



Gordon Brasche (Autor)

Synthese von enantiomerenreinen Spinosynanaloga für eine Anwendung im Pflanzenschutz

Gordon Brasche

**Synthese von enantiomerenreinen
Spinosynanaloga für eine Anwendung
im Pflanzenschutz**



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2231>

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

„Die IVA (Industrieverband Agrar) Mitgliedsfirmen produzierten in Deutschland im Jahr 2004 gut 85000 t Pflanzenschutzwirkstoffe. Die Produktion von Fungiziden lag bei 37000 t, die von Herbiziden bei 24000 t; außerdem wurden gut 10000 t Insektizide und knapp 14000 t andere Pflanzenschutzmittel produziert. Von den in Deutschland produzierten Pflanzenschutzwirkstoffen wurden gut 80000 t exportiert – knapp die Hälfte (35000 t) davon nach Westeuropa, gefolgt von Asien und Australien mit knapp 14000 t und Mittel- und Lateinamerika mit gut 12000 t. Deutschland ist aber auch Abnehmer: Die Mitgliedsunternehmen des IVA setzten im Jahr 2004 hierzulande insgesamt knapp 27000 t Pflanzenschutzwirkstoffe ab, ...“ (A. Hübenthal, 2005).^[1]

Dieser Ausschnitt aus der Ausgabe Juli/August 2005 der Fachzeitschrift *Nachrichten aus der Chemie* verdeutlicht, dass der Agrarsektor zu den wichtigsten und umsatzstärksten Märkten in der Chemiebranche gehört. Die Entwicklung von neuen, biologisch aktiven Verbindungen für Anwendungen im Bereich des Pflanzenschutzes ist für die menschliche Gesellschaft von großer Bedeutung, der Prozess aber gleichermaßen teuer und langwierig. Nur noch sechs Unternehmen weltweit – BASF, Bayer CropScience, Dow Agro, DuPont de Nemours, Monsanto und Syngenta – investieren nach IVA Angaben in die Erforschung neuer Produkte. Vor fünfzehn Jahren waren es noch dreizehn Firmen. Dreistellige Millionenbeträge wie 679 Mio. € bei Bayer, 650 Mio. € bei Syngenta und 273 Mio. € bei der BASF, die im vergangenen Jahr von den jeweiligen Firmen für Forschungszwecke aufgewendet wurden, sprechen eine deutliche Sprache und liefern gute Gründe für eine Konzentration des Markts auf weniger Konzerne.

Vorlagen für innovative Pflanzenschutzmittel liefert in vielen Fällen die Natur. Besonders einfach ist es, wenn der Wirkstoff direkt aus Pflanzen, Schwämmen oder Mikroorganismen mittels physiko- oder biochemischer Methoden bezogen werden kann. Dies ist jedoch nur selten möglich. Vielfach sind die gewinnbaren Mengen zu gering, oder das Eigenschafts- bzw. Wirkprofil einer Substanz bedarf einer Verbesserung. Darüber hinaus besitzen die im Pflanzenschutz zu kontrollierenden Organismen wie Insekten, Unkräuter und Pilze die Fähigkeit zur raschen Anpassung an äußere Einflüsse. So ist es ihnen möglich, innerhalb weniger Generationscyclen Resistenzen gegenüber Pestiziden zu entwickeln. Mit einem modernen Resistenzmanagement, das auf der rechtzeitigen Herstellung von neuen Wirkstoffderivaten und Analoga basiert, kann einem derartigen Ablauf allerdings entgegengetreten werden.

An dieser Stelle ist der organische Synthesechemiker gefragt, der es versteht, effiziente Synthesekonzepte zu entwerfen und diese im Anschluss erfolgreich in der industriellen Herstellung umzusetzen. Die Verwendung von kostengünstigen katalytischen Verfahren ist in diesem Kontext von großem Interesse. Begehrt sind Methoden, die sich durch kurze Reaktionszeiten, milde Bedingungen, hohe Selektivitäten und eine breite Anwendbarkeit bei gleichzeitiger Tolerierung unterschiedlicher funktioneller Gruppen auszeichnen. Palladiumvermittelte Transformationen gehören heutzutage zu den leistungsfähigsten Verfahren zur C-C-Bindungsknüpfung.^[2] Neben der *Heck*-Reaktion existieren zahlreiche verwandte Reaktionen wie die *Stille*-, *Suzuki*-, *Negishi*- oder *Sonogashira*-Kupplung. Das Potential dieser Synthesemethoden wird durch ihren vielfachen Einsatz beim Aufbau komplizierter Naturstoffe wie Quadrigemin C,^[3] Azaspiracid-1^[4] oder Disorazol C₁^[5] demonstriert.

