



ALLGEMEINER TEIL

1. Einleitung

Chemie im Allgemeinen und chemisch hergestellte oder modifizierte Produkte im Besonderen sind im Alltag unserer westlichen Welt ubiquitär. Sie finden ihre Anwendung in Arzneimitteln oder der medizinischen Versorgung, Nahrungsmitteln, Verpackungen, Kleidung, Kosmetika, dem Bau- und Transportwesen, als Treibstoff oder in der Agrarwirtschaft und können größtenteils der organischen Chemie zugeschrieben werden. Die gegenwärtige organische Chemie basiert auf Erdöl als fossiler und somit nicht-regenerativer Ressource, wodurch der Verbrauch des Rohstoffs ebenso wie die Entsorgung von Abfällen und Nebenprodukten ein extremer Kosten- und Umweltfaktor in der Produktion ist. Daher besteht ein gesteigertes Interesse an effizienten katalytischen Verfahren zur Herstellung chemischer Produkte. Eine der bahnbrechendsten Erfindungen in diesem Zusammenhang, wenngleich ein anorganischer Prozess, ist das 1910 entwickelte Haber-Bosch-Verfahren zur Ammoniak-Synthese, da die somit zugänglichen mineralischen Dünger einen außerordentlichen Beitrag zur Ernährung der Weltbevölkerung leisten. Obwohl industriell überwiegend heterogene Katalysatoren zum Einsatz kommen, wurde die Bedeutung der homogenen Katalyse unlängst hervorgehoben. So wurde der Nobelpreis für Chemie in den Jahren 2001 (an Knowles, Noyori und Sharpless für chiral katalysierende Reduktionen bzw. Oxidationen), 2005 (an Chauvin, Grubbs und Schrock für die Metathese) und 2010 (an Heck, Negishi und Suzuki für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen) für die Entwicklung homogener Übergangsmetall-katalysierter Prozesse verliehen. Insbesondere die Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen, die vielfältige C-C-Bindungsknüpfungen erlauben, stellen dabei ein vielseitiges Werkzeug in der organischen Synthesechemie dar und finden seit ihrer Entdeckung in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts vermehrt Anwendung in der Naturstoffsynthese, auch im industriellen Maßstab.

Naturstoffe liefern aufgrund ihrer strukturellen Diversität sowie ihres potentiellen Wirkungsspektrums seit jeher Leitmotive für die Wirkstoffsuchforschung sowohl in der pharmazeutischen als auch in der agrochemischen Industrie. Da die Isolation von Naturstoffen z.B. aus Pflanzen üblicherweise sehr rohstoffintensiv und dadurch unrentabel sein kann, ist ein semi- oder totalsynthetischer Zugang erstrebenswert. Der Einsatz von Domino-Reaktionen liefert darüber hinaus die Möglichkeit komplexe Systeme in wenigen Stufen aufzubauen und damit den Energiebedarf und die Abfallproduktion zu minimieren.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung einer Palladium-katalysierten Domino-Reaktion zum Aufbau des Naturstoffs Linoxepin sowie weiterer strukturell verwandter synthetischer Lignane.



2. Lignane

Bei Lignanen handelt es sich um eine Gruppe pflanzlicher Naturstoffe, welche zu den Phytoöstrogenen gehört und bereits früh Anwendung in der traditionellen Heilkunde verschiedener Kulturen fand.¹ Die erste medizinische Anwendung Lignan-haltiger Pflanzen soll über 1000 Jahre zurückreichen. So fanden die Wurzeln des wilden Korbels (der verschiedene Lignane, darunter Deoxypodophyllotoxin enthält) Verwendung in einer Salbe gegen Krebs (beschrieben im *Medicinale Anglicum*).^{2,3} Die Gruppe der Lignane weist insgesamt ein breites Spektrum der biologischen Aktivität auf, darunter antivirale, antiinflammatorische, hepatoprotektive, antioxidative und antineoplastische Effekte, wodurch sie sowohl für die Wirkstoffsuchforschung und -Optimierung als auch für die synthetische Organische Chemie von Interesse sind.⁴

Definitionsgemäß weisen Lignane zwei, an C-8/C-8' zum Dimer verknüpfte Phenylpropanoide (C_6C_3 -Einheiten) bzw. Zimtsäurederivate auf (Abbildung 1).⁵ Die Einführung des Terms „Lignan“ ist dabei auf Haworth (1936) zurückzuführen,⁶ während die Nomenklatur 1978 von Gottlieb unter anderem um die Neolignane, dimere C_6C_3 -Einheiten, die nicht an C-8/C-8' verbunden sind, erweitert wurde.⁷

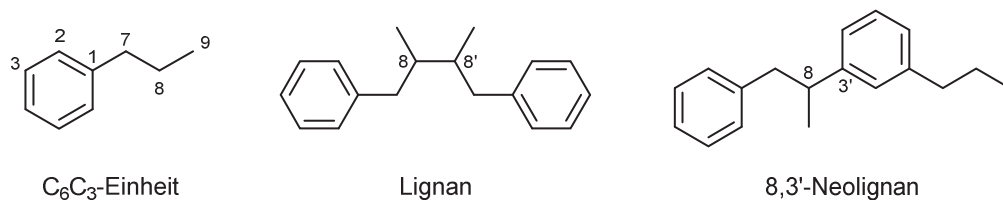


Abbildung 1: Die C_6C_3 -Einheit und die Struktur von Lignan und Neolignan.

Eine Vielzahl der bekannten Lignane sind an C-9 und C-9' oxidiert und je nach Oxidationsgrad und Art der Ringschlüsse ist eine Vielzahl von Lignan von unterschiedlichen Strukturtypen möglich. Daher werden Sie üblicherweise in acht Untergruppen klassifiziert, denen unter anderem die Furane, Dibenzylbutyrolactone, Aryltetraline und Arylnaphthaline angehören (Abbildung 2). Abgesehen von dieser strukturellen Bandbreite findet man in natürlichen Quellen unterschiedliche Verhältnisse der Enantiomere. So treten manche Lignane als reine Enantiomere auf, während andere als Mischung beider Enantiomere bis hin zum racemischen Gemisch vorkommen.⁴

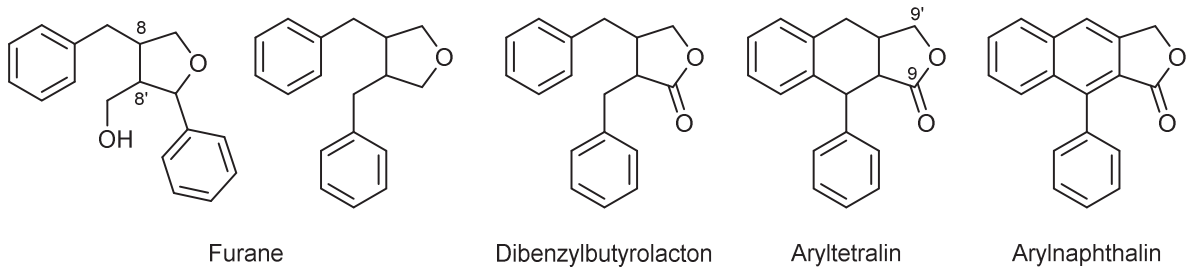


Abbildung 2: Vier der acht Untergruppen der Lignane, bei den weiteren vier Gruppen handelt es sich um Furofuran, Dibenzylbutan, Dibenzylbutyrolactol und Dibenzocyclooctadien.

