



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>

A Einleitung

Jonathan Swift lässt in seinem 1726 veröffentlichtem Werk „*Gullivers Reisen*“ den König von Brobdingnag folgenden Satz aussprechen: „*And, he gave it for his opinion, that whoever could make two ears of corn, or two blades of grass to grow upon a spot of ground where only one grew before, would deserve better of mankind, and he do more essential service to his country than the whole race of politicians put together.*“

In den „*Nachrichten aus der Chemie*“ stand in der Ausgabe 53, 2005 folgendes: „*1476 stellte man in der Schweiz die Raupen einer Nachtfalterart unter Anklage, die in und um Bern große Schäden anrichteten. Die Raupen wurden schuldig gesprochen, vom Erzbischof exkommuniziert und anschließend verbannt.*“

Diese beiden Ausschnitte verdeutlichen das schon damals ausgeprägte Bewusstsein für die Notwendigkeit des Pflanzenschutzes bzw. der Ertragssteigerung und zeigen zugleich die eingeschränkten Möglichkeiten jener Zeit auf. Erst mit der Entwicklung des ersten organo-synthetischen Pestizids durch Bayer 1892 (4,6-Dinitro-*o*-kresol) begann langsam der stetige Aufstieg dieses Industriezweigs. Heutzutage werden jährlich etwa 85000 t Pflanzenschutzwirkstoffe industriell produziert. Allerdings verbinden europäische Verbraucher den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln oftmals mit negativen Faktoren wie z.B. Überproduktion oder giftigen Nahrungsmittelrückständen. Dabei ist erst durch die in den letzten 40 Jahren erlangte Nahrungsmittelsicherheit mittels modernen Pflanzenschutzes unter anderem die Lebenserwartung drastisch gestiegen. Ohne den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln stünden die Landwirte schnell vor dem Problem, dass ihre Produkte von Schädlingen oder Krankheiten befallen, unansehnlich, ungesund und damit unverkäuflich wären.

Da die Entwicklung neuer chemischer Pflanzenschutzmittel allerdings teuer und langwierig ist, investieren mittlerweile nur noch sechs Konzerne weltweit in die Forschung. Jährlich kommen durch die immer strengeren Zulassungsverfahren nur etwa fünf bis zehn neue Wirkstoffe auf den Markt. Der Bedarf an neuen, wirksamen Mitteln ist aufgrund des Auftretens von Resistenzen jedoch hoch.

Das Screenen des weltweit verfügbaren Pools an Naturstoffen vor allem aus Pflanzen, Pilzen, marinen Organismen und Mikroorganismen hat immer wieder nicht nur in der Arzneimittelforschung sondern auch im Pflanzenschutz zu verfolgenswerten und manchmal auch erfolgreichen Leitstrukturen geführt. So leiten sich z.B. etwa 70% der derzeit eingesetzten Krebstherapeutika von Naturstoffen ab und werden direkt oder in Form von Derivaten eingesetzt. Die Entwicklung neuer effizienter Synthesen für Naturstoffe und deren Analoga ist eine der zentralen Aufgaben des organischen Chemikers. Im Anschluss an die Grundlagenforschung sollte dann die großtechnische Umsetzung in der Industrie erfolgen. Besonders wichtig bei der Entwicklung solcher Synthesen sind heutzutage Effizienz, Ökobilanz, Ökonomie und Atomökonomie¹ mit der damit verbundenen Schonung der natürlichen Ressourcen. Die Verwendung von kostengünstigen katalytischen Verfahren, die zur Verringerung der Abfallmenge sowie zur Schonung von Ressourcen beitragen, ist in diesem Zusammenhang von großem Interesse. Palladiumkatalysierte Transformationen gehören heutzutage zu den effizientesten Methoden zur C-C-Bindungsknüpfung.² Zu den wichtigsten Transformationen gehören neben der *Heck*-Reaktion die *Stille*-, *Suzuki*-, *Negishi*-, *Sonogashira*-Kupplung sowie die *Tsuji-Trost*-Reaktion.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Analoga der Spinosyne. Die natürlich vorkommenden Verbindungen zeichnen sich durch ihre insektizide Wirkung bei geringer Giftigkeit für Säugetiere aus, zeigen aber bereits eine eingeschränkte Wirksamkeit durch Resistenzentwicklung. Schwerpunkte in der Synthese sind eine zweifache *Heck*-Reaktion und die Darstellung von enantiomerenreinen Cyclopenten.

