



Peter Demel (Autor)

**ortho-Diphenylphosphanylbenzoyl-dirigierte, Kupfer-
vermittelte allylische Substitution und
Grignardreagenzien**

Peter Demel

ortho-Diphenylphosphanylbenzoyl-dirigierte,
Kupfer-vermittelte allylische Substitution
mit Grignardreagenzien



Cuvillier Verlag Göttingen

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/3211>

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>

A Theoretischer Teil

1 Einleitung

Im beginnenden 21. Jahrhundert sieht sich die Organische Chemie im zunehmenden Maße mit anspruchsvollen Synthesezielen konfrontiert. So werden immer mehr hochkomplexe Naturstoffe isoliert, die bemerkenswerte biologische Aktivitäten etwa als Chemotherapeutika in der Behandlung von Krebs oder als neuartige Antibiotika im Kampf gegen Multi-Wirkstoff-resistente Bakterienstämme zeigen. Die biologische Verfügbarkeit solcher Verbindungen ist jedoch zumeist so gering, dass eingehende Untersuchungen bzw. die Entwicklung neuer Therapieansätze mit den isolierten Substanzmengen nicht möglich sind. Zudem gewinnt auch die Struktur-Wirkungs-Beziehung (*SAR* – *structure-activity-relationship*) an Bedeutung, da mit dem Verständnis der biologischen und biochemischen Wirkmechanismen oftmals eine Entwicklung von Wirkstoff-Analoga resultiert. Diese weisen im idealen Fall nur noch die erwünschte Wirkung ohne die häufig drastischen und schädlichen Nebenwirkungen auf.

Hier ist die Totalsynthese als Teildisziplin der Organischen Chemie gefragt. Heute ist der moderne organische Chemiker in der Lage, selbst die komplexesten Moleküle aufzubauen. Dies täuscht jedoch oftmals darüber hinweg, dass eine solche Synthese zumeist nicht kurz und ohne „unnötige“ Reaktionsschritte (z. B. Schutzgruppenoperationen) durchgeführt werden kann. Daher wurden die Konzepte der „Atomökonomie“ (TROST^[1]) und „Effizienz“ (HENDRICKSON^[2], COREY^[3]) erarbeitet, die eine ideale Synthese beschreiben. Diese bestände demnach nur aus stereoselektiven, gerüstaufbauenden Schritten; zusätzlich wären alle in den Reagenzien vorhandenen Atome in der fertig synthetisierten Verbindung wiederzufinden. Dies bedeutet für die zu verwendenden chemischen Transformationen ein Höchstmaß an Selektivität (Chemo-, Regio- sowie Stereoselektivität), das etwa Schutzgruppen-Manipulationen oder die Umwandlung funktioneller Gruppen überflüssig machen würde. Trotz vieler Fortschritte in der jüngsten Zeit ist die Organische Chemie diesem Ziel zwar bedeutend näher gekommen, doch ein Blick auf aktuelle Totalsynthesen offenbart gleichwohl, dass der noch zu beschreitende Weg einen steinigen Pfad darstellt.

Hier ist die Entwicklung neuartiger synthetischer, stereoselektiver Methoden gefragt, die neben der Erweiterung des Syntheserepertoires der Organischen Chemie auch die Entwicklung eines tieferen Verständnisses für die ablaufenden Vorgänge ermöglichen.

2 Grundlagen der stereoselektiven Synthese

2.1 Stereoselektive Synthese

Der Aufbau neuer stereogener Kohlenstoffzentren ist das Ziel jeder stereoselektiven Synthese. Hierbei bedient sich die Organische Synthese zweier grundsätzlich verschiedener Ansätze, der *Reagenskontrolle* und der *Substratkontrolle*.