Natürliche Variationen der aromatischen Substituenten sind Hydroxy-, Methoxy- ebenso wie Methylendioxy-Substituenten. Soweit bekannt ist, wurde bis dato kein Lignan mit unsubstituiertem Phenylring isoliert.² Aus diesem Grund und aufgrund der strukturellen Verwandtschaft zwischen Lignanen und Lignin (welches ebenfalls aus C_6C_3 -Körpern aufgebaut ist) lässt sich schließen, dass beide Verbindungsklassen zumindest frühe Stufen der Biosynthese teilen.

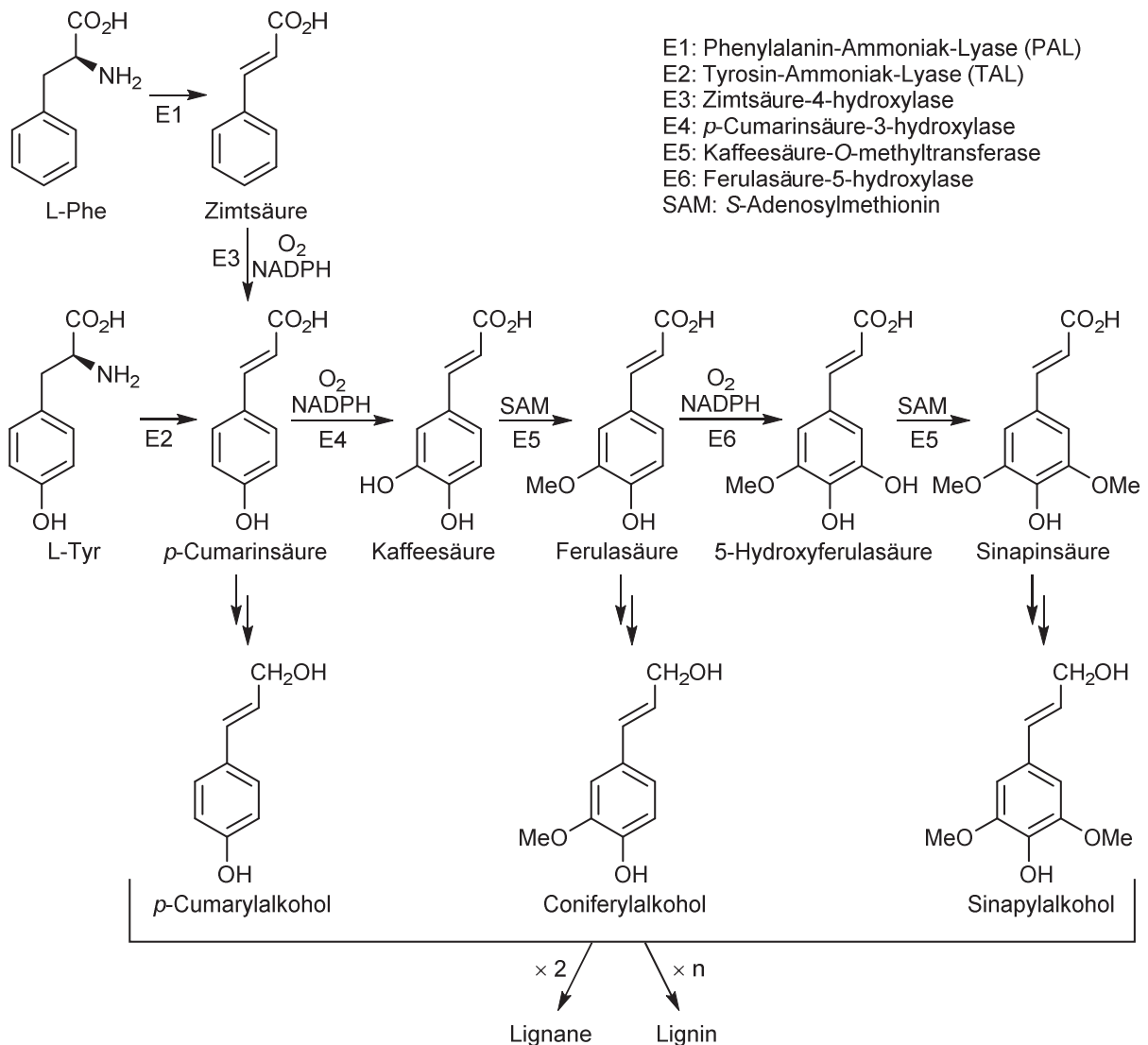


Abbildung 3: Biosynthesepfad von Lignan-Vorläufern nach Dewick.⁸



Die aus dem Shikimisäurepfad resultierenden Aminosäuren L-Phenylalanin (L-Phe) und L-Tyrosin (L-Tyr) bilden unter E2-Eliminierung von Ammoniak Zimtsäure bzw. *p*-Cumarinsäure, wobei Zimtsäure in *p*-Cumarinsäure umgewandelt werden kann. Weitere Hydroxylierungen und Methylierungen gefolgt von der Reduktion zum jeweiligen Alkohol liefern Vorläufer der Lignane sowie des Lignins (Abbildung 3). Die Bevorzugung der C-8/C-8'-Verknüpfung lässt sich leicht erklären, wenn man die mesomeren Grenzformeln z.B. des Coniferylalkohol-Radikals (insbesondere **D**) betrachtet (Abbildung 4).

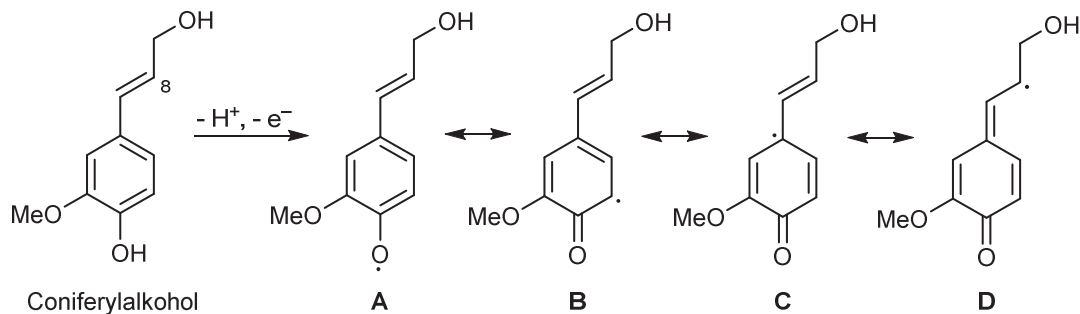


Abbildung 4: Mesomere Grenzstrukturen des Coniferylalkohol-Radikals.⁴

Podophyllotoxin (**1**) ist eines der wichtigsten natürlich vorkommenden Lignane, da es eine hohe Toxizität⁹ aufweist (L6 Zellen, $IC_{50} = 0.0075 \mu\text{g/mL}$)¹⁰ und als lokal anzuwendendes Medikament gegen venerische Warzen (Wartec[®]) vertrieben wird (s. Abbildung 5). Es kann aus den Wurzeln des schildförmigen Fußblatts (*Podophyllum peltatum*, auch Maiapfel) sowie aus Pflanzen der Gattung *Linum* isoliert werden und wirkt als Spindelgift, da es an Tubulin bindet und somit die Bildung von Mikrotubuli unterdrückt, wodurch die Zellteilung blockiert wird.²