In Anlehnung an die einleitenden Sätze wird in dieser Arbeit die Herstellung neuartiger Analoga der Spinosyne untersucht. Diese natürlich vorkommenden Verbindungen zeichnen sich durch eine landwirtschaftlich nutzbare insektizide Wirkung aus, sind aber aktuell der Gefahr einer Resistenzentwicklung ausgesetzt. Zentrales Element der Synthese bildet die *Heck*-Reaktion als elegante C-C-Verknüpfungsmethode. In den folgenden Kapiteln werden dazu die Grundlagen vermittelt, neue Aspekte aus dem Bereich des Pflanzenschutzes vorgestellt sowie die Ergebnisse der synthetischen Arbeiten diskutiert.

A Grundlagen der Arbeit

1 Moderner Pflanzenschutz – Innovationen und Trends^[6]

Herbizide, Fungizide, Insektizide – kurz Pflanzenschutzmittel – üben in unserem Leben bedeutende Funktionen aus. Neben dem Einsatz im Agrarbereich zur Ertragssicherung finden z. B. Insektizide interessanterweise auch im Gesundheitssektor bei der Malariaprävention Verwendung.^[7] Eine Ausbreitung der Krankheitserreger über Insekten ist so kontrollierbarer.

Durch die natürlich bedingte, unaufhörliche Entwicklung von Abwehrmechanismen (Resistenzen) am Schadorganismus ist die ständige Bereitstellung neuer bzw. veränderter Wirkstoffe von enormer Bedeutung. Grundlegend werden beispielsweise von einem modernen Insektizid, außer der effizienten Wirkung am Schädling, eine sehr gute Umweltverträglichkeit, ein nahezu untoxisches Verhalten gegenüber Nichtzielorganismen sowie idealerweise ein neuartiger Wirkmechanismus bei einem gleichzeitig geringen Kostenaufwand verlangt. Diese Vorgaben führten dazu, dass sich die anfangs eher biedere Sparte der Agrochemie in den vergangenen Jahren einen Wandel zur High-Tech-Industrie vollzogen hat. In der Wissenschaftlichkeit, dem hohen Qualitätsanspruch sowie in den durchschnittlichen Entwicklungszeiten potentieller Wirkstoffe von acht bis zwölf Jahren unterscheidet sich die heutige Forschung im Pflanzenschutz bereits nicht mehr von der Arzneimittelforschung und -entwicklung.

Ziel dieses ersten Kapitels ist es, die Bedeutung der Synthesechemie für die Pflanzenschutzmittelforschung hervorzuheben, aktuelle Trends innerhalb des Pflanzenschutzmittelsektors aufzuzeigen sowie neuere Wirkstoffklassen kurz vorzustellen. Zum Kapitelende wird dem Bereich der Insektizide mit einem detaillierten Überblick zur Naturstoffklasse der Spinosyne, die das Fundament dieser Arbeit bildet, besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

1.1 Synthesechemie als Basis der Pflanzenschutzmittelneuentwicklung

Die ersten eingesetzten Pflanzenschutzmittel waren hauptsächlich anorganischen Ursprungs (Abbildung 1). Sie zeichneten sich durch eine in der Regel unselektive Wirkungsweise aus, waren meist nur in hohen Ausbringungsmengen aktiv und oftmals äußerst toxisch. Mit der Erschließung der chemisch einfach zugänglichen, breit anwendbaren Organophosphor- (z. B. E 605),^[8] Organochlor- (z. B. DDT,^[9] 2,4-D)^[10] und Carbaminsäurederivate (auch Carbamate, z. B. TMDT)^[11] in der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde der agrochemische Sektor revolutioniert und der Grundstein für eine prosperierende Pflanzenschutzmittelindustrie gelegt.

