

**Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen  
zum Aufbau bi- und tricyclischer Systeme**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Stefanie Körbe  
aus  
Bad Hersfeld

Göttingen 2001

D 7

Referent: Prof. Dr. A. de Meijere

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2001

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1998 bis April 2001 im Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Diskussionen und Anregungen sowie die ständige Unterstützung während der Arbeit möchte ich meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. A. de Meijere, ganz herzlich danken.

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>A. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>B. Hauptteil</b>	<b>10</b>
1. Untersuchungen von Domino-Prozessen aus intramolekularer Palladium-katalysierter Kreuzkupplung und intermolekularer Diels-Alder-Reaktion	10
1.1. Aufbau von Hexahydroindengerüsten durch Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion	12
1.1.1. Darstellung der Cyclisierungsvorläufer und Cyclisierung	14
1.1.2. Untersuchungen zum Einfluß von Substituenten an Position 4 des Hexahydroindengerüstes	17
1.1.3. Variation der Dienophile und Untersuchung des Einflusses auf die Diastereoselektivität und Regioselektivität der Reaktion	19
1.2. Synthese von Tricyclen durch einen Domino-Prozeß aus Cycloisomerisierung, Diels-Alder-Reaktion und Lactonisierung	22
1.3. Untersuchung von Heck-Diels-Alder-Domino-Reaktionen unter Zusatz von Lewis-Säuren	24
1.3.1. Verwendung von Cyclopentenon als Dienophil	26
2. Synthese von Heterocyclen durch Einsatz heteroatomhaltiger Vorläufer	29
2.1. Aufbau von Hexahydroindol- und Hexahydroisindolgerüsten	29
2.2. Verwendung von Sulfonamiden als Cyclisierungsvorläufer	33
2.3. Darstellung eines sauerstoffhaltigen Cyclisierungsvorläufers und Versuche zu dessen Cyclisierung	39
3. Aufbau von Heterocyclen durch Kombination von Palladium-katalysierter Cyclisierung und Diels-Alder-Reaktion mit Heterodienophilen	42

3.1.	Vorüberlegungen	42
3.1.1.	Einsatz von in situ erzeugten Iminiumionen als Heterodienophile in Heck-Diels-Alder-Reaktionssequenzen	42
3.1.2.	Versuch einer Domino-Cycloisomerisierung-Hetero-Diels-Alder-Reaktion	45
3.2.	Versuch zur Verwendung von Trimethylsilylaldiminen als Heterodienophile	46
3.3.	Versuch zum Aufbau von sauerstoffhaltigen Heterocyclen	48
4.	Heck-Reaktionen an Bromeninen mit terminaler Dreifachbindung	50
5.	Darstellung eines Cyclisierungsvorläufers zum Aufbau eines Spinosyn-Gerüsts und dessen Umsetzung	57
5.1.	Vorüberlegungen	57
5.2.	Versuche zur Synthese eines Vorläufers mit Silylenolether-Funktion	60
5.3.	Synthese eines Vorläufers mit Vinylchlorid-Terminus	61
6.	Palladium-katalysierte Reaktionen von 1-Chlor-1-ethenyl-cyclopropan-Derivaten	65
6.1.	Vorbemerkungen	65
6.2.	Synthese der Ausgangsverbindungen	68
6.2.1.	Verwendung von Natriumformiat als Hydridquelle	70
6.2.2.	Verwendung von <i>n</i> -Butylzinkchlorid als Hydridquelle	71
6.3.	Versuch zur Durchführung von Folgereaktionen des Allylsilans ( <i>E</i> )- <b>224</b>	72
6.3.1.	Versuche einer Sakurai-Reaktion	72
6.3.2.	Deprotonierung des Allylsilans ( <i>E</i> )- <b>224</b> und Versuch der Verwendung als Nucleophil	73
	<b>C. Experimenteller Teil</b>	<b>75</b>
1.	Allgemeines	75

2.	Darstellung der Verbindungen	77
2.1.	Synthese der Enin-Cycloisomerisierungsvorläufer	77
2.2.	Darstellung von Hexahydroindengerüsten durch Enin-Cycloisomerisierung	81
2.3.	Heck-Diels-Alder-Reaktionen unter Zusatz von Lewis-Säure	86
2.4.	Darstellung heteroatomhaltiger Cyclisierungsvorläufer	89
2.5.	Cyclisierung der heteroatomhaltigen Vorläufer	96
2.6.	Verwendung von stickstoffhaltigen Heterodienophilen	104
2.7.	Heck-Reaktionen an Bromeninen	112
2.8.	Synthese eines Spinosyn-Vorläufers	115
2.9.	Palladium-katalysierte nucleophile Substitutionen	128
	<b>D. Zusammenfassung</b>	<b>133</b>
	<b>E. Literatur und Anmerkungen</b>	<b>136</b>
	<b>F. Spektrenanhang</b>	<b>145</b>
1.	<sup>1</sup> H-NMR-Spektren	146
2.	<sup>13</sup> C-NMR-Spektren	157
3.	2D-NMR-Spektren	168

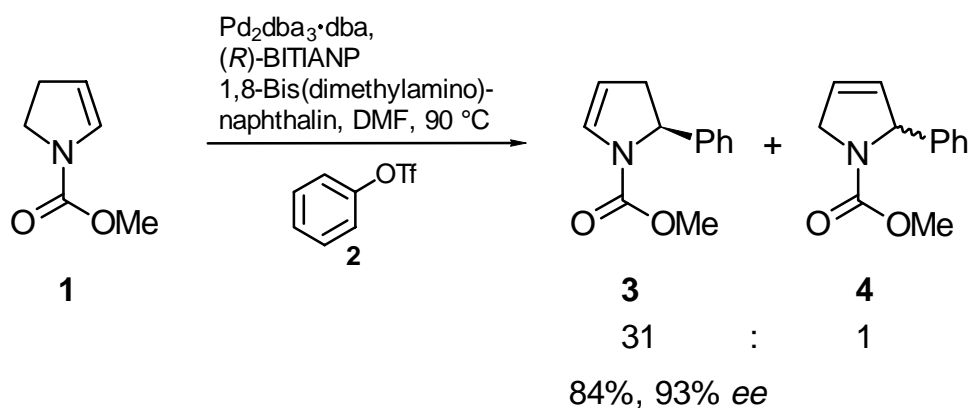
## A. Einleitung

Schon seit frühester Zeit hat sich der Mensch die Chemie zunutze gemacht. Die ältesten bekannten chemischen Verfahren sind wohl Kochen, Backen und Braten, womit pflanzliche und tierische Nahrungsmittel in für den menschlichen Körper leichter verwertbare Formen überführt werden. Auch Farbstoffe waren seit alters bekannt, sei es für Höhlenmalereien oder dann später zum Färben von Kleidung. Doch anfangs entwickelte sich die Chemie nur durch Beobachtungen der Natur oder durch Zufälle. So wurde der Farbstoff Purpur von den Phöniziern, wie die Legende berichtet, nur durch Zufall entdeckt, als ein Hund eine Purpurschnecke zerbissen hatte, woraufhin sich nach einiger Zeit seine Lefzen violett verfärbten. Bis es den Menschen jedoch möglich war, solche Vorgänge zu verstehen und zu erklären, verstrich viel Zeit. Das Brennen von Tonen war zur Herstellung von Wasserkrügen schon frühzeitig bekannt, bis man aber wußte, daß dabei eine Polykondensation von Aluminiumsilicaten stattfindet, vergingen Jahrtausende. Als man jedoch einfache Vorgänge zu verstehen begann, und auf andere Prozesse übertragen konnte, setzte eine explosionsartige Entwicklung ein. Waren Mitte des 19. Jahrhunderts einige hundert chemische Substanzen bekannt, so gibt es heute einige Millionen von chemischen Verbindungen.<sup>[1]</sup> Aufgrund dieser Entwicklungen wachsen in der heutigen Zeit die Anforderungen an die organische Synthesechemie ständig, so daß neue Technologien notwendig sind, damit auch der Ablauf komplexer Vorgänge leichter verstanden und somit planbar gemacht werden kann. Das eigentliche Ziel ist es dabei, möglichst effiziente und kostengünstige Synthesen zu entwickeln. Die Effizienz einer Reaktion wird heute u. a. mit dem von Trost eingeführten Begriff der Atomökonomie beschrieben.<sup>[2]</sup> Während die Diels-Alder-Reaktion<sup>[3]</sup> unter diesem Aspekt zu den leistungsfähigsten klassischen Methoden zählt, macht sich die am schnellsten wachsende moderne Methodik die Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen zunutze. Oftmals dienen Übergangsmetall-katalysierte C–C-Verknüpfungsreaktionen als Schlüsselschritt in der Totalsynthese biologisch aktiver Naturstoffe, da sie häufig auch in Anwesenheit vielfältiger funktioneller Gruppen anwendbar sind. Reaktionen, die bei selektiver C–C-Bindungsbildung von großer Bedeutung sind, sind z. B. die Pauson-Khand-Reaktion, bei der  $\text{Co}(\text{CO})_8$ -vermittelt Cyclopentenon-Gerüste aufgebaut werden<sup>[4]</sup> oder Metathesereaktionen unter Verwendung Ruthenium-haltiger Katalysatoren.<sup>[5]</sup> Nennenswert sind ebenfalls



Chrom-haltige Fischer-Carbenkomplexe, die in vielfältiger Weise zum Aufbau von Naturstoffen oder naturstoffähnlichen Verbindungen genutzt werden.<sup>[6]</sup> Eine weitere effiziente Reaktion ist die Titan-vermittelte Kulinkovich-Reaktion zum Aufbau von Cyclopropanolen aus Estern und Cyclopropylaminen aus Amiden.<sup>[7]</sup>

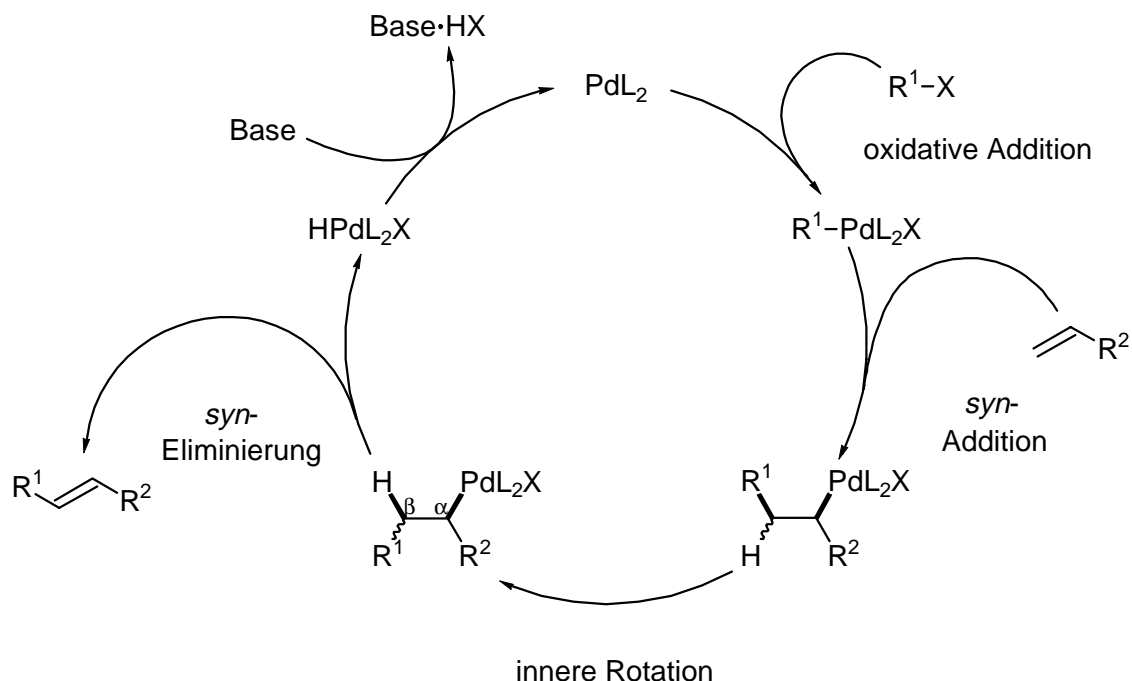
Das jedoch bei weitem am häufigsten verwendete und untersuchte Übergangsmetall ist Palladium. Anfangs hauptsächlich bei Oxidationsreaktionen verwendet,<sup>[8]</sup> erweiterte sich das Einsatzspektrum vor allem durch die von Heck<sup>[9]</sup> und unabhängig davon von Mizoroki<sup>[9c]</sup> Ende der sechziger Jahren entdeckten Palladium-katalysierten Arylierung und Alkenylierung von Alkenen. Mittlerweile ist die Heck-Reaktion zu einer der wichtigsten Palladium-katalysierten C–C-Verknüpfungsreaktionen geworden. Auch in der asymmetrischen Synthese lassen sich mit der Heck-Reaktion durch die Verwendung chiraler Liganden hohe Enantiomerenüberschüsse erzielen.<sup>[10]</sup>



Schema 1. BITIANP = 2,2-Bis(diphenylphosphino)-3,3'-dibenzo[*b*]thiophen.

Desweiteren kann die Alkenkomponente durch ein metalliertes Alken oder Aren ersetzt werden, wobei eine Transmetallierung auf den Palladiumkomplex der zentrale Schritt ist. Herausragende Bedeutung haben die Kreuzkupplung unter Verwendung von Zinnorganyle (Stille-Reaktion),<sup>[11]</sup> Boronsäurederivaten (Suzuki-Kupplung)<sup>[12]</sup> und Grignard-Verbindungen (Kumada-Reaktion)<sup>[13]</sup> erlangt. Auch Kupplungen an Alkine sind unter Cokatalyse von Kupfer möglich (Sonogashira-Reaktion).<sup>[14]</sup>

Der Mechanismus der Heck-Reaktion ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch existiert eine brauchbare Arbeitshypothese.<sup>[9]</sup>



Schema 2. Mechanismus der Heck-Reaktion.

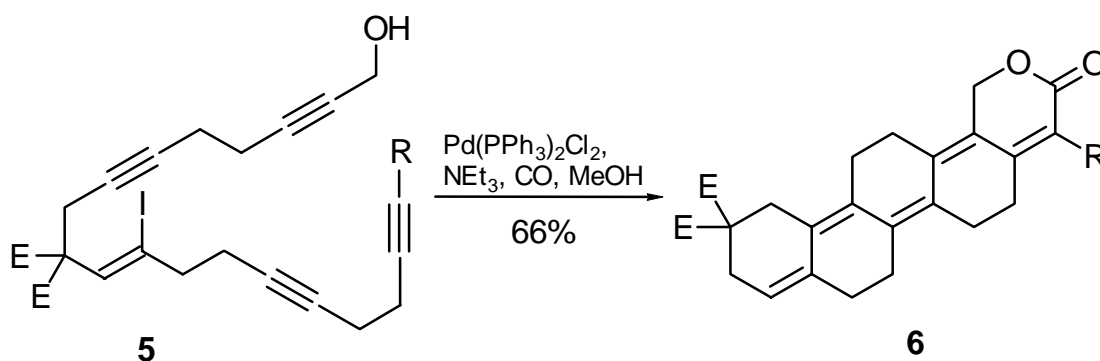
Ein koordinativ ungesättigter Pd(0)-Komplex wirkt dabei als katalytisch aktive Spezies, an die R<sup>1</sup>-X (X = Halogen, Perfluoralkansulfonat) oxidativ addiert wird. Im zweiten Schritt erfolgt eine *syn*-Addition an ein Alken zu einem Alkylpalladiumkomplex. Die Addition findet mit hoher Regioselektivität statt, das Palladium wird bevorzugt an das höher substituierte Kohlenstoffatom geknüpft. Aus diesem Komplex kann durch eine β-Eliminierung Hydridopalladiumhalogenid abgespalten werden. Dies ist jedoch erst nach innerer Rotation möglich, da die Eliminierung ein β-Wasserstoffatom in synperiplanarer Stellung zum Metallzentrum benötigt. Die Regenerierung des Katalysators erfolgt durch die Abspaltung von Halogenwasserstoff mit Hilfe der Base.

In neuere Untersuchungen von Jutand und Amatore konnte gezeigt werden, daß bei Verwendung von Palladiumacetat und Triphenylphosphan ein anionischer Palladium(0)-Komplex der Form Pd<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OAc)<sup>-</sup> die reaktive Spezies darstellt.<sup>[9]</sup>

Nacheinander ablaufende Transformationen unter Bildung reaktiver Intermediate, die Folgereaktionen eingehen, bezeichnet man als Domino-Reaktionen.<sup>[15]</sup> Mit Hilfe der Domino-Reaktionen die sowohl intra- als auch intermolekular ablaufen können, lassen sich in einer einzigen Reaktion komplexe Systeme aufbauen.

Domino-Heck-Reaktionen können stattfinden, wenn die  $\beta$ -Hydrideliminierung vermieden werden kann, z. B. durch Bildung von Neopentylpalladium-Intermediaten oder durch Carbopalladierung eines Alkins, wobei ein Alkenylpalladiumkomplex entsteht. Dabei ist es möglich, daß die Organopalladiumhalogenid-Spezies an weitere C–C-Mehrfachbindungen addiert. Befindet sich in  $\beta$ -Stellung zum Palladium ein Wasserstoffatom, ist jedoch die Rotation eingeschränkt, so daß Wasserstoff und Palladium keine synperiplanare Anordnung einnehmen können, ist ebenfalls eine Weiterreaktion des Palladiumkomplexes realisierbar.<sup>[16]</sup>

In Gegenwart von CO kann eine Insertion in die Metall-Kohlenstoff- $\sigma$ -Bindung unter Bildung eines  $\sigma$ -Acylpalladiumkomplexes stattfinden. Diese Komplexe können dann erneut eine Transmetallierung eingehen, wobei ein weiterer  $\sigma$ -Acylpalladiumkomplex entsteht, der dann durch reduktive Eliminierung zum Keton abreagiert. Anstelle der Transmetallierung kann der Komplex auch durch Nucleophile gespalten werden. Erfolgt diese Spaltung intramolekular durch Amine oder Alkohole, erhält man Lactame oder Lactone. Negishi et al. untersuchten eine Kaskade aus vierfacher Addition an Dreifachbindungen, CO-Insertion und intramolekularer Spaltung der Palladium-Spezies, wobei der Quintacyclus **6** in einer Ausbeute von 66% isoliert werden konnte.<sup>[17]</sup>

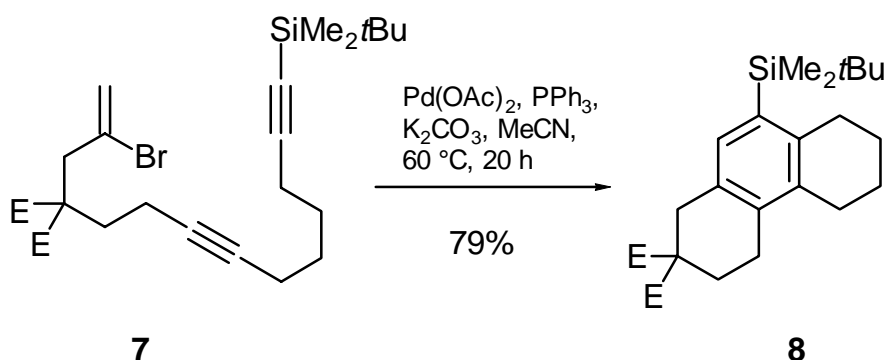


Schema 3. R = *t*Bu, E = CO<sub>2</sub>Me.

Eine große Klasse natürlich vorkommender oligocyclischer Verbindungen sind die Steroide. Die Biosynthese aller tierischen Steroide erfolgt durch die Cyclisierung von Squalen zum Lanosterin, im Pflanzenreich tritt an die Stelle des Lanosterins das Cycloartenol.

Zum Aufbau tricyclischer Verbindungen wurde von de Meijere und Meyer ein Domino-Prozeß aus zweifacher Heck-Reaktion und anschließender  $6\pi$ -Elektrocyclisierung entwickelt.<sup>[9e,18]</sup> Während zunächst nur 5-6-5-Tricyclen dargestellt wurden, konnten durch weiterführende Untersuchungen von Henniges, Schweizer und Thies auch 6-6-5-, 7-6-5- und 5-6-6-Tricyclen synthetisiert werden.<sup>[19]</sup>

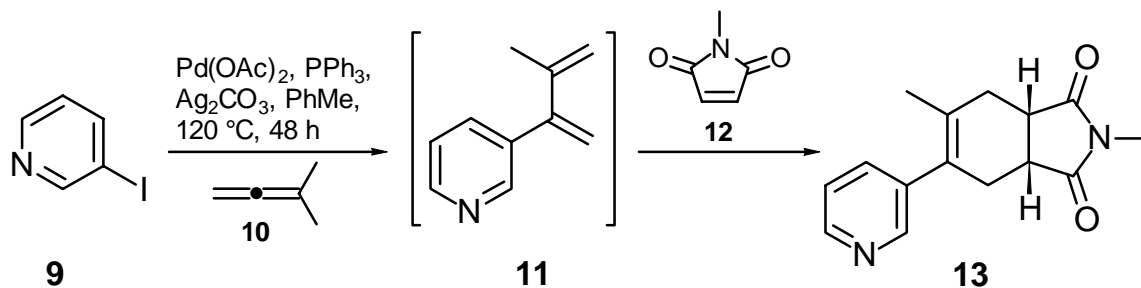
Schweizer gelang es ebenfalls bei der Umsetzung von **7** einen 6-6-6-Tricyclus in guten Ausbeuten darzustellen. Dabei findet zweimal ein 6-*exo-dig*-Ringschluß und anschließend ein 6-*endo-trig*-Ringschluß statt,<sup>[20]</sup> der nach reduktiver Eliminierung zum Produkt **8** führt.<sup>[19c]</sup>



Schema 4. E = CO<sub>2</sub>Me.

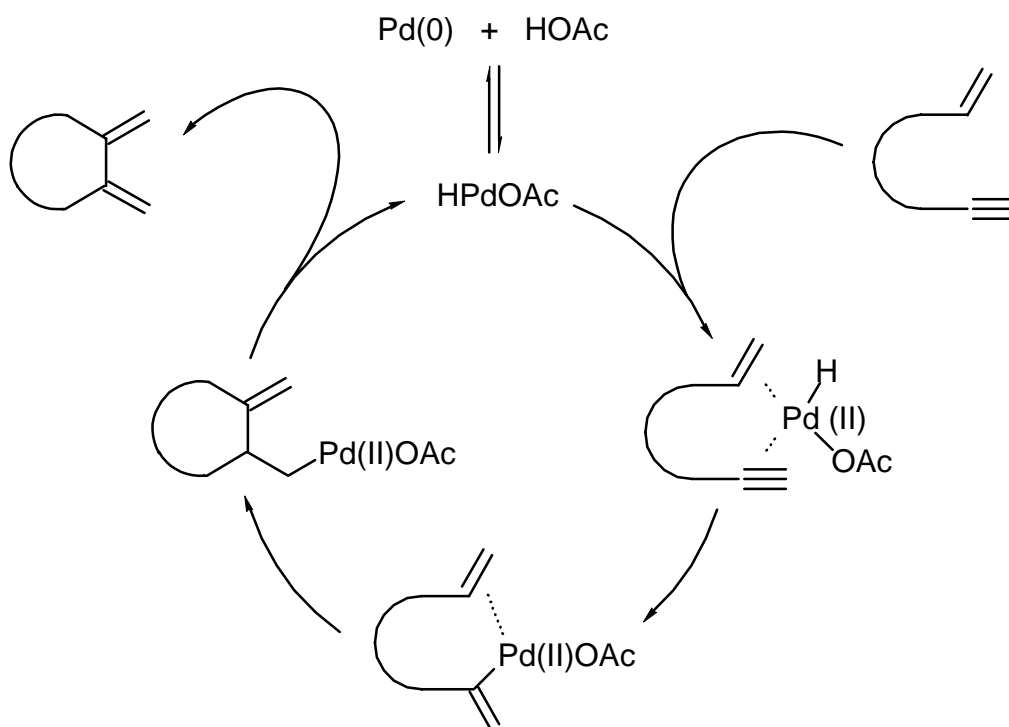
Vielfältige Variationen sind möglich, wenn man Palladium-katalysierte Kupplungen mit anderen Reaktionstypen im Sinne von Hetero-Domino-Reaktionen kombiniert. Intensiv untersucht wurden Domino-Prozesse aus Heck-Reaktionen und anschließender intra- oder intermolekularer Diels-Alder-Reaktion. Diese Sequenzen zeichnen sich vor allem dadurch aus, daß die Möglichkeit eines Eintopf-Verfahrens, bei dem sich das Dienophil von Beginn an im Reaktionsgemisch befindet, gegeben ist. Vergleiche zwischen Eintopf- und Zweischnitt-Verfahren (das Dienophil wird erst nach beendeter Heck-Reaktion zugegeben) haben ergeben, daß die Ausbeuten deutlich höher sind, wenn auf eine Isolierung des intermediär gebildeten exocyclischen Diens verzichtet wird.<sup>[21]</sup>

Grigg et al. zeigten, daß ein Domino-Prozeß aus intermolekularer Heck-Reaktion von 3-Iodpyridin (**9**) mit Dimethylallen (**10**) zu einem exocyclischen 1,3-Dien reagiert, welches in einer anschließenden Diels-Alder-Reaktion zum Produkt **13** umgesetzt werden kann, ohne **11** zu isolieren.[22]



Schema 5.

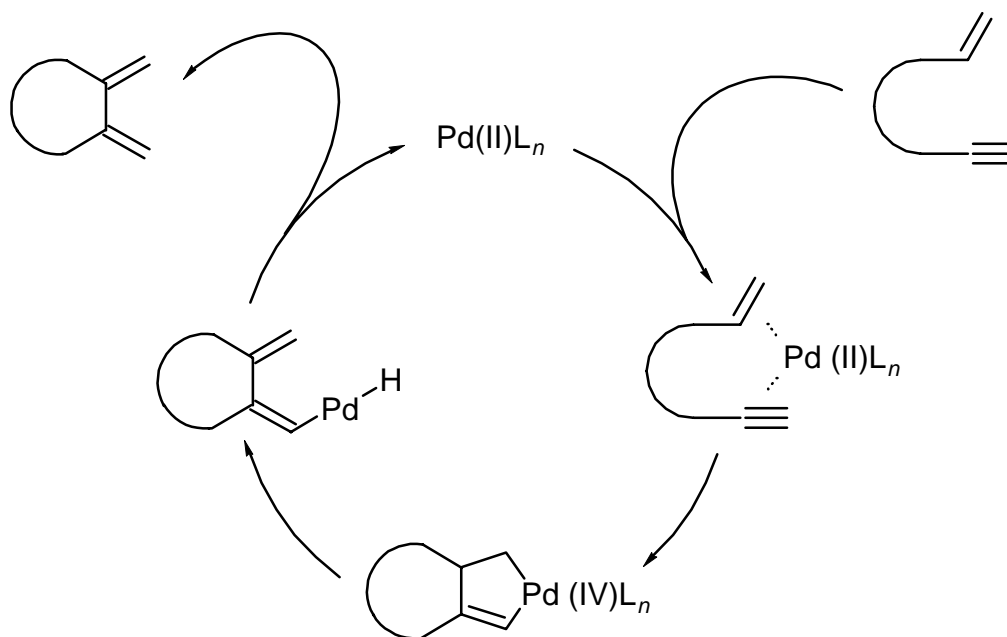
Eine der Heck-Reaktion sehr ähnliche C–C-Verknüpfungsreaktion ist die von Trost et al. entwickelte Palladium-katalysierte Enin-Cycloisomerisierung, die vor allem zum Aufbau fünfgliedriger Ringe geeignet ist.[23] Für den mechanistischen Ablauf der Reaktion existieren zwei Hypothesen, die je nach verwendetem Katalysatorsystem in Betracht kommen.[20a,b]



Schema 6. Mechanismus der Enin-Cycloisomerisierung bei Verwendung von  $\text{Pd}(0)$  und Essigsäure.

Bei Verwendung einer Pd(0)-Spezies, wie z. B. Pd(dba)<sub>2</sub> in Gegenwart einer schwachen Säure, meistens Essigsäure, wird zuerst die katalytisch aktive Spezies HPd(OAc) gebildet, die sich dann an die Alkineinheit addiert. Nach Koordination des Palladium-Komplexes an die Doppelbindung erfolgt anschließend Insertion zu einem Palladium-σ-Komplex. Nach einer formalen reduktiven Eliminierung wird der aktive Katalysator regeneriert.

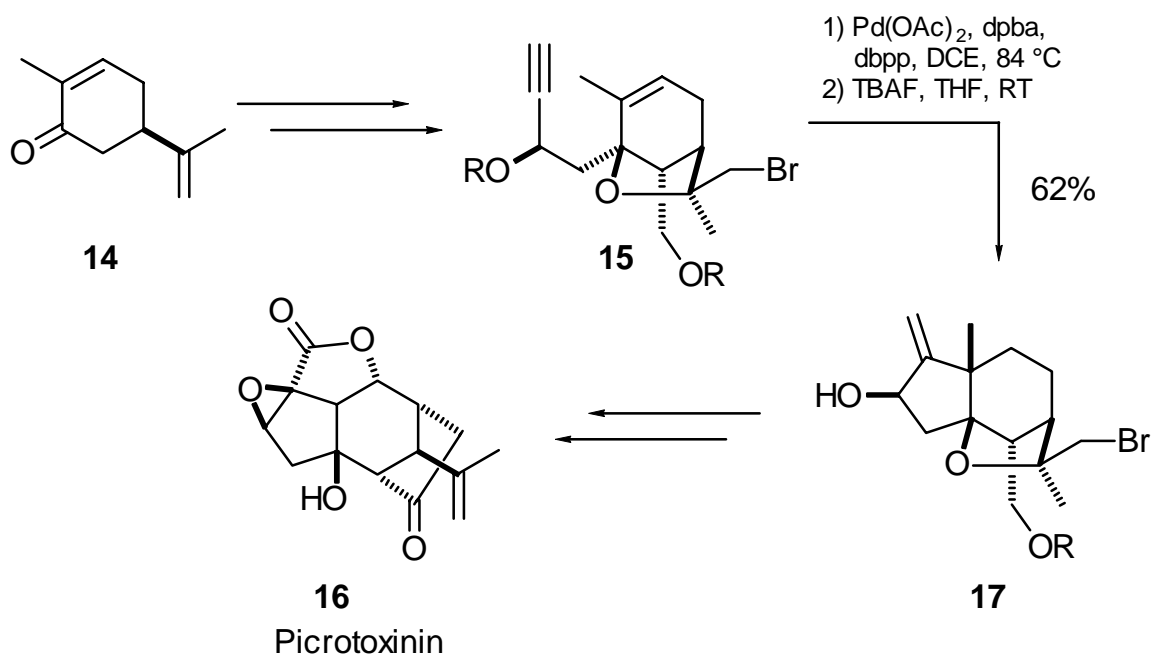
Verwendet man eine Palladium(II)-Spezies, meist Pd(OAc)<sub>2</sub>, in Abwesenheit von Säure als Katalysator, ist ein Pd(II)/Pd(IV)-Mechanismus der wahrscheinlichere. Die Pd(II)L<sub>n</sub>-Spezies koordiniert gleichzeitig an Alkin- und Alkeneinheit, woraus dann nach Insertion ein Pallada(IV)cyclopenten resultiert. Dieser Komplex lagert sich zu einem HPd(IV)-Komplex um, der nach Dehydropalladierung das entsprechende 1,3-Dien und die katalytisch aktive Spezies zurückbildet.



Schema 7. Mechanismus der Enin-Cycloisomerisierung bei Verwendung von Pd(II) in Abwesenheit von Säure.

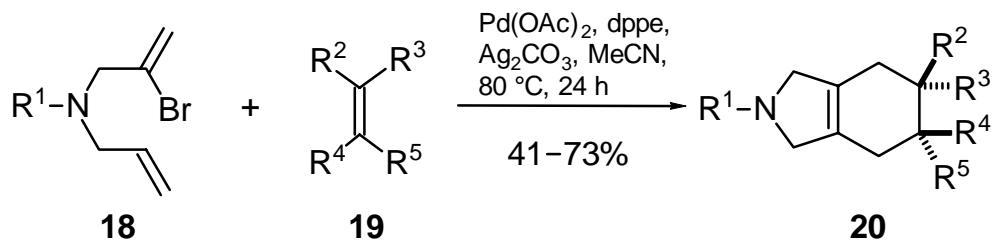
Im Vergleich mit der Heck-Reaktion sind die Vorteile der Enin-Cycloisomerisierung die größere Atomökonomie, da keine Base benötigt wird, und die einfachere Synthese der Cyclisierungsvorläufer. Wie bei der Heck-Reaktion werden viele funktionelle Gruppen toleriert. Jedoch sind manche Substrate, an denen die Heck-Reaktion gelingt, für die Enin-

Cycloisomerisierung nicht geeignet. Die Darstellung verschiedener Naturstoffe konnte mittels der Enin-Cycloisomerisierung realisiert werden. So konnten Trost et al. ausgehend von *R*-Carvon (**14**) in wenigen Schritten Picrotoxan-Sesquiterpene vom Typ **16** darstellen.<sup>[24]</sup>



Schema 8. dpba = 2-(Diphenylphosphino)benzoesäure, dbpp = 1,3-Bis(dibenzophosphoryl)propan, DCE = 1,2-Dichlorethan, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Von großem Interesse in der pharmazeutischen Forschung sind biologisch aktive Naturstoffe oder daraus abgeleitete Derivate für die Entwicklung neuer Medikamente. Dazu sind jedoch Totalsynthesen der Naturstoffe notwendig, damit der Medizin ausreichende Mengen zur Verfügung stehen, um mit genügend Material breite biologische Untersuchungen abzuschließen. Viele biologisch aktive Substanzen bestehen aus stickstoffhaltigen Heterocyclen. Daher untersuchten de Meijere et al. das Cyclisierungsverhalten stickstoffhaltiger Bromdiene vom Typ **18** und isolierten in mäßig bis guten Ausbeuten die entsprechenden Domino-Heck-Diels-Alder-Addukte **20**.<sup>[25]</sup>



Schema 9.

Durch den Aufbau weiterer, geeigneter Vorläufer und deren Palladium-katalysierte Transformationen, sollten weitere Heterocyclusen dargestellt werden, wobei die Heteroatome auch an anderen Positionen eingeführt werden sollten. Desweiteren sollte auch die Verwendung von Heterodienophilen in der Diels-Alder-Reaktion näher untersucht werden.

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit ergibt sich damit wie folgt:

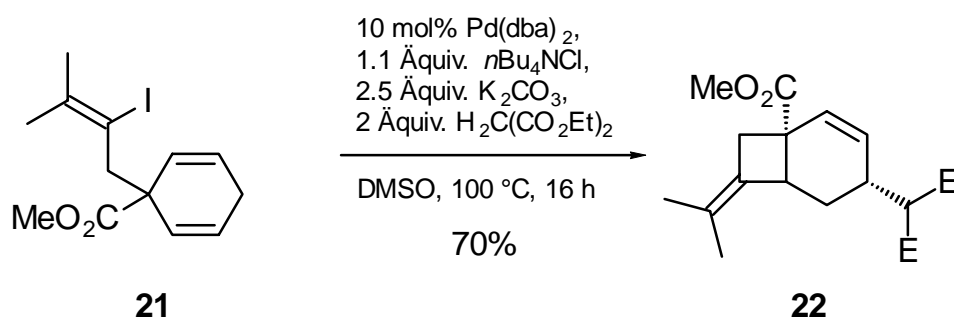
- Vergleich von Heck-Reaktion und Enin-Cycloisomerisierung in Abhängigkeit von Ausbeute, Nebenreaktionen, Einfachkeit der Darstellung der Ausgangsverbindungen und der Ringgröße.
- Einbau von Heteroatomen durch Verwendung heteroatomhaltiger Cyclisierungsvorläufer.
- Einbau von Heteroatomen durch Verwendung von Heterodienophilen.
- Untersuchungen der Ausbeuten und Selektivität der Diels-Alder-Reaktion bei Verwendung von Lewis-Säuren.
- Cyclisierungen von Bromeninen mit terminaler Dreifachbindung.



## B. Hauptteil

### 1. Untersuchungen von Domino-Prozessen aus intramolekularer Palladium-katalysierter Kreuzkupplung und intermolekularer Diels-Alder-Reaktion

Domino-Reaktionen, die eine Palladium-katalysierte C–C-Verknüpfung beinhalten, zählen zu den am intensivsten untersuchten Reaktionssequenzen der organischen Chemie. Führt man die Verknüpfung intramolekular durch, so können cyclische Systeme dargestellt werden. Die Ringgröße wird dabei von der Kettenlänge und Struktur des Cyclisierungsvorläufers bestimmt. Während die Darstellung von fünf- und sechsgliedrigen Ringen mittels Heck-Reaktion eingehend untersucht wurde<sup>[9]</sup> und in guten Ausbeuten realisierbar ist, sind Cyclisierungen zu mittleren Ringgrößen (8–12-gliedrig) bisher nur unter Ausbeuteverlusten möglich.<sup>[26]</sup> Die Bildung von großen Ringen (bis 21-gliedrig) ist in hochverdünnten Lösungen wieder leichter möglich.<sup>[27]</sup> Die Bildung eines Cyclobutans durch einen 4-*exo-trig*-Ringschluß gelang erstmals Larock in einer Heck-Monocyclisierung (Schema 10).<sup>[28]</sup>



Schema 10. E = CO<sub>2</sub>Et.

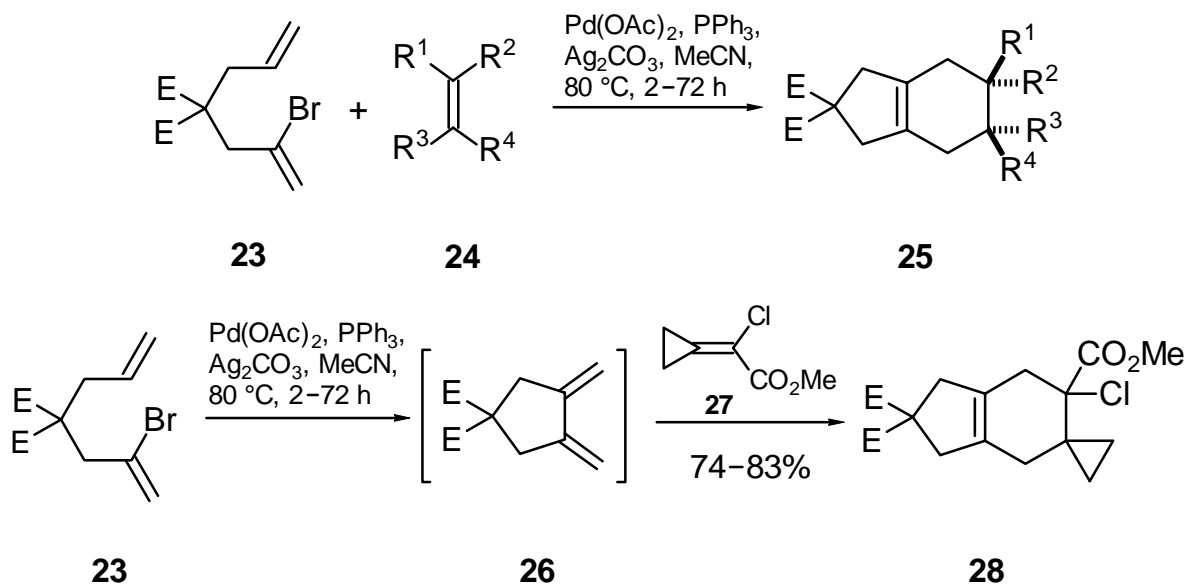
Während die Bildungen kleiner Ringe i. a. als *exo*-Ringschlüsse verlaufen, finden bei der Cyclisierung von länger-kettigen Vorläufern hauptsächlich *endo*-Ringschlüsse statt. Doch auch die *exo*-Cyclisierungen unterscheiden sich untereinander. So ist der 5-*exo-trig*-Ringschluß gegenüber dem 6-*exo-trig*-Ringschluß kinetisch bevorzugt, der seinerseits gegenüber der 7-*trig*-Cyclisierung favorisiert ist.<sup>[20]</sup>

Doch nicht nur die unterschiedliche Cyclisierungsneigung ist verantwortlich für die vielfältigen möglichen Reaktionsprodukte. Schon geringfügige Änderungen der Ketten-

länge und der Substituenten können zu völlig unterschiedlichen C–C-Verknüpfungen führen. Einen weiteren entscheidenden Einfluß auf die Cyclisierung hat das Katalysatorgemisch. Je nach Wahl von Palladium-Katalysator, Ligand und zugesetztem Salz, können einzelne Schritte im Katalysezyklus verlangsamt oder beschleunigt werden.

Ein anderer effizienter Zugang zu cyclischen Systemen ist durch Palladium-katalysierte Enin-Cycloisomerisierung möglich. Auch hierbei ist die Bildung von sechsgliedrigen Ringen gegenüber der von Cyclopentanderivaten deutlich benachteiligt. Trost et al. erklärten die geringere Cyclisierungsneigung zu Cyclohexanderivaten mit einer höheren Cyclisierungsentropie.<sup>[23b,c]</sup>

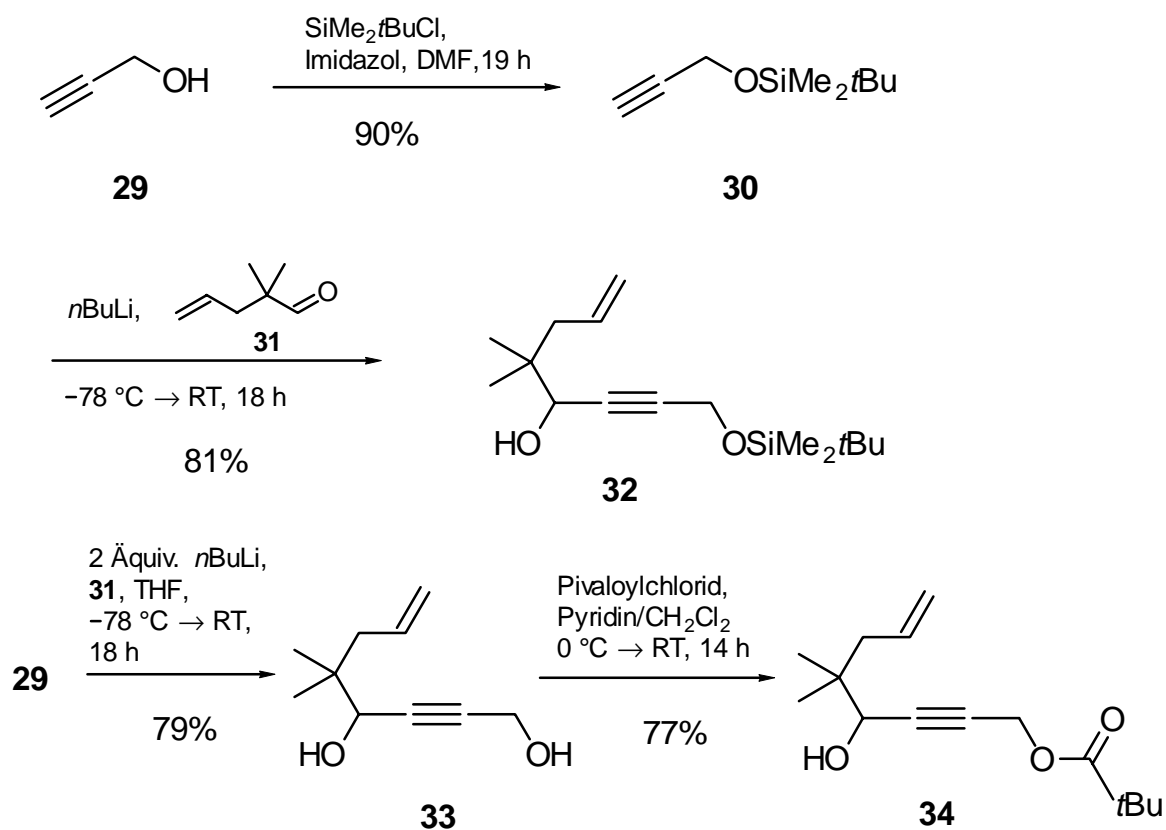
Frühere Untersuchungen von Steinig zeigten, daß der Aufbau von Hexahydroindengerüsten durch eine Sequenz aus intramolekularer Cyclisierung und intermolekularer Diels-Alder-Reaktion leicht zu verwirklichen ist (Schema 11).<sup>[29]</sup>



Schema 11. E = CO<sub>2</sub>Me.

### 1.1. Aufbau von Hexahydroindengerüsten durch Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion

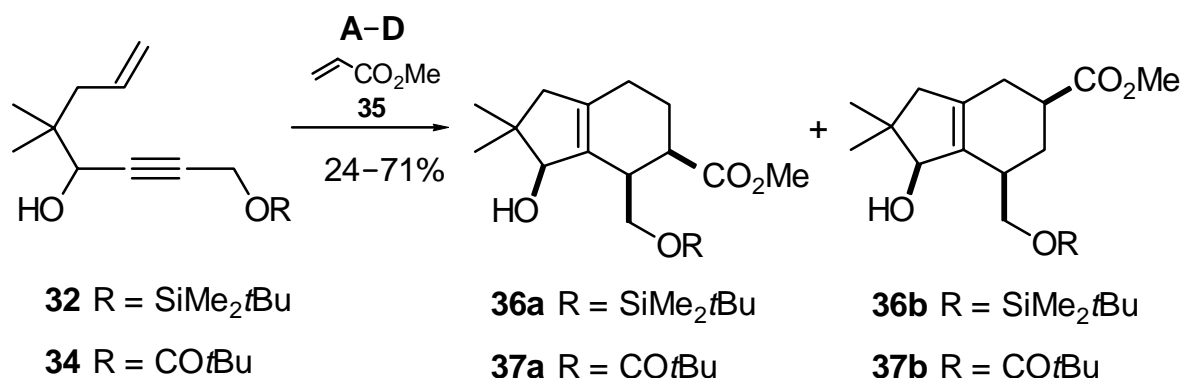
In einer im Laufe der eigenen Diplomarbeit durchgeführten Untersuchung wurden die Enine **32** und **34** dargestellt (Schema 12).<sup>[21c]</sup> Die Addition von *tert*-Butyldimethylsilylgeschütztem Propargylalkohol als Lithiumacetylid an 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al (**31**) ergab den Cyclisierungsvorläufer **32**, die Kupplung von **31** mit ungeschütztem Propargylalkohol führte zu **33**, nach anschließender Schätzung mit Pivaloylchlorid erhielt man den Vorläufer **34**.



Schema 12.

Die Umsetzung von **32** und **34** mit Palladiumacetat in Gegenwart von Methylacrylat (**35**) ergab die Hexahydroindene **36** und **37** in Form zweier diastereomerenreiner Regioisomere in guten Ausbeuten (Schema 13, Tabelle 1). Während die Cyclisierung der Enine **32** und **34** in Gegenwart von 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 mol% *N,N'*-Bisbenzylidenethylendiamin

(BBEDA) und 3 Äquivalenten Methylacrylat bereits untersucht wurde (Einträge 1 und 5), sollten noch weitere verschiedene Katalysatorsysteme getestet werden.



Schema 13.

Tabelle 1. Palladium-katalysierte Cycloisomerisierung von **32** und **34** unter verschiedenen Bedingungen.<sup>[a]</sup>

Eintrag	Enin	Bedingungen <sup>[a]</sup>	Produkt	Ausbeute (%) <sup>[b]</sup>
1 <sup>[21c]</sup>	<b>32</b>	<b>A</b>	<b>36a,b</b>	44
2	<b>32</b>	<b>B</b>	<b>36a,b</b>	35
3	<b>32</b>	<b>C</b>	–	– <sup>[c]</sup>
4	<b>32</b>	<b>D</b>	–	– <sup>[c]</sup>
5 <sup>[21c]</sup>	<b>34</b>	<b>A</b>	<b>37a,b</b>	71
6	<b>34</b>	<b>D</b>	<b>37a,b</b>	24

<sup>[a]</sup> **A:** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), BBEDA (10 mol%), **35** (3 Äquiv.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 70 °C, 2 d; **B:** Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (10 mol%), **35** (3 Äquiv.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 70 °C, 2 d; **C:** Pd(dba)<sub>2</sub> (5 mol%), SbPh<sub>3</sub> (10 mol%), HOAc (10 mol%), **35** (3 Äquiv.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 70 °C, 2 d; **D:** Pd(dba)<sub>2</sub> (5 mol%), PPh<sub>3</sub> (10 mol%), HOAc (10 mol%), **35** (3 Äquiv.), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 70 °C, 2 d. –

<sup>[b]</sup> Vereinigte Ausbeuten von **a** + **b**. – <sup>[c]</sup> Spuren Ausgangsmaterial mit nicht identifizierten Verbindungen.

Setzte man **32** mit einem Katalysatorgemisch aus Pd(OAc)<sub>2</sub> und Triphenylphosphan um, so sank die Ausbeute von 44% (bei Verwendung von BBEDA als Ligand) auf 35% (Eintrag 2). Bei der Cyclisierung von Enin **32** mit 5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, 10 mol% Triphenylphosphan, 10 mol% Essigsäure und 3 Äquivalenten Methylacrylat erhielt man keinerlei Produkt **36** (Eintrag 4). Auch bei Verwendung von Triphenylantimon anstelle von Triphenylphosphan, was nach Beobachtungen von Trost et al. bei disubstituierten Dreifachbindungen besser geeignet sein sollte,<sup>[23f]</sup> konnte keinerlei Cyclisierungsprodukt isoliert werden (Eintrag 3).