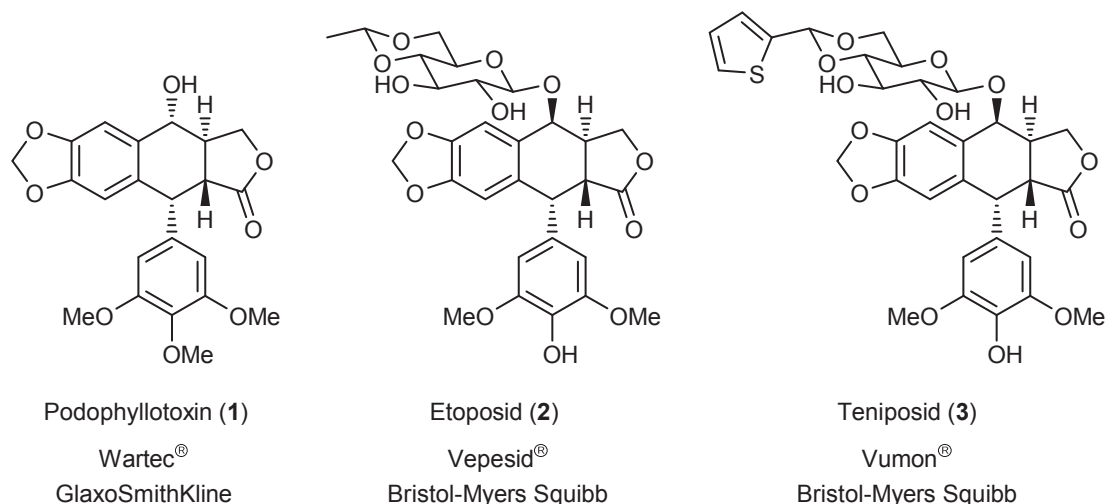


Abbildung 5: Beispiele medizinisch eingesetzter bioaktiver Lignane sowie deren Handelsnamen.



Darüber hinaus dient Podophyllotoxin (**1**) auch als Leitstruktur in der Wirkstoffsuchforschung. So werden z.B. die semisynthetischen Derivate Etoposid (**2**) und Teniposid (**3**) aufgrund ihrer Topoisomerase II-hemmenden Wirkung in der Chemotherapie eingesetzt.

Aufgrund der Bioaktivität diverser Lignane, insbesondere des Podophyllotoxins, ist sowohl die Entdeckung neuer Lignane als auch der synthetische Zugang zu bekannten Lignanen und deren Analoga von Interesse.

Im Jahr 2007 wiesen Schmidt et al. im Dichlormethan-Extrakt oberirdischer Pflanzenteile des ausdauernden Leins (*Linum perenne* L.) neben bereits bekannten Lignanen des Arylnaphthalin-Typs auch vier Aryldihydronaphthalin-Lignane (zwei bekannte und zwei unbekannte) nach.¹¹ Besondere Aufmerksamkeit zog dabei Linoxepin (**4**) auf sich, da es ein bis dahin beispielloses 2,8-Dihydro-3*H*-benzo[*e*]naphtho[1,8-*bc*]oxepin-Ringsystem aufweist (Abbildung 6).

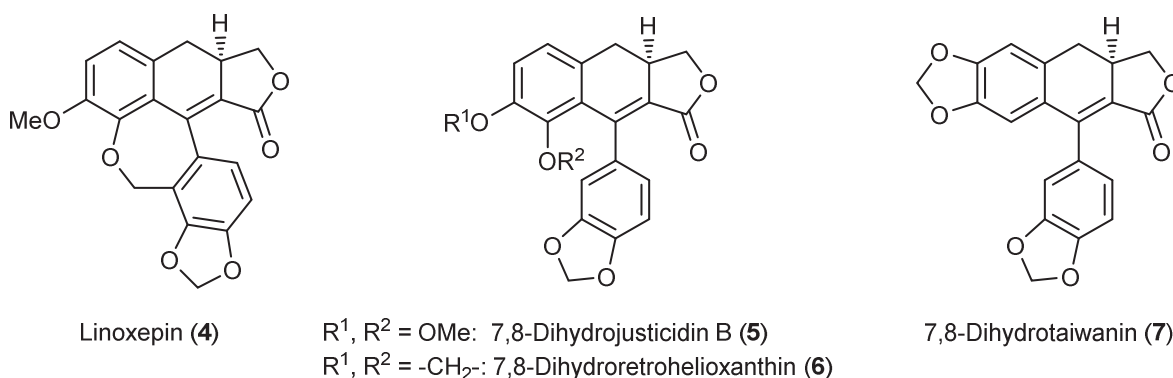


Abbildung 6: Linoxepin (**4**) und drei weitere, aus *Linum perenne* isolierte Aryldihydronaphthalin-Lignane.

Unter synthetischen Gesichtspunkten stellen Lignane nicht erst seit Kurzem interessante Zielverbindungen dar. So wurde bereits 1966 die erste Totalsynthese von Podophyllotoxin (**1**) von Gensler und Gatsonis veröffentlicht,¹² woraufhin weitere synthetische Zugänge folgten.¹³ Eine aktuelle enantioselektive Totalsynthese des Naturstoffs wurde **2009** von Zhang et al. veröffentlicht (Abbildung 7).¹⁴ Hierzu wurde Brompiperonal (**8**) mit (+)-Pseudoephedrin zu Oxazolidin **9** umgesetzt, welches mit dem Ester **13** und Allylbromid stereoselektiv mit 97% *dr* und 99% *ee* in 65% Ausbeute alkyliert wurde. Alken **10** wurde anschließend mithilfe von OsO_4 und NaIO_4 in einer Lemieux-Johnson-Oxidation¹⁵ zum Aldehyd gespalten, anschließend unter Einsatz von L-Prolin cyclisiert und zum Diol **11** reduziert. Die benzyliche Hydroxyfunktion wurde daraufhin selektiv mit Mangan(IV)oxid zum Keton oxidiert und der *tert*-Butylester mittels Säure hydrolysiert. Behandlung mit DCC lieferte nachfolgend das Podophyllotoxon **12**. Die benzyliche Carbonylfunktion dieser Verbindung konnte abschließend mit L-Selektrid zum (+)-Podophyllotoxin (*ent*-**1**) reduziert werden. Insgesamt umfasst diese Totalsynthese nur acht Stufen ausgehend von kommerziell erhältlicher 1,2,3-Trimethoxyzimtsäure (die in einer Stufe zum Ester **13** umgesetzt werden konnte) und lieferte das unnatürliche Enantiomer des Naturstoffs in 29% Gesamtausbeute.

