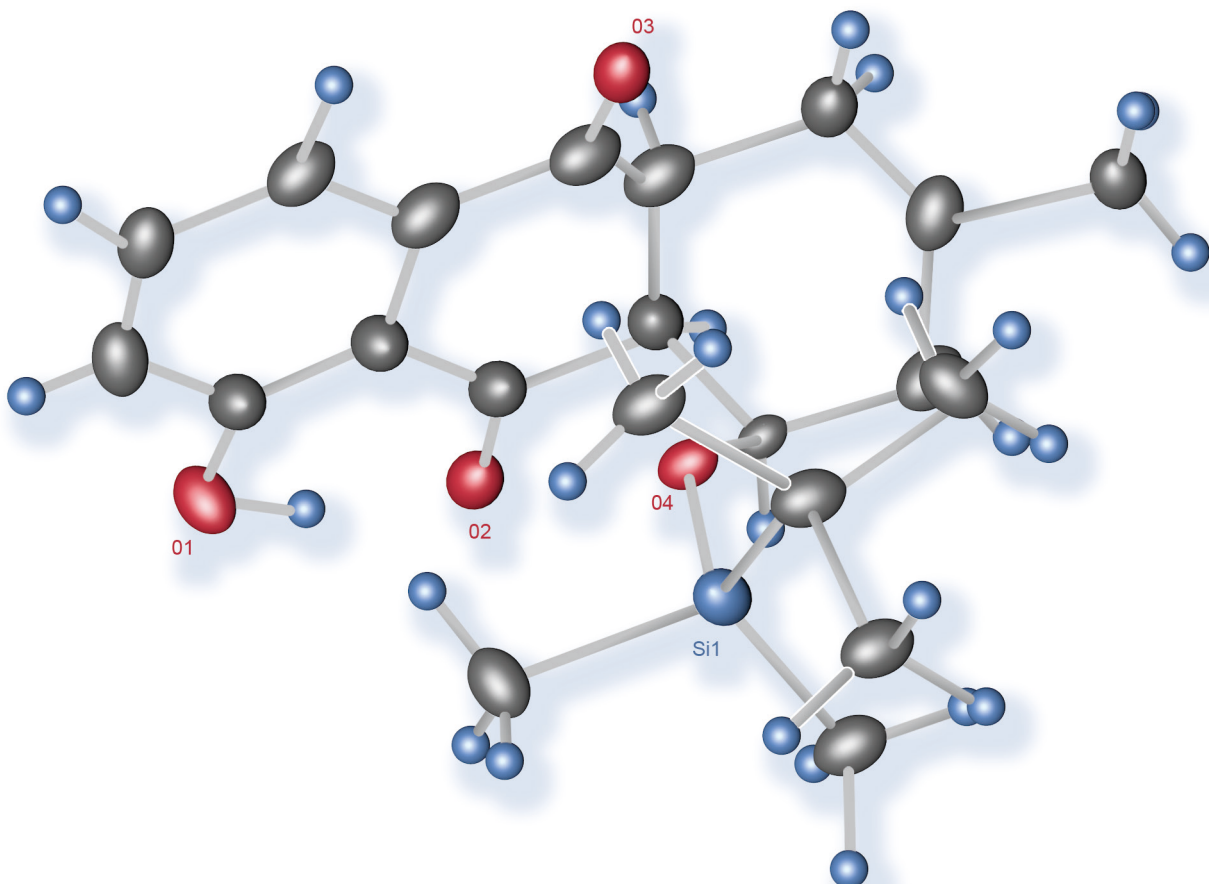


Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen – Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydroanthrachinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe

Dietrich Böse



Forschungszentrum Jülich GmbH
Institut für Bio- und Geowissenschaften
IBOC – Bioorganische Chemie

Enantioselektive Allyladditionen und Diels-Alder Reaktionen – Effiziente Werkzeuge in der Synthese Tetrahydroanthrachinon- und Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe

