



Alexander Grube (Autor)

Totalsynthese neuer Spinosynanaloge

Alexander Grube

**Totalsynthese
neuer
Spinosynanaloge**

 Cuvillier Verlag Göttingen

<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>

Einleitung

Für über 800 Millionen Menschen auf der Welt ist Hunger auch heute noch allgegenwärtig; obwohl das Recht auf Nahrung ein Menschenrecht ist, leidet vor allem in den Entwicklungsländern jeder Fünfte daran. Besonders kritisch ist die Situation in den ländlichen Regionen. Auf dem Welternährungsgipfel 1996 in Rom und mit den im Jahre 2000 verabschiedeten Millennium Entwicklungszielen (MDG) hat sich die internationale Staatengemeinschaft verpflichtet, das Recht auf Nahrung ins Zentrum der Entwicklungsbemühungen zu stellen. Das Wachstum der Weltbevölkerung und die damit verbundene Abnahme der Pro-Kopf-Landwirtschaftsfläche macht eine nachhaltige Steigerung des Ernteertrages notwendig, um die Ernährung in Zukunft sicher zu stellen.

Ertrag und Qualität unserer pflanzlichen Nahrungsmittel unterliegen neben Naturkatastrophen (Unwetter, Überschwemmungen, Dürren) vielfältigen weiteren Gefahren: Unkräuter und Gräser nehmen Kulturpflanzen Licht, Wasser und Nährstoffe, Schadpilze schwächen das Wachstum bis hin zum Pflanzensterben und Insekten fressen teilweise ganze Landstriche kahl. Neben Herbiziden und Fungiziden kommt daher den Insektiziden eine entscheidende Rolle im Rahmen des modernen Pflanzenschutzes zu.

Schon in der griechischen Antike wurde versucht, Pflanzen vor Schädlingen zu schützen, jedoch waren die Möglichkeiten jener Zeit sehr eingeschränkt. Erst mit der Entwicklung des ersten organisch-synthetischen Pflanzenschutzmittels 4,6-Dinitro-*o*-kresol 1892 durch *Bayer* begann langsam der stetige Aufstieg dieses Industriezweigs. Trotz der bisher erreichten Erfolge steht die moderne Insektizidforschung vor einer Reihe großer Herausforderungen. Neben dem Auftreten von „neuen“ Schädlingen an Orten, wo sie bisher nicht auftraten, bereiten im Pflanzenschutz die Entwicklung von Resistenzen der Schadorganismen zum Teil erhebliche Probleme. Auch die höheren Anforderungen an die Umweltverträglichkeit und Sicherheit, sowohl für die Anwender als auch die Verbraucher, machen erhöhte Anstrengungen bei der Entwicklung neuer Insektizide zwingend erforderlich.

Naturstoffe aus Pflanzen, Pilzen, marinen Organismen oder Mikroorganismen haben häufig zu Leitstrukturen für innovative Pflanzenschutzmittel geführt. Eine direkte Gewinnung von Wirkstoffen aus diesen natürlichen Quellen ist jedoch nur selten mög-

lich, da vielfach die isolierbaren Mengen zu gering sind oder das Eigenschafts- bzw. Wirkprofil dieser Substanzen noch verbessert werden muss.

Die Entwicklung neuer effizienter Synthesekonzepte für Naturstoffe und deren Analoga ist daher eine der zentralen Aufgaben des organischen Synthesechemikers. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung von kostengünstigen, katalytischen Verfahren von großem Interesse, wobei die Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ein besonders hohes Innovationspotential besitzen. Begeehrt sind Methoden, die sich durch kurze Reaktionszeiten, milde Reaktionsbedingungen, hohe Selektivitäten und eine breite Anwendbarkeit bei gleichzeitiger Toleranz gegenüber zahlreichen funktionellen Gruppen auszeichnen. Zu den wichtigsten katalytischen Verfahren zur C-C-Bindungs-knüpfung gehören Palladium-katalysierte Transformationen.¹ Neben der *Heck*-Reaktion existieren zahlreiche verwandte Reaktionen wie die *Stille*-, *Suzuki*-, *Negishi*- und *Sonogashira*-Kupplung sowie die *Tsuji-Trost*-Reaktion.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem konvergenten, stereoselektiven Aufbau neuer Analoga der Spinosyne, wobei im Mittelpunkt die *Heck*-Reaktion als effiziente C-C-Verknüpfungsmethode steht. Spinosyne sind natürlich vorkommende Verbindungen, welche sich durch ihre insektizide Wirkung bei geringer Toxizität gegenüber Säugetieren, Vögeln, Wasserlebewesen und Nützlingen auszeichnen. Jedoch wurden bereits erste Resistenzen beobachtet, dies macht die Entwicklung von Analoga dringend erforderlich.

