



Sascha Hellkamp (Autor)
**Synthese von Tetracyclen durch Palladium-
katalysierte Domino-Reaktionen**

Sascha Hellkamp

Synthese von Tetracyclen durch
Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/2308>

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

„Und der Fortschritt der Wissenschaft entspricht der Anbringung einer immer größeren Anzahl von zuverlässigen Wegweisern.“

Wilhelm Ostwald, Chemiker, 1853-1932.

Dieser Satz zeigt uns bis heute, wie Fortschritt in der Chemie definiert werden kann. Der Eine mag sagen, dass die Totalsynthese eines großen Naturstoffes wahrer Fortschritt ist, der Andere definiert Fortschritt anhand der Entdeckung neuer Mechanismen oder einer neuen Reaktion. Aber alle diese Punkte in der Entwicklung der modernen organischen Synthesechemie sind nur Wegweiser für Nachfolgende Chemiker zur Orientierung, was möglich ist und wohin der Weg führen könnte. Zwischen allen diesen vielen Wegweisern gibt es Straßen, die inzwischen verstaubt sind, da ihre Ziele durch neuere, effizientere Routen zu erreichen sind. Die meisten dieser Wege wurden entdeckt, weil ein bekannter Hinweis für eine konkrete Anwendung leider doch in eine Sackgasse geführt hat und somit neue Routen erforscht und neue Wegweiser gesetzt wurden um das Synthesziel zu erreichen. Geprägt wurde die Entwicklung neuer Synthesestrategien durch die Prämisse, Effizienz, Selektivität, Ressourcenschonung und Umweltverträglichkeit zu vereinen. Einer dieser Wegweiser ist die Tendenz zur Entwicklung von katalytischen Reaktionen, denn diese stellen einen effizienten und ressourcenschonenden Zugang zu komplexen Molekülen in der Organischen Chemie dar. Der Weg der Katalysechemie führt dabei beispielsweise zur asymmetrischen Synthese durch Entwicklung chiraler Liganden, mit deren Hilfe achirale Substrate in enantiomerenreine Produkte überführt werden können. Oder aber der Weg der Katalysechemie führt zu Domino-Reaktionen. Darunter versteht man aufeinanderfolgende Reaktionen, bei denen die erste Reaktion eine Funktionalität bildet, an der die weitere Reaktion erfolgen kann. Als eines der effektiven und vielseitigen Werkzeuge in der katalytischen organischen Synthesechemie wurde der Palladium-Chemie ein großer Wegweiser aufgestellt. Kaum eine neue Veröffent-

lichung der organischen Totalsynthese kommt ohne eine Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktion wie z.B. *Heck*, *Stille*, *Suzuki*, oder *Tsuji-Trost* aus. Im Rahmen dieser Arbeit wurde den Wegweisern gefolgt, Palladium in einer Domino-Reaktion einzusetzen um einen neuen Wegweiser aufzustellen, der zeigt, dass sich Tetracyclen aus zwei monocyclischen Fragmenten in einer Domino-*Tsuji-Trost-Heck*-Reaktion aufbauen lassen, bei der im ersten Schritt der Domino-Reaktion ein Ringschluss durch eine *Tsuji-Trost*-Reaktion erfolgt und das entstandene Produkt sogleich in einer *Heck*-Reaktion unter einem zweiten Ringschluss in den Tetracyclus überführt wird.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Palladium-katalysierte Reaktionen

Palladium-katalysierte Kupplungen gehören zu den leistungsfähigsten und vielseitigsten Reaktionen in der Organischen Chemie¹. Kaum eine neue Veröffentlichung der organischen Totalsynthese kommt ohne eine Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktion wie z.B. *Heck* (Alkene, Alkine), *Stille* (Zinn), *Suzuki* (Bor), *Kumada* (Magnesium), *Hiyama* (Silizium), *Negishi* (Zink) oder *Tsuji-Trost* (Allylische Substrate) aus.

