

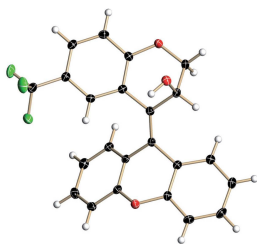


Tim Hungerland (Autor)

Synthese tetrasubstituierter Alkene durch Palladium-katalysierte Domino-Carbopalladierung/CH-Aktivierungs- Reaktionen

Synthese tetrasubstituierter Alkene
durch Palladium-katalysierte
Domino-Carbopalladierung/CH-
Aktivierungs-Reaktionen

Tim Hungerland



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6347>

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>

Teil I

Allgemeiner Teil

1 Einleitung

In nahezu allen Bereichen des täglichen Lebens sind chemische Produkte ein integraler Bestandteil. Errungenschaften der Petrochemie, der pharmazeutischen Chemie, der Polymerchemie, der Agrikulturchemie und der Lebensmittelchemie beeinflussen unseren Lebensstandard in großem Maße. Alle diese Bereiche profitieren von innovativen Ideen und Produkten der Chemie. Vor allem die organische Synthesechemie spielt beim Voranschreiten des technologischen Fortschritts eine zentrale Rolle. Nicht nur bei der Entwicklung neuer Medikamente, sondern auch bei der Herstellung von Polymeren und Funktionsmaterialien wird die Bedeutung präparativer Forschung klar. Auch im Bereich der Elektrotechnik konnten in den letzten Jahren mit Hilfe chemischer Produkte Fortschritte gemacht und Hürden überwunden werden. Im Zeitalter der Nanotechnologie stellt die Entwicklung von Schalt- und Logikelementen einen vielversprechenden Ansatz zum Aufbau molekularer Maschinen und Speicherelemente dar. Im Zuge der Miniaturisierung von elektronischen Bauelementen können die Grenzen, die durch die Verwendung von klassischen Halbleitermaterialien entstehen, nur durch Systeme auf molekularer Ebene überwunden werden. Besonders photoschaltbare Moleküle bieten dabei ein hohes Potential zur Entwicklung von Materialien und Speicherelementen, die sich durch Licht gezielt steuern lassen. Der Mangel an effizienten Verfahren zu ihrer Darstellung verdeutlicht auch hier wieder die Bedeutung der organischen Synthesechemie.

Gerade im Hinblick auf den drohenden Rohstoffmangel rückt zudem die Erforschung nachhaltiger Verfahren zur Herstellung chemischer Produkte zunehmend in den Fokus der Wissenschaft. Aus diesem Grund bietet insbesondere das Konzept der Domino-Reaktion einen vielversprechenden Ansatz, der sowohl aus ökologischer als auch ökonomischer Sicht von großem Interesse ist. Hierbei gilt, dass sich ein Prozess, der sich aus mehreren bindungsbildenden Teilschritten zusammensetzt, durch hohe Effizienz auszeichnet. Der Aufbau komplexer Struktur motive kann somit zeitsparend und kostengünstig realisiert werden. Sowohl die nötigen Reagenzien, als auch die erhaltenen Abfallprodukte werden auf ein Minimum reduziert. Eine weitere Effizienzsteigerung kann ferner durch die Vermeidung von Präfunktionalisierung molekularer Bausteine erreicht werden. Aus diesem Grund hat das Prinzip der C-H-Aktivierung bzw. -Funktionalisie-



rung in den letzten Jahren zunehmend Einzug in der synthetischen Chemie gehalten.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung effizienter Synthesemethoden zum Aufbau von helicalen tetrasubstituierten Alkenen, als Leitstrukturen für molekulare Schalter und Maschinen, unter Einsatz von Palladium-katalysierten Dominoreaktionen.

2 Domino-Reaktionen¹

2.1 Klassifizierung

Aus heutiger Sicht hat sich in Bezug auf die Synthesepaltung ein Paradigmenwechsel dahingehend vollzogen, dass nun vor allem auch ökonomische und ökologische Aspekte zu berücksichtigen sind. So sollte sich eine wertvolle Synthese vor allem durch ihre Selektivität (Chemo-, Regio- und Stereoselektivität) und Effizienz (Kombinatorische Chemie, Multikomponenten-Reaktionen, Domino-Reaktionen) bezüglich der Zielstruktur auszeichnen. Dabei lässt sich die Selektivität einer Reaktion durch Variation des Synthesewegs (Substrate, Reagenzien, etc.) relativ einfach steuern. Als besonders effizienzsteigernd haben sich Multikomponenten- und Domino-Reaktionen erwiesen, die sich durch eine besonders hohe Atomökonomie auszeichnen. Die Qualität einer solchen Reaktion kann an der Anzahl neu gebildeter Bindungen, sowie der Komplexität des Produktes gegenüber den Ausgangsverbindungen beurteilt werden. Die Domino-Reaktion wird nach *L.F. Tietze* definiert als:

