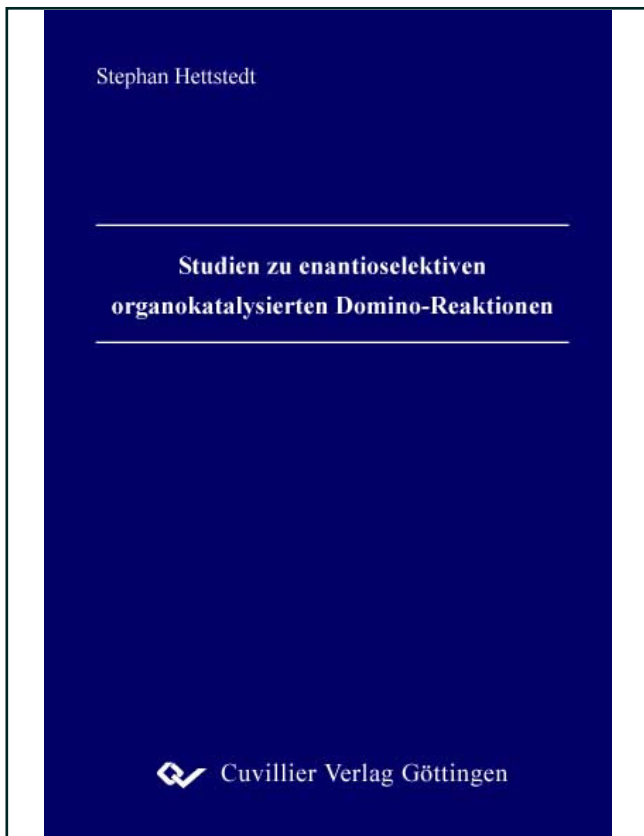




Stephan Hettstedt (Autor)

Studien zu enantioselektiven organokatalysierten Domino-Reaktionen



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1774>

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>

I. Allgemeiner Teil

1 Einleitung

„Die Zeit des unbedenklichen Wirtschaftens mit den Energiequellen und Stofflagern, die uns die Natur zur Verfügung gestellt hat, wird wahrscheinlich schon für unsere Kinder nur noch die Bedeutung einer vergangenen Wirtschaftsepoche haben.“

Walter Schottky, *Thermodynamik*, 1929.

Was *W. Schottky* vor fast 80 Jahren erkannt hat und zu seiner Zeit wie ein Blick in eine sehr ferne Zukunft gewirkt haben mag, stellt in der heutigen Zeit die Realität dar. Dieses drückt sich nicht nur alleine durch steigende Kosten für Rohstoffe und Energieträger aus, sondern auch im erhöhten Bewusstsein, dass dazu ebenso die Vermeidung von toxischen Abfällen und Emissionen gehören muss. Insbesondere der unbedenkliche Umgang mit den Energiequellen wird in einer aktuell stattfindenden Diskussion in Bezug auf die Energiegewinnung durch fossile Energieträger nicht mehr nur als das Schwinden einer endlichen Ressource wahrgenommen, sondern es gilt inzwischen als gesichert, dass diese Art der Energieerzeugung unter Emission von CO₂ einen direkten negativen Einfluss auf das Klima mit zum Teil gravierenden und langfristigen Folgen für den Menschen mit sich bringt.¹ Für den Organischen Chemiker bedeutet das Schwinden der fossilen Energieträger gleichzeitig das Schwinden der für seine Synthesen essentiell notwendigen Ressourcen. So hat sich die Organische Chemie seit den Tagen *W. Schottkys* grundlegend verändert. Stellte vor 80 Jahren die Charakterisierung eines Naturstoffes und seine eventuelle Synthese die größte Herausforderung dar, kann sich heute ein noch so komplizierter Naturstoff kaum seiner vielstufigen Totalsynthese entziehen. Zur Verdeutlichung dieses Fortschritts in der Totalsynthese kann der Vergleich der Strychninsynthese nach *R. B. Woodward* mit neueren Methoden dienen.² Während *R. B. Woodward* im Jahr 1954 in seiner 28-stufigen Totalsynthese eine Gesamtausbeute von $6 \cdot 10^{-5} \%$ erzielte, konnten in der Folge die Gruppen von *P. Magnus*, *E. Overman*, *M. E. Kühne* und *V. H. Rawahl* die Ausbeute um den Faktor 10^3 – 10^4 steigern. Es wird in der heutigen Zeit zwar eine