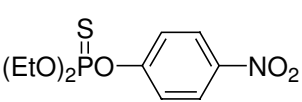
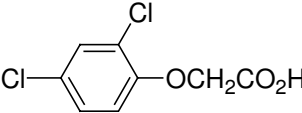
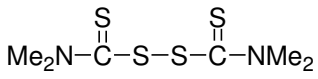
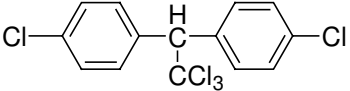
	Insektizide	Herbizide	Fungizide
anorganisch	As_2O_3	CuSO_4	S_x
	$\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$	FeSO_4	HgCl_2
	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 3 \text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ ("Pariser Grün")	NaClO_3	$[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x \cdot \text{CaSO}_4$ ("Bordeaux-Brühe")
organisch	 Parathion (E 605)	 2,4-D	 TMTD, Thiram
	 DDT		

Abbildung 1. Beispiele für historische Pflanzenschutzmittel nach *Stetter et al.*

Doch auch bei den neuen organischen Substanzklassen wurden Risiken und Gefahren schnell deutlich. Organochlorinsektizide verursachten beispielsweise ernste Schäden für Natur und Mensch, indem sie sich im Wasser bzw. Erdreich übermäßig stark anreicherten und in die Nahrungskette gelangten. Schädigungen des Nervensystems,^[12] schnelleres Altern^[13] sowie Brustkrebserkrankungen^[14] werden mittlerweile auf eine mögliche DDT-Überexposition zurückgeführt. Die Anwendung zahlreicher Insektizide dieser Art ist daher in vielen Ländern heutzutage untersagt.^[15] Ähnlich verhält es sich mit Organophosphorverbindungen.^[15] Sie zeichnen sich durch eine irreversible Phosphorylierung der Acetylcholinesterase aus.^[16] Als Folge werden äußerst effektiv die Atmungsmuskulatur gelähmt sowie andere neuromuskuläre Fehlfunktionen ausgelöst.^[17] Viele dieser Esteraseblocker sind jedoch unspezifisch, sodass z. B. das humane System bei Kontakt ebenfalls betroffen sein kann. Darüber hinaus werden Organophosphate ebenfalls mit der Entstehung von Tumoren in Zusammenhang gebracht.^[18] Carbamate hingegen werden nicht als carcinogene, mutagene oder teratogene Substanzen betrachtet.^[19] Sie wirken als reversible Acetylcholinesterasehemmer im Allgemeinen selektiver, da sie von zahlreichen Warmblütern rasch detoxifiziert und ausgeschieden werden können.^[20] Allerdings besitzen viele Nutzinsekten wie Bienen keinen derartigen Metabolismus und sind damit ungewolltes Target von Carbaminsäurederivaten. Die kurze Verweildauer dieser Substanzen im Erdreich sowie in Pflanzen erscheint zunächst als Vorteil für die Sicherheit von Umwelt und Mensch. Jedoch bedeutet dies auch, dass unter Umständen mehrere

Anwendungen zur Kontrolle der Schädlinge während der Wachstumsperiode notwendig sind, was eine zusätzliche Belastung darstellt.

Die hier genannten Fakten verdeutlichen bereits eindrucksvoll, weshalb eine stetige Weiter- und Neuentwicklung von Pflanzenschutzmitteln unabkömmlich ist. Hinzu kommen noch wesentliche Aspekte wie das eingangs erwähnte große Problem des Auftretens von Resistenzen sowie der Wettbewerb unter den forschenden Firmen um das „beste Produkt“ – besser bedeutet in diesem Kontext zusammengefasst:

- resistenzbrechend
- günstigere toxikologische und ökobiologische Eigenschaften
- bessere Selektivität (Nützlingsschonung)
- kostengünstiger (geringere Ausbringungsmenge, einfach zugänglicher Wirkstoff, einfache Applikationsform).