A Grundlagen der Arbeit

1 Die Heck-Reaktion

Die unter dem Namen *Heck*-Reaktion bekannt gewordene Palladium-katalysierte Arylierung und Alkenylierung von Olefinen (Abb. 1) wurde erstmals Anfang der siebziger Jahre von *R. F. Heck*² und *T. Mizoroki*³ unabhängig voneinander beschrieben.

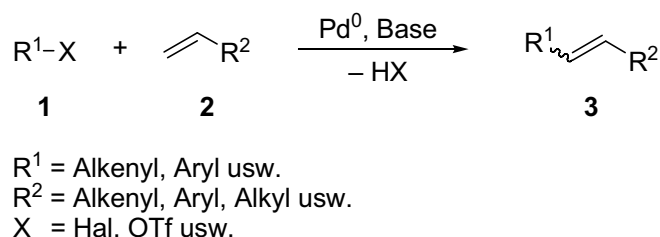


Abb. 1: Die *Heck*-Reaktion.

Heck et al. entwickelten diese Reaktion in den darauf folgenden Jahren bereits zu einer breit anwendbaren katalytischen C-C-Verknüpfungsmethode. In den letzten fünfzehn Jahren wurde sie durch eine Reihe von Arbeitskreisen zu einem außerordentlich vielseitig einsetzbaren Synthesewerkzeug weiterentwickelt und gilt heute als eine der wichtigsten Palladium-katalysierten Reaktionen in der synthetischen organischen Chemie.⁴ Die Gründe hierfür sind vielfältig: Die Toleranz zahlreicher funktioneller Gruppen und die milden Reaktionsbedingungen erlauben den Aufbau komplexer Moleküle, was zum vielfachen Einsatz der *Heck*-Reaktion in der Naturstoffsynthese führte. Außerdem sind mittlerweile neben chemo- und regioselektiven Transformationen auch enantioselektive Umsetzungen möglich.⁵ Diese Tatsachen und die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme führten zu einer Intensivierung des Interesses an der *Heck*-Reaktion.

1.1 Mechanismus

Die intensiven Untersuchungen zum Mechanismus sowie zur Substrat-, Regio- und Stereoselektivität der *Heck*-Reaktion führten zur Postulierung des in Abb. 2 dargestell-

ten Katalysezyklus.⁴ Nicht alle Beobachtungen sind jedoch mit letzterem in Einklang zu bringen. Es ist z. B. noch unklar, welcher Teilschritt der Heck-Reaktion geschwindigkeitsbestimmend ist.