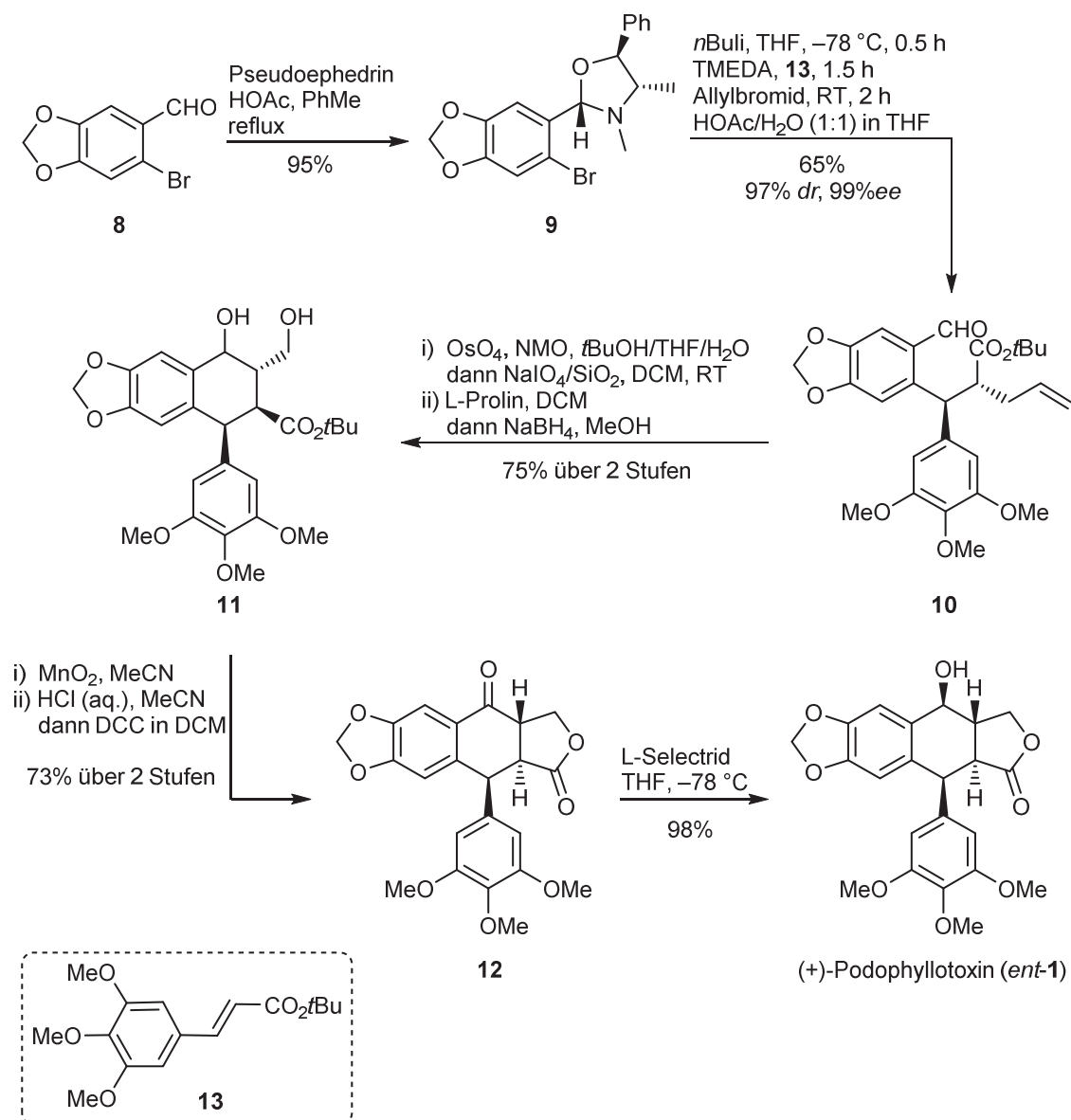


Abbildung 7: Zhangs enantioselective Totalsynthese von Podophyllotoxin (1).

Abgesehen von Podophyllotoxin wurden auch synthetische Zugänge zu den anderen Mitgliedern der Lignan-Untergruppen untersucht. Beispielsweise beschrieb im Jahr 1994 die Arbeitsgruppe um Honda einen effizienten und eleganten Zugang zu Dibenzylbutyrolacton-Lignanen (Abbildung 8). Die 5-stufige Syntheseroute startete mit einer [2+2]-Cycloaddition des Safrols (**14**) an Dichlorketen, gefolgt von der Behandlung mit Zink und Essigsäure um Cyclobutanon **16** zu liefern, welches mittels eines chiralen Lithiumamids enantioselectiv deprotoniert werden konnte. Das Enolat wurde mit Triethylsilylchlorid abgefangen, der resultierende Enoether ozonolytisch gespalten und mit anschließender reduktiver Aufarbeitung in das Lacton überführt. Alkylierung mit 3,4,5-Trimethoxybenzylbromid lieferte (-)-Deoxypodorhizon (**19**) in 26% Gesamtausbeute und 80% optischer Reinheit. Durch Verwendung anderer Alkylierungsreagenzien im letzten Schritt der Synthese konnten auch andere Lignane zugänglich gemacht werden.

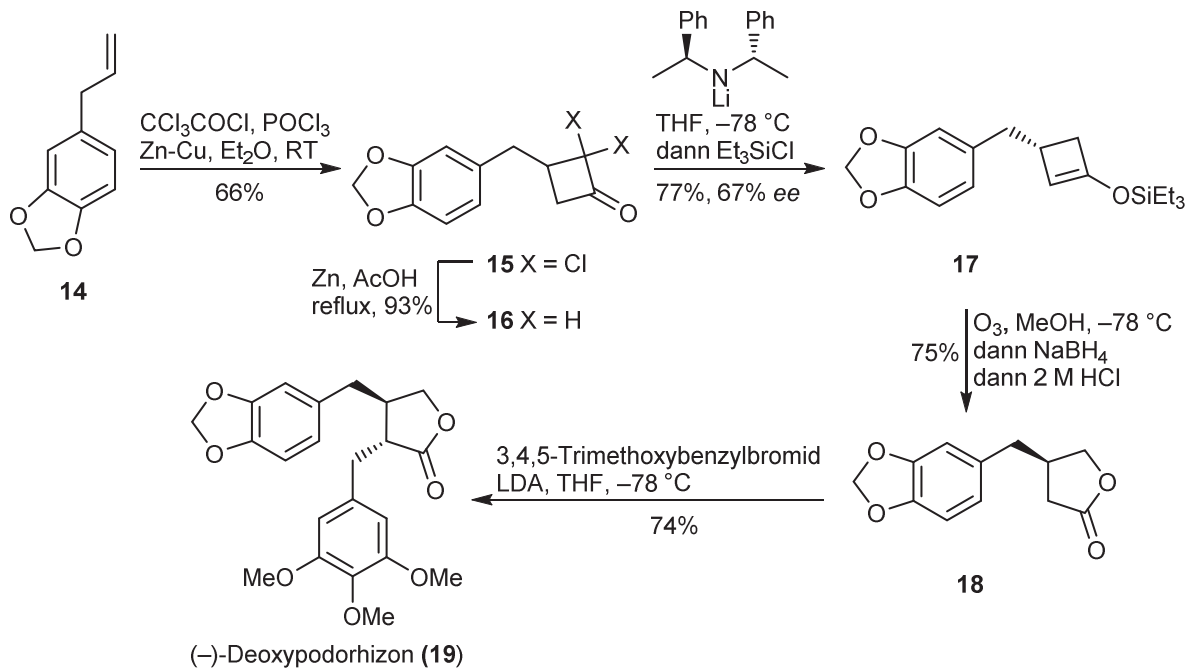


Abbildung 8: Totalsynthese von (-)-Deoxypodohizon (**19**) von Honda et al.

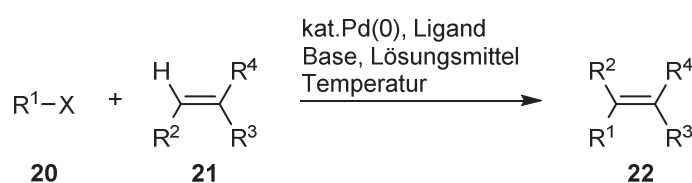
Auch der im Rahmen dieser Arbeit totalsynthetisch hergestellte Naturstoff (+)-Linoxepin (**4**) wird intensiv erforscht. So wurde kurz nach Veröffentlichung der vorliegenden Totalsynthese ein weiterer Zugang des Naturstoffs von Lautens et al. publiziert.¹⁶



3. Theoretische Grundlagen und Anwendungen der Heck-Reaktion

Im Jahr 2010 erhielten Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi und Akira Suzuki für „Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen in der Organischen Synthese“ den Nobelpreis für Chemie.¹⁷ Im Fall der Heck-Reaktion, die mechanistisch eigentlich nicht zu den Kreuzkupplungen gehört, fand die Würdigung durch das Nobelpreiskomitee somit fast 40 Jahre nach der Entdeckung der Transformation statt.