”[...] eine Synthesesequenz von zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Schritten, bei denen weiterführende Reaktionen als Konsequenz des Aufbaus von funktionellen Gruppen gelten, der im vorhergehenden Schritt durch C-C-Bindungsknüpfung oder Fragmentierung erfolgt.”²

Es gilt dabei jedoch diese Transformationen deutlich von solchen zu unterscheiden, bei denen die einzelnen Teilschritte lokal unabhängig voneinander (*Tandem*-Reaktionen) oder durch sequenzielle Zugabe unterschiedlicher Reagenzien (*Ein-Topf*-Reaktion) ablaufen. Die Klassifizierung von Domino-Reaktionen ist in Tabelle 1 zusammengestellt. Die jeweils gebildete reaktive Spezies und deren Propagation innerhalb des Mechanismus dient dabei als Kriterium für die Einteilung.

	I. Transformation	II. Transformation	III. Transformation
1.	kationisch	kationisch	kationisch
2.	anionisch	anionisch	anionisch
3.	radikalisch	radikalisch	radikalisch
4.	pericyclisch	pericyclisch	pericyclisch
5.	photochemisch	photochemisch	photochemisch
6.	Übergangsmetall-induziert	Übergangsmetall-induziert	Übergangsmetall-induziert
7.	oxidativ/reduktiv	oxidativ/reduktiv	oxidativ/reduktiv
8.	enzymatisch	enzymatisch	enzymatisch

Tabelle 1: Klassifizierung von Domino-Reaktionen nach *L.F. Tietze*.^{3,4}

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, verlaufen Domino-Reaktion in der Regel über Transformationen des gleichen Typs. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele zu finden, wobei die meisten davon intramolekularer Natur sind und über einen anionisch-anionischen Mechanismus verlaufen. In den letzten 10 Jahren sind jedoch gerade im Bereich der Übergangsmetall- und Enzym-induzierten Domino-Reaktionen viele interessante Untersuchungen gemacht worden.^{3,5,6}

Gerade beim effizienten Aufbau komplexer Molekülstrukturen lassen sich die Vorteile von Domino-Reaktionen deutlich machen. Ausgehend von relativ einfachen Substraten können innerhalb kürzester Zeit mehrere neue Bindungen aufgebaut werden. Dieser Ansatz verringert die Anzahl individueller Synthesestufen und damit auch die Zahl an Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten, welches nicht nur ökonomisch, sondern auch ökologisch wertvoll ist. Zusätzlich wird die benötigte Menge von Reagenzien und Lösungsmitteln auf ein Minimum reduziert.

2.2 Dominoreaktionen in der organischen Synthese

Das Prinzip der Domino-Reaktion wird selbst in der Natur vielfach genutzt, um durch Biosynthese z.B. Terpene, Steroide oder Alkaloide aufzubauen. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die enzymatische Zyklisierung von Squalenoxid **1** zum Steroidvorläufer Lanosterol **2** (vgl. Abb. 1).⁷

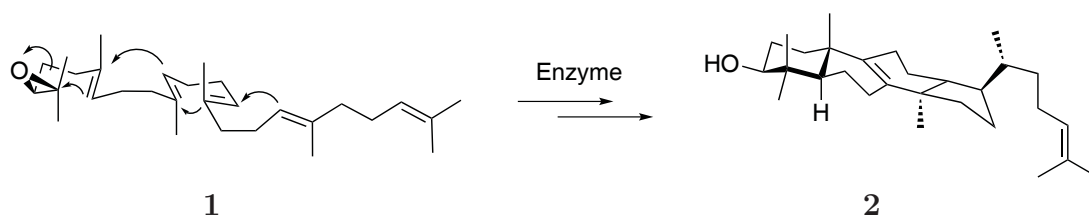


Abbildung 1: Enzymatische Zyklisierung von Squalenoxid **1** zu Lanosterol **2**.