1 Theoretische Grundlagen

1.1.1 Palladium-katalysierte Reaktionen

Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen haben das Spektrum der Synthesemöglichkeiten in den letzten Jahren erheblich erweitert. Besonders hervorzuheben sind dabei die Palladium-katalysierten Reaktionen. Sie zeichnen sich durch eine sehr große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen sowie eine große Anwendungsbreite aus. Insbesondere *Tsuji-Trost*, *Heck*-, *Suzuki*- und *Stille*-Reaktionen sind zu einem nicht mehr wegzudenkenden Werkzeug der organischen Synthese geworden.³ Dies zeigt sich darin, dass kaum eine der heutzutage veröffentlichten Synthesen auf dem Feld der Naturstoffsynthese ohne eine Palladium-katalysierte-C-C-Verknüpfungsreaktion auskommt. Seit den Anfängen kam es zu einem rasanten Fortschritt in der Entwicklung immer leistungsfähigerer Katalysatoren, so dass fast jedes synthetische Problem mit Hilfe maßgeschneiderter Katalysatoren gelöst werden kann. Waren in den Anfängen aufgrund mangelnder Stabilität der Palladium-Komplexe die Reaktionstemperaturen auf deutlich unter 120°C begrenzt, erreichen moderne Katalysatorsysteme erst ihre volle Leistungsfähigkeit bei höheren Temperaturen, was zur Verringerung der Reaktionszeiten beiträgt. Des Weiteren konnten auch die Reaktivitäten der Katalysatoren stark gesteigert werden, was zum einen den Einsatz von günstigen, aber wenig reaktiven Chloriden ermöglicht, und zum anderen die Menge des eingesetzten Katalysators verringert. Dadurch werden Palladium-katalysierte Reaktionen auch für den industriellen Einsatz interessant. *Suzuki*-Reaktionen werden mittlerweile im Multi-tonnenmaßstab durchgeführt.⁴

1.2 Die Heck-Reaktion

Als *Heck*-Reaktion bezeichnet man die Umsetzung von Aryl-oder Alkenylhalogeniden mit Olefinen. Die bereits 1968 von *R. F. Heck* und *T. Mizoroki* entdeckte Reaktion⁵ hat sich in den letzten Jahren aufgrund der kaum noch zu überschauenden Anwendungsmöglichkeiten und der Vielzahl der verwendeten Substrate zu einem aus der organischen Chemie nicht mehr wegzudenkenden Synthesewerkzeug entwickelt.⁶ Die Popularität der Reaktion erklärt sich durch die Vielzahl der tolerierten Funktionalitäten

sowie der milden und variablen Reaktionsbedingungen. Der Einsatz chiraler Liganden erlaubt die enantioselektive Reaktionsführung, neue hochreaktive Katalysatoren ermöglichen zudem den Einsatz von vormals „unHeckbaren“ Substraten.⁷

1.2.1 Reaktionsverlauf und mechanistische Betrachtungen

Der Mechanismus der *Heck*-Reaktion wurde intensiv untersucht, jedoch konnte er bislang nicht bis ins letzte Detail aufgeklärt werden. So ist bis heute nicht geklärt, welches der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.

