I ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

"Chemie ist Leben, Du bist Chemie!" Dieser Slogan wurde Besuchern der Weltausstellung EXPO 2000 in Hannover vom Verband der Chemischen Industrie (VCI) übermittelt. Sehr plakativ und eingängig wollte der VCI das Ansehen der Chemie als Wissenschaft des Lebens und der Menschen stärken. Die große Bedeutung der Chemie hält jedoch durchaus auch einer differenzierteren Betrachtungsweise stand: Die Chemie und ihre Produkte sind im Alltag der Menschen allgegenwärtig, sei es in Form von Materialien wie Kunststoffen, Textilien und Halbleitern oder durch Substanzen wie Dünger, Aromen oder Kosmetika.

Neben dem Einfluss der Chemie auf die Lebensbedingungen der Menschen beschäftigt sich diese Wissenschaft seit ihren Anfängen mit dem Objekt Mensch selbst. Chemische Prozesse bestimmen die Abläufe in unserem Körper und so sind alle Erkenntnisse über die Chemie des Menschen von großem Wert für die Erhaltung und Verbesserung der Gesundheit des Körpers. Zum Beispiel erhoffen sich Forscher aus dem Wissen über die Spezifität von Protease-Enzymen[1] neue Therapieformen gegen große Geißeln der heutigen Menschheit, wie z. B. AIDS, Alzheimer und Bluthochdruck.[2]

Einer der wichtigsten Beiträge der Chemie zur Verbesserung der Lebensqualität liegt sicherlich in der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung jedweder Art von Krankheiten. Dabei dienen oft Moleküle aus der Natur als Therapeutika oder als Vorbilder für neue synthetische Arzneimittel. Viele dieser Naturstoffe wurden oft schon vor Jahrhunderten in der traditionellen Medizin einiger Völker angewandt, erst der modernen Chemie ist jedoch gelungen, das Potential der Wirkstoffe zu erkennen und durch synthetische Modifikation zu verbessern. Als klassisches Beispiel sei hier die Entwicklung des Aspirins® genannt: Während Salicylsäure bereits als schmerzlindernder und fiebersenkender Tee aus Weidenrinde bei den Maya eingesetzt wurde, gelang es Chemikern bei der Bayer AG durch Acetalisierung die pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs entscheidend zu verbessern.[3] Seine Wirkstärke ist höher und die orale Aufnahme sowie Verträglichkeit besser als die der Salicylsäure. So ist oft gerade die Kombination aus Synthese und Naturstoffforschung der Schlüssel zur Entwicklung neuer Naturstoffanaloga, die bei großer Wirkung auch gute pharmakologische Eigenschaften besitzen.

Die moderne Wirkstoffforschung benötigt eine große Anzahl Substanzen zur Evaluation, um letztendlich ein neues brauchbares Medikament zu finden. Diese können mit Hilfe der kombinatorischen Chemie besonders effizient hergestellt und getestet werden.[4]

Es wurden auch komplexe Naturstoffe wie zum Beispiel Taxol,[5] Erythromycin,[6] und Vancomycin[7] von Synthesechemikern im Labor dargestellt.[8] Allerdings dienen diese Totalsynthesen meist nicht der praktischen Produktion der Wirkstoffe, sondern sind einer Bergbesteigung vergleichbar: Der Mensch demonstriert seine Entschlossenheit, ein schwer erreichbares Ziel zu erlangen und eignet sich dabei Kenntnisse und Fähigkeiten an, die in anderen Zusammenhängen von Nutzen sind. So wird die organische Synthese niemals in der Produktion des Antibiotikums Vancomycin eine Rolle spielen, da dieses in guten Ausbeuten durch Fermentation von Bakterien erhalten werden kann.[9] Die bei der Totalsynthese notwendigerweise entwickelten neuen Techniken und Reaktionen stehen jedoch den Wissenschaftlern forthin zur Verfügung. So werden ständig neue, hocheffiziente Synthesemethoden entdeckt, die höchsten Ansprüchen gerecht werden können.

