Angewandte Cobalt-Katalyse:
Synthese organischer Bausteine und Naturstoffe

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Master of Science

Florian Erver

aus Oer-Erkenschwick

Marburg, 2012

Diese Arbeit wurde vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer: 1180) am 19. Juni 2012 als Dissertation angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Tag der mündlichen Prüfung am 30. Juli 2012

Wissenschaftlicher Werdegang:

2004	Abitur am Willy-Brandt-Gymnasium in Oer-Erkenschwick
2004-2007	Bachelor-Studium der Chemie an der Universität Dortmund
2007	Bachelorarbeit in Organischer Chemie bei Prof. Dr. Krause
2007-2009	Master-Studium der Chemie an der TU Dortmund
2009	Masterarbeit in Organischer Chemie bei Prof. Dr. Christmann
2009-2012	Promotion an der Philipps-Universität Marburg bei Prof. Dr. Hilt

Berichte aus der Chemie

Florian Erver

**Angewandte Cobalt-Katalyse:
Synthese organischer Bausteine und Naturstoffe**

Shaker Verlag
Aachen 2012

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Marburg, Univ., Diss., 2012

Copyright Shaker Verlag 2012

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-1215-6

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Für Tatjana

Im Rahmen dieser Arbeit sind bisher folgende Publikationen erschienen:

1. G. Hilt, F. Erver, K. Harms, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 304-307.
"Regioselective Cobalt-Catalyzed Alder-ene Reaction towards Silicon- and Boron-Functionalized Building Blocks"
2. F. Erver, G. Hilt, K. Harms, *Synthesis* **2011**, 972-978.
"Cobalt(I)-Catalysis in the Diastereoselective Two-Step Synthesis of Tricyclic Systems".
3. F. Erver, G. Hilt, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5700-5703.
"Multi-Component Regio- and Diastereoselective Cobalt-catalyzed Hydrovinylation/Allylboration Reaction Sequence".
4. F. Erver, G. Hilt, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1884-1887.
"Double- and Triple-Cobalt Catalysis in Multicomponent Reactions".
5. F. Erver, G. Hilt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5215-5219.
„Cobalt- versus Ruthenium-Catalyzed Alder-ene Reaction for the Synthesis of Credneramide A and B“.
6. F. Erver, J. R. Kuttner, G. Hilt, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, in press.
„Multidirectional Cobalt-Catalyzed Diels-Alder / 1,4-Hydrovinylation Reaction Sequences“.

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie
der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von Prof. Dr. Gerhard Hilt
in der Zeit von November 2009 bis Mai 2012 angefertigt.

Danksagung

Zunächst möchte ich besonders Herrn Prof. Dr. Gerhard Hilt dafür danken, dass er mir zum Hochschulwechsel so bereitwillig eine Stelle in seiner Arbeitsgruppe angeboten und mich freundlich aufgenommen hat. Desweiteren danke ich ihm für die vielen Ratschläge und Synthesevorschläge und auch für den großen Freiraum, den er mir für meine Forschung überließ.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert ganz herzlich dafür danken sich als Zweitgutachter für diese Arbeit zur Verfügung gestellt zu haben. Aber auch Herrn Prof. Dr. Michael Gottfried und Herrn Dr. Ralf Tonner bin ich aufgrund ihrer Bereitschaft sich als Prüfer an meiner Disputation zu beteiligen zum Dank verpflichtet.

Laura Kersten, Julian Kuttner, Anne Miersch, Florian Pünner und Anastasia Schmidt danke ich insbesondere für den „Feinschliff“ bzw. das gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit. Ich möchte aber nicht versäumen auch den anderen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die ich kennenlernen durfte, d.h. Marion Arndt, Dr. Martin Bohn, Dr. Michael Danz, Gregor Kiefer, Henrik Löw, Alexander Nödling, Dr. Anna Paul, Maxie Rambow, Philipp Röse, Stefan Roesner, Peter Susnik und Svenja Warratz für die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre und die erheiternden Pausen zu danken.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. X. Xie, Dr. R. Wagner, G. Häde und C. Mischke aus der NMR-Abteilung, Dr. U. Linne, J. Bamberger und N. Fritzler aus der Massenspektroskopie, sowie allen anderen Mitarbeitern des Fachbereichs Chemie für ihre Arbeit, welche die notwendige Basis für einen reibungslosen Forschungsablauf darstellt. Ich danke ebenfalls Martina Pfeiffer für ihre engagierte Art und die freundliche Zusammenarbeit.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für die Bewilligung meines Kekulé-Stipendiums.