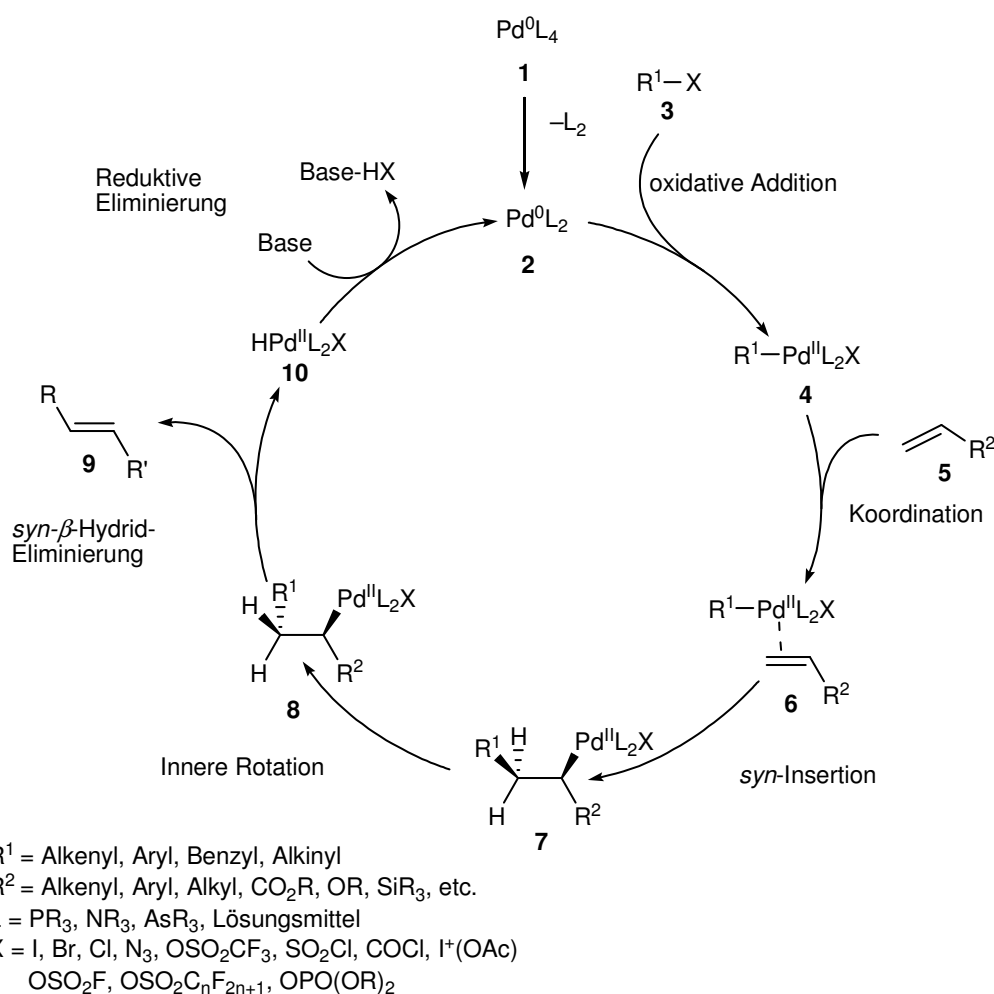


Abbildung 1: Postulierter Mechanismus der *Heck*-Reaktion.

Postuliert wird der in Abbildung 1 gezeigte Reaktionsmechanismus, der eine genaue Vorhersage der möglichen Reaktionsprodukte erlaubt.

1.2.2 Der Katalysator

Als katalytisch aktive Spezies des *Heck*-Mechanismus wird ein koordinativ ungesättigter 14-Elektronen-Komplex des Palladiums angenommen. Bei Einsatz von Palladium(0)-Verbindungen wie z. B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ oder $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$, entsteht dieser reaktive Komplex durch Verlust von zwei Liganden in Lösung. Palladium(II)-Verbindungen werden vorher *in situ* zur reaktiven Spezies reduziert. Dies geschieht entweder durch das Lösungsmittel, die Alkenkomponente, einem Phosphan-Liganden oder ein als Base zugesetztes Amin.⁸