Setzte man hingegen das Enin **34** mit 5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, 10 mol% Triphenylphosphan, 10 mol% Essigsäure und 3 Äquivalenten Methylacrylat um, so konnten in 24% Ausbeute die Hexahydroindene **37a** und **37b** isoliert werden (Eintrag 6). Die Ausbeute lag jedoch deutlich unter der bei Verwendung des Katalysatorsystems Pd(OAc)<sub>2</sub> und BBEDA erhaltenen Ausbeute von 71% (Eintrag 5).

Generell läßt sich sagen, daß die Ausbeuten für carbocyclische Systeme mit beidseitig substituierter Dreifachbindung bei Verwendung von Palladium(II)-Katalysator und Ligand ohne Zusatz von Säure deutlich höher sind. Dabei wird wahrscheinlich der in Schema 7 dargestellte Mechanismus durchlaufen. Bei Einsatz einer Palladium(0)-Spezies, Ligand und Säure wird ein anderer Mechanismus durchlaufen (Schema 6).<sup>[23a,b]</sup>

Aufgrund der einfacheren Synthesesequenz wurden die propargylischen OH-Gruppen in Kauf genommen. Dies stellt jedoch ein strukturelles Problem dar, da so bereits im Cyclisierungsvorläufer ein stereogenes Zentrum sowie ein prochirales Zentrum vorhanden sind.

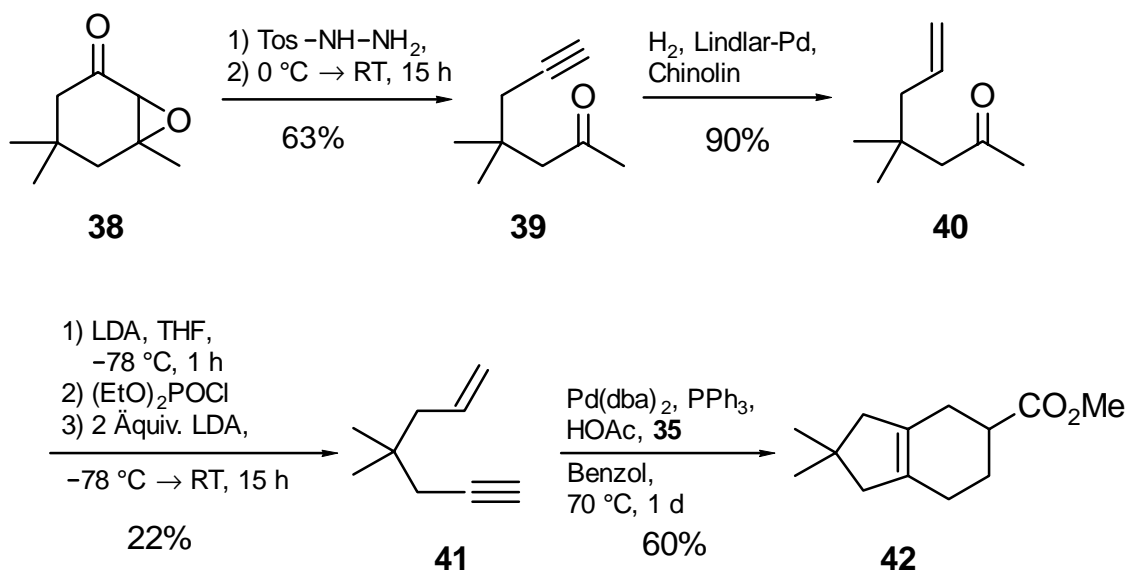
Daher sollten in weiterführenden Studien verschieden substituierte Enine dargestellt und das unterschiedliche Cyclisierungsverhalten untersucht werden.

### *1.1.1. Darstellung der Cyclisierungsvorläufer und Cyclisierung*

Zunächst sollte die Enin-Cycloisomerisierung an einem Vorläufer ohne propargylische OH-Gruppe untersucht werden. Dazu wurde das Enin **41** mit geminalen Methylgruppen, die die Cyclisierung durch den Thorpe-Ingold-Effekt <sup>[30]</sup> unterstützen sollten, gewählt.

Ausgehend von Isophoronoxid (**38**) wurde das Alkin **39** durch Epoxyketon-Alkinon-Fragmentierung nach Eschenmoser in 63% Ausbeute dargestellt.<sup>[31]</sup> Dazu stellte man aus dem Keton **38** bei 0 °C das entsprechende Tosylhydrazon dar, das dann beim Erwärmen auf Raumtemperatur unter Abspaltung von Stickstoff zum Alkinon **39** fragmentierte. Anschließende Hydrierung mit Lindlar-Katalysator, der mit Chinolin vergiftet wurde, ergab das Alken **40** in 90% Ausbeute. Das Alken wurde dann mit Diethylchlorophosphat in das kinetische Enolphosphat überführt, welches nach Zusatz von 2 Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid eine  $\beta$ -Eliminierung zum Alkin **41** durchlief, das man in einer nur geringen Ausbeute von 22% erhielt (Schema 14). Negishi et al. konnten bei der Umsetzung von 2-Octanon unter den hier beschriebenen Bedingungen das entsprechende Alkin ebenfalls nur in 23% Ausbeute isolieren.<sup>[32]</sup> Die Gründe dafür könnten einerseits in der Bildung des thermodynamisch bevorzugten Enolats liegen, andererseits könnte der  $\beta$ -Eliminierungsschritt für die schlechten Ausbeuten verantwortlich sein. Negishi et al. isolierten als Nebenprodukt das entsprechende Allen, was die letztere Vermutung noch bestärkt. Die Verwendung von sterisch anspruchsvolleren Basen, wie z. B. Lithiumtetramethylpiperidid, könnte Abhilfe schaffen.

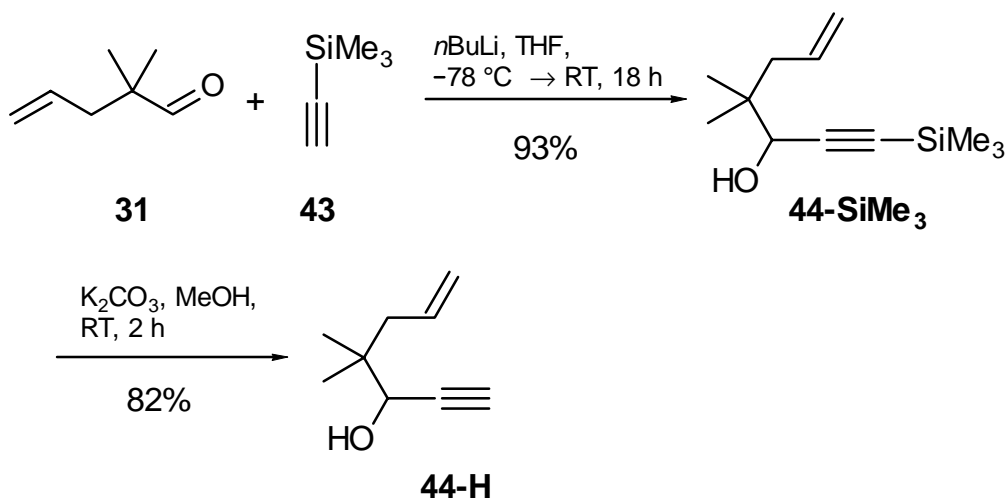
Die anschließende Cyclisierung in Gegenwart von 5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, 10 mol% Triphenylphosphan und 10 mol% Essigsäure ergab das Hexahydroinden **42** in guter Ausbeute von 60% (Schema 14).



Schema 14.

Verwendete man als Katalysatorsystem 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 10 mol% BBEDA, so verringerte sich die Ausbeute auf 16%. Im Vergleich mit früheren Untersuchungen zeigte sich, daß bei der Cyclisierung von Vorläufern mit terminaler Dreifachbindung unter Verwendung einer Palladium(0)-Spezies, Ligand und Säure zu carbocyclischen Systemen die Ausbeuten deutlich höher lagen als bei Verwendung von Palladium(II)-Katalysator und BBEDA ohne Zusatz von Säure. Umgekehrte Ergebnisse hatte man bei der Cyclisierung von Vorläufern mit beidseitig substituierter Dreifachbindung zu carbocyclischen Systemen erhalten (Tabelle 1).

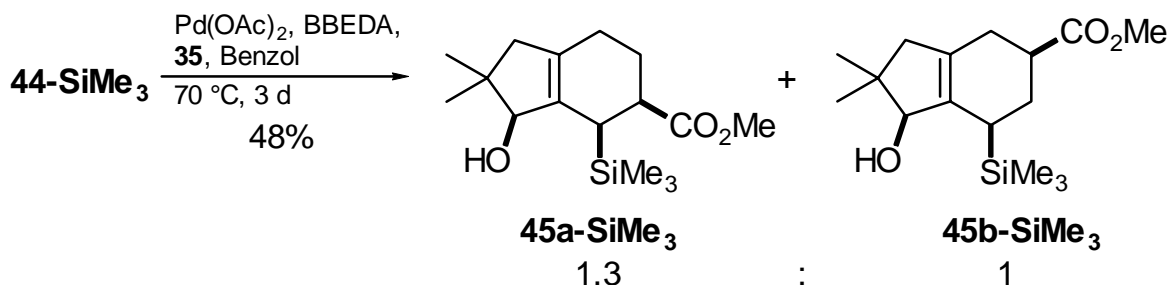
Ebenfalls näher untersucht werden sollten die Cyclisierungen von Vorläufern vom Typ **44**. Die Darstellung erfolgte ausgehend von einseitig Trimethylsilyl-geschütztem Acetylen **43**, welches mit *n*-Butyllithium deprotoniert wurde. Das so erhaltene Litiumacetylid wurde mit 2,2-Dimethylpent-4-en-1-al (**31**) versetzt, wobei man **44-SiMe<sub>3</sub>** in 93% Ausbeute isolierte (Schema 15). Zur Abspaltung der Trimethylsilylgruppe löste man **44-SiMe<sub>3</sub>** in Methanol, fügte Kaliumcarbonat hinzu und rührte zwei Stunden bei Raumtemperatur. Nach Reinigung erhielt man das Enin **44-H** mit terminaler Dreifachbindung in einer Ausbeute von 82%.



Schema 15.

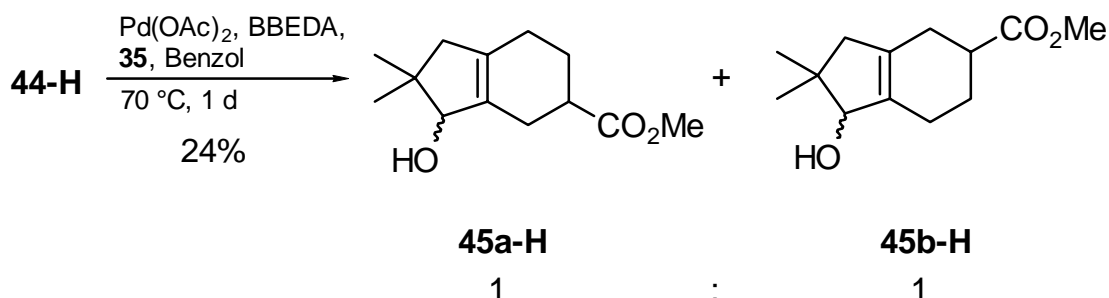
Setzte man das Enin **44-SiMe<sub>3</sub>** in Gegenwart von 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 10 mol% BBEDA mit Methylacrylat (**35**) in Benzol um, konnten die Hexahydroindene **45a-SiMe<sub>3</sub>** und **45b-SiMe<sub>3</sub>** in einer Ausbeute von 48% als säulenchromatographisch nicht trennbare

Regioisomere im Verhältnis 1.3 : 1 isoliert werden. Die erhaltenen Produkte bestanden aus jeweils nur einem Diastereomer (Schema 16).



Schema 16.

Unter identischen Bedingungen wurde das Enin **44-H** cyclisiert, dabei erhielt man als Produkt zwei jeweils aus zwei Diastereomeren bestehende Regioisomere in einer Ausbeute von 24%. Das Verhältnis von **45a-H** zu **45b-H** betrug 1.2 : 1 (Schema 17).



Schema 17.

### 1.1.2. Untersuchungen zum Einfluß von Substituenten an Position 4 des Hexahydroindengerüstes

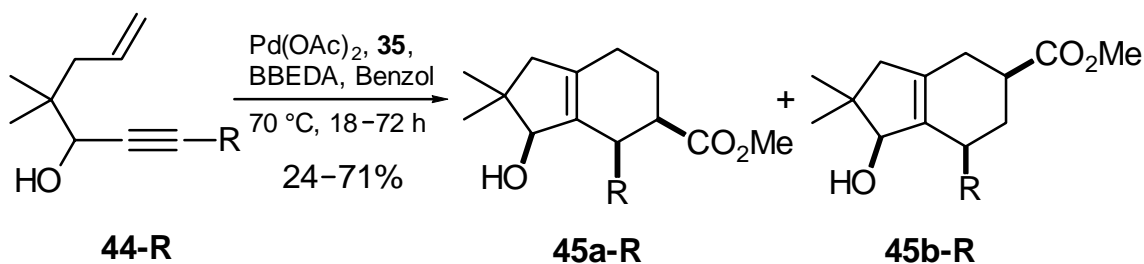
Für die Reaktivität und Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion sind vor allem die Grenzorbtal-Wechselwirkungen zwischen dem LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) des Dienophils und dem HOMO (highest occupied molecular orbital) des Diens verantwortlich. Die Reaktivität ist umso höher je geringer die Differenz zwischen HOMO und LUMO ist. Dies ist der Fall, wenn man ein elektronenreiches Dien mit einem



elektronenarmen Dienophil zur Reaktion bringt. Trägt ein Dien elektronenspendende Substituenten oder Alkylgruppen, so wird die Elektronendichte erhöht und damit auch die Energie des HOMO's, was eine Reaktivitätssteigerung zur Folge hat.<sup>[33]</sup>

Die Regioselektivität einer Diels-Alder-Reaktion läßt sich mit Hilfe der Grenzorbitalkoeffizienten erklären. Dabei binden sich die Atome mit den jeweils kleineren Grenzorbitalkoeffizienten aneinander und ebenfalls die Atome mit den größeren Orbitalkoeffizienten. Alkylsubstituenten und elektronenspendende Gruppen in 1-Stellung eines Diens verringern den Grenzorbitalkoeffizienten an C-1, der Einfluß auf den Koeffizienten an C-4 ist vernachlässigbar.<sup>[34]</sup>

Betrachtet man die Verhältnisse der Regioisomere bei den Cyclisierungen von **32**, **34** und **44-R**, so beobachtet man je nach Substituent R die in Tabelle 2 dargestellten Selektivitäten.



Schema 18.

Tabelle 2. Verhältnisse der Regioisomeren **45a-R** : **45b-R** in Abhängigkeit vom Substituenten R.

Eintrag	R	<b>45a-R</b> : <b>45b-R</b>	Ausbeute (%)
1 <sup>[21c]</sup>	CH <sub>2</sub> OSiMe <sub>2</sub> <i>t</i> Bu (≡ <b>32</b> )	1.4 : 1	44
2 <sup>[21c]</sup>	CH <sub>2</sub> OCOC <i>t</i> Bu (≡ <b>34</b> )	2.9 : 1	71
3	SiMe <sub>3</sub>	1.3 : 1	48
4	H	1.2 : 1 <sup>[a]</sup>	24

<sup>[a]</sup> Die Regioisomere liegen als Gemisch von jeweils zwei Diastereomeren vor.

Die Ergebnisse zeigen, daß ein Substituent an der terminalen Dreifachbindung sowohl einen merklichen Einfluß auf die Regioselektivität als auch auf die Diastereoselektivität hat. Befindet sich an dieser Position ein Substituent, verläuft die Reaktion diastereoselektiv

und es werden nur die *all-cis* Diastereomer gebildet (s. Tabelle 2). Der Einfluß ist mit dem Rest  $R = \text{CH}_2\text{OCO}t\text{Bu}$  am größten (Eintrag 2). Sowohl bei dem Trimethylsilylrest als auch bei  $R = \text{CH}_2\text{OSiMe}_2t\text{Bu}$  ist die Regioselektivität nur sehr gering (Einträge 1 und 3). Die sterischen Wechselwirkungen zwischen Dienophil und Substituent können die beobachtete Regioselektivität nicht erklären, da sonst die Produkte **45b-R** bevorzugt gebildet werden sollten. Betrachtet man jedoch die Grenzorbitalkoeffizienten, entspricht diese Selektivität den theoretischen Vorhersagen. Wie bereits erwähnt, verringert ein Alkylrest den Grenzorbitalkoeffizienten an dem Kohlenstoffatom, an dem sich der Substituent befindet.

Ist  $R = \text{H}$ , ist die Regioselektivität noch geringer, die Regioisomere liegen zudem noch als Diastereomere vor. Auch die Ausbeute war mit 24% deutlich geringer als bei den anderen untersuchten Systemen. Die Diastereomerenbildung entsprach jedoch den Erwartungen, da an einem dem Vorläufer **44-H** entsprechenden Bromdien bereits Heck-Reaktionen durchgeführt wurden, die zu einem analogen Ergebnis führten.<sup>[21c]</sup>

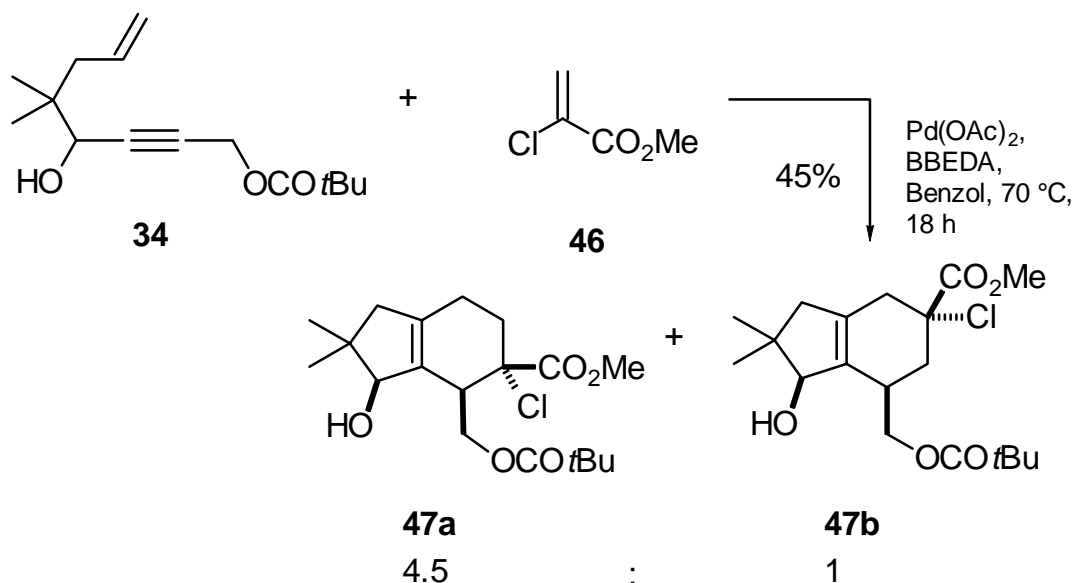
Zusammenfassend lässt sich sagen, daß ein Substituent an Position 4 des Hexahydroindengerüsts notwendig ist, um die Bildung von Diastereomeren zu vermeiden. Verwendet man dabei als Substituent  $R = \text{CH}_2\text{OCO}t\text{Bu}$ , so erhält man neben höchster Regioselektivität auch die besten Ausbeuten.

Auf Untersuchungen von Systemen mit  $R = \text{CH}_2\text{OH}$  wird in Kapitel 1.2. näher eingegangen.

### *1.1.3. Variation der Dienophile und Untersuchung des Einflusses auf die Diastereoselektivität und Regioselektivität der Reaktion*

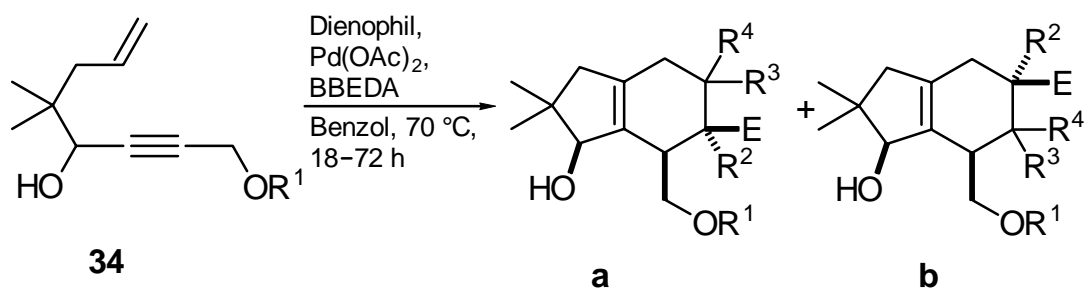
Bereits in einer vorangegangenen Arbeit<sup>[21c]</sup> wurde die Cyclisierung des Enins **34** unter Verwendung von Methylacrylat (**35**) und 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetat (**27**) eingehend untersucht. Dabei beobachtete man, daß beim Einsatz von Methylacrylat als Dienophil zwei Regioisomere gebildet wurden, während bei Verwendung von **27** als Dienophil nur ein einziges Regioisomer entstand. Die Reaktion verlief jedoch in beiden Fällen diastereoselektiv. Um genauere Aussagen über den Einfluß des Dienophils auf die Regioselektivität machen zu können, wurde die gleiche Reaktion nun auch mit  $\alpha$ -Chlor-methylacrylat (**46**) durchgeführt. Dabei löste man das Enin **34** in Benzol und versetzte mit 5 mol%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 10 mol% BBEDA und 3 Äquivalenten **46**. Nach 18 Stunden bei 70 °C

konnten die Hexahydroindene **47a** und **47b** im Verhältnis 4.5 : 1 in einer Gesamtausbeute von 45% isoliert werden (Schema 19).



Schema 19.

Der Grenzorbitalkoeffizient eines Dienophils wird an dem Kohlenstoffatom verringert, das einen elektronenziehenden Substituenten trägt. Gleichermäßen erhöht sich der Grenzorbitalkoeffizient an dem anderen Kohlenstoffatom.<sup>[35]</sup>



Schema 20.  $R^1 = \text{CO}t\text{Bu}$ ,  $E = \text{CO}_2\text{Me}$ .

Tabelle 3. Regioisomerenverhältnis durch Enincycloisomerisierung mit nachfolgender Diels-Alder-Reaktion gebildeter Hexahydroindene in Abhängigkeit vom Dienophil.

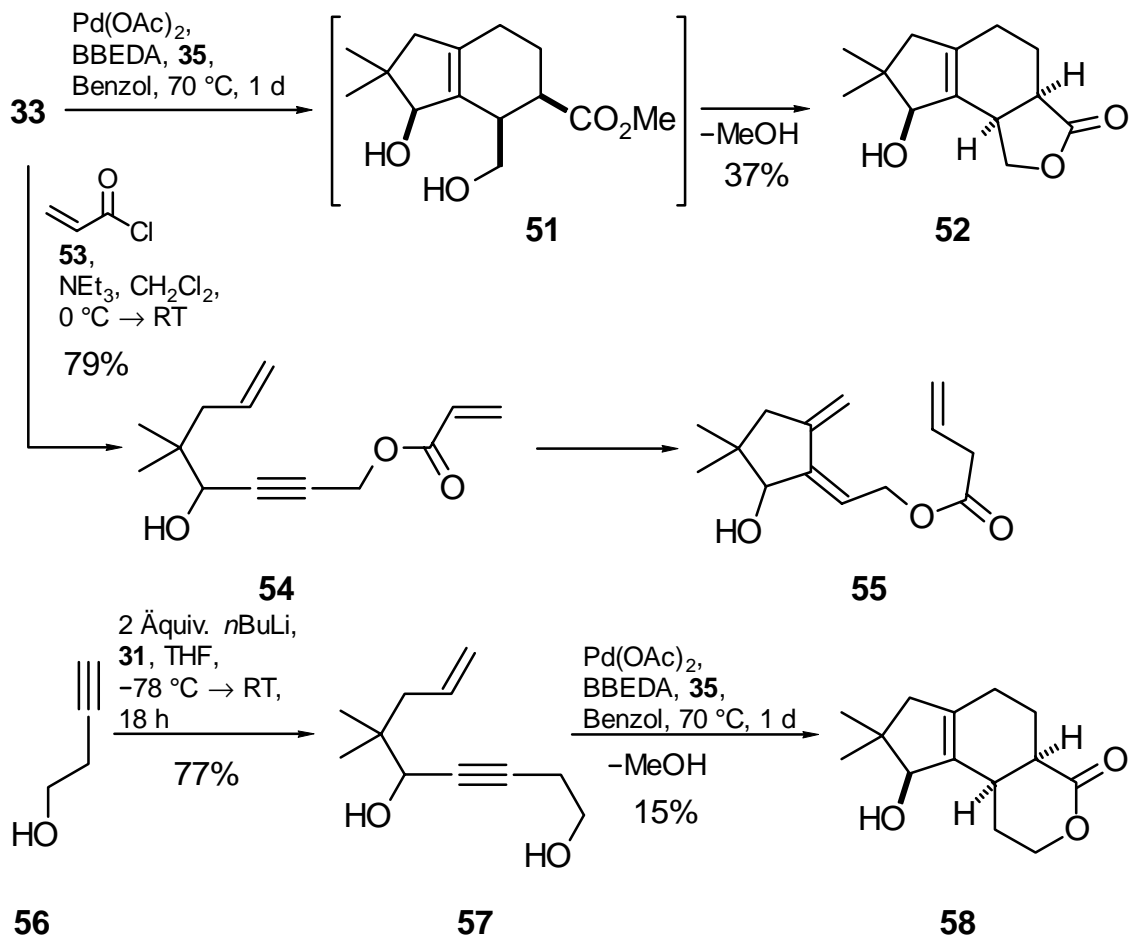
Eintrag	Dienophil	Produkt	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Verhältnis <b>a</b> : <b>b</b>	Ausbeute (%)
1 <sup>[21c]</sup>	<b>35</b>	<b>37</b>	H	H	H	2.9 : 1	71
2	<b>46</b>	<b>47</b>	Cl	H	H	4.5 : 1	45
3 <sup>[21c]</sup>	<b>27</b>	<b>48</b>	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		100 : 0	56
4	<b>49</b>	<b>50</b>	Cl	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>		–	– <sup>[a]</sup>

[a] 87% **49** konnte zurückisoliert werden.

Im Vergleich zu der Reaktion mit Methylacrylat (**35**) erhöhte sich die Regioselektivität bei der Reaktion mit  $\alpha$ -Chlormethylacrylat (**47**) auf 4.5 : 1 (Schema 20, Tabelle 3). Dies läßt sich dadurch erklären, daß der zusätzliche  $\alpha$ -Chlorsubstituent durch einen elektronenziehenden Effekt die Grenzorbitalkoeffizienten in der gleichen Richtung beeinflusst wie die Methylgruppen im Methylacrylat. Bezogen auf die Regioselektivitäten erhielt man das beste Ergebnis bei Verwendung des 2-Chlor-2-cyclopropylidenacetats (**27**) als Dienophil, wobei nur ein einziges Regioisomer **48a** gebildet wurde. Das Gerüst von **48a** hat Ähnlichkeit mit den Sesquiterpenen Illudin-S und -M,<sup>[36]</sup> bei denen der dreigliedrige Ring sich in Nachbarschaft zu einer Methylgruppe befindet. Bei **48a** befindet sich Dreiring jedoch in quasi-*meta* Stellung zum CH<sub>2</sub>OCOtBu-Rest. Um das andere Regioisomer darzustellen, wurde *tert*-Butyl-2-chlor-2-cyclopropylidenacetat (**49**) eingesetzt. Man hoffte, daß die vergrößerten sterischen Ansprüche für eine Inversion der Regioselektivität führen. Dieser Versuch schlug jedoch fehl, man konnte nach einer Reaktionsdauer von drei Tagen 87% des Dienophils **49** zurückgewinnen. Offenbar fand keine Diels-Alder-Reaktion statt, da die stereoelektronischen Einflüsse eine Umkehr der Reaktion nicht ermöglichten. Desweiteren ist das intermediär gebildete exocyclische 1,3-Dien nicht über längere Zeit stabil, nach einer Reaktionsdauer von drei Tagen konnte nur noch Zersetzung festgestellt werden.

1.2. *Synthese von Tricyclen durch einen Domino-Prozeß aus Cycloisomerisierung, Diels-Alder-Reaktion und Lactonisierung*

In weiteren Untersuchungen wurde überprüft, ob die freie Hydroxymethylgruppe im Enin **33** die Regioselektivität der [4 + 2]-Cycloaddition ebenfalls beeinflussen kann. Daher wurde das ungeschützte Diol unter den in Kapitel 1.1.2. beschriebenen Bedingungen der Enin-Cycloisomerisierung umgesetzt. Dabei erhielt man nicht die erwarteten bicyclischen Methylester, sondern das tricyclische Lacton **52**. Nach Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion wird das quasi-*ortho* Produkt **51** gebildet, das dann umgehend eine intramolekulare Umesterung zu **52** eingeht (Schema 21).



Schema 21.

Ausgehend von 3-Butin-1-ol (**56**) konnte durch Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Alkylierung mit **31** das homologe Diol **57** in 77% Ausbeute dargestellt werden. Eine Kaskade aus Cycloisomerisierung, Diels-Alder-Reaktion und Lactonisierung ergab das Sechsringlacton **58** in einer geringen Ausbeute von nur 15% (Schema 21). Mit Hilfe von NOESY-Spektren (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) konnte eindeutig ermittelt werden, daß der Lactonring *cis*-verknüpft wurde.

Bei den erreichten mäßigen Ausbeuten kann keine eindeutige Aussage über die Regioselektivität getroffen werden. Es wurden zwar nur die Lactone **52** und **58** isoliert, von einer ausschließlichen Bildung der Produkte zu sprechen, ist bei diesen geringen Ausbeuten aber nicht möglich.

Um die Ausbeute zu erhöhen, führte man die Reaktion in Gegenwart von 10 mol% Titan-tetraisopropylat durch, das bekanntermaßen Umesterungen mit Alkoholen katalysiert.<sup>[37]</sup> Dabei könnte *in situ* das Acrylat **54** gebildet werden, das dann in einer Lactonisierung reagieren sollte. Dabei konnte jedoch kein **52** isoliert werden, vielmehr entstanden nur nicht identifizierte Oligomere neben Zersetzungsprodukten. Fraglich ist, ob das zugesetzte Titan-tetraisopropylat diese Polymerisation katalysierte, oder ob das *in situ* gebildete Acrylat **54** selbst zur Polymerisation neigte. Um dies näher untersuchen zu können, wurde das Enin **33** mit Acryloylchlorid (**53**) umgesetzt und das Acrylat **54** in 79% Ausbeute isoliert (Schema 21). Die Umsetzung von **54** unter den Bedingungen der Cycloisomerisierung ergab ebenfalls nur oligomeres Material und Zersetzung. Dabei ist nicht auszuschließen, daß eine Cycloisomerisierung stattfand und das gebildete Trien **55** polymerisierte.

### 1.3. Untersuchung von Heck-Diels-Alder-Domino-Reaktionen unter Zusatz von Lewis-Säuren

Zur Erhöhung von Ausbeute und Selektivität bei Diels-Alder-Reaktionen ist der Einsatz von Lewis-Säuren in katalytischen bis stöchiometrischen Mengen lange bekannt und bereits eingehend untersucht worden. Die am häufigsten verwendeten Lewis-Säuren sind dabei  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$  und  $\text{ZnCl}_2$ . Aber auch verschiedenste alkyl- und alkoxy-substituierte Aluminiumchloride und Titanderivate wurden mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt.<sup>[38]</sup> Auch die asymmetrische Induktion bei der Diels-Alder-Reaktion mit der bis zu vier neue Chiralitätszentren entstehen, ist vielfach bearbeitet worden. Ein Vorteil des Zusatzes von Lewis-Säuren bei einer Diels-Alder-Reaktion liegt darin, daß die Reaktion schon unter sehr milden Bedingungen (bei Temperaturen um  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) stattfindet. Bei Verwendung von chiralen Lewis-Säuren lassen sich hohe Enantiomerenüberschüsse erzielen.<sup>[3b]</sup>

Durch Koordination der Lewis-Säure an das Dienophil wird die Energie des LUMOs abgesenkt, was eine Reaktivitätserhöhung zur Folge hat. Der Grenzorbitalkoeffizient am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom wird verkleinert, der Koeffizient am  $\beta$ -Kohlenstoffatom vergrößert (Abb. 1). Diese erhöhte Polarisierung führt zu einer Steigerung der Regioselektivität.<sup>[39]</sup>



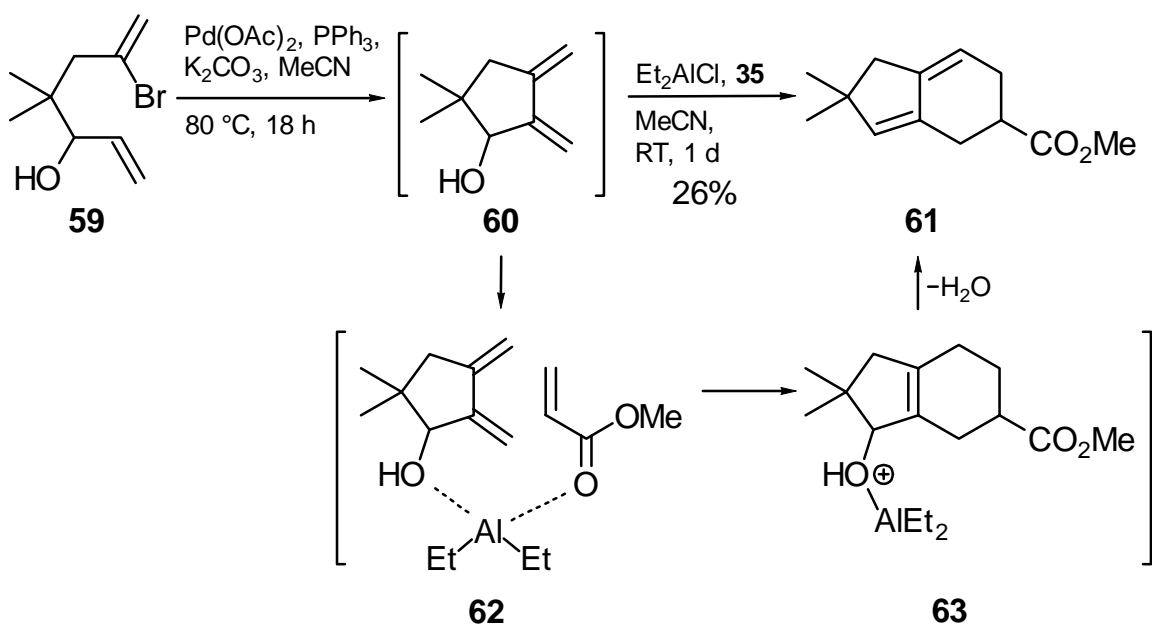
Abbildung 1. LA = Lewis-Säure. Einfluß von Lewis-Säure auf die Grenzorbitalkoeffizienten eines Dienophils.

Da die Heck-Diels-Alder-Reaktionssequenz des Bromdiens **59** mit verschiedenen Dienophilen unter rein thermischen Bedingungen immer Gemische aus Diastereomeren und Regioisomeren ergab, wurde diese Reaktion auch unter Zusatz einer Lewis-Säure durchgeführt.

Dazu versetzte man eine Lösung von **59** in Acetonitril mit 5 mol%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 10 mol%  $\text{PPh}_3$  und einem Äquivalent Kaliumcarbonat. Nach 18 Stunden bei  $80\text{ }^\circ\text{C}$  filtrierte man das

Katalysatorgemisch über Celite ab. Zu 3 Äquivalenten Methylacrylat in Acetonitril wurden vorsichtig 3 Äquivalente einer 1 M Diethylaluminiumchlorid-Lösung in Hexan gegeben. Die Lösung färbte sich intensiv gelb und wurde 10–15 min bis zur vollständigen Komplexierung gerührt. Zu der erhaltenen Lösung wurde die Lösung des exocyclischen Diens **60** gegeben. Nachdem man einen Tag bei Raumtemperatur gerührt hatte, konnte das Tetrahydroinden **61** in 26% Ausbeute als einziges Isomer neben Zersetzungsprodukten und Edukt **59** isoliert werden.

Diethylaluminiumchlorid wird vermutlich sowohl an das Dienophil als auch an die OH-Gruppe des exocyclischen Diens **60** koordiniert und bildet den Komplex **62**, der dann in einer [4 + 2]-Cycloaddition zu **63** reagiert. Die Lewis-Säure bedingt auch eine anschließende Wassereliminierung zum konjugierten Dien **61** (Schema 22). Daher ist es auch nicht möglich, die Reaktion mit katalytischen Mengen Diethylaluminiumchlorid durchzuführen, da ein Äquivalent zur Eliminierung verbraucht wird.



Schema 22.

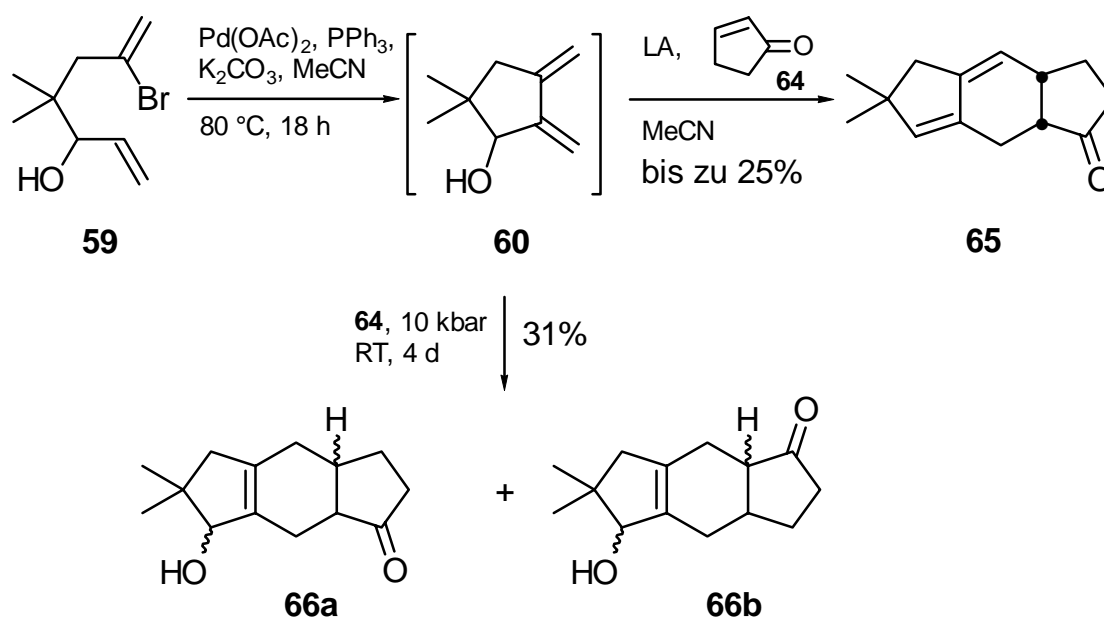


### 1.3.1. Verwendung von Cyclopentenon als Dienophil

Bei Benutzung von cyclischen Dienophilen wie Cyclopentenon in der beschriebenen Reaktionssequenz sollte der Aufbau von linear anellierten Tricyclen möglich sein. Dabei könnten Octahydro-*s*-indacenderivate vom Typ **65** gebildet werden. Cycloalkanone reagieren unter thermischen Bedingungen nur langsam mit Dienen, durch Zusatz einer Lewis-Säure kann die Reaktivität aber deutlich gesteigert werden.<sup>[40]</sup>

Deshalb wurden Heck-Diels-Alder-Domino-Sequenzen mit Cyclopentenon als Dienophil an dem schon bekannten System **59** unter Zusatz verschiedener Lewis-Säuren untersucht. Ebenfalls untersucht wurde das Reaktionsverhalten ohne Zusatz von Lewis-Säure bei hohem Druck von 10 kbar.

Brachte man das Bromdien **59** unter den in Kapitel 1.3. beschriebenen Bedingungen mit 5 Äquivalenten Cyclopentenon (**64**) unter Zugabe verschiedener Lewis-Säuren zur Reaktion, so konnte in bis zu 25% Ausbeute das Octahydro-*s*-indacen **65** als einziges Isomer isoliert werden (Schema 23, Tabelle 4). Mit Hilfe von Korrelationspektren konnte die Struktur von **65** eindeutig zugeordnet werden. Führt man die Reaktion ohne Lewis-Säure, aber bei 10 kbar durch, so erhielt man die beiden Regioisomere **66a** und **66b** als Diastereomergemisch in 31% Ausbeute.



Schema 23. LA = Lewis-Säure

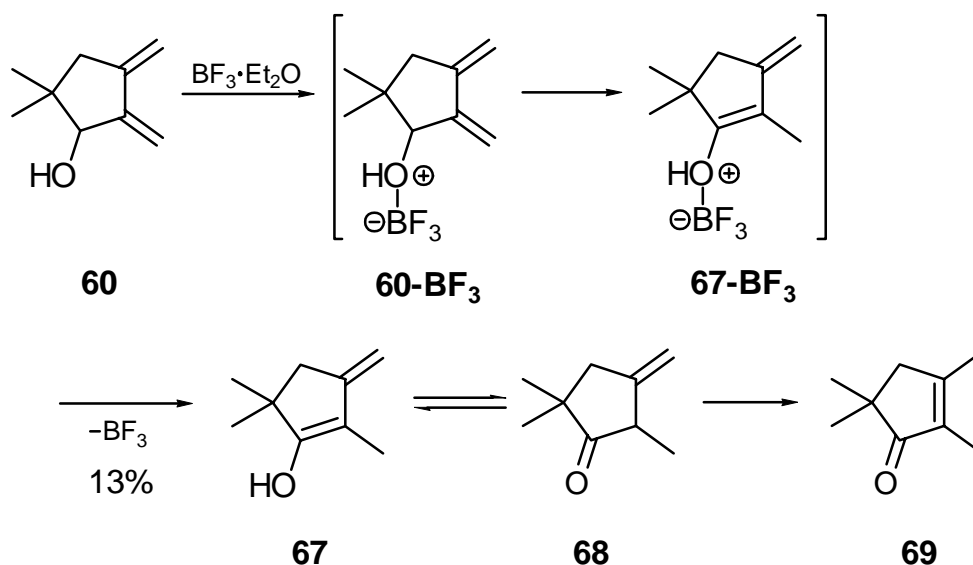
Tabelle 4. Heck-Diels-Alder-Reaktion von **59** mit **64** unter Zusatz verschiedener Lewis-Säuren.

Eintrag	Lewis-Säure (Äquiv.), Dauer [h]	Produkt	Ausbeute (%)
1	LiBF <sub>4</sub> (3) 336	<b>65</b>	25
2	Et <sub>2</sub> AlCl (3), 18	<b>65</b>	22
3	Et <sub>2</sub> AlCl (1.5), 18	<b>65</b>	6[a]
4	Me <sub>3</sub> Al (3), 72	<b>60</b>	–[b]
5	Ti(O <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> (3), 72	<b>60</b>	–[b]
6	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (3), 336	<b>69</b>	13
7	336[c]	–	–
8	10 kbar, 96[c]	<b>66a,b</b>	31

[a] 17% des Diens **60** wurden ebenfalls isoliert – [b] Nicht isoliert, NMR-spektroskopisch nachgewiesen. – [c] Ohne Zusatz von Lewis-Säure.

Der Zusatz einer Lewis-Säure bewirkt eine Beschleunigung und vollständige Regio-selektivität der Reaktion. Die beste Ausbeute erzielte man bei Zugabe von Lithium-tetrafluoroborat.<sup>[41]</sup> Sie ist mit 25% jedoch immer noch relativ gering. Ein Grund hierfür könnte die lange Reaktionsdauer von 14 Tagen sein, da das nach Heck-Reaktion gebildete exocyclische 1,3-Dien **60** bei längerer Reaktionszeit zur Polymerisation oder zur Zersetzung neigt (Eintrag 1). Verwendete man Diethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure, betrug die Ausbeute 22% (Eintrag 2), die Reaktionszeit verkürzte sich jedoch auf 18 Stunden. Neben diesem Produkt wurden dünnschichtchromatographisch noch weitere Komponenten detektiert, doch konnte kein weiteres identifizierbares Produkt erhalten werden. Vermutlich ist Diethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure so stark, daß viele Nebenreaktionen auftreten. Daher führte man die Reaktion mit der schwächeren Lewis-Säure Trimethylaluminium erneut durch. Nach drei Tagen wurde die Reaktion abgebrochen, da keinerlei Octahydro-*s*-indacen **65** gebildet worden war (Eintrag 4). Bei Verwendung von Titan-tetraisopropylat erhielt man dasselbe Ergebnis (Eintrag 5).

Interessanterweise wurde bei Zugabe von Bortrifluorid-Etherat nicht der Tricyclus **65** isoliert, sondern das 2,3,5,5-Tetramethylcyclopent-2-en-1-on (**69**) (Schema 24). Das Bortrifluorid wird wahrscheinlich an die Hydroxygruppe des exocyclischen Diens **60** koordiniert, das sich dann durch Säurekatalysierte Doppelbindungsverschiebung zum Enol **67** umlagert. Das Enol wiederum lagert sich zum Keton **68** um, das dann unter Säurekatalyse zum konjugierten System isomerisiert.



Schema 24. Möglicher Mechanismus für die Bildung von des Tetramethylcyclopentenons **69** aus dem 2,3-Dimethylen-5,5-dimethylcyclopentan-1-ol (**60**).

## 2. Synthese von Heterocyclen durch Einsatz heteroatomhaltiger Vorläufer

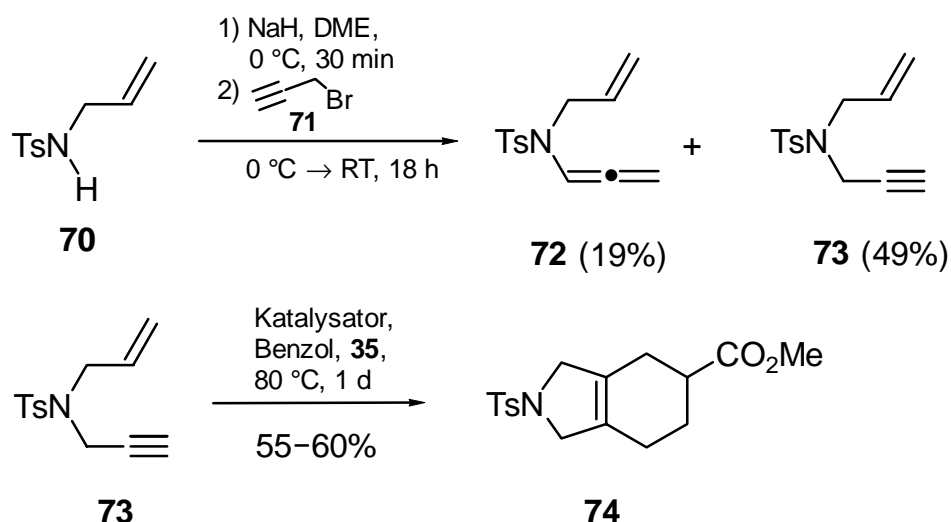
### 2.1. Aufbau von Hexahydroindol- und Hexahydroisoindolgerüsten

Natürlich vorkommende Heterocyclen sind noch vielfältiger als carbocyclische Verbindungen. Die größte Gruppe der Heterocyclen ist die der sogenannten Alkaloide, die als Heteroatom Stickstoff enthalten. Neben den Isochinolin-Alkaloiden sind die Indol-Alkaloide am weitesten verbreitet.<sup>[42]</sup> Viele verfügen über pharmakologische Wirkungen und werden therapeutisch genutzt, als Grundkörper liegt ihnen das Indol zugrunde.

Entsprechend dem beschriebenen Aufbau carbocyclischer Systeme wurde daher versucht auch heterocyclische Systeme, insbesondere Hexahydroindol- und Hexahydroisoindol-Gerüste aufzubauen.

Zur Darstellung des stickstoffhaltigen Enins **73** alkylierte man das mit Natriumhydrid deprotonierte *N*-Allyl-*N*-(*p*-tosyl)amin (**70**) mit Propargylbromid (**71**) und gewann den Cyclisierungsvorläufer **73** in 49% Ausbeute.<sup>[43]</sup> Dabei entstand als Nebenprodukt das Allen **72** in 19% Ausbeute. Das Enin **73** wurde anschließend unter den Bedingungen der Enin-Cycloisomerisierung umgesetzt. Das Hexahydroisoindol **74** konnte je nach Wahl des Katalysatorsystems in 55–60% Ausbeute isoliert werden (Schema 25, Tabelle 5). Bei Verwendung von Pd(OAc)<sub>2</sub> und BBEDA betrug die Ausbeute 55%, bei Pd(OAc)<sub>2</sub> und PPh<sub>3</sub> war sie mit 60% nur unwesentlich besser. Auch bei Verwendung von Pd(dba)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> und Essigsäure konnte die Ausbeute nicht verbessert werden, sie betrug ebenfalls 60%. Damit ist keine gültige Aussage darüber möglich, welche Katalysatorzusammensetzung zur Cyclisierung von stickstoffhaltigen Eninen am besten geeignet ist.