Mein größter Dank gilt zum einen meinen Eltern, die mich während meines Studiums und meines Hochschulwechsels immer unterstützt haben. Vor allem aber danke ich meiner Partnerin, Tatjana Rossel, für ihre Liebe und Anteilnahme und für die schöne Zeit, auf die ich nun zurückblicke und auf die ich mich jetzt freue.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 En-Reaktionen	1
1.1.1 Alder-En-Reaktion.....	1
1.1.2 Carbonyl- und Conia-En-Reaktionen.....	2
1.1.3 Ruthenium- und Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion.....	6
1.2 Übergangsmetallkatalysierte Hydrovinylierung	10
1.2.1 Cobalt- und Eisen-katalysierte 1,4-Hydrovinylierung von 1,3-Dienen.....	10
1.2.2 Asymmetrische 1,2-Hydrovinylierung von 1,3-Dienen und Alkenen.....	13
1.2.3 1,2-Hydrovinylierung von Alkinen.....	15
1.3 Mehrkomponenten-Eintopfreaktionen	17
1.3.1 Bedeutung von Eintopfreaktionen.....	17
1.3.2 Eintopfreaktionen in der Arbeitsgruppe <i>Hilt</i>	22
2 Aufgabenstellung	27
2.1 Transformation von 1,4-Dien-Substrukturen	27
2.2 Synthese von Credneramid A und B mittels Alder-En-Reaktion	28
2.3 Entwicklung der multiplen Cobalt-Katalyse	28
3 Ergebnisse und Diskussion	31
3.1 Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion	31
3.1.1 Darstellung Silizium- und Bor-funktionalisierter 1,4-Diene.....	31
3.1.2 Transformationen zu Heterocyclen via <i>Sakurai</i> - und <i>Prins</i> -Reaktion.....	35
3.1.3 Palladium-katalysierte Kreuzkupplung von 1,4-Dienen.....	35
3.2 Synthese von Credneramid A und B via Alder-En-Reaktion	38
3.2.1 Syntheseweg A über Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion.....	39
3.2.2 Syntheseweg B über Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktion.....	42
3.3 Transformation cyclischer 1,4-Diene zu tricyclischen Systemen	44
3.3.1 Cobalt-katalysierte Synthese mittlerer Ringe.....	45
3.3.2 <i>Knoevenagel</i> - / Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion mit 1,4-Cyclohexadienen.....	46
3.3.3 <i>Knoevenagel</i> - / Hetero- <i>Diels-Alder</i> -Reaktion mit 1,3,6-Cyclooctatrienen.....	49
3.4 Diastereoselektive Hydrovinylierung / Allylborierung Reaktionssequenz	52
3.4.1 Darstellung von Bor-funktionalisierten 1,3-Dienen und Testreaktionen.....	52
3.4.2 Dreikomponenten Hydrovinylierung / Allylborierung Reaktionssequenz.....	56
3.4.3 Transformation der 1,4-Diene in $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester und Tetrahydropyranen.....	58

3.4.4 Vierkomponenten Reaktionssequenz via doppelter Cobalt-Katalyse.....	61
3.5 Diels-Alder / Hydrovinylieung Sequenz via doppelter Cobalt-Katalyse.....	63
3.5.1 Darstellung nicht-konjugierter Enine.....	63
3.5.2 Diels-Alder / Hydrovinylieung Tandem-Reaktionen.....	65
3.5.3 Diels-Alder / Hydrovinylieung Reaktionssequenzen.....	70
3.6 Multiple Cobalt-Katalyse mit Boropren und nicht-konjugierten Eninen.....	73
3.6.1 Vierkomponenten Reaktionssequenz via doppelter Cobalt-Katalyse.....	73
3.6.2 Fünfkomponenten Reaktionssequenzen via dreifacher Cobalt-Katalyse.....	78
4 Zusammenfassung und Ausblick.....	83
4.1 Umwandlung von 1,4-Dien-Substrukturen.....	83
4.2 Synthese von Credneramid A und B über Alder-En-Reaktion.....	85
4.3 Multiple Cobalt-Katalyse.....	86
5 Summary and Outlook.....	91
5.1 Transformation of 1,4-Diene-Substructures.....	91
5.2 Synthesis of Credneramide A and B via Alder-ene reaction.....	93
5.3 Multiple Cobalt Catalysis.....	94
6 Experimenteller Teil.....	99
6.1 Geräte, Reagenzien und Lösungsmittel.....	99
6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	101
6.2.1 AAV 1: Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion elektronenreicher Alkine.....	101
6.2.2 AAV 2: Cobalt-katalysierte Alder-En-Reaktion elektronenarmer Alkine.....	101
6.2.3 AAV 3: Amidierung von Crednersäuremethylester.....	102
6.2.4 AAV 4: Amidierung von 5-Hexensäure.....	102
6.2.5 AAV 5: Ruthenium-katalysierte Alder-En-Reaktion.....	102
6.2.6 AAV 6: Chlorodesilylierung von Vinylsilanen.....	102
6.2.7 AAV 7: Cobalt-katalysierte Diels-Alder-Reaktion.....	103
6.2.8 AAV 8: Knoevenagel / Hetero-Diels-Alder Dominoreaktion.....	103
6.2.9 AAV 9: Synthese von Bor-funktionalisierten 1,3-Dienen.....	103
6.2.10 AAV 10: Diels-Alder / Allylborierung Dreikomponentensequenz.....	104
6.2.11 AAV 11: Hydrovinylieung / Allylborierung Dreikomponentensequenz.....	104
6.2.12 AAV 12: Oxa-Michael-Cycloisomerisierung.....	104
6.2.13 AAV 13: Isomerisierung zu $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigten Hydroxylestern.....	105
6.2.14 AAV 14: Doppelte Cobalt-Katalyse mit Ethylacrylat und Boropren.....	105