Solche Reaktionen werden durch Multienzymkomplexe katalysiert und dienen als Vorbild für moderne Synthesemethoden. Neben diesen bioinspirierten Prozessen zum Aufbau von Naturstoffen, die unter Laborbedingungen allerdings nur schwer realisierbar sind, wurden viele neue Methoden entwickelt, die durch Synthese wohl durchdachter Domino-Vorläufer den Aufbau komplexer Strukturen ermöglichen. Ein Beispiel sei die Totalsynthese von (-)-Morphin **8**, die von *Parker* und *Fokas* publiziert wurde (siehe Abb. 2). Zentraler Schritt ist dort eine radikalische Domino-Zyklisierung eingeleitet durch eine Tributylzinnhydrid/AIBN-vermittelte Dehalogenierung von **3**. Das gebildete Aryl-Radikal **4** greift anschließend in einer 5-*exo*-trig-Zyklisierung selektiv die Unterseite der Doppelbindung des benachbarten Cyclohexenringes an. Anschließend reagiert

das gebildete Radikal in einer 6-*endo*-trig-Zyklisierung zum Benzylradikal **6**. Die kinetisch bevorzugte 5-*exo*-trig-Zyklisierung wird aufgrund der geometrischen Anordnung des Trizyklusses in **5** unterbunden. Eine anschließende Eliminierung des Sulfenylradikals liefert in moderater Ausbeute das Alken **7**, welches nach weiterer Funktionalisierung die formale Totalsynthese von (-)-Morphin **8** ermöglicht.⁸

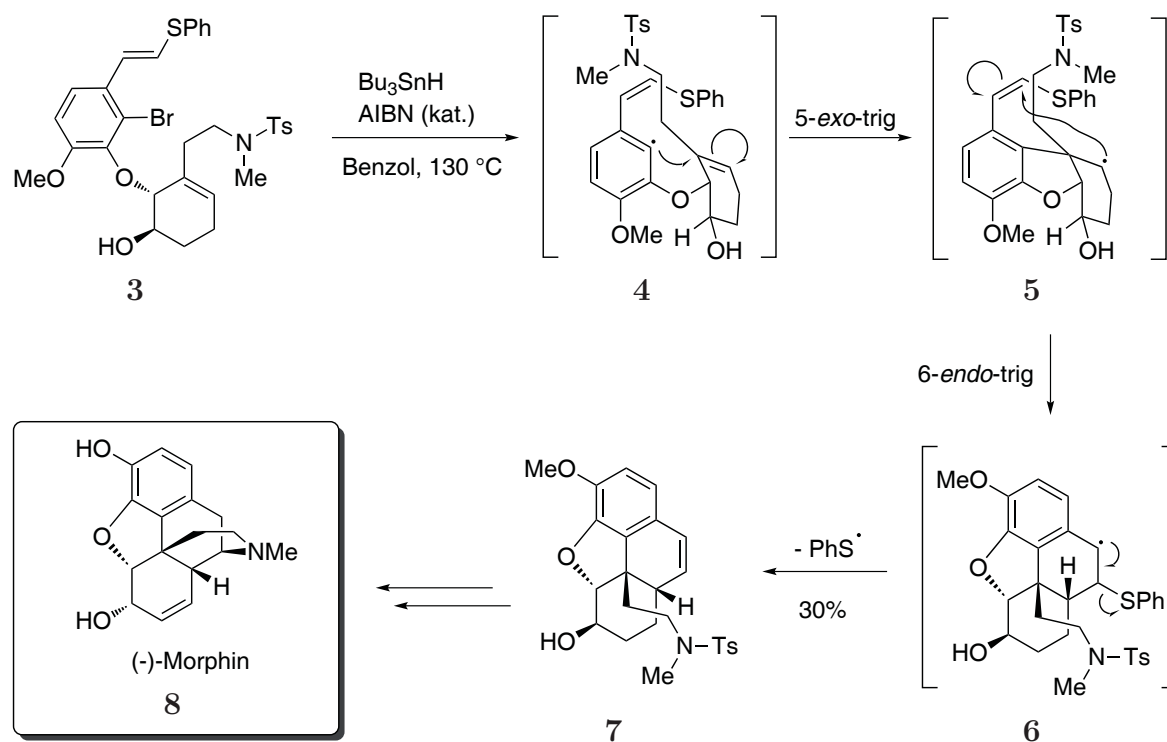


Abbildung 2: Radikalische Domino-Reaktion als Schlüsselschritt zur Synthese von (-)-Morphin **8** nach *Parker* und *Fokas*.