Durch die hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen und das breite Anwendungsspektrum dieser Reaktion sind die verschiedensten Syntheseprobleme mit Hilfe der Palladium-Katalyse lösbar. Insbesondere die *Heck*-Reaktion hat neue, sehr flexible und leistungsfähige Wege für den Aufbau komplexer Ringsysteme von Naturstoffen eröffnet². Beeindruckend sind auch die Erfolge, die durch Kombination verschiedener dieser Reaktionstypen zu einer Palladium-vermittelten Dominosequenz zum einstufigen Aufbau mehrerer Ringsysteme erzielt wurden³.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die *Stille*-, die *Heck*- und die *Tsuji-Trost*-Reaktion verwendet, auf welche im folgenden genauer eingegangen werden soll.

2.1.1 Allgemeines

Palladium tritt in den zwei stabilen Oxidationsstufen 0 und +II auf, deren leichter Wechsel für das Verständnis der meisten Pd-katalysierten Reaktionstypen eine zentrale Rolle spielt. Daneben wird in einigen Fällen auch die Beteiligung einer Pd(IV)-Spezies diskutiert. Die beiden klassischen kommerziell erhältlichen Palladiumverbindungen $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$ und $\text{Pd}^0(\text{PPh})_4$ können stellvertretend für eine Vielzahl anderer Palladium-Katalysatoren genannt werden. Für alle unter Übergangsmetall-Katalyse verlaufenden Reaktionen gibt es Modellvorstellungen der möglichen Mechanismen, die im Folgenden in drei Abschnitte unterteilt werden können:

1. Aktivierung des organischen Fragments durch Reaktion mit dem Metall;
2. Ausbildung einer neuen Metall-Kohlenstoffbindung;
3. Eliminierung des Metalls vom organischen Fragment.

Bei Palladium-katalysierten Reaktionen wird im ersten Schritt der Palladium-Komplex an das organische Fragment koordiniert, gefolgt von einer oxidativen Addition oder einer oxidativen Kupplung.

Der zweite Schritt umfasst den Angriff von Nucleophilen entweder am Palladiumatom oder an einem der gebundenen Liganden sowie intramolekulare migratorische Insertion, wobei alle diese Schritte durch die Elektrophilie der Pd(II)-Spezies bestimmt werden.

Abschließend erfolgt im dritten Schritt Ligandenabspaltung, reduktive Eliminierung, Dehydropalladierung oder oxidative Spaltung. Dabei ist der Schritt der migratorischen Insertion von großer Bedeutung für Palladium-katalysierte Dominoreaktionen⁴, da viele Möglichkeiten für deren Verlauf (Abb. 1) sowie die Folgechemie des so generierten neuen Palladiumkomplexes denkbar sind.