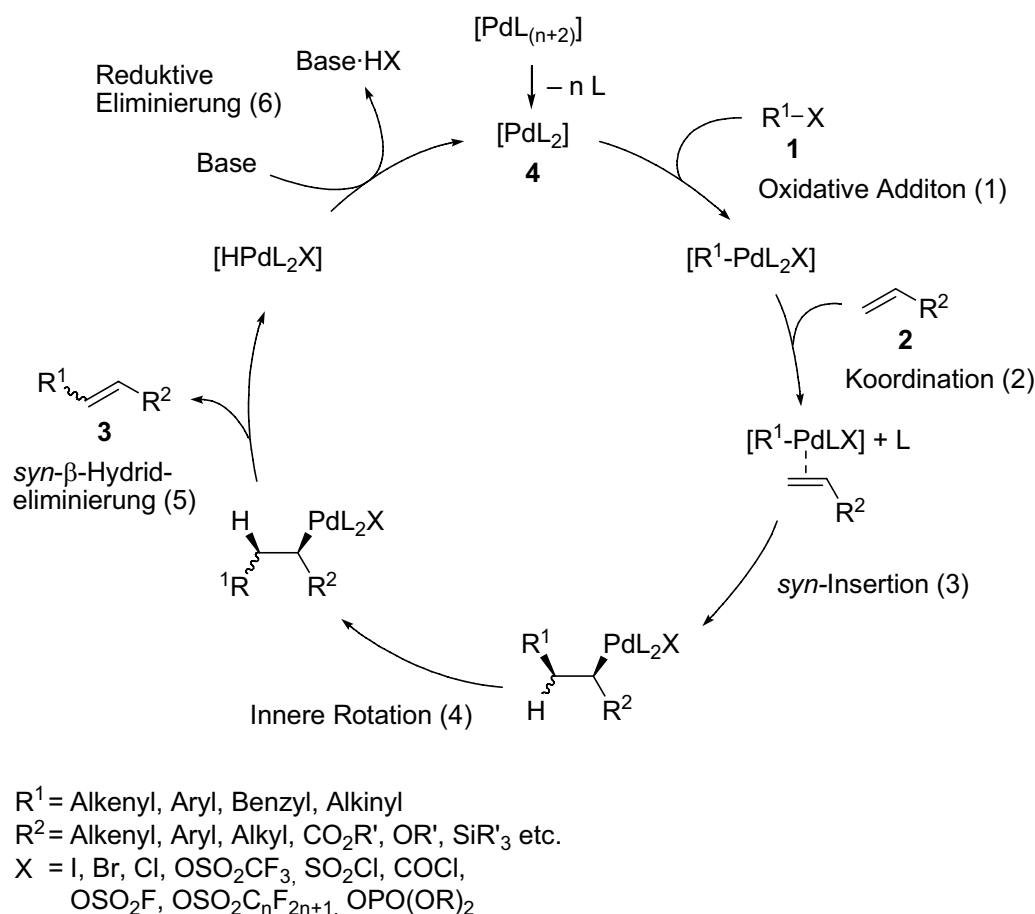


Abb. 2: Postulierter Katalysezyklus der Heck-Reaktion.

Man nimmt an, dass eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies **4** den katalytisch aktiven Komplex darstellt. Eine solche Palladium(0)-Spezies mit freien Valenzen ist auf verschiedene Weise zugänglich. In dem häufig verwendeten Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ liegt das Palladium bereits in der Oxidationsstufe Null vor. In Lösung verliert der Komplex nacheinander zwei seiner Liganden und generiert so die katalytisch aktive Spezies **4**. Es können auch Palladium(II)-Salze wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ eingesetzt werden, die vor Eintritt in den Katalysezyklus *in situ* reduziert werden. Dies kann durch das Lösungsmittel, die Alkenkomponente,⁶ ein als Base zugesetztes Amin⁷ oder einen Phosphan-Liganden geschehen.⁸ In seltenen Fällen werden auch so genannte „nackte“ (phosphanfreie) Palladium(0)-Verbindungen angewandt.⁹

Die sich an die Generierung der Palladium(0)-Spezies anschließenden Elementarschritte werden in den folgenden Abschnitten näher diskutiert.

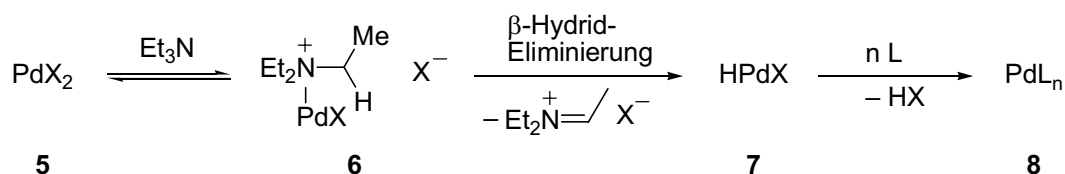


Abb. 3: Reduktion von Palladium(II)-Salzen durch ein tertiäres Amin.