Die grundlegende Entwicklung der Palladium-katalysierten Reaktionen hatte in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts ihre Hochzeit. Das Fundament für die Heck-Reaktion wurde bereits in den späten 60er Jahren gelegt, so veröffentlichte Fujiwara 1967 die Pd(II)-vermittelte Arylierung von Alkenen.¹⁸ Heck wiederum publizierte 1969 die Verwendung von Arylmercuraten und stöchiometrischen Mengen Pd(II) mit demselben Ziel.¹⁹ Schließlich veröffentlichten Heck und Mizoroki 1971 bzw. 1972 unabhängig voneinander die Pd(0)-katalysierte Variante der Vinylierung von Arylhalogeniden.²⁰ Aus diesem Grund wird die Reaktion heutzutage auch häufig als Mizoroki-Heck-Reaktion bezeichnet. Seit ihrer Erfindung wurde die Reaktion konstant weiter entwickelt und diverse Varianten, insbesondere asymmetrische (erstmal 1989 von Shibasaki²¹ und Overman²²), für eine Vielzahl von Substratklassen entworfen. Mit steigender Beliebtheit der Heck-Reaktion in der organischen Synthese wurden alle unterschiedlichen Aspekte der Transformation untersucht.²³ Mittlerweile lässt sich die Heck-Reaktion als eine der wichtigsten C-C-Bindungsknüpfungsreaktionen in der organischen Synthesechemie bezeichnen, woran die üblicherweise milden Reaktionsbedingungen und die Stereospezifität sicherlich großen Anteil haben. Abbildung 9 zeigt das generelle Schema der Heck-Reaktion.²⁴



R¹= Aryl, Benzyl, Vinyl (Alkenyl), Alkyl (ohne β-H)
 R², R³, R⁴= Alkyl, Aryl, Alkenyl
 X= Cl, Br, I, OTf, OTs, N₂⁺

Ligand= Triarylphosphine, Trialkylphosphine etc.
 Base= *sek./tert.* Amine, Acetat, NaHCO₃, KHCO₃

Abbildung 9: Die Heck-Reaktion.

Aufgrund der hohen Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen wie Estern, Ethern, Amiden, Acetalen, Ketonen, Alkoholen u.v.m. sowie der Möglichkeit einer Einbindung in Domino- oder Kaskaden-Reaktionen ist die Heck-Reaktion hervorragend geeignet, um in der Totalsynthese von Naturstoffen hoch-funktionalisierte Substrate in späten Stadien einer Synthese zu verknüpfen.



3.1 Mechanismus der Heck-Reaktion

Wenngleich nicht alle mechanistischen Details der Heck-Reaktion bis heute eindeutig geklärt sind und der Reaktionspfad wohl auch immer von den eingesetzten Reaktionsbedingungen abhängt, lässt sich dennoch ein allgemeiner Katalysezyklus für diese Reaktion beschreiben (Abbildung 10).

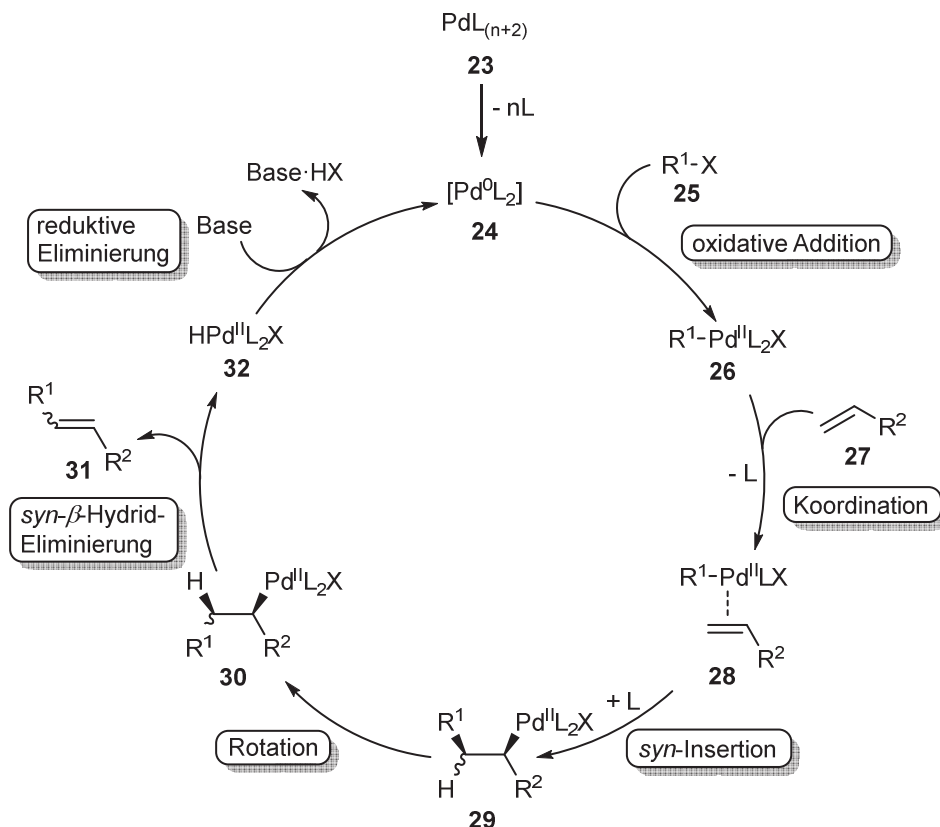


Abbildung 10: Mechanismus der Heck-Reaktion.

Unabhängig von den Reaktionsbedingungen und der Art der Heck-Reaktion (neutral oder kationisch) weist diese immer folgende Reaktionsschritte auf: oxidative Addition des Palladiums in die R^1 -Halogen-Bindung, Koordination des Alkens an die Organopalladium-Spezies **26**, anschließende *syn*-Insertion der Pd-Spezies in die Doppelbindung, Rotation um die C-C-Bindung um die *syn*- β -Hydrid-Eliminierung zu ermöglichen, worauf die basenvermittelte reductive Eliminierung von **32** folgt, welche wieder die katalytisch aktive Pd-Spezies **24** freisetzt. Eine besonders detaillierte Diskussion des Mechanismus ist in der Literatur zu finden.²⁵

Bildung der katalytisch aktiven Spezies

Für die Diskussion der Bildung der katalytisch aktiven Spezies wird im Folgenden das häufig verwendete System $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ betrachtet, welches in Heck-Reaktionen meist schneller reagiert als $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.²⁶



Die Reduktion der Pd(II)-Spezies findet *in situ* aus dem zuvor gebildeten Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ statt. Diese Bildung ist üblicherweise unabhängig von der Base, dem Alken oder anwesendem Wasser.²⁷ Untersuchungen von Jutand et al. zeigten, dass es sich beim Mechanismus der Reduktion um einen intramolekularen Reaktionsverlauf handelt,²⁸ bei dem ein Phosphoniumsalz bzw. ein Phosphinoxid und schließlich Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)⁻ gebildet wird (Abbildung 11). Letzteres ist vergleichsweise labil und zerfällt in der Anwesenheit von Protonen schnell zu Pd⁰(PPh₃)₂, was durch einen Überschuss Base unterdrückt werden kann. Obwohl der Pd⁰(PPh₃)₂-Komplex lange postuliert wurde fand der Nachweis dieser 14-Elektronen-Spezies erst 2007 für die Stille-Reaktion mithilfe massenspektrometrischer Methoden statt.²⁹