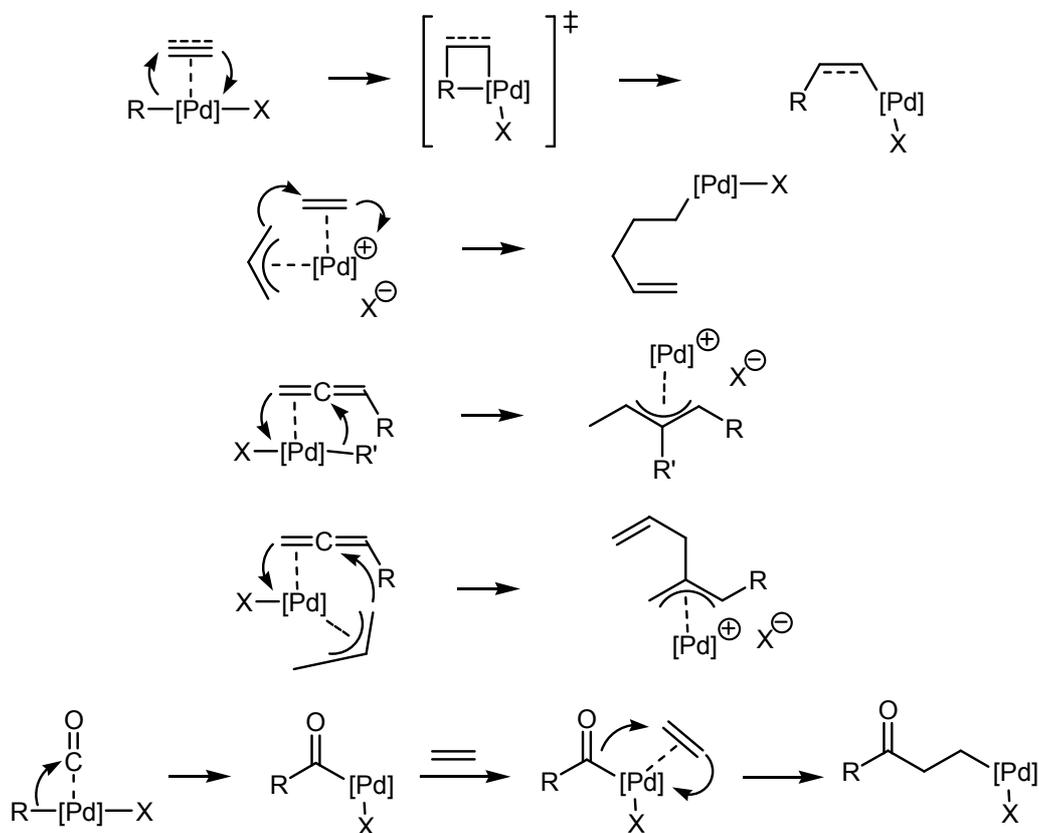


Abb. 1: Migratorische Insertion in Pd-katalysierten Reaktionen

2.1.2 Die *Heck*-Reaktion

Unter der *Heck*-Reaktion⁵ versteht man eine Palladium katalysierte Reaktion von Aryl-, Vinyl- und Benzylhalogeniden oder -triflaten mit Alkenen und Alkinen. Sie wurde von *R. F. Heck* sowie von *T. Mizoroki*, *K. Mori* und *A. Nozaki* erstmals beschrieben^{6,7} und von *R. F. Heck* zu einer breit anwendbaren Methode der C–C-Verknüpfungen (Abb. 2) etabliert.

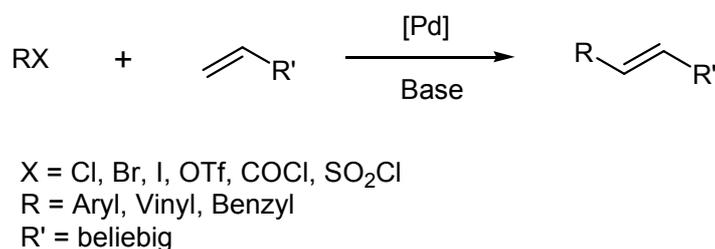


Abb. 2: Die *Heck*-Reaktion

Der große Erfolg der *Heck*-Reaktion hängt vor allem mit der breiten Anwendbarkeit durch variierbare Reaktionsbedingungen und der relativ untoxischen Katalysatoren zusammen. Diese große Variabilität der Reaktionsbedingungen hat aber auch zur Folge, dass die Anwendung vorher erprobten Reaktionsbedingungen auf ein neues aber ähnliches Substrat nicht immer zu vorhersagbaren Ergebnissen führt. Das bedeutet z.B., dass zuvor als „unheckbar“ geltende Substrate nach Variation der Reaktionsbedingungen plötzlich zugänglich sind, bereits optimierte Methoden sich aber auf ein neues Substrate nicht mehr anwenden lassen. Durch permanente Erforschung und Erweiterung der Anwendbarkeit ist es heute möglich, neben chemo- und regioselektiven auch enantioselektive *Heck*-Reaktionen durchzuführen⁸.

2.1.2.1 Reaktionsverlauf

Generell ist zum Reaktionsverlauf zu sagen, dass es sich bei allen Mechanismen um Modellvorstellungen handelt, die nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussionen sind. Die „*Heck*-artige“ Reaktivität beruht auf der Fähigkeit von Pd(0)-Spezies zur oxidativen Addition in verschiedene Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen und der Addition der dabei gebildeten Intermediate an Doppelbindungen. Zumindest über die grundlegenden Schritte des Katalysezyklus herrscht Einigkeit (Abb. 3)^{9, 5}.