Die häufigste Klasse von Domino-Reaktionen, die bislang in der Literatur zu finden ist, besteht aus anionischen Transformationen, wie die in Abbildung 122 dargestellte Synthese des angulären Triquinans (\pm)-Pentalenen nach *Paquette* und *Geng*. Einleitender Schritt des Domino-Prozesses ist eine sequenzielle *trans*-Addition der Vinyl-Lithium-Spezies **10** gefolgt vom Lithiumacetylid **11** an den Squarat-Ester **9**. Das dianionische Intermediat **12** lagert sich durch eine elektrozyklische 4π -Ringöffnung und einen 8π -Ringschluss zum höchst gespannten Cyclooctatetraen-System **14** um. Obwohl keine Abgangsgruppe zur Differenzierung vorhanden ist, findet aus sterischen Gründen eine selektive Protonierung des Allenolates zum Keton **15** statt. Eine anschließende transannulare Aldol-Reaktion liefert in guter Ausbeute Triquinan **16**, welches nach weiterer Funktionalisierung zum Naturstoff **17** umgesetzt werden konnte.⁹

Der Anteil an Publikationen, die sich mit Übergangsmetall-vermittelten Domino-Prozessen beschäftigen, ist jedoch in den letzten Jahren drastisch gestiegen. Von besonderem In-

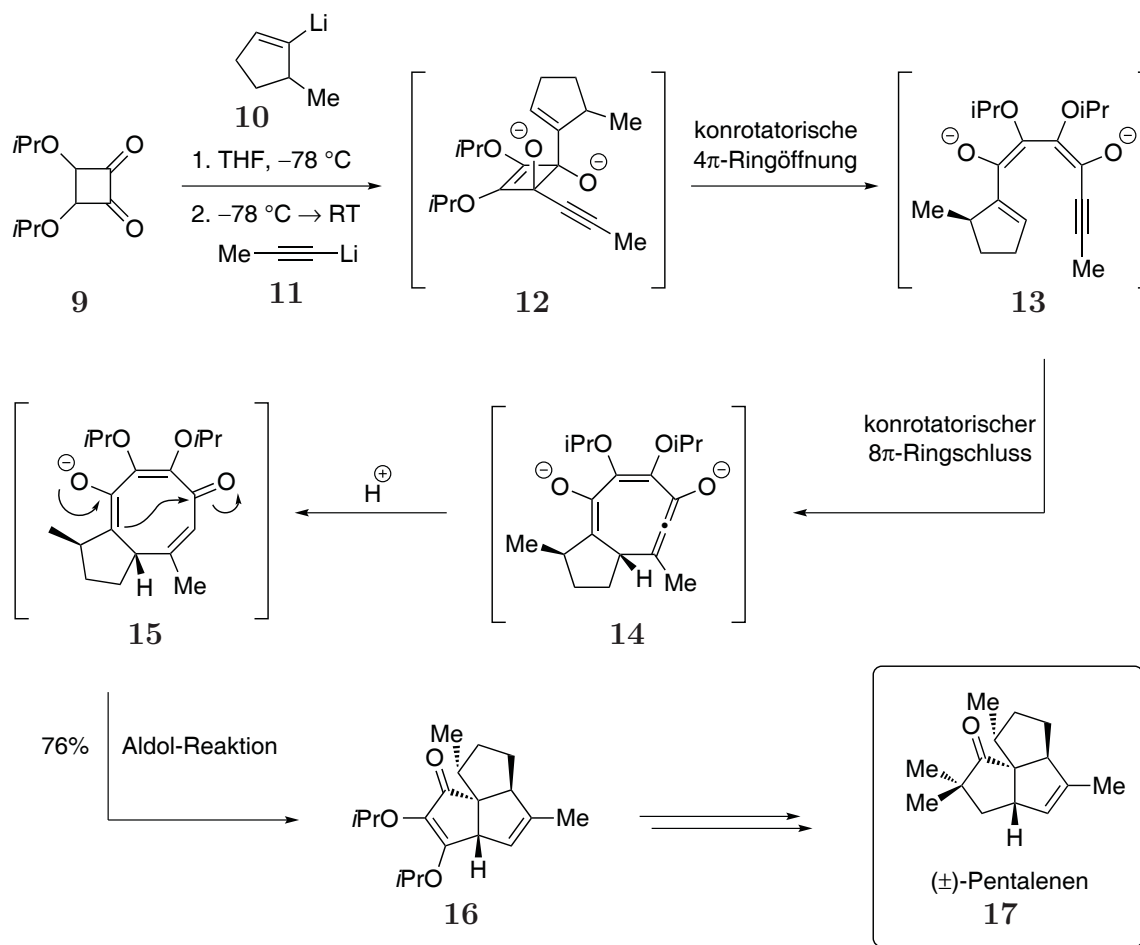


Abbildung 3: Anionische Domino-Sequenz zum Aufbau des Triquinans Pentalenen **17** nach *Paquette* und *Geng*.

teresse sind dabei Palladium-katalysierte Reaktionen, da die Katalysatoren in vielen Fällen nicht nur relativ günstig sind, sondern in ihrer Stabilität, Selektivität und vor allem Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen anderen Übergangsmetallen überlegen sind.