloxy)-phenol (205) und 3-Methoxy-2-(2-methylallyloxy)-phenol (206)	198
11.3	5-Methyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol (207) und 4-Methyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol (208)	199
11.4	2-Fluor-6-(2-methylallyloxy)-phenol (209) und 3-Fluor-2-(2-methylallyloxy)-phenol (210)	200
11.5	Benzoessäure-3-hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-ethylester (211) und Benzoessäure-4-hydroxy-3-(2-methylallyloxy)-ethylester (212).....	201

11.6	3-Hydroxy-4-(2-methylallyloxy)-benzotrifluorid (213) und 4-Hydroxy-3-(2-methylallyloxy)-benzotrifluorid (214)	203
11.7	2-(2-Methylallyloxy)-5-nitro-phenol (215) und 2-(2-Methylallyloxy)-4-nitro-phenol (216)	204
11.8	5- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol (217) und 4- <i>tert</i> -Butyl-2-(2-methylallyloxy)-phenol (218)	205

12 Enantioselektive Domino-Wacker-CO-Insertions-Reaktion der Allyloxy-phenole 204–218

207

12.1	(2 <i>R</i>)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester (219a)	207
12.2	(2 <i>R</i>)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- ethylester (219b)	209
12.3	(2 <i>R</i>)-(2-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- <i>iso</i> -propylester (219c)	210
12.4	(2 <i>R</i>)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (220a)	211
12.5	(2 <i>R</i>)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-ethylester (220b)	212
12.6	(2 <i>R</i>)-(8-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure- <i>iso</i> -propylester (220c)	213
12.7	(2 <i>R</i>)-(5-Methoxy-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (221)	215
12.8	(2 <i>R</i>)-3-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-2,3-dihydro-benzo- [1,4]-dioxin-6-carbonsäure-ethylester (227)	216
12.9	(2 <i>R</i>)-2,6-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester (222) und (2 <i>R</i>)-2,7-Dimethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)-essigsäure- methylester (223)	217

12.10	(2 <i>R</i>)-6- <i>tert</i> -Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (224) und (2 <i>R</i>)-7- <i>tert</i> -Butyl-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (225).....	218
12.11	(2 <i>R</i>)-5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (226).....	219
12.12	(2 <i>R</i>)-6-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (228) und (2 <i>R</i>)-7-Cyano-2-methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (229).....	220
12.13	(2 <i>R</i>)-2-Methyl-6-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (230) und (2 <i>R</i>)-2-Methyl-7-Nitro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-2-yl)- essigsäure-methylester (231).....	222
13	Untersuchungen zur Synthese von Chroman-Dimeren.....	224
13.1	(2 <i>R</i>)-(6-Methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-essigsäure- 4-[2-(6-methoxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl)-acetoxy]- phenylester (188).....	224
14	Formale Totalsynthese von Vitamin E.....	226
14.1	(<i>S</i>)-6-Benzoyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-ethanol (232)	226
ANHANG.....		227
1	Hochdruckzelle	227
1.1	Aufbau	227
1.2	Temperaturerzeugung.....	227
2	Abkürzungen und Akronyme	229
3	Literatur	231
4	Danksagung.....	237
5	Lebenslauf.....	239