A ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

„Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, dass Körper durch ihre bloße Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei dieser Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen, so dass zufolge derselben in einem zusammengesetzten Körper die Elemente sich zu solchen anderen Verhältnissen ordnen, durch welche eine größere elektrochemische Neutralisierung hervorgebracht wird."

Jöns Jakob Berzelius (1779–1848)[1]

Der schwedische Chemiker *Jöns Jakob Berzelius* (Foto) war ein begnadeter Naturwissenschaftler und leistete bahnbrechende Beiträge in allen Disziplinen der Chemie seiner Zeit. So begründete er nicht nur die Elementaranalyse und veröffentlichte die erste Tabelle der Atommassen, sondern führte auch die Symbolschreibweise für Summenformeln und die Elementsymbole ein. Seine Arbeiten zur Elektrolyse führten zu einer elektrochemischen Theorie und deren Übertragung auf die organische Chemie zur Theorie der Radikale. Ferner führte *Berzelius* neben dem Begriff der *Isomerie* im Jahre 1835 in Analogie zum Begriff *Analyse* ein neues Konzept in die Chemie ein, das bis heute allgegenwärtig ist: Die *Katalyse*.[2] Zu Beginn des letzten Jahrhunderts wurde seine Definition durch die bis heute gültige Definition des deutschen Chemikers und späteren Nobelpreisträgers *Wilhelm Ostwald* ersetzt. Die Katalyse entwickelte sich rasch zu einer Schlüsseltechnologie der chemischen Industrie, da mit ihrer Hilfe chemische Reaktionen ressourcenschonend unter Steigerung der Ausbeute, Vermeidung von Nebenprodukten und Senkung des Energiebedarfs ablaufen. Als besonders bedeutsame Beispiele für heterogene Metallkatalyse seien an dieser Stelle das Kontaktverfahren zur Synthese von Schwefelsäure, die *Ziegler-Natta*-Polymerisation zur Synthese von Polyethylen sowie das *Haber-Bosch*-Verfahren zur Dar-

stellung von Ammoniak genannt.[3] Die Komplexität, die mit katalytischen Prozessen einhergeht, kann eindrucksvoll an diesem Verfahren verdeutlicht werden. *Fritz Haber* (Nobelpreis 1918) hatte in den Jahren 1905–1908 den Prozess zur Gewinnung von Ammoniak aus dem Stickstoff der Luft entdeckt, den *Carl Bosch* anschließend bei der *BASF* zur technischen Reife weiterentwickelte. Es sollte dann mehr als 70 Jahre intensiver Forschung bedürfen, bis *Gerhard Ertl* (Nobelpreis 2007) mit den Methoden des neuen Forschungsfeldes der Oberflächenchemie den Mechanismus der Ammoniaksynthese im Detail aufklären konnte. Ein herausragendes Beispiel für die industrielle Anwendung der homogenen Katalyse ist der *Wacker*-Prozess zur Synthese von Acetaldehyd aus Ethen. Da vor allem für die Synthese von Wirkstoffen meist enantiomerenreine Grundbausteine benötigt werden, war lange Zeit die Entwicklung asymmetrischer Varianten der homogenen Katalyse Schwerpunkt vieler Arbeitsgruppen, so dass heute für fast jede Metall-katalysierte Reaktion auch eine asymmetrische Variante verfügbar ist. Für ihren Beitrag zur Entwicklung asymmetrischer übergangsmetallkatalysierter Reaktionen wurden *K. B. Sharpless*,[4] *R. Noyori*[5] und *W. S. Knowles*[6] im Jahr 2001 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. Des Weiteren gewinnen Enzyme und Mikroorganismen in ihrer Eigenschaft als Biokatalysatoren seit einigen Jahren immer mehr an Bedeutung, da sich mit ihrer Hilfe oftmals stereoselektiv komplexe Strukturen aufbauen lassen.[7]