In der *reagenskontrollierten* stereoselektiven Synthese werden *externe*, chirale Informationen in Form chiraler Reagenzien, z. B. Metallkatalysatoren mit chiralen Liganden^[4] oder chirale Organokatalysatoren^[5] eingesetzt, um an prochiralen (*enantioselektiv*) oder chiralen Substraten (*diastereoselektiv*) neue stereogene Zentren aufzubauen. Dagegen wird bei einer *substratkontrollierten* Synthese bereits im Substrat vorhandene, *interne* Chiralität ausgenutzt. Diese chirale Information kann auch durch das temporäre, kovalente Anbinden chiraler Hilfsgruppen (*Auxiliare*) in das Molekül eingebracht werden. Hierzu braucht man jedoch stöchiometrische Mengen der chiralen Hilfsstoffe. Dies ist im Kontext einer effizienten und atomökonomischen Synthese ein klarer Nachteil, der aber durch die erzielten exzellenten Stereoselektivitäten sicherlich in vielen Fällen aufgewogen wird. Trotzdem ist eine stereoselektive Transformation, die alleine auf bereits vorhandenen, stereogenen Zentren im Molekül-Gerüst beruht, einer Auxiliar-kontrollierten Reaktion im Allgemeinen vorzuziehen. Da der letztere Ansatz die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet, soll dies im Folgenden näher betrachtet werden.

2.2 Substratkontrolle in der stereoselektiven Synthese

Der Angriff eines Reagenzes auf ein chirales Substrat kann prinzipiell auf beiden diastereotopen Seiten einer prochiralen funktionellen Gruppe (FG) erfolgen (**Abb. 1**).

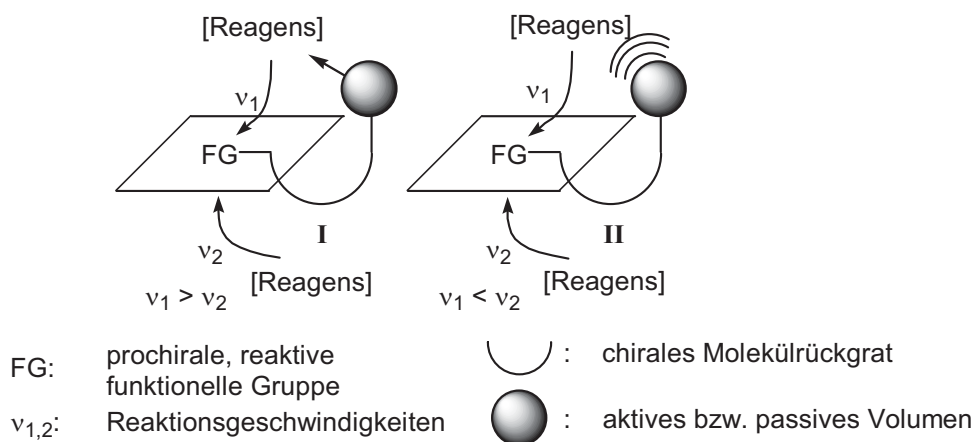


Abb. 1: Aktive und passive Substratkontrolle in der diastereoselektiven Synthese.

So kann das Reagens etwa durch eine attraktive Wechselwirkung des Substrates mit dem Reagens bevorzugt von einer Seite an das Molekül herangeführt werden (vgl. **I**, **Abb. 1**, *aktive Substratkontrolle*).

Dieser *intramolekulare* Reaktionsweg wird demjenigen, der ohne eine solche Präkoordination durch ein *aktives Volumen* verläuft, gegenüber bevorzugt und erfährt durch den *entropischen* Vorteil der Intramolekularität eine deutliche Beschleunigung ($v_1 > v_2$).

Auch ohne eine Reagens-koordinierende Gruppe ist eine diastereoselektive Reaktion möglich. Wird eine der beiden diastereotopen Seiten der reaktiven Gruppe von einem Teil des Moleküls abgeschirmt, so verlangsamt dieses *passive Volumen* den Angriff des Reagenzes von der stärker abgeschirmten Seite ($v_1 < v_2$, **II**).