erfolgreiche Totalsynthese eines komplizierten Naturstoffes um ihrer selbst hinreichend gewürdigt, hinsichtlich ihrer Bedeutung gelten allerdings andere Maßstäbe. Eine Synthese, ob industriell oder akademisch durchgeführt, wird an ihrer Effizienz, Ökonomie, Ökobilanz und Atomökonomie³ gemessen. So stellt auch die Bildung von Abfall während eines Synthesevorganges einen erheblichen wirtschaftlichen Faktor dar. Eine ideale Synthese soll das gewünschte Produkt in möglichst wenigen Schritten, guter Gesamtausbeute und unter Verwendung umweltfreundlicher Reagenzien liefern.⁴ Konsequenterweise stehen damit die Entwicklung von Ressourcen schonenden und Abfall vermeidenden Syntheseverfahren an erster Stelle der akademischen und industriellen Forschung. Eine derartige Steigerung der Effizienz korreliert direkt mit der Verringerung der benötigten Syntheseschritte. Darin sind innovative Verfahren wie Mehrkomponenten- und Domino-Reaktionen einer konvergenten Syntheseplanung überlegen.⁵ Auch die Verwendung von katalytischen Prozessen ist den klassischen Methoden hinsichtlich Kriterien wie Atomökonomie, Toleranz funktioneller Gruppen und der Ökobilanz vorzuziehen. Eine Umstellung der Synthese des nichtsteroidalen Entzündungshemmers Ibuprofen auf katalytische Prozesse brachte einer Reduktion der Abfallmenge von 35 kg/kg Produkt auf unter 5 kg/kg Produkt. Die Steigerung der Effizienz – gleich, mit welcher Methode – bedeutet somit eine effektivere Nutzung vorhandener Rohstoff- und Energieressourcen und bringt mittels der Verringerung der Abfallmenge ohne Frage ökonomische und ökologische Vorteile mit sich.

Ein weiteres wichtiges Forschungsgebiet der Organischen Chemie entspringt ebenfalls direkt der Naturstoffsynthese. Der Bedarf an Methoden zur Synthese von Naturstoffen erklärt sich aus der biologischen Aktivität dieser Substanzen, die seit jeher vom Menschen nutzbringend in der Medizin angewendet werden. Auch heute noch sind ungefähr 40 % der zugelassenen Arzneistoffe unveränderte Naturstoffe bzw. direkt abgeleitete Analoga.⁶ Naturstoffe enthalten meist mehrere stereogene Zentren und treten dennoch oft in nur einem Enantiomer auf. Dabei ist in vielen Fällen die biologische Wirkung direkt mit der absoluten Konfiguration an diesen stereogenen Zentren korreliert. Es besteht somit ein großes Forschungsinteresse an der Entwicklung enantioselektiver Synthesemethoden. Auf diesem Gebiet werden mit herausragendem Erfolg Übergangsmetallhaltige, chirale Komplexe verwendet. Nachteilig sind dabei allerdings ihr Preis, teilweise ihre Toxizität und ihre Emp-