In der heutigen Zeit müssen Synthesen nicht nur effizient mit hohen Ausbeuten und guter stereochemischer Kontrolle erfolgen, sondern auch den schonende Umgang mit den Ressourcen der Natur gewährleisten. Eines der besten Beispiele für die Umsetzung dieser modernen Ansprüche bietet das Domino-Konzept.[10] Bei Domino-Prozessen werden mehrere Reaktionsschritte unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei die nachfolgenden Reaktionen an den im vorherigen Reaktionsschritt gebildeten Funktionalitäten erfolgen (siehe Kapitel 2). [11]

Auch der Einsatz katalytischer Verfahren in allen Bereichen angefangen von der Laborchemie bis hin zur Produktion ist ein Charakteristikum dieser modernen Ansprüche. Gerade im Feld der Übergangsmetall-katalysierten Prozesse wurden allein in den vergangenen dreißig Jahren große Fortschritte erzielt, welche die chemische Synthese revolutioniert haben (siehe Kapitel 3). Das Prinzip der Atomökonomie ist ebenfalls ein Ansatz, den modernen Anforderungen an die organische Synthese gerecht zu werden.[12]

Die vorliegende Arbeit möchte durch die Entwicklung moderner, hocheffizienter Reaktionen im Bereich der Palladium-Katalyse und der Domino-Prozesse, sowie durch deren Anwendung in der Synthese von *Cephalotaxus*-Alkaloiden einen Beitrag zur organischen Synthesechemie leisten.

2 Domino-Reaktionen

"Unter einer Domino-Reaktion [...] verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt."[10]