Ein Energieschema für den Verlauf einer diastereoselektiven Reaktion ist in **Abb. 2** gegeben.

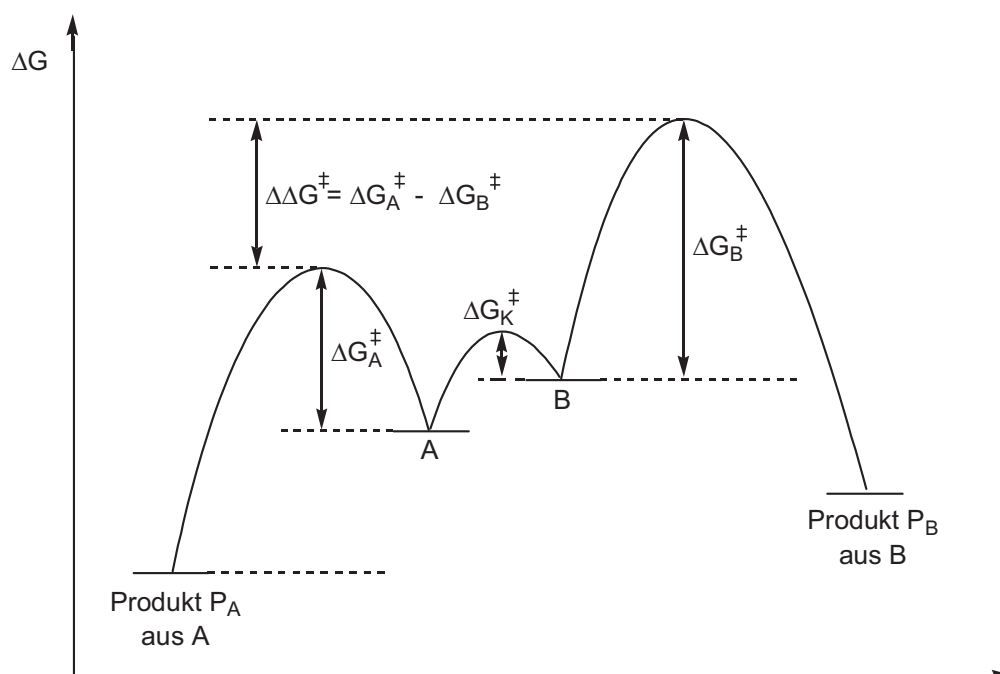


Abb. 2: CURTIN-HAMMETT-Prinzip.

Für eine Reaktion unter kinetischer Kontrolle gilt dann: Je größer der Energieunterschied der freien Aktivierungsenergie der diastereomorphen Übergangszustände $\Delta\Delta G^\ddagger$, um so größer ist der Überschuss eines der beiden diastereomeren Produkte P_A bzw. P_B . Dabei spielt auch ein vorgelagertes Konformerengleichgewicht zwischen den Konformationen A und B des Eduktes keine Rolle für den stereochemischen Verlauf einer Reaktion, wenn ΔG_A^\ddagger und $\Delta G_B^\ddagger \gg \Delta G_K^\ddagger$ sind, d. h. wenn die Aktivierungsenergie zur Einstellung des Gleichgewichtes der Grundzustandskonformer A und B kleiner ist als die Aktivierungsbarrieren zu den Übergangszuständen der Reaktion. Dieses sehr wichtige Prinzip (CURTIN-HAMMETT-Prinzip^[6]) trifft für fast alle organischen Transformationen zu.