6.2.15 AAV 15: Darstellung von 1,4-Eninen durch Allylierung terminaler Alkine	105
6.2.16 AAV 16: <i>Sonogashira</i> / Oxidation / <i>Wittig</i> -Sequenz zu 1,5-Eninen.....	106
6.2.17 AAV 17: Tandem <i>Diels-Alder</i> / Hydrovinylierung Reaktion	106
6.2.18 AAV 18: Sequentielle <i>Diels-Alder</i> / Hydrovinylierung Reaktion.....	107
6.2.19 AAV 19: Doppelte Cobalt-Katalyse mit <i>Boropren</i> und Eninen.....	107
6.2.20 AAV 20: Dreifache Cobalt-Katalyse mit <i>Boropren</i> und Eninen.....	108
6.3 Alder-En-Reaktion Silizium- und Bor-funktionalisierter Substrate.....	108
6.3.1 Synthese von Bor- und Silizium-funktionalisierten 1,4-Dienen	108
6.3.2 Heterocyclensynthese mittels <i>Sakurai</i> - und <i>Prins</i> -Reaktion.....	120
6.3.3 Kreuzkupplung zweier 1,4-Diene zur Synthese eines konjugierten Pentaens	123
6.4 Synthese von Credneramid A und B.....	125
6.4.1 Syntheseweg A via Cobalt-katalysierter <i>Alder-En</i> -Reaktion	125
6.4.2 Syntheseweg B via Ruthenium-katalysierter <i>Alder-En</i> -Reaktion	129
6.5 Umwandlung cyclischer 1,4-Diene in tricyclische Systeme	133
6.5.1 Synthese neuer 1,4-Cyclohexadiene.....	133
6.5.2 <i>Knoevenagel</i> / Hetero- <i>Diels-Alder</i> Dominoreaktionen mit 1,4-Cyclohexadienen....	134
6.5.3 <i>Knoevenagel</i> / Hetero- <i>Diels-Alder</i> Dominoreaktionen mit 1,3,6-Cyclooctatrienen .	139
6.6 Hydrovinylierung / Allylborierung Reaktionssequenz	143
6.6.1 Darstellung Bor-funktionalisierter 1,3-Diene.....	143
6.6.2 Testreaktionen Bor-funktionalisierter 1,3-Diene.....	145
6.6.3 Hydrovinylierung / Allylborierung Reaktionssequenz mit <i>n</i> -Butylacrylat	148
6.6.4 Oxa- <i>Michael</i> -Cyclisierung und Isomerisierung der Hydroxydienylester	161
6.6.5 Doppelte Cobalt-Katalyse mit Ethylacrylat und <i>Boropren</i>	170
6.7 Doppelte Cobalt-Katalyse: <i>Diels-Alder</i> / Hydrovinylierung Sequenz.....	172
6.7.1 Darstellung von nicht-konjugierten Eninen.....	172
6.7.2 Tandem <i>Diels-Alder</i> / Hydrovinylierung Reaktionen	177
6.7.3 Sequentielle <i>Diels-Alder</i> / Hydrovinylierung Reaktionen.....	190
6.8 Multiple Katalyse mit <i>Boropren</i> und nicht-konjugierten Eninen	194
6.8.1 Doppelte Cobalt-Katalyse in Vierkomponentenreaktionen.....	194
6.8.2 Dreifache Cobalt-Katalyse in Fünfkomenentenreaktionen	208
Anhang	215
Abkürzungen	215
Kristallographische Daten	217
NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen.....	239
Literatur	245