2.1 Das Domino-Konzept

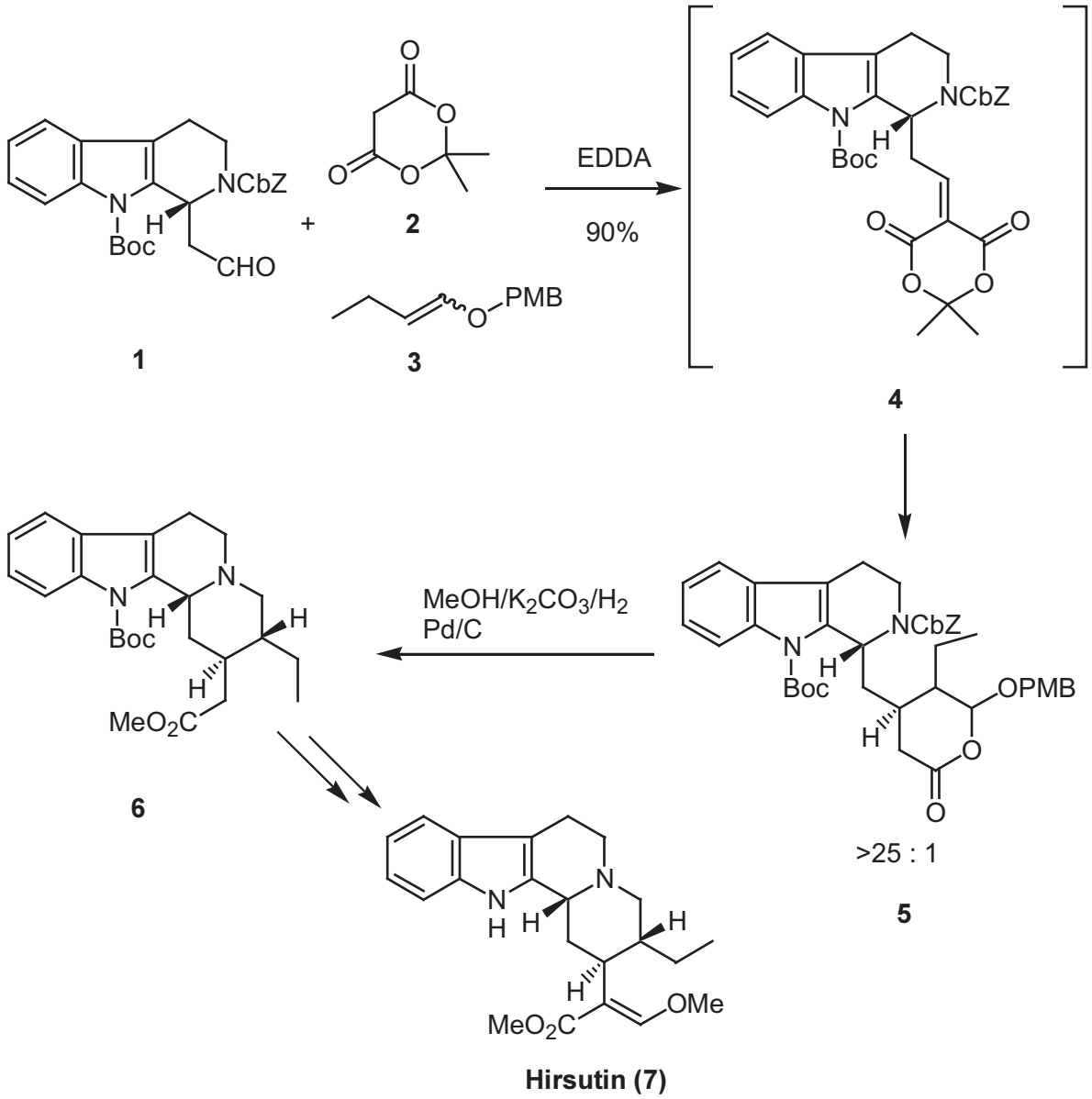
Aus der Definition, die *L. F. Tietze* für das Domino-Konzept formuliert hat, lässt sich das große Potential erahnen, das in diesem Reaktionstyp steckt.[11] Die Stärke der Domino-Reaktion liegt in der Kombination mehrerer Bindungsknüpfungen in einem Schritt unter nahezu gleichen Reaktionsbedingungen. Domino-Reaktionen sind nicht nur ökonomisch effizient, da sie Zeit und Ressourcen sparen, sondern durch die Verringerung von Abfall auch ökologisch sinnvoll. Die Qualität einer Domino-Reaktion lässt sich zum einen nach der Effizienz beurteilen, mit der neue Bindungen geknüpft werden, sprich wie viele Bindungen in einem Schritt neu entstehen. Weitere Qualitätskriterien von Domino-Prozessen sind die strukturelle Komplexität des Produktes im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen und ihre generelle Anwendbarkeit.

Domino-Reaktionen können nach den Mechanismen der Einzelschritte klassifiziert werden, wobei unter anderem kationische, anionische, radikalische, perizyklische und Übergangsmetall-katalysierte Reaktionsschritte unterschieden werden.

2.2 Beispiele von Domino-Reaktionen in der organischen Synthese

Ein höchst effizienter und eleganter Zugang zum Indol-Alkaloid Hirsutin wurde von *L. F. Tietze* über eine Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionssequenz entwickelt (Schema 1).[13] Die *Knoevenagel*-Kondensation des enantiomerenreinen Aldehyds **1** mit Meldrumsäure **2** lieferte das Oxabutadien **4**, welches anschließend eine hetero-*Diels-Alder* Reaktion mit dem Vinylether **3** einging. Dies geschah mit einer ausgezeichneten 1,3-Induktion von >25:1. In einem Eintopf-Prozess wurde das Rohprodukt mit Methanol in Gegenwart von Kaliumkarbonat versetzt und mit Palladium auf Kohle als Katalysator hydriert. Der dabei entstehende Aldehyd reagierte