Dietrich Böse

Bioorganische Chemie an der Heinrich-Heine-Universität
im Forschungszentrum Jülich

Band 18

ISBN 978-3-95806-046-3

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Kurzzusammenfassung.....	13
1.1	Gesellschaftlicher Kontext	13
1.2	C-C-Knüpfungsreaktionen in der Naturstoffsynthese.....	16
1.2.1	Enantioselektive Allyladditionen	16
1.2.2	Enantioselektive Diels-Alder Cycloadditionen	17
2	Summary.....	18
2.1	Enantiomerically and diastereomerically pure α -substituted allylboronic esters	18
2.1.1	Synthesis of enantiomerically pure α -substituted allylboronic esters	18
2.1.2	Application of α -substituted allylboronic esters in the synthesis of dihydro- α -pyrone containing natural products.....	19
2.2	Investigations on enantioselective Diels-Alder reactions toward the total synthesis of tetrahydroanthracen-containing natural product Altersolanol M	20
2.2.1	Catalyzed benzylic acetalization of α,β -unsaturated aldehydes toward the synthesis of benzyl-butadienylether	20
2.2.2	Investigating the regio-, diastereo and enantioselectivity of a Mikami-catalyzed Diels-Alder reactions of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinones with different 1-oxygenated dienes	22
3	Enantioselektive Allyladditionen in der Naturstoffsynthese	24
3.1	Motivation.....	24
3.2	Bekanntes und Wissenswertes	24
3.2.1	Allylierungsreagenzien mit einem chiralen Liganden am Bor.....	26
3.2.2	α -Substituierte Allylborreagenzien	28
3.2.3	1,3-Bisallylierungsreagenzien und Reaktionen.....	29
3.2.4	Mittels Kreuzmetathese zu 1,3-Dibororganen	36
3.2.5	Enantioselektiv katalysierte Additionen von Allylboronaten an Aldehyde und Imine	38
3.3	Palladium-katalysierte und PTSS co-katalysierte Desilylierung, Borylierung und Carbonylallylierung ^[109]	39
3.3.1	Zielsetzung und geplante Experimente	39
3.3.2	Eigene Ergebnisse der Borylierungs-/Allyladditionssequenz	42
3.4	Versuche zur Herstellung stabiler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese	62
3.4.1	Zielsetzung und erste Ergebnisse der Kreuzmetathese.....	62
3.5	Zukünftige Anwendungen der 1,3-diborylierten Propene	69
3.5.1	Katalytische enantioselektive Varianten der bis-Allylierung	70

