



Christian Stadler (Autor)

Synthese von enantiomerenreinen cis-1,2-disubstituierten Cyclopentenen und Darstellung neuer Spinosynanaloga

Christian Stadler

**Synthese von enantiomerenreinen
cis-1,2-disubstituierten Cyclo-
pentenen und Darstellung neuer
Spinosynanaloga**

Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1951>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Theoretische Grundlagen	3
1.1.1	Palladium-katalysierte Reaktionen	3
1.2	Die <i>Heck</i> -Reaktion.....	3
1.2.1	Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen	4
1.2.2	Der Katalysator	5
1.2.3	Die oxidative Addition.....	7
1.2.4	Die Koordination des Alkens.....	8
1.2.5	Die Insertion.....	8
1.2.6	Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung	10
1.2.7	Die <i>Heck</i> -Reaktion in der Naturstoffsynthese	11
1.3	Moderner Pflanzenschutz.....	14
1.3.1	Entwicklung von Pflanzenschutzmitteln	14
1.3.2	Neuere erfolgversprechende Wirkstoffklassen	16
1.3.3	Neonicotinoide	16
1.3.4	Methoxyacrylate (MOAs).....	19
1.3.5	Pheromone	20
1.3.6	Wachstumsregulatoren.....	21
1.3.7	Immunstimulantien	23
1.3.8	Mikrobiologische Insektizide – <i>Bacillus thuringiensis</i> -basierte Präparate.....	24
1.3.9	Transgene Pflanzen.....	25
1.4	Die Naturstoffklasse der Spinosyne.....	26
1.4.1	Entdeckung, Identifizierung, Aufbau.....	26
1.4.2	Eigenschaften und Wirkungsweise	27
1.4.3	Stand gegenwärtiger Forschungen.....	30
1.4.4	Naturstoffderivatisierung – Synthese von Spinosoiden und neuen Spinosynen	31
1.4.5	Chemische Total- und Partialsynthesen.....	34
2	Zielsetzung und Planung der Arbeit	39

B	Ergebnisse und Diskussion	42
3	Synthese enantiomerenreiner Cyclopentene	42
3.1.1	Synthese der <i>meso</i> -Cyclopentene 115 und 117	42
3.2	Enzymatische Umsetzung der <i>meso</i> -Cyclopentene 115 und 117	43
3.2.1	Enzymatische Acylierung von Verbindung 115	43
3.2.2	Enzymatische Esterspaltung der Verbindung 117	44
3.2.3	Versuche einer allylischen Alkylierung an verschiedenen Cyclopenten.....	44
3.2.4	Versuche einer S _N 2-Reaktion an verschiedenen Cyclopenten.....	46
3.3	Asymmetrische allylische Alkylierung von Cyclopenten 117 und 118	47
3.3.1	Darstellung von Nitro-phenylsulphonylmethan.....	47
3.4	Versuche einer <i>Claisen</i> -Umlagerung der Verbindungen 129 und 131	50
3.4.1	Versuche zur <i>Johnson-Claisen</i> -Umlagerung von Verbindung 131	50
3.4.2	Versuche zur <i>Claisen-Ireland</i> -Umlagerung von Verbindung 129	52
3.5	Synthese <i>cis</i> -disubstituierter Cyclopentene	54
3.5.1	Mechanistischer Exkurs	54
3.5.2	Synthese des Acetats 149	55
3.5.3	Versuche zur <i>Claisen-Ireland</i> -Umlagerung.....	57
3.5.4	Versuche zur <i>Johnson-Claisen</i> -Umlagerung	58
3.6	Synthese verschiedener <i>cis</i> -1,2-disubstituierter-Cyclopentene	60
3.6.1	Synthese des Aldehyds 161	60
3.6.2	Versuche einer Aldoladdition an den Aldehyd 161	61
3.6.3	Synthese des <i>tert</i> -Butylesters 167	62
3.6.4	Synthese des <i>tert</i> -Butylesters 171	63
3.6.5	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 171	65
3.7	Synthese das aromatischen Fragments	68
3.7.1	Synthese des Phenols 179	68
3.7.2	Synthese das Zuckers 182	69
3.7.3	Synthese des Vinyliodids 185	70
3.7.4	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 185	72
4	Inter- und intramolekulare Heck-Reaktionen	75