Eine Konsequenz des CURTIN-HAMMETT-Prinzips ist, dass man nicht von den Grundzustandskonformationen auf die Übergangszustände schliessen kann. Eine vollständige Rationalisierung von diastereoselektiven Reaktionen ist also nur dann möglich, wenn Energie und Struktur der Übergangszustände bekannt sind. Deren Berechnung ist jedoch oftmals sehr aufwendig, vor allem, wenn auch Übergangsmetalle an der Reaktion beteiligt sind. Glücklicherweise besitzen jedoch viele exotherme Reaktionen sogenannte *frühe* Übergangszustände, d. h. die Übergangszustände ähneln den Vorzugskonformationen der Edukte im Grundzustand (HAMMOND-Postulat).^[7] Es ist daher häufig zulässig, die Präferenzen der Eduktkonformerer zumindest qualitativ auf die Übergangszustände zu übertragen. Eine Berechnung von Vorzugskonformationen ist mit wesentlich geringerem Aufwand durchzuführen und hat zudem den Vorteil, dass die Ergebnisse der Rechnungen anhand spektroskopischer Methoden (etwa ¹H-NMR) praktisch überprüft werden können.^[8] Auch kann anhand der relativen Energien der Eduktkonformerer eine grobe Abschätzung des erwarteten Diastereomerenverhältnisses vorgenommen werden. Jedoch muss man sich in allen zu diskutierenden Fällen bewusst sein, dass diese sehr grobe Näherung mit einem großen Fehler behaftet ist und in Einzelfällen zu Fehlinterpretationen führen kann.

2.3 Konformationskontrollierende Faktoren

Neben den beschriebenen theoretischen Methoden zur Ermittlung von Konformationspräferenzen kann man sich auch auf die Ergebnisse umfangreicher Untersuchungen zu den Vorzugskonformationen polyketider Naturstoffe stützen, um mögliche Reaktivkonformationen qualitativ zu vergleichen. Hierbei wurden zwei wichtige Prinzipien gefunden, die in acyclischen, flexiblen Strukturen bestimmte Vorzugskonformationen induzieren, wovon eines das Vermeiden von 1,3-Allyl ($A^{1,3}$)-Spannung ist.^[9]

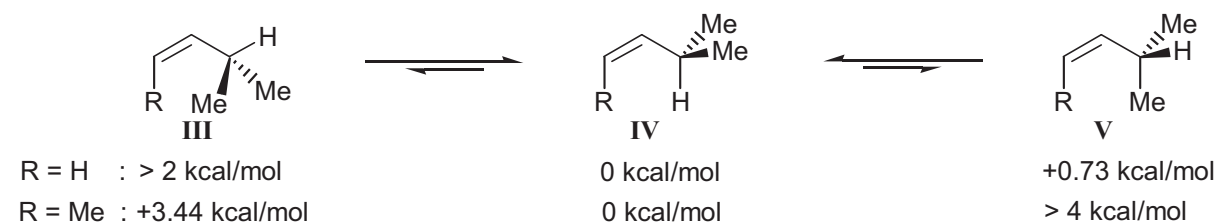


Abb. 3: $A^{1,3}$ -Spannung.

Die $A^{1,3}$ -Spannung destabilisiert diejenigen Konformationen (**Abb. 3**), bei denen R und ein weiterer Nichtwasserstoff-Substituent in einer Ebene stehen (**V** in **Abb. 3**) und solche, die eine gestaffelte Anordnung der Substituenten aufweisen (**III**). Ein solches Molekül verharrt jedoch nicht starr in der günstigsten Konformation (**IV**). So sind Änderungen des Dihedralwinkels um etwa $\pm 30^\circ$ durchaus möglich, der Energieaufwand hierfür beträgt weniger als

1 kcal/mol.^[9a] Diese Flexibilität ist dann von Bedeutung, wenn eine diastereoselektive Reaktion unter Kontrolle eines Substituenten in der Allylposition stattfindet, wie es etwa in der noch eingehender zu besprechenden allylischen Substitution mit Organokupfer-Reagenzien (s. **A.4**) der Fall ist.