Im Vergleich zu der Heck-Diels-Alder-Reaktion<sup>[43]</sup> von stickstoffhaltigen Vorläufern ist die Enin-Cycloisomerisierung mit anschließender [4 + 2]-Cycloaddition zum Aufbau von Hexahydroisoindolen besser geeignet, da bei der Cyclisierung kein formaler 6-*endo-trig*-Ringschluß stattfand.<sup>[29]</sup>

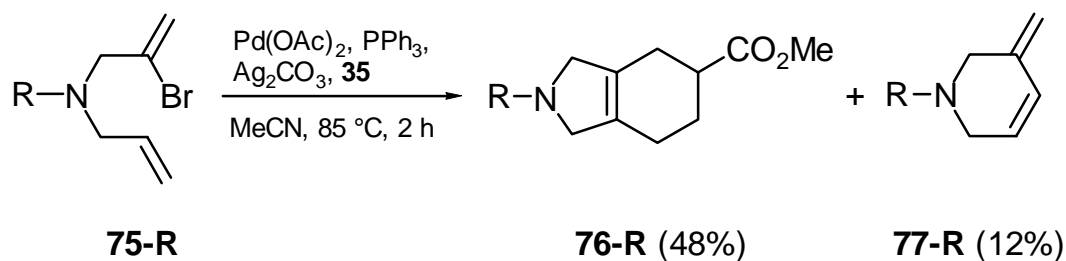


Schema 25. Katalysator siehe Tabelle 5.

Tabelle 5. Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion von **73** unter verschiedenen Bedingungen.

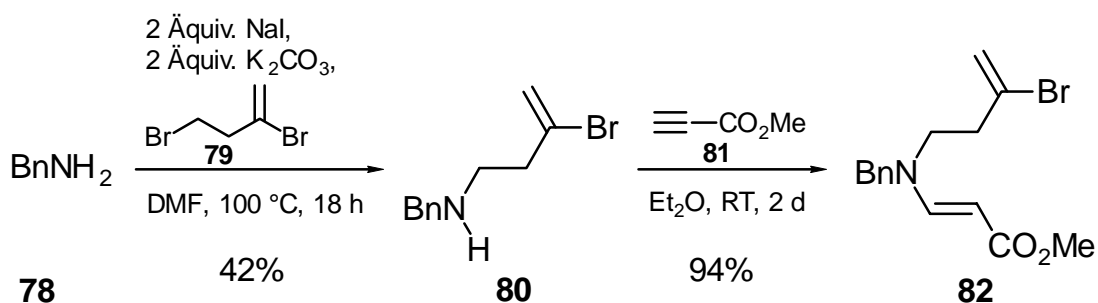
Eintrag	Bedingungen	Ausbeute (%)
1	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 10 mol% BBEDA	55
2	5 mol% Pd(OAc) <sub>2</sub> , 10 mol% PPh <sub>3</sub>	60
3	5 mol% Pd(dba) <sub>2</sub> , 10 mol% PPh <sub>3</sub> , 10 mol% HOAc	60

Steinig und Bhat setzten dem Enin **73** entsprechende Bromdiene vom Typ **75-R** in Heck-Reaktionen um. Die Ausbeuten lagen bei dem Bromdien **75-pNbs** mit 48% unter denen in der Cycloisomerisierung erzielten, des weiteren trat als Nebenreaktion die Bildung des Produktes **77-pNbs** in 12% Ausbeute auf (Schema 26).<sup>[29]</sup>



Schema 26. R = pNbs = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>.

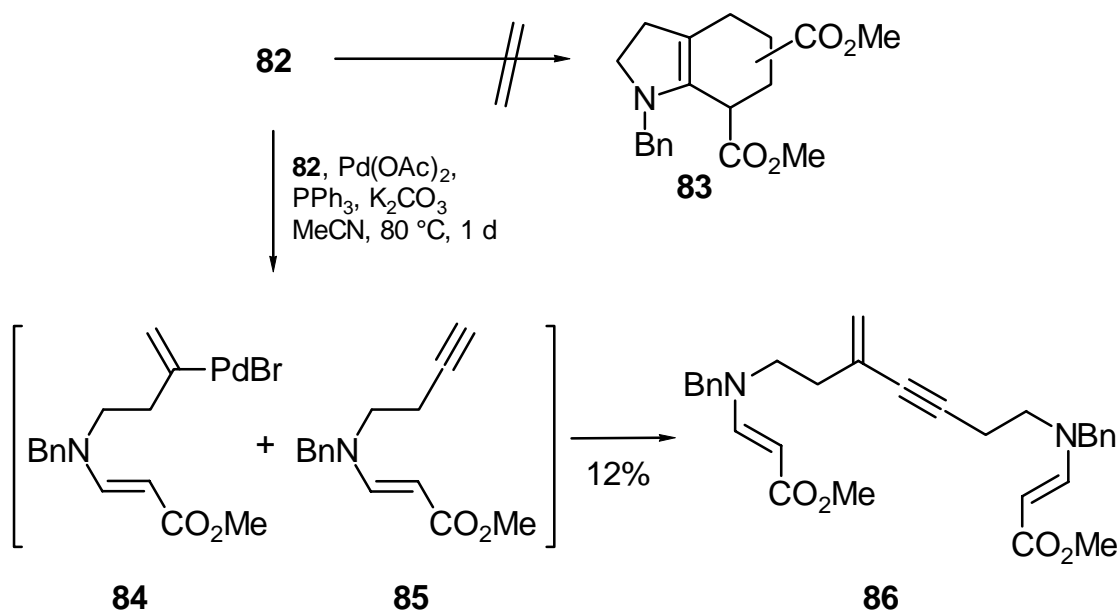
Zur Darstellung von Hexahydroindolgerüsten sollte ein Enamin als Vorläufer synthetisiert werden. Man gab zu Benzylamin (**78**) nach einer Vorschrift von Normant et al. und Buchwald et al. 2,4-Dibrombuten (**79**), jeweils 2 Äquivalente NaI und  $K_2CO_3$  und erwärmte in DMF auf  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (Schema 27).<sup>[44]</sup> Hierbei fand in situ ein Brom-Iod-Austausch statt. Mit dem so gebildeten reaktiveren Iodid gelang die Alkylierung in mäßigen Ausbeuten. Die direkte Alkylierung von Benzylamin mit **79** war nicht durchführbar, da die Homoallylposition für eine Substitution nicht genügend aktiviert ist. Die Umsetzung von **80** mit Propiolsäuremethylester (**81**) ergab in nahezu quantitativer Ausbeute das (*E*)-konfigurierte Enamin **82**.



Schema 27.

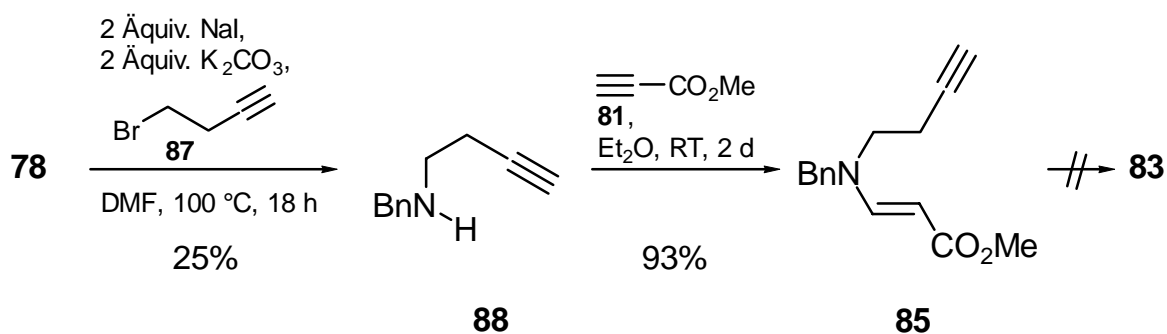
Die Umsetzung von **82** unter den für die Heck-Diels-Alder-Reaktion üblichen Bedingungen (5 mol%  $Pd(OAc)_2$ , 10 mol%  $PPh_3$ , 1 Äquivalent Kaliumcarbonat) mit 3 Äquivalenten Methylacrylat (**35**) ergab nicht das Hexahydroindolderivat **83**, sondern das Trienin **86** (Schema 28). Dabei muß eine Dehydrobromierung des Bromvinylenamins **82** zu **85** stattgefunden haben, welches dann Palladium-katalysiert über **84** an **82** gekuppelt worden sein muß.

Bei Verwendung von Natriumacetat bzw. Cäsiumcarbonat als Base trat keine Reaktion ein, man konnte neben Zersetzungsprodukten nur das Edukt zurückgewinnen. Auch bei Verwendung von nur 0.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat konnte das Hexahydroindol **83** nicht einmal in Spuren gefunden werden. Ein formales 6-*endo*-Produkt wurde ebenfalls nicht isoliert.



Schema 28.

Auch das Reaktionsverhalten des Enins **85** unter den Bedingungen der Enin-Cycloisomerisierung wurde untersucht. Dazu wurde Benzylamin (**78**) mit 4-Brom-1-butin (**87**) in 25% Ausbeute zu **88** alkyliert (Schema 29). Dieses reagierte mit Methylpropargylat (**81**) in 93% Ausbeute zum Enaminoester **85**. Versetzte man **85** mit 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 10 mol% BBEDA, so konnte selbst nach drei Tagen bei 80 °C nur das Edukt detektiert werden. Verwendete man Pd(dba)<sub>2</sub> als Pd(0)-Spezies, 10 mol% Triphenylphosphan und 10 mol% Essigsäure, erhielt man ebenfalls kein Hexahydroindolderivat. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 100 °C führte nicht zum gewünschten Produkt **83**.

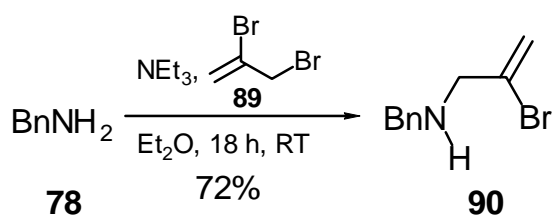


Schema 29.

## 2.2. Verwendung von Sulfonamiden als Cyclisierungsvorläufer

Eine weitere interessante Klasse von Heterocyclen sind solche, die sowohl Schwefel als auch Stickstoff beinhalten. Dazu zählen u. a. Thiazole, Isothiazole und Thiazine. Isothiazole werden vor allem in Pharmazeutika und Pflanzenschutzmittel als Fungizide, Algizide und Schleimbekämpfungsmittel verwendet. Thiazole und Thiazinderivate findet man auch in Farbstoffen wieder.<sup>[45]</sup> Auch Saccharin, ein häufig benutzter Süßstoff, ist ein Schwefel-Stickstoff-Heterocyclus. Im Vergleich zu Saccharose ist die Süßungskraft von Saccharin 550 mal höher, es schmeckt zudem in einer Verdünnung von 1 : 200.000 noch süß. Daneben besitzt Saccharin keinen physiologischen Brennwert.<sup>[46]</sup> In der Technik findet Saccharin als Härtebildner für Dispersionsschichten in galvanischen Nickelbädern Verwendung.

Zur möglichen Synthese von Isothiazolin-Derivaten wurde die Reaktion von Sulfonamiden in Domino-Prozessen aus Palladium-katalysierter Cyclisierung und Diels-Alder-Reaktion näher untersucht. Dazu wurde Benzylamin (**78**) in Gegenwart von Triethylamin mit 2,3-Dibrompropen (**89**) alkyliert. Während die Alkylierung von **78** in der Literatur mit Kaliumcarbonat als Base in DMF bei Temperaturen um 100 °C beschrieben ist,<sup>[47]</sup> konnte hier bei Verwendung von Triethylamin die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden (Schema 30). Man erhielt das Amin **90** in 72% Ausbeute.



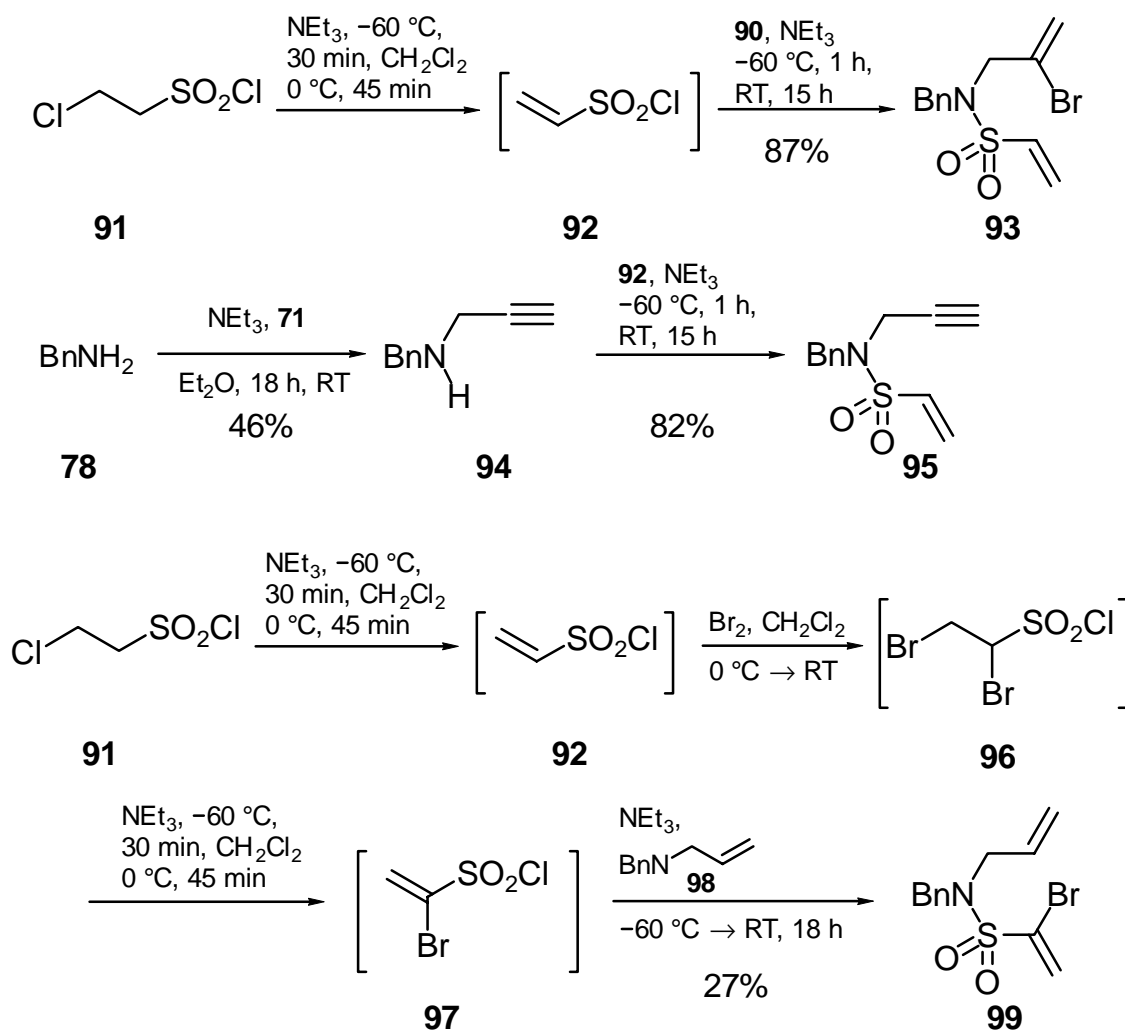
Schema 30.

Die Sulfoneinheit wurde ausgehend von Chlorethylsulfonylchlorid (**91**) eingeführt.<sup>[48]</sup> Dazu versetzte man **91** bei –60 °C mit Triethylamin, wobei unter HCl-Eliminierung in situ das Vinylsulfonylchlorid (**92**) erhalten wurde. Diese Lösung wurde sofort mit dem alkylierten Amin **90** umgesetzt. Das Sulfonamid **93** konnte so in 87% Ausbeute dargestellt



werden (Schema 31). Das dem Bromdien **93** entsprechende Enin **95** wurde unter identischen Bedingungen bei Verwendung des Benzylamins **94** in 82% synthetisiert.

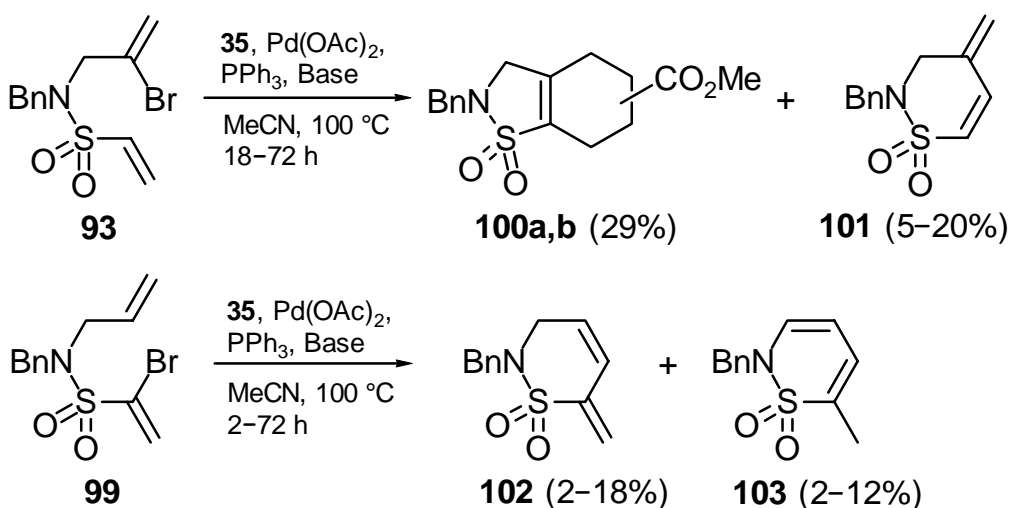
Des weiteren wurde das Sulfonamid **99** mit Brom an der Vinylsulfonyleinheit synthetisiert. Dazu wurde Chlorethylsulfonylchlorid (**91**) in einem ersten Schritt zum Vinylsulfonylchlorid (**92**) umgesetzt. An dessen Doppelbindung ließ sich nach einer Vorschrift von Rondestvedt bei 0 °C Brom zu Dibromsulfonylchlorid (**96**) addieren.<sup>[49]</sup> Anschließende Dehydrobromierung zum Bromvinylsulfonylchlorid (**97**) und Umsetzung mit Allylbenzylamin (**98**) ergab das Sulfonamid **99** in einer Gesamtausbeute von 27% Ausbeute (Schema 31).



Schema 31.

Bei der Behandlung der Sulfonamide **93** und **99** mit Pd(OAc)<sub>2</sub> in Gegenwart von Triphenylphosphan als Ligand konnten je nach verwendeter Base die Bicyclen **100a,b** als Regioisomerengemisch im Verhältnis 1.9 : 1 und die formalen 6-*endo*-Produkte **101**, **102** und **103** isoliert werden (Schema 32, Tabelle 6). Das Tetrahydrothiazin **101** wurde nur bei Verwendung von Kaliumcarbonat als Base erhalten (5% Ausbeute, ohne Zusatz von **35** erhöhte sich die Ausbeute auf 20%), das Produkt **100a,b** wurde nicht gebildet. Setzte man hingegen Cäsiumcarbonat als Base ein, konnten die Hexahydrobenzothiazole **100a,b** in 29% Ausbeute als Regioisomerengemisch im Verhältnis 1.9 : 1 synthetisiert werden.

Ausgehend vom Sulfonamid **99** konnten in Gegenwart von Kaliumcarbonat bereits nach zwei Stunden die beiden Hydrothiazine **102** und **103** in insgesamt 20% Ausbeute (18% **102** und 2% **103**) isoliert werden. Verwendete man Cäsiumcarbonat, erhielt man ebenfalls **102** und **103**, das Mengenverhältnis kehrte sich jedoch um (3% **102** und 12% **103**). Die Reaktionsdauer verlängerte sich bei Benutzung von Cäsiumcarbonat auf drei Tage. Führte man die Reaktion bei, wie sonst üblich, 80 °C aus, erhielt man kein Produkt. Eine Reaktion trat erst bei Erhöhung der Temperatur auf 100 °C ein. Die Reaktionsführung bei dieser Temperatur war nur durch die Verwendung eines dickwandigen Pyrex-Gefäßes möglich, da man Acetonitril (Siedepunkt 80–81 °C) als Lösungsmittel benutzte. Bei allen diesen Cyclisierungen wurde neben den genannten Produkten noch polymeres Material gebildet.



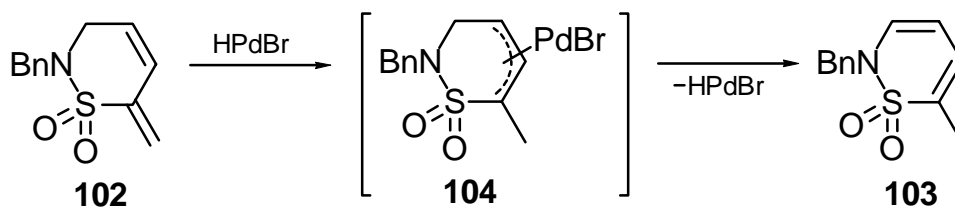
Schema 32.

Tabelle 6. Cyclisierung von **93** und **99** unter Verwendung verschiedener Basen.

Eintrag	Sulfonamid	Base	Dauer [h]	Produkt	Ausbeute (%)	weiteres Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>93</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	18	<b>101</b>	5[a]	–	–
2	<b>93</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72	<b>100</b>	29[b]	–	–
3	<b>99</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	<b>102</b>	18	<b>103</b>	2
4	<b>99</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72	<b>103</b>	12	<b>102</b>	2
5	<b>99</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	<b>102</b>	<5	<b>99</b>	45
6	<b>99</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	72	–	–[c]	–	–

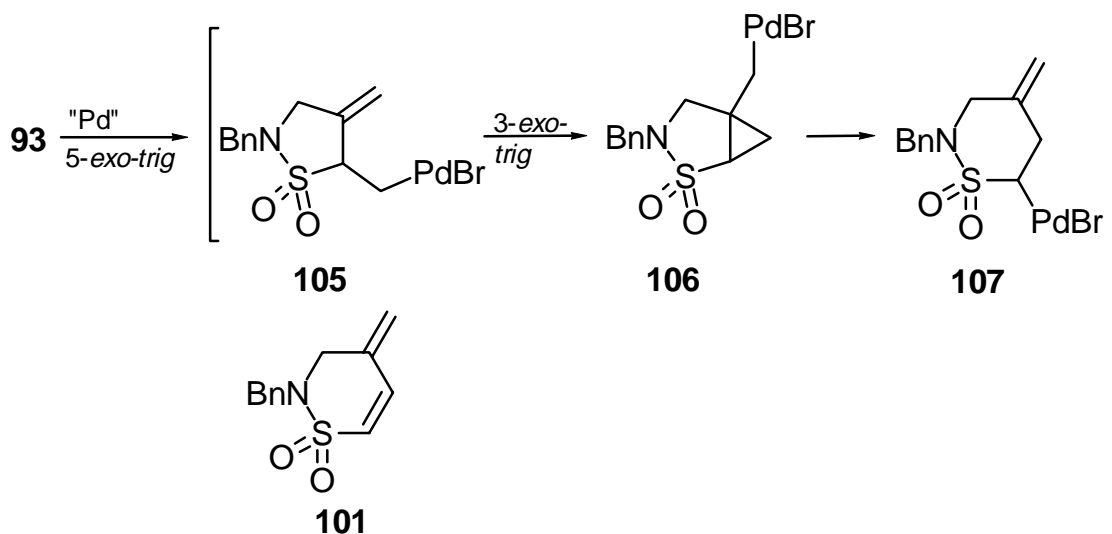
[a] Ohne Zusatz von **35** erhöhte sich die Ausbeute auf 20%. – [b] Als Regioisomerenmisch im Verhältnis 1.9 : 1. – [c] Zersetzung.

Die Bildung von **103** muß durch Doppelbindungsverschiebung aus **102** erfolgen. Diese Isomerisierung ist begünstigt, da ein Dien mit einer höher substituierten Doppelbindung entsteht, die exocyclische Methylengruppe verschwindet. Die Isomerisierung muß durch Readdition/Eliminierung von Hydridopalladiumbromid erfolgen.<sup>[29,50]</sup> Eine thermische 1,5-H-Verschiebung kann in einem 3-substituierten und starr *s-trans*-angeordnetem 1,3-Diensystem wie **102** nicht stattfinden.<sup>[51]</sup> Betrachtet man die Palladium-katalysierte Isomerisierung, so wird an das durch  $\beta$ -Hydrideliminierung gebildete Tetrahydrothiazin **102** in umgekehrter Regioselektivität die Hydridopalladiumbromid-Spezies readdiert. Dabei wird der  $\eta^3$ -Komplex **104** gebildet, aus dem durch erneute  $\beta$ -Hydrideliminierung das Dihydrothiazin **103** entsteht (Schema 33). Das isomerisierte Dien **103** wurde hauptsächlich bei Verwendung von Cäsiumcarbonat und einer Reaktionsdauer von drei Tagen isoliert. In Gegenwart von Kaliumcarbonat fand die Isomerisierung bei der Cyclisierung von **99** bei einer Reaktionsdauer von zwei Stunden in nur geringem Maße statt. Verkürzte man die Reaktionsdauer von **99** in Anwesenheit von Cäsiumcarbonat auf zwei Stunden, wurde neben 45% unumgesetztem Ausgangsmaterial das Tetrahydrothiazin **102** (Ausbeute <5%) gebildet. Eine Verlängerung der Reaktionsdauer auf drei Tage bei Verwendung von Kaliumcarbonat führte nur zur Zersetzung.



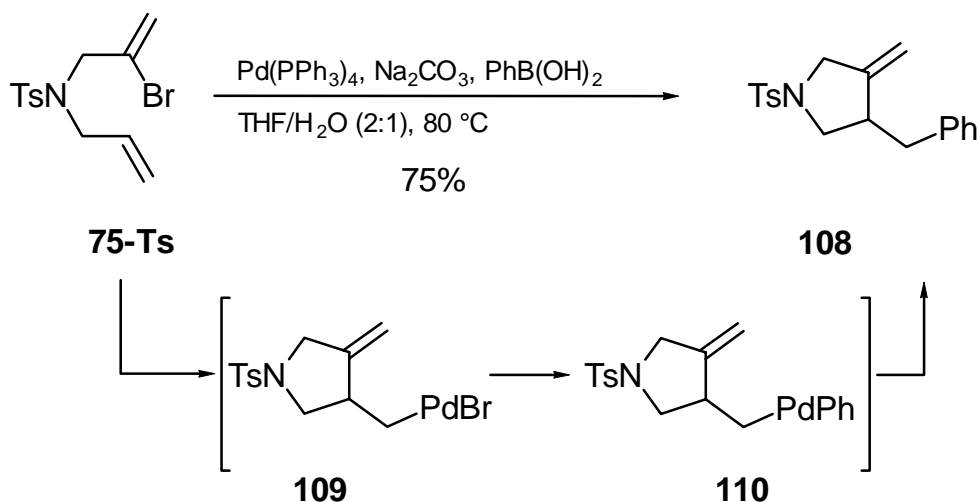
Schema 33.

Die Bildung der formalen 6-*endo*-Produkte **101**, **102**, und **103** muß aus einem anfänglichen 5-*exo-trig*-Ringschluß zu **105** resultieren. Ein sich unmittelbar anschließender 3-*exo-trig*-Ringschluß führt dann zum Intermediat **106** mit Cyclopropylmethylpalladiumbromid-Substruktur. Nach Ringöffnung bildete sich **107**, das unter Palladiumhydrid-Eliminierung zum Tetrahydrothiazin **101** reagiert (Schema 34). Dieser Reaktionsablauf ist in der Heck-Reaktion für  $\sigma$ -Alkylpalladium-Intermediate, die keine eliminierbaren Wasserstoffe in  $\beta$ -Position besitzen tragen, von Negishi et al. bewiesen worden.<sup>[52]</sup>



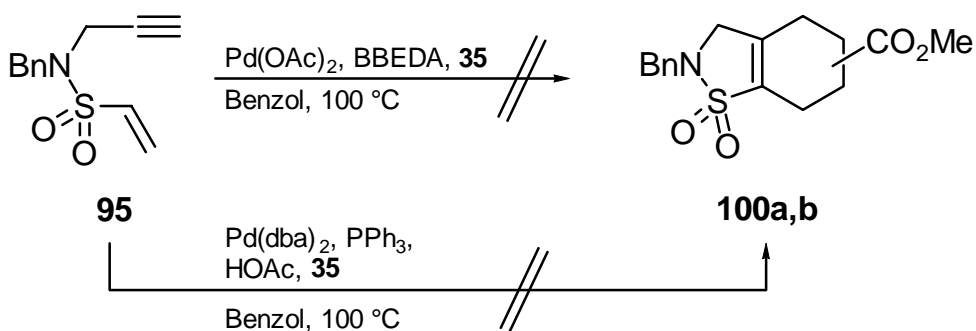
Schema 34.

Kürzlich berichteten Ahn et al., daß die  $\beta$ -Hydrideliminierung auch beim Bromdien **75-Ts** gehindert ist. Als Erklärung dafür wurde eine Koordination des Palladiums der Spezies **109** mit den Sauerstoffatomen der Tosylgruppe angenommen.<sup>[53]</sup> Das Palladium-Intermediat **109** konnte in einer anschließenden Suzuki-Kupplung in guten Ausbeuten zum Methylenpyrrolidin **108** umgesetzt werden (Schema 35).



Schema 35.

Der Versuch der Cyclisierung des Enins **95** schlug fehl. Sowohl bei Verwendung von 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> und 10 mol% BBEDA als auch von 5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub>, 10 mol% PPh<sub>3</sub> und 10 mol% Essigsäure konnte keinerlei Reaktion festgestellt werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 100 °C führte nicht zur Cyclisierung, das Edukt konnte fast vollständig zurückgewonnen werden (Schema 36).

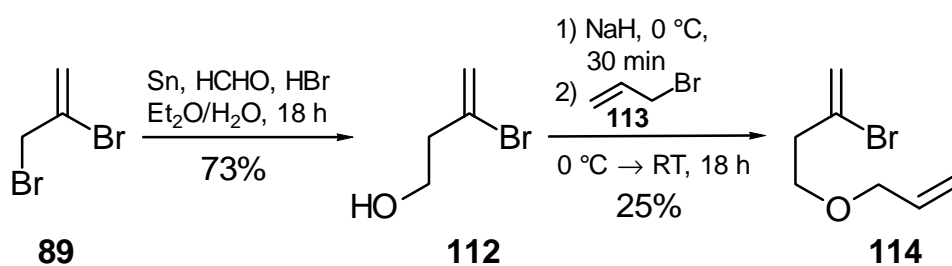


Schema 36.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Enine, die Stickstoff oder Schwefel in Vinylstellung besitzen, unter den hier beschriebenen Bedingungen keine Cycloisomerisierung eingehen. Bei der Vielzahl der möglichen Palladium-Katalysatoren und Liganden ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß Cyclisierungen von Verbindungen vom Typ **85** oder **95** realisierbar sind.

### 2.3. Darstellung eines sauerstoffhaltigen Cyclisierungsvorläufers und Versuche zu dessen Cyclisierung

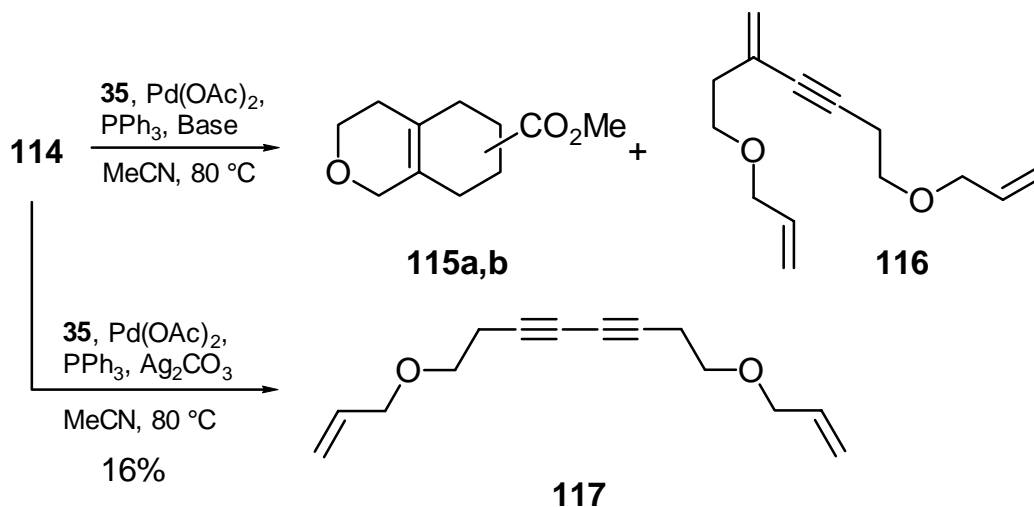
Außer auf stickstoffhaltige Heterocyclen sollte die Produktpalette auch auf sauerstoffhaltige Heterocyclen erweitert werden. Ringsysteme, bei denen sich der Sauerstoff an zentraler Position im Fünfringsystem befindet, wurden von Bhat und Thies eingehend untersucht.<sup>[19c,54]</sup> Die Idee, Sauerstoff an anderen Positionen im Fünfringsystem einzubauen, stößt auf das Problem, daß der Cyclisierungsvorläufer eine Enoether-Funktion enthalten müßte. Die Synthese von Enolethern erfolgt im allgemeinen am besten durch Addition des entsprechenden Alkohols in Gegenwart von Kaliumhydroxid an Acetylen.<sup>[55]</sup> Die starke Base könnte zu Nebenreaktionen an der Alkenylbromineinheit des hier einzusetzenden 3-Brombut-3-en-1-ols (**112**) führen. Ein weiteres Problem ist die Instabilität von Enolethern gegenüber von Säurespuren, die eine sofortige Hydrolyse zur Folge haben. Daher wurde als Ringsystem ein sauerstoffhaltiger Sechsering angestrebt. Dazu wurde nach Otera et al. in einer Zinn-vermittelten Kupplung Formaldehyd an 2,3-Dibrompropen (**89**) addiert.<sup>[56]</sup> Hierbei konnte der Alkohol **112** in 73% Ausbeute isoliert werden. Anschließende Deprotonierung mit NaH und Alkylierung mit Allylbromid (**113**) ergab den gewünschten Ether **114** in 25% Ausbeute (Schema 37).



Schema 37.

In Gegenwart von 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 mol% Triphenylphosphan, einem Äquivalent Kaliumcarbonat und 3 Äquivalenten Methylacrylat (**35**) erhielt man neben dem erwarteten Bicyclus **115a,b** (36% Ausbeute) zusätzlich das Trienin **116** (26% Ausbeute, Schema 38). Die Verwendung von einem Äquivalent Cäsiumcarbonat anstelle von Kaliumcarbonat unter sonst identischen Bedingungen, ergab das Hexahydroisochromen **115a,b** als einziges

Produkt in 45% Ausbeute (Tabelle 7). Dabei lag **115a,b** als Regioisomerengemisch im Verhältnis 1.1:1 vor. Bei Verwendung von Silbercarbonat als Base konnte überraschenderweise nur das Diendiin **117** in 16% Ausbeute isoliert werden.



Schema 38. Details siehe Tabelle 7.

Tabelle 7. Einfluß der Base bei der Cyclisierung von **114** (Schema 38).

Eintrag	Base	Produkt	Ausbeute (%)	Weiteres Produkt	Ausbeute (%)
1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>115a,b</b>	36	<b>116</b>	26
2	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	<b>115a,b</b>	45	–	–

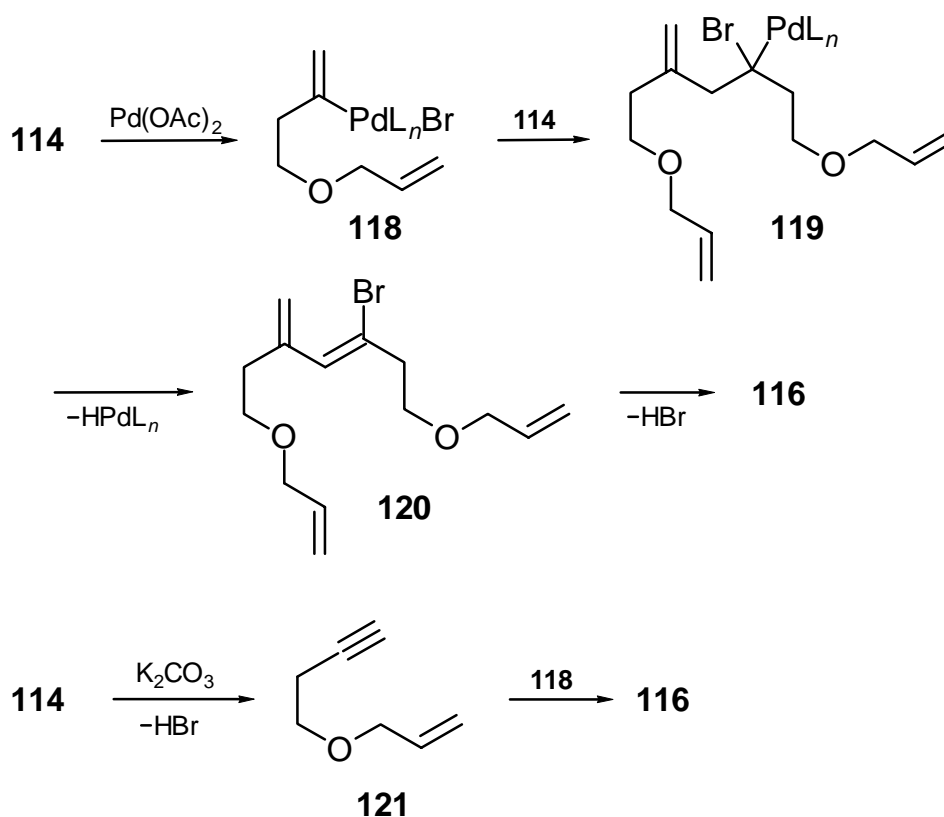
Ein möglicher Mechanismus für die Bildung von **116** könnte damit beginnen, daß die zunächst gebildete Palladium-Spezies **118** nicht in einem intramolekularen 6-*exo-trig* Ringschluß reagiert, sondern intermolekular an der Bromvinyleinheit eines zweiten Moleküls **114** angreift. Dabei entsteht der Palladium-Komplex **119**, der dann unter Abspaltung von Hydridopalladiumbromid zum Bromtetraen **120** reagiert. Anschließende Dehydrobromierung durch die zugesetzte Base ergibt **116** (Schema 39).

Eine zweite Bildungsweise beginnt mit der Dehydrobromierung von **114** zu **121**, die in Konkurrenz zur Insertion des Palladiums in die Bromvinyleinheit steht. Somit könnten im Reaktionsgemisch sowohl **121** als auch **119** vorliegen, die dann Palladium-katalysiert aneinander zu **116** gekuppelt werden (Schema 39).

Um eine genauere Aussage über den Mechanismus treffen zu können, gab man zum Bromdien **114** Kaliumcarbonat und erwärmte in Acetonitril auf  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Dabei erhielt man

tatsächlich ein Gemisch aus **114** und **121**. Diese Beobachtung stützt den zweiten Vorschlag zum Mechanismus. Thies beobachtete bei der Palladium-katalysierten Cyclisierung von sauerstoffhaltigen Bromendiinen keine Bildung eines Produktes, das aus einer Dehydrobromierung an der Bromvinyleinheit entsteht.<sup>[19c]</sup> Bei den von ihr verwendeten Cyclisierungsvorläufern befand sich der Sauerstoff jedoch in Allylstellung zum Bromvinylrest, während bei **114** der Sauerstoff in Homoallylstellung steht.

Die Bildung des Diendiins **117** läßt sich durch eine Kupplung zweier Moleküle **121** erklären, die im Sinne einer Glaser-Kupplung mit dem Silbersalz als Oxidationsmittel verläuft. Bei der Glaser-Kupplung wird aus einem Acetylen durch Base ein Acetylid-Anion erzeugt, das einen Kupferkomplex bildet, der unter Übertragung eines Elektrons das Kupfer reduziert und zum symmetrischen Bisacetylen dimerisiert.<sup>[57]</sup> Die Kupfer(I)-Kationen werden durch Sauerstoff zur Kupfer(II)-Verbindung oxidiert. In dem hier untersuchten Reaktionsgemisch kann das mit einem Äquivalent stöchiometrisch vorhandene Silbercarbonat die Aufgabe des Kupfers übernehmen. Dabei wird es zum metallischen Silber reduziert, was dann ausfällt.



Schema 39.



### 3. Aufbau von Heterocyclen durch Kombination von Palladium-katalysierter Cyclisierung und Diels-Alder-Reaktion mit Heterodienophilen

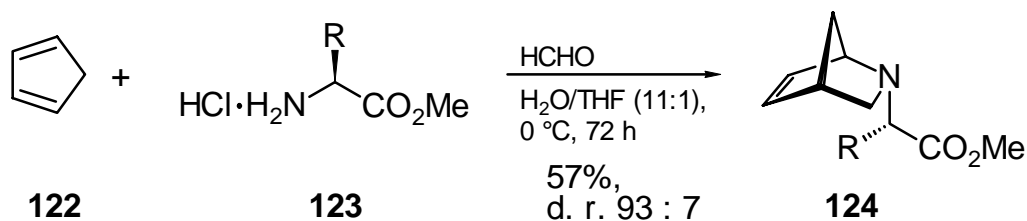
#### 3.1. Vorüberlegungen

Die Synthese von heteroatomhaltigen cyclischen Verbindungen ist auch über Diels-Alder-Reaktionen möglich. Dabei können sowohl Heterodiene als auch Heterodienophile eingesetzt werden. Als Heterodiene werden meist  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen verwendet, die eine [4 + 2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf eingehen, d. h. die Wechselwirkung des LUMOs vom Dien mit dem HOMO des Dienophils ist maßgeblich. Als Heterodienophile werden Aldehyde, Ketone, Imine und Nitrosoverbindungen eingesetzt,<sup>[58]</sup> dabei verläuft die Diels-Alder-Reaktion unter normalem Elektronenbedarf.

#### 3.1.1. Einsatz von *in situ* erzeugten Iminiumionen als Heterodienophile in Heck-Diels-Alder-Reaktionssequenzen

Hetero-Diels-Alder-Reaktionen verlaufen i. a. nur dann, wenn man sehr elektronenarme Imine oder sehr elektronenreiche Diene unter Lewis-Säure Katalyse einsetzt. Grieco et al. beobachteten, daß *in situ* aus Formaldehyd-Lösung und Aminhydrochlorid erzeugte Iminiumionen in wäßrigem Medium als Heterodienophile ohne Zusatz von Lewis-Säure auch an unaktivierte Diene addieren.<sup>[59]</sup>

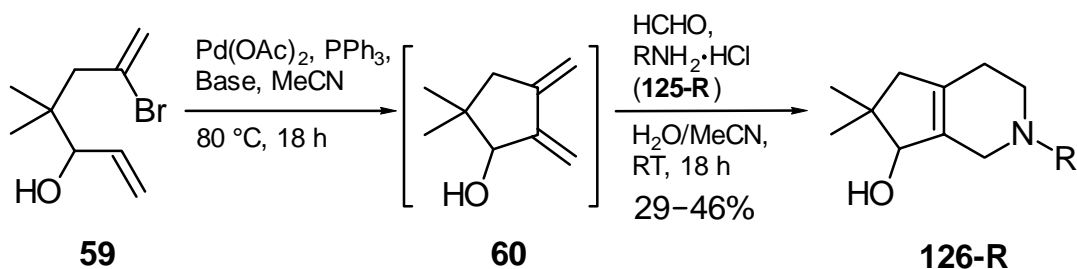
Waldmann et al. zeigten, daß entsprechende Reaktionen auch bei Verwendung von Hydrochloriden von Aminosäureestern möglich sind, und gelangte mit guten Diastereomeren-Überschüssen zu den entsprechenden Diels-Alder-Produkten (Schema 40).<sup>[60]</sup>



Schema 40. R = *i*Bu.

Diese Hetero-Diels-Alder-Reaktion sollte sich auch auf die durch Heck-Reaktion dargestellten bisexocyclischen 1,3-Diene vom Typ **60** übertragen lassen. In vorausgegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, daß eine Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion dann die höchste Ausbeute ergibt, wenn auf die Isolierung des exocyclischen Diens **60** verzichtet wird.<sup>[21c]</sup> Da aber zur Darstellung der Iminiumionen eine Formaldehyd-Lösung zugegeben werden muß, kann die Reaktion nicht in einem einzigen Schritt durchgeführt werden. Durch Formaldehyd werden Palladium(II)salze zum Metall reduziert und fallen als sogenanntes "Palladium-Schwarz" aus. Die Reaktion wurde daher als Eintopf-Zweischritt-Reaktion durchgeführt.

Man setzte das Bromdien unter den üblichen Bedingungen mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> und einem Äquivalent Kaliumcarbonat 18 Stunden bei 80 °C um. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gab man wäßrige Formaldehyd-Lösung, Glycinmethylester-Hydrochlorid (**125-Gly**) und Wasser zu. Nachdem man weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt hatte, konnte nach Aufarbeitung das Hexahydropyridinderivat **126-Gly** in 26% Ausbeute isoliert werden (Schema 41, Tabelle 8). Steinig beobachtete, daß bei Verwendung von 0.5 Äquivalenten Base die Ausbeute der Heck-Hetero-Diels-Alder-Reaktion deutlich höher war.<sup>[29]</sup> Verwendete man daher nur 0.5 Äquivalente Kaliumcarbonat, konnte die Ausbeute auf 38% gesteigert werden (Eintrag 2). Weitere Variationen, wie Zugabe von Silbercarbonat als Base, Wechsel des Lösungsmittels oder Ausführung der Cycloaddition unter hohem Druck brachte keine weitere Ausbeuteerhöhung (Einträge 3–6). Unter den optimierten Bedingungen konnten verschiedene Amine zur Reaktion gebracht werden (Einträge 8–12). Setzte man Ammoniumchlorid (**125-H**) als Vorläufer des Dienophils ein, erhielt man nicht den Azabicyclus **126-H**, sondern nur Zersetzung (Eintrag 8). Führte man die Sequenz in THF anstelle von Acetonitril durch, konnte bei Verwendung von **125-cPent** neben dem Produkt **126-cPent** noch das exocyclische Dien **60** in 45% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 10). Im Gegensatz zur Reaktion von Kohlenstoffdienophilen mit **60** ergab diejenige mit in situ erzeugten Iminiumsalzen jeweils nur ein Regioisomer.



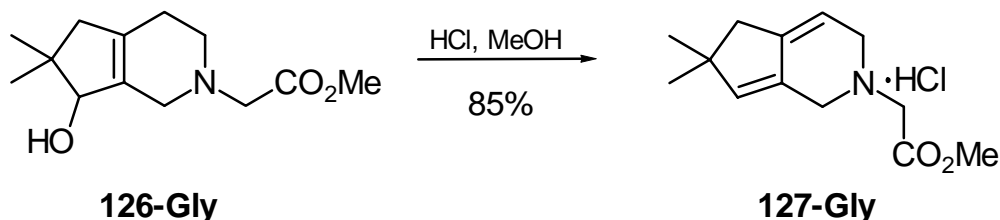
Schema 41. Details siehe Tabelle 8.

Tabelle 8. Umsetzung von **59** mit in situ erzeugten Iminiumsalzen als Heterodienophile **125-R** (Schema 41).

Eintrag	Amin	Base (Äquivalente)	Ausbeute (%)
1	<b>125-Gly</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	26
2	<b>125-Gly</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	38
3	<b>125-Gly</b>	Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	11
4	<b>125-Gly</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	4[a]
5	<b>125-Gly</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	4[b]
6	<b>125-Gly</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	–[c]
7	<b>125-Bn</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	46
8	<b>125-H</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	–
9	<b>125-cPr</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	36
10	<b>125-cPent</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	31
11	<b>125-cPent</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	10[d]
12	<b>125-cHex</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.5)	29

[a] Statt Wasser wurde Methanol verwendet. – [b] Cycloaddition bei 50 °C. – [c] 10 kbar, 3 d, Zersetzung und Polymerisation. – [d] Zusätzlich noch 45% **60**.

Bei Zugabe von 3 Äquivalenten methanolischer HCl bildet sich aus dem Bicyclus **126-Gly** durch Wasserabspaltung das Methylen-tetrahydropyridinderivat-Hydrochlorid **127-Gly** in sehr guter Ausbeute (Schema 42).



Schema 42.