findlichkeit gegenüber Feuchtigkeit und Luft. Seit einiger Zeit sind auf dem Gebiet der asymmetrischen Synthese bahnbrechende Erfolge mit dem Einsatz metallfreier Verbindungen gelungen. In dieser sogenannten Organokatalyse werden kleine, chirale Moleküle als Katalysatoren eingesetzt, die sich zu einem guten Teil biomimetischer Mechanismen bedienen und darüber hinaus leicht zu manipulieren und wesentlich stabiler als metallorganische Komplexe sind. Dieses sind sowohl in ökologischer als auch in ökonomischer Hinsicht gravierende Vorteile. Eine ideale Synthese beinhaltet somit Domino- oder Mehrkomponentenprozesse, bedient sich zudem asymmetrischer, katalytischer Methoden und genügt dabei ökologischen und ökonomischen Kriterien wie Ressourcenschonung und Umweltverträglichkeit.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag auf dem Gebiet der effizienten asymmetrischen Katalyse von Domino-Reaktionen leisten. Es wurden verschiedene im Arbeitskreis *L. F. Tietze* entwickelte hocheffiziente Domino-Reaktionen auf ihre Kompatibilität mit modernen chiralen Organokatalysatoren untersucht, um so einen Zugang zu einer effizienten, Umwelt- und Ressourcen schonenden enantioselektiven Methode für die asymmetrische Organische Synthesechemie zu erhalten.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Domino-Reaktionen

Domino-Reaktionen werden nach *L. F. Tietze* definiert als „Prozesse unter identischen Bedingungen von zwei oder mehr nacheinander ablaufenden Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt“.⁷ Die Qualität und Bedeutung einer Domino-Reaktion steht in direkter Korrelation mit der Anzahl der gebildeten Bindungen und dem Erhöhen der Komplexität der erhaltenen Verbindung im Vergleich zu den eingesetzten Substraten. Solche Domino-Prozesse können als Ein-, Zwei- und Mehrkomponenten-Reaktionen durchgeführt werden. Daher können die meisten der bekannten Multikomponenten-Prozesse,⁸ jedoch nicht alle, als eine Untergruppe der Domino-Reaktionen definiert werden. Als weitere Beispiele von Multikomponenten-Reaktionen wären an dieser Stelle Tandem- (parallel ablaufende Reaktionen) und Eintopf-Reaktionen (sequentielle Zugabe von Reagentien) zu erwähnen. Domino-Reaktionen werden entsprechend der Mechanismen der Einzelschritte klassifiziert und können kationische, anionische, radikalische, pericyclische, photochemische, Übergangsmetallinduzierte, enzymatische und Redox-Transformationen umfassen. Die einzelnen Reaktionsschritte werden nach *L. F. Tietze* diesen Reaktionskategorien zugeordnet und die Dominoprozesse durch deren Reihenfolge beschrieben (Tab. 1).⁹

1. Transformation	2. Transformation
kationisch	kationisch, anionisch, radikalisch oder pericyclisch
anionisch	anionisch, kationisch, radikalisch oder pericyclisch
radikalisch	radikalisch, kationisch, anionisch oder pericyclisch
pericyclisch	pericyclisch, kationisch, anionisch oder radikalisch
photochemisch	anionisch oder radikalisch
carbenoid	
Übergangsmetallinduziert	
oxidiert/reduziert	
enzymatisch	

Tabelle 1: Klassifizierung von Domino-Prozessen nach *L. F. Tietze*.

Bei der überwiegenden Zahl der Domino-Reaktionen sind die ersten beiden Transformationen vom gleichen Typ, darüber hinaus verlaufen ebenso bei der überwiegenden Zahl der Prozesse ab dem zweiten Schritt die Reaktionen intramolekular.

In der natürlichen Biosynthese spielen Domino-Reaktionen eine wichtige Rolle, wie z. B. bei der von Alkaloiden, Steroiden und Terpenen. Als Beispiel dafür soll die Cyclisierung des Squalenoxids **1** zum Lanosterin **2**, einem Steroidvorläufer, dienen (Abb. 1).¹⁰

