

Ammoniumylide in der asymmetrischen Organokatalyse

Laura Öhler



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

Ammoniumylide in der asymmetrischen Organokatalyse

Laura Öhler

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

Band 35

ISBN 978-3-95806-407-2

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	I
2	Einleitung.....	1
3	Zusammenfassung.....	5
3.1	2,3-Dihydrofurane.....	5
3.2	Disubstituierte γ -Butyrolactone.....	9
3.3	Trisubstituierte γ -Butyrolactone.....	12
4	Summary.....	15
4.1	2,3-Dihydrofurans.....	15
4.2	Disubstituted γ -butyrolactones.....	19
4.3	Trisubstituted γ -butyrolactones.....	22
5	Kenntnisstand.....	25
5.1	Historische Entwicklung der Organokatalyse.....	25
5.2	Ylide als Reagenzien für produktspezifische Synthesestrategien.....	27
5.3	Cinchona-Alkaloide und deren Anwendungen.....	52
5.3.1	Cinchona-Alkaloide in C-C-Bindungsbildungsreaktionen.....	54
5.3.2	Cinchona-Alkaloide in C-X-Bindungsbildungsreaktionen.....	59
6	Aufgabenstellung.....	63
7	Eigene Ergebnisse und Diskussion.....	67
7.1	Ammoniumylid basierte Synthese zu tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen.....	67
7.1.1	Überblick.....	67
7.1.2	Synthese der <i>Michael</i> -Systeme (MA).....	68
7.1.3	Racemische Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D).....	70
7.1.4	Enantioselektive Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D).....	77
7.1.5	Transformation eines 2,3-Dihydrofurans mittels Suzuki-Kupplung.....	104
7.1.6	Ergebnisse ausgewählter 2,3-Dihydrofurane auf biologische Aktivität.....	105
7.2	Ammoniumylid basierte Synthese von <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen.....	112

7.2.1	Überblick	112
7.2.2	Synthese der <i>Michael</i> -Systeme (MM)	113
7.2.3	Racemische Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD)	115
7.2.4	Enantioselektive Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD) 126	
7.2.5	Transformation durch <i>Baeyer-Villiger</i> -Oxidation.....	138
7.3	Ammoniumylid basierte Multikomponentenreaktion zur Synthese von α,β,γ - trisubstituierten γ -Butyrolactonen (LT)	138
7.3.1	Überblick	138
7.3.2	Racemische Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone (LT) 140	
7.3.3	Enantioselektive Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone (LT)	146
7.3.4	Transformation der Multikomponentenreaktion zum tetrasubstituierten γ -Butyrolacton.....	149
8	Ausblick	151
8.1	Ausblick des 2,3-Dihydrofuranprojektes.....	151
8.1.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	151
8.1.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	153
8.1.3	Transformationen und Folgereaktionen	156
8.2	Ausblick des β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonprojektes	160
8.2.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	160
8.2.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	162
8.2.3	Transformationen und Folgereaktionen	164
8.3	Ausblick des α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonprojektes	166
8.3.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	166
8.3.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	167
8.3.3	Weitere Variationen der Alkohole.....	167
8.3.4	Transformationen und Folgereaktionen	168
9	Experimenteller Teil	171

9.1	Allgemeine Angaben.....	171
9.1.1	Materialien.....	171
9.1.2	Analytik.....	171
9.2	Cinchona-Alkaloide.....	174
9.3	Dihydrofuran-Teil	212
9.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) für die Synthese der Michael-Systeme.....	212
9.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen	212
9.3.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit Ammoniumsalz	213
9.3.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit <i>in situ</i> gebildetem Ammoniumsalz	213
9.4	Lacton-Teil.....	269
9.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5a) zur Synthese der <i>Michael</i> -Systeme	269
9.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5b) zur Synthese der <i>Michael</i> -Systeme	269
9.4.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) zur Synthese der racemischen <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone.....	269
9.4.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) zur Synthese der enantiomerenangereicherten <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone.....	269
9.4.5	Baeyer-Villiger-Oxidation:	307
9.5	Multikomponentenreaktionen	308
9.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) zur Synthese der racemischen α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone	308
9.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV9) zur Synthese der enantiomerenangereicherten α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone.....	308
10	Formelregister	339
10.1	Cinchona-Alkaloide.....	339
10.2	<i>Michael</i> -Akzeptoren und Dihydrofurane	342

10.3	<i>Michael</i> -Akzeptoren und disubstituierte γ -Butyrolactone	346
10.4	Trisubstituierte γ -Butyrolactone.....	349
11	Danksagung	351
12	Publikation und Konferenzen	353
12.1	Publikation.....	353
12.2	Konferenzen	353
13	Literatur	354

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten verschieden substituierte 2,3-Dihydrofurane über Ammoniumylid-Intermediate sowohl racemisch als auch enantioselektiv aufgebaut werden. Anhand der synthetisierten *Michael*-Systeme wurden mit α -Bromacetophenon und dessen Derivate racemische, *trans*-substituierte 2,3-Dihydrofurane dargestellt. Dabei konnten exzellente Ausbeuten erreicht werden. Nach einem Katalysatorscreening konnten diese 2,3-Dihydrofurane mit einem Cinchonidin-Derivat enantioselektiv dargestellt werden. Einige Dihydrofurane wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht, wobei eine Substanz im Besonderen herausstach.

Verschiedene di- und trisubstituierte Lactone konnten ausgehend von vinylogenen *Michael*-Akzeptoren und α -Bromacetophenon sowie dessen Derivate synthetisiert werden. Alle dargestellten *trans*-disubstituierten γ -Butyrolactone wurden in hervorragenden Diastereomerenverhältnissen >95:5 erhalten. Die trisubstituierten Lactone konnten als *all-trans*-Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Unter Einsatz modifizierter Cinchona-Alkaloide konnte die Darstellung der disubstituierten Lactone auf ihre Enantioselektivität untersucht werden.