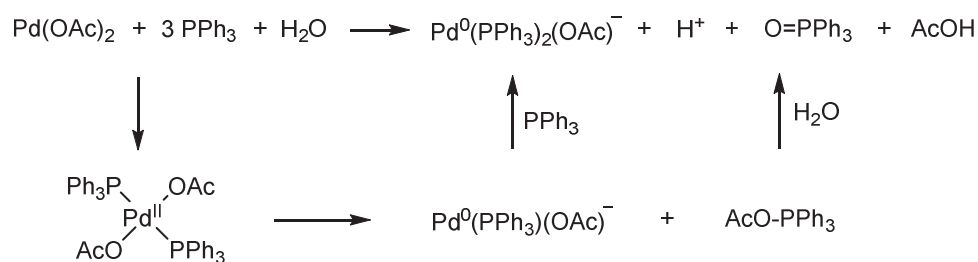


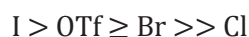
Abbildung 11: Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus dem System Pd(OAc)₂/PPh₃.

Der „inner-shell“-Mechanismus wird unter anderem dadurch unterstützt, dass elektrophile Arylphosphine, also solche mit elektronenziehenden Substituenten, einem deutlich schnelleren Reduktionsprozess unterliegen. Je elektronenziehender der Substituent ist, umso schneller vollzieht sich die Reduktion.

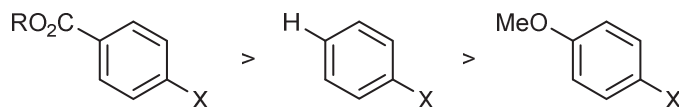
Oxidative Addition

Die oxidative Addition der katalytisch aktiven Spezies in die Aryl-Halogen-Bindung hängt von mehreren Faktoren ab. Wie bereits zuvor beschrieben unterdrückt ein Überschuss Base den Zerfall von Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)⁻ zu Pd⁰(PPh₃)₂, wodurch die oxidative Addition verlangsamt wird, da Pd⁰(PPh₃)₂ die reaktivste Spezies ist.³⁰ Auch Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)⁻ ist in der Lage eine oxidative Addition z.B. mit PhI (unter der Bildung von PhPd^{II}(PPh₃)₂(OAc)) einzugehen, da auch diese anionische Pd-Spezies niedervalent und gleichzeitig stark nukleophil ist. Ebenfalls verlangsamend auf die oxidative Addition wirkt sich überschüssiges Phosphin aus, da dadurch die unreaktivere aber stabilere Spezies Pd⁰(PPh₃)₃(OAc)⁻ gebildet wird.³¹ Die Anwesenheit von Alkenen, welche natürlich ebenfalls zwingend notwendig für eine Heck-Reaktion ist, wirkt durch die Bildung von (η²-HC=CHR)Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)⁻ ebenfalls verlangsamend auf den Prozess der oxidativen Addition, da die Konzentration an Pd⁰(PPh₃)₂(OAc)⁻ gesenkt wird.³²

Natürlich wird die oxidative Addition nicht einzig vom Katalysator, sondern auch maßgeblich vom Substrat bestimmt. Die Reaktivität der Arylhalogenide R-X nimmt mit der Stärke der Bindung C(sp²)-X und der Art des Halogenids X ab:³³



Darüber hinaus ist auch die Art des oder der Substituenten im Elektrophil entscheidend für die oxidative Addition:



Dies ist darauf zurückzuführen, dass ein vergleichsweise elektronenreicher Pd(0)-Komplex nukleophilen Charakter aufweist und somit schneller mit einer elektronenarmen Aryl-X-Bindung reagiert.

Die oxidative Addition eines PdL₂-Komplexes an ein Arylhalogenid führt mechanistisch bedingt (über einen 2-Elektronen-3-Zentren-Übergangszustand **33**) zwingend zum *cis*-Komplex **34**, welcher jedoch im Falle der Verwendung monodentater Phosphin-Liganden zum *trans*-Komplex **35** isomerisieren kann. Bei der Verwendung bidentater Liganden ist die Möglichkeit der Isomerisierung nicht gegeben und es bleibt beim *cis*-Komplex **37**.

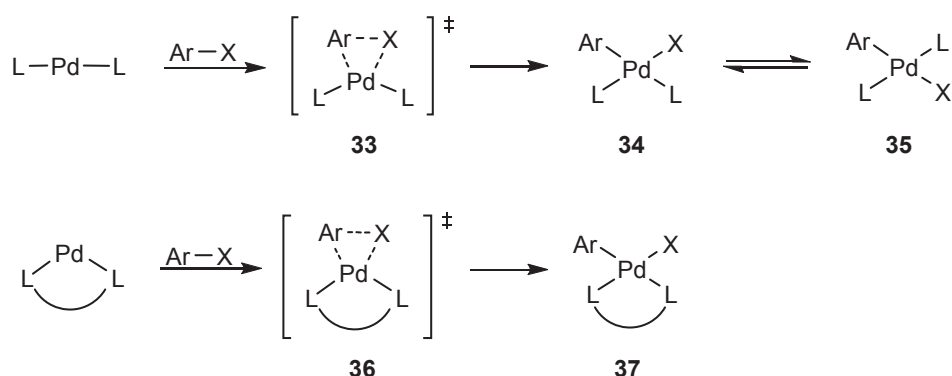
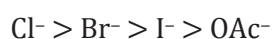


Abbildung 12: Oxidative Addition und *cis*-/*trans*-Isomerisierung.

Der Mechanismus der Isomerisierung kann tatsächlich über mindestens vier verschiedene Routen verlaufen, davon sind zwei autokatalytischer Natur und zwei Lösungsmittel-unterstützt.³⁴

Insbesondere mit Hinblick auf die Koordination des Alkens, für die der Palladiumkomplex üblicherweise eine freie Koordinationsstelle benötigt, ist es sinnvoll sich auch die Affinität von Pd(II) für bestimmte Anionen zu vergegenwärtigen, die in folgender Reihenfolge abnimmt:



Bei einem Überschuss an Acetat lässt sich somit ein Gleichgewicht zwischen PhPd^{III}(PPh₃)₂ und PhPd^{II}(PPh₃)₂(OAc) formulieren, das sich wahrscheinlich über einen dissoziativen Mechanismus einstellt.³¹

Durch die Verwendung elektronenreicher Liganden wie $PtBu_3$ lässt sich generell die Nukleophilie des Palladiums erhöhen, wodurch die oxidative Addition begünstigt wird. Im Gegensatz dazu ist die Bildung der katalytisch aktiven Spezies aus Pd^{II} -Salzen elektronisch benachteiligt. Die Klasse der elektronenreichen Biarylphosphin-Liganden (Buchwald-Liganden) ist ebenso wie $PtBu_3$ in der Lage die extrem reaktive 12-Elektronen-Spezies Pd^0L zu bilden,³⁵ die aufgrund ihrer hohen Nukleophilie und freien Koordinationsstellen eine oxidative Addition in Arylchloride ermöglicht.³⁶ Ein genereller Nachweis der Existenz sowie der extremen Reaktivität von Pd^0L wurde erst kürzlich mithilfe der massenspektrometrischer Methoden geführt.³⁷