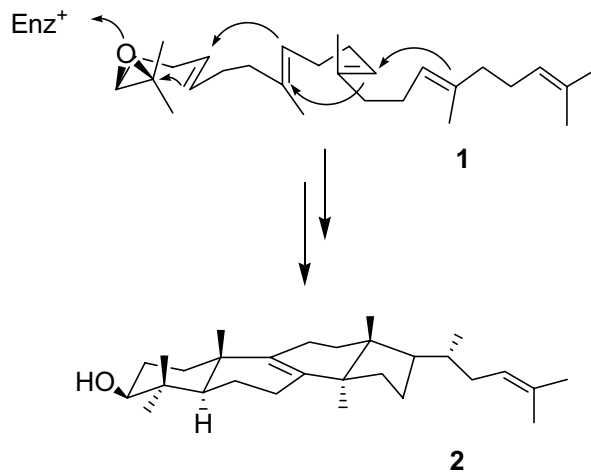


Abb. 1: Biosynthese von Lanosterin **2**.

Elegante und hocheffiziente Synthesen dieser Art werden in der Natur durch Multienzymkomplexe in den Zellen katalysiert. Eine direkte Nachahmung durch den Chemiker ist also erschwert bzw. sogar unmöglich. Das grundlegende Prinzip der Domino-Reaktion erfährt allerdings in vielen biomimetischen Synthesen eine erfolgreiche Anwendung. So konnte von *E. J. Corey* in einer solchen Synthese das Steroid Dammarendiol II **3** dargestellt werden (Abb. 2).¹¹ In der Schlüsselreaktion wird das Epoxytrien **4** durch eine *Lewis*-Säure initiierte Domino-Cyclotrimerisierung aufgebaut. In der Folge dieser hochselektiven Reaktion wurde das Steroid **3** in nur sechs weiteren Schritten erhalten (Abb. 2).