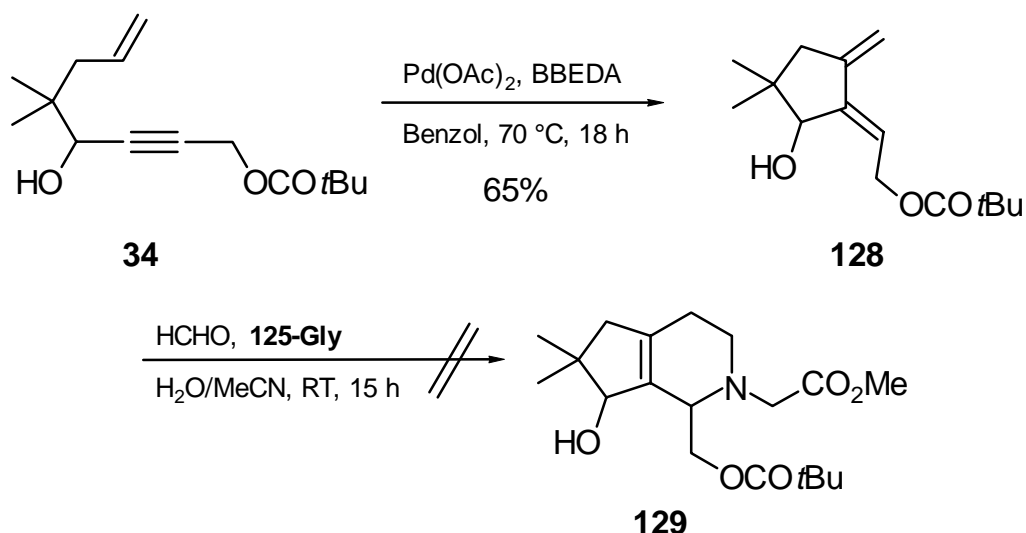
### 3.1.2. Versuch einer Domino-Cycloisomerisierung-Hetero-Diels-Alder-Reaktion

Entsprechend der Heck-Hetero-Diels-Alder-Sequenz wurde versucht, den fünfgliedrigen Ring durch eine Enin-Cycloisomerisierung aufzubauen und das dabei entstehende exocyclische Dien wiederum mit Heterodienophilen abzufangen.

Problematisch war jedoch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels. Während für die Bildung des Heterodienophils und dessen [4 + 2]-Cycloaddition Wasser benötigt wird, verläuft die Enin-Cycloisomerisierung am besten in Benzol. Deshalb erhielt man bei Zugabe des Prädienophils und der wässrigen Lösung ein Zweiphasensystem, eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion fand nicht statt. Ein Versuch, die Cycloisomerisierung in Acetonitril durchzuführen, schlug ebenfalls fehl.<sup>[61]</sup>

Entfernte man vor Zugabe des Prädienophils das Benzol und löste das exocyclische Dien wieder in Acetonitril, konnte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.

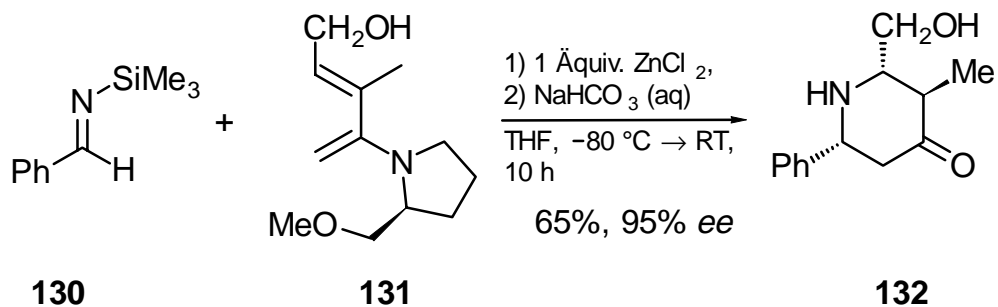
Daher versuchte man den Heterocyclus **129** in zwei getrennten Stufen darzustellen. Dazu führte man im ersten Schritt die Cycloisomerisierung von **34** unter den üblichen Bedingungen mit Pd(OAc)<sub>2</sub> und BBEDA durch und isolierte das exocyclische Dien **128** (65% Ausbeute). Anschließend gab man zu einer Lösung von **128** in Acetonitril wässrige Formaldehyd-Lösung, Glycinmethylester-Hydrochlorid (**125-Gly**) und Wasser. Nach 15 Stunden konnte weder das Dien **128** noch der Bicyclus **129** isoliert werden (Schema 43).



Schema 43.

### 3.2. Versuch zur Verwendung von Trimethylsilylaldiminen als Heterodienophile

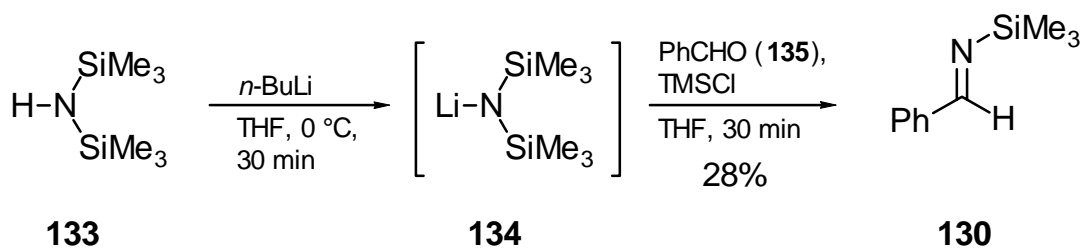
Neben protonierten Iminen können Hetero-Diels-Alder-Reaktionen mit *N*-substituierten Iminen durchgeführt werden. Dabei werden i. a. *N*-Tosyl-, *N*-*p*-Methoxyphenyl-, *N*-Benzyl- und *N*-Silylaldimine eingesetzt. Da es sich hierbei um nicht aktivierte Imine handelt, ist die Anwesenheit einer Lewis-Säure notwendig, um eine Cycloaddition zu ermöglichen.<sup>[58b]</sup> So zeigten Barluenga et al. die Zinkchlorid-katalysierte Reaktion von *N*-Silylbenzaldimin **130** zu Piperidinon **132** in guter Ausbeute und hoher Enantioselektivität (Schema 44).<sup>[62]</sup>



Schema 44.

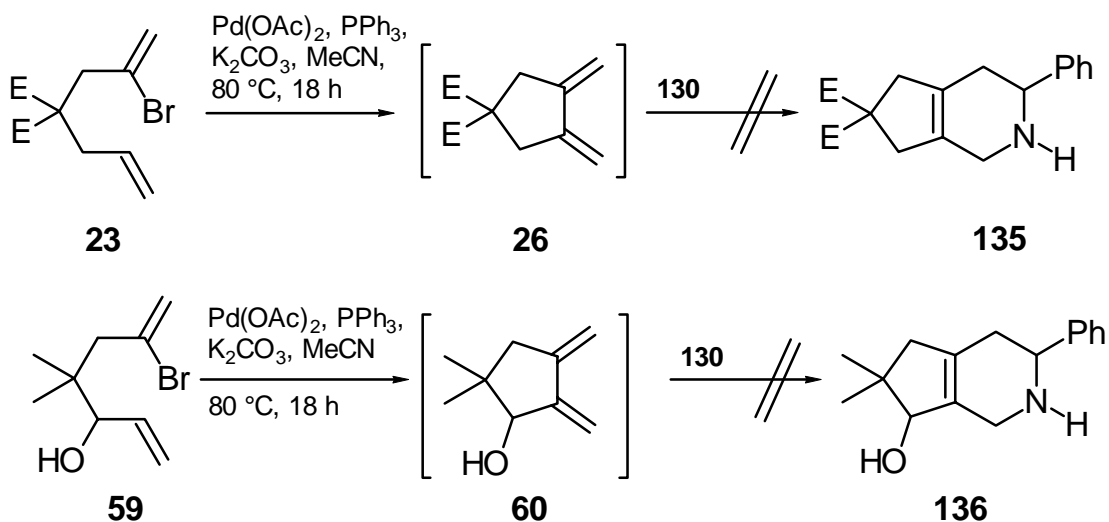
Die Verwendung von *N*-Trimethylsilylaldiminen als Heterodienophile sollte auch bei den hier beschriebenen Domino-Reaktionen möglich sein.

Ausgehend von Lithiumhexamethyldisilazan (**134**), was durch Lithiierung von Hexamethyldisilazan (**133**) hergestellt wurde, und Benzaldehyd (**135**) konnte in Anwesenheit von Trimethylchlorsilan *N*-Trimethylsilylbenzalimin (**130**) dargestellt werden (28% Ausbeute, Schema 45). Da sich das erhaltene Imin **130** nach wenigen Tagen bei  $-26\text{ }^{\circ}\text{C}$  bereits zersetzte, wurde es als Lösung in THF aufbewahrt und auch eingesetzt.



Schema 45.

In Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  konnten die Bromdiene **23** und **59** zu den entsprechenden exocyclischen Dienen **26** und **60** cyclisiert werden (Schema 46). Sodann wurde versucht, diese Diene unter verschiedenen Bedingungen mit **130** zur Reaktion zu bringen, allerdings ohne jeden Erfolg.

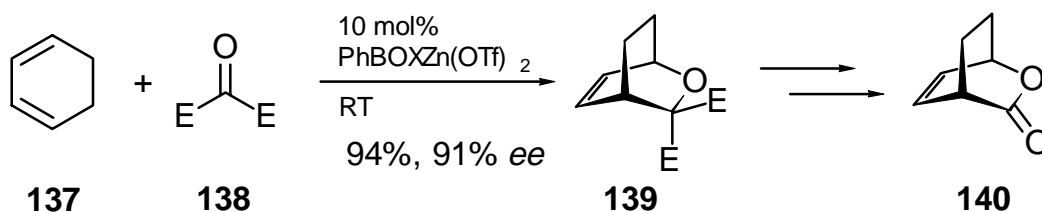


Schema 46. E =  $\text{CO}_2\text{Me}$ .

Auch bei Verwendung verschiedener Lewis-Säuren (Diethylaluminumchlorid, Zinkchlorid) und Variation von Druck und Temperatur konnten in allen Fällen nur Spuren der Diene **26** und **60** und nicht identifizierbare Zersetzungsprodukte isoliert werden (Schema 46).

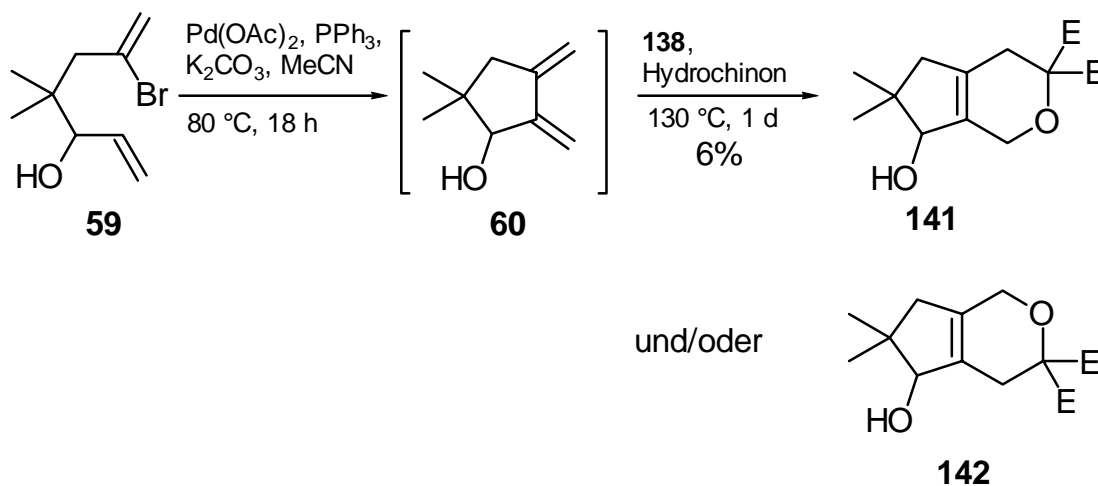
### 3.3. Versuch zum Aufbau von sauerstoffhaltigen Heterocyclen

Mit Carbonylverbindungen als Dienophilen in [4 + 2]-Cycloadditionen, entstehen Heterocyclen mit Sauerstoff als Heteroatom. Unter "normalen" Reaktionsbedingungen sind nur Carbonylverbindungen reaktiv, die eine stark elektrophile Carbonylgruppe besitzen. Eingehend untersucht wurden Dienophile wie Formaldehyd, Chloral, Ketomalonate, Glyoxalsäureester-Derivate und verschiedene fluorierte Ketone.<sup>[58a]</sup> Bei Verwendung nichtaktivierter Carbonylverbindungen ist die Reaktion nur unter Lewis-Säure-Katalyse möglich. Auch asymmetrisch induzierende Reaktionen sind durch Anwendung von optisch aktiven Dienophilen möglich. Von Interesse ist der Einsatz von Diethylketomalonat (**138**) als Heterodienophil, da **138** ein Syntheseäquivalent des Kohlendioxides darstellt, das selbst nicht als Dienophil reagieren kann. Jorgensen beschrieb eine elegante Synthese eines  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Lactons ausgehend von Cyclohexadien (**137**) und **138** (Schema 47).<sup>[58e]</sup> Die Diels-Alder-Reaktion konnte mit einer chiralen Lewis-Säure in sehr guter Ausbeute von 94% und mit einem Enantiomerenüberschuß von 91% durchgeführt werden. Daran schloß sich eine alkalische Verseifung und ein Curtius-Abbau zum ungesättigten Lacton **140** an.<sup>[58a,63]</sup>



Schema 47. E = CO<sub>2</sub>Et, PhBOX = Phenyl-Bisoxazolin.

Die Umsetzung mit **138** wurde auf das schon häufig benutzte Dien aus der Palladium-katalysierten Cyclisierung des Bromdiens **59** übertragen. Dabei führte man die Reaktion als Eintopf-Zweischritt-Variante durch. Unter den bereits mehrfach beschriebenen Bedingungen, reagierte das Bromdien **59** in einer Heck-Reaktion zum exocyclischen Dien **60**. Zu der Lösung des Diens gab man 2 Äquivalente Diethylketomalonat (**138**) und einige Kristalle Hydrochinon. Dabei fand erst bei einer Temperatur von 130 °C eine Reaktion statt, neben Zersetzung konnte nach einem Tag ein Gemisch aus den regioisomeren Produkten **141/142** und **138** im Verhältnis 1 : 1 abgetrennt werden. Die Ausbeute, bezogen auf die Bicyclen **141/142**, war mit 6% sehr niedrig (Schema 48). Aufgrund der Verunreinigung mit **138** konnte über die Regioselektivität keine Aussage getroffen werden. Durch Zusatz einer geeigneten Lewis-Säure sollte sich die Reaktion auch bei niedrigeren Temperaturen durchführen lassen. Die bei Temperaturen von 130 °C auftretende Zersetzung des Diens könnte dadurch verhindert werden.

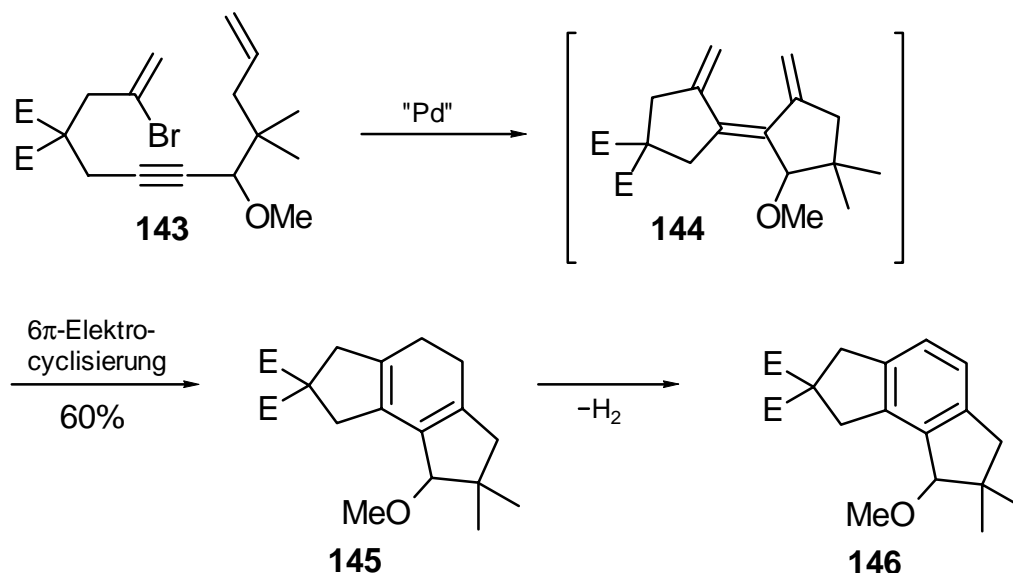


Schema 48. E = CO<sub>2</sub>Et.



#### 4. Heck-Reaktionen an Bromeninen mit terminaler Dreifachbindung

Bereits eingehend studiert wurden Palladium-katalysierte Kaskaden-Reaktionen von Bromdieninen des Typs **143** zu oligocyclischen Systemen.<sup>[9,18]</sup> Dabei findet zuerst ein *5-exo-dig*-Ringschluß, dann ein *5-exo-trig*-Ringschluß und anschließend eine Dehydropalladierung zum Trien **144** statt. Das Trien **144** kann in einer  $6\pi$ -Elektrocyclisierung zum zweifach anellierten Cyclohexadien **145** reagieren, das seinerseits unter den Reaktionsbedingungen leicht zum bisanellierten Aromaten **146** dehydriert werden kann (Schema 49). Diese Reaktion wurde von Henniges, Schweizer und Thies auf verschiedene Ringgrößen und heteroatomhaltige Ringsysteme angewendet. Auch der Einfluß unterschiedlicher Substituenten wurde detailliert untersucht.<sup>[19]</sup>

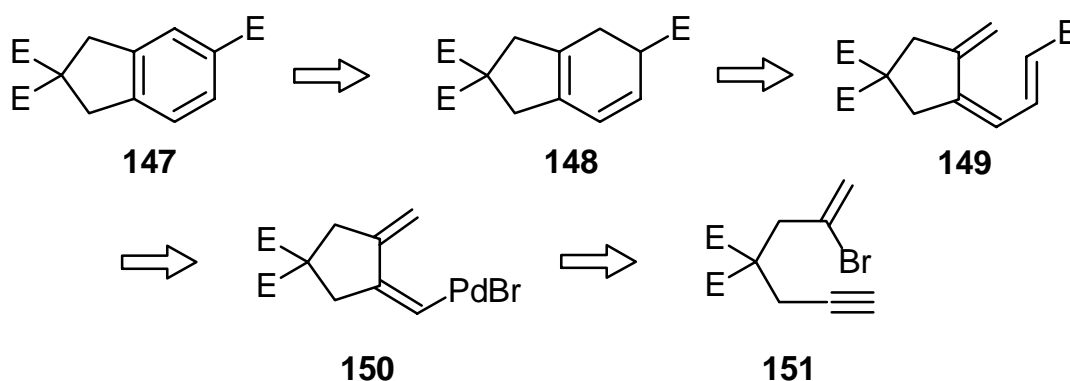


Schema 49. E = CO<sub>2</sub>Me.

Diese Reaktionskaskade sollte auf Bromenine vom Typ **151** mit terminaler Dreifachbindung übertragen werden. Dabei erwartete man in einem ersten Schritt nach der oxidativen Addition an die Palladium(0)-Spezies eine intramolekulare *5-exo-dig*-Carbopalladierung zur Alkenyl-Palladium-Spezies **150**, gefolgt von einer intermolekularen Heck-Reaktion mit Methylacrylat (**35**) als Alkenkomponente zu **149**. Acrylate eignen sich besonders gut zum Einsatz in intermolekularen Heck-Reaktionen, da durch den elektronenziehenden Substituenten die C–C-Verknüpfung regioselektiv am sterisch weniger gehinderten Ende des Alkens erfolgt und die anschließende Dehydropalladierung

stereoselektiv zum *trans*-disubstituierten Alken führt. Anschließende  $6\pi$ -Elektrocyclisierung sollte das Cyclohexadien **148** ergeben, das vermutlich zu **147** aromatisieren würde (Schema 50).

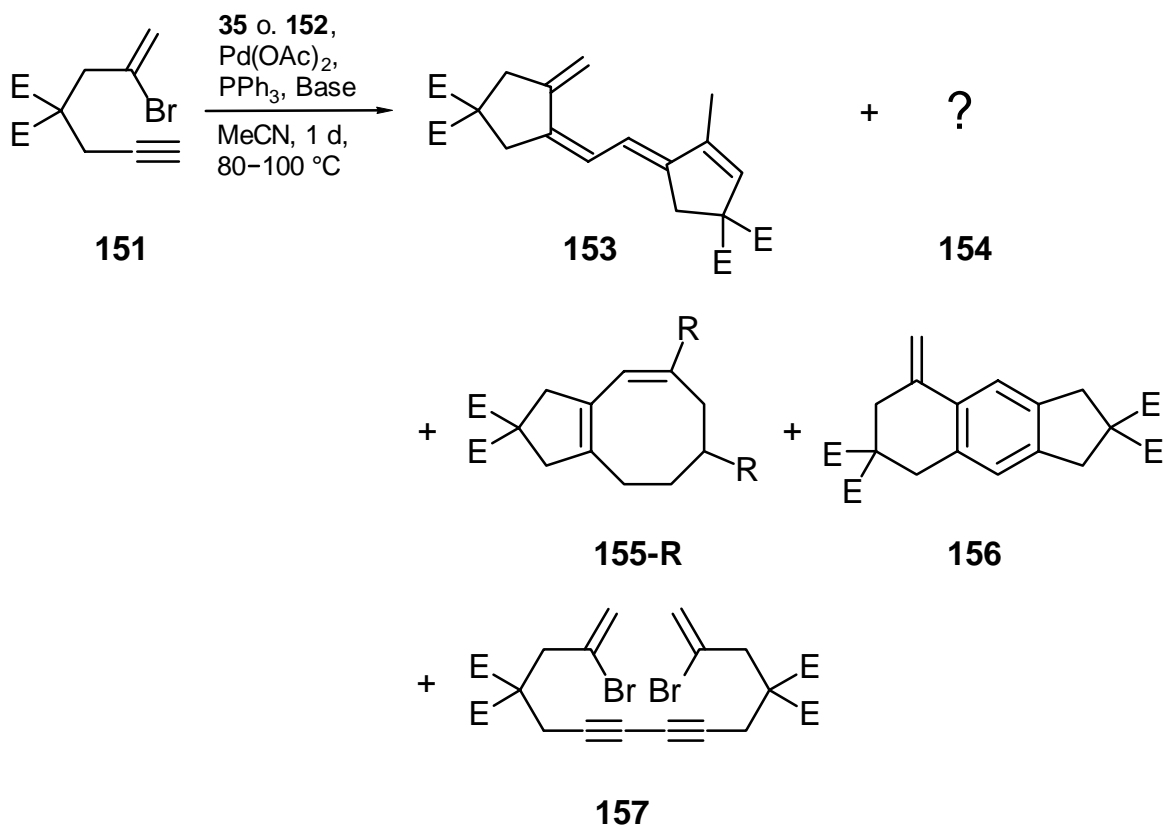
Von Henniges wurden entsprechende Reaktionen von Phenyl- und Methoxycarbonyl-substituierten Bromeninen mit unterschiedlichen Alkenen zu anellierten Cyclohexadienderivaten und Aromaten durchgeführt.<sup>[19a]</sup>



Schema 50. E = CO<sub>2</sub>Me.

Versetzte man das Bromenin **151** mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Base und Methylacrylat (**35**) als weitere Alkenkomponente, so erhielt man ein komplexes Produktgemisch. Bei Verwendung von Kaliumcarbonat erhielt man ein Gemisch einer nicht identifizierten Verbindung **154** mit dem Tetraen **153** (5% Ausbeute) und 12% des achtgliedrigen Ringes **155-CO<sub>2</sub>Me** (Schema 51). Die Verbindung **154** wurde immer in Gegenwart von **153** gefunden. Aus dem Massenspektrum ging hervor, dass es sich dabei um ein Isomeres des Tetraens **153** handeln mußte, eine Struktur konnte jedoch nicht eindeutig ermittelt werden. Steinig konnte bei einer ähnlichen Reaktion ebenfalls eine Dimerisierung eines Alkenyl-Palladium-Komplexes beobachten,<sup>[29]</sup> die Bildung eines Achtringes ist jedoch bisher noch nicht festgestellt worden. Vergrößerte man den Reaktionsansatz von einem Millimol auf drei Millimol, so fand vermehrt die Bildung der Verbindungen **153** und **154** statt (18% Ausbeute, Tabelle 9, Eintrag 2), das Cyclooctadien **155-CO<sub>2</sub>Me** wurde nur in 5% Ausbeute isoliert. Die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butylacrylats (**152**) verhinderte die Bildung von **155-CO<sub>2</sub>tBu**, die Ausbeute an **153** und **154** war ebenfalls geringer (9% Ausbeute, Eintrag 4). Der Wechsel zu Cäsiumcarbonat als Base bewirkte nur eine Verschlechterung der Ausbeute (Eintrag 6), ohne Zugabe von Methylacrylat betrug die Ausbeute der Komponenten **153** und **154** 15%. Bei Verwendung von Silbercarbonat konnte

keine Cyclisierung festgestellt werden, vielmehr fand eine Glaser-ähnliche Kupplung (s. a. Kapitel 2.3.) an der terminalen Alkineinheit zu **157** statt (Schema 51).



Schema 51. E =  $\text{CO}_2\text{Me}$ , R =  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2t\text{Bu}$ . Details siehe Tabelle 9.

Tabelle 9. Abhängigkeit der Produktbildung aus dem Bromenin **151** (Schema 51).

Eintrag	Base	Alken (Äquiv.)	Temp. [°C]	Produkt	Ausbeute (%)	Weiteres Produkt	Ausbeute (%)
1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>35</b> (4)	80	<b>153/154</b>	5	<b>155-Me</b>	12
2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>35</b> (3)	80	<b>153/154</b>	18	<b>155-Me</b>	5
3	$\text{K}_2\text{CO}_3$	–	80	<b>153/154</b>	15	–	–
4	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>152</b> (4)	80	<b>153/154</b>	9	–	–
5	$\text{K}_2\text{CO}_3$	<b>35</b> (4)	100	<b>153/154</b>	6	<b>156</b>	4[a]
6	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	<b>35</b> (4)	80	<b>153/154</b>	6	<b>155-Me</b>	4
7	$\text{Ag}_2\text{CO}_3$	<b>35</b> (3)	80	<b>157</b>	43	–	–

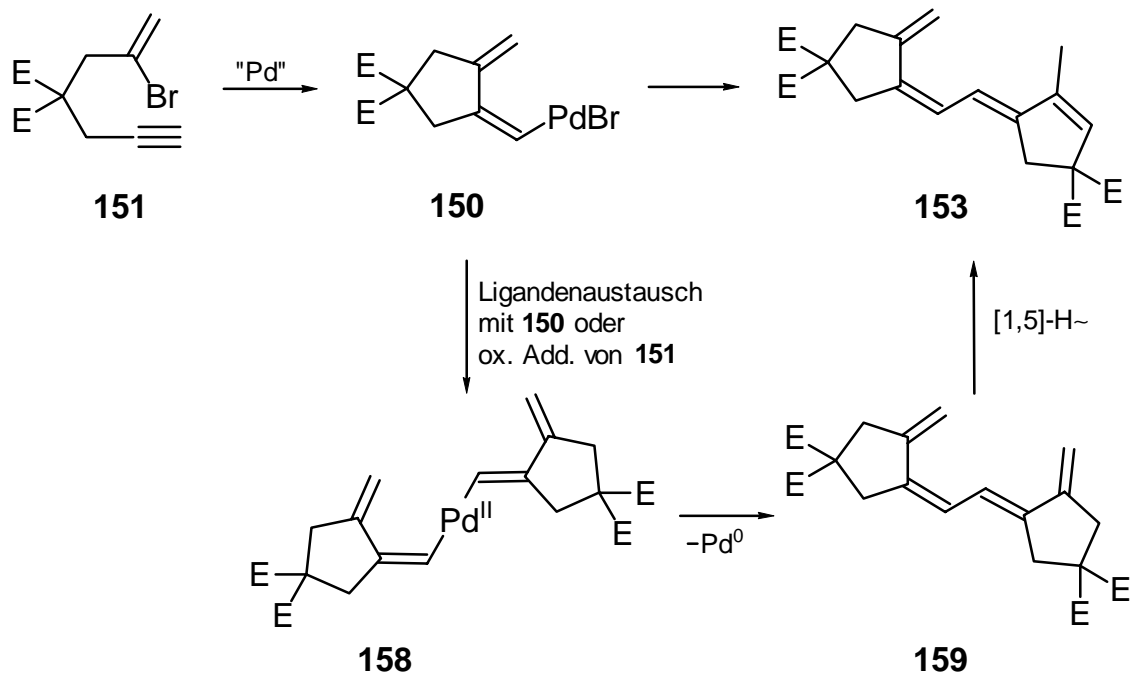
[a] zusätzlich erhielt man noch 21 mg eines Gemisches aus **153/154** und **156**.

Die Dimerisierung der Alkenyl-Palladium-Spezies **150** zu **153** könnte wie folgt verlaufen:

Im ersten Schritt findet ein 5-*exo-dig*-Ringschluß von **151** zu **150** statt. Diese Spezies **150** kann auf zwei denkbaren Reaktionswegen zu **153** führen:

- Durch erneute oxidative Addition des Bromens **151** an die Alkenyl-Palladium-Spezies **150**, gefolgt von einem 5-*exo-dig*-Ringschluß entsteht über ein Palladium(IV)-Intermediat die Bisalkenylpalladium(II)-Zwischenstufe **158**. Durch reduktive Eliminierung bildet sich daraus das Tetraen **159** und eine Palladium(0)-Spezies.
- Zwischen zwei Alkenylpalladium(II)-Spezies **150** wird ein Ligand übertragen und man erhält die Palladium(II)-Spezies **158**. Diese zerfällt unter reduktiver Eliminierung zum Tetraen **159** und einer Palladium(0)-Spezies.

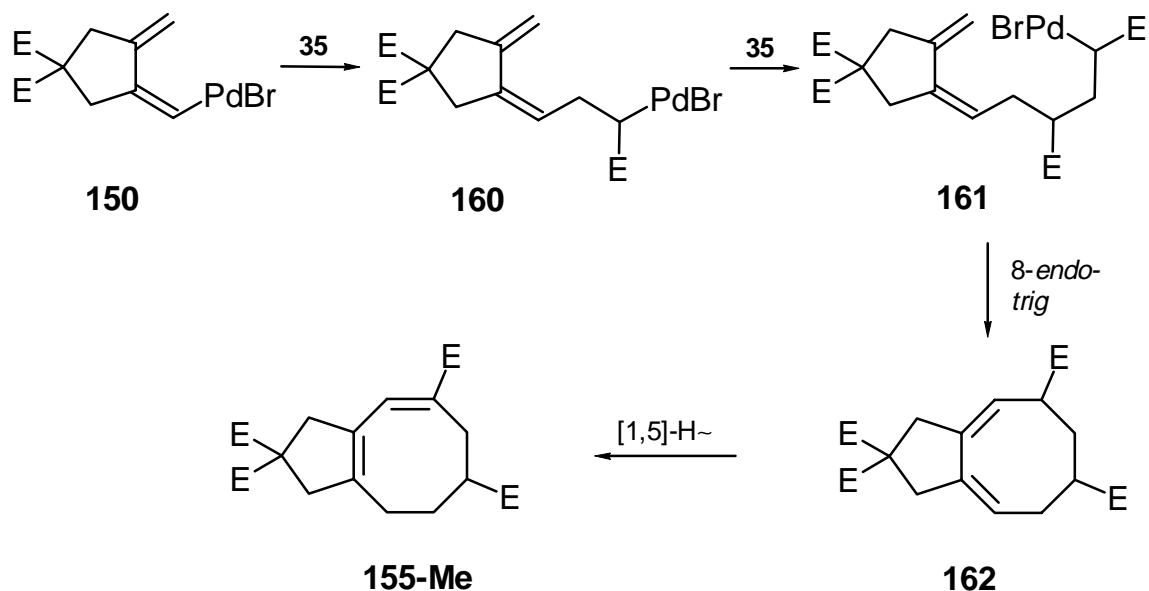
Eine anschließende Doppelbindungsisomerisierung in **159** führt zu **153** (Schema 52).



Schema 52. E = CO<sub>2</sub>Me.

Die Bildung des achtegliedrigen Ringes **155-CO<sub>2</sub>Me** lässt sich wie folgt erklären:

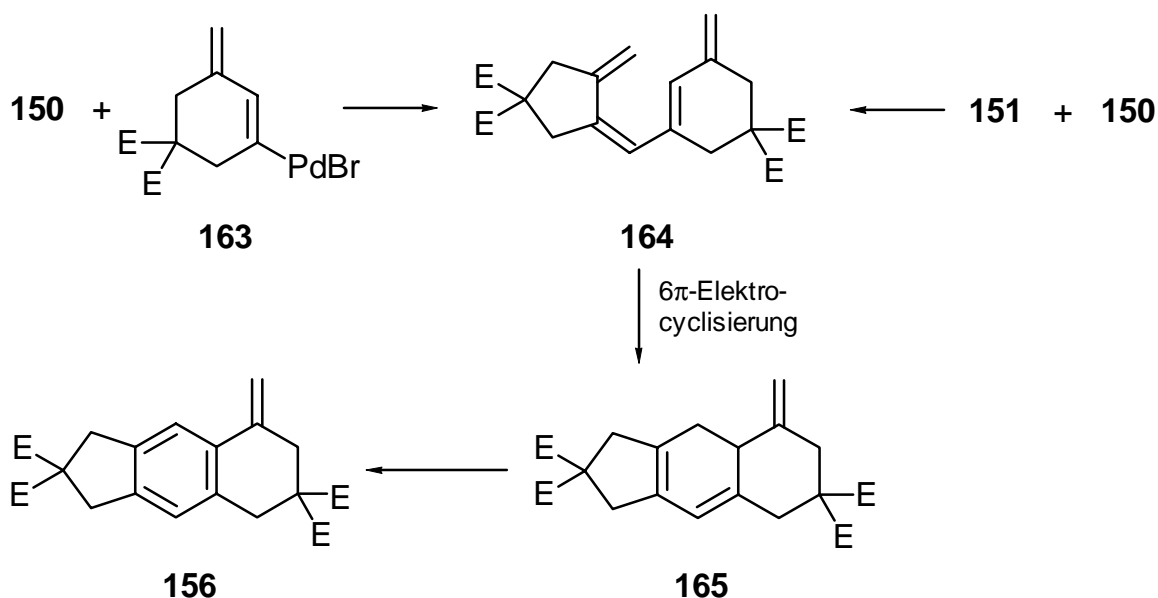
Im ersten Schritt findet ein *5-exo-dig*-Ringschluß zur Alkenylpalladium-Spezies **150** statt, anschließend erfolgt eine intermolekulare Heck-Reaktion mit dem Acrylat **35** zur Alkylpalladium-Spezies **160**. Dann folgt allerdings nicht die zu erwartende Dehydropalladierung, sondern eine weitere Insertion in die Doppelbindung eines weiteren Moleküls **35**. Solche Reaktionen können im allgemeinen nur dann stattfinden, wenn die  $\beta$ -Hydrideliminierung retardiert ist. Da Palladium und  $\beta$ -Wasserstoff zur Eliminierung *syn* zueinander stehen müssen, ist eine Rotation um die  $\sigma$ -Bindung, an der sich der Palladiumrest befindet, notwendig. Ist die Rotation gehindert, so kann die Eliminierung nicht stattfinden. Beobachtet wurde dies an Systemen, bei denen sich die Alkylpalladium-Spezies an einem Ring befindet.<sup>[64,65]</sup> Betrachtet man die Verbindung **160**, so lässt sich eine Beeinträchtigung der Rotation jedenfalls nicht aufgrund der Struktur erklären. Daher ist es ungewöhnlich, daß eine zweite intermolekulare Heck-Reaktion mit **35** zur Spezies **161** schneller abläuft als die Dehydropalladierung. Auch hier findet keine  $\beta$ -Hydrideliminierung statt, sondern es schließt sich eine *8-endo-trig*-Carbopalladierung an. Anschließende Dehydropalladierung ergibt das Cyclooctadien **162** und Doppelbindungs-isomerisierung führt zu dem Bicyclus **155-CO<sub>2</sub>Me** (Schema 53).



Schema 53. E = CO<sub>2</sub>Me.

Zu größeren Ringen hin treten *endo-trig*-Cyclisierungen häufiger als *exo-trig*-Ringschlüsse auf. Selektive 8-*endo-trig*-Produkte in intramolekularen Heck-Reaktionen wurden von Rigby et al. zum Aufbau stickstoffhaltiger Achtringe genutzt.<sup>[66]</sup> Roberts et al. entwickelten zur Synthese von Tryptophan-Derivaten als Schlüsselschritt einen 8-*endo-trig*-Ringschluß, als Nebenreaktion fand jedoch auch eine 7-*exo-trig*-Cyclisierung statt.<sup>[67]</sup>

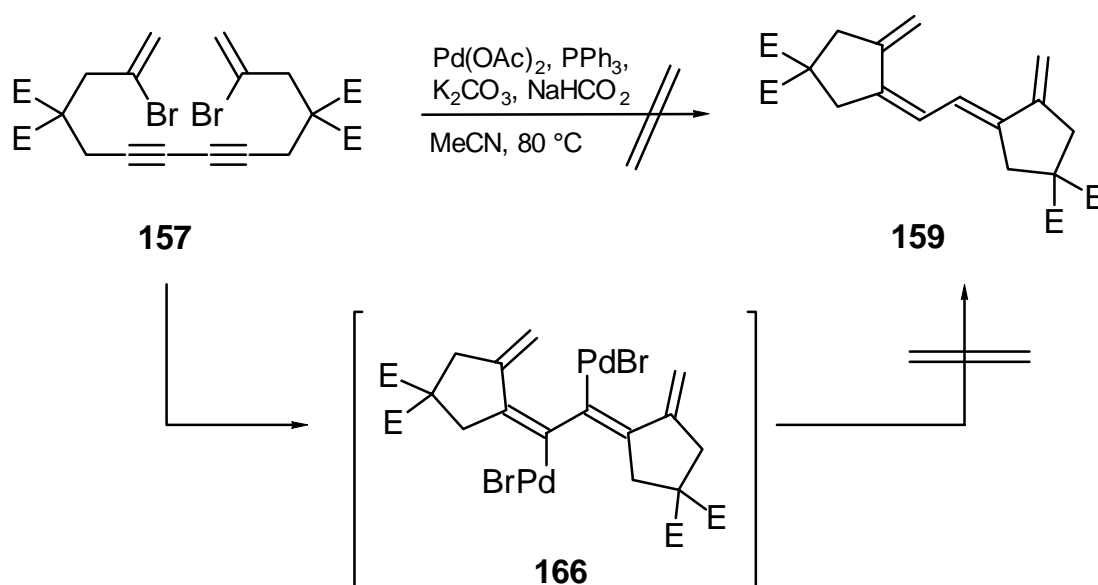
Für die Bildung des Tricyclus **156** lassen sich wie für die Bildung des Tetraens **152** zwei mögliche Wege beschreiben. Ausgehend von **150** gelangt man durch eine oxidative Addition von **151**, dann aber gefolgt von einem 6-*endo-dig*-Angriff, zu der entsprechenden Palladium(IV)-Spezies, die nach reduktiver Eliminierung das Tetraen **164** ergibt. Die Bildung von **164** kann aber auch, wie oben erwähnt, durch Ligandenaustausch von **150** und **163** stattfinden. Dabei wird **163** durch einen 6-*endo-dig*-Ringschluß gebildet. Während 6-*endo-trig*-Ringschlüsse nur formal existieren (Kapitel 2.4.), finden 6-*endo-dig*-Ringschlüsse häufig als Konkurrenzreaktion zu 5-*exo-dig*-Cyclisierungen statt.<sup>[68]</sup> Das erhaltene Tetraen **164** kann durch 6 $\pi$ -Elektrocyclisierung zum bisanellierten Cyclohexadien **165** reagieren, was unter den Reaktionsbedingungen umgehend zum Aromaten **156** dehydriert wird (Schema 54). Die Bildung dieser Verbindung wurde erst bei einer Reaktionstemperatur von 100 °C beobachtet.



Schema 54. E = CO<sub>2</sub>Me.

Bei Verwendung von Kaliumcarbonat als Base in Heck-Reaktionen können [1,5]-H-Verschiebungen als Nebenreaktion stattfinden. Diese Doppelbindungsisomerisierung läßt sich vermeiden, wenn Silbercarbonat als Base eingesetzt wird.<sup>[9]</sup> Allerdings erhielt man hier bei der Behandlung von **151** mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Methylacrylat (**35**) nicht die erwarteten Verbindungen **159** und **162**, sondern konnte das Glaser-Kupplungs-dimer **157** in 43% Ausbeute isolieren. Diese Dimerisierung verläuft entsprechend der Dimerisierung von **121** (Kapitel 2.5.) wobei das zugesetzte Silbersalz als Oxidationsmittel wirkt.

Da  $\sigma$ -Alkenylpalladium-Komplexe vom Typ **150** mit Hydridionen abgefangen werden können,<sup>[68d]</sup> wurde versucht, ob nicht **157** in einer weiteren Palladium-katalysierten Reaktion über das zweifache Carbopalladierungsintermediat **166** zu **159** reagieren kann, wenn Natriumformiat als Hydridquelle angeboten wird. Dazu versetzte man das Dimer **157** mit Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sowie Natriumformiat und erwärmte auf 80 °C. Doch konnte man kein Cyclisierungsprodukt isolieren, sondern nur das Edukt zurückgewinnen (Schema 55).



Schema 55. E = CO<sub>2</sub>Me.

## 5. Darstellung eines Cyclisierungsvorläufers zum Aufbau eines Spinosyn-Gerüsts und dessen Umsetzung

### 5.1. Vorüberlegungen

Spinosyn A (**167-H**) ist ein Makrolid, das von *Saccharopolyspora spinosa*, einer Bodenmikrobe aus der Klasse der Actinomyceten, produziert wird. Dieses Makrolid trägt an zwei Positionen eines tetracyclischen Ringsystems einen glykosidisch verknüpften Zuckerrest (Abb. 2). Ein Ring im Tetracyclus ist ein macrocyclisches Lacton, die drei restlichen Ringe bilden ein Octahydro-*as*-indacen Gerüst, das auch in anderen Antibiotika wie Ikarugamycin und Capsimycin vorkommt.<sup>[69]</sup>

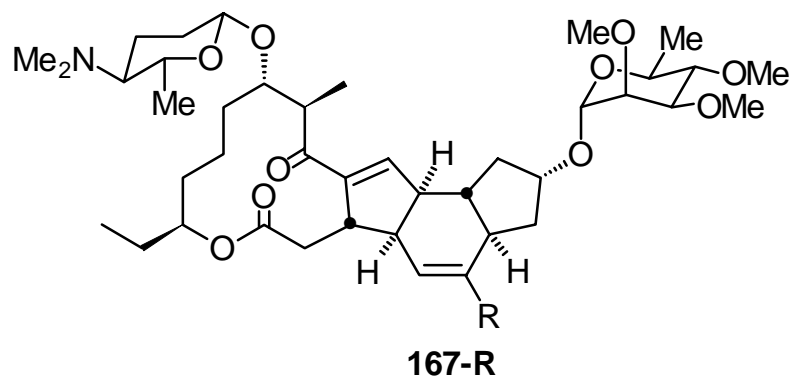
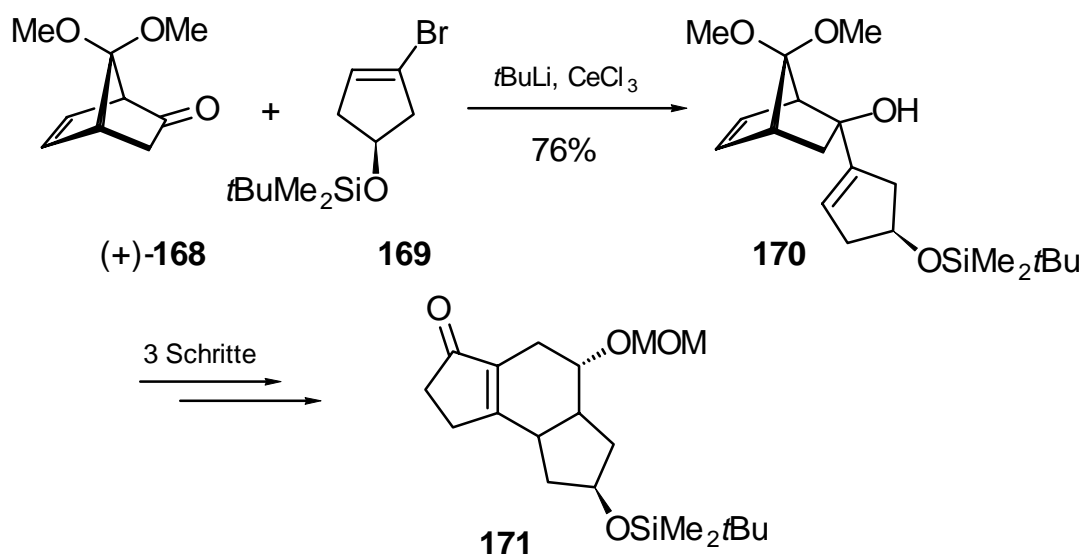


Abbildung 2. R = H: Spinosyn A, R = Me: Spinosyn D.

Spinosyn A besitzt ein großes Insektizid-Potential. Das von DowAgroScience vertriebene Insektizid Spinosad<sup>®</sup>, ein Gemisch aus Spinosyn A (85%) und D (15%), ist das derzeit wirksamste Insektizid auf dem Markt und wird vor allem gegen Lepidopterenlarven (Schmetterlingslarven) eingesetzt.<sup>[69a]</sup> Der Wirkmechanismus besteht darin, daß Spinosyn das Nervensystem der Insekten reizt, was zu unwillkürlichen Muskelzuckungen und letztendlich zu Lähmungen führt. Neben einen Angriff am GABA-Rezeptor liegt die Hauptwirkung von **167** in einer Aktivierung des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors. Im Gegensatz zu anderen Insektiziden wie Pyrethroiden oder Carbamaten zeigt Spinosyn keine Kontakt- und Fraßtoxizität auf Nützlinge.<sup>[69b]</sup>



Die zentrale Octahydro-*as*-indaceneinheit von **167-R** wurde von Paquette et al. ausgehend von (+)-7,7-Dimethoxynorbornen-2-on (**168**) aufgebaut (Schema 55).<sup>[70]</sup> In Gegenwart von *tert*-Butyllithium und CeCl<sub>3</sub> wurde an **168** 3-Brom-1(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-cyclopent-3-en (**169**) addiert. Das Norbornenderivat **170** konnte in 76% Ausbeute erhalten und in wenigen Schritten zum Tricyclus **171** umgelagert werden (Schema 56). Dabei mußte zunächst racemisches (±)-**168** in entantiomerenreines (+)-**168** umgewandelt werden. Unter Verwendung von Johnson's Sulfoximin<sup>[71]</sup> gelang dies, jedoch nur in mäßigen Ausbeuten von 35% für (+)-**168** und 18% für (-)-**168**.

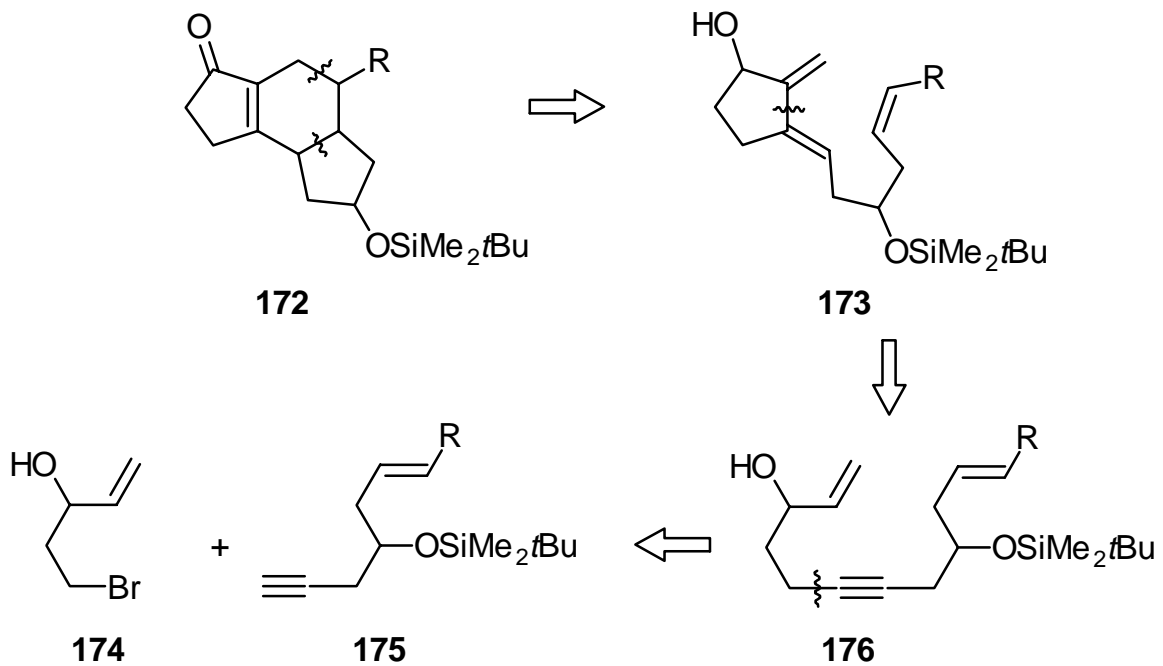


Schema 56.