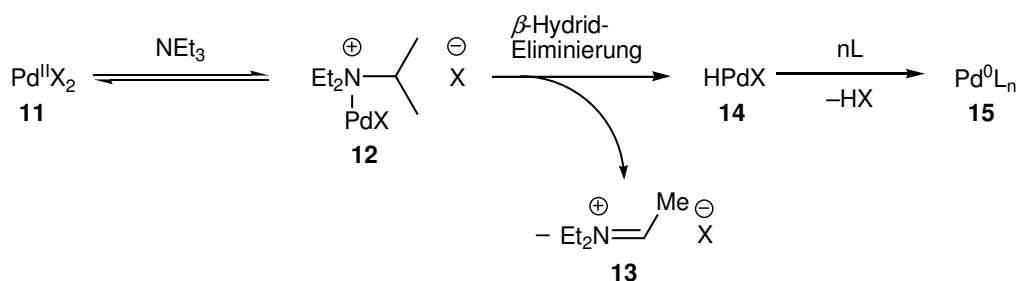


Abbildung 2: Reduktion eines Palladium-(II)-Salzes durch Triethylamin.

Aufgrund der Labilität der Kohlenstoff-Phosphor-Bindung sind herkömmliche Katalysatoren wie z. B. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ bei Temperaturen oberhalb $120\text{ }^\circ\text{C}$ nicht stabil. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Liganden und Palladiumkatalysatoren gefunden, die eine höhere thermische Stabilität besitzen und durch ebenfalls höhere Turnover-Zahlen die Reduktion der eingesetzten Katalysatormenge erlauben. So zeichnen sich der von *W. A. Herrmann* und *M. Beller* entwickelte Palladacyclus **16** sowie der verwandte, von *B. L. Shaw* entwickelte Cyclus **17**⁹ durch die oben beschriebene Thermostabilität aus, die im Falle von **16** durch Zusatz von Tetramethylammoniumbromiden oder Alkalimetallbromiden noch gesteigert werden kann. Beide Katalysatoren erlauben den Einsatz von reaktionsträgen Chlorarenen in der *Heck*-Reaktion. Neuere Erkenntnisse weisen jedoch darauf hin, dass auch hier $\text{Pd}(0)/\text{Pd}(\text{II})$ -Intermediate auftreten und dass $\text{Pd}(\text{II})$ als Depot für $\text{Pd}(0)$ dient.¹⁰ Die von *S. Buchwald* entwickelten sperrigen und elektronenreichen Biarlyliganden vom Typ **20** weisen eine bemerkenswert hohe Aktivität auf und erlauben den Einsatz von kostengünstigen Chlorverbindungen bei einer Vielzahl von Palladium-katalysierten

Reaktionen.¹¹ So finden sie neben der *Heck*-Reaktion Der ebenfalls von *B. L. Shaw* entwickelte Dihalogenidphosphan-Chelatkomplex **22** sowie der phosphanfreie Imin-komplex **19** zeigen bemerkenswert hohe Turnover-Zahlen.¹²

