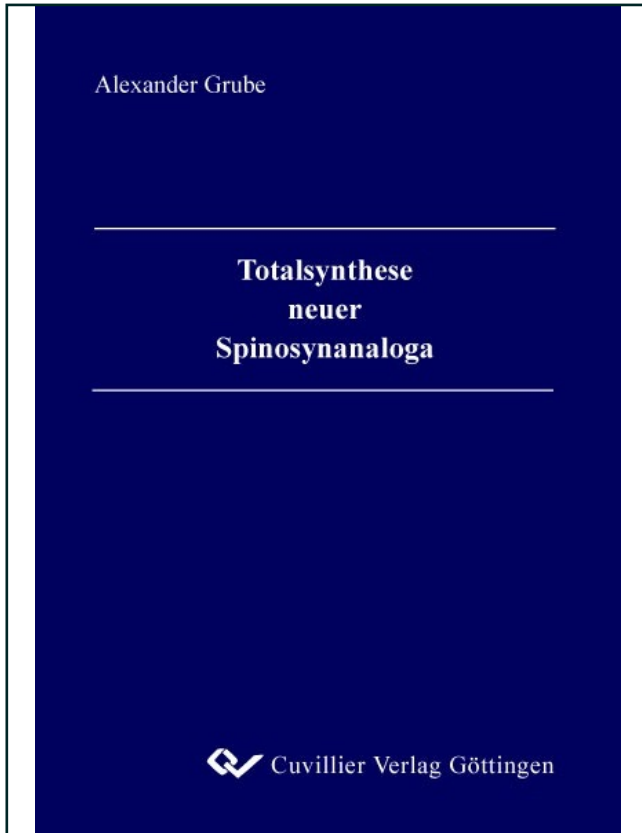




Alexander Grube (Autor)

Totalsynthese neuer Spinosynanaloge



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1627>

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
Einleitung	1
A Grundlagen der Arbeit	3
1 Die Heck-Reaktion	3
1.1 Mechanismus.....	3
1.1.1 Die oxidative Addition.....	5
1.1.2 Die Koordination des Alkens.....	6
1.1.3 Die Insertion.....	7
1.1.4 Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung	9
1.1.5 Reduktive Eliminierung	10
1.2 Die Regioselektivität der Heck-Reaktion – Probleme und Lösungsansätze..	11
1.2.1 Die regioselektive Insertion	11
1.2.2 Die regioselektive Eliminierung	16
1.3 Die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme und deren Anwendung.....	17
1.4 Anwendung der Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese	20
2 Moderner Pflanzenschutz – Innovationen und Trends	24
2.1 Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln.....	24
2.2 Neue, erfolgversprechende Wirkstoffklassen	26
2.2.1 Pyrethroide	27
2.2.2 Indoxacarb.....	28

2.2.3	Neonicotinoide	30
2.2.4	Methoxyacrylate.....	32
2.2.5	Alternative Bekämpfungsmethoden.....	33
2.2.5.1	Pheromone.....	34
2.2.5.2	Wachstumsregulatoren.....	34
2.2.5.3	Mikrobiologische Insektizide – <i>Bacillus thuringiensis</i> -Präparate	36
2.2.6	Transgene Pflanzen	37
2.3	Die Naturstoffklasse der Spinosyne.....	38
2.3.1	Entdeckung, Identifizierung und Aufbau.....	38
2.3.2	Eigenschaften und Wirkungsweise	39
2.3.3	Stand gegenwärtiger Forschungen.....	43
2.3.3.1	Naturstoffderivatisierung – Synthese von Spinosoiden und neuen Spinosynen	43
2.3.3.2	Chemische Totalsynthesen.....	46
3	Zielsetzung und Planung der Arbeit.....	51
B	Ergebnisse und Diskussion	55
1	Synthese des aromatischen Fragments 165.....	55
1.1	Synthese des Glykosyldonors 175	55
1.2	Synthese des Vinyljodids 165	56
1.2.1	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 165	58
2	Synthese der Makrolactone 250 und 257	61
2.1	Mechanistischer Exkurs	61