Ein solcher Tricyclus könnte auch direkt aus einem Enin vom Typ **176** durch einen intra-intermolekularen Prozeß aus Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion hervorgehen (Schema 57). Ähnliche Oligohydro-*as*-indacene konnten durch Palladium-katalysierte Transformationen von Thies<sup>[19c]</sup> und Schweizer<sup>[19b]</sup> dargestellt werden. Die von ihnen verwendeten Cyclisierungsvorläufer besaßen jedoch eine Alkoholfunktion in  $\alpha$ -Stellung zur Alkin-Einheit, weil die Darstellung durch Umsetzung eines Lithiumacetylids mit einem Aldehyd erfolgte. Diese einfache Synthese läßt sich auf die Darstellung eines Vorläufers für das Gerüst von **167-R** nicht anwenden, da sich die Hydroxyfunktion in  $\beta$ -Stellung zur Dreifachbindung befinden muß. Für die Synthese eines Alkins vom Typ **175** mußte daher eine andere Methode gefunden werden.

Ein Weg könnte folgendermaßen aussehen: Protonen in Propargylposition sind ausreichend acide, um mit einer starken Base, wie *n*-Butyllithium abstrahiert zu werden. Dabei ist jedoch ein Zusatz von *N,N,N,N*-Tetramethylethylendiamin (TMEDA) notwendig. Normalerweise liegen Lithiumalkyle in THF in Form von Tetrameren oder Hexameren vor. Durch den Zusatz von TMEDA wird das Lithiumion komplexiert und diese Aggregate aufgespalten.<sup>[72]</sup> Damit nimmt die Reaktivität der Organolithiumverbindung zu und die Deprotonierung in Propargylstellung wird möglich. Das so gebildete Propargylanion kann als Nucleophil an Aldehyde addieren.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung eines Propargylmagnesiumhalogenids. Ausgehend von Propargylbromid läßt sich das entsprechende Grignard-Reagenz nach einer Vorschrift von Marshall leicht darstellen.<sup>[73]</sup> Die Addition an einen Aldehyd ergibt ebenfalls Alkine vom Typ **175** (Schema 57).



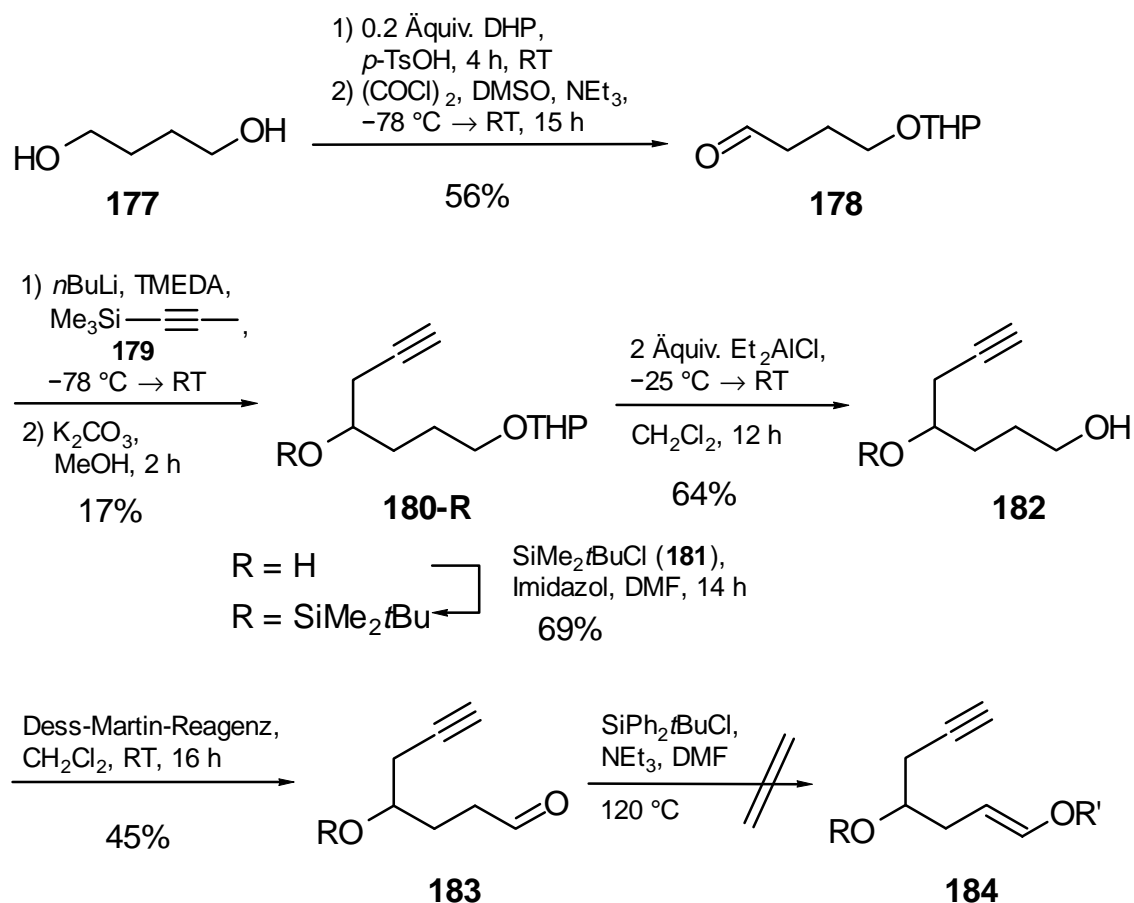
Schema 57. Retrosynthetische Überlegungen.

## 5.2. Versuch zur Synthese eines Vorläufers mit Silylenolether-Funktion

In einem ersten Versuch sollte der Cyclisierungsvorläufers **176** in racemischer Form dargestellt werden. Zuerst wurde die Synthese eines Dienins mit einer Silylenoletherfunktion angestrebt. Die Verwendung von Enolethern als Dienophile in Diels-Alder-Reaktionen ist bekannt,<sup>[74]</sup> allerdings würden sie nach der Cycloaddition einen Ether ergeben, dessen Spaltung recht drastische Bedingungen erfordern dürfte. Der Einsatz von Silylenolethern als Dienophil ist bislang nur wenig untersucht. Besser bekannt sind Diene vom Danishefsky-Typ, bei denen ein Silylenolether Teil der Dieneinheit ist.<sup>[3]</sup> Diese Diene sind elektronenreich und sehr reaktiv bei Umsetzungen mit elektronenarmen Dienophilen. Reissig et al. untersuchten die Verwendung von Silylenolethern als Dienophile in Hetero-Diels-Alder-Reaktionen.<sup>[75]</sup> Sie stellten fest, daß die [4 + 2]-Cycloaddition besonders gut mit elektronenarmen Dienen im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf abläuft. Obwohl hier ein Dien mit elektronenspendenden Substituenten vorliegt, sollte dennoch eine Diels-Alder-Reaktion mit einem Silylenolether versucht werden. Der Vorteil läge darin, daß nach der Cycloaddition ein Silylether gebildet würde, der leicht zum gewünschten Alkohol zu spalten wäre.<sup>[76]</sup>

Ausgehend von 1,4-Butandiol (**177**) wurde durch Zugabe von 0.2 Äquivalenten Dihydropyran der einfach geschützte THP-Ether dargestellt. Eine anschließende Swern-Oxidation ergab den Aldehyd **178** in einer Gesamtausbeute von 56% Ausbeute (Schema 58). Zur Synthese des Alkins **180** fügte man 1-Trimethylsilylpropin (**179**) zu, das mit *n*-Butyllithium und TMEDA in Propargylstellung deprotoniert wurde. Das gebildete Propargylanion konnte als Nucleophil an den Aldehyd **178** addieren. Anschließend spaltete man mit Kaliumcarbonat in Methanol die Trimethylsilylgruppe ab und isolierte das Alkin **180-H** (17% Ausbeute). Zur Schützung der Alkoholfunktion versetzte man **180-H** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (**181**) und Imidazol und konnte **180-SiMe<sub>2</sub>tBu** in einer Ausbeute von 69% gewinnen. Da TBDMS-Ether unter den üblichen sauren Bedingungen einer THP-Entschützung ebenfalls abgespalten werden, griff man zur selektiven Spaltung des THP-Ethers auf eine von Shibasaki et al. entwickelte Methode zurück.<sup>[77]</sup> Dazu versetzte man den Ether **180-SiMe<sub>2</sub>tBu** mit 2 Äquivalenten einer 1 M Diethylaluminiumchlorid-Lösung, dabei konnte man den TBDMS-Ether **182** in 64% Ausbeute isolieren. Eine Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan<sup>[78]</sup> ergab den Aldehyd **183** (45% Ausbeute). Die

Deprotonierung von **183** mit Triethylamin in DMF bei 120 °C nach einer Vorschrift von Effenberger et al.<sup>[79]</sup> und der Abfang des Enolats mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid führte nicht zum gewünschten Silylenolether **184**. Vielmehr konnte nur die Zersetzung des Aldehyds **183** festgestellt werden.

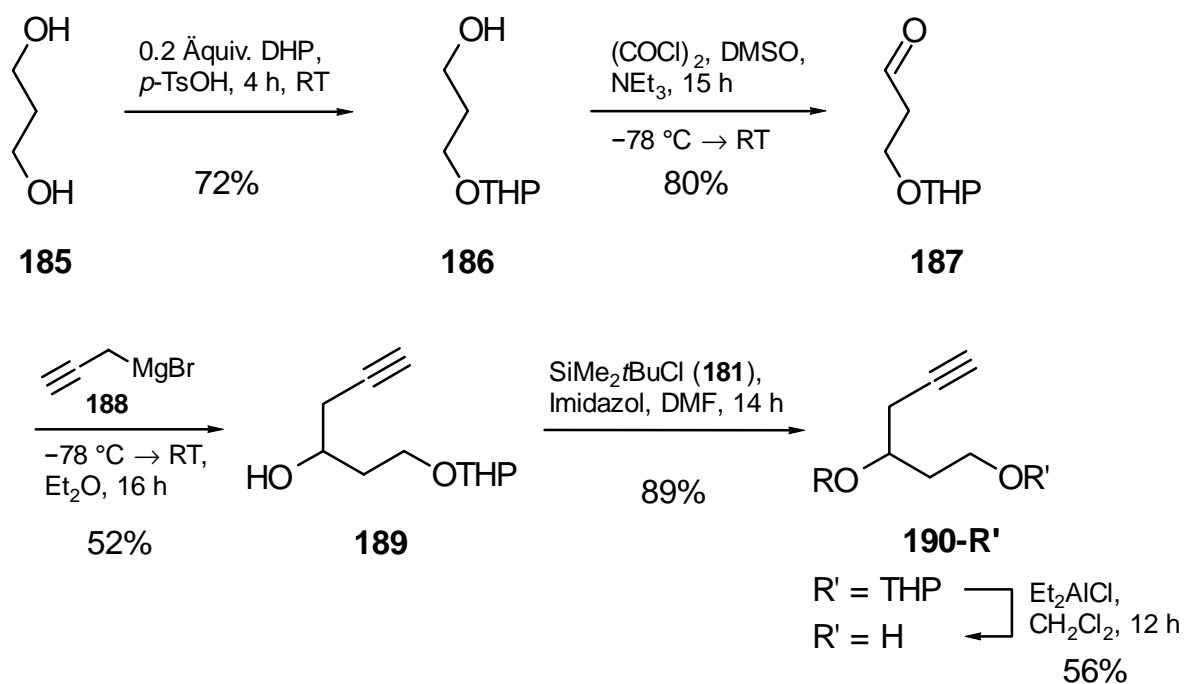


Schema 58. R = SiMe<sub>2</sub>*t*Bu, R' = SiPh<sub>2</sub>*t*Bu.

### 5.3. Synthese eines Vorläufers mit Vinylchlorid-Terminus

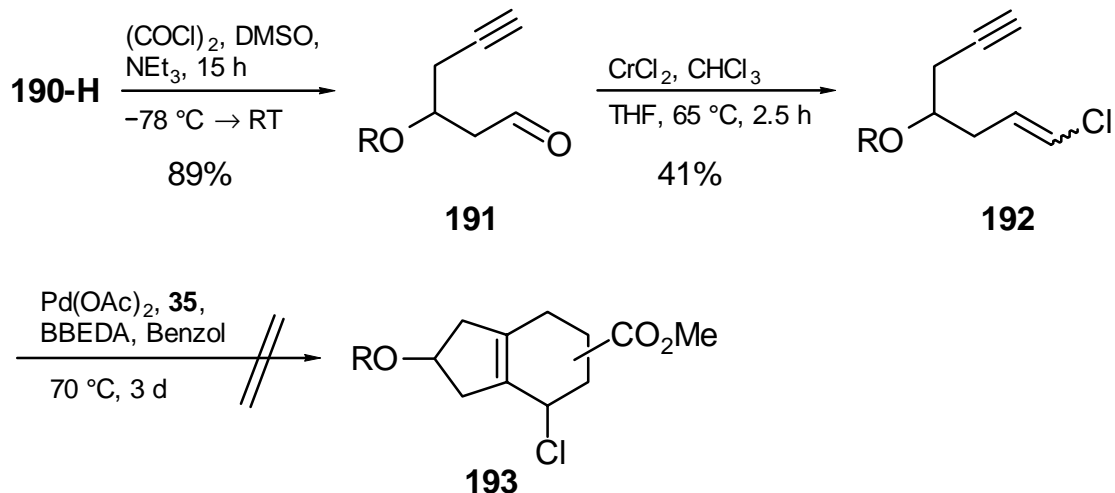
Nach der misslungenen Darstellung des Vorläufers mit einer Silylenolether-Funktion wurde nun eine Verbindung mit einem Vinylchlorid-Terminus angestrebt. Aldehyde lassen sich nach Takai in einer Wittig-ähnlichen Reaktion in Vinylchloride umwandeln.<sup>[80]</sup> Um einen entsprechenden Vorläufer darzustellen ging man von 1,3-Propandiol (**185**) aus. Der Schutz nur einer Hydroxygruppe von **185** ließ sich bei Verwendung eines 5-fachen Überschusses des Diols **185** in einer Ausbeute von 72% realisieren (Schema 59). Nach

Swern-Oxidation erhielt man den Aldehyd **187** (80% Ausbeute). Die Alkylierung von **187** mit dem Grignard-Reagenz **188** ergab das Alkinol **189** (52% Ausbeute). Dieser Alkohol **189** konnte anschließend in 89% Ausbeute zum TBDMS-geschützten Ether umgesetzt werden. Anschließende Entschützung mit 2 Äquivalenten  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  ergab den einfach TBDMS-geschützten Alkohol **190-H** (56% Ausbeute).



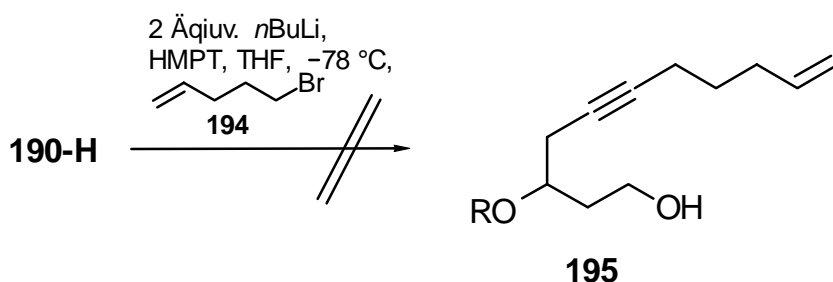
Schema 59. R =  $\text{SiMe}_2t\text{Bu}$ .

In einem Vorversuch zur Abschätzung des Reaktionsverhaltens eines Enins vom Typ **175** mit Vinylchlorideinheit wurde der Alkohol **190-H** in einer Swern-Oxidation zum Aldehyd **191** umgesetzt (89% Ausbeute, Schema 60). Nach der Methode von Takai et al.<sup>[80]</sup> konnte aus **191** durch Behandlung mit Chrom(II)chlorid und Chloroform das Vinylchlorid **192** in 41% Ausbeute mit einem *E/Z*-Verhältnis von 84:16 gewonnen werden. Da Alkenylchloride in Heck-Reaktionen sich relativ inert verhalten, sollte in Gegenwart von Palladium keine Nebenreaktion an der Vinylchlorid-Einheit stattfinden. Der Versuch einer Enin-Cycloisomerisierung von **192** unter Zugabe von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und BBEDA gelang ebenfalls nicht. Im Hinblick darauf, daß die Chlorvinyleinheit in der geplanten intramolekularen Domino-Reaktion als Dienophil-Einheit reagieren sollte, war dieses Ergebnis sogar erfreulich.



Schema 60. R = SiMe<sub>2</sub>tBu.

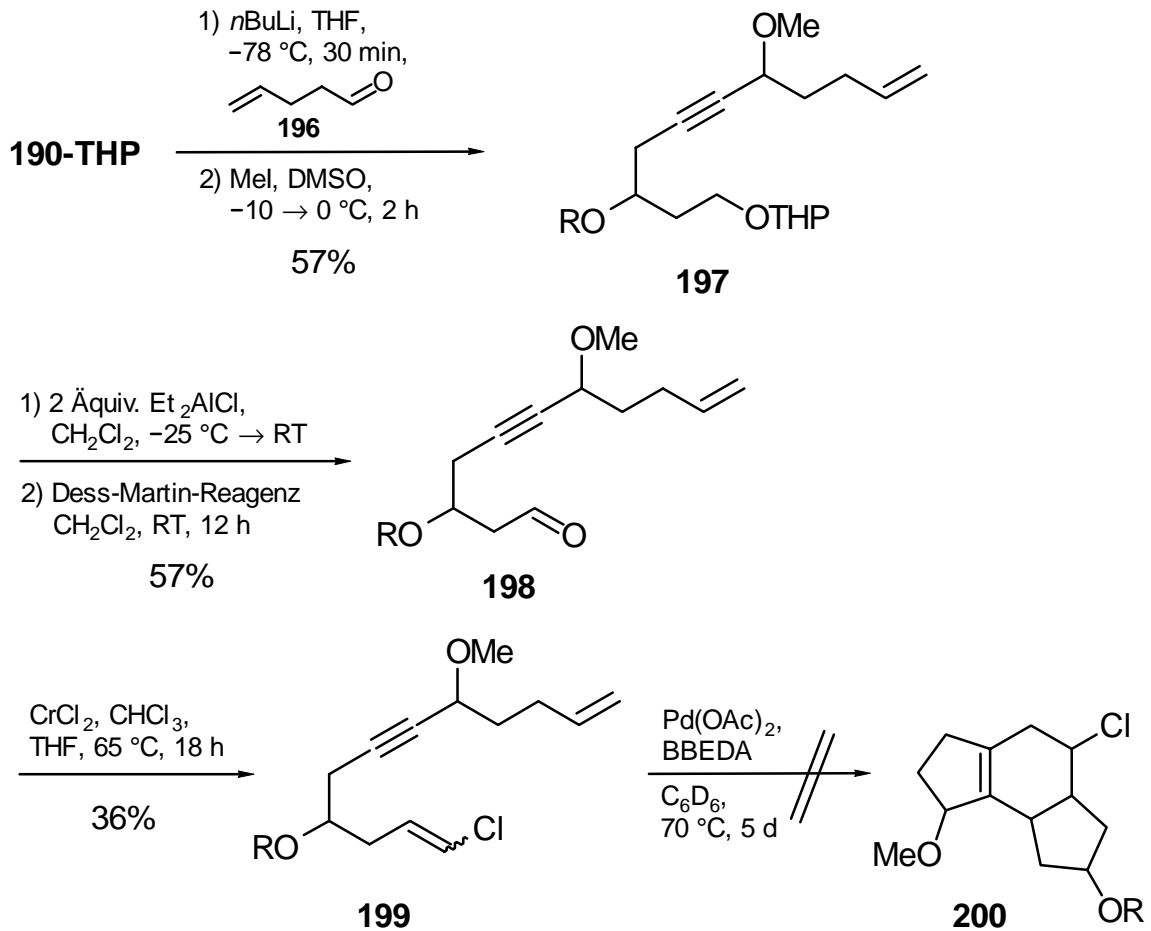
Die Alkylierung des Alkins **190-H** mit 5-Brom-1-penten (**194**) in Gegenwart von 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium fand nicht statt (Schema 61). Wahrscheinlich findet durch die starke Base eine Dehydrobromierung von **194** statt. Auch der Zusatz von HMPT führte nicht zur Bildung von **195**.



Schema 61. R = SiMe<sub>2</sub>tBu.

Die Addition von Lithiumacetylen an Aldehyde verläuft bei Temperaturen von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  dagegen schnell. Daher wurde das geschützte Alkin **190-THP** bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  mit 4-Penten-1-al (**196**) umgesetzt und das gebildete Alkoholat mit Methyljodid zum Methylether **197** abgefangen (Schema 62). Eine nachfolgende Entschützung des THP-Ethers und Dess-Martin-Oxidation ergab den Aldehyd **198** in 57% Ausbeute (über zwei Stufen). Dieser Aldehyd konnte ebenfalls durch eine Takai-Reaktion zum Vinylchlorid **199** umgesetzt werden (36% Ausbeute). Das Dienin wurde als Gemisch mehrerer Diastereomere erhalten. Aufgrund der Überlagerung der Signale im Bereich vinyllischer Protonen konnte das (*E/Z*)-Verhältnis nicht aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt werden. Nach Zugabe von

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und BBEDA fand keine Enin-Cycloisomerisierung statt, nach fünf Tagen bei  $70^\circ\text{C}$  konnte NMR-spektroskopisch nur das Ausgangsmaterial **199** nachgewiesen werden. Ein Grund dafür, daß die Cycloisomerisierung nicht abläuft, liegt vermutlich darin, daß in dem Cyclisierungsvorläufer **199** keine geminalen Alkylgruppen oder Estergruppen vorhanden sind, die einen Thorpe-Ingold-Effekt ausüben.<sup>[30]</sup>



Schema 62. R =  $\text{SiMe}_2t\text{Bu}$ .

## 6. Palladium-katalysierte Reaktionen von 1-Chlor-1-ethenylcyclopropan-Derivaten

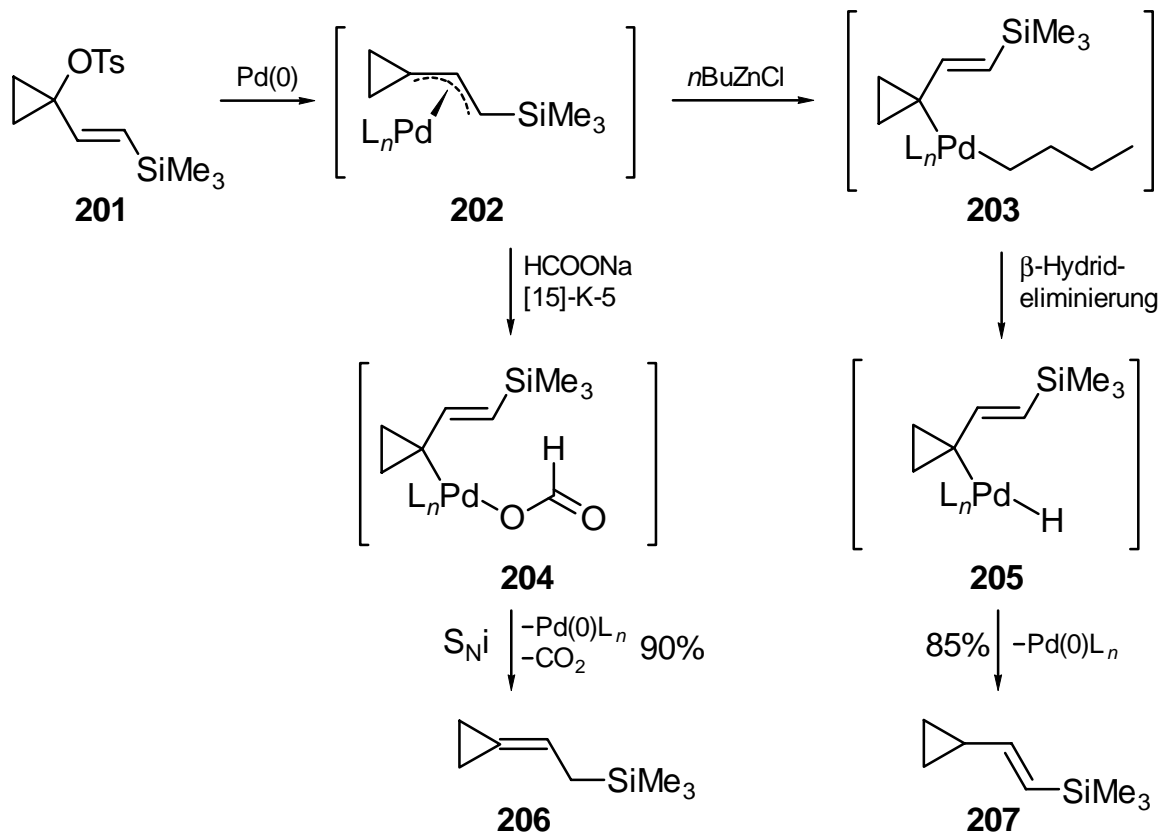
### 6.1. Vorbemerkungen

Neben Heck-Reaktionen und Enin-Cycloisomerisierungen sind Palladium(0)-katalysierte nucleophile allylische Substitutionen weitere wichtige C–C-Verknüpfungsreaktionen. Zunächst findet eine oxidative Addition einer Verbindung mit ausreichend guter Abgangsgruppe in Allylposition an einen Palladium(0)-Katalysator unter Ausbildung eines  $\eta^1$ -Allylpalladium-Komplexes statt. Dieser Komplex wird unter Inversion gebildet und steht im Gleichgewicht mit einer  $\eta^3$ -Allylpalladium-Spezies. Mit Liganden im Überschuß bildet sich ein kationischer Komplex, der eine hohe Reaktivität gegenüber Nucleophilen aufweist. Der nucleophile Angriff erfolgt ebenfalls unter Inversion von der dem Metall abgewandten Seite. Als Nucleophile können stabilisierte Carbanionen verwendet werden. Durch reduktive Eliminierung von Palladium(0) wird der Katalysator zurückgebildet. Diese Substitutionen verlaufen im allgemeinen hochstereoselektiv unter Retention (zweifache Inversion). Das Nucleophil greift bevorzugt am weniger substituierten Ende des  $\eta^3$ -Komplexes an. Die dabei am häufigsten verwendeten Katalysatoren sind  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , als Abgangsgruppe eignen sich u. a. Tosylat, Mesylat, Chlorid und Acetat.<sup>[81]</sup>

Wie bereits untersucht wurde, können Palladium-katalysierte nucleophile Substitutionen auch an 1-Ethenylcyclopropyl-Derivaten durchgeführt werden, deren Abgangsgruppe sich am Cyclopropanring befindet.<sup>[82]</sup> Dabei bleibt der dreigliedrige Ring erhalten. Unter anderem konnte gezeigt werden, daß (2'-Trimethylsilylethenyl)cyclopropan-Derivate vom Typ **201** unter Zusatz von Natriumformiat als Hydridquelle ausschließlich das Allylsilan **206** bilden (Schema 63, 90% Ausbeute). Verwendete man hingegen *n*-Butylzinkchlorid, wurde das Vinylsilan **207** in 85% Ausbeute erhalten. Zunächst wird die Bildung des unsymmetrischen  $\eta^3$ -Palladium-Komplexes **202** angenommen. Nach Zugabe der Nucleophile bilden sich aus diesem die entsprechenden  $\sigma$ -Komplexe **203** und **204**, bei denen sich das Palladium am Cyclopropanring befindet. An diesem Kohlenstoffatom wird eine positive Ladung am wenigsten stabilisiert, da die Bildung eines Cyclopropylkations aufgrund der Ringspannung stark benachteiligt ist.<sup>[82b,83]</sup> Bei der Umsetzung mit Natriumformiat findet ein  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Hydrid-Transfer über einen sechsgliedrigen



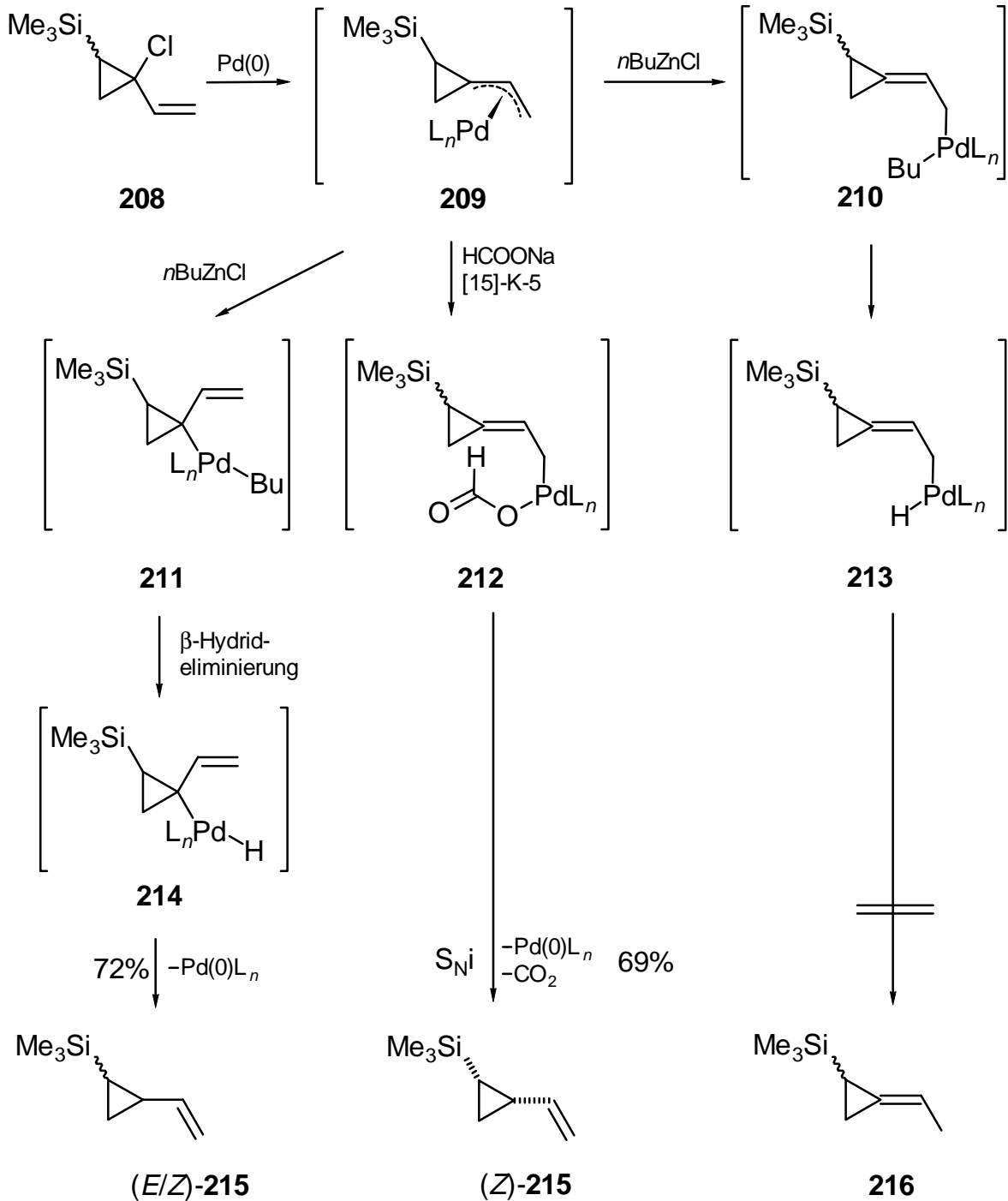
Übergangszustand statt unter reduktiver Eliminierung von Palladium(0) und CO<sub>2</sub>-Abspaltung, wobei das Allylsilan **206** resultiert. Bei Verwendung von *n*-Butylzinkchlorid erfolgt eine  $\beta$ -Hydrideliminierung zu **205** und ebenfalls eine reduktive Eliminierung von Palladium(0) zu dem isomeren Vinylsilan **207**.<sup>[84]</sup>



Schema 63.

Das am Dreiring Trimethylsilyl-substituierte Ethenylcyclopropylderivates **208** verhielt sich bei der Palladium-katalysierten Reaktion mit Natriumformiat genau umgekehrt (Schema 64). Dabei wird die intermediäre Bildung des  $\eta^1$ -Allylpalladium-Komplexes **212** angenommen, aus dem durch S<sub>N</sub>i-Reaktion unter reduktiver Eliminierung das Vinylcyclopropan (*Z*)-**215** hervorgeht. Der Trimethylsilylrest in  $\beta$ -Stellung ist in der Lage, eine positive Ladung am dreigliedrigen Ring zu stabilisieren.<sup>[85]</sup> Der  $\beta$ -Effekt des Siliciums kann offenbar den Ringspannungseffekt überkompensieren.<sup>[82a]</sup> Die Bildung des Endproduktes verläuft ausgehend von einem (*E,Z*)-Gemisch mit dem *E/Z*-Verhältnis 1 : 2.3 vollständig (*Z*)-selektiv. Setzt man *n*-Butylzinkchlorid zu, entsteht ebenfalls **215**, aber als (*E,Z*)-Gemisch. Hierbei muß der  $\sigma$ -Komplex **211** durchlaufen werden. Der Grund dafür

könnte in der Bildung des thermodynamisch stabileren Vinylsilans **215** liegen, würde ein **212** entsprechender Komplex **210** gebildet, müßte das gespannte Alkyldicyclopropan **216** entstehen.<sup>[84]</sup>

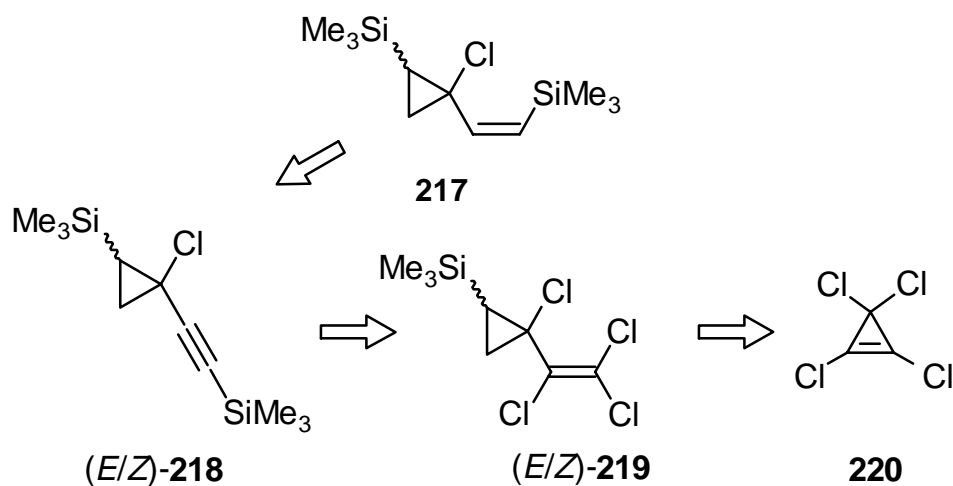


Schema 64.

Aus diesen Beobachtungen wird deutlich, daß die nucleophile allylische Substitution an 1-Ethenylcyclopropyl-Derivaten stark von dem Substitutionsmuster am Substrat und von der Natur des Nucleophils abhängt.

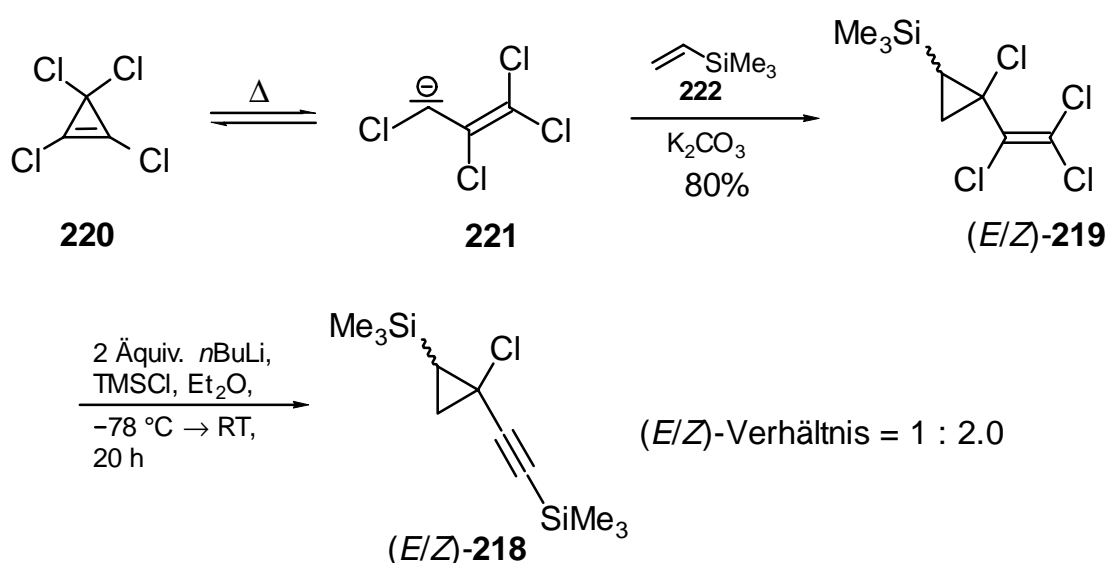
## 6.2. Synthese der Ausgangsverbindungen

Um über den Einfluß der Trimethylsilylgruppen an unterschiedlichen Positionen von 1-Chlor-1-ethenylcyclopropanen bei der Palladium-katalysierten Reaktion mit Natriumformiat genauere Aussagen treffen zu können, sollte das 1-Chlor-2-trimethylsilyl-1-(2'-trimethylsilylethenyl)cyclopropan (**217**) dargestellt werden (Schema 65), da dieses Molekül zwei Gruppen mit gegenläufiger Wirkung trägt. Denn die Umsetzung von **202** und **208** lieferte in Gegenwart von Natriumformiat unterschiedliche Produkte. Daher sollte die nucleophile Substitution von **217** Informationen darüber liefern, welche der beiden Trimethylsilylgruppen eine dirigierende Funktion übernimmt, oder ob überhaupt ein Effekt überwiegt, so daß ein einheitliches Produkt gebildet werden kann. Zusätzlich sollte auch die Umsetzung mit *n*-Butylzinkchlorid durchgeführt werden.



Schema 65. Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von 1-Chlor-2-trimethylsilyl-1-(2'-trimethylsilylethenyl)cyclopropan (**217**).

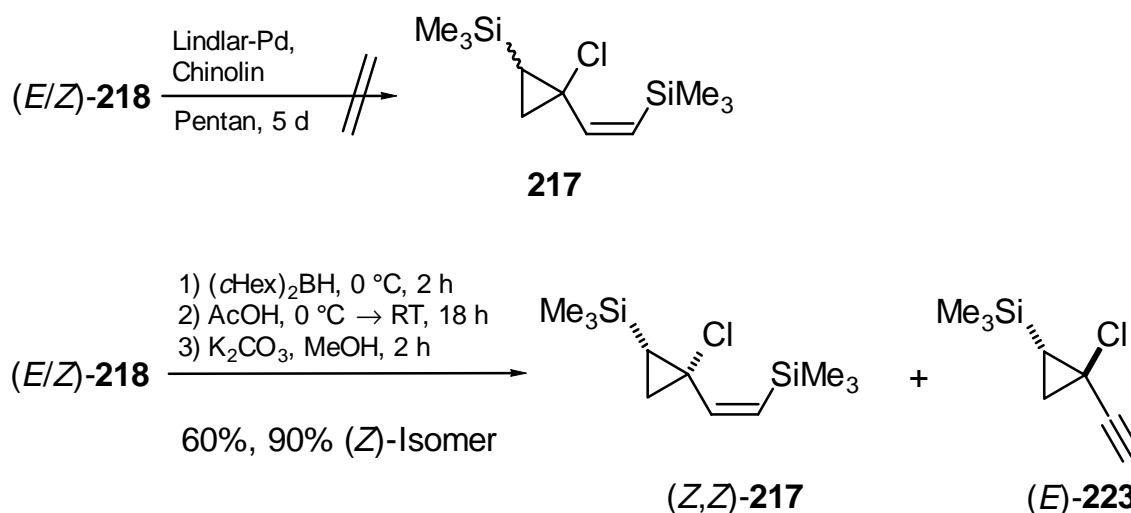
Die Darstellung von **217** erfolgte nach einer von de Meijere et al. entwickelten Methode.<sup>[86]</sup> Ausgehend von Tetrachlorcyclopropen (**220**) und Trimethylsilylethylen (**222**) wurde das Trichlorethenylcyclopropanderivat (*E/Z*)-**219** gewonnen (Schema 66). Die Addition des intermediär gebildeten Perchlorethenylcarbens (**221**) an das Trimethylvinylsilan (**222**) zum entsprechenden Cyclopropanderivat (*E/Z*)-**219** verlief mit 80% Ausbeute (*E/Z*-Verhältnis 1 : 2.0, bestimmt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum). Durch Zugabe von 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium und Aufarbeitung mit Chlortrimethylsilan konnte das Alken (*E/Z*)-**219** in einer Ausbeute von 80% in das entsprechende Alkin (*E/Z*)-**218** transformiert werden.<sup>[86]</sup>



Schema 66.

Beim Versuch das Alkin (*E/Z*)-**218** über Lindlar-Katalysator (vergiftet mit 0.2 mol% Chinolin) in Pentan zu **217** katalytisch zu hydrieren, war nach fünf Tagen kein Verbrauch von Wasserstoff festzustellen, und 72% des Ausgangsmaterials (*E/Z*)-**218** konnten zurückgewonnen werden (Schema 67). Eine andere Möglichkeit, Alkine zu Alkenen zu reduzieren, ist die Addition von Alkylboranen und anschließende saure Aufarbeitung.<sup>[87]</sup> Daher stellte man in situ aus Cyclohexen und dem  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Komplex das Dicyclohexylboran her und addierte letzteres an das Alkin (*E/Z*)-**218**. Das gebildete Alkenylboran wurde nicht isoliert, sondern durch Zusatz von Essigsäure zum Alken **217** hydrolysiert (Schema 67). Die Reaktion fand offenbar nur mit dem (*Z*)-Isomer statt, das

(*E*)-Isomer reagierte nicht mit dem Alkylboran. Dafür dürften sterische Gründe verantwortlich sein, das räumlich anspruchsvolle Dicyclohexylboran kann bei (*E*)-**218** nicht an die Alkinyleinheit angreifen, da der Trimethylsilylrest ebenfalls auf dieser Seite steht. Eine säulenchromatographische Trennung des Alkens (*Z,Z*)-**217** von dem unumgesetzten Edukt (*E*)-**219** war nur schlecht möglich. Daher versetzte man das Gemisch mit Kaliumcarbonat in Methanol, um die Trimethylsilylgruppe vom Alkinterminus abzuspalten. Das dabei gebildete terminale Alkin (*E*)-**223** war wesentlich polarer, so daß das Alken (*Z,Z*)-**217** problemlos säulenchromatographisch abgetrennt werden konnte. Die Ausbeute an (*Z,Z*)-**217** betrug 60%, bezogen auf die vorhandene Menge an (*Z*)-Isomer im ursprünglichen Gemisch entsprach das einer Ausbeute von 90%.



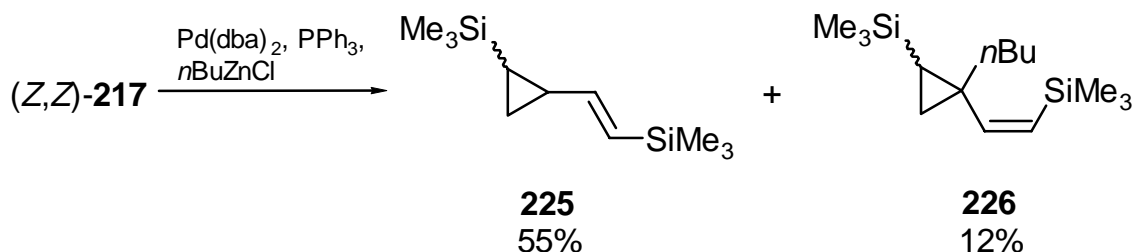
Schema 67.

### 6.2.1. Verwendung von Natriumformiat als Hydridquelle

Zur Palladium(0)-katalysierten Reduktion versetzte man das Allylchlorid (*Z,Z*)-**217** in Acetonitril mit 5 mol% Pd(dba)<sub>2</sub> und 12 mol% PPh<sub>3</sub> in Gegenwart von [15]-Krone-5. Nach drei Tagen bei Raumtemperatur konnten nur 6% des Allylsilans (*E*)-**224** isoliert werden (Schema 68, Tabelle 10, Eintrag 1). Verwendete man THF anstelle von Acetonitril konnte nach vier Tagen bei Raumtemperatur nur Ausgangsmaterial detektiert werden (Eintrag 2). Führte man hingegen die Reaktion in Acetonitril bei 50 °C aus, konnte nach 36 Stunden das Allylsilan (*E*)-**224** mit Spuren des Vinylsilans **225** (Verhältnis



(*Z,Z*)-**217** und *n*-Butylzinkchlorid erklären. Ähnliche Kupplungsprodukte wurden von Salaün et al. bei der Umsetzung von (*E*)-1-(1-Styryl)-1-(tosyloxy)cyclopropan mit *n*-Butylzinkchlorid isoliert.<sup>[82b]</sup>



Schema 69.

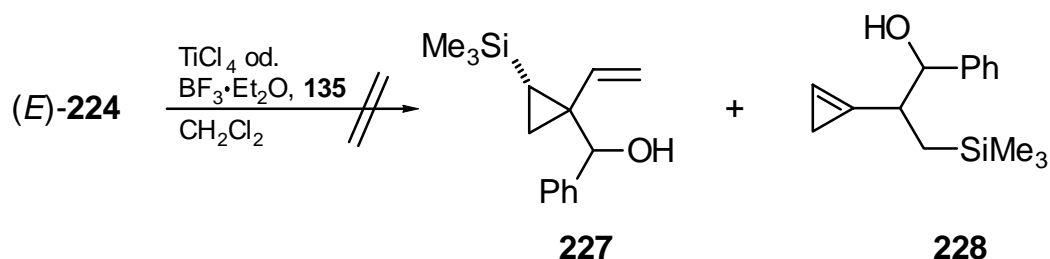
### 6.3. Versuch zur Durchführung von Folgereaktionen des Allylsilans (*E*)-**224**

Allylsilane stellen nützliche Syntheseäquivalente dar, da sie stabil sind, viele Reaktionen unbeschädigt durchlaufen können und selbst die Fähigkeit besitzen, mit Elektrophilen zu reagieren.<sup>[88]</sup> Das Allylsilan (*E*)-**224** könnte in weiteren Reaktionen als Kohlenstoff-nucleophil eingesetzt werden und damit eine Cyclopropankomponente in andere Moleküle einbringen. Cyclopropanderivate sind aufgrund ihres vielfältigen Synthesepotentials von Interesse. Der dreigliedrige Ring kann selektive Ringöffnungen, Ringerweiterungen oder Cycloadditionen eingehen und tritt als Strukturelement in vielen Naturstoffen auf. In ihrem Reaktionsverhalten ähnelt die Cyclopropaneinheit einer C=C-Doppelbindung.

#### 6.3.1. Versuche einer Sakurai-Reaktion

In Gegenwart von Lewis-Säuren wie TiCl<sub>4</sub> oder BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O können Carbonylverbindungen derart aktiviert werden, daß sie von Allylsilanen nucleophil angegriffen werden. Dabei bildet sich intermediär ein Carbeniumion, das den Elektronenmangel unter Abspaltung des Trimethylsilylrestes ausgleicht. Nach Hydrolyse gelangt man zu Homoallylalkoholen.<sup>[57,89]</sup> Diese sogenannte Sakurai-Reaktion wurde mit dem Allylsilan (*E*)-**224** getestet. Man erhoffte sich damit eine Methode zum Einführen der Cyclopropaneinheit in andere Moleküle. Dazu gab man zu einer Lösung der

Silylverbindung (*E*)-**224** und Benzaldehyd (**135**) in Dichlormethan bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von  $\text{TiCl}_4$  in Dichlormethan (Schema 70). Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur konnte nach dünn-schichtchromatographischer Analyse kein Edukt mehr detektiert werden. Allerdings konnte auch keines der erwarteten Produkte **227** und **228** isoliert werden, man erhielt nur Zersetzungsprodukte. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes enthielt weder Signale von cyclopropylischen noch von olefinischen Protonen. Auch die Verwendung von  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  führte nicht zu den isomeren Homoallylalkoholen **227** und **228**.



Schema 70.

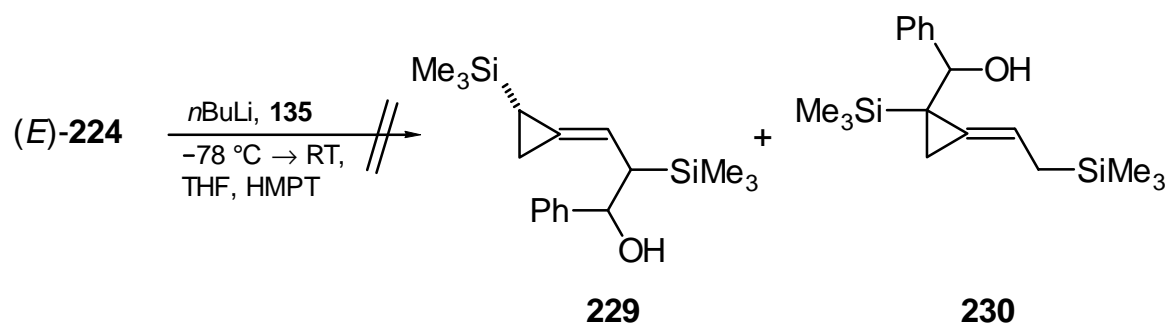
### 6.3.2. Deprotonierung des Allylsilans (*E*)-**224** und Versuch der Verwendung als Nucleophil

Neben der Stabilisierung von Carbokationen in  $\beta$ -Stellung (Kapitel 6.1.) ist das Silicium in der Lage, am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom negative Ladungen zu stabilisieren ( $\alpha$ -Effekt des Siliciums). Die Acidität der Wasserstoffatome an dieser Position ist groß genug, so daß Silane in  $\alpha$ -Position mit starken Basen deprotoniert werden können. Das dabei gebildete Carbanion kann an Elektrophile addieren. Daher wurde versucht, das Allylsilan (*E*)-**224** mit *n*-Butyllithium zu deprotonieren und das gebildete Lithiumderivat mit Benzaldehyd (**135**) abzufangen. Das Silan (*E*)-**224** besitzt zwei mögliche Positionen, an denen eine Deprotonierung stattfinden kann. Eine Deprotonierung am Cyclopropanring und anschließende elektrophile Addition würde zu C-2-funktionalisierten Cyclopropanderivaten führen.