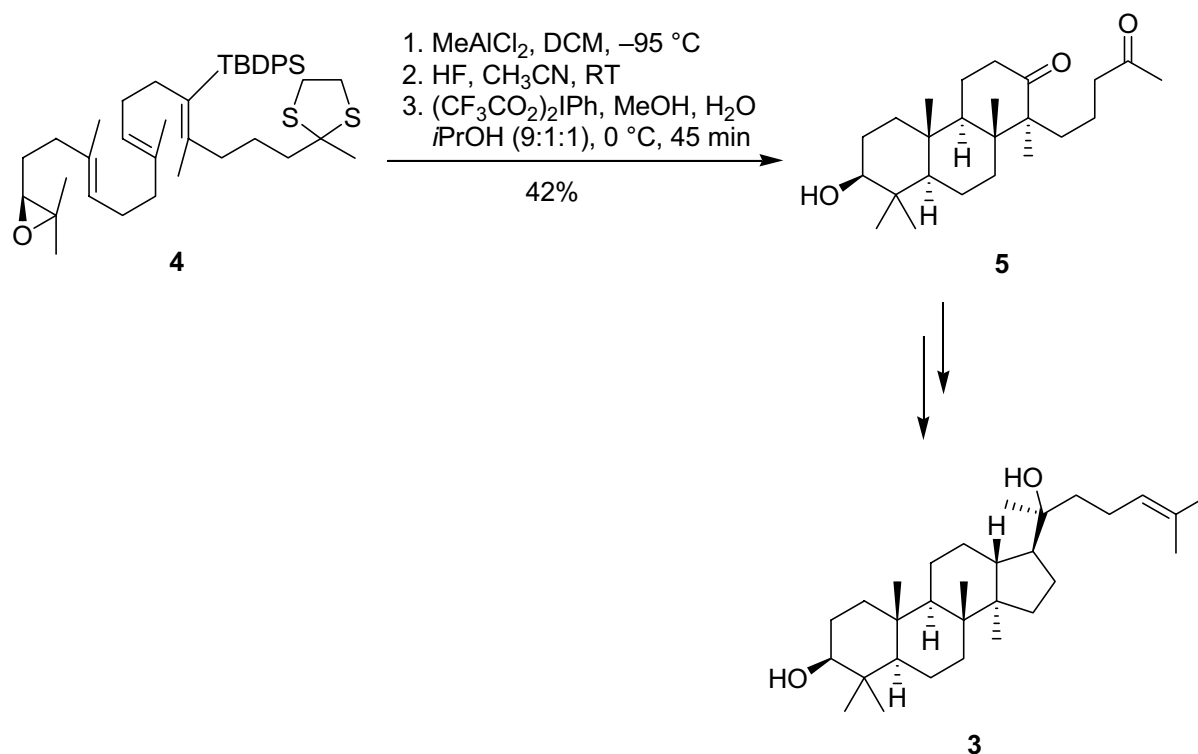


Abb. 2: Biomimetische Synthese von Dammarendiol II **3**.

Im Folgenden sollen die für die vorliegende Arbeit relevanten Domino-Reaktionen vorgestellt werden. Dieses sind im Einzelnen die Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-, die Domino-Knoevenagel-Alder-En-, die Domino-Knoevenagel-Sakurai- sowie die Domino-Amidierungs-Michael-Reaktionen.

2.2 Domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder-Reaktionen

2.2.1 Die Diels-Alder-Reaktion

2.2.1.1 Allgemeines

Die Entdeckung der *Diels-Alder*-Reaktion durch *O. Diels* und *K. Alder* im Jahre 1928 ist von herausragender Bedeutung für die Organische Synthesechemie.¹² In dieser Cycloaddition, in der meist konzertiert und in vielen Fällen regioselektiv zwei Bindungen geknüpft und bis zu vier stereogene Zentren aufgebaut werden, können effizient und zu 100 % atomökonomisch inter- und intramolekular sechsgliedrige Carbo- und Heterocyclen aufgebaut werden. Darüber hinaus zeichnet die *Diels-Alder*-Reaktion sich durch ein großes Variationspektrum an Substraten und der Reaktions-

führung aus. Dieses und eine stetige Weiterentwicklung führten dazu, dass die *Diels-Alder*-Reaktion auch heute noch zu den wichtigsten Werkzeugen der präparativen Organischen Chemie gehört und aus zahlreichen Synthesen von komplexen Naturstoffen nicht mehr wegzudenken ist.¹³

Das einfachste Beispiel für diese [4+2]-Cycloaddition stellt die allerdings nur bei erhöhtem Druck und Temperatur ablaufende Reaktion von 1,3-Butadien (**6**) (dem Dien) und Ethen (**7**) (dem Dienophil) zu Cyclohexen (**8**) dar (Abb. 3).

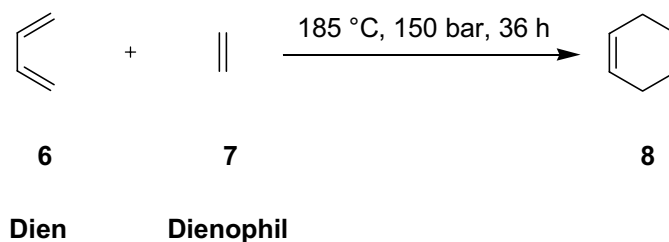


Abb. 3: Einfachstes Beispiel einer *Diels-Alder*-Reaktion.

Die Triebkraft der Reaktion liegt im Energiegewinn, der bei der Bildung von zwei σ -Bindungen und gleichzeitigem Brechen zweier π -Bindungen auftritt. Durch diesen beträchtlichen Energiegewinn ist mit der *Diels-Alder*-Reaktion auch ein synthetischer Zugang zu Cycloaddukten mit hoher Ringspannung und zu komplizierten Brückenkopf-Olefinen möglich.¹⁴ Ablauf und Richtung der *Diels-Alder*-Reaktion lassen sich anhand einiger einfacher, schon kurz nach ihrer Entdeckung empirisch gefundener Gesetzmäßigkeiten vorhersagen.¹⁵ Dieses sind im Einzelnen:

1. Das **cis-Prinzip**: Die relative Konfiguration von Dien und Dienophil bleibt während der Reaktion erhalten und ist somit im Cycloaddukt wiederzufinden.
2. Die **Alder-Regel**: Stark unterschiedliche elektronische Eigenschaften von Dien und Dienophil beschleunigen die Reaktion.
3. Die **endo-Regel**: Bei Additionen an cyclische Diene entsteht häufig bevorzugt das thermodynamisch instabilere *endo*-Produkt.
4. Die **ortho-Regel**: Unsymmetrisch substituierte Edukte bilden regioselektiv das *ortho*-Produkt.