Inhaltsverzeichnis

3.5.2	Mit neuen Substraten zu noch größerer Produktdiversität.....	76
3.5.3	Jenseits der bis-Allylierung, auf dem Weg zu neuen 1,3-Dibororganyle.....	78
3.6	Totalsynthese von Rugulacton ^[35]	80
3.6.1	Voraussetzungen für die erfolgreiche Rugulacton Synthese und Retroanalyse	80
3.6.2	Herstellung der Ausgangsverbindungen und Allyladdition	82
3.6.3	Finale Synthesestufen auf dem Weg zu Rugulacton	84
3.7	Totalsynthese von Goniotalamin und Derivaten: Enantioselektive Allyladdition – auf dem Weg zu Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen ^[124, 145]	88
3.7.1	Enantioselektive Allyladditionen	89
3.7.2	Oxidative Lactonisierungen	93
3.8	Neue Syntheseziele für die Allyladditions-/Lactonisierungssequenz.....	96
4	Enantioselektive Diels-Alder Reaktionen in der Naturstoffsynthese	99
4.1	Motivation.....	99
4.2	Bekanntes und Wissenswertes	99
4.2.1	Die Naturstoffklasse der Altersolanole	99
4.2.2	Totalsynthese von rac-Altersolanol A.....	101
4.2.3	Die Diels-Alder Reaktion.....	102
4.2.4	Der „Mikami“-Katalysator und seine Anwendungen	103
4.2.5	Zur Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen an Juglon basierten Systemen	107
4.2.6	Literaturbekannte Totalsynthese von Altersolanol M	108
4.3	Zielsetzung und geplante Experimente.....	110
4.3.1	Retrosynthese von Altersolanol M.....	110
4.3.2	Totalsynthese von Altersolanol M.....	111
4.3.3	Synthese von Diastereomeren und Derivaten von Altersolanol M	112
4.4	Studien zur Synthese und Verwendung von 1-oxygenierten Dienen.....	115
4.4.1	Synthese von 1-Silyloxy-1,3-butadienen.....	115
4.4.2	Synthese von 1-Acyloxy-1,3-butadienen.....	117
4.4.3	Versuche zur direkten O-Alkylierung von Aldehyden	119
4.4.4	Versuche zur Umetherung von Silylenolethern zu Alkylenolethern	120
4.4.5	Versuche zur HWE-Olefinierung von α,β -ungesättigten Aldehyden	122
4.4.6	Säurekatalysierte Acetalisierung von ungesättigten Aldehyden mit benzyllischen Alkoholen und eine 1,4-Eliminierung zur Herstellung von O-alkylierten Dienen ^[145]	126
4.4.7	Herstellung alternativer Diene: 1-Borylierte-1,3-Diene.....	133
4.5	Versuche zur Synthese von Altersolanol M ausgehend von 1,4-Benzochinon-neopentylglycol-monoacetal als Dienophil	135
4.5.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	137

Inhaltsverzeichnis

4.5.2	Synthese der Referenzsubstanzen mittels der racemischen Diels-Alder Reaktion	139
4.5.3	Versuche zur enantioselektiven Diels-Alder Reaktion mit dem „Mikami“-Katalysator	140
4.5.4	Weitere Synthesestufen mit den racemischen Substraten zur Evaluierung der Synthesestrategie	143
4.6	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M ausgehend von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon als Dienophil	147
4.6.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	148
4.6.2	Untersuchungen zur Kinetik der racemischen Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien	151
4.6.3	Untersuchungen zur Kinetik der Lewis-Säure katalysierten, enantioselektiven Diels-Alder Reaktion von 5-Hydroxy-7-methoxy-1,4-naphthochinon mit (E)-1-(tert-Butyldimethylsilyl)oxy-3-methyl-1,3-butadien	158
4.6.4	Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder Reaktionen zwischen 1-oxygenierten Dienen und Juglon-basierten Dienophilen	162
4.6.5	Versuche zur enantioselektiven Lewis-Säure vermittelten Diels-Alder Reaktion	174
4.7	Mögliche zukünftige Lösungen für die enantioselektive Totalsynthese von Altersolanol M	176
4.7.1	Modifikation des Dienes hin zur konstruktiven Nutzung der beobachteten Regioselektivität (Substratengineering)	177
4.7.2	Mit neuen Katalysatorsystemen zur gewünschten Regioselektivität (Katalysatorengineering)	179
4.7.3	Mögliche neue Synthesestrategien zur Totalsynthese von Altersolanol M (Strategieengineering)	182
5	Zusammenfassung	187
5.1	Enantiomerenreine α -chirale Allylboronsäureester als Werkzeuge in der Totalsynthese Dihydro- α -pyron-haltiger Naturstoffe	187
5.1.1	Synthese enantiomerenreiner α -chiraler Allylboronsäureester	187
5.1.2	Die Anwendung der α -substituierten Allylboronsäureester in der Synthese von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen	188
5.2	Versuche zu enantioselektiven Diels-Alder Reaktionen auf dem Weg zur Totalsynthese von Tetrahydroanthrachinon-haltigen Naturstoffen	189
5.2.1	Säurekatalysierte benzyliche Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden	189
5.2.2	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M	191
5.2.3	Untersuchungen zur Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität Mikami-katalysierter Diels-Alder Reaktionen von 5-Hydroxy-1,4-naphthochinonen mit unterschiedlichen 1-oxygenierten Dienen	193
6	Experimenteller Teil	196
6.1	Materialien und Methoden	196
6.2	Synthese der α -chiralen Allylboronsäureester	200