Koordination des Alkens und *syn*-Insertion

Für die Koordination des Alkens an den Oxidativen-Additions-Komplex wurden zwei unterschiedliche Reaktionspfade beobachtet. In beiden Fällen muss eine freie Koordinationsstelle am zunächst vierfach koordinierten Pd-Zentrum generiert werden. Dies kann sowohl durch Lösungsmittel-vermittelte Deligation eines neutralen Liganden (üblicherweise Phosphin) oder des Halogens, z.B. nach Zugabe von Ag^+ - oder Tl^+ -Salzen, auftreten. Auch die Verwendung von Aryltriflaten kann unter Dissoziation von OTf^- zum kationischen Reaktionsverlauf führen (Abbildung 13).^{23c,38} In dem Fall, dass $X = OAc^-$ ist, kann der bidentate Charakter des Acetats die Dissoziation eines Phosphin-Liganden begünstigen.^{25a}

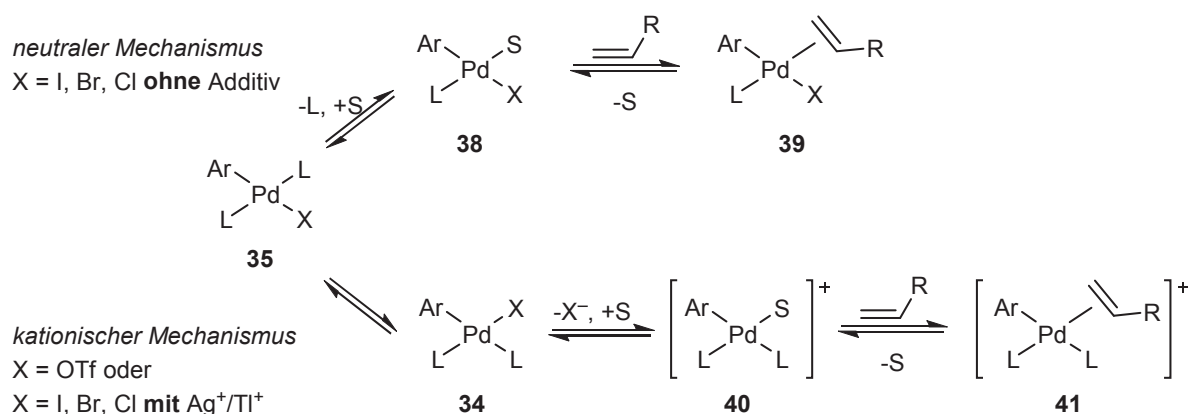


Abbildung 13: Neutraler und kationischer Mechanismus der Koordination des Alkens (S = Lösungsmolekül).

Es wird allgemein angenommen, dass einzig der *cis*-Komplex die *syn*-Insertion in das Alken durchlaufen kann, daher muss beim kationischen Mechanismus eine Isomerisierung des stabileren *trans*-Komplexes **35** zum weniger stabilen *cis*-Komplex **34** stattfinden.³⁹

Die Bindungsverhältnisse innerhalb des π -Komplexes, der entsteht, wenn ein Olefin an ein Übergangsmetall koordiniert, werden qualitativ vom Dewar-Chatt-Duncanson-Modell beschrieben.⁴⁰ Die Bildung eines solchen Metall-Olefin-Komplexes ist abhängig von dem π -Donor- sowie dem σ -Akzeptorcharakter des betrachteten Metalls, wobei diese Eigenschaften

durch die übrigen Liganden am Metall beeinflusst werden. Pd^{II} ist aufgrund seiner hohen Elektronenaffinität und vergleichsweise niedrigen Promotionsenergie generell ein guter σ -Akzeptor und π -Donor. Abbildung 14 zeigt sowohl die σ -Hinbindung ($\pi(\text{Alken}) \rightarrow \text{dsp}(\text{Metall})$) als auch die π -Rückbindung ($d(\text{Metall}) \rightarrow \pi^*(\text{Alken})$).⁴¹ Durch die Metall-Alken- π -Bindung wird die Planarität des Alkens aufgehoben (gleichzeitig verschiebt sich der Hybridisierungsgrad von sp^2 hin zu sp^3) und die C-C-Doppelbindung wird geschwächt, was an einer Abnahme der C=C-Schwingungsfrequenz zu erkennen ist.

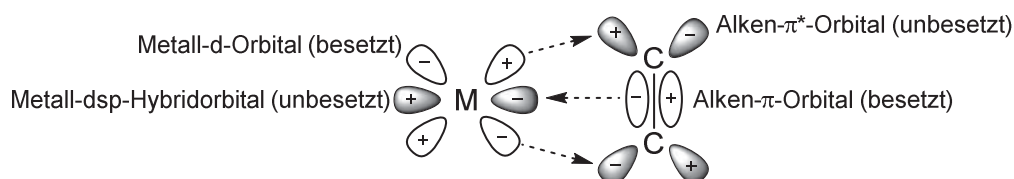


Abbildung 14: Bindungsverhältnisse im Übergangsmetall-Olefin- π -Komplex.

Aus diesem Pd-Olefin- π -Komplex heraus kann das Alken den stereo- und regioisomerisierenden Schritt der *syn*-Insertion, auch Carbopalladierung genannt, eingehen. Die Insertion findet üblicherweise aus dem *cis*-Komplex (bezüglich des Aryl- oder Alkenylrests und des Alkens) statt und ist konzertiert, wodurch sie *syn*-spezifisch wird. Um eine erfolgreiche Insertion einzugehen, muss das Olefin zunächst von der out-of-plane-Position **42** in die in-plane-Position **43** wechseln und kann dann über den 4-Elektronen-4-Zentren-Übergangszustand **44** die Alkylpalladiumspezies **45** bilden (Abbildung 15).

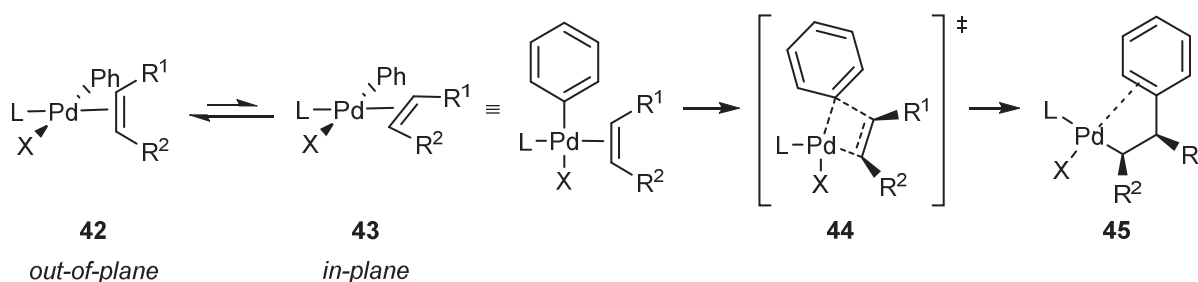


Abbildung 15: Konformationsgleichgewicht und Verlauf der *syn*-Insertion für den neutralen Reaktionspfad.

Die Migrationsgeschwindigkeit des zu übertragenden Restes nimmt dabei folgendermaßen ab:



Im Fall der enantioselektiven Heck-Reaktion, die üblicherweise mit bidentaten Liganden durchgeführt wird, kommt dem kationischen Mechanismus größere Bedeutung zu, da der Ligand in diesem Fall ständig an das Palladium gebunden ist und keine zeitweise Deligation stattfinden muss. Somit ist eine Maximierung der Stereoinduktion durch Zugabe von Ag⁺- oder



Tl⁺-Salzen oder die Verwendung von Aryl- oder Alkenyltriflaten möglich.^{23b} Sollte aus Gründen der Regioselektivität der neutrale Mechanismus favorisiert werden, kann dies bei der Umsetzung von Aryltriflaten durch Zugabe von Lithiumhalogenid-Salzen erzwungen werden, da so die Bildung von Pd-Halo-Komplexen begünstigt wird.