5. **Lewis-Säure-Katalyse:** Eine Verwendung von *Lewis*-Säuren kann die Reaktionsgeschwindigkeit steigern und gleichzeitig eine höhere Regio- und Stereoselektivität bei der Bildung des Cycloadduktes bewirken.

2.2.1.2 Mechanismus

Während die im vorigen Abschnitt erwähnten Gesetzmäßigkeiten noch größtenteils rein empirischer Natur waren, konnte erst mit dem von *R. B. Woodward* und *R. Hoffmann* formulierten Prinzip der Erhaltung der Symmetrie der aus Linearcombination der Atomorbitale eines Moleküls gebildeten Molekülorbitalen (MOs) viele wesentliche Aspekte der *Diels-Alder*-Reaktion theoretisch beschrieben werden.¹⁶ Es handelt sich demnach bei der *Diels-Alder*-Reaktion um eine konzertierte, thermisch erlaubte, orbitalkontrollierte [4+2]-Cycloaddition mit einer all-suprafacialen Anordnung der reagierenden π -Systeme während des gesamten Reaktionsverlaufs. Dieses ist konform mit der rein empirisch gefundenen *cis*-Regel. Nach dem Grenzorbitalmodell, das auf den von *K. Fukui*¹⁷ und *K. N. Houk*¹⁸ beschriebenen Begriffs des Orbitalkoeffizienten zurückgeht, ist die Reaktivität der beteiligten Systeme im wesentlichen von den Wechselwirkungen des höchsten besetzten Molekülorbitals (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO) und des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO) abhängig. Die bei Cycloadditionen auftretenden Übergangszustände werden überwiegend durch bindende HOMO-LUMO-Wechselwirkungen stabilisiert. Je geringer dabei die Energiedifferenz zwischen diesen Grenzorbitalen ist, desto größer ist der Energiegewinn ΔE und somit die damit verbundene Stabilisierung des Übergangszustandes. Diese den Übergangszustand stabilisierende Energie ΔE kann durch die von *K. Klopmann* und *L. Salem* aufgestellte Gleichung **1** berechnet werden:

$$\Delta E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_{\text{1. Term}} + \underbrace{\sum_{k < l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_{\text{2. Term}} + \underbrace{\left(\sum_r^{\text{bes. unbes.}} \sum_s^{\text{bes. unbes.}} - \sum_s \sum_r \right)^2 \frac{\left(\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab} \right)^2}{E_r - E_s}}_{\text{3. Term}}$$

Gleichung 1: *Klopmann-Salem*-Gleichung.

- q_a und q_b : die Elektronenpopulationen in den Atomorbitalen a und b.
 β_{ab} und S_{ab} : die Resonanz- bzw. Überlappungsintegrale der Atomorbitale a und b.
 Q_k und Q_l : die Gesamtladung an den Atomen a und b.
 ε : die lokale Dielektrizitätskonstante.
 R_{kl} : der Abstand zwischen den Atomen a und b.
 c_{ra} : der Koeffizienten des Atomorbitals a im Molekülorbital r.
 c_{sb} : der Koeffizienten des Atomorbitals b im Molekülorbital s.
 E_r, E_s : die Energien der Molekülorbitale r und s.