4.1	Intermolekulare <i>Heck</i> -Reaktionen des Vinyljodids 185 mit dem Benzylether 167	75
4.1.1	Intermolekulare <i>Heck</i> -Reaktionen des Vinyljodids 185 mit dem TBS-Ether 171	76
4.1.2	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 193	78
4.2	Synthese des Aldehyds 207	82
4.3	Asymmetrische Synthese des C-6 Fragments.....	86
4.3.1	Synthese des Halogenids 216	86
4.3.2	Überführung des Halogenids 216 in die <i>Grignard</i> -Verbindung.....	88
4.4	Synthese des Spinosynanalogon 230	89
4.4.1	Diskussion spektroskopischer Daten der Verbindung 229	93
5	Zusammenfassung der Ergebnisse	98
C	Experimenteller Teil	106
6	Allgemeines	106
6.1	Instrumentelle Analytik und verwendete Geräte.....	106
6.2	Chromatographische Methoden.....	108
6.3	Verwendung und Herstellung von Reagenzien.....	109
6.3.1	Palladiumkatalysatoren.....	109
6.3.2	Silylierungsreagenzien.....	109
6.3.3	<i>Dess-Martin-Periodinan</i>	109
7	Synthese der <i>meso</i>-Cyclopentenbausteine	111
7.1	rac-6-Oxabicyclo[3.1.0]hex-2-en (116).....	111
7.2	<i>cis</i> -1,3-Diacetoxycyclopent-4-en (117).....	112
7.3	<i>cis</i> -1,3-Dihydroxy-cyclopent-4-en (115).....	113
8	Synthese der enantiomerenreinen Cyclopentenbausteine	114
8.1	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-Acetoxy-3-hydroxy-cyclopent-4-en (118).....	114
8.2	(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-Acetoxy-3-Hydroxycyclopent-4-en (119).....	115
8.3	Benzyloxymethylchlorid (144).....	116
8.4	(1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-Benzyloxymethyl-1-hydroxy-cyclopent-2-en ((+)- 147).....	117

8.5	(1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-Benzylloxymethyl-1-hydroxy-cyclopent-2-en ((-)- 147)	118
8.6	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-1-Acetoxy-4-benzylloxymethyl-cyclopent-2-en ((-)- 149)	119
8.7	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1-Acetoxy-4-benzylloxymethyl-cyclopent-2-en ((+)- 149)	120
8.8	(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-Benzylloxymethyl-1-hydroxy-cyclopent-2-en ((+)- 150)	120
8.9	(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Benzylloxymethyl-1-hydroxy-cyclopent-2-en ((-)- 150)	121
8.10	1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(Benzylloxymethyl)cyclopent-2-enyloxy)vinyl- <i>tert</i> -butyl- dimethylsilan ((+)- 151)	121
8.11	1-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-(benzylloxymethyl)cyclopent-2-enyloxy)vinyl- <i>tert</i> -butyl- dimethylsilan ((-)- 151)	123
8.12	(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(5-Benzylloxymethyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure ((+)- 152)	123
8.13	(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(5-Benzylloxymethyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure ((-)- 152)	124
8.14	(4 <i>aS</i> ,7 <i>aR</i>)-4,4 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -Tetrahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyran-3-on ((+)- 168)	125
8.15	(4 <i>aR</i> ,7 <i>aS</i>)-4,4 <i>a</i> ,7,7 <i>a</i> -Tetrahydrocyclopenta[<i>c</i>]pyran-3-on ((-)- 168)	126
8.16	<i>N,N'</i> -Diisopropyl- <i>O-tert</i> -butyl-isoharnstoff (166)	126
8.17	(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(5-Hydroxy-methyl)-cyclopent-2-enyl]essigsäure- <i>tert</i> -butylester (170)	127
8.18	(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(5- <i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-methyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (171)	128
8.19	(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(5-Benzylloxymethyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (167)	129
9	Synthese des C-6-Alkohols 158	131
9.1	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-Trifluoroacetamido-1-trimethylsilyloxy-1-phenyl-propan (156) ...	131
9.2	(4 <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-4-(2-Trifluoroacetamido-1-phenylpropoxy)-hex-1-en (157)	132
9.3	(<i>S</i>)-Hex-5-en-3-ol (158)	133
10	Darstellung von Aldehyd 161	134
10.1	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(1 <i>S</i>)-2-[(5-Benzylloxymethyl)-cyclopent-2-enyl]-essigsäure-1- ethyl-but-3-enylester (159)	134
10.2	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(1 <i>S</i>)-2-[(5-Hydroxymethyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure-1-ethyl- but-3-enylester (160)	135