Zur Lösung dieser Probleme bedarf es selbstverständlich dem Wissen vieler Fachbereiche. Die Chemie nimmt dabei aber die zentrale Position ein, arbeitet sie doch an allen wichtigen Schnittstellen und muss aus Leitstrukturen vielversprechende Entwicklungskandidaten hervorbringen. Die Leitstruktur ist eine definierte chemische Verbindung aus der Synthese oder den Naturstoffpools, die in relevanten biologischen Tests eine verfolgenswerte Wirkung aufweist. Eine derartige Struktur ist nur der allernotwendigste Anfang auf dem Weg zu einem vermarktaren Wirkstoff. In der Regel müssen im Zuge einer Struktur-Wirkungs-Optimierung hunderte, häufig tausende verwandter Verbindungen synthetisiert werden, um im Erfolgsfall einen Entwicklungskandidaten identifizieren und zur Marktreife bringen zu können. Die Variationsmöglichkeiten der modernen Synthesechemie sind dazu vielfältig. Mit Hilfe automatisierter Synthesetechniken gelingt es beispielsweise den Diversitätsraum wesentlich ausgiebiger als in der Vergangenheit auszuleuchten.

Auffällig ist, dass immer wieder bestimmte Struktur motive in erfolgreichen Wirkstoffen zu finden sind. Tabelle 1 verdeutlicht dies am Beispiel des Pyridin heterocyclus. Hier zeigt sich, dass die aufgeführten Wirkstoffe zwar allesamt einen Pyridinbaustein aufweisen, jedoch mechanistisch völlig unabhängig voneinander agieren bzw. für unterschiedliche Anwendungen indiziert sind. Entscheidend für eine biologische Wirkung ist demnach nicht ein einfaches chemisches Grundelement (Templat), sondern das Vorhandensein oftmals sehr spezifischer Substituenten in ganz bestimmten Molekülteilen.

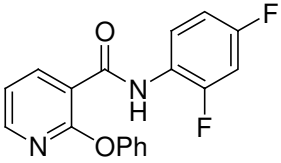
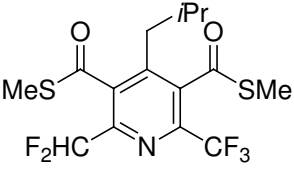
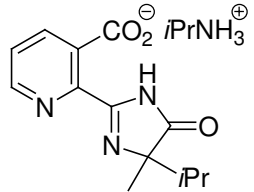
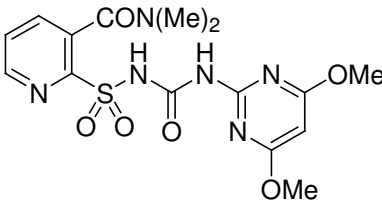
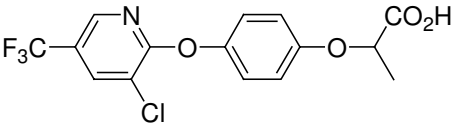
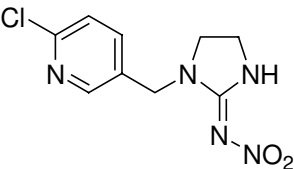
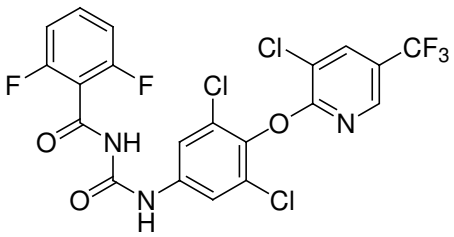
Produkt	Wirkstoff	Wirkmechanismus
Diflufenican ^[21] (Herbizid)		Carotinoidbiosyntheseinhibitor
Dithiopyr ^[22] (Herbizid)		Mitoseinhibitor
Imazapyr ^[23] (Herbizid)		Inhibitor der Acetolactatsynthase (ALS)
Nicosulfuron ^[24] (Herbizid)		Inhibitor der Acetolactatsynthase (ALS)
Haloxyfop ^[25] (Herbizid)		Inhibitor der Acetyl-CoA-Carboxylase
Imidacloprid ^[26] (Insektizid)		Agonist des nicotinergen Acetylcholinrezeptors (n-AChR)
Chlorfluazuron ^[27] (Insektizid)		Insektenwachstumsregulator, Chitinbiosyntheseinhibitor