1.1.1 Die oxidative Addition

Der Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition eines Alkenyl- oder Arylhalogenids (bzw. Triflats, Nonafalts) $\text{R}^1\text{-X}$ an den Palladium(0)-Katalysator **4** unter Bildung der δ -Alkenyl- bzw. δ -Aryl-Palladium(II)-Spezies **12**. Hierfür sind mehrere Mechanismen denkbar. Akzeptiert ist ein konzertierter Ablauf, bei dem es nach Ausbildung einer Drei-Zentren-Zwei-Elektronen-Bindung zur *cis*-Insertion unter Retention der Stereoinformation am Alken kommt. Eine sich anschließende *cis/trans*-Isomerisierung des Komplexes wird aufgrund der größeren thermodynamischen Stabilität als wahrscheinlich erachtet (Abb. 4).^{4a}

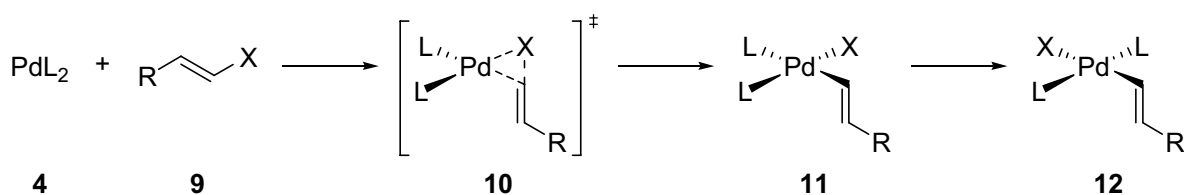


Abb. 4: Konzertierte Addition von $\text{R}^1\text{-X}$ an die Pd(0)-Spezies und anschließende Isomerisierung.

Die Reaktivität der $\text{R}^1\text{-X}$ -Substrate bezüglich der oxidativen Addition nimmt mit der Qualität von X als Abgangsgruppe und zunehmender Stärke der $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-X}$ -Bindung in der Reihenfolge $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$ ab. Eine ebenfalls abnehmende Reaktivität kann in der Reihe $p\text{-CO}_2\text{R-Ph-X} > \text{Ph-X} > p\text{-MeO-Ph-X}$ beobachtet werden. Das niedervalente Palladium(0) ist verhältnismäßig elektronenreich, somit nukleophil und insertiert deshalb schneller in eine elektronenärmere $\text{R}^1\text{-X}$ -Bindung. Werden elektronenreiche Li-

ganden wie $n\text{Bu}_3\text{P}$ eingesetzt, kann die Elektronendichte am Palladium darüber hinaus erhöht und die oxidative Addition beschleunigt werden.^{4a}

1.1.2 Die Koordination des Alkens

Im zweiten Schritt koordiniert die Alkenkomponente an den Pd(II)-Komplex. Aufgrund der niedrigeren Aktivierungsenergie erfolgt die Koordination des Alkens vermutlich über eine tetrakoordinierte und nicht über eine pentakoordinierte Spezies. In dem sich bildenden Metall- π -Komplex **13** liegen zum einen δ -Donor-Bindungen vor, die durch die Überlappung der besetzten π -Orbitale des Alkens mit einem leeren dsp-Hybridorbital des Metallkomplexes entstehen, zum anderen kommt es zu einer zusätzlichen Stabilisierung durch so genannte π -Rückbindungen: Die besetzten d-Orbitale des Metalls überlappen mit unbesetzten antibindenden π^* -Orbitalen des Alkens.¹⁰ Abb. 5 gibt eine schematische Darstellung der Bindungsverhältnisse wieder.