2.2	Synthese des Lactons 195	62
2.3	Synthese des Aldehyds 201	65
2.4	Synthese der Aldehyde 228 und 231	66
2.4.1	Synthese der Diole 216 und 217	66
2.4.2	Synthese des Aldehyds 228	73
2.4.3	Synthese des Aldehyds 231	75
2.4.3.1	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 228	76
2.5	Asymmetrische Synthese des C-6-Fragments 241	80
2.5.1	Synthese des Bromids 240	80
2.5.2	Überführung des Halogenids 240 in die <i>Grignard</i> -Verbindung 241	82
2.5.2.1	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 240	83
2.6	Synthese der Makrolactone 250 und 257	86
2.6.1	Synthese des Makrolactons 250	87
2.6.2	Synthese des Makrolactons 257	91
2.6.2.1	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 257	93
3	Inter- und Intramolekulare <i>Heck</i>-Reaktionen	97
3.1	Synthese des Tetracyclus 261	97
3.1.1	Intermolekulare <i>Heck</i> -Reaktion des Vinyljodids 165 mit dem Makrolacton 250	97
3.1.2	Intramolekulare <i>Heck</i> -Reaktion der Verbindung 258	102
3.2	Synthese des Tetracyclus 264	103
3.3	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 261	104
4	Synthese der Glykosidierungsakzeptoren 267 und 270	108
4.1	Synthese des Diols 267	108

4.2	Diskussion stereochemischer Aspekte der Verbindung 265	110
4.3	Synthese des Diols 270	111
4.4	Diskussion stereochemischer Aspekte der Verbindung 270	112
5	Synthese des Spinosynanalogons 162	114
5.1	Diskussion ausgewählter spektroskopischer Daten des neuen Spinosynanalogons 162	117
6	Zusammenfassung der Ergebnisse	120
C	Experimenteller Teil	130
1	Allgemeines	130
1.1	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte	130
1.2	Chromatographische Methoden	132
1.3	Verwendung und Herstellung von Reagenzien.....	133
1.3.1	Palladiumkatalysatoren	133
1.3.2	Silylierungsreagenzien	133
1.3.3	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>	133
2	Synthese des aromatischen Fragments 165	134
2.1	Synthese des Glykosyldonors 175	134
2.1.1	Methyl- α/β -L-rhamnopyranosid (173).....	134
2.1.2	1,2,3,4-Tetra- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosid (174)	135
2.1.3	2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl- α/β -L-rhamnopyranosid (167)	136
2.1.4	<i>O</i> -(2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl) trichloracetimidat (175)	137

2.2	Synthese des Vinyljodids 165	138
2.2.1	2-Brom-5-methoxy-benzaldehyd (178)	138
2.2.2	2-Brom-5-hydroxy-benzaldehyd (168)	139
2.2.3	2-Brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-benzaldehyd (179)	140
2.2.4	(<i>Z</i>)-2-(2-Iod-ethenyl)-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-brombenzol (165)	141
3	Synthese der Makrolactone 250 und 257	143
3.1	Synthese des Aldehyds 201	143
3.1.1	Malonsäuremonomethylester (187)	143
3.1.2	<i>rac</i> -2-Chlor-2-chlorcarbonyl-essigsäuremethylester (188)	144
3.1.3	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-7-Oxo-bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-chlor-6-carbonsäuremethylester (190).....	144
3.1.4	<i>rac</i> -(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R/S</i>)-7-Oxo-bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-carbonsäuremethylester (191)	146
3.1.5	<i>rac</i> -(4 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-4,4 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -Tetrahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>c</i>]pyran-3-on (195)...	147
3.1.6	<i>N,N'</i> -Diisopropyl- <i>O-tert</i> -butyl-isoharnstoff (200).....	148
3.1.7	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(5-Hydroxymethyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (198).....	148
3.1.8	<i>rac</i> -(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(5-Formyl-cyclopent-2-enyl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (201)	150
3.2	Synthese des C-3-Fragments.....	151
3.2.1	(4 <i>S</i>)-3-Propionyl-4-benzyl-2-oxazolidinon (211)	151
3.3	Synthese des C-6-Fragments.....	152
3.3.1	4-Triisopropylsilyloxy-butanol (233)	152
3.3.2	4-Triisopropylsilyloxy-butanal (234).....	153

3.3.3	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- <i>trans</i> - <i>N,N'</i> -Bis(trifluormethylsulfonyl)-1,2-cyclohexandiamin (237)	154
3.3.4	(4 <i>S</i>)-Triisopropylsilyloxy-hexan-4-ol (235)	155
3.3.5	(4 <i>S</i>)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-1-triisopropylsilyloxy-hexan (238)...	156
3.3.6	(4 <i>S</i>)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-hexanol (239).....	158
3.3.7	(4 <i>S</i>)-1-Brom-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-hexan (240).....	159
3.4	Synthese der Aldehyde 228 und 231	160
3.4.1	Synthese der Diole 216 und 217	160
3.4.1.1	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> /1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-3-(4 <i>S</i>)-2-{5-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-hydroxy-2-methyl-3-oxo-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (212).....	160
3.4.1.2	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[5-(1,3-Dihydroxy-2-methyl-propyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (216).....	162
3.4.1.3	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-[5-(1,3-Dihydroxy-2-methyl-propyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (217).....	163
3.4.2	Synthese der Verbindungen 228 und 231	164
3.4.2.1	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{5-[1,3-Bis-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (225)	164
3.4.2.2	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{5-[3-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-hydroxy-2-methyl-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (226)	166
3.4.2.3	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{5-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-2-methyl-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (227)	167
3.4.2.4	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-{5-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-3-oxo-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (228).....	168
3.4.2.5	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{5-[1,3-Bis-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (229)	169
3.4.2.6	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-{5-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-2-methyl-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (230)	171