Tabelle 1. Handelsprodukte mit einer Pyridinteilstruktur nach *Stetter et al.*

Bei der immensen, ständig weiter wachsenden Vielfalt des chemischen Synthesebausteins ist es realistisch anzunehmen, dass in naher Zukunft noch unzählige, interessante Wirkstoffklassen nicht nur für den Pflanzenschutzbereich erschlossen werden. Wie eng dabei hohe und geringe Wirkung oder auch biologische Aktivität in völlig unterschiedlichen Bereichen bei minimaler Substituentenvariation beieinander liegen können zeigen die in Abbildung 2 aufgeführten Beispiele. Um diese bei Testungen gewonnenen Ergebnisse zu bewerten, richtig ein-

zuschätzen und letztlich für die synthetische Herstellung des Entwicklungskandidaten auszunutzen, bedarf es dann wiederholt der Arbeit kreativer und einfallsreicher Syntheschemiker.

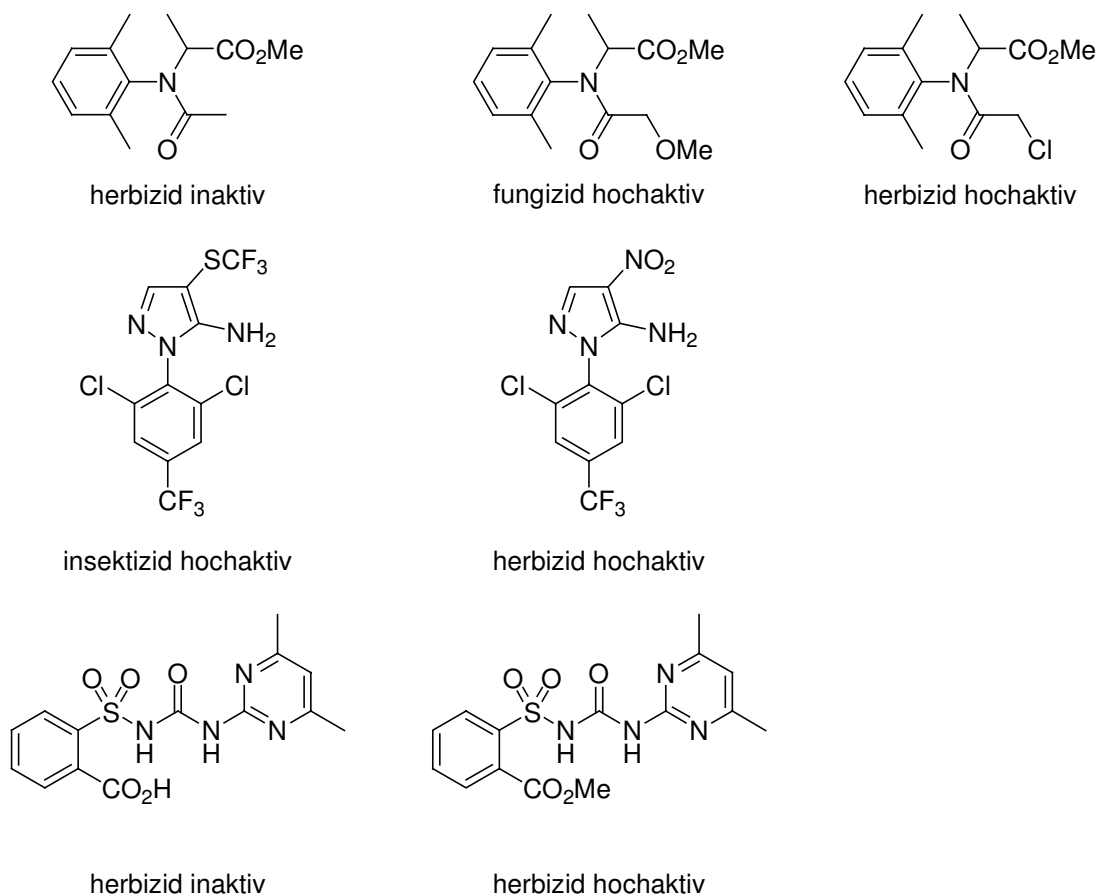


Abbildung 2. Beispiele für Wirkungen in Abhängigkeit des Substitutionsmusters nach *Stetter et al.*

1.2 Neue, vielversprechende Wirkstoffklassen

Die intensive chemische Forschung der letzten Jahrzehnte hat ständig neue Wirkstoffklassen hervorgebracht. Dazu gesellen sich mittlerweile auch aussichtsreiche Präparate biologischer Herkunft. Einige Beispiele sowie Ideen und innovative Ansätze auch aus dem Bereich der Genforschung sollen im folgenden Abschnitt kurz vorgestellt werden.