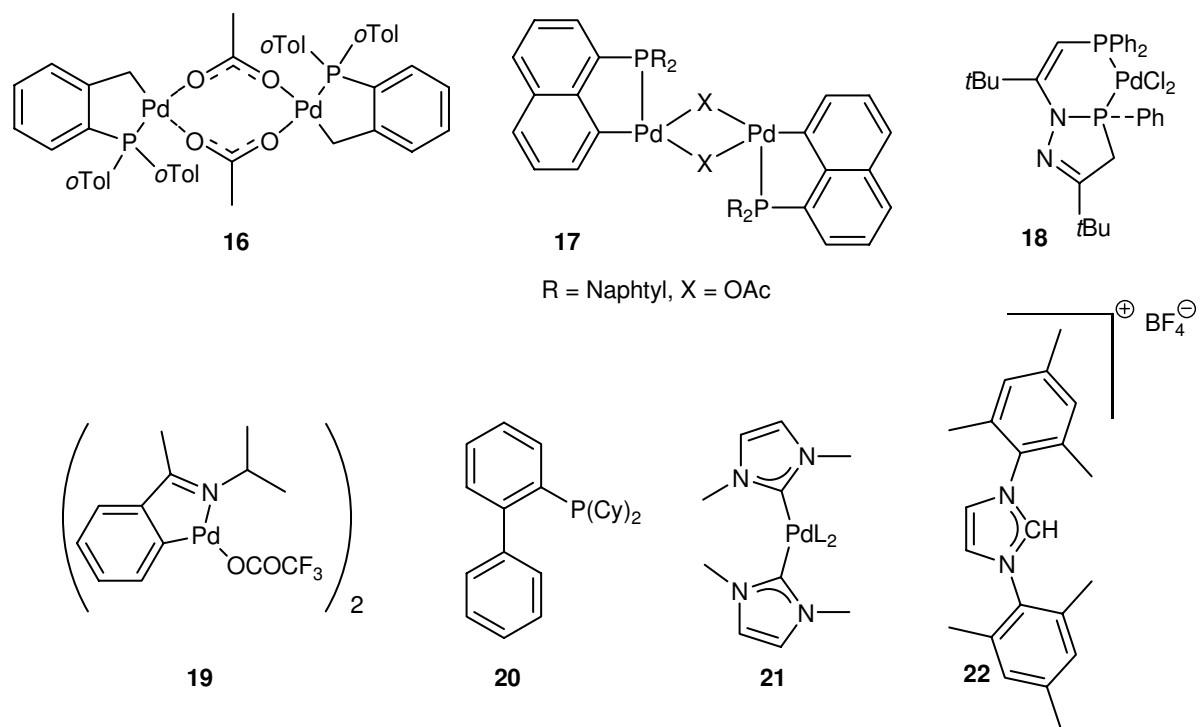


Abbildung 3: Moderne Katalysatoren und Liganden.

Biarlyliganden vom Typ **20** weisen eine bemerkenswert hohe Aktivität auf und erlauben den Einsatz von kostengünstigen Chlorverbindungen bei einer Vielzahl von Palladium-katalysierten Reaktionen. So finden sie neben der *Heck*-Reaktion noch bei *Suzuki*-Kupplungen, katalytischen Aminierungen und α -Arylierungen von Ketonen und Estern Einsatz. *N*-heterocyclische Carbene weisen eine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit der Koordinationschemie und den Ligandeneigenschaften elektronenreicher Phosphanliganden auf. Das macht sie neben der leichten Zugänglichkeit sowie der guten Luft- und Thermostabilität zu interessanten Liganden. So wurde der von *W. A. Herrmann* 1995 entwickelte Katalysator **21** in der *Heck*-Reaktion eingesetzt und wies eine unerwartet hohe Aktivität auf. Wie sich zeigte, waren für Ausbeuten von über 99% lediglich 10⁻³ Mol-% im Fall der Bromarene und 0.1–1 Mol-% bei Chlorarenen nötig.¹³ Allerdings musste der Katalysator noch durch Zugabe von milden Reduktionsmitteln wie Hydrazin und Formiat aktiviert werden.

Dies ist bei den mittlerweile kommerziell erhältlichen Carbenliganden des Typs **22** nicht mehr nötig.

1.2.3 Die oxidative Addition

Der Katalysezyklus beginnt mit der oxidativen Addition der Palladium(0)-Spezies in die Kohlenstoff-Halogenbindung. Dabei kann die Insertion in die C-X Bindung nach verschiedenen Mechanismen ablaufen.^{6b} Denkbar sind eine einstufige, konzertierte Addition sowie eine zweistufige S_N2-artige, welche entweder nach einem ionischen oder einem Radikalketten-Mechanismus ablaufen kann. Generell aber wird bei sp²-hybridisierten Halogenverbindungen von einem einstufigem Prozess ausgegangen, der unter Retention des Stereozentrums des Alkens verläuft. Nach Ausbildung agostischer Wechselwirkungen, einer formalen 2-Elektronen-3-Zentrenbindung, kommt es unter Retention der Stereochemie am Alken zur *syn*-Insertion in die Kohlenstoff-Halogenid-Bindung. Der gebildete Komplex isomerisiert im nächsten Schritt zum thermodynamisch stabileren *trans*-σ-Alkenyl- bzw. -Aryl-Palladium(II)-Komplex (Abbildung 4). Die Geschwindigkeit der Insertion wird durch die C-X-Bindungsstärke beeinflusst. Substrate mit einer schwachen C-X-Bindung, wie z. B. Iodide, sind wesentlich reaktiver als Substrate mit einer starken C-X-Bindung, wie z. B. Chloride. Da niedervalente Palladium(0)-Spezies sowohl elektronenreich, als auch nucleophil sind, zeigen elektronenarme Verbindungen eine erhöhte Affinität für die oxidative Addition. Der Einsatz von elektronenreichen Liganden erhöht wiederum die Aktivität der eingesetzten Katalysatoren.