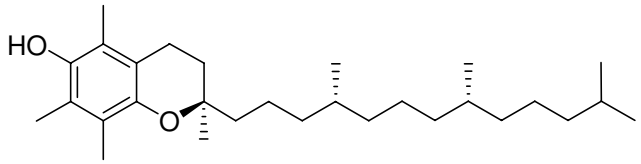
Die Zukunft der organischen Synthese liegt jedoch in der Entwicklung neuartiger Methoden, die den selektiven und effizienten Aufbau komplexer Moleküle aus einfachen Substraten in wenigen Schritten ermöglichen. Dies ist die Stärke der von *Tietze* in die Synthesechemie eingeführten Domino-Reaktionen, die mehrere bindungsbildende Schritte unter identischen oder nahezu identischen Reaktionsbedingungen in einem Prozess kombinieren.[8,9] Durch ihr Design zeichnen sich Domino-Reaktionen häufig durch hohe Stereoselektivität, hohe Atomökonomie und einfache Reaktionsführung aus.[10] Das richtungsweisende Konzept der Domino-Reaktionen vereint ökonomische mit ökologischen Vorteilen: Die Menge unerwünschter Abfallprodukte sowie die Anzahl der Aufarbeitungsschritte und damit der benötigten Lösungs- und Elutionsmittelmenge wird eingeschränkt. Im Rahmen der Domino-Reaktionen lassen sich auch übergangsmetall-katalysierte Transformationen einsetzen, die generell von sehr großer Bedeutung in der organischen Synthese sind.[11] Hierbei finden Palladium-katalysierte Reaktionen eine breite Anwendung. So gehören Palladiumverbindungen zu den effizientesten Katalysatoren zur Bildung von C-C- und C-O-Bindungen.[12]

Basierend auf diesen Überlegungen wurden in den letzten Jahren im Arbeitskreis *Tietze* erfolgreich zahlreiche Domino-Reaktionen entwickelt, die Schlüsselschritte in der Synthese von Naturstoffen sowie deren Analoga darstellen.[13]

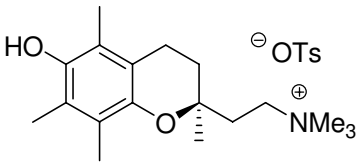
Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen des Konzeptes von Palladium-katalysierten Domino-Reaktionen durchgeführt und beschäftigt sich mit der Anwendung der asymmetrischen Palladium-katalysierten Domino-*Wacker-Heck*- und Domino-*Wacker*-Carbonylierungs-Reaktion für die enantioselektive Totalsynthese von biologisch aktiven Naturstoffen wie Vitamin E, MDL-73404 und Confluentin.

2 Biologisch aktive Naturstoffe mit einem Chromangrundgerüst

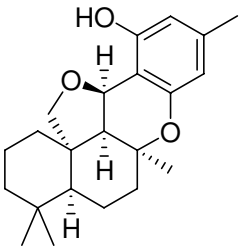
Naturstoffe mit einem Chromangrundgerüst sind in der Natur weit verbreitet. Herausragendes Beispiel dieser Substanzklasse ist das Vitamin E (**1**) und dessen hydrophiles Analogon MDL-73404 (**2**). Als weitere interessante Naturstoffe dieser Gruppe sind das Siccanin (**3**), die Siccanochromene (**4**), Confluentin (**5**), Daurichromensäure (**6**) und die Rhododaurichromansäure A (**7**) zu nennen (Abbildung 1). Im folgenden Kapitel werden die vielvältigen biologischen Eigenschaften dieser Verbindungen und bisherige Synthesestrategien zusammenfassend dargestellt.



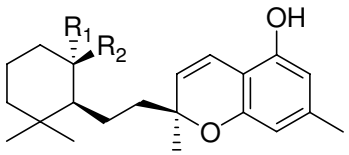
α-Tocopherol (**1**)



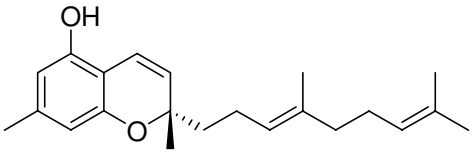
MDL-73404 (**2**)



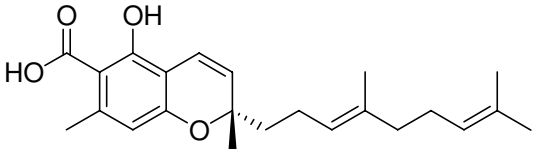
(–)-Siccanin (**3**)



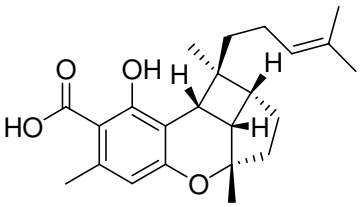
Siccanochromen A-F (**4**)



Confluentin (**5**)



Daurichromensäure (**6**)



Rhododaurichromansäure A (**7**)

Abbildung 1. Biologisch aktive Naturstoffe mit einem Chromangrundkörper.