Inhaltsverzeichnis

6.2.1	Herstellung der Ausgangsmaterialien	200
6.2.2	Allgemeine Synthesevorschrift für die Carbonylallylierung	202
6.3	Versuche zur Synthese chiraler 1,3-diborylierter Allylverbindungen mittels Kreuzmetathese	219
6.4	Synthese von Rugulacton.....	223
6.4.1	Allgemeine Vorschrift der Allyladdition an Aldehyde.....	225
6.4.2	Allgemeine Vorschrift zur oxidativen Lactonisierung mit TEMPO und BAIB	225
6.5	Synthese von Goniothalamin und Derivaten.....	236
6.6	Acetalisierung von α,β -ungesättigten Aldehyden mit benzyllischen Alkoholen	271
6.6.1	Allgemeine Synthesevorschrift zur Acetalisierung.....	271
6.7	Versuche zur Totalsynthese von Altersolanol M.....	284
6.7.1	Herstellung der zugrundeliegenden Diene und Dienophile	284
6.7.2	Versuche zur Synthese von Sauerstoff-substituierten Dienen durch eine HWE-Olefinierung	305
6.7.3	Versuche zur Synthese von Sauerstoff-substituierten Dienen durch eine O-Alkylierung..	307
6.7.4	Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Corey und Breuning ^[190]	310
6.7.5	Allgemeine Vorschrift für die enantioselektive, „Mikami-Komplex“ katalysierte Diels-Alder Reaktion nach Mikami und Posner ^[9, 192, 195]	310
6.7.6	Versuche zur oxidativen Dehydrierung.....	328
6.8	Studien zur substratabhängigen Regioselektivität von Diels-Alder Reaktionen.....	332
6.8.1	Synthese des „Mikami“-Katalysators und der Edukte	332
6.8.2	Allgemeine Vorschrift für die racemischen Diels-Alder Reaktionen.....	335
6.8.3	Allgemeine Vorschrift für die „Mikami“-katalysierten Diels-Alder Reaktionen	363
7	Abkürzungen.....	370
8	Literaturverzeichnis	372
9	Danksagung.....	400
10	Erklärung	402
11	Formelregister	403

Die Naturstoffsynthese wird von den eigenen Vertretern dieser Disziplin, nicht ganz uneitel, oft als die „Königsdisziplin“ in der organischen Chemie bezeichnet. Methoden und Reaktionen, die in zahllosen Forschungseinrichtungen und Arbeitskreisen, häufig auf Basis von einfachen Modellverbindungen entwickelt und publiziert wurden, müssen ihre Anwendbarkeit erst in der Realität, der Naturstoff- oder Wirkstoffsynthese unter Beweis stellen.

Die hier vorliegende Arbeit befasst sich mit den asymmetrischen Varianten der Allyladdition und Diels-Alder Reaktion in der Naturstoffsynthese, einerseits am Beispiel von Altersolanol M und andererseits am Beispiel von Dihydro- α -pyron-haltigen Naturstoffen wie Rugulacton und Goniotalamin. Hierbei werden zwei unterschiedliche Ansätze zur Realisierung der asymmetrischen Varianten beschrieben. Während bei den Diels-Alder Reaktionen ein chiraler Lewis-saurer Katalysator für die Enantioselektivität der Reaktion verantwortlich ist (Katalysatorkontrolle), wird die Asymmetrie der Allyladdition im ersten Schritt durch ein enantiomerenreines Auxiliar und im zweiten Schritt durch ein α -stereogenes Reagenz kontrolliert (Reagenzkontrolle).