1.2.1 Pyrethroide

Pyrethroide sind Insektizide, die den natürlich im Chrysanthemengift Pyrethrum^[28] vorkommenden Pyrethrinen^[29] (Abbildung 3) nachempfunden sind. Der Pyrethrumextrakt selber be-

sitzt bei einigen Schädlingen insektizide Wirkung, ist auf Grund seiner Instabilität in Gegenwart von Sonnenlicht und Luftsauerstoff aber nicht im Pflanzenschutz einsetzbar. Zentraler pharmakologischer Angriffspunkt der Naturstoffe sind die präsynaptischen Natriumkanäle. Als Folge der Beeinflussung wird eine neuronale Überreizbarkeit des Insekts beobachtet.^[20,30]

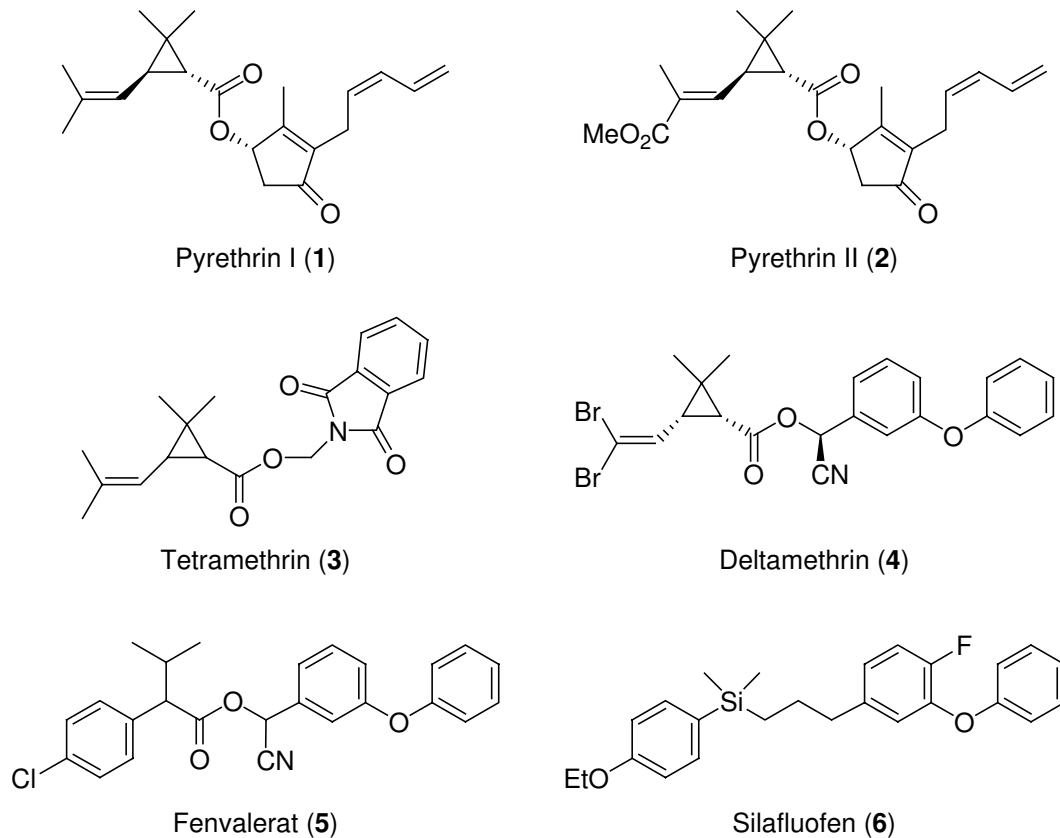


Abbildung 3. Vertreter der Pyrethrine und Pyrethroide.