2.1 Vitamin E

Die Biochemiker *H. M. Evans* und *K. S. Bishop* stellten 1922 bei der Untersuchung der Reproduktionsraten von Ratten fest, dass eine bis dahin unbekannte, fettlösliche Substanz (Faktor X) einen unverzichtbaren Nahrungsbestandteil zur Aufrechterhaltung der Reproduktionsfähigkeit darstellte.[14] Nachdem sich für den wenige Jahre zuvor entdeckten Faktor mit antirachitischen Eigenschaften die Bezeichnung Vitamin D etabliert hatte, führte *Evans* 1925 für die zunächst Faktor X benannte Substanz die sich im Alphabet anschließende Bezeichnung Vitamin E ein.[15]

Die vielfältige Natur des Vitamin E offenbarte sich erst um 1936, als es *Evans* gelang, aus Weizenöl drei Substanzen zu isolieren, die eine dem Vitamin E vergleichbare biologische Aktivität aufwiesen.[16] Die gewählte Bezeichnung als α-, β- und γ-Tocopherol trägt ihrer Bedeutung für die Reproduktionsfähigkeit von Ratten Rechnung und leitet sich vom Griechischen *tocos* (die Geburt) und *phereum* (tragen) ab, während die Endung *-ol* auf die Alkoholfunktionalität verweist. Bereits zu dieser Zeit wurde erkannt, dass das α-Tocopherol (**1**) eine höhere biologische Aktivität aufweist als die β- oder γ-Form. Im Jahr 1938 stellte *P. v. Karrer*[17] die erste Synthese von α-Tocopherol (**1**) vor und *E. Fernholz*[18] gelang im gleichen Jahr dessen Strukturaufklärung. Die antioxidativen Eigenschaften der Tocopherole wurden erstmalig 1937 von *H. S. Olcott* und *O. H. Emerson* beschrieben.[19] Schließlich wurden 1947 das δ-Tocopherol und um 1959 die Tocotrienole isoliert. Erst seit Ende der 1960er Jahre wird allgemein anerkannt, dass Vitamin E für den Menschen essentiell ist. In den letzten Jahren rückt der gesundheitsschädigende Einfluss freier Radikale zunehmend ins Bewusstsein der Öffentlichkeit, so dass dem Vitamin E in jüngerer Zeit u.a. aufgrund seiner antioxidativen Eigenschaften ein gesteigertes Interesse entgegengebracht wird.

2.1.1 Nomenklatur

Vitamin E ist strenggenommen keine einzelne Substanz, sondern ein Sammelbegriff für in ihrer Wirkung ähnliche Stoffe. Als Vitamin E werden alle Tocopherol- und Tocotrienolderivate bezeichnet. Zu den Tocopherolen gehören α-, β-, γ- und δ-Tocopherole, welche je drei Stereozentren in 2-, 4'- und 8'-Position besitzen. α-, β-, γ- und δ-Tocotrienole dagegen besitzen neben dem quartären stereogenen Zentrum drei Doppelbindungen. Bei natürlich vorkommenden Tocopherolen und Tocotrienolen sind alle Stereozentren *R*-konfiguriert (Tabelle 1).

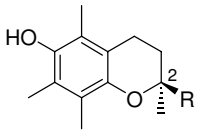
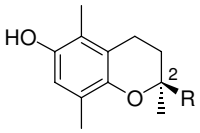
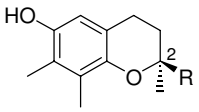
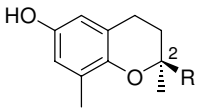
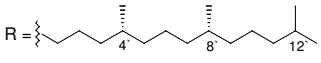
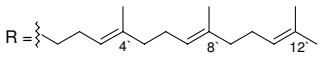
				
Tocopherol	α-	β-	γ-	δ-
	*RRR*-	*RRR*-	*RRR*-	*RRR*-
Tocotrienol				
	*R*-	*R*-	*R*-	*R*-

Tabelle 1. Nomenklatur der E-Vitamine.

2.1.2 Vorkommen

Die wichtigsten Vitamin E-Lieferanten sind pflanzliche Öle. Das Öl der Sonnenblumenkerne enthält vorwiegend das α-Tocopherol, während in Sojabohnen eine Mischung mehrerer Tocopherol-Homologer mit γ-Tocopherol als Hauptbestandteil zu finden ist (Tabelle 2). Hohe Konzentrationen an Tocotrienolen neben α-Tocopherol weisen Palmöle auf.[20] An zweiter Stelle stehen Nüsse, Samen, Vollkorn und grünes Blattgemüse. Einige Grundnahrungsmittel, z.B. Milch und Eier, enthalten nur sehr geringe Mengen α-Tocopherol, aber Dank der hohen biologischen Aktivität des Vitamins und der Verarbeitung dieser Nahrungsmittel in zahlreichen Speisen stellen auch sie eine wichtige Vitamin E-Quelle dar.