Die drei Terme der Gleichung repräsentieren dabei die unterschiedlichen Arten von Wechselwirkungen der sich annähernden Reaktanden. Im ersten Term, der *closed-shell*-Abstossung, werden die antibindenden Wechselwirkungen der besetzten Molekülorbitale berücksichtigt. Dieser Term beinhaltet auch den größten Anteil der Aktivierungsenergie, da es bei der Annäherung zweier sich durch ihre Elektronenhüllen gegenseitig abstossenden Reaktionspartnern zu einem Anstieg der Energie kommt. Der zweite Term beschreibt die *Coulomb*-Wechselwirkungen der Moleküle, die allerdings nur bei ionischen oder stark polaren Molekülen relevant sind. Mit dem dritten Term der Gleichung werden die Wechselwirkungen aller besetzten mit allen unbesetzten Molekülorbitalen gleicher Symmetrie beschrieben.

Die Gleichung kann aufgrund mehrerer Überlegungen noch vereinfacht werden. Zunächst kann davon ausgegangen werden, dass bei ähnlichen Reaktionspfaden die *closed-shell*-Abstossung gleich ist. Solange nicht zudem polare oder ionische Moleküle betrachtet werden, können der erste und der zweite Term der Gleichung vernachlässigt werden. Beschränkt man sich auf die Betrachtung der energetisch am dichtesten beieinander liegenden Molekülorbitale (HOMO und LUMO), erhält man die vereinfachte Gleichung **2** für die Wechselwirkungen der endständigen Atome des Diens mit denen des Dienophils (Abb. **4**).

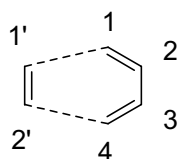


Abbildung 4: Wechselwirkende Atome in der *Diels-Alder*-Reaktion.

$$\Delta E = \frac{\left(c_{1\text{HOMO}} c_{1' \text{LUMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{HOMO}} c_{2' \text{LUMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dien)}} - E_{\text{LUMO(Dienophil)}}} + \frac{\left(c_{1\text{LUMO}} c_{1' \text{HOMO}} \beta_{11'} + c_{4\text{LUMO}} c_{2' \text{HOMO}} \beta_{42'} \right)^2}{E_{\text{HOMO(Dienophil)}} - E_{\text{LUMO(Dien)}}$$

Gleichung 2: Vereinfachte *Klopman-Salem*-Gleichung.

Die Orbitalenergien lassen sich experimentell bzw. quantenmechanisch bestimmen. Die HOMO-Energie entspricht dem negativen Wert des ersten Ionisierungspotentials und ist durch Photoelektronenspektroskopie zugänglich,¹⁹ während die LUMO-Energie sich aus polarographisch bestimmbaren Redoxpotentialen ergibt.²⁰

Zum Erreichen einer Reaktivitätssteigerung muss die HOMO-Energie durch elektronenliefernde Substituenten angehoben und die LUMO-Energie durch elektronenziehende Substituenten abgesenkt werden. Je nach energetischer Lage der HOMOs und LUMOs des Diens und des Dienophils kann man die *Diels-Alder*-Reaktion in drei verschiedene Klassen unterteilen (Abb. 5):²¹ Typ I ist die *Diels-Alder*-Reaktion mit normalen Elektronenbedarf. Bei diesem Typ dominiert die Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Diens und dem LUMO des Dienophils den energetischen Ablauf der Reaktion, wobei Elektronendonatoren im Dien und Elektronenakzeptoren im Dienophil die Reaktivität erhöhen. Die *Diels-Alder*-Reaktion mit neutralem Elektronenbedarf (Typ II) zeichnet sich durch ähnliche oder gleiche Orbitalenergien beider Reaktanden aus. Beide HOMO-LUMO-Wechselwirkungen müssen berücksichtigt werden, so dass sich die Einführung von Substituenten jeglicher Art reaktivitätssteigernd auswirkt. Bei der *Diels-Alder*-Reaktion mit inversen Elektronenbedarf (Typ III) dagegen dominiert die Wechselwirkung zwischen dem LUMO des Diens mit dem HOMO des Dienophils. Hier führen Elektronenakzeptoren im Dien und Elektronendonatoren im Dienophil zu einer Reaktionsbeschleunigung.