Durch Veränderungen der chemischen Struktur gelang es, zahlreiche, kommerziell erhältliche Analoga mit verbesserter Photostabilität herzustellen.^[29a] Wichtige Vertreter sind Tetramethrin (3), Deltamethrin (4) und Fenvalerat (5) (Abbildung 3). Biologische Tests dieser Verbindungen weisen eine schnell einsetzende Kontakt- und Fraßwirkung gegen fast alle Insekten bei gleichzeitig sehr geringer Toxizität gegenüber Säugetieren nach.^[29b] Diese Eigenschaft gepaart mit einem guten umweltbiologischen Profil erbrachte den Pyrethroiden den Ruf als eine effektive und sichere Substanzklasse (vgl. Tabelle 2).^[29b] Für Fische wurde jedoch bei einigen Derivaten eine hohe Giftigkeit nachgewiesen.^[29b] Daher war der Pyrethroideinsatz in Gewässernähe zunächst untersagt. Weitere strukturelle Änderungen führten schließlich zu Silafluofen (6) (Abbildung 3),^[29b] welches nur noch eine vernachlässigbare Fischtoxizität (ca. 10⁶mal geringer als Deltamethrin) aufweist.

Art des Insektizids	Durchschnitts-LD ₅₀ [$\mu\text{g g}^{-1}$] (In runden Klammern ist die Anzahl der getesteten Insektizide angegeben.)	
	Säugetiere	Insekten
Carbamat	45 (15)	2.8 (27)
Organophosphor	67 (83)	2.0 (50)
Organochlor	230 (21)	2.6 (26)
Pyrethroid	2000 (11)	0.45 (35)

Tabelle 2. Toxizitäten verschiedener Insektizidklassen für Säugetiere (Ratte) und Insekten.

Auf Grund der ökologischen und ökonomischen Bedeutung ist das Gebiet der Pyrethroide nach wie vor Gegenstand aktueller Forschungen.^[31] Beispielsweise werden Synthesestrategien untersucht, die auf chemoenzymatische Racemattrennungen mit Lipasen zurückgreifen.^[32]

1.2.2 Neonicotinoide

In einigen Fällen wird die Verknüpfung zwischen Wirk- und Naturstoff erst retrospektiv aufgeklärt. So geschehen im Fall der Neonicotinoide. Aus einem Chemieprogramm ganz anderer Zielrichtung stammend waren nitrosubstituierte Ketenaminale als Insektizide gefunden und breit bearbeitet worden. Nithiazin (**7**) (Abbildung 4) wurde als Entwicklungskandidat identifiziert, u. a. auf Grund fehlender Umweltverträglichkeit aber letztlich nicht zur Marktreife geführt.^[33] Einige Jahre später wurde die Forschung rund um die Nitromethylenleitstruktur wieder aufgenommen und mit Imidacloprid (**8**)^[26] und Derivaten wurden hochwirksame, lichtstabile Wirkstoffe gefunden, die sich inzwischen als äußerst umsatzstarke Insektizidklasse etablieren konnten.^[34] Über die Einführung des Chlornicotinylrests sowie der neuen Nitroguanidingrundstruktur wurde dabei der Durchbruch erzielt. Rückblickend war es umso erstaunlicher, dass ähnliche Strukturelemente in biologisch aktiven Naturstoffen wie Nicotin (**9**) und im Nicotinoid Epibatidin (**10**)^[35] vorzufinden sind.

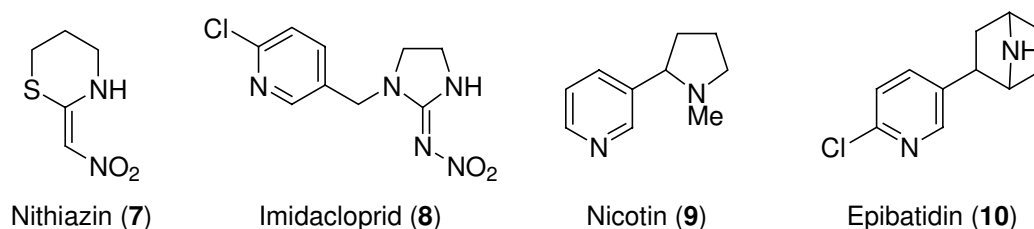


Abbildung 4. Schlüsselverbindungen aus dem Bereich der (Neo-)Nicotinoide.