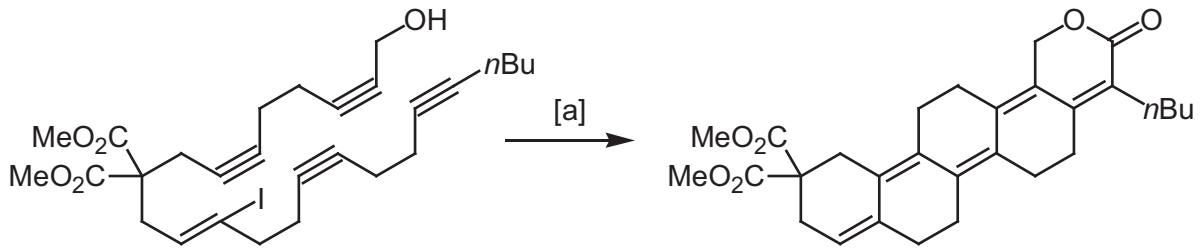
mit dem freigesetzten Amin zu einem Enamin, das stereoselektiv zu **6** hydriert werden konnte. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe, Kondensation mit Ameisensäure-methylester und Behandlung mit Diazomethan konnte enantiomerenreines Hirsutin **7** erhalten werden.



Schema 1: Domino-*Knoevenagel*-hetero-*Diels-Alder*-Reaktionssequenz zu Hirsutin.

Eine weitere eindrucksvolle Domino-Reaktionssequenz wurde von *E. Negishi* entwickelt, in der der Pentazyklus **9** durch eine „reißverschlußartige" Carbopalladierungskaskade ausgehend vom azyklischen Alkohol **8** aufgebaut wird (Schema 2).[14] Da ein *syn*-β-Wasserstoffatom fehlt, ist nach der ersten Insertion keine reduktive Eliminierung möglich (vgl. Abschnitt 3.1.5), es findet daher eine erneute Insertion

statt. Nach drei weiteren Insertionen wird die Reaktionskaskade durch die Einlagerung von Kohlenmonoxid in die Alkenyl-Palladium-σ-Bindung und eine sich anschließende reduktive Eliminierung abgeschlossen.

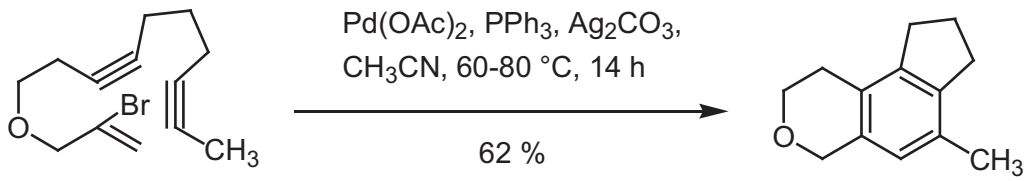


8 **9**

[a]: $PdCl_2(PPh_3)_2$, CO (1.1 atm), NEt_3, MeOH, 70 °C, 24 h, 66%

Schema 2: "Zipper"-Domino-Reaktion nach *Negishi.*

Ein anderes Beispiel für eine solche Reaktionskaskade ist die nach dem „Dumbell"-Modus verlaufende Zyklisierung des azyklischen Vorläufers **10** zum Trizyklus **11** von *de Meijere*.[15] Die reduktive Eliminierung findet erst nach drei aufeinanderfolgenden Insertionen statt.



10 **11**

Schema 3: "Dumbell"-Domino-Reaktion nach *de Mejere.*

Domino-*Heck*-Reaktionen wurden ebenfalls in der Naturstoffsynthese eingesetzt. *L. E. Overman* demonstrierte dies in der effizienten Darstellung von Scopadulansäure **14** (Schema 4).[16] Die Transformation des Vinyliodids **12** zu Trizyklus **13** war dabei der Schlüsselschritt. Daraus konnte der Naturstoff **14** synthetisiert werden.