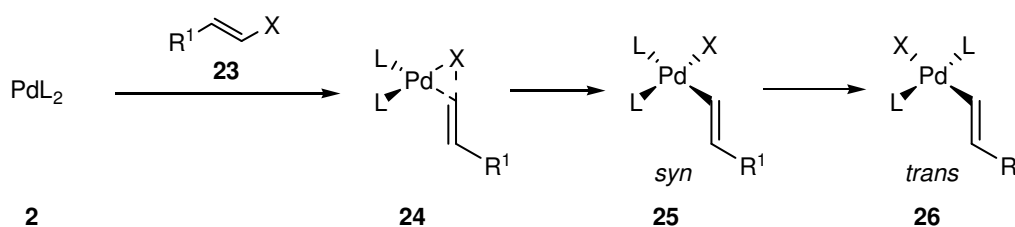


Abbildung 4: Konzertierte Addition der Pd(0)-Spezies an R-X mit anschließender Isomerisierung.

1.2.4 Die Koordination des Alkens

Nach erfolgter Insertion in die Halogen-Kohlenstoffbindung koordiniert die Alkenkomponente an den Palladium(II)-Komplex, wobei sich vermutlich eine tetrakoordinierte Spezies ausbildet. Dabei wirkt das Alken als σ -Donorligand, so dass sich eine σ -Donor-Bindung zwischen dem besetzten Doppelbindungs- π -Orbital und dem unbesetzten dsp-Orbital des Metalls ausbildet. Bei elektronenreichen Metallen wie Pd(0) kommt es ausserdem zu einer zusätzliche Stabilisierung durch eine π -Rückbindung des besetzten d-Orbitals des Metalls mit dem unbesetzten antibindenden π^* -Orbitals der Doppelbindung (Abbildung 5).

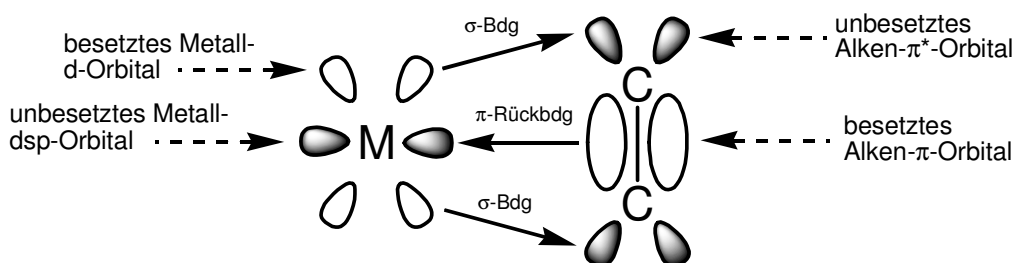


Abbildung 5: Bindungsverhältnisse in Metall-Alken-Komplexen.

1.2.5 Die Insertion

Der sowohl für die Regio- als auch für die Stereochemie der Reaktion entscheidende Schritt ist der Insertionsschritt. Dabei kommt es formal gesehen zu einer Wanderung des an dem Palladium gebundenen σ -Liganden zu dem koordinierten Alken. Das Metall als auch der Ligand addieren stets an die gleiche Seite des Alkens (*syn*-Addition). Damit diese Addition stattfinden kann, muss das Alken von der „out of plane“-Konformation zunächst in die günstiger „in plane“-Konformation rotieren (Abbildung 6).