10.3	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-1-(1 <i>S</i>)-2-[(5-Formyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure-1-ethyl-but-3-enylester (161).....	136
10.4	2-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-3-(4 <i>S</i>)-2-[(5-(4-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-hydroxy-2-methyl-3-oxo-propyl)cyclopent-2-enyl]-essigsäure-1-ethyl-but-3-enylester (162)	137
11	Synthese des aromatischen Bausteins	139
11.1	2-Brom-4-methoxybenzaldehyd (177)	139
11.2	2-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (178)	140
11.3	Methyl- <i>L</i> -rhamnopyranose (180)	141
11.4	Methyl-2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- <i>L</i> -rhamnopyranosid (181).....	142
11.5	2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl- <i>L</i> -rhamnopyranose (182)	143
11.6	<i>O</i> -(2,3,4-Tri- <i>O</i> -methyl)- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-trichloracetimidat (183)	144
11.7	2-Brom-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-benzaldehyd (184) ...	145
11.8	(<i>Z</i>)-2-(2-Iod-ethenyl)-5-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-brombenzol (185).....	146
12	Synthese des C-3 Fragments	148
12.1	(<i>S</i>)-4-Benzyloxazolidin-2-on (202).....	148
12.2	(4 <i>S</i>)-3-Propionyl-4-benzyl-2-oxazolidinon (203).....	149
13	Synthese des C-6 Fragments	150
13.1	4-Triisopropylsilyloxy-butanal (210)	150
13.2	(4- <i>S</i>)-Triisopropylsilyloxy-hexan-4-ol (211).....	151
13.3	(4- <i>S</i>)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-1-triisopropylsilyloxy-hexan (214)	152
13.4	4(<i>S</i>)-4-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-hexanol (215).....	153
13.5	(4 <i>S</i>)-1-Brom-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-hexan (216)	154
14	Synthese des Tricyclus.....	156
14.1	2-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(<i>Z</i>)-2-{2-[2-(2-Brom-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-phenyl)-vinyl]-5-benzyloxymethyl-cyclopent-3-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (186)	156

14.2	(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-[2-(Benzyloxy-methyl)-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (188)	157
14.3	2-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(Z)-2-{2-[2-(2-Brom-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-phenyl)-vinyl]-5- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-methyl-cyclopent-3-enyl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (190)	159
14.4	(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(Z)-2-{3-[2-(2-Brom-4-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-phenyl)-vinyl]-5-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy-methyl)-cyclopent-1-enyl}-essigsäuremethylester (191).....	161
14.5	(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-[2-(<i>tert</i> -Butyldimethylsilyloxy-methyl)-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta- <i>[a]</i> -naphthalin-3-yl]-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (192)	162
14.6	(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(2-Hydroxymethyl-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (189)	163
14.7	(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(2-Formyl-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (193) ..	165
15	Synthese des Aldehyds 207	167
15.1	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-3-(4 <i>S</i>)-2-{(2-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxa-zolidin-3-yl)-1-hydroxy-2-methyl-3-oxo-propyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta- <i>[a]</i> naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (204)	167
15.2	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-3(4 <i>S</i>)-2-{(2-[3-(4-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-oxo-propyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (205)	169
15.3	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-{[2-(1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-3-hydroxy-2-methyl-propyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl)-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (206)	171

15.4	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-{{2-(1- <i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-3-oxo-propyl}-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamno-pyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (207)	173
16	Synthese des Tetracyclus	174
16.1	(4 <i>S</i>)-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-hexyl-magnesiumbromid (217).....	174
16.2	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2'-[1- <i>tert</i> -butyldimethyl-silyloxy]-3-hydroxy-7-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl}-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (223)	175
16.3	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2-[1- <i>tert</i> -butyldimethyl-silyloxy]-3-acetoxy-7-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-nonyl}-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta-[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (224)	177
16.4	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2-[1- <i>tert</i> -butyldimethyl-silyloxy]-3-acetoxy-7-hydroxy-2-methyl-nonyl}-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl)-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -cyclopenta-[<i>a</i>]naphthalin-3-yl}-essigsäure- <i>tert</i> -butylester (225)	179
16.5	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2-[3-acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -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 (227)	181
16.6	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2-[3-acetoxy-1-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-7-hydroxy-2-methyl-nonyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -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 (228)	183
16.7	2-(3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>bS</i>)-2-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-2-{{2-[3-acetoxy-1,7-dihydroxy-2-methyl-nonyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -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 (229)	184

16.8	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-acetoxy-7-hydroxy-2-methyl-1-oxononyl]-8-(2,3,4-tri- <i>O</i> -methyl- α - <i>L</i> -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 (230)	186
17	Abkürzungsverzeichnis	188
18	Literaturverzeichnis	191