Die Regioselektivität der Insertion ist von sterischen und elektronischen Faktoren ebenso wie dem Reaktionspfad (neutral oder kationisch) abhängig. Untersuchungen von Cabri ergaben die in Abbildung 16 abgebildeten Selektivitäten.⁴² Dabei zeigte sich, dass im Falle akzeptorsubstituierter Alkene der Aryl- oder Alkenylrest auf das niedrigsubstituierte C-Atom übertragen wurde, was unabhängig vom Reaktionspfad zur Bildung linearer Produkte führte. Beim unsubstituierten Allylalkohol kehrt sich die Selektivität der Insertion mit dem Wechsel des Reaktionspfades komplett um. In anderen Fällen werden häufig weniger klare Selektivitäten beobachtet, die der Abbildung 16 zu entnehmen sind.

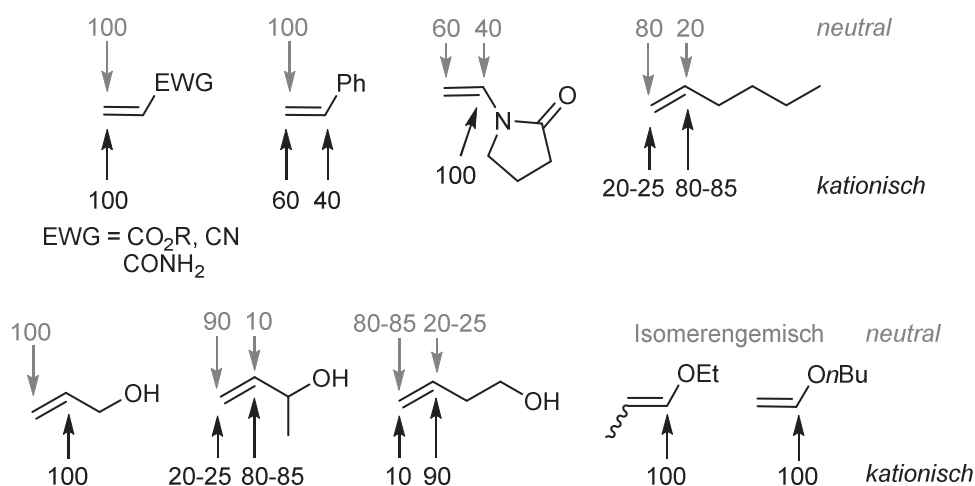


Abbildung 16: Regioselektivität des neutralen und des kationischen Reaktionspfades.

Die bisher behandelten Beispiele stellen intermolekulare Heck-Reaktionen dar. Soll eine Heck-Reaktion intramolekular und somit unter Ausbildung eines Cyclus verlaufen, erlangen sterische Faktoren zunehmenden Einfluss. Die meisten der untersuchten Heck-Cyclisierungen verlaufen nach dem *exo-trig*-Modus, dabei werden normale Ringgrößen, vor allem 5-gliedrige Ringe, bevorzugt gebildet.⁴³ Wie in Abbildung 17 zu erkennen ist, ist die sterische Wechselwirkung und allen voran die Ringspannung insbesondere bei normalen Ringgrößen geringer, wenn die Cyclisierung im *exo-trig*-Modus **46** abläuft. Der *endo-trig*-Modus **49** sollte energetisch deutlich über dem *exo-trig*-Modus **46** liegen und daher für kleine und normale Ringgrößen unwahrscheinlicher sein. Mit steigender Größe des zu bildenden Rings wird der *endo*-Modus wahrscheinlicher, insbesondere, wenn elektronische Faktoren diesen ebenfalls begünstigen.⁴⁴

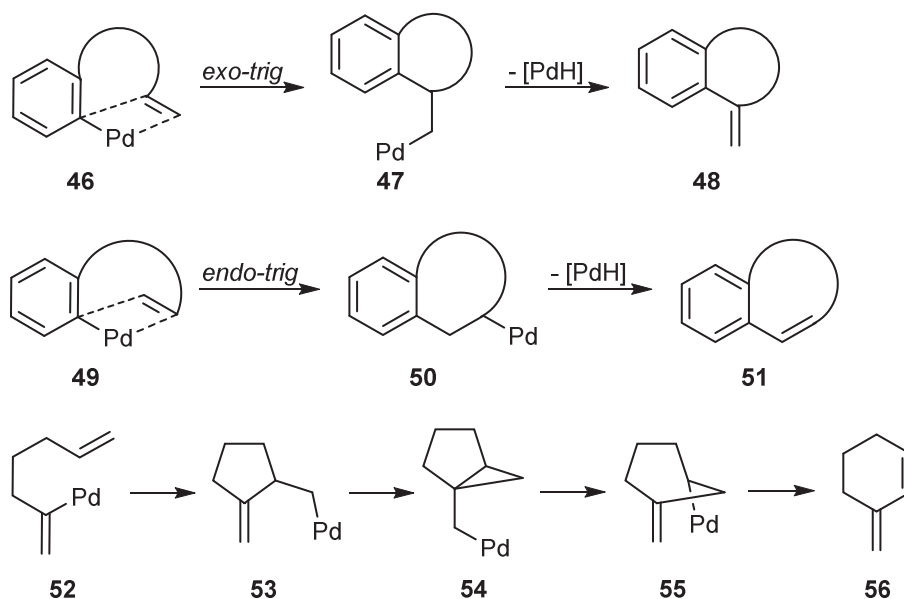


Abbildung 17: Modi der Heck-Cyclisierung.

In manchen Fällen, insbesondere bei der intramolekularen Reaktion von Vinylhalogeniden mit Alkenen, verlaufen Cyclisierungen im „scheinbaren“ *endo*-Modus.⁴⁵ Mechanistische Untersuchungen führten jedoch zu der Erkenntnis, dass die Cyclisierung von Verbindungen des Typs **52** zunächst über das *exo*-Cyclisierungsprodukt **53** verläuft, dann jedoch anstatt der β -Hydrid-Eliminierung eine Insertion in das Alken eingetrit und das Cyclopropan **54** bildet. Die anschließende retro-Carbometallierung führt zur Ringvergrößerung und die daran anschließende β -Hydrid-Eliminierung liefert schließlich ebenfalls das *endo*-Cyclisierungsprodukt **56**.⁴⁶

β -Hydrid-Eliminierung

Die Terminierung der Heck-Reaktion verläuft über die β -Hydrid-Eliminierung, bei der eine Palladium-Hydrid-Spezies unter Ausbildung einer Doppelbindung abgespalten wird. Die β -H-Eliminierung verläuft konzertiert und ist üblicherweise *syn*-selektiv (und somit stereoselektiv), da eine starke agostische Wechselwirkung zwischen dem Palladiumzentrum und dem Wasserstoff-Atom deren coplanare Anordnung stabilisiert.⁴⁷ Daraus resultiert im Anschluss an die Insertion eine Rotation um die zentrale Bindung in **59** und die beiden möglichen Übergangszustände **60** und **62** beim Einsatz monosubstituierter Alkene. Die Produktverteilung (*E/Z*) folgt in der Regel dem Curtin-Hammett-Prinzip, wodurch das *E/Z*-Verhältnis die relativen freien Energien der Übergangszustände widerspiegelt.⁴⁸ Damit ist die Eliminierung der Heck-Reaktion in den meisten Fällen *E*-selektiv (Reaktion von **57** mit **58** in Abbildung 18).