3.4.2.7	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-{5-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-methyl-3-oxo-propyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (231).....	172
3.5	Synthese des Bicyclus 250	174
3.5.1	Herstellung der <i>Grignard</i> -Verbindung 241	174
3.5.2	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R/S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (247).....	175
3.5.3	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R/S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (248).....	177
3.5.4	(4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> ,13 <i>aS</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-ethyl-9-methyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,11,13 <i>a</i> -dodecahydrocyclopenta[<i>d</i>][1]oxacyclododecin-8-yl-acetat (250)	179
3.5.5	(4 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> ,13 <i>aS</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-ethyl-9-methyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,11,13 <i>a</i> -dodecahydrocyclopenta[<i>d</i>][1]oxacyclododecin-8-yl-acetat (251)	181
3.6	Synthese des Bicyclus 257	182
3.6.1	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[1-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-7-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (252).....	182
3.6.2	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (254).....	184
3.6.3	2-(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{5-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silanyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-cyclopent-2-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (255).....	185
3.6.4	(4 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>R</i> ,10 <i>aS</i> ,13 <i>aR</i>)-10-(<i>tert</i> -Butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-ethyl-9-methyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,9,10,10 <i>a</i> ,11,13 <i>a</i> -dodecahydrocyclopenta[<i>d</i>][1]-oxacyclododecin-8-yl-acetat (257)	187

4	Synthese der Tetracyclen 261 und 264	190
4.1	(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,13 <i>aR</i>)-(Z)-Essigsäure-3-{2-[2-brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-phenyl]-vinyl}-13-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-7-ethyl-12-methyl-5-oxo-3,3 <i>a</i> ,4,5,7,8,9,10,11,12,13,13 <i>a</i> -dodecahydro-6-oxa-cyclopentacyclododecen-11-yl-ester (258).....	190
4.2	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{2-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure-(1,7)-lacton (261)	192
4.3	(3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,13 <i>aS</i>)-(Z)-Essigsäure-3-{2-[2-brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-phenyl]-vinyl}-13-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-7-ethyl-12-methyl-5-oxo-3,3 <i>a</i> ,4,5,7,8,9,10,11,12,13,13 <i>a</i> -dodecahydro-6-oxa-cyclopentacyclododecen-11-yl-ester (262).....	194
4.4	(3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,7 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,13 <i>aS</i>)-(E)-Essigsäure-3-{2-[2-brom-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-phenyl]-vinyl}-13-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-7-ethyl-12-methyl-5-oxo-3,3 <i>a</i> ,4,5,7,8,9,10,11,12,13,13 <i>a</i> -dodecahydro-6-oxa-cyclopentacyclododecen-11-yl-ester (263).....	196
4.5	2-(3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,9 <i>bR</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{2-[3-Acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyl-dimethyl-silyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure-(1,7)-lacton (264)	197
5	Synthese der Glykosidierungsakzeptoren 267 und 270	199
5.1	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(3-Acetoxy-1,7-dihydroxy-2-methyl-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (265).....	199
5.2	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(1,3,7-Trihydroxy-2-methyl-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (267)	201

5.3	2-(3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,9 <i>bR</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(3-Acetoxy-1,7-dihydroxy-2-methyl-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (268).....	203
5.4	2-(3 <i>R</i> ,3 <i>aR</i> ,9 <i>bR</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(1,3,7-Trihydroxy-2-methyl-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (270)	205
6	Synthese des Spinosynanalogons 162	207
6.1	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(1,7-Dihydroxy-3-(α/β -D-forosaminyl)-2-methyl-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (285)	207
6.2	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-[2-(3-(β -D-Forosaminyl)-7-hydroxy-2-methyl-1-oxo-nonyl)-7-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α -L-rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure-(1,7)-lacton (162).....	208
D	Anhang	210
1	Abkürzungsverzeichnis	210
2	Literaturverzeichnis	213
3	Danksagung	228
4	Lebenslauf	230