Versetzte man (*E*)-**224** mit *n*-Butyllithium und anschließend mit Benzaldehyd (**135**), konnte jedoch keines der erwarteten Produkte isoliert werden, vielmehr erhielt man ein komplexes Gemisch nicht identifizierter Verbindungen (Schema 71). Dabei waren im



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwar Cyclopropylsignale zu sehen, im Bereich der Doppelbindungsprotonen befanden sich keine Signale. Auch ein Zusatz von HMPT zur Komplexierung führte nicht zum Erfolg. Salaün et al. untersuchten ähnliche Verbindungen, eine elektrophile Addition am Cyclopropanring gelang ihnen trotz vielfältiger Variationen der Base jedoch ebenfalls nicht.<sup>[84]</sup>



Schema 71.

Während die Darstellung des Allylsilans **(E)-224** auf einfache Weise durchführbar war, konnten unter den hier verwendeten Reaktionsbedingungen bisher keine Folgereaktionen daran durchgeführt werden. In Anbetracht der Vielzahl der verfügbaren Lewis-Säuren und Basen sollten sich aber Bedingungen finden lassen, unter denen die Verwendung des Allylsilans **(E)-224** als Nucleophil möglich ist.

## C. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeines

IR: Bruker IFS 66 (FT-IR). –  $^1\text{H-NMR}$ : Bruker AC 200 (200 MHz), Bruker AM 250 (250 MHz), Bruker AMX 300 (300 MHz) oder Varian VXR 500 S (500 MHz); Referenzen:  $\delta = 7.26$  für Chloroform, 7.15 für  $[\text{D}_5]\text{Benzol}$ . Charakterisierung der Signalaufspaltungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett,  $m_c$  = zentrosymmetrisches Multiplett, AB = AB-System, br = breit. Spektren wurden – soweit möglich – nach erster Ordnung ausgewertet. Sämtliche Kopplungskonstanten sind als Betrag angegeben. Abkürzungen für Signalzuordnungen: cPr-H cyclopropylisch, cPent-H cyclopentylisch, cHex-H cyclohexylisch, Ph-H phenylisch. Austauschbare Zuordnungen wurden mit einem Stern gekennzeichnet. –  $^{13}\text{C-NMR}$ : Bruker AC 200 (50.3 MHz), Bruker AM 250 (62.9 MHz) Bruker AMX 300 (75.5 MHz) oder Varian VXR 500 S (125.7 MHz);  $\delta = 77.00$  für Deuteriochloroform, 128.0 für  $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ . Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechnik (DEPT = Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer) oder APT-Aufnahmetechnik (APT = attached proton test) bestimmt und ist wie folgt angegeben; DEPT: + = primäre oder tertiäre (positives DEPT-Signal), – = sekundäre (negatives DEPT-Signal),  $C_{\text{quart}}$  = quartäre (DEPT-Signalintensität Null) C-Atome; APT: + = primäre oder tertiäre (positives APT-Signal), – = sekundäre oder quartäre (negatives APT-Signal) C-Atome. Abkürzungen für Signalzuordnungen: cPr-C cyclopropylisch, cPent-C cyclopentylisch, cHex-C cyclohexylisch, Ph-C phenylisch. Austauschbare Zuordnungen wurden mit einem Stern gekennzeichnet. – MS: Varian MAT CH 7, MAT 731. – HRMS (hochauflösende MS): Varian MAT 311; korrekte HRMS = vorgewählter Ionenpeak stimmt bei  $R \approx 10000$  mit einer Fehlerbreite von  $\pm 2$  ppm mit der exakten Masse überein. – Analytische Gaschromatographie: Siemens Sichromat 3 (25 m Kapillarsäule, CB-SE-54, Trägergas Helium). – Säulenchromatographie (SC): Chromatographische Trennungen erfolgten an Merck Kieselgel 60 (0.063–0.200 mm, 70–230 mesh). Die Säulendimensionen werden als "Säulendurchmesser  $\times$  Höhe der Kieselgelsäule" angegeben. Alle Laufmittel wurden destilliert verwendet. – Dünnschichtchromatographie (DC): Merck-Kieselgel 60

F<sub>254</sub> auf Aluminiumfolien der Fa. Macherey-Nagel, Detektion unter UV-Licht bei 254 nm und durch Entwicklung mit Iod, *p*-Anisaldehyd- (1/100 *p*-Anisaldehyd, 10/100 konz. Essigsäure, 5/100 konz. Schwefelsäure, 84/100 Methanol) oder Molybdatophosphorsäure-Tauchreagenz (10proz. Lösung in Ethanol). – Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparatur der Fa. Büchi, die gemessenen Werte sind unkorrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium des Institutes für Organische Chemie der Universität Göttingen. – Reaktionen unter hohem Druck wurden in zugeschweißten Teflonröhrchen durchgeführt. Hochdruckaggregat der Fa. Andreas Hofer, Mühlheim. – Wasserfreie Lösungsmittel wurden nach üblichen Labormethoden gewonnen.<sup>[90]</sup> – Alle Umsetzungen mit metallorganischen Verbindungen und wasserfreien Lösungsmitteln wurden unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt, die Palladium-katalysierten Cyclisierungen in 25 ml-Pyrexflaschen mit Schraubverschluß. Ein Teil der Substanzen fällt als Gemisch zweier oder mehrerer Regioisomere und/oder Diastereomere an, deren Signale im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit nicht als vollständig getrennte Liniensätze erscheinen. – Verwendete Abkürzungen: DMF = *N,N*-Dimethylformamid, THF = Tetrahydrofuran, DMAP = *p*-Dimethylaminopyridin, DMSO = Dimethylsulfoxid, BBEDA = *N,N'*-Bisbenzylidenethylen-diamin, DME = Dimethoxyethan, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin, HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Folgende Verbindungen wurden nach Literaturangaben dargestellt:

2-Chlor-2-cyclopropylidenessigsäuremethylester (**27**) nach de Meijere,<sup>[91]</sup> 3-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-propin (**30**) nach Logue und Teng,<sup>[92]</sup> 2,2-Dimethylpent-4-enal (**31**) nach Normant,<sup>[93]</sup> Isophoronoxid (**38**) und 4,4-Dimethylhept-6-in-2-on (**39**) nach Tietze und Eicher,<sup>[94]</sup> Trimethylsilylethin (**43**) nach Brandsma,<sup>[95]</sup> 2-Chlor-2-cyclopropylidenessigsäure-*tert*-butylester (**49**) nach de Meijere,<sup>[96]</sup> Butin-3-ol (**56**) nach Brandsma,<sup>[95]</sup> 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol (**59**) nach Körbe,<sup>[21c]</sup> *N*-Allyl-*N*-(*p*-tosyl)amin (**70**) nach Hubert,<sup>[97]</sup> Propargylsäuremethylester (**81**) nach Baldwin,<sup>[98]</sup> 2,3-Dibromprop-1-en (**89**) nach Johnson et al.,<sup>[99]</sup> *N*-(2-Bromprop-2-enyl)benzylamin (**90**) nach Ennis,<sup>[47]</sup> *N*-Benzyl-*N*-prop-2-in-1-amin (**94**) nach Gordon,<sup>[100]</sup> *N*-Allyl-*N*-benzylamin (**98**) nach Mitsch et al.,<sup>[101]</sup> Phenyl-*N*-trimethylsilylimin (**130**) nach Colvin et al.,<sup>[102]</sup> 2-Brom-4,4-dicarbonensäuremethylester-1-hepten-6-in (**151**) nach Henniges,<sup>[19a]</sup> Tetrachlorcyclopropan

(**220**) und (*E/Z*)-1-Chlor-1-(1',2',2'-trichlorethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(*E/Z*)-**219**] nach de Meijere et al.<sup>[86]</sup>

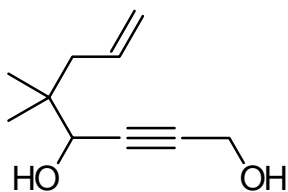
Alle nicht gesondert aufgeführten Verbindungen sind kommerziell erhältlich.

## 2. Darstellung der Verbindungen

### 2.1. Synthese der Enin-Cycloisomerisierungsvorläufer

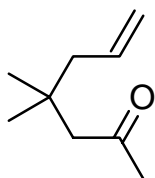
*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Aldehyden mit terminalen Alkinen (AAV 1):* Zu einer Lösung von 20.0 mmol des Alkins in 30 ml wasserfreiem THF tropft man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  die angegebene Menge einer *n*-Butyllithiumlösung in Hexan und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Zu dieser Reaktionslösung gibt man 1.00–1.50 Äquivalente des Aldehyds und rührt erneut 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Die Lösung wird auf Raumtemp. erwärmt und weitere 18 h gerührt. Man versetzt mit 50 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Phase mit  $3 \times 30$  ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*4-Hydroxy-5,5-dimethyloct-7-en-2-in-1-ol (33):* Analog AAV 1 gab man zu 5.61 g (100 mmol) Propargylalkohol in 50 ml wasserfreiem THF bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  150 ml (240 mmol, 1.60 M in Hexan) *n*-Butyllithium und rührte 30 min. Dann versetzte man mit 11.22 g (100.0 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-al, ließ 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 18 h bei Raumtemp. rühren. Nach Aufarbeitung reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel (Säule  $5.5 \times 12$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1 : 1). Man erhielt 8.13 g (48%) **33** als farbloses, hochviskoses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 : 1) = 0.21. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.12 (m, 2 H,



6-H), 2.77 (br s, 2 H, OH), 4.12 (t,  $^5J = 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 4.31 (d,  $^5J = 1.6$  Hz, 2 H, 1-H), 5.04–5.10 (m, 2 H, 8-H), 5.31 (ddd,  $^3J = 7.6$ ,  $^3J = 9.4$  Hz,  $^3J = 17.7$  Hz, 1 H, 7-H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 22.36$  (+,  $\text{CH}_3$ ), 22.59 (+,  $\text{CH}_3$ ), 38.55 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5), 42.62 (–, C-6), 50.87 (–, C-1), 70.06 (+, C-4), 84.32 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-2\*), 85.07 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-3\*), 117.78 (–, C-8), 134.73 (+, C-7). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 135 (8) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$ ], 107 (7), 83 (91), 68 (33), 55 (100), 41 (46) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ]. – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 354 (7) [ $2\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 203 (17) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 186 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (168.2).

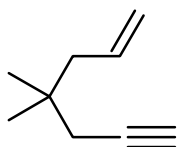
**4,4-Dimethylhept-6-en-2-on (40)**: In eine Schüttelapparatur gab man 876 mg (5% Pd auf



$\text{CaCO}_3$ , vergiftet mit Pb) Lindlar-Katalysator, spülte die Apparatur dreimal mit Wasserstoff und gab 2 ml Chinolin und 150 ml Pentan zu. Man ließ bei Atmosphärendruck 15 min bis zur Wasserstoffsättigung schütteln, setzte dann 2.76 g (20.0 mmol) 4,4-Dimethylhept-6-en-2-on zu

und hydrierte bei Raumtemp. und Atmosphärendruck. Nach 3 d waren 470 ml (19.3 mmol) Wasserstoff verbraucht. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt umkondensiert. Man erhielt 2.51 g (90%) **40**, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten der Literatur überein.<sup>[29]</sup>

**4,4-Dimethylhept-6-en-1-in (41)**: Man stellte bei 0 °C aus 2.02 g (20.0 mmol)

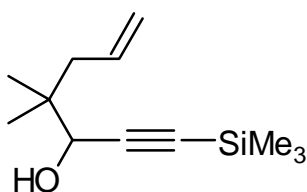


Diisopropylamin und 13 ml (21.5 mmol, 1.65 M in Hexan) *n*-Butyllithium in 20 ml wasserfreiem THF eine LDA-Lösung her, ließ 30 min rühren, kühlte diese Lösung auf –78 °C ab und gab dann 2.38 g (17.0 mmol) 4,4-Dimethylhept-6-en-2-on zu. Nachdem man 1 h bei dieser Temperatur

gerührt hatte, fügte man 3.97 g (23.0 mmol) Diethylchlorophosphat zu und erwärmte langsam auf Raumtemp. Die so erhaltene Lösung gab man zu 2 Äquivalenten einer weiteren LDA-Lösung, die man aus 4.04 g (40 mmol) Diisopropylamin und 26 ml (42.9 mmol, 1.65 M in Hexan) *n*-Butyllithium in 40 ml wasserfreiem THF hergestellt hatte. Man erwärmte innerhalb von 15 h langsam auf Raumtemp. Zur Aufarbeitung setzte man 100 ml Wasser zu und extrahierte die organische Phase mit  $3 \times 100$  ml Pentan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1 M HCl gewaschen, anschließend mit ges.

NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels reinigte man den Rückstand durch Destillation und erhielt 463 mg (22%) **41** als farblose Flüssigkeit, Sdp. 61 °C/100 Torr. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.97 (s, 6 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.97 (t, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 1 H, 1-H), 2.04–2.08 (m, 4 H, 3,5-H), 5.01–5.10 (m, 2 H, 7-H), 5.72–5.89 (m, 1 H, 6-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 26.46 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 31.28 (–, C-3), 43.83 (C<sub>quart</sub>, C-4), 45.50 (–, C-5), 69.87 (+, C-1), 81.38 (C<sub>quart</sub>, C-2), 117.46 (–, C-7), 134.91 (+, C-6). – C<sub>9</sub>H<sub>14</sub> (122.2).

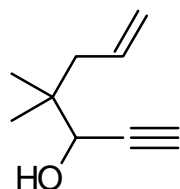
*4,4-Dimethyl-1-trimethylsilylhept-6-en-1-in-3-ol* (**44-SiMe<sub>3</sub>**): Zu 10.0 ml (23.0 mmol,



2.30 M in Hexan) *n*-Butyllithium in 30 ml wasserfreiem THF gab man bei –78 °C 2.00 g (20.4 mmol) Trimethylsilylethin und rührte 45 min. bei dieser Temperatur. Dann versetzte man mit 2.80 g (25.0 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-al, ließ 1 h bei –78 °C und 18 h bei Raumtemp. rühren. Nach

Aufarbeitung reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 70 g Kieselgel (Säule 3.5 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10 : 1). Man erhielt 3.98 g (93%) **44-SiMe<sub>3</sub>** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10 : 1) = 0.60. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.17 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.96 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 2.13 (m<sub>c</sub>, 2 H, 5-H), 4.05 (s, 1 H, 3-H), 5.03–5.12 (m, 2 H, 7-H), 5.76–5.95 (m, 1 H, 6-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = –0.14 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 22.51 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 22.63 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 38.61 (C<sub>quart</sub>, C-4), 42.75 (–, C-5), 67.96 (C<sub>quart</sub>, C-1\*), 70.54 (+, C-3), 105.26 (C<sub>quart</sub>, C-2\*), 117.69 (–, C-7), 134.95 (+, C-6). – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV), *m/z* (%): 228 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 211 (15) [M + H<sup>+</sup>]. – C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>OSi (210.4).

*4,4-Dimethylhept-6-en-1-in-3-ol* (**44-H**): Zu 631 mg (3.00 mmol) *4,4-Dimethyl-1-trimethylsilylhept-6-en-1-in-3-ol* (**44-SiMe<sub>3</sub>**) gab man 2.07 g

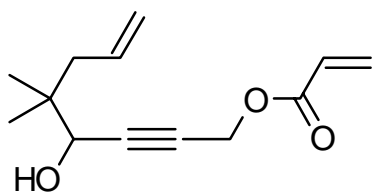


(15.0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 50 ml Methanol und 5 ml Wasser. Nachdem man 2 h bei Raumtemp. gerührt hatte, versetzte man mit 50 ml Ether und 30 ml Wasser, extrahierte die wäßrige Phase mit 2 × 50 ml Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach

Einengen reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 30 g Kieselgel (Säule 2.2 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 6 : 1) und isolierte 338 mg (82%) **44-H** als farbloses Öl,

$R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 6 : 1) = 0.30. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.97 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.89 (d, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 1 H, OH), 2.14 (m<sub>c</sub>, 2 H, 5-H), 2.47 (d, <sup>4</sup>J = 2.2 Hz, 1 H, 1-H), 4.08 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.05–5.13 (m, 2 H, 7-H), 5.76–5.93 (m, 1 H, 6-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 22.36 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 22.52 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 38.47 (C<sub>quart</sub>, C-4), 42.59 (–, C-5), 69.98 (+, C-2), 74.19 (C<sub>quart</sub>, C-2), 83.24 (+, C-3), 117.85 (–, C-7), 134.73 (+, C-6). – C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O (138.2).

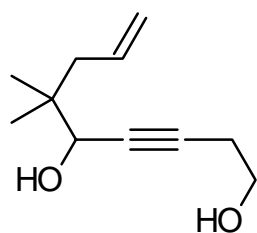
*4-Hydroxy-5,5-dimethyl-oct-7-en-2-yn-1-yl acrylate* (**54**): Zu einer Lösung von 841 mg



(5.00 mmol) 5,5-Dimethyloct-7-en-2-yn-1,4-diol (**33**) und 506 mg (5.00 mmol) Triethylamin in 20 ml wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man tropfenweise bei 0 °C 453 mg (5.00 mmol) Acryloylchlorid zu. Man rührte 10 min bei 0 °C und 30 min bei Raumtemp. Anschließend extrahierte

man die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (3 × 20 ml) und trocknete über MgSO<sub>4</sub>. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 60 g Kieselgel (Säule 2.5 × 25 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2 : 1) gereingt. Man erhielt 875 mg (79%) **54** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 2 : 1) = 0.47. – IR (Film):  $\nu$  = 3472 cm<sup>-1</sup> (OH), 3075, 2967, 2874, 1733 (C=O), 1636 (C=C), 1408, 1366, 1268, 1049, 983, 917. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.96 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3 H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.94 (s, 1 H, OH), 2.13 (m<sub>c</sub>, 2 H, 6-H) 4.12 (t, <sup>5</sup>J = 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.80 (d, <sup>5</sup>J = 1.7 Hz, 2 H, 1-H), 5.04–5.11 (m, 2 H, 8-H), 5.74–5.91 (m, 1 H, 7-H), 5.86 (dd, <sup>2</sup>J = 1.5, <sup>3</sup>J = 10.4 Hz, 1 H, 3'-H), 6.15 (dd, <sup>3</sup>J = 10.4, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz, 1 H, 3'-H), 6.46 (dd, <sup>2</sup>J = 1.5, <sup>3</sup>J = 17.3 Hz, 1 H, 3'-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 22.48 (+, 5-CH<sub>3</sub>), 22.63 (+, 5-CH<sub>3</sub>), 38.69 (C<sub>quart</sub>, C-5), 42.67 (–, C-6), 52.38 (–, C-1), 70.08 (+, C-4), 79.97 (C<sub>quart</sub>, C-2\*), 86.32 (C<sub>quart</sub>, C-3\*), 117.84 (–, C-8), 127.65 (+, C-2'), 131.76 (–, C-3'), 134.72 (+, C-7), 165.36 (C<sub>quart</sub>, C=O). – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV),  $m/z$  (%): 462 (1) [2 M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 240 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (222.3): ber. C 70.24, H 8.16; gef. C 70.24, H 7.92.

*5-Hydroxy-6,6-dimethylnon-8-en-3-in-1-ol* (**57**): Analog AAV 1 gab man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu



1.20 g (17.1 mmol) 3-Butinol in 20 ml wasserfreiem THF 18.0 ml (46.8 mmol, 2.60 M in Hexan) *n*-Butyllithium und rührte 30 min.

Dann versetzte man mit 2.24 g (20.0 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-al, ließ 1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 18 h bei Raumtemp. rühren. Nach Aufarbeitung reinigte man das Rohprodukt durch Säulen-

chromatographie an 70 g Kieselgel (Säule  $3.5 \times 15\text{ cm}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Man erhielt 2.81 g (90%) **57**

als farbloses, hochviskoses Öl,  $R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) = 0.47. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.95$  (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.10–2.17 (m, 2 H, 7-H), 2.50 (dt,  $^3J = 6.1$ ,

$^5J = 2.0\text{ Hz}$ , 2 H, 2-H), 2.78 (br s, 2 H, OH), 3.73 (t,  $^3J = 6.1\text{ Hz}$ , 2 H, 1-H), 4.07 (t,

$^5J = 2.0\text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 5.01–5.11 (m, 2 H, 9-H), 5.84 (ddd,  $^3J = 7.3$ ,  $^3J = 9.3\text{ Hz}$ ,

$^3J = 17.1\text{ Hz}$ , 1 H, 8-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 22.42$  (+,  $\text{CH}_3$ ),

22.64 (+,  $\text{CH}_3$ ), 23.02 (–, C-2), 38.58 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 42.71 (–, C-7), 61.01 (–, C-1), 70.25

(+, C-5), 81.41 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-3\*), 83.19 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-4\*), 117.59 (–, C-9), 134.94 (+, C-8). –

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$  (182.3).

## 2.2. Darstellung von Hexahydroindengerüsten durch Enin-Cycloisomerisierung

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Enin-Cycloisomerisierung* (AAV 2): Zu einer Lösung von 1 mmol Enin und 3 mmol Dienophil in 10 ml wasserfreiem Benzol in einer starkwandigen Pyrexflasche mit Schraubdeckel gibt man 5 mol%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 10 mol% *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin. Man leitet 5 min Stickstoff durch das Reaktionsgemisch, verschließt die Flasche und rührt die angegebene Zeit bei  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach Abkühlen auf Raumtemp. filtriert man über Aktivkohle und Celite, wäscht mit Diethylether nach und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das verbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*2,2-Dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-5-carbonsäuremethylester* (**42**): Variante A:

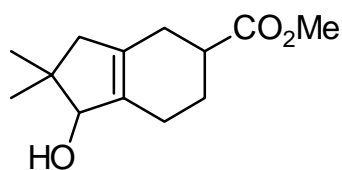
Man gab zu einer Lösung von 123 mg (1.01 mmol) 4,4-Dimethyl-hept-7-en-1-in und

258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol 29 mg (0.050 mmol,

5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  und 6.0 mg (0.10 mmol,



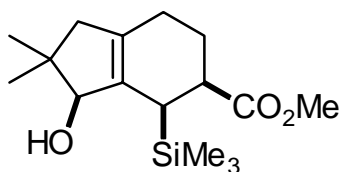
10 mol%) Essigsäure. Man rührte 1 d bei 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10 : 1) ergab 126 mg (60%) **42** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>*



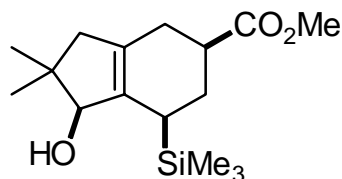
(Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10 : 1) = 0.57. – IR (Film):  $\nu$  = 2953 cm<sup>-1</sup>, 2837, 1739 (C=O), 1437, 1363, 1311, 1229, 1168, 1012, 978, 912. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.05 (s, 6 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.62–1.72 (m, 1 H, 4-H\*), 1.92–2.18 (m, 9 H, 1,3,4,6,7-H\*), 2.50–2.62 (m, 1 H, 5-H), 3.67 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 25.09 (–, C-7\*), 25.82 (–, C-4\*), 28.40 (–, C-6\*), 30.26 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 37.10 (C<sub>quart</sub>, C-2), 40.11 (+, C-5), 51.13 (–, C-1\*, C-3\*), 51.54 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 131.09 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 132.42 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 176.55 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 208 (48) [M<sup>+</sup>], 193 (49) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 177 (9) [M<sup>+</sup> – OMe], 161 (10) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub> – MeOH], 149 (38) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me], 148 (100) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – H], 133 (71), 119 (6), 105 (15), 93 (25), 91 (24), 77 (11), 55 (8), 41 (11) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (208.3): ber. C 74.96, H 9.68; gef. C 74.70, H 9.54.

*Variante B:* Nach AAV 2 wurden 123 mg (1.01 mmol) 4,4-Dimethyl-hept-7-en-1-in und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol mit 26 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylen-diamin bei 70 °C zur Reaktion gebracht. Man erhielt nach einer Reaktionszeit von 1 d jedoch nur 34 mg (16%) **42**.

*4-Trimethylsilyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-5-carbonsäure-methylester (45a-SiMe<sub>3</sub>) und 4-Trimethylsilyl-3-hydroxy-2,2-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-6-carbonsäuremethylester (45b-SiMe<sub>3</sub>):* Analog AAV 2 wurden 210 mg (1.00 mmol) Enin **44-SiMe<sub>3</sub>** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylen-diamin versetzt. Man rührte 3 d bei 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 6 : 1) ergab 143 mg (48%) eines Gemisches aus **45a-SiMe<sub>3</sub>** und **45b-SiMe<sub>3</sub>** im Verhältnis 1.3 : 1 (aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 6 : 1) = 0.25. – IR (Film), Gemisch:  $\nu$  = 3514 cm<sup>-1</sup> (OH), 2951, 2897, 2837, 1719 (C=O), 1635, 1436, 1362, 1246, 1175, 1103, 1076, 838, 760, 686. – **45a-SiMe<sub>3</sub>**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.05 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.02 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.46–2.23 (m, 7 H,



1,4,5,7-H), 2.65 (m<sub>c</sub>, 1 H, 6-H), 3.67 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (br s, 1 H, 3-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 0.21 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 23.00 (–, C-7\*), 23.90 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 25.83 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 28.44 (–, C-5\*), 29.06 (+, C-4), 41.38 (+, C-6), 43.40 (C<sub>quart</sub>, C-2), 48.17 (–, C-1\*), 51.41 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 87.39 (+, C-3), 135.51 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 138.02 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 175.31 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – **45b-SiMe<sub>3</sub>**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08 [s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 0.94

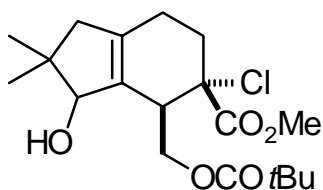


(s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.41–1.55 (m, 2 H, 1-H), 1.73 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4-H), 2.08–2.77 (m, 5 H, 5,6,7-H), 3.69 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (br s, 1 H, 3-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = –1.70 [+ , Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 22.59 (–, C-7\*), 26.55 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 28.73 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 28.89 (–, C-6\*), 29.27 (+, C-4), 40.85 (+, C-5), 41.12 (C<sub>quart</sub>, C-2), 48.33 (–, C-1\*), 51.69 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 85.74 (+, C-3), 136.86 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 137.48 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 176.84 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%), Gemisch: 296 (8) [M<sup>+</sup>], 279 (39) [M<sup>+</sup> – OH], 263 (11) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>], 235 (100), 219 (17), 147 (26) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – SiMe<sub>3</sub> – OH], 138 (39), 129 (20), 89 (17), 73 (65) [SiMe<sub>3</sub><sup>+</sup>], 69 (18). – C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>Si (296.5).

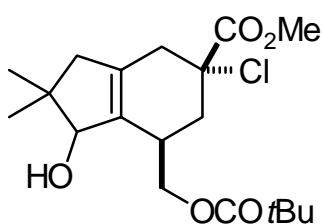
*3-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-5-carbonsäuremethylester (45a-H) und 3-Hydroxy-2,2-dimethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-6-carbonsäuremethylester (45b-H)*: Nach AAV 2 wurden 138 mg (1.00 mmol) Enin **44-H** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethyldiamin versetzt. Man rührte 1 d bei 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O, 6 : 1) ergab 54 mg (24%) eines aus jeweils zwei Diastereomeren bestehendes Gemisch aus **45a-H** und **45b-H** im Verhältnis 2.5 : 1 als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 2 : 1) = 0.15. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Daten in der Literatur überein.<sup>[21c]</sup>

*5-Chlor-2,2-dimethyl-4-pivaloxymethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-5-carbonsäuremethylester (47a) und 6-Chlor-2,2-dimethyl-4-pivaloxymethyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-inden-6-carbonsäuremethylester (47b)*: Analog AAV 2 wurden 252 mg (1.00 mmol)

4-Hydroxy-5,5-dimethyl-oct-7-en-2-inovaloylsäureester und 362 mg (3.00 mmol)  $\alpha$ -Chloracrylsäuremethylester in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethyldiamin versetzt. Man rührte 18 h bei 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2 : 1) ergab 167 mg (45%) **47a** und **47b** im Verhältnis 4.5 : 1 als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 2 : 1) = 0.25. – IR (Film), Gemisch:  $\nu = 3506\text{ cm}^{-1}$  (OH), 2957, 2839, 1734 (C=O), 1481, 1464, 1437, 1261, 1152, 1042, 916, 769, 702. – **47a**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.96$  (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.11



(s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 1 H, OH), 2.10-2.47 (m, 6 H, 1,6,7-H), 3.05 (br s, 1 H, 3-H), 3.86 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 (dd, <sup>2</sup>*J* = 1.7, <sup>3</sup>*J* = 12.4 Hz, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>), 4.13 (br s, 1 H, 3-H), 4.71 (dd, <sup>2</sup>*J* = 4.5, <sup>3</sup>*J* = 12.4 Hz, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>). – **47b**:

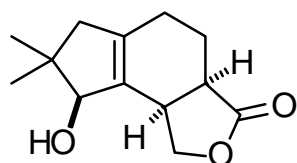


<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.04$  (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 1 H, OH), 2.10-2.47 (m, 6 H, 1,5,7-H), 3.17 (br s, 1 H, 3-H), 3.84 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 (dd, <sup>2</sup>*J* = 1.7, <sup>3</sup>*J* = 12.4 Hz, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>), 4.13 (br s, 1 H, 3-H), 4.25 (dd, <sup>2</sup>*J* = 4.5, <sup>3</sup>*J* = 12.4 Hz, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR

(62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT), Gemisch:  $\delta = 22.90$  (+, 2-CH<sub>3</sub>), 23.33 (–, C-6\*), 27.03 [+ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 28.37 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 29.38 (–, C-7\*), 38.80 (C<sub>quart</sub>, C-2), 41.42 (C<sub>quart</sub>, C-5), 46.31 (+, C-4), 48.37 (–, C-1\*), 53.10 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.81 (–, 4-CH<sub>2</sub>), 70.09 [C<sub>quart</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 87.71 (+, C-3), 129.80 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 139.46 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 170.71 (C<sub>quart</sub>, OCOtBu), 178.67 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%), Gemisch: 372 (0.2) [M<sup>+</sup>], 235 (100), 217 (10) [M<sup>+</sup> – Cl – OCOtBu – OH], 201 (5), 150 (9), 105 (9), 91 (10), 57 (27) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 41 (11) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>5</sub> (372.9): ber. C 61.20, H 7.84; gef. C 61.35, H 7.68.

*8-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,3a,4,5,6,7,8,8b-octahydro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-on* (**52**): Variante A: Analog AAV 2 wurden 168 mg (1.00 mmol) Enin **33** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethyldiamin versetzt. Man rührte 1 d bei 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1 : 2) ergab 83 mg (37%) **52** als farblose Kristalle, Schmp.

87–88 °C,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 1 : 2) = 0.25. – IR (KBr):  $\nu$  = 3492 cm<sup>-1</sup> (OH), 2944, 2928, 2841, 1757 (C=O), 1482, 1365, 1218, 1163, 1001. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$  = 1.01 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.62 (br s, 1 H, OH), 1.79–2.26 (m, 6 H, 4,5,6-H), 2.73–2.80 (m, 1 H, 8b-H), 3.12 (br s, 1 H, 3a-H), 4.07 (br s, 1 H, 8-H), 4.37 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 8.9, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 1-H), 4.54 (dd, <sup>2</sup> $J$  = 8.9, <sup>3</sup> $J$  = 6.8 Hz, 1 H, 1-H). –<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 20.72 (–, C-4\*), 22.53 (+, CH<sub>3</sub>), 23.12 (–,

C-5\*), 28.38 (+, CH<sub>3</sub>), 36.27 (+, C-8b\*\*), 38.86 (+, C-3a\*\*), 41.11 (C<sub>quart</sub>, C-7), 48.91 (–, C-6\*), 71.42 (–, C-1), 86.81 (+, C-8), 131.85 (C<sub>quart</sub>, C-8a\*\*\*), 142.03 (C<sub>quart</sub>, C-5a\*\*\*), 179.23 (C<sub>quart</sub>, C-3). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 222 (38) [M<sup>+</sup>], 207 (51) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 204 (28) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O], 153 (65), 149 (34), 110 (41), 107 (48), 91 (51), 43 (100). – C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (222.3): ber. C 70.25, H 8.16; gef. C 69.95, H 8.20.

*Variante B:* Verwendete man 10 ml wasserfreies Acetonitril als Lösungsmittel unter sonst identischen Bedingungen konnte kein Produkt isoliert werden. Es wurden 77 mg (46%) Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

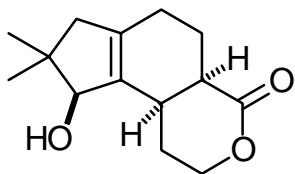
*Variante C:* Setzte man zusätzlich zu Variante A noch 28 mg (0.10 mmol, 10 mol%) Ti(OiPr)<sub>4</sub> zu, konnte nur oligomeres Material isoliert werden.

*Variante D:* Man löste 168 mg (1.00 mmol) Enin **33** in 10 ml wasserfreiem Benzol und versetzte mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin. Man erwärmte 18 h auf 60 °C, kühlte anschließend auf Raumtemp. und gab 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat und 28 mg (0.10 mmol, 10 mol%) Ti(OiPr)<sub>4</sub> zu. Das Reaktionsgemisch wurde erneut auf 60 °C erhitzt und 2 d gerührt. Nach Filtration über Celite und Aktivkohle erhielt man jedoch ebenfalls nur nicht identifizierbare Oligomere.

*Versuch der Darstellung von 52 durch Cyclisierung von 54:* Analog AAV 2 gab man zu 222 mg (1.00 mmol) **54** in 10 ml wasserfreiem Benzol 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin. Nachdem man 18 h bei 70 °C gerührt hatte, konnte nur oligomeres Material isoliert werden.

*9-Hydroxy-8,8-dimethyl-1,4a,5,6,7,8,9,9b-octahydrocyclopenta[f]isochromen-4(2H)-on*

(**58**): Nach AAV 2 versetzte man 182 mg (1.00 mmol) Enin **57** in 10 ml wasserfreiem



Benzol mit 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat, 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethyldiamin. Man erhitzte 18 h auf 70 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule

2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1 : 1) ergab 36 mg (15%) **58** als farblose Kristalle, Schmp.

128–129 °C, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O 1 : 1) = 0.23. – IR (KBr):  $\nu$  = 3513 (OH), 2974, 2956, 2886,

2834, 1707 (C=O), 1475, 1361, 1257, 1161, 1057, 1039. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 1.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.27 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, OH), 1.92–2.28 (m,

8 H, 1,5,6,7-H), 2.64–2.79 (m, 2 H, 4a,9b-H), 4.06 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 4.28 (dt,

<sup>2</sup>*J* = 3.6, <sup>3</sup>*J* = 10.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.38–4.46 (m, 1 H, 2-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz,

CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 22.56 (+, CH<sub>3</sub>), 24.27 (–, C-1\*), 25.04 (–, C-5\*), 26.87 (–, C-6\*),

28.43 (+, CH<sub>3</sub>), 33.43 (+, C-9b\*\*), 40.56 (+, C-4a\*\*), 41.34 (C<sub>quart</sub>, C-8), 48.40 (–, C-7\*),

69.05 (–, C-2), 87.39 (+, C-9), 134.81 (C<sub>quart</sub>, C-9a\*\*\*), 141.25 (C<sub>quart</sub>, C-6a\*\*\*), 174.15

(C<sub>quart</sub>, C-4). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 236 (9) [M<sup>+</sup>], 218 (45), 203 (100), 175 (19), 145

(33), 131 (28), 91 (36). – C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236.3): ber. C 71.16, H 8.53; gef. C 71.07, H 8.37.

### 2.3. Heck-Diels-Alder-Reaktionen unter Zusatz von Lewis-Säure

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Heck-Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung von Lewis-*

*Säuren (AAV 3):* Zu einer Lösung von 1 mmol des Bromdiens in 10 ml wasserfreiem

Acetonitril in einem dickwandigen Schraubdeckelgläschen gibt man 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>,

10 mol% und 1 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Man entgast das Reaktionsgemisch 5 min, verschließt das

Gläschen und erwärmt die angegebene Zeit auf 80 °C. Anschließend kühlt man auf

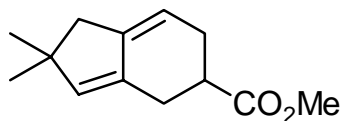
Raumtemp. ab, filtriert über Celite und wäscht mit Acetonitril nach. Die so erhaltene

Lösung versetzt man mit 3–5 mmol Dienophil und 1–3 mmol der Lewis-Säure und rührt

1 d bei Raumtemp. Man entfernt das Lösungsmittel und überschüssiges Dienophil i. Vak.

und reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

*2,2-Dimethyl-2,4,5,6-tetrahydro-1H-inden-5-carbonsäuremethylester (61)*: Analog AAV 3

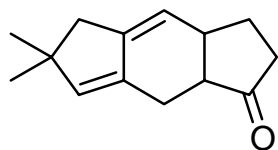


wurde eine Lösung von 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und 18 h auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. gab man 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat und 3.0 ml (3.0 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchlorid-Lösung zu und rührte 1 d bei Raumtemp. Man hydrolysierte überschüssiges Diethylaluminiumchlorid mit 5 ml Wasser, extrahierte die wäßrige Phase mit 2 × 10 ml Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1) gereinigt, man erhielt Fraktion I: 53 mg (26%) **61** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) = 0.64. – IR (Film):  $\nu = 3055 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 2956, 1734 (C=O), 1437, 1367, 1267, 1199, 1106, 1027, 919, 737. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.06$  (s, 6 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.26-2.78 (m, 7 H, 1,4,5,6-H), 3.68 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.35–5.37 (m, 1 H, 3-H\*), 5.45 (br s, 1 H, 7-H\*). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 27.49$  (–, C-4\*), 27.94 (–, C-6\*), 29.15 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 29.21 (+, 2-CH<sub>3</sub>), 39.83 (+, C-5), 43.45 (C<sub>quart</sub>, C-2), 43.73 (–, C-1), 51.67 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.19 (+, C-3\*), 136.28 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 139.85 (+, C-7\*), 144.82 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 175.95 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV), *m/z* (%): 224 (96) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 207 (100) [M + H<sup>+</sup>]. – C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (206.3): ber. C 75.69, H 8.80; gef. C 75.81, H 8.98.

Fraktion II: 61 mg (28%) Ausgangsmaterial.

*6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (65)*: Variante A: Nach AAV 3 gab man zu 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Anschließend erwärmte man 18 h auf 80 °C, kühlte auf Raumtemp. ab und versetzte mit 410 mg (4.99 mmol) Cyclopentenon und 94 mg (1.0 mmol) LiBF<sub>4</sub>. Man rührte 14 d bei Raumtemp. bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Das Lösungsmittel und überschüssiges Dienophil wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt reinigte man durch

Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1) und erhielt 51 mg (25%) **65** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) = 0.46. – IR (Film):



$\nu = 3058 \text{ cm}^{-1}$ , 2961, 1737 (C=O), 1650, 1434, 1406, 1267, 1172, 1034, 919, 737, 703. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.99$  (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.84–1.91 (m, 1 H, 3-H), 2.01–2.40 (m, 7 H, 2,3,5,8,8a-H), 2.83 (d,

<sup>3</sup>*J* = 12.8 Hz, 1 H, 8-H), 3.07 (br s, 1 H, 3a-H), 5.19 (br s, 1 H, 4-H), 5.51 (br s, 1 H, 7-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 21.76$  (–, C-8), 27.52 (–, C-3), 29.01 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 29.04 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 34.82 (–, C-2), 43.02 (C<sub>quart</sub>, C-6), 44.18 (–, C-5), 47.98 (+, C-8a), 116.99 (+, C-4), 133.76 (C<sub>quart</sub>, C-4a), 141.32 (+, C-7), 147.44 (C<sub>quart</sub>, C-7a), 219.80 (C<sub>quart</sub>, C-1). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 202 (46) [M<sup>+</sup>], 187 (52) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 143 (100), 131 (37), 115 (16), 91 (23), 77 (9), 41 (10). – C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O (202.3).

*Variante B:* Nachdem man die Heck-Reaktion unter den in AAV 3 beschriebenen Bedingungen durchgeführt hatte, versetzte man das so erhaltene exocyclische Dien mit einer Lösung aus 410 mg (4.99 mmol) Cyclopentenon und 3.0 ml (3.0 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung, die man vorher 10–15 min gerührt hatte. Man ließ bei Raumtemp. 18 h rühren, hydrolysierte mit 15 ml Wasser und extrahierte die wäßrige Phase mit 3 × 20 ml Ether. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1). Man erhielt 45 mg (22%) **65** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) = 0.46

*Variante C:* Verwendete man als Lewis-Säure 1 ml BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, so erhielt man 18 mg (13%) 2,3,5,5-Tetramethylcyclopent-2-en-1-on. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.07$  (s, 6 H, 5-CH<sub>3</sub>), 1.68 (br s, 3 H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.00 (br s, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>), 2.35 (br s, 2 H, 4-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 8.14$  (+, 3-CH<sub>3</sub>\*), 16.98 (+, 2-CH<sub>3</sub>\*), 25.13 (+, 5-CH<sub>3</sub>), 42.71 (C<sub>quart</sub>, C-5), 48.68 (–, C-4), 133.40 (C<sub>quart</sub>, C-3\*\*), 166.58 (C<sub>quart</sub>, C-2\*\*), 214.07 (C<sub>quart</sub>, C-1). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 138 (18) [M<sup>+</sup>], 123 (59) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 83 (46), 49 (100). – C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O (138.2).

*Variante D:* Verwendete man anstelle von Diethylaluminiumchlorid-Lösung 1.50 ml (3.00 mmol, 2 M in Toluol) Trimethylaluminium-Lösung, fand keine Diels-Alder-Reaktion statt.

*Variante E:* Der Einsatz von 853 mg (3.00 mmol)  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  als Lewis-Säure ergab nur Zersetzungsprodukte.

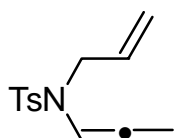
*Variante F:* Verwendete man nur 1.5 ml (1.5 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung, so konnte man 13 mg (6%) **65** und 24 mg (17%) **60** isolieren.

## 2.4. Darstellung heteroatomhaltiger Cyclisierungsvorläufer

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Benzylamin (AAV 4): Variante A:* Man versetzt 100 mmol Benzylamin in 50 ml Ether mit 50 mmol Triethylamin und 50 mmol des Alkylbromids. Es wird die angegebene Zeit bei Raumtemp. gerührt und zur Aufarbeitung mit 30 ml Wasser versetzt. Die wäßrige Phase wird mit  $3 \times 30$  ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*Variante B:* Eine Lösung von 35 mmol Benzylamin in 100 ml DMF wird mit 70 mmol NaI, 70 mmol  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 35 mmol des Alkylbromids versetzt. Anschließend erhitzt man die angegebene Zeit auf 100 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. gibt man 100 ml Wasser zu und extrahiert die wäßrige Phase mit  $3 \times 80$  ml Ether. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

*N-Allyl-N-prop-2-ynyl-N-(p-tosyl)amin (73) und N-Allyl-N-allyl-N-(p-tosyl)amin (72):* Zu



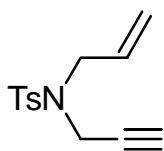
einer Suspension von 0.601 g (15.0 mmol, 60proz. in Mineralöl) NaH in 20 ml wasserfreiem DME gab man bei 0 °C tropfenweise 1.40 g (11.8 mmol) Propargylbromid und 2.11 g (9.99 mmol) *N*-Allyl-*N*-(*p*-tosyl)amin. Nach Erwärmen auf Raumtemp. rührte man 18 h. Zur

Aufarbeitung gab man 20 ml Wasser und 20 ml Ether zu und extrahierte die wäßrige Phase mit  $3 \times 20$  ml Ether. Man trocknete über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und engte i. Vak. ein. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 30 g Kieselgel (Säule  $2.0 \times 20$  cm, Pentan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 : 1$ , nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu  $1 : 1$ ) gereinigt. Man isolierte Fraktion I: 478 mg (19%) **72** als farbloses Öl,  $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 0.73$ . –  $^1\text{H-NMR}$



(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.79 (d,  $^3J$  = 6.4 Hz, 2 H, 1-H), 5.09–5.22 (m, 2 H, 3-H), 5.29 (d,  $^4J$  = 6.8 Hz, 2 H, 3'-H), 5.77 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2-H), 6.81 (t,  $^4J$  = 6.8 Hz, 1 H, 1'-H), 7.31 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2 H, Ph-H), 7.75 (d,  $^3J$  = 8.3 Hz, 2 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 21.55 (+, CH<sub>3</sub>), 48.79 (–, C-1), 87.89 (–, C-3'), 99.88 (+, C-1'), 118.13 (–, C-3), 127.20 (+, Ph-C), 129.68 (+, Ph-C), 132.31 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 135.45 (+, C-2), 143.73 (C<sub>quart</sub>, Ph-C). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 249 (3) [M<sup>+</sup>], 221 (4), 184 (12) [M<sup>+</sup> – C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>], 155 (13) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 139 (35) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sup>+</sup>], 105 (26) [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 94 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>], 91 (79) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 67 (56), 65 (26) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 41 (39) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>].

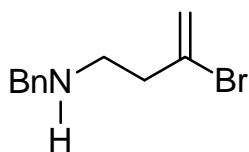
Fraktion II: 1.21 g (49%) **73** als farbloses Öl,  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.73. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,



CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.00 (t,  $^4J$  = 2.4 Hz, 1 H, 3-H), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.82 (d,  $^3J$  = 6.5 Hz, 2 H, 1'-H), 4.09 (d,  $^4J$  = 2.4 Hz, 2 H, 1-H), 5.22–5.33 (m, 2 H, 3'-H), 5.73 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2'-H), 7.30 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2 H, Ph-H), 7.73 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 2 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 21.49 (+, CH<sub>3</sub>), 35.66 (–, C-1), 48.79 (–, C-1'), 73.70 (+, C-3), 76.34 (C<sub>quart</sub>, C-2), 120.00 (–, C-3'), 127.67 (+, Ph-C), 129.43 (+, Ph-C), 131.75 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 135.82 (+, C-2'), 143.54 (C<sub>quart</sub>, Ph-C). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 249 (7) [M<sup>+</sup>], 222 (6), 184 (8) [M<sup>+</sup> – C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>], 155 (28) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub><sup>+</sup>], 139 (7) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sup>+</sup>], 94 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SO<sub>2</sub>], 91 (83) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 67 (4), 65 (5) [C<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>], 41 (2) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (249.3).

*N*-Benzyl-*N*-(3-brombut-3-enyl)amin (**80**): Nach AAV 4, Variante B gab man zu 2.68 g (25.0 mmol) Benzylamin in 50 ml DMF 7.49 g (50.0 mmol) NaI, 6.91 g (50.0 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 5.24 g (24.5 mmol) 2,4-Dibrombut-1-en. Nachdem man 18 h auf 100 °C erhitzte, arbeitete man auf und reinigte das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule 2.5 × 20 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1, nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu Et<sub>2</sub>O). Man erhielt Fraktion I: 237 mg einer nicht identifizierten Substanz.

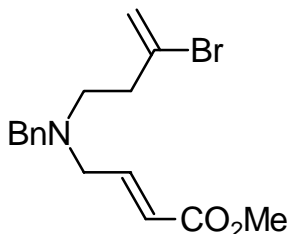
Fraktion II: 2.44 g (42%) **80** als farbloses Öl,  $R_f$  (Et<sub>2</sub>O) = 0.45. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,



CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.64 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2 H, 2-H), 2.85 (t,  $^3J$  = 6.3 Hz, 2 H, 1-H), 3.82 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.48 (d, 2J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (br s, 1 H, 4-H), 7.27–7.34 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 41.65(–, C-2), 46.68 (–, C-1), 53.70 (–, PhCH<sub>2</sub>), 118.34 (–, C-4), 126.96 (+, Ph-C), 128.06 (+,

Ph-C), 128.39 (+, Ph-C), 132.10 (C<sub>quart</sub>, C-3), 140.04 (C<sub>quart</sub>, Ph-C\*). – C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>BrN (240.1).