Das zweite wichtige Prinzip zur Konformationskontrolle ist die Vermeidung der *syn*-Pentan-Wechselwirkung, die auch als g^+g^- -Wechselwirkung bezeichnet wird.^[9b] Der Name g^+g^- -Wechselwirkung bezieht sich auf die Sequenz der Diederwinkel entlang einer Kette mit zwei Alkyl-Substituenten in 1,3-Abstand. Bei aufeinanderfolgenden Diederwinkeln von $+60^\circ$ (*gauche*⁺) und -60° (*gauche*⁻) nehmen die beiden Reste eine Position ein, die der repulsiven 1,3-diaxialen Wechselwirkung im Cyclohexansystem entspricht (**VI**). Dies ist mit einer Destabilisierung von etwa 1.4 – 3 kcal/mol verbunden.^[9b]



Abb. 4: *syn*-Pentan-(g^+g^-) Wechselwirkung.

Die Vermeidung von *syn*-Pentan-Wechselwirkungen spielt eine entscheidende Rolle in der räumlichen Anordnung von vielen Naturstoffen. Es wurden mittlerweile intensive Anstrengungen unternommen, mit Hilfe besagter Faktoren ($A^{1,3}$ und g^+g^-) gezielt Systeme mit vorher-sagbaren Konformationspräferenzen zu entwerfen.^[8]

3 Reagens-dirigierende Gruppen in der Organischen Synthese

Das oben besprochene Prinzip der aktiven Substratkontrolle (vgl. **I**, **Abb. 1**) hält mit dem Einsatz von Reagens-dirigierenden Gruppen (*RDG*) seinen Einzug in das Syntheserepertoire der Organischen Chemie.^[10] Als *RDG* kann eine funktionelle Gruppe in einem Molekül dann dienen, wenn sie in der Lage ist, das eingesetzte Reagens bereits vor der eigentlichen Reaktion zu binden und so einen intramolekularen Reaktionspfad zu eröffnen. Einen sehr guten Überblick über Substrat-dirigierte Reaktionen gibt Lit.^[10]

Dieser Reaktionstyp besitzt jedoch den Nachteil, dass in einer Vielzahl von Molekülen keine hierfür geeigneten funktionellen Gruppen vorhanden sind. Hier könnte durch die Einführung einer speziell entworfenen *RDG* Abhilfe geleistet werden. Diese könnte etwa an vorhandene Hydroxyl- oder ähnliche im Molekül vorhandene funktionelle Gruppen angebunden werden. So erreichte BREIT erstmals 1996 durch Umbau einer Alkoholfunktion in eine *ortho*-Diphenylphosphanylbenzoat-Einheit (*o*-DPPB) als weicher, triarylphosphin-basierender

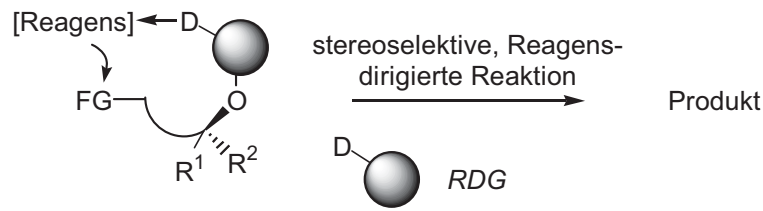


Abb. 5: Schematische Darstellung einer *RDG*-vermittelten stereoselektiven Reaktion.

Liganden-Einheit die hoch diastereoselektive Hydroformylierung von acyclischen Methallylalkoholen.^[11,12] Diese konnte in der Folgezeit auf eine Vielzahl von Substraten ausgedehnt werden (**Abb. 6**).^[12,13] Die *o*-DPPB-Gruppe wirkt hierbei als „Chiralitätstransmitter“, d. h. sie überträgt die im Molekül vorhandene Chiralität effizient auf das angreifende Reagens. Nachteilig ist jedoch auch hier die kovalente Anknüpfung einer solchen Einheit am Substrat, was zwei zusätzliche Syntheseoperationen zur Folge hat, Einführung und Abspaltung. Im Sinne einer idealen Synthese wäre deshalb ein Einbetten der *o*-DPPB-dirigierten Hydroformylierung in sequentielle Transformationen (Tandem-Reaktionen^[14]) oder auch ein mehrfaches Verwenden als *RDG* in aufeinanderfolgenden, stereoselektiven Reaktionen wünschenswert. Erste Erfolge konnten mit der Verwendung der *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung als Startreaktion für Tandem-Reaktionen^[14] mit Aminen (Tandem-Hydroformylierung-Hydroaminierung),^[15] stabilisierten WITTIG-Yliden (Tandem-Hydroformylierung-WITTIG-Reaktion)^[16] und CH-aciden-Verbindungen (Tandem-Hydroformylierung-KNOEVENAGEL-Reaktion)^[17] erzielt werden.