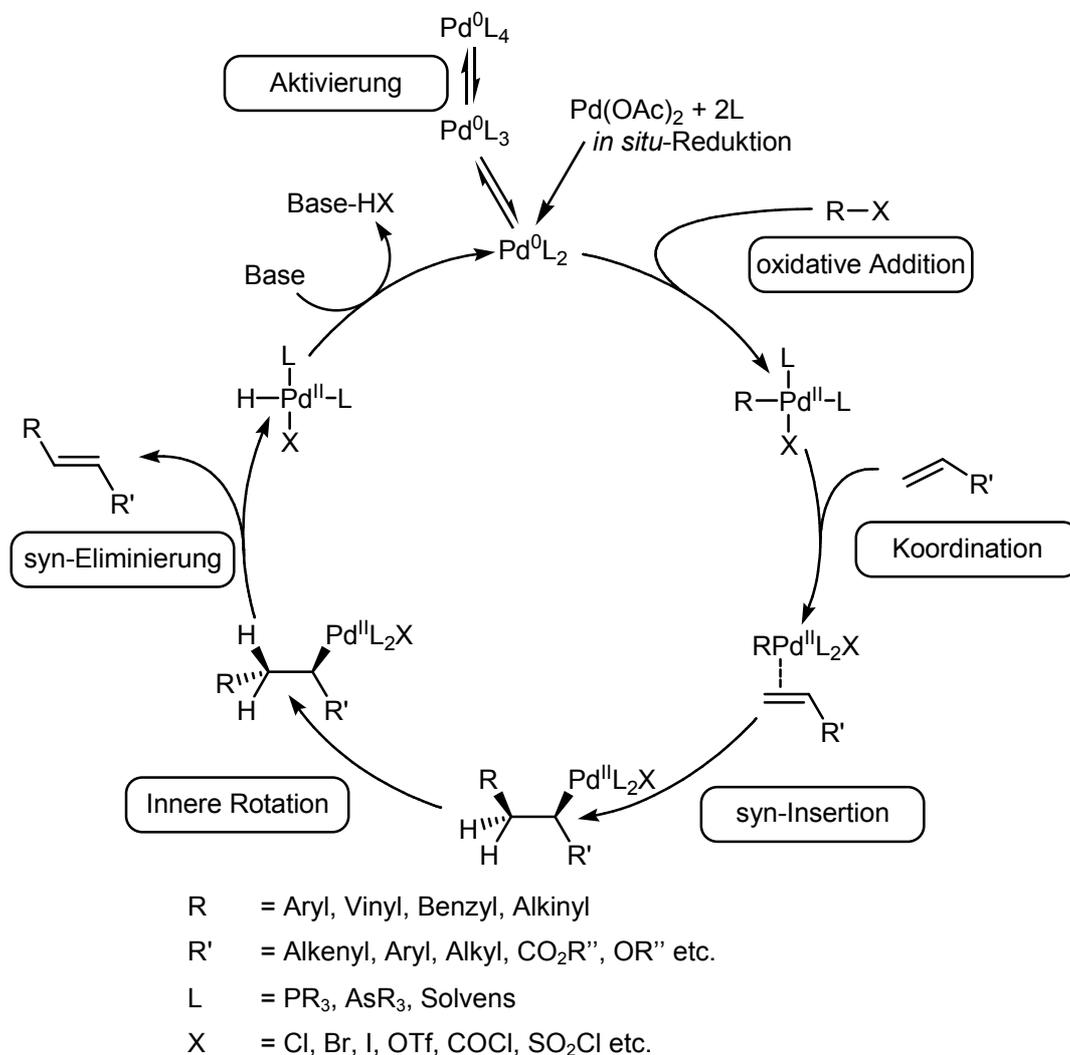


Abb. 3: Vereinfachter postulierter Katalysezyklus der *Heck*-Reaktion

Im allgemeinen wird ein koordinativ ungesättigter 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex als aktive Spezies angenommen, die normalerweise durch schwache Donor-

liganden stabilisiert wird. Dieser Komplex muss zunächst durch eine Voraktivierung gebildet werden, die über Ligandenaustausch-Gleichgewichte verläuft, wiederum abhängig von der Art des verwendeten Katalysatorsystems¹⁰. Dabei kann die Reduktion von Pd(II) zu Pd(0) auf mehreren Wegen erfolgen, wobei Phosphane, Amine und Olefine in diesem Zusammenhang als wichtigste Reduktionsmittel zu nennen sind. Entscheidend für den Eintritt der Pd(0)-Spezies in den Katalysezyklus ist, dass sich in der Koordinationssphäre des Palladiums nicht mehr als zwei fest gebundene Liganden befinden.