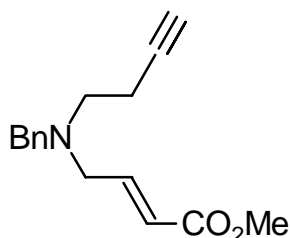
*N*-Benzyl-*N*-(3'-brombut-3'-en)prop-1-en-2-carbonsäuremethylester-1-amin (**82**): Zu



2.30 g (9.58 mmol) *N*-Benzyl-*N*-(3-brombut-3-enyl)amin in 50 ml wasserfreiem Et<sub>2</sub>O gab man unter Eiskühlung langsam 1.26 g (15.0 mmol) Propiolsäuremethylester und rührte 2 d bei Raumtemp. Anschließend entfernte man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das Rohprodukt durch

Säulenchromatographie an 25 g Kieselgel (Säule 2.5 × 10 cm, Et<sub>2</sub>O). Man erhielt 2.93 g (94%) **82** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Et<sub>2</sub>O) = 0.76. – IR (Film):  $\nu = 3298\text{ cm}^{-1}$ , 3029, 2946, 1689, 1611 1454, 1421, 1355, 1300, 1256, 1151, 1042, 977, 896, 792, 723, 697. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.61$  (t, <sup>3</sup>*J* = 6.8 Hz, 2 H, 2'-H), 3.34–3.39 (m, 2 H, 1'-H), 3.67 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.36 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (d, <sup>3</sup>*J* = 13.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.47 (d, <sup>2</sup>*J* = 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 5.60 (m<sub>c</sub>, 1 H, 4'-H), 7.18–7.22 (m, 2 H, Ph-H), 7.29–7.37 (m, 3 H, Ph-H), 7.62 (d, <sup>3</sup>*J* = 13.2 Hz, 1 H, 1-H). – <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, APT, 70 °C):  $\delta = 39.17$  (–, C-2'), 49.37 (–, PhCH<sub>2</sub>\*), 50.12 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.68 (–, C-1\*), 86.88 (+, C-2), 118.90 (–, C-4'), 127.67 (+, Ph-C), 127.86 (+, Ph-C), 128.86 (+, Ph-C), 130.71 (–, C-3'), 137.00 (–, Ph-C), 151.49 (+, C-1), 169.15 (–, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 325/323 (3/3) [M<sup>+</sup>], 294/292 (7/7) [M<sup>+</sup> – OMe], 244 (18) [M<sup>+</sup> – Br], 239/237 (19/20), 212 (8) [M<sup>+</sup> – MeOH – Br], 204 (15), 184 (7) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – HBr], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub> (324.2).

*N*-Benzyl-*N*-(but-3'-in)prop-1-en-2-carbonsäuremethylester-1-amin (**85**): Man löste 1.27 g

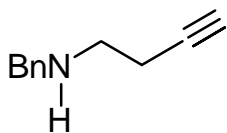


(7.98 mmol) *N*-Benzyl-*N*-but-3-ynylamin in 50 ml wasserfreiem Et<sub>2</sub>O und gab unter Eiskühlung langsam 1.26 g (15.0 mmol) Propiolsäuremethylester zu. Anschließend rührte man 2 d bei Raumtemp., entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte das Rohprodukt durch

Säulenchromatographie an 25 g Kieselgel (Säule 2.5 × 10 cm, Et<sub>2</sub>O). Man erhielt 1.81 g (93%) **85** als gelben Feststoff, Schmp. 53–54 °C, *R<sub>f</sub>* (Et<sub>2</sub>O) = 0.60. – IR (KBr):  $\nu = 3234\text{ cm}^{-1}$ , 2948, 1678, 1605, 1499, 1454, 1418, 1362, 1317, 1286, 1263, 1148, 1078,

1040, 973, 946, 841, 789, 745, 700. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.01 (t,  $^4J$  = 2.6 Hz, 1 H, 4'-H), 2.40 (dt,  $^3J$  = 7.1,  $^4J$  = 2.6 Hz, 2 H, 2'-H), 3.32 (br t,  $^3J$  = 7.1 Hz, 2 H, 1'-H), 3.67 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.42 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.70 (d,  $^3J$  = 13.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.18–7.22 (m, 2 H, Ph-H), 7.29–7.37 (m, 3 H, Ph-H), 7.63 (d,  $^3J$  = 13.2 Hz, 1 H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , APT, 70 °C):  $\delta$  = 17.51 (–, C-2'), 50.10 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50.20 (–,  $\text{PhCH}_2^*$ ), 55.87 (–, C-1'\*), 70.65 (+, C-4'), 81.16 (–, C-3'), 86.96 (+, C-2), 127.75 (+, Ph-C), 128.29 (+, Ph-C), 128.86 (+, Ph-C), 136.93 (–, Ph-C), 151.55 (+, C-1), 169.15 (–,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 243 (24) [ $\text{M}^+$ ], 212 (13), 204 (14) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3$ ], 184 (8) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ ], 132 (6), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 82 (5), 65 (7). –  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  (243.3): ber. C 74.05, H 7.04, N 5.76; C 73.87, H 6.83, N 5.71.

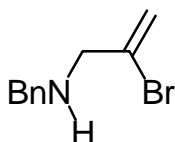
*N*-Benzyl-*N*-but-3-ynylamin (**88**): Nach AAV 4, Variante B löste man 3.75 g (35.0 mmol)



Benzylamin in 100 ml DMF und versetzte mit 10.5 g (70.0 mmol) NaI, 9.67 g (70.0 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 4.66 g (35.0 mmol) 4-Brombutin. Nachdem man 18 h auf 100 °C erhitzte, arbeitete man auf und reinigte das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an

25 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 10$  cm,  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Man erhielt 1.39 g (25%) **88** als farbloses Öl,  $R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) = 0.41. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.63 (br s, 1 H, NH), 2.00 (t,  $^4J$  = 2.7 Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (dt,  $^3J$  = 6.6,  $^4J$  = 2.7 Hz, 2 H, 2-H), 2.81 (t,  $^3J$  = 6.6 Hz, 2 H, 1-H), 3.83 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.25–7.34 (m, 5 H, Ph-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 19.50 (–, C-2), 47.25 (–, C-1), 53.32 (–,  $\text{PhCH}_2$ ), 69.50 (+, C-3), 82.43 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-4), 126.94 (+, Ph-C), 128.06 (+, Ph-C), 128.39 (+, Ph-C), 140.04 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , Ph-C). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 159 (1) [ $\text{M}^+$ ], 120 (87), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (5). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$  (159.2).

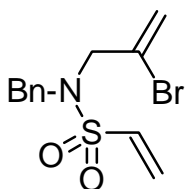
*N*-Benzyl-*N*-2-bromallylamin (**90**): Analog AAV 4, Variante A gab man zu 21.4 g



(200 mmol) Benzylamin in 80 ml Ether 10.1 g (99.8 mmol) Triethylamin und 20.0 g (100 mmol) Dibrompropen. Nachdem man bei Raumtemp. 15 h rühren ließ, arbeitete man wäßrig auf. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 100 g Kieselgel (Säule  $4.0 \times 15$  cm,

Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) gereinigt. Man isolierte 16.3 g (72%) des Produktes **90** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.23. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[47]</sup>

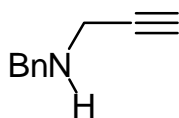
*N*-Benzyl-2-brom-*N*-vinylsulfonylprop-2-en-1-amin (**93**): Zu einer Lösung von 3.26 g



(20.0 mmol) Chlorethylsulfonylchlorid in 30 ml wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man bei –60 °C 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin und ließ 30 min bei dieser Temperatur und 45 min bei 0 °C rühren. Man kühlte erneut auf –60 °C und versetzte mit 4.52 g (20.0 mmol) *N*-Benzyl-*N*-2-bromallylamin und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin. Man rührte 1 h

bei –60 °C, erwärmte auf Raumtemp. und ließ weitere 18 h bei dieser Temperatur rühren. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 0.1 M HCl (3 × 30 ml), trocknete die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule 2.5 × 20 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) gereinigt. Man erhielt 5.52 g (87%) **93** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.26. – IR (Film):  $\nu$  = 3063 cm<sup>-1</sup>, 3031, 2923, 1629, 1496, 1456, 1340, 1254, 1205, 1149, 1063, 970, 899, 792, 749, 701. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.99 (s, 2 H, 1-H\*), 4.41 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>\*), 5.66 (d, <sup>2</sup>*J* = 2.1 Hz, 1 H, 3-H), 5.79 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H), 5.94 (d, <sup>3</sup>*J* = 9.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.28 (d, <sup>3</sup>*J* = 16.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.57 (dd, <sup>3</sup>*J* = 9.8, <sup>3</sup>*J* = 16.5 Hz, 1 H, 1'-H), 7.31–7.36 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 49.93 (–, C-1\*), 53.47 (–, PhCH<sub>2</sub>), 120.90 (–, C-3), 126.64 (–, C-2'), 127.59 (C<sub>quart</sub>, C-2), 128.12 (+, Ph-C), 128.64 (+, Ph-C), 128.72 (+, Ph-C), 135.07 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 135.97 (+, C-1'). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 317/315 (0.2/0.2) [M<sup>+</sup>], 236 (53) [M<sup>+</sup> – Br], 226/224 (18/22) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 144 (25), 104 (24), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>2</sub>S (316.2): ber. C 45.58, H 4.46; N 4.43, gef. C 45.61, H 4.56, N 4.24.

*N*-Benzyl-*N*-prop-2-in-1-amin (**94**): Analog AAV 4, Variante A gab man zu 10.7 g

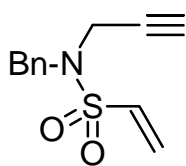


(99.9 mmol) Benzylamin in 50 ml Ether 5.10 g (50.4 mmol) Triethylamin und 5.95 g (50.0 mmol) Propargylbromid. Nachdem man bei Raumtemp. 15 h rühren ließ, arbeitete man wäßrig auf. Das Rohprodukt wurde

säulenchromatographisch an 50 g Kieselgel (Säule 3.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1, nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man isolierte Fraktion I: 517 mg (11%) dialkyliertes Benzylamin als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.50.

Fraktion II: 3.36 g (46%) des Produktes **94** als farbloses Öl,  $R_f$  (Et<sub>2</sub>O) = 0.56. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[100]</sup>

*N*-Benzyl-*N*-vinylsulfonylprop-2-in-1-amin (**95**): Zu 3.26 g (20.0 mmol) Chlorethyl-



sulfonylchlorid in 30 ml wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man bei –60 °C

2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin. Man ließ 30 min bei dieser

Temperatur und 45 min bei 0 °C rühren, kühlte erneut auf –60 °C und

versetzte mit 2.90 g (20.0 mmol) *N*-Benzyl-*N*-prop-2-inylamin und

2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin. Man rührte 1 h bei –60 °C, erwärmte auf Raumtemp. und

ließ weitere 18 h bei dieser Temperatur rühren. Zur Aufarbeitung versetzte man mit

0.1 M HCl (3 × 30 ml), trocknete die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> und entfernte das

Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 50 g

Kieselgel (Säule 2.5 × 20 cm, Et<sub>2</sub>O) gereinigt. Man erhielt 3.88 g (82%) **95** als farbloses

Öl,  $R_f$  (Et<sub>2</sub>O) = 0.74. – IR (Film):  $\nu$  = 3282 cm<sup>-1</sup>, 3063, 3032, 2923, 1456, 1349, 1254,

1152, 1061, 971, 896, 779, 748, 700, 650, 606. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.39

(t, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 1 H, 3-H), 3.91 (d, <sup>4</sup>J = 2.5 Hz, 2 H, 1-H), 4.34 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 6.04 (d,

<sup>3</sup>J = 9.8 Hz, 1 H, 2'-H), 6.33 (d, <sup>3</sup>J = 16.5 Hz, 1 H, 2'-H), 6.64 (dd, <sup>3</sup>J = 9.8, <sup>3</sup>J = 16.5 Hz,

1 H, 1'-H), 7.33–7.39 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 35.41

(–, C-1), 49.63 (–, PhCH<sub>2</sub>), 74.29 (C<sub>quart</sub>, C-2), 77.18 (+, C-3), 127.70 (–, C-2'), 128.22 (+,

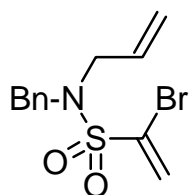
Ph-C), 128.73 (+, Ph-C), 128.75 (+, Ph-C), 134.69 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 134.74 (+, C-1'). – MS

(EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 235 (0.1) [M<sup>+</sup>], 144 (98) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 115 (21), 104 (32), 91 (100)

[C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (13), 65 (18), 51 (10). – C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (235.3): ber. C 61.25, H 5.57, N 5.95;

gef. C 61.51, H 5.61, N 5.82.

*N*-Benzyl-*N*-(1'-brom)vinylsulfonylprop-2-en-1-amin (**99**): Zu einer Lösung von 3.26 g



(20.0 mmol) Chlorethylsulfonylchlorid in 30 ml wasserfreiem

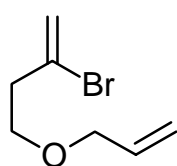
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab man bei –60 °C 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin und

ließ 30 min bei dieser Temperatur und anschließend 45 min bei

0 °C rühren. Dann gab man bei 0 °C 3.19 g (20.0 mmol) Brom

tropfenweise zu, erwärmte auf Raumtemp. und ließ weitere 18 h bei dieser Temperatur rühren. Die so erhaltene Dibromsulfonylchlorid-Lösung kühlte man erneut auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , versetzte mit 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin und rührte 30 min bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  und 45 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Anschließend kühlte man wieder auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  und fügte 2.94 g (20.0 mmol) *N*-Allyl-*N*-benzylamin und 2.02 g (20.0 mmol) Triethylamin zu. Nachdem man auf Raumtemp. erwärmte und 18 h rührte, versetzte man zur Aufarbeitung mit 0.1 M HCl ( $3 \times 30\text{ ml}$ ), trocknete die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 20\text{ cm}$ , Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 4 : 1$ ) gereinigt. Man erhielt 1.74 g (28%) **99** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $4 : 1$ ) = 0.53. – IR (Film):  $\nu = 3032\text{ cm}^{-1}$ , 2923, 1602, 1496, 1455, 1344, 1162, 1095, 1051, 928, 795, 737, 700. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.81$  (d,  $^3J = 6.6\text{ Hz}$ , 2 H, 1-H), 4.49 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.09–5.24 (m, 2 H, 3-H), 5.69–5.85 (m, 1 H, 2-H), 6.18 (d,  $^2J = 2.7\text{ Hz}$ , 1 H, 2'-H), 6.86 (d,  $^2J = 2.7\text{ Hz}$ , 1 H, 2'-H), 7.28–7.39 (m, 5 H, Ph-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 49.80$  (–, C-1\*), 51.31 (–,  $\text{PhCH}_2^*$ ), 120.00 (–, C-3), 127.96 (+, Ph-C), 128.01 (–, C-2'), 128.14 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-1'), 128.52 (+, Ph-C), 128.62 (+, Ph-C), 131.62 (+, C-2), 135.49 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , Ph-C). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 317/315 (3/3) [ $\text{M}^+$ ], 226/224 (4/4) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$ ], 194 (3), 144 (37), 117 (8), 104 (7), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (8), 41 (12). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{S}$  (316.2).

*1-Allyloxy-3-brom-but-3-en* (**114**): Zu einer Suspension von 1.00 g (25.0 mmol, 60proz. in



Mineralöl) NaH in 40 ml wasserfreiem  $\text{Et}_2\text{O}$  tropfte man bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  3.02 g (20.0 mmol) 3-Brombut-3-en-1-ol langsam zu und rührte 45 min bei dieser Temperatur, bis die Gasentwicklung beendet war. Dann gab man 2.42 g (20.0 mmol) Allylbromid zu, ließ auf Raumtemp. erwärmen und

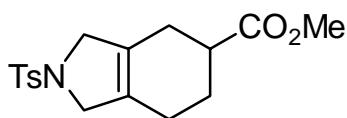
rührte 18 h bei der Temperatur. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 20 ml Wasser, extrahierte die wäßrige Phase mit  $3 \times 20\text{ ml}$  Ether und trocknete die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ . Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 20\text{ cm}$ , Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 20 : 1$ , nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$ ) gereinigt. Man erhielt 0.97 g (25%) **114** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $20 : 1$ ) = 0.43. Als 2. Fraktion erhielt man 0.71 g Edukt und Butinol im Verhältnis  $2 : 1$ ,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $1 : 1$ ) = 0.41– IR (Film):  $\nu = 3304\text{ cm}^{-1}$ , 3081, 2864, 1734, 1632, 1420, 1347, 1264, 1144,

1101, 991, 927, 891, 735, 639. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.70 (t,  $^3J = 6.4$  Hz, 2 H, 2-H), 3.62 (t,  $^3J = 6.4$  Hz, 2 H, 1-H), 4.01 (dt,  $^3J = 5.7$ ,  $^4J = 1.4$  Hz, 2 H, 1'-H), 5.16–5.33 (m, 2 H, 3'-H), 5.48 (d,  $^2J = 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 5.67 (d,  $^2J = 1.6$  Hz, 1 H, 4-H), 5.91 (ddt,  $^3J = 5.7$ ,  $^3J = 10.4$ ,  $^3J = 16.0$  Hz, 1 H, 2'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 41.69 (–, C-2), 67.59 (–, C-1\*), 71.95 (–, C-1\*\*), 117.15 (–, C-3'\*\*), 118.39 (–, C-4\*\*), 130.64 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-3), 134.58 (+, C-2'). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 136/134 (7/8) [ $\text{M}^+$ ], 111 (20) [ $\text{M}^+ - \text{Br}$ ], 81 (26) [ $\text{Br}^+$ ], 71 (59), 53 (22), 41 (100) [ $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ]. – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 402/400/398 (52/100/54) [ $2\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 227/225 (36/37) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 210/208 (36/37) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$  (191.1): ber. C 44.00, H 5.80; gef. C 44.28, H 5.60.

## 2.5. Cyclisierung der heteroatomhaltigen Vorläufer

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Heck-Diels-Alder-Reaktion mit Heteroatomhaltigen Cyclisierungsvorläufern nach dem Eintopfverfahren (AAV 5):* In einer starkwandigen Pyrexflasche mit Schraubdeckel gibt man zu einer Lösung von 1 mmol Bromdien und 3 mmol Dienophil in 10 ml wasserfreiem Acetonitril 5 mol%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 10 mol%  $\text{PPh}_3$  und die angegebenen Menge Base. Man leitet 5 min Stickstoff durch das Reaktionsgemisch, verschließt die Flasche und rührt die angegebene Zeit bei 80–100 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. filtriert man über Aktivkohle und Celite, wäscht mit Diethylether nach und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das verbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*N-(p-Tosyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-isoindol-5-carbonsäuremethylester (74):* Analog



AAV 2 erhitzte man 249 mg (1.00 mmol) Enin **73** mit 258 mg Methylacrylat (3.00 mmol), 11 mg (0.050 mmol, 5 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin in 10 ml wasserfreiem Benzol

1 d bei 80 °C. Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule  $2.0 \times 15$  cm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ergab 186 mg (55%) der Verbindung **74** als farblose Kristalle, Schmp. 86–88 °C,  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0.18. – IR (KBr):  $\nu = 2951\text{ cm}^{-1}$ , 2845, 1731 (C=O), 1598, 1493, 1438, 1343,

1165, 1102, 816, 720, 664, 594. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.61–1.73 (m, 2 H, 7-H), 2.02–2.06 (m, 3 H, 5,6-H), 2.15 (d,  $^3J$  = 7.7 Hz, 2 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 3.66 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.98 ( $m_c$ , 4 H, 1,3-H), 7.33 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2 H, Ph-H), 7.71 (d,  $^3J$  = 8.4 Hz, 2 H, Ph-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 21.51 (+,  $\text{CH}_3$ ), 22.13 (–, C-7\*), 24.82 (–, C-6\*), 25.27 (–, C-4\*), 39.00 (+, C-5), 51.80 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 56.79 (–, C-1, C-3), 127.42 (+, Ph-C), 128.42 ( $C_{\text{quart}}$ , C-3a\*\*), 129.58 ( $C_{\text{quart}}$ , C-7a\*\*), 129.69 (+, Ph-C), 134.25 ( $C_{\text{quart}}$ , Ph-C), 143.31 ( $C_{\text{quart}}$ , Ph-C), 175.27 ( $C_{\text{quart}}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 335 (33) [ $\text{M}^+$ ], 274 (10), 249 (48), 180 (51) [ $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$ ], 155 (34) [ $\text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2^+$ ], 120 (90), 94 (81), 91 (100) [ $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ], 65 (18). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$  (335.4): ber. C 60.87, H 6.31, N 4.18; gef. C 60.56, H 6.29, N 4.04.

*Variante B:* Versetzte man 249 mg (1.00 mmol) Enin **73** in 10 ml wasserfreiem Benzol mit 258 mg Methylacrylat (3.00 mmol), 29 mg (0.050 mmol, 5 mol%)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  und 6.0 mg (0.10 mmol, 10 mol%) Essigsäure und erhitze 1 d auf 80 °C, erhielt man 202 mg (60%) der Verbindung **74**.

*Variante C:* Bei Verwendung von 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  als Katalysatorgemisch unter sonst identischen Bedingungen wie unter Variante A beschrieben, konnten 200 mg (60%) der gewünschten Verbindung isoliert werden.

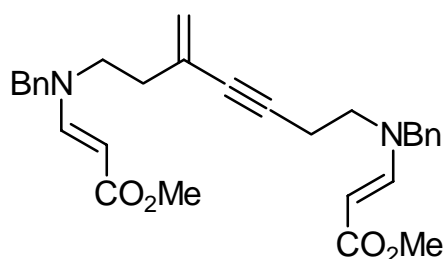
*Versuch der Cyclisierung von 85:* Analog AAV 2 gab man zu einer Lösung von 243 mg (1.00 mmol) **85** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) BBEDA. Nachdem man 3 d bei 60 °C gerührt hatte, war nach dünnschichtchromatographischer Analyse nur Ausgangsmaterial festzustellen. Anschließend erhöhte man die Temperatur auf 100 °C. Nach weiteren 2 d waren im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes neben Edukt nur Zersetzungsprodukte zu erkennen.

*N,N'-Benzyl-1,13-dicarbonsäuremethylester-8-methyltrideca-1,12-dien-6-in* (**86**):

Entsprechend AAV 5 gab man zu 324 mg (0.999 mmol) **82** in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$ , 138 mg (1.00 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat. Man rührte 18 h bei 80 °C. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm,



Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1 : 1, nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu Et<sub>2</sub>O) ergab Fraktion I: 39 mg (16%) **86** als Rotamere im Verhältnis 1.9 : 1 (aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) als farbloses



Öl,  $R_f$  (Et<sub>2</sub>O) = 0.54. – IR (Film):  $\nu = 3353\text{ cm}^{-1}$ , 3055, 2925, 2854, 1684, 1611, 1496, 1455, 1357, 1265, 1152, 1079, 1040, 978, 900, 739, 702. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.31$  (t, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2 H, 5-H\*), 2.51 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, 9-H\*), 3.11–3.39 (m, 4 H, 4,10-H), 3.64 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.28–4.40 (m, 4 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.64 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1 H, 1-H\*\*), 4.70 (d, <sup>3</sup>J = 11.2 Hz, 1 H, 13-H\*\*), 4.94, 5.19 (s, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 5.01, 5.30 (s, 1 H, 8-CH<sub>2</sub>), 7.16–7.26 (m, 4 H, Ph-H), 7.28–7.36 (m, 6 H, Ph-H), 7.58–7.64 (m, 2 H, 2,12-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 24.62$  (–, C-5), 27.35 (–, C-9), 50.56 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.89 (–, C-4\*), 52.13 (–, C-10\*), 65.83 (–, PhCH<sub>2</sub>), 84.68 (+, 2 C, C-1, C-13), 85.44 (C<sub>quart</sub>, C-6\*\*), 87.21 (C<sub>quart</sub>, C-7\*\*), 114.76 (–, 8-CH<sub>2</sub>), 123.29 (–, 8-CH<sub>2</sub>), 127.23 (+, Ph-C), 127.31 (+, Ph-C), 127.74 (+, Ph-C), 127.84 (+, Ph-C), 128.75 (+, Ph-C), 128.80 (+, Ph-C), 136.13 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 136.23 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 143.01 (C<sub>quart</sub>, C-8), 152.04 (+, 2 C, C-2, C-12), 169.86 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 170.07 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 486 (6) [M<sup>+</sup>], 455 (10) [M<sup>+</sup> – OMe], 415 (77), 384 (40), 342 (94), 262 (33), 243 (13), 204 (100), 183 (12), 91 (57) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (486.6).

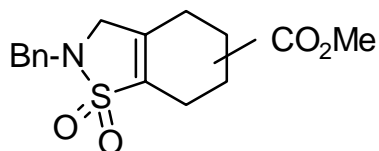
Fraktion II: 102 mg eines Gemisches aus **86** und einer nicht identifizierten Verbindung.

*Versuch der Cyclisierung von 95: Variante A:* Nach AAV 2 versetzte man 235 mg (1.00 mmol) **95** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) BBEDA. Man rührte 1 d bei 60 °C. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte nur Ausgangsmaterial.

*Variante B:* Eine Lösung von 235 mg (1.00 mmol) **95** und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem Benzol wurde mit 29 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(dba)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 6.0 mg (0.10 mmol, 10 mol%) Essigsäure versetzt und bei 60 °C Badtemperatur 4 d gerührt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes war ebenfalls nur Edukt zu erkennen.

*Variante C:* Erhöhte man die Temperatur unter den in AAV 2 beschriebenen Bedingungen auf 100 °C, so konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

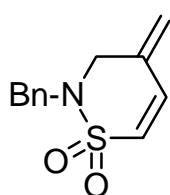
*N*-Benzyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-benzo[*d*]isothiazol-5-carbonsäuremethylester (**100a**) und *N*-Benzyl-2,3,4,5,6,7-hexahydro-benzo[*d*]isothiazol-6-carbonsäuremethylester (**100b**):



Analog AAV 5 versetzte man eine Lösung von 316 mg (0.999 mmol) **93**, 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 326 mg (1.00 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol)

Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem MeCN und erwärmte 3 d auf 100 °C. Säulenchromatographie des Rohproduktes an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20 : 1) ergab neben 145 mg nicht identifizierten oligomeren Materials 92 mg (29%) eines Regioisomerengemisches **100a,b** im Verhältnis 1.9 : 1 als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20 : 1) = 0.19. – IR (Film), Gemisch:  $\nu = 3616\text{ cm}^{-1}$ , 3063, 3030, 2950, 2849, 1730 (C=O), 1684, 1604, 1532, 1496, 1454, 1286, 1161, 1029, 946, 778, 737, 700. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Gemisch:  $\delta = 1.81\text{--}2.91$  (m, 7 H, 4,5,6,7-H), 3.53–3.73 (m, 5 H, 3-H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30–4.34 (m, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 7.30–7.37 (m, 5 H, Ph-H). – Hauptmengenisomer: <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 18.11$  (–, C-4\*), 24.13 (–, C-5\*), 26.84 (–, C-7\*), 38.08 (+, C-6), 47.90 (–, C-3), 52.18 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.62 (–, PhCH<sub>2</sub>), 128.55 (+, Ph-C), 128.61 (+, Ph-C), 128.77 (+, Ph-C), 131.63 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 135.15 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 139.63 (C<sub>quart</sub>, Ph-C\*\*), 174.00 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – Mindermengenisomer: <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 21.23$  (–, C-4\*), 23.86 (–, C-6\*), 23.95 (–, C-7\*), 38.08 (+, C-5), 51.58 (–, C-3), 52.57 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.62 (–, PhCH<sub>2</sub>), 128.58 (+, Ph-C), 128.72 (+, Ph-C), 128.77 (+, Ph-C), 135.51 (C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 138.94 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 140.65 (C<sub>quart</sub>, Ph-C\*\*), 173.89 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%), Gemisch: 321 (5) [M<sup>+</sup>], 257 (38) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>], 198 (16) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub> – CO<sub>2</sub>Me], 170 (8), 120 (8), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S (321.4).

*N*-Benzyl-4-methylen-3,4-dihydro-2H[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**101**): *Variante A:* Nach



AAV 5 löste man 316 mg (0.999 mmol) **93**, 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 276 mg (2.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem MeCN und erwärmte 3 d auf 100 °C.

Säulenchromatographie des Rohproduktes an 18 g Kieselgel (Säule  $2.0 \times 15$  cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) ergab neben 273 mg oligomeren Materials 12 mg (5%) **101** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 3 : 1) = 0.19. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.11 (s, 2 H, 3-H), 4.18 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.27 (s, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>), 5.48 (s, 1 H, 4-CH<sub>2</sub>), 6.49 (d, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, 1 H, 5-H), 6.71 (d, <sup>3</sup>J = 10.6 Hz, 1 H, 6-H), 7.32–7.37 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT):  $\delta$  = 49.75 (–, C-3), 51.96 (–, PhCH<sub>2</sub>), 123.82 (–, 4-CH<sub>2</sub>), 125.28 (+, C-5), 128.12 (+, Ph-C), 128.70 (+, Ph-C), 128.85 (+, Ph-C), 132.12 (–, Ph-C\*), 134.88 (–, C-4\*), 136.36 (+, C-6). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 235 (6) [M<sup>+</sup>], 171 (45) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>], 170 (74), 156 (4), 144 (8) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 104 (5), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (6), 65 (15), 51 (11). – C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (235.3).

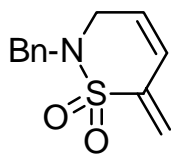
*Variante B:* Erwärmte man nur auf 80 °C, so war nach 3 d dünnschichtchromatographisch nur Ausgangsmaterial feststellbar.

*Variante C:* Verwendete man anstelle von Pd(OAc)<sub>2</sub> 46 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(dppe)<sub>2</sub> und erwärmte 3 d bei 100 °C, so konnte ebenfalls nur Edukt detektiert werden.

*Variante D:* Setzte man als Palladiumspezies 47 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) des Beller-Katalysators [103] ein, so erhielt man 42 mg **101**, jedoch verunreinigt durch Tri(*o*-toloyl)-phosphan, was sich säulenchromatographisch nicht abtrennen ließ.

*Variante E:* Verzichtete man auf die Zugabe von Methylacrylat unter den unter Variante A beschriebenen Bedingungen, so erhöhte sich die Ausbeute von **101** auf 20%

*N*-Benzyl-6-methylen-3,6-dihydro-2H[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**102**): Analog AAV 5 gab man zu einer Lösung von 316 mg (0.999 mmol) **99** in 10 ml



wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 276 mg (2.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat und rührte 18 h bei 80 °C.

Säulenchromatographie des Rohprodukts an 18 g Kieselgel (Säule  $2.0 \times 15$  cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ergab 47 mg (20%) eines Gemisches aus **102** (18%) und **103** (2%) als farblosen Feststoff, Schmp. 63–64 °C,  $R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.58. – **102**: IR (unterkühlte Schmelze):  $\nu$  = 3058 cm<sup>-1</sup>, 1705, 1497, 1456, 1336, 1266, 1144, 1060, 1029, 896, 737, 701. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.90 (br s, 2 H, 3-H), 4.17 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.62 (s, 1 H, 6-CH<sub>2</sub>), 5.77–5.85 (m, 1 H, 4-H), 6.12 (s, 1 H, 6-CH<sub>2</sub>), 6.34 (d, <sup>3</sup>J = 10.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.29–7.40 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 49.61 (–,

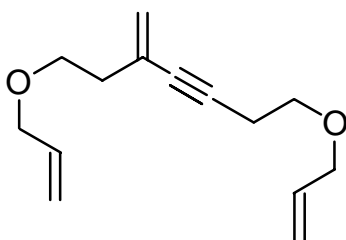
C-3), 51.08 (–, PhCH<sub>2</sub>), 118.99 (–, 6-CH<sub>2</sub>), 124.10 (+, C-4\*), 126.21 (+, C-5\*), 128.08 (+, Ph-C), 128.55 (+, Ph-C), 128.72 (+, Ph-C), 135.21 (C<sub>quart</sub>, Ph-C), 140.09 (C<sub>quart</sub>, C-6). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 235 (28) [M<sup>+</sup>], 171 (12) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>], 170 (13), 144 (4) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 104 (3), 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 77 (5), 65 (17), 53 (9), 41 (5). – C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (235.3): ber. 235.0667 (HRMS korrekt).

*N*-Benzyl-6-methyl-2*H*[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**103**): Nach AAV 5 löste man 316 mg



(0.999 mmol) **99**, 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 326 mg (1.00 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem MeCN und erwärmte 3 d auf 100 °C. Säulenchromatographie des Rohproduktes an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) ergab 36 mg (15%) eines Gemisches aus **103** (12%) und **102** (3%) als farblosen Feststoff, Schmp. 42–43 °C, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0.64. – **103**: IR (unterkühlte Schmelze):  $\nu = 3063 \text{ cm}^{-1}$ , 3030, 2924, 2809, 1455, 1334, 1266, 1158, 1143, 981, 923, 773, 736, 700, 668. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.30$  (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.86 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.59 (t, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 1 H, 3-H\*), 6.51 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, 2 H, 4,5-H\*), 7.31–7.36 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 14.83$  (+, 6-CH<sub>3</sub>), 50.21 (–, PhCH<sub>2</sub>), 103.35 (+, C-3), 128.00 (+, Ph-C), 128.07 (C<sub>quart</sub>, C-6), 128.71 (+, C-4\*), 128.88 (+, Ph-C), 129.56 (+, Ph-C), 133.31 (+, C-5\*), 135.44 (C<sub>quart</sub>, Ph-C). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 235 (29) [M<sup>+</sup>], 171 (2) [M<sup>+</sup> – SO<sub>2</sub>], 170 (2), 144 (2) [M<sup>+</sup> – C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>], 91 (100) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (7). – C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (235.3): ber. 235.0667 (HRMS korrekt).

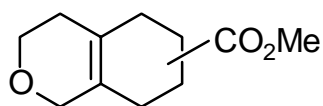
1,7-Diallyloxy-5-methylenhept-3-in (**116**), 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-6-carbonsäuremethylester (**115a**) und 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-7-carbonsäuremethylester (**115b**): Variante A: Analog AAV 5 gab man zu einer Lösung von



191 mg (1.00 mmol) 1-Allyloxy-3-brom-but-3-en (**114**) in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat. Man rührte 18 h bei 80 °C. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 18 g Kieselgel

(Säule  $2.0 \times 15$  cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) ergab Fraktion I: 58 mg (26%) **116** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.69. – IR (Film):  $\nu = 3402$  cm<sup>-1</sup>, 3060, 2924, 2214, 1724, 1674, 1410, 1267, 1174, 1095, 1057, 992, 812, 736, 703. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.41$  (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, 2-H), 2.56 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 2 H, 6-H), 3.58 (2 × t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4 H, 1,7-H\*), 4.00 (m<sub>c</sub>, 4 H, 1',1''-H\*), 5.18 (m<sub>c</sub>, 2 H, 5-CH<sub>2</sub>\*\*), 5.24 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3',3''-H\*\*), 5.31 (m<sub>c</sub>, 2 H, 3',3''-H\*\*), 5.91 (ddd, <sup>3</sup>J = 5.5, <sup>3</sup>J = 10.7, <sup>3</sup>J = 15.7 Hz, 2 H, 2',2''-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 20.63$  (–, C-2), 37.68 (–, C-6), 68.32 (–, C-1\*), 68.38 (–, C-7\*), 71.82 (–, 2 C, C-1'\* C-1''\*), 81.31 (C<sub>quart</sub>, C-3\*\*), 86.77 (C<sub>quart</sub>, C-4\*\*), 116.80 (–, C-3'\*\*\*), 117.06 (–, C-3''\*\*\*), 121.90 (–, 5-CH<sub>2</sub>\*\*\*), 128.36 (C<sub>quart</sub>, C-5), 134.52 (+, C-2'\*\*\*\*), 134.84 (+, C-2''\*\*\*\*). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 179 (5) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 161 (4), 149 (17), 135 (9), 121 (5), 105 (10), 91 (25), 79 (20), 71 (26), 53 (13), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (220.3).

Fraktion II: 71 mg (36%) **115a** und **115b** als Regioisomerenmischung im Verhältnis 1.1 : 1



(aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O,

5 : 1) = 0.27. – IR (Film), Gemisch:  $\nu = 3409$  cm<sup>-1</sup>, 2952, 1729 (C=O), 1438, 1380, 1172, 1070, 1014, 735, 702. –

**115a**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.63$ –2.17 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 2.53–2.64 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.61–3.73 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.82–3.91 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>). – **115b**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.63$ –2.17 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>), 2.53–2.64 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.61–3.73 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>Me), 3.82–3.91 (m, 3 H, OCH<sub>2</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT), Gemisch:  $\delta = 24.61$  (–, CH<sub>2</sub>), 24.97, 25.19 (–, CH<sub>2</sub>), 27.49, 28.75 (–, CH<sub>2</sub>), 29.18, 29.27 (–, CH<sub>2</sub>), 39.25, 39.44 (+, CHCO<sub>2</sub>Me), 51.62 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.64 (–, OCH<sub>2</sub>), 64.70 (–, OCH<sub>2</sub>), 124.40, 125.65 (C<sub>quart</sub>, C-4a\*), 125.68, 126.98 (C<sub>quart</sub>, C-8a\*), 175.85, 175.94 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%), Gemisch: 196 (52) [M<sup>+</sup>], 166 (33) [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>O], 136 (63), 119 (100) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – H<sub>2</sub>O], 107 (75) [M<sup>+</sup> – CH<sub>2</sub>O – CO<sub>2</sub>Me], 91 (46), 79 (46), 67 (16), 43 (25). – C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (196.2).

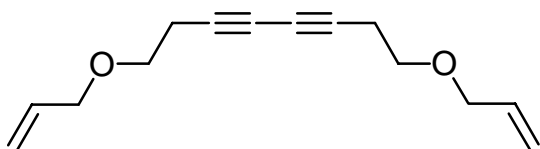
*Variante B*: Führte man die Reaktion unter identischen Bedingungen wie unter Variante A beschrieben durch, setzte jedoch kein Dienophil zu, so erhielt man nach säulenchromatographischer Reinigung Fraktion I: 9 mg (8%) 3,4-Dimethyltetrahydropyran als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10 : 1) = 0.53. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.42$  (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (t, <sup>3</sup>J = 5.8 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>),

4.14 (br s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.77 (br s, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 5.10 (br s, 1 H, =CH<sub>2</sub>), 5.13 (br s, 1 H, =CH<sub>2</sub>). – C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O (110.2).

Fraktion II: 63 mg (29%) **116** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 10 : 1) = 0.32.

*Variante C*: Nach AAV 5 gab man zu 191 mg (1.00 mmol) 1-Allyloxy-3-brom-but-3-en (**114**) in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 326 mg (1.00 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat. Nachdem man 20 h bei 80 °C rührte, reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1). Man erhielt als einziges Produkt 88 mg (45%) **115a,b** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.25.

*1,8-Diallyloxyocta-3,5-diin* (**117**): Analog AAV 5 gab man zu einer Lösung von 191 mg



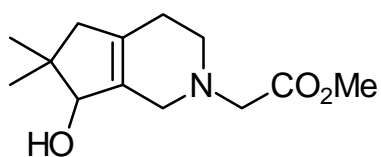
(1.00 mmol) 1-Allyloxy-3-brom-but-3-en (**114**) in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 276 mg

(1.00 mmol) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat. Man rührte 18 h bei 80 °C. Säulenchromatographie des Rohprodukts an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) ergab 17 mg (16%) **117** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.53 sowie nicht weiter identifizierte Verunreinigungen. – IR (Film):  $\nu = 3055 \text{ cm}^{-1}$ , 2923, 1730, 1265, 1164, 896, 737, 705. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.54$  (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4 H, 2,7-H), 3.55 (t, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4 H, 1,8-H), 4.00 (dt, <sup>3</sup>J = 5.7, <sup>4</sup>J = 1.4 Hz, 4 H, 1',1''-H), 5.16–5.32 (m, 4 H, 3',3''-H), 5.82–5.95 (m, 2 H, 2',2''-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 20.61$  (–, 2 C, C-2, C-7), 66.13 (C<sub>quart</sub>, 2 C, C-4, C-5), 67.82 (–, 2 C, C-1\*, C-8\*), 71.93 (–, 2 C, C-1'', C-1''\*), 74.36 (C<sub>quart</sub>, 2 C, C-3, C-6), 117.29 (–, 2 C, C-3', C-3''), 134.40 (+, 2 C, C-2', C-2''). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 162 (6), 131 (13), 111 (14), 103 (8), 91 (10), 81 (18), 71 (36), 53 (21), 41 (100) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV),  $m/z$  (%): 454 (1) [2 M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 236 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (218.3).

## 2.6. Verwendung von stickstoffhaltigen Heterodienophilen

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für Heck-Hetero-Diels-Alder-Reaktionen nach dem Zweischritt-Verfahren (AAV 6):* In einer starkwandigen Pyrexflasche mit Schraubdeckel gibt man zu einer Lösung von 1 mmol Bromdien und 3 mmol Dienophil in 10 ml wasserfreiem Acetonitril 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10 mol% PPh<sub>3</sub> und 0.5 Äquivalente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Man leitet 5 min Stickstoff durch das Reaktionsgemisch, verschließt die Flasche und rührt die angegebene Zeit bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzt man mit 1 ml HCHO-Lösung (37% in H<sub>2</sub>O), 2 mmol Amin-Hydrochlorid und 8 ml Wasser und rührt die angegebene Zeit bei Raumtemp. Anschließend filtriert man über Celite und wäscht mit 10 ml Wasser nach. Die vereinigten Filtrate werden mit 20 ml Diethylether extrahiert, die wäßrige Phase mit 2 M NaOH auf etwa pH 13 gebracht und erneut mit 3 × 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das verbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*(7-Hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[c]pyridin-2-yl)essigsäuremethylester (126-Gly): Variante A:* Nach AAV 6 gab man zu 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und rührte 18 h bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzte man mit 1.0 ml (12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 251 mg (2.00 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O und ließ weitere 18 h bei Raumtemp. rühren. Nach Aufarbeitung wie unter AAV 6 beschrieben wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20 : 1, nach Durchlaufen der Verunreinigungen Wechsel zu 10 : 1) gereinigt. Man erhielt 92 mg (38%) **126-Gly** als farbloses Öl, *R*<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10 : 1) = 0.21. – IR (Film):



$\nu = 3340 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 2955, 1749 (C=O), 1646, 1437, 1364, 1205, 1122, 1004, 701, 677, 669. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.03$  (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.95–2.21 (m, 4 H, 4,5-H), 2.71 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H\*), 3.14–3.22 (m, 2 H, 3-H), 3.37 (s, 2 H, NCH<sub>2</sub>) 3.73 (s, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.03 (br s,

1 H, 7-H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 22.96$  (+, 6- $\text{CH}_3$ ), 26.50 (–, C-4\*), 28.81 (+, 6- $\text{CH}_3$ ), 41.42 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 48.65 (–, C-5\*), 49.89 (–, C-3\*\*), 50.87 (–, C-1\*\*), 51.72 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 58.84 (–,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}^*$ ), 85.68 (+, C-7), 133.50 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-4a\*\*\*), 136.74 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-7a\*\*\*), 170.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 239 (2) [ $\text{M}^+$ ], 221 (8) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ], 206 (3) [ $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$ ], 180 (29) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ ], 165 (100) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me} - \text{CH}_3$ ], 150 (6) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me} - 2 \text{CH}_3$ ], 132 (5) [ $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me} - 2 \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ], 107 (7), 91 (4), 77 (5), 42 (10). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (239.3): ber. 239.1521 (HRMS korrekt).

*Variante B:* Bei Verwendung von 138 mg (1.00 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  verringerte sich die Ausbeute auf 63 mg (26%).

*Variante C:* Bei Verwendung von 138 mg (0.500 mmol)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  als Base konnten 27 mg (11%) isoliert werden.

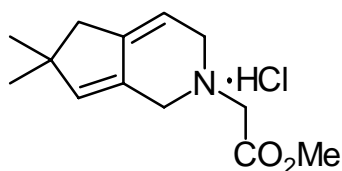
*Variante D:* Verwendete man statt 8 ml Wasser die gleiche Menge Methanol, sank die Ausbeute auf 10 mg (4%).

*Variante E:* Führt man die Hetero-Diels-Alder-Reaktion bei 10 kbar unter sonst identischen Bedingungen wie unter Variante A beschrieben durch, konnten nur Zersetzungsprodukte und oligomeres Material isoliert werden.

*Variante F:* Erhöhung der Temperatur bei der Diels-Alder-Reaktion auf 50 °C führte zur Bildung von nicht identifizierten Nebenprodukten, die Ausbeute von **126-Gly** verringerte sich auf 9 mg (4%).

(6,6-Dimethyl-1,3,5,6-tetrahydro-2H-cyclopenta[c]pyridin-2-yl)essigsäuremethylester-

Hydrochlorid (**127-Gly**): Man löste 88.0 mg (0.368 mmol) **126-Gly** in 3 ml Methanol und



gab vorsichtig einige Tropfen konz. HCl zu. Anschließend ließ man 30 min rühren und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 81 mg (85%) **127-Gly** als farblosen Feststoff, Zers. 168–169 °C. –  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

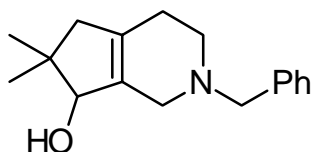
$\delta = 1.16$  (s, 6 H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.44 (br s, 2 H, 5-H), 3.82 (s, 3 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.91 (br s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.03 (br s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.21 (br s, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.34 (br s, 1 H, 4- $\text{H}^*$ ), 5.98 (br s, 1 H, 7- $\text{H}^*$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 28.59$  (+, 6- $\text{CH}_3$ ), 43.03 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 44.97 (–, C-5), 50.04 (–,  $\text{NCH}_2$ ), 50.07 (–,  $\text{NCH}_2$ ), 52.01 (–,  $\text{NCH}_2$ ), 53.13 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 105.51 (+, C-4\*), 126.91 (+, C-7\*), 144.76 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-4a\*), 147.00 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,



C-7a\*), 165.36 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 221 (43) [M<sup>+</sup> – HCl], 206 (76) [M<sup>+</sup> – HCl – CH<sub>3</sub>], 192 (37) [M<sup>+</sup> – Cl – CH<sub>3</sub>], 162 (89) [M<sup>+</sup> – HCl – CO<sub>2</sub>Me], 148 (100) [M<sup>+</sup> – Cl – CO<sub>2</sub>Me – CH<sub>3</sub>], 133 (48) [M<sup>+</sup> – Cl – CO<sub>2</sub>Me – 2 CH<sub>3</sub>], 119 (22), 107 (42), 91 (50), 77 (25), 42 (38). – C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub> (257.8).

*N*-Benzyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin)

(**126-Bn**): Nach AAV 6 versetzte man 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-



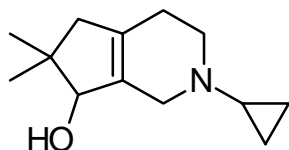
1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und rührte 18 h bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. gab man 1.0 ml

(12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 287 mg (2 mmol) Benzylamin-Hydrochlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O zu und ließ weitere 18 h bei Raumtemp. rühren. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 20 : 1) gereinigt. Man erhielt 118 mg (46%) **126-Bn** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20 : 1) = 0.15. – IR (Film):  $\nu$  = 3358 cm<sup>-1</sup> (OH), 3062, 3028, 2953, 2900, 2838, 1667, 1602, 1454, 1362, 1265, 1199, 1065, 1028, 1004, 738, 699. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.04 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.95–2.22 (m, 4 H, 4,5-H), 2.60 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H), 2.92–3.02 (m, 1 H, 3-H) 3.12–3.19 (m, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 3.66 (s, 1 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.02 (br s, 1 H, 7-H), 7.24–7.37 (m, 5 H, Ph-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 23.04 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 26.57 (–, C-4\*), 28.89 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 41.44 (C<sub>quart</sub>, C-6), 48.68 (–, C-5\*), 49.74 (–, C-3\*\*), 51.37 (–, C-1\*\*), 62.70 (–, CH<sub>2</sub>Ph), 85.70 (+, C-7), 127.19 (+, Ph-C), 128.25 (+, Ph-C), 129.30 (C<sub>quart</sub>, C-4a\*\*\*), 129.44 (+, Ph-C), 133.84 (C<sub>quart</sub>, Ph-C\*\*\*), 136.74 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*\*), 170.95 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 257 (7) [M<sup>+</sup>], 240 (9) [M<sup>+</sup> – OH], 224 (12) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>], 201 (21), 185 (35), 172 (4), 132 (3), 120 (4), 91 (4) [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>], 65 (6), 41 (3). – C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO (257.4).

*Versuch der Darstellung von 7-Hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[*c*]-2-pyridin (126-H)*: Nach AAV 6 gab man zu 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

und rührte 18 h bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzte man mit 1.0 ml (12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 107 mg (2.00 mmol) Ammoniumchlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O und ließ weitere 18 h bei Raumtemp. rühren. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte keinerlei Signale des erwarteten Produktes **126-H**.