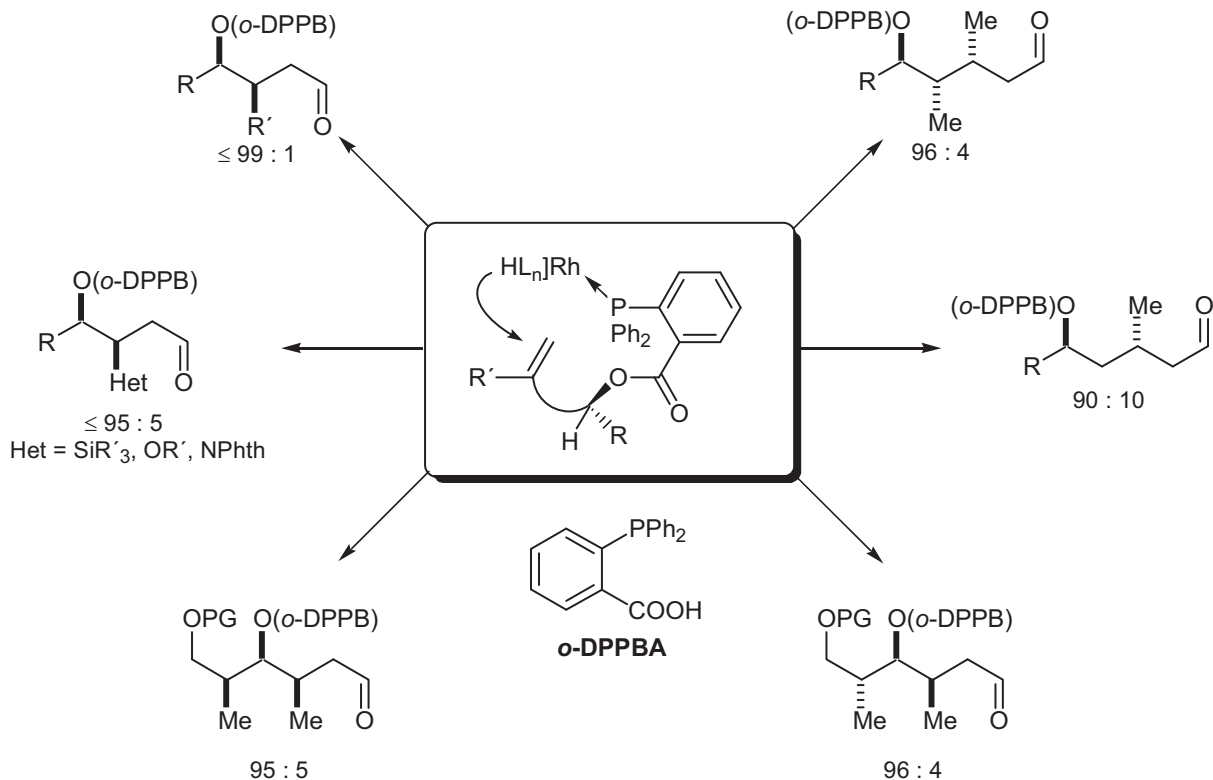


Abb. 6 Übersicht über die *o*-DPPB-dirigierte Hydroformylierung.