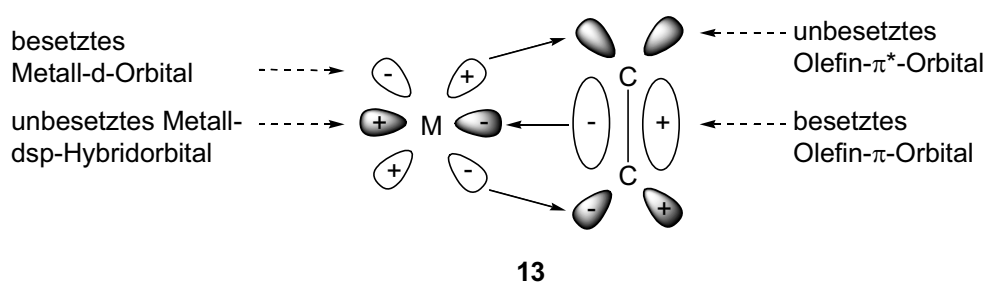


Abb. 5: Bindungsverhältnisse im Metall-Alken-Komplex.

Mit Hilfe dieses Modells ist die Abschätzung qualitativer Zusammenhänge zwischen Stabilität und elektronischer Struktur der Komplexe möglich. Niedervalente elektronenreiche Metalle wie Pd(0) bilden so z. B. mit elektronenarmen Alkenen besonders stabile Komplexe, da in diesem Fall die π -Rückbindungen besonders stark sind. Als strukturelle Folge der π -Komplexbildung geht die Planarität am Alken verloren. Die Hybridisierung verschiebt sich von $\text{C}(\text{sp}^2)$ in Richtung $\text{C}(\text{sp}^3)$. Das Maß an Deformation ist von der Stärke des π -Komplexes abhängig.

1.1.3 Die Insertion

Die formale Insertion (3) des Alkens in die benachbarte Metall-Ligand- δ -Bindung kann als Wanderung des δ -Liganden vom Palladium zum metallgebundenen, ungesättigten Liganden über eine Vierzentren-Übergangsstruktur verstanden werden. Damit eine solche Wanderung stattfinden kann, muss der Komplex sich zunächst aus der stabileren „*out of plane*“-Konformation **14** durch Rotation des Alkens in die „*in plane*“-Konformation **15** umwandeln (Abb. 6).

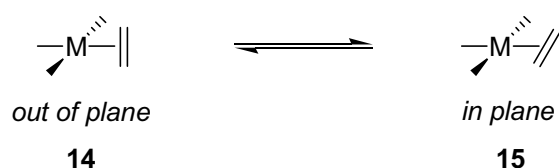


Abb. 6: „*in-plane*- / *out of plane*- Isomerie“.

Bei der Wanderung addieren sich das Metall und der Ligand immer an die gleiche Seite des Alkens. Bei dieser *syn*-Carbopalladierung bleibt die Stereochemie des δ -Liganden im Allgemeinen erhalten. Für die Wanderungstendenz der δ -Liganden gilt ungefähr die Reihenfolge $H \gg \text{Alkyl, Vinyl, Aryl} > \text{RC(O)} \gg \text{RO, R}_2\text{N}$. Heteroatomliganden können aufgrund eines gewissen Mehrfachbindungscharakters der Pd-Het-Bindung nur eingeschränkt wandern. Die Regioselektivität der Insertion wird durch sterische und elektronische Faktoren beeinflusst. Eine genauere Diskussion bezüglich dieser Problematik befindet sich in Abschnitt 1.2.1.

Für den Mechanismus des Koordinations-Insertionsschrittes haben *Hayashi* und *Cabri* zwei unterschiedliche Reaktionswege postuliert:¹¹ Je nachdem, ob der Insertionsprozess über einen neutralen oder kationischen Komplex verläuft, unterscheiden sie zwischen einem so genannten neutralen (A) oder kationischen (B) Reaktionspfad (Abb. 7). Beim neutralen Reaktionsweg erfolgt zunächst eine Dissoziation eines neutralen Liganden aus der Koordinationssphäre des Palladiums, wodurch eine Koordinationsstelle für das Alken frei wird. Nach erfolgter Insertion wird der zuvor abgespaltene Phosphanligand readdiert und so die Spezies **19** erhalten. Der kationische Reaktionsweg hingegen beginnt mit der Abspaltung von X^- (Halogenid oder Triflat) unter Bildung der kationischen, dreifach koordinierten 14-Elektronen-Spezies **20**. Durch Ko-