Der nächste Schritt, die oxidative Addition, erfolgt nach allgemeiner Meinung als konzertierter Prozess, dessen Geschwindigkeit von der Natur von X ($I > OTf \approx Br \gg Cl$) sowie den Bindungsstärken C–X und M–X abhängt. Da das niedervalente Pd(0) elektronenreich und nucleophil ist, erklärt sich auch die abnehmende Reaktivität der Reihe $pNO_2\text{-Ph-X} > \text{Ph-X} > pMeO\text{-Ph-X}$ mit zunehmenden Elektronenreichtum des Aromaten. Nach Ausbildung agostischer Wechselwirkungen (formal 2-Elektronen-3-Zentren-Bindungen) kommt es zur syn-Insertion unter Retention der Stereochemie des Alkens. Weiterhin nimmt man an, dass anschließend eine Umwandlung in den thermodynamisch stabileren *trans*-s-Alkenyl- bzw. -Aryl-Palladium(II)-Komplex erfolgt.

Bei der Koordination des Alkens an das Pd(II) fungiert das Olefine als σ -Donorligand, und es tritt eine σ -Donor-Bindung zwischen dem besetzten Olefin- π -Orbital und dem unbesetzten dsp-Orbital des Metalls auf. Außerdem findet eine π -Rückbindung von einem besetzten Metall-d-Orbital in ein leeres π^* -Orbital des Olefins statt. Dadurch wird die C–C-Bindung des Olefins länger, der Hybridisierungscharakter der Kohlenstoffatome verändert sich von sp^2 in Richtung sp^3 und das Alken verliert seine Planarität. Die Stärke der Rückbindungsfähigkeit beeinflusst somit die Reaktivität des Komplexes, welche mit steigender Elektronenarmut des Alkens zunimmt.

Für die Koordination des Alkens muss zunächst eine freie Koordinationsstelle am Palladium geschaffen werden. Dafür werden, je nach Reaktionsbedingungen, zwei mögliche Reaktionspfade formuliert, die in der Literatur als „neutraler“ und „kationischer“ Weg (Abb. 4) bezeichnet werden¹¹.

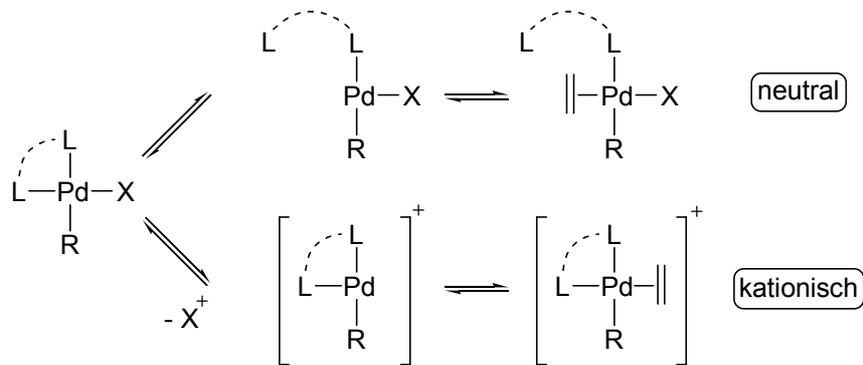


Abb. 4: Mögliche Reaktionspfade der Koordination

Bei Verwendung von Triflaten als Abgangsgruppen oder durch den Einsatz von Silber- oder Thalliumsalzen läuft der Mechanismus über einen kationischen Reaktionspfad¹².

In der nachfolgenden migratorischen Insertion findet die Bildung der neuen C–C-Bindung statt. Dieser Schritt ist von entscheidender Bedeutung für die Regio- und Stereokontrolle. Formal findet diese Bindungsbildung durch Wanderung des σ -Liganden (Aryl, Vinyl, Benzyl, Alkynyl) vom Metallatom an das am Metallatom koordinierte Alken statt. Dabei handelt es sich um eine *syn*-Addition, da sich Metallkomplex und koordiniertes Alken in einer quadratisch planaren Konformation befinden müssen.

In enantioselektiven *Heck*-Reaktionen wird die Koordinierung des Alkens oft als der stereoselektive Schritt beschrieben, so dass die erhaltene Stereochemie durch Betrachtung der jeweils postulierten intermediären η^2 -Alkenkomplexe erklärt werden kann.