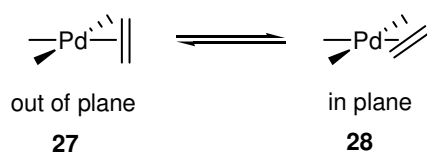


Abbildung 6: Konformationen des Palladium-Alken-Komplexes.

Bei der Addition in die Alken-Doppelbindung bleibt die Stereochemie des wandernden Liganden erhalten. Dabei ist die Wanderungstendenz abhängig vom Substituenten und nimmt in der Reihenfolge $H \gg \text{Alkyl, Vinyl, Aryl} > \text{RCO} > \text{RO, R}_2\text{N}$ ab. Heteroatomliganden wie z. B. Phosphane wandern hingegen nur schwer, da die Bindung zum Palladium durch Wechselwirkungen des freien Elektronenpaares einen partiellen Doppelbindungscharakter besitzt. Für den Koordinations-Insertionsschritt wurden von *Hayashi* und *Cabri* zwei unterschiedliche Reaktionswege postuliert¹⁴ (Abbildung 7):

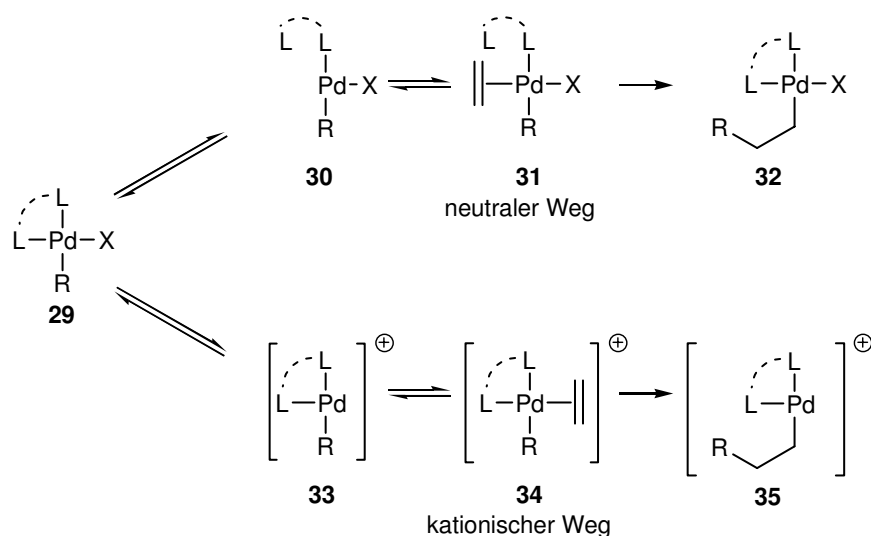


Abbildung 7: Koordinations-Insertions-Mechanismus nach *Hayashi* und *Cabri*.

Bei dem neutralen Reaktionsweg entsteht zunächst durch Dissoziation eines Liganden eine freie Koordinationsstelle am Palladium, an die nun das Alken koordinieren kann. Nach erfolgter Insertion kann der zuvor abgespaltene Ligand wieder an die nun freie Koordinationsstelle readdieren. Beim kationischen Reaktionsweg entsteht die freie Koordinationsstelle durch die Abspaltung eines X^- -Anions unter Bildung einer dreifach koordinierten kationischen 14-Elektronenspezies **33**. Koordination und Insertion eines Alkens an den Komplex erzeugen die Spezies **35**. Man nimmt an, dass Triflate, welche eine schwache Bindung zum Palladium ausbilden, im Allgemeinen über den kationischen Reaktionsweg reagieren, während Reaktionen der stabileren Halogenide über den neutralen Weg verlaufen.¹⁵ Elektronenreiche Alkene sollten eher dem kationischen Weg folgen, während elektronenarme Alkene über den neutralen Weg reagieren.¹⁶ Wichtigster Unterschied der beiden Reaktionswege ist, dass bei der Verwendung von bidentalen chiralen Liganden der Ligand beim kationischen Reak-