*N*-Cyclopropyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cPr**): Nach AAV 6 gab man zu 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-



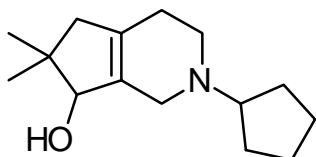
dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und rührte 18 h bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. versetzte man mit

1.0 ml (12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 187 mg (2.00 mmol) Cyclopropylamin-Hydrochlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O und ließ weitere 18 h bei Raumtemp. rühren. Nach Aufarbeitung wie unter AAV 6 beschrieben, wurde das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10 : 1) gereinigt. Man erhielt 74 mg (36%) **126-cPr** als farbloses Öl, *R*<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10 : 1) = 0.31. – IR (Film):  $\nu = 3368 \text{ cm}^{-1}$  (OH), 3087, 2953, 2908, 2839, 1669, 1459, 1362, 1265, 1219, 1057, 1018, 1002, 869, 826, 737, 702. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.46\text{--}0.50$  (m, 4 H, *cPr*-H), 1.02 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.69-1.77 (m, 1 H, *cPr*-H), 1.93-2.20 (m, 4 H, 4,5-H), 2.75 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H\*), 3.06-3.25 (m, 2 H, 3-H\*), 4.03 (br s, 1 H, 7-H). – <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT):  $\delta = 5.94$  (–, *cPr*-C), 23.03 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 26.65 (–, C-4\*), 28.88 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 38.17 (+, *cPr*-C), 41.44 (–, C-6), 48.76 (–, C-5\*), 50.51 (–, C-3\*\*), 51.31 (–, C-1\*\*), 85.75 (+, C-7), 134.12 (–, C-4a\*\*\*), 136.38 (–, C-7a\*\*\*). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 207 (64) [M<sup>+</sup>], 192 (100) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 174 (9) [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>], 151 (4) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub> – C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>], 135 (10), 121 (6), 107 (5), 91 (6), 84 (26), 70 (14), 56 (15), 41 (22) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO (207.3).

*N*-Cyclopentyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cPent**): Variante A: Analog AAV 6 löste man 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-

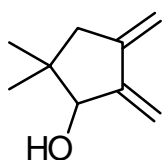
4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN und fügte 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hinzu. Man rührte 18 h bei 80 °C, ließ auf Raumtemp. abkühlen und

versetzte mit 1.0 ml (12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 243 mg (2.00 mmol) Cyclopentylamin-Hydrochlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O. Man rührte weitere 18 h bei Raumtemp. Nach Aufarbeitung wurde das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10 : 1) gereinigt. Man erhielt 72 mg (31%) **126-cPent** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10 : 1) = 0.13. – IR (Film):  $\nu = 3437 \text{ cm}^{-1}$



(OH), 3053, 2956, 2864, 2306, 1696, 1464, 1381, 1361, 1265, 1053, 894, 868, 736, 703. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.02$  (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>),  $1.06$  (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.48-1.76 (m, 7 H, cPent-H\*, OH), 1.88–2.07 (m, 3 H, cPent,4,5-H\*), 2.15–2.27 (m, 3 H, cPent,4,5-H\*), 2.58–2.82 (m, 3 H, cPent,1-H\*\*), 2.97–3.13 (m, 1 H, 3-H\*\*), 3.22–3.38 (m, 1 H, 3-H\*\*), 4.00 (br s, 1 H, 7-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 23.00$  (+, 6-CH<sub>3</sub>), 24.02 (–, cPent-C\*), 26.13 (–, C-4\*), 28.86 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 30.23 (–, cPent-C\*), 41.46 (C<sub>quart</sub>, C-6), 48.50 (–, C-5\*), 49.08 (–, C-1\*\*), 50.24 (–, C-3\*\*), 67.12 (+, cPent-C), 85.48 (+, C-7), 133.04 (–, C-4a\*\*\*), 136.97 (–, C-7a\*\*\*). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 235 (62) [M<sup>+</sup>], 218 (15) [M<sup>+</sup> – OH], 206 (70), 192 (28) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N], 179 (45) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N], 163 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N], 150 (6), 123 (7), 98 (10), 84 (8), 68 (14), 41 (22) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO (235.4).

*Variante B:* Führte man die Reaktion in 10 ml wasserfreiem THF anstelle von MeCN durch so erhielt man Fraktion I: 62 mg (45%) 1,2-Dimethylen-4,4-dimethylcyclopentan-3-ol (**60**)

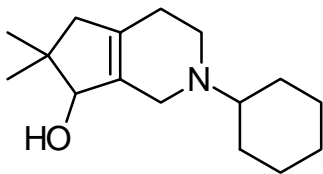


als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 4 : 1) = 0.45. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.82$  (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>),  $1.07$  (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>),  $1.49$  (d, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz, 1 H, OH),  $2.22$  (m<sub>c</sub>, 2 H, 5-H),  $4.06$  (ddd, <sup>3</sup>*J* = 7.9, <sup>4</sup>*J* = 2.3, <sup>4</sup>*J* = 2.3 Hz, 1 H, 3-H),  $4.90$  (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-CH<sub>2</sub>\*),  $5.10$  (d, <sup>2</sup>*J* = 2.2 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>\*),  $5.43$  (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-CH<sub>2</sub>\*),  $5.48$  (d, <sup>2</sup>*J* = 2.2 Hz, 1 H, 2-CH<sub>2</sub>\*). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 19.61$  (+, 4-CH<sub>3</sub>), 25.65 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 39.75 (C<sub>quart</sub>, C-4), 44.33 (–, C-5), 82.57 (+, C-3), 105.44 (–, 1-CH<sub>2</sub>\*), 105.90 (–, 2-CH<sub>2</sub>\*), 143.95 (C<sub>quart</sub>, C-1\*\*), 150.89 (C<sub>quart</sub>, C-2\*\*). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 138 (33) [M<sup>+</sup>], 123 (100) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>], 109 (12), 105 (20) [M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub> – H<sub>2</sub>O], 95 (73), 91 (11), 79 (16), 67 (30), 55 (16), 43 (16), 41 (13) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O (235.4).

Fraktion II: 23 mg (10%) **126-cPent**.

*N*-Cyclohexyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin)

(**126-cHex**): Nach AAV 6 versetzte man 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-



1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 69 mg (0.50 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und rührte 18 h bei 80 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. gab man 1.0 ml (12 mmol, 37% in H<sub>2</sub>O) HCHO-Lösung, 271 mg

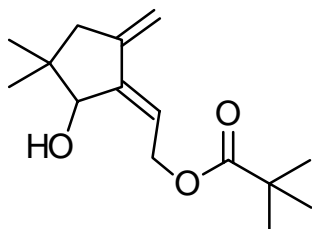
(2.00 mmol) Cyclohexylamin-Hydrochlorid und 8 ml H<sub>2</sub>O zu und ließ weitere 18 h bei Raumtemp. rühren. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10 : 1) gereinigt. Man erhielt 73 mg (29%)

**126-cHex** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10 : 1) = 0.23. – IR (Film):  $\nu$  = 3352 cm<sup>-1</sup> (OH), 2930, 2856, 1668, 1451, 1380, 1264, 1205, 1135, 1069, 1036, 1003, 894, 737, 702. –

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.03 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H, 6-CH<sub>3</sub>), 1.14–1.36 (m, 6 H, *cHex*-H\*), 1.62–2.21 (m, 9 H, *cHex*,4,5-H\*, OH), 2.41–2.48 (m, 1 H, *cHex*-H), 2.69 (m<sub>c</sub>, 2 H, 1-H\*\*), 3.06–3.34 (m, 2 H, 3-H\*\*), 4.02 (br s, 1 H, 7-H). – <sup>13</sup>C-NMR

(75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT):  $\delta$  = 23.08 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 25.95 (–, *cHex*-C\*), 26.25 (–, C-4\*), 27.08 (–, *cHex*-C\*), 28.80 (–, *cHex*-C\*), 28.92 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 41.48 (–, C-6), 46.17 (–, C-5\*), 46.86 (–, C-1\*\*), 48.70 (–, C-3\*\*), 63.44 (+, *cHex*-C), 85.85 (+, C-7), 134.14 (–, C-4a\*\*\*), 137.08 (–, C-7a\*\*\*). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 249 (33) [M<sup>+</sup>], 206 (100) [M<sup>+</sup> – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N], 193 (18) [M<sup>+</sup> – C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N], 177 (28) [M<sup>+</sup> – C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N], 165 (4) [M<sup>+</sup> – C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N], 133 (5), 126 (6), 84 (13), 68 (11), 53 (14), 49 (18), 41 (15) [C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO (249.4).

3-Hydroxy-4,4-dimethyl-1-methylen-2-methylenpivaloxymethylcyclopentan (**128**): Nach



AAV 2 gab man zu einer Lösung von 252 mg (1.00 mmol) 4-Hydroxy-5,5-dimethyl-oct-7-en-2-inovaloylsäureester in 10 ml wasserfreiem Benzol 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 24 mg (0.10 mmol, 10 mol%) *N,N'*-Bis(benzyliden)ethylendiamin. Man rührte 3 d bei 70 °C.

Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) ergab 165 mg (65%) **128** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 3 : 1) = 0.52. – IR (Film):  $\nu$  = 3450 cm<sup>-1</sup> (OH), 2972, 2872, 1729 (C=O), 1481, 1462, 1398, 1366, 1284, 1153, 1055, 997, 739. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (s,

3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3 H, 4-CH<sub>3</sub>), 1.18 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.21 (s, 1 H, OH), 2.08 (d,  $J_{AB} = 15.4$  Hz, 1 H, 5-H), 2.48 (d,  $J_{AB} = 15.4$  Hz, 1 H, 5-H), 4.27 (br s, 1 H, 3-H), 4.56 (dd,  $^2J = 12.5$ ,  $^3J = 5.9$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCOtBu), 4.92 (br s, 1 H, 1-CH<sub>2</sub>), 5.10 (dd,  $^2J = 12.5$ ,  $^3J = 9.3$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>OCOtBu), 5.37 (br s, 1 H, 1-CH<sub>2</sub>), 5.94 (dd,  $^3J = 5.9$ ,  $^3J = 9.3$  Hz, 1 H, =CHR). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 21.10 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 25.89 (+, 4-CH<sub>3</sub>), 27.11 [+ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 38.86 (C<sub>quart</sub>, C-4\*), 39.99 [C<sub>quart</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 44.51 (–, C-5), 62.10 (–, CH<sub>2</sub>OCOtBu), 79.33 (+, C-3), 106.02 (–, 1-CH<sub>2</sub>), 117.12 (+, =CHR), 145.96 (C<sub>quart</sub>, C-1\*\*), 147.44 (C<sub>quart</sub>, C-2\*\*), 179.26 (C<sub>quart</sub>, OCOtBu). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 250 (4), 225 (4), 180 (7) [M<sup>+</sup> – tBu – CH<sub>3</sub>], 169 (14), 152 (13), 137 (9), 109 (12), 85 (19), 77 (5), 57 (100) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>], 41 (18). – C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (252.4).

*Versuch der Darstellung von 6,6-Dicarbonsäuremethylester-3-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[c]-2-pyridin (135): Variante A:* Eine Lösung von 291 mg (1.00 mmol) 2-Brom-4,4-dicarbonsäuremethylester-1,6-dien in 10 ml wasserfreiem Acetonitril wurde mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Nachdem man 18 h bei 80 °C gerührt hatte, kühlte man auf Raumtemp. und gab 532 mg (3.00 mmol) Benzyltrimethylsilylimin zu. Anschließend rührte man 7 d bei Raumtemp. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte Signale des exocyclischen Diens und nicht identifizierte Produkte.

*Variante B:* Man versetzte zusätzlich zu unter den unter Variante A beschriebenen Bedingungen noch mit 3.0 ml (3.0 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung als Lewis-Säure und rührte 2 d bei Raumtemp. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte nur Signale des exocyclischen Diens und Zersetzung.

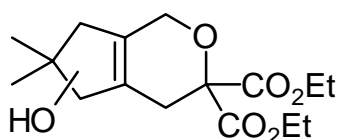
*Variante C:* Verwendete man 2.21 g (3.00 mmol) ZnCl<sub>2</sub> als Lewis-Säure unter sonst identischen Bedingungen, konnten nach 3 d bei Raumtemp. ebenfalls nur exocyclisches Dien und nicht identifizierte Produkte nachgewiesen werden.

*Versuch der Darstellung von 7-Hydroxy-6,6-dimethyl-3-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[c]-2-pyridin (136): Variante A:* Man erwärmte 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem Acetonitril mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 415 mg (3.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 d auf 80 °C. Anschließend kühlte man auf Raumtemp. und gab eine Lösung von 532 mg (3.00 mmol) Phenyltrimethylsilylimin in 5 ml wasserfreiem THF zu. Die

Reaktionslösung wurde erneut auf 70 °C erwärmt und 7 d gerührt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte neben **60** nur nicht identifizierte Produktgemische.

*Variante B:* Man versetzte zusätzlich zu unter den unter Variante A beschriebenen Bedingungen noch mit 3.0 ml (3.0 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung und rührte 2 d bei Raumtemp. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ein Gemisch nicht identifizierter Verbindungen.

*3,3-Dicarbonsäureethylester-5-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[c]-pyran (141) und 3,3-Dicarbonsäureethylester-7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydrocyclopenta[c]pyran (142):* Zu einer Lösung von 219 mg (1.00 mmol) 6-Brom-



4,4-dimethylhepta-1,6-dien-3-ol in 10 ml wasserfreiem

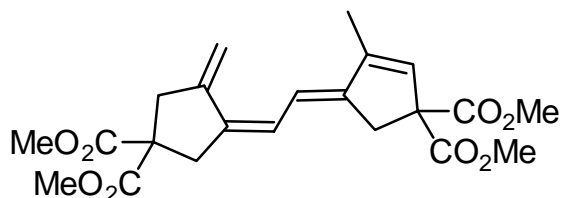
Acetonitril gab man 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub> und 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Nachdem man 18 h bei 80 °C gerührt hatte, fügte man 348 mg

(2.00 mmol) Diethylketomalonat (**138**) und eine Spatelspitze Hydrochinon zu und erwärmte für 1 d auf 130 °C. Nach Aufarbeitung analog AAV 6 reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pent/Et<sub>2</sub>O = 1 : 1) gereinigt. Man erhielt 28 mg eines Gemisches aus **138** und **141/142**

(6%) im Verhältnis 1 : 1 als farbloses Öl, R<sub>f</sub> (Pent/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) = 0.19. – IR (Film): ν = 3482 cm<sup>-1</sup> (OH), 2982, 2907, 2871, 1743 (C=O), 1467, 1447, 1369, 1273, 1153, 1098, 1061, 1029, 860, 735, 703. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00–1.40 (m, 13 H, 6-CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH), 2.02 (m<sub>c</sub>, 2 H, 7(5)-H\*), 2.74 (m<sub>c</sub>, 2 H, 4-H\*), 3.69 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 3.86 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1-H), 4.06 (br s, 1 H, 5(7)-H), 4.21–4.37 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT): δ = 13.93 (+, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.03 (+, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 15.29 (–, C-4\*), 17.88 (–, C-7(5)\*), 22.56 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 28.27 (+, 6-CH<sub>3</sub>), 44.93 (C<sub>quart</sub>, C-6), 62.18 (–, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.41 (C<sub>quart</sub>, C-3), 63.81 (–, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.83 (–, C-1), 85.70 (+, C-5(7)), 123.83 (C<sub>quart</sub>, C-4a\*\*), 131.32 (C<sub>quart</sub>, C-7a\*\*), 158.76 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>Et). – C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> (312.4).

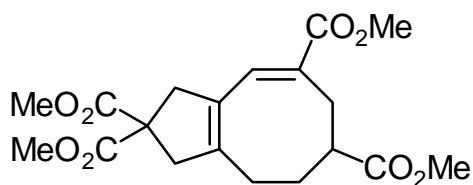
## 2.7. Heck-Reaktionen an Bromeninen

3,3,4'',4''-Tetracarbonsäuremethylester-1-methyl-5-[2'-(2''-methylencyclopentyliden)-ethyliden]-cyclopent-1-en (**153**) und 2,2,5,7-Tetracarbonsäuremethylester-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopentacyclocten (**155-CO<sub>2</sub>Me**): Variante A: Entsprechend AAV 5 versetzte man eine Lösung von 289 mg (1.00 mmol) Bromenin in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 138 mg (1.00 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 344 mg (4.00 mmol) Methylacrylat. Man erwärmte 3 d auf 80 °C und reinigte anschließend das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 2 : 1, nach Durchlaufen der 1. Fraktion Wechsel zu 1 : 1). Man erhielt Fraktion I: 21 mg (5%) **153** mit einer nicht identifizierten



Verbindung **154** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 2 : 1) = 0.26. – IR (Film), Gemisch:  $\nu = 3435 \text{ cm}^{-1}$ , 2955, 2848, 1746, 1712, 1643, 1440, 1421, 1276, 1168, 1074, 873, 737, 702. – **153**: <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.72$  (br s, 3 H, 1-CH<sub>3</sub>), 2.93–2.97 (m, 4 H, 3'',5''-H), 3.21 (br t, <sup>4</sup>J = 2.0 Hz, 2 H, 4-H), 3.71–3.74 (m, 12 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.91 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2''-CH<sub>2</sub>), 4.96 (m<sub>c</sub>, 1 H, 2''-CH<sub>2</sub>), 5.85 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, 2''\*-H), 5.96 (br s, 1 H, 2-H\*), 6.33 (d, <sup>3</sup>J = 12.3 Hz, 1 H, 1'-H).

– <sup>13</sup>C-NMR (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT):  $\delta = 14.11$  (+, 1-CH<sub>3</sub>), 37.70 (–, C-3''\*), 42.19 (–, C-5''\*), 52.69 (+, 4 C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.71 (–, C-4''\*), 63.96 (–, 2 C, C-3,4''\*\*), 105.61 (–, 2''-CH<sub>2</sub>), 120.08 (+, C-2''\*\*\*), 127.13 (+, C-1''\*\*\*), 130.22 (–, C-1''\*\*\*\*), 136.60 (+, C-2''\*\*\*), 137.99 (–, C-5''\*\*\*\*), 144.94 (–, C-1''\*\*\*\*), 150.25 (–, C-2''\*\*\*\*), 170.74 (–, 4 C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%), Gemisch: 418 (56) [M<sup>+</sup>], 358 (65) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – H], 330 (76), 299 (100) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – MeOH], 267 (51) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – 2 MeOH], 239 (98) [M<sup>+</sup> – 2 CO<sub>2</sub>Me – H – MeOH], 207 (33) [M<sup>+</sup> – 2 CO<sub>2</sub>Me – 2 MeOH – H], 179 (86), 165 (57), 91 (69), 57 (49). – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV),  $m/z$  (%), Gemisch: 854 (1) [2 M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 436 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub> (464.6).



Fraktion II: 44 mg (12%) **155-CO<sub>2</sub>Me** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 1 : 1) = 0.32. – IR (Film):  $\nu = 3435 \text{ cm}^{-1}$ , 2955, 2848, 1746, 1712, 1643, 1440, 1421, 1276, 1168, 1074, 873, 737,

702. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.95–3.27 (m, 10 H, 1,3,6,8,9-H), 3.58–3.75 (m, 13 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ , 7-H), 5.54 (t,  $^4J$  = 7.2 Hz, 1 H, 4-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 22.55 (–, C-1\*), 24.80 (–, C-3\*), 33.41 (–, C-6\*), 39.66 (+, C-7), 40.09 (–, C-8\*), 44.55 (–, C-9\*), 51.88, 52.82, 52.87 (+, 4 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 57.14 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-2), 118.26 (+, C-4), 130.69 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5\*\*), 132.38 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-3a\*\*), 136.89 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-9a\*\*), 171.93, 172.31, 172.67, 172.92 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , 4 C,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 380 (15) [ $\text{M}^+$ ], 348 (100) [ $\text{M}^+ - \text{MeOH}$ ], 320 (14), 289 (51) [ $\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{CO}_2\text{Me}$ ], 261 (24) [ $\text{M}^+ - 2 \text{CO}_2\text{Me} - \text{H}$ ], 235 (49), 229 (53), 201 (20), 175 (23), 141 (17), 115 (22), 91 (11), 59 (21) [ $\text{CO}_2\text{Me}^+$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8$  (380.4): ber. 380.1471 (HRMS korrekt).

*Variante B:* Führt man die Reaktion bei 40 °C unter sonst identischen Bedingungen wie unter Variante A beschrieben durch, so erhielt man Fraktion I: 21 mg der nicht identifizierten Verbindung **154** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 : 1) = 0.26. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.28 (br s, 2 H), 3.04 (br s, 2 H), 3.08 (br s, 2 H), 3.72 (s, 12 H), 5.67 (br s, 1 H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 27.91 (–), 45.79 (–), 46.23 (–), 52.83 (+), 57.14 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 124.49 (+), 129.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 138.81 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ), 172.52 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ).

Fraktion II: 40 mg (11%) **155-CO<sub>2</sub>Me**.

*Variante C:* Der unter Variante A beschriebene Ansatz wurde auf 867 mg (3.00 mmol) Bromenin, 860 mg (10 mmol) Methylacrylat, 33 mg (0.15 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 78 mg (0.30 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  und 414 mg (3.00 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  vergrößert. Man erwärmte 2 d auf 80 °C und reinigte anschließend das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule 2.5 × 20 cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1 : 1). Man erhielt 113 mg (18%) eines Gemisches aus **153** und **154** und 58 mg (5%) **155-CO<sub>2</sub>Me**.

*Variante D:* Führt man die Reaktion analog AAV 5 durch, setzte jedoch kein Methylacrylat zu, konnten 32 mg (15%) des Gemisches aus **153** und **154** isoliert werden.

*Variante E:* Verwendete man *tert*-Butylacrylat als Dienophil, so wurde kein Achtringprodukt isoliert, sondern nur 19 mg (9%) des Dimers **153**, verunreinigt mit **154**.

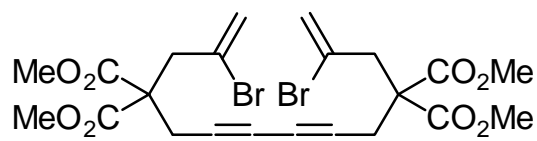
*Variante F:* Benutzte man als Base 326 mg (1.00 mmol)  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , so erhielt man 14 mg (6%) eines Gemisches aus **153** und **154** und 15 mg (4%) **155-CO<sub>2</sub>Me**.

*2,13-Brom-4,4,11,11-tetracarbonsäuremethylester-tetradeca-1,13-dien-6,8-dien (157):*

Nach AAV 5 versetzte man eine Lösung von 289 mg (1.00 mmol) Bromenin und 258 mg (3.00 mmol) Methylacrylat in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  und 276 mg (1.00 mmol)



$\text{Ag}_2\text{CO}_3$ . Man rührte 18 h bei 80 °C und reinigte anschließend das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1 : 1). Man erhielt 123 mg (43%) **157** als farblosen Feststoff, Schmp. 136–137 °C,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ,



1 : 1) = 0.54. – IR (Film):  $\nu$  = 3104  $\text{cm}^{-1}$ , 3003, 2953, 1736 (C=O), 1621, 1435, 1326, 1301, 1230, 1205, 1149, 1056, 971, 922,

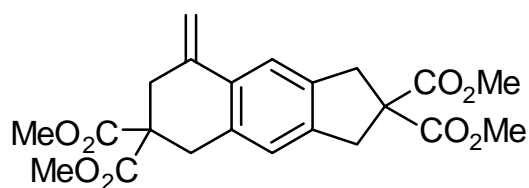
875, 856, 769, 713. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.00 (s, 4 H, 5,10-H), 3.27 (s, 4 H, 3,12-H), 3.76 (s, 6 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.63 (d,  $^2J$  = 0.7 Hz, 2 H, 1,14-H), 5.80 (m, 2 H, 1,14-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 23.07 (–, 2 C, C-5, C-10), 43.10 (–, 2 C, C-3, C-12), 53.19 (+,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , 2 C, C-4, C-11), 68.22 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , 2 C, C-6\*, C-9\*), 72.46 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-7\*, C-8\*), 123.08 (–, 2 C, C-1, C-14), 125.87 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , 2 C, C-2, C-13), 169.21 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 437/435 (60/59) [ $\text{M}^+$  – Br –  $\text{CO}_2\text{Me}$  – H], 415 (69), 377/375 (48/47), 355 (66), 295 (100), 237 (63), 178 (51), 127 (34), 115 (25), 59 (66). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 596/594/592 (52/100/49) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_8$  (576.2): ber. C 45.86, H 4.20; gef. C 45.62, H 4.05.

*Versuch der Cyclisierung von 157*: Analog AAV 5 gab man zu 58 mg (0.10 mmol) **157** in 5 ml wasserfreiem MeCN 2.2 mg (10  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 5.2 mg (20 mmol, 20 mol%)  $\text{PPh}_3$ , 28 mg (0.20 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 14 mg (0.21 mmol)  $\text{HCOONa}$ . Nachdem man 3 d auf 80 °C erwärmt hatte, konnte 43 mg (74%) **157** zurückgewonnen werden

*2,2,7,7-Tetracarbonsäuremethylester-5-methylen-1,2,3,6,7,8-hexahydrocyclopenta[b]naphthalin (156)*: Entsprechend AAV 5 versetzte man eine Lösung von 289 mg (1.00 mmol) Bromenin in 10 ml wasserfreiem MeCN mit 11 mg (0.050 mmol, 5.0 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 26 mg (0.10 mmol, 10 mol%)  $\text{PPh}_3$  und 138 mg (1.00 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Man erwärmte 2 h auf 100 °C und reinigte anschließend das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule 2.0 × 15 cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 3 : 1). Man erhielt Fraktion I: 13 mg (6%) **153** mit der nicht identifizierten Verunreinigung **154** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 3 : 1) = 0.14.

Fraktion II: 21 mg einer Mischfraktion aus Fraktion I und III.

Fraktion III: 8 mg (4%) **156** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 3 : 1) = 0.08. – IR (Film):



$\nu = 3470 \text{ cm}^{-1}$ , 2957, 1754 (C=O), 1721,

1620, 1434, 1280, 1051, 893, 823, 736, 703. –

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.02$  (s,

2 H, 6-H\*), 3.29 (s, 2 H, 8-H\*), 3.54 (s, 4 H,

1,3-H), 3.70 (s, 6 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 6 H,

CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.02 (s, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.52 (s, 1 H, 5-CH<sub>2</sub>), 6.97 (s, 1 H, 4-H\*\*), 7.42 (s, 1 H,

9-H\*\*). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = 35.57$  (–, CH<sub>2</sub>), 38.00 (–, CH<sub>2</sub>),

40.21 (–, CH<sub>2</sub>), 40.23 (–, CH<sub>2</sub>), 52.81 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.98 (+, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.43 (C<sub>quart</sub>,

C-2\*), 60.38 (C<sub>quart</sub>, C-7\*), 110.58 (–, 5-CH<sub>2</sub>), 119.54 (+, Ph-C), 124.48 (+, Ph-C), 132.06

(C<sub>quart</sub>, C-3a\*\*), 132.42 (C<sub>quart</sub>, C-4a\*\*), 138.41 (C<sub>quart</sub>, C-8a\*\*), 138.89 (C<sub>quart</sub>,

C-9a\*\*), 140.36 (C<sub>quart</sub>, C-5\*\*), 171.13 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 172.00 (C<sub>quart</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). –

MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 416 (37) [M<sup>+</sup>], 378, (26), 357 (100) [M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me], 318 (41)

[M<sup>+</sup> – CO<sub>2</sub>Me – C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>], 297 (82) [M<sup>+</sup> – 2 CO<sub>2</sub>Me – H], 258 (24) [M<sup>+</sup> – 2 CO<sub>2</sub>Me – C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>

– H], 246 (44), 237 (40), 187 (29), 179 (34), 107 (11), 59 (12) [CO<sub>2</sub>Me<sup>+</sup>] – C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>

(416.4).

## 2.8. Synthese eines Spinosyn-Vorläufers

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur einseitigen Schützung von Diolen als Tetrahydropyranyl-oxyethern (AAV 7):* Man versetzt 5 Äquivalente des zu schützenden Diols mit 1 Äquivalent Dihydropyran und gibt 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure zu. Anschließend rührt man 4 h bei Raumtemp., fügt 50 ml Wasser zu und extrahiert die wäßrige Phase mit 3 × 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden nach Swern (AAV 8):* Zu einer auf –60 °C gekühlten Lösung von 7.5 ml (85 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml Dichlormethan tropft man 12.8 ml (180 mmol) DMSO und rührt 30 min bei dieser Temperatur. Anschließend fügt man 75 mmol des Alkohols langsam zu und rührt weitere 1.5 h bei –60 °C. Danach versetzt man mit 53.0 ml (375 mmol) Triethylamin, erwärmt auf

Raumtemp. und läßt weitere 16 h bei Raumtemp. rühren. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 100 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Phase mit  $3 \times 100$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit je 50 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. reinigt man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

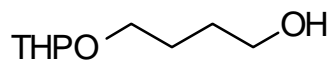
*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Schützung von Alkoholen als TBDMS-Ether (AAV 9):* Zu 9 mmol des Alkohols in 20 ml DMF gibt man 11 mmol TBDMSCl und 23 mmol Imidazol und läßt 14 h bei Raumtemp. rühren. Zur Aufarbeitung fügt man 30 ml Wasser und 30 ml Pentan zu, wäscht die organische Phase mit  $3 \times 20$  ml Wasser und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Entschützung von THP-Ethern in Gegenwart von TBDMS-Ethern (AAV 10):* Zu einer Lösung von 5 mmol des THP-Ethers in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man bei  $-25^\circ\text{C}$  10 ml (10 mmol) Diethylaluminiumchlorid-Lösung und erwärmt auf Raumtemp. Man rührt das Reaktionsgemisch für den angegebenen Zeitraum bis dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr zu detektieren ist und hydrolysiert überschüssiges Diethylaluminiumchlorid unter Eiskühlung mit ges.  $\text{KHCO}_3$ -Lösung. Die wäßrige Phase wird mit  $3 \times 20$  ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung von Aldehyden in Vinylchloride nach Takai (AAV 11):* Zu einer Suspension von 9 mmol  $\text{CrCl}_2$  in 10 ml wasserfreiem THF gibt man bei Raumtemp. 1.5 mmol des Aldehyds und 3 mmol  $\text{CHCl}_3$  in 5 ml wasserfreiem THF. Man erwärmt auf  $65^\circ\text{C}$  bis die Farbe der Suspension von grün nach violett umschlägt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 15 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Phase mit  $3 \times 20$  ml Ether. Anschließend wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges.

NaCl-Lösung, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und engt i. Vak. ein. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

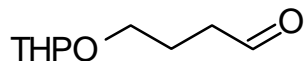
*4-Tetrahydropyranyloxybutan-1-ol*: Analog AAV 7 gab man zu 45.1 g (0.500 mol)



Butandiol 8.40 g (100 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 200 mg (1.16 mmol,) *p*-Toluolsulfonsäure. Nachdem man 4 h rührte, arbeitete man wäßrig auf, trocknete und engte i. Vak.

ein. Säulenchromatographie des Rohproduktes an 250 g Kieselgel (Säule  $8.0 \times 20$  cm,  $\text{Et}_2\text{O}$ ) ergab 12.5 g (72%) des Alkohols als farbloses Öl,  $R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) = 0.44. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48–1.85 (m, 10 H, 2,3,2',3',4'-H), 2.28 (br s, 1 H, OH), 3.38–3.54 (m, 2 H, 4-H\*), 3.66 (t,  $^3J = 5.9$  Hz, 2 H, 1-H\*), 3.75–3.89 (m, 2 H, 5'-H\*), 4.60 ( $m_c$ , 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 19.52 (–, C-3\*\*), 25.35 (–, C-4\*\*), 26.54 (–, C-2\*), 30.11 (–, C-3), 30.58 (–, C-2\*\*), 62.32 (–, C-4\*\*), 62.70 (–, C-1\*\*), 67.51 (–, C-5\*\*), 98.86 (+, C-1').

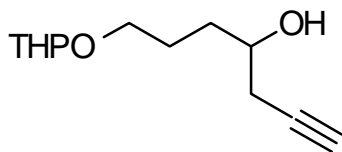
*4-Tetrahydropyranyloxybutan-1-al* (**178**): Nach AAV 8 versetzte man eine Lösung aus



7.5 ml (85 mmol) Oxalylchlorid und 12.8 ml (180 mmol) DMSO mit 13.1 g (75.2 mmol) 4-Tetrahydropyranyloxybutan-1-ol in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und rührte 30 min. Danach fügte man

53.0 ml (375 mmol) Triethylamin zu und rührte weitere 16 h. Nach wäßriger Aufarbeitung reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel (Säule  $5.0 \times 15$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1 : 2). Man erhielt 10.1 g (78%) **178** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ ) = 0.56. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48–1.90 (m, 6 H, 2',3',4'-H), 1.92 (quint,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H, 3-H), 2.52 (dt,  $^3J = 1.6$ ,  $^3J = 6.8$  Hz, 2 H, 2-H), 3.35–3.52 (m, 2 H, 4-H\*), 3.71–3.84 (m, 2 H, 5'-H\*), 4.54 ( $m_c$ , 1 H, 1'-H), 9.76 (t,  $^3J = 1.6$  Hz, 1 H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 19.41 (–, C-3\*\*), 22.57 (–, C-4\*), 25.34 (–, C-3\*), 30.50 (–, C-2\*\*), 41.05 (–, C-2), 62.21 (–, C-4\*\*), 66.32 (–, C-5\*\*), 98.77 (+, C-1'), 202.34 (+, C-1).

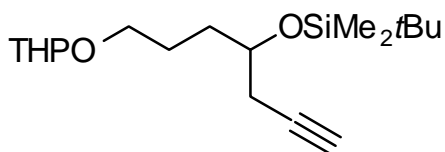
*1-Tetrahydropyranyloxyhept-6-in-4-ol* (**180-H**): Zu einer Lösung von 7.30 g (65.0 mmol)



Trimethylsilylpropin und 7.88 g (71.5 mmol) TMEDA in 100 ml wasserfreiem THF gab man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  26 ml (65 mmol, 2.5 M in Hexan) *n*-Butyllithiumlösung und erwärmte innerhalb von 12 h langsam auf Raumtemp. Man

rührte weitere 6 h bei Raumtemp., kühlte erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und fügte 10.05 g (58.35 mmol) **178** zu. Nachdem man 16 h bei Raumtemp. gerührt hatte, versetzte man mit 50 ml Wasser, um noch vorhandene *n*-Butyllithiumlösung zu hydrolysieren. Anschließend gab man 10.0 g (72.4 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und 80 ml Methanol zu und rührte erneut 2 h bei Raumtemp. Danach wurden 100 ml Wasser und 50 ml Ether zugegeben, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit  $3 \times 50$  ml Ether extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 20$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 1 : 1). Es konnten 2.05 g (17%) der Verbindung **180-H** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 : 1) = 0.28 isoliert werden. – IR (Film):  $\nu = 3414\text{ cm}^{-1}$  (OH), 2944, 2871, 1653, 1442, 1354, 1261, 1201, 1138, 1120, 1076, 1025, 906, 867, 810. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.52\text{--}1.83$  (m, 10 H, 2,3,2',3',4'-H), 2.04 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.39 ( $m_c$ , 2 H, 5-H), 3.38–3.54 (m, 3 H, 1,4-H\*), 3.77–3.85 (m, 2 H, 5'-H\*), 4.59 ( $m_c$ , 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = 19.49, 19.56$  (–, C-3'\*), 25.34 (–, C-4'\*), 25.98, 26.16 (–, C-5\*), 27.23, 27.26 (–, C-3\*), 30.54, 30.58 (–, C-2'\*), 33.59 (–, C-2\*), 62.32, 62.39 (–, C-5'\*\*), 67.52, 67.60 (–, C-1'\*\*), 69.70, 69.86 (+, C-4), 70.50 (+, C-7), 81.06 ( $C_{\text{quart}}$ , C-6), 98.87, 98.94 (+, C-1'). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 207 (2), 155 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3 - \text{H}_2\text{O}$ ], 127 (4) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ], 111 (9), 101 (18), 85 (100) [ $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$ ], 71 (45), 56 (9), 41 (19). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 230 (29) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (212.3).

*4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tetrahydropyranyloxyhept-6-in* (**180-SiMe<sub>2</sub>tBu**): Nach

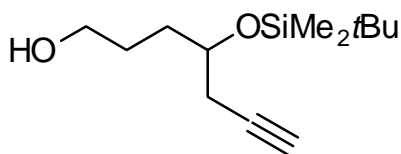


AAV 9 wurde eine Lösung von 1.80 g (8.48 mmol) **180-H** in 20 ml DMF mit 1.66 g (11.0 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und 1.56 g (23.0 mmol) Imidazol umgesetzt. Säulenchromato-

graphie des Rohproduktes an 50 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 20$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 10 : 1) ergab 1.91 g (65%) **180-SiMe<sub>2</sub>tBu** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10 : 1) = 0.37. – IR

(Film):  $\nu = 3314 \text{ cm}^{-1}$ , 2952, 2857, 2121, 1473, 1362, 1323, 1257, 1121, 1035, 869, 837, 776, 637. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.43–1.82 (m, 10 H, 2,3,2',3',4'-H), 1.96 (t,  $^4J = 2.6$  Hz, 1 H, 7-H), 2.30–2.39 (m, 2 H, 5-H), 3.36–3.54 (m, 2 H, 5'-H\*), 3.68–3.93 (m, 3 H, 1,4-H\*), 4.58 (br t,  $^3J = 3.0$  Hz, 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.68$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.52$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.06 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 19.57 (–, C-3'\*), 25.30 (–, C-4'\*), 25.47 (–, C-5\*), 25.81 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.27 (–, C-3\*), 30.71 (–, C-2'\*), 33.17 (–, C-2\*), 62.21 (–, C-5'\*\*), 67.45, 67.49 (–, C-1'\*\*), 69.88 (+, C-7), 70.63, 70.69 (+, C-4), 81.63 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 98.69, 98.72 (+, C-1'). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 241 (3) [ $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ], 225 (8), 203 (6), 185 (2), 159 (7), 145 (5), 85 (100) [ $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$ ], 73 (9), 41 (4). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 344 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$  (326.5): ber. C 66.21, H 10.49; gef. C 66.07, H 10.23.

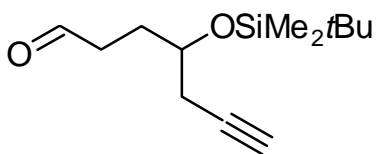
*4-tert-Butyldimethylsilyloxyhept-6-in-1-ol* (**182**): Nach AAV 10 versetze man 1.79 g (5.48 mmol) **180-SiMe<sub>2</sub>tBu** in 20 ml wasserfreiem



$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-25$  °C mit 11 ml (11 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung und erwärmte auf Raumtemp. Man rührte 12 h bei dieser Temperatur und reinigte das erhaltene Rohprodukt durch Säulen-

chromatographie an 25 g Kieselgel (Säule  $2.2 \times 15$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$ ). Man isolierte 0.85 g (64%) **182** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 : 1) = 0.41. – IR (Film):  $\nu = 3314 \text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2858, 2122, 1473, 1362, 1257, 1103, 1006, 838, 810, 776, 635. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.07$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.09 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.89 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.65–1.72 (m, 4 H, 2,3-H), 1.84 (s, 1 H, OH), 1.98 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.34–2.38 (m, 2 H, 5-H), 3.62–3.69 (m, 2 H, 1-H), 3.83–3.95 (m, 1 H, 4-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.73$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.57$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.05 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.78 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.90 (–, C-2\*), 28.08 (–, C-3\*), 32.83 (–, C-5\*), 63.00 (–, C-1), 70.07 (+, C-7), 70.64 (+, C-4), 81.36 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 260 (80) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 243 (100) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$  (242.4): ber. C 64.41, H 10.81; gef. C 64.64, H 10.83.

*4-tert-Butyldimethylsilyloxyhept-6-in-1-ol* (**183**): Man gab zu 2.13 g (5.00 mmol) Dess-



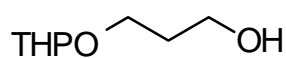
Martin-Reagenz in 25 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  815 mg (3.36 mmol) **182** und rührte 16 h bei Raumtemp. Zur

Aufarbeitung fügte man 10 ml verd. NaOH-Lösung und 10 ml Ether zu, wusch die organische Phase mit je 10 ml verd. NaOH-Lösung und Wasser und trocknete über

$\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 25 g Kieselgel (Säule  $2.2 \times 15$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 5 : 1) und isolierte 366 mg (45%) **183** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5 : 1) = 0.61. – IR (Film):  $\nu = 3313 \text{ cm}^{-1}$ , 2959, 2858, 1712 (C=O), 1473, 1414, 1259, 1104, 1007, 836, 778, 637. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.08 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.88 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 2.00 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 7-H), 1.99–2.10 (m, 1 H, 3-H), 2.30–2.36 (m, 2 H, 5-H), 2.49–2.55 (m, 2 H, 2-H), 3.89 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 9.79 (t,  $^3J = 1.6$  Hz, 1 H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.78$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.56$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 17.98 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.74 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.11 (–, C-2\*), 28.56 (–, C-3\*), 39.46 (–, C-5\*), 69.68 (+, C-7), 70.48 (+, C-4), 80.76 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 202.34 (+, C-1). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 275 (18) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 258 (27) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 241 (14) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$  (240.4).

*Versuch der Darstellung eines Silylenolethers aus 183*: Zu einer Lösung von 347 mg (1.44 mmol) in 20 ml DMF gab man 146 mg (1.44 mmol) Triethylamin und 396 mg (1.44 mmol) *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid. Man erwärmte 16 h auf 120 °C. Nach Abkühlen auf Raumtemp. fügte man 20 ml Wasser und 20 ml Pentan zu und extrahierte die wäßrige Phase mit  $3 \times 20$  ml Pentan. Man trocknete über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte nur Signale von *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid und Zersetzung.

*3-Tetrahydropyranyloxypropan-1-ol* (**186**): Analog AAV 7 gab man zu 38.1 g (0.501 mol)



Propandiol 8.40 g (99.9 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und

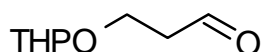
200 mg (1.16 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure. Nachdem man 4 h

rührte, arbeitete man wäßrig auf, trocknete und engte i. Vak. ein.

Säulenchromatographie des Rohproduktes an 250 g Kieselgel (Säule  $8.0 \times 20$  cm,  $\text{Et}_2\text{O}$ )

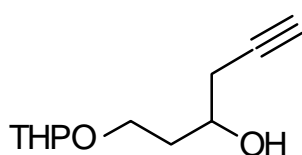
ergab 11.6 g (72%) **186** als farbloses Öl,  $R_f$  (Et<sub>2</sub>O) = 0.44. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.51–1.89 (m, 8 H, 2,2',3',4'-H), 2.39 (br s, 1 H, OH), 3.47–3.62 (m, 2 H, 3-H\*), 3.78 (t, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 2 H, 1-H\*), 3.81–3.97 (m, 2 H, 5'-H\*), 4.57–4.59 (m, 1 H, 1'-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta$  = 19.63 (–, C-3\*\*), 25.28 (–, C-4\*\*), 30.61 (–, C-2), 31.97 (–, C-2\*\*), 61.58 (–, C-3\*\*), 62.54 (–, C-1\*\*), 66.33 (–, C-5\*\*), 99.13 (+, C-1'). – C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O (160.2).

*3-Tetrahydropyranyloxypropan-1-al (187)*: Nach AAV 8 versetzte man eine Lösung aus 7.5 ml (85 mmol) Oxalylchlorid und 12.8 ml (180 mmol) DMSO



mit 11.6 g (72.4 mmol) des Alkohols **186** in 250 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und rührte 30 min. Anschließend fügte man 53.0 ml (375 mmol) Triethylamin zu und rührte weitere 16 h. Nach wäßriger Aufarbeitung reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 150 g Kieselgel (Säule 5.0 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1 : 2). Man erhielt 9.16 g (80%) **187** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O) = 0.56. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.46–1.82 (m, 6 H, 2',3',4'-H), 2.69 (dt, <sup>3</sup>J = 1.8, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2 H, 2-H), 3.46–3.55 (m, 1 H, 5'-H\*), 3.70–3.88 (m, 2 H, 3,5'-H\*), 4.08 (m<sub>c</sub>, 1 H, 3-H\*), 4.62 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H), 9.81 (t, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 1 H, 1-H). – C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (158.2).

*1-Tetrahydropyranyloxyhex-5-in-3-ol (189)*: Zunächst tropfte man etwa ein Zehntel von 9.67 g (65.0 mmol, 80% in Toluol) Propargylbromid zu 1.59 g (65.0 mmol) Magnesium, das mit einer Spatelspitze HgCl<sub>2</sub> angeätzt worden war. Man wartete 5–10 min, bis die Reaktion einsetzte und gab dann bei 0 °C das restliche Propargylbromid

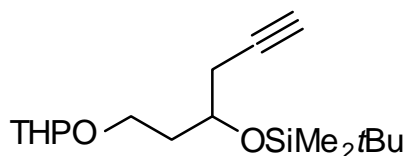


und 60 ml Ether so zu, daß die Lösung leicht siedete. Man ließ 1 h bei 0 °C rühren. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wurde dann bei –78 °C zu einer Lösung von 9.16 g (57.9 mmol) **187** in 150 ml Ether getropft. Man erwärmte langsam auf Raumtemp. und rührte 16 h bei dieser Temperatur. Anschließend hydrolysierte man mit 50 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung, wusch die organische Phase mit je 50 ml Wasser und ges. NaCl-Lösung, trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Säulenchromatographie des Rohproduktes an 70 g Kieselgel (Säule 3.5 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 1 : 2) ergab 5.96 (52%) **189** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 1 : 2) = 0.45. – IR (Film):  $\nu$  = 3441 cm<sup>–1</sup> (OH),



3296, 2944, 1442, 1353, 1261, 1138, 1120, 1035, 978, 905, 869, 812, 635. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.48–1.92 (m, 8 H, 2,2',3',4'-H), 2.03 (dt,  $^4J = 2.7$ ,  $^5J = 0.8$  Hz, 1 H, 6-H), 2.41 (dd,  $^3J = 6.1$ ,  $^4J = 2.7$  Hz, 2 H, 4-H), 3.14 (br s, 1 H, OH), 3.48–3.69 (m, 2 H, 1-H\*), 3.79–4.04 (m, 3 H, 3,5'-H\*), 4.58–4.61 (m, 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = 19.35, 19.61 (–, C-3'), 25.23 (–, C-2\*), 26.98, 27.05 (–, C-4\*), 30.41, 30.61 (–, C-2\*), 35.20, 35.24 (–, C-4\*), 62.20, 62.67 (–, C-1\*\*), 65.62, 65.82 (–, C-5'\*\*), 69.04, 69.62 (+, C-3), 70.30, 70.38 (+, C-6), 80.94, 81.01 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5), 98.89, 99.16 (+, C-1'). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 101 (25), 85 (100), 67 (8), 57 (18), 41 (25). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 612 (1) [ $3\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 414 (100) [ $2\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 216 (51) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 199 (3) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$  (198.3): ber. C 66.64, H 9.15; gef. C 66.45, H 9.00.

*3-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tetrahydropyranyloxyhex-5-in (190-THP)*: Analog AAV 9



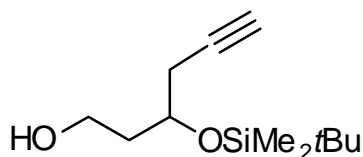
versetzte man eine Lösung von 5.70 g (28.8 mmol) **189** in 100 ml DMF mit 5.21 g (34.5 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und 4.88 g (72.0 mmol) Imidazol. Säulenchromatographie des Rohproduktes an

100 g Kieselgel (Säule  $3.5 \times 20$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 10 : 1) ergab 7.97 g (89%) **190-THP** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 10 : 1) = 0.44. – IR (Film):  $\nu$  = 3314  $\text{cm}^{-1}$ , 2953, 2857, 2121, 1473, 1441, 1361, 1323, 1257, 1201, 1184, 1121, 1070, 1035, 986, 870, 837, 815, 776, 737, 637. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.08 (br s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.88 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.44–1.95 (m, 8 H, 2,2',3',4'-H), 1.97 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 6-H), 2.36 ( $\text{m}_c$ , 2 H, 4-H), 3.41–3.55 (m, 2 H, 1-H\*), 3.75–4.00 (m, 3 H, 3,5'-H\*), 4.57 ( $\text{m}_c$ , 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta$  = –4.85, –4.79 (+,  $\text{SiCH}_3$ ), –4.53, –4.51 (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.04 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 19.59 (–, C-3'), 25.46 (–, C-2\*), 25.79 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.58, 27.65 (–, C-4\*), 30.68, 30.74 (–, C-2\*), 36.52 (–, C-4\*), 62.27 (–, C-5'\*\*), 63.54, 63.87 (–, C-1\*\*), 67.79, 68.39 (+, C-3), 69.98, 70.04 (+, C-6), 81.42, 81.50 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5), 98.63, 98.84 (+, C-1'). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 330 (53) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 313 (13) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  (312.5): ber. C 65.34, H 10.32; gef. C 65.23, H 10.10.

*Versuch der Alkylierung von 190-H mit Brompenten: Variante A:* Zu einer Lösung von 1.60 g (7.00 mmol) des Alkins **190-H** gab man bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  6.8 ml (17 mmol, 2.5 M in Hexan) *n*-Butyllithium und rührte 30 min bei dieser Temp. Dann gab man 1.08 g (7.25 mmol) Brompenten zu und ließ auf Raumtemp. erwärmen. Nachdem man 18 h bei dieser Temp. gerührt hatte, arbeitete man wäßrig auf. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte nur Signale der Ausgangsverbindungen.

*Variante B:* Nach Zugabe von 2 ml HMPT unter sonst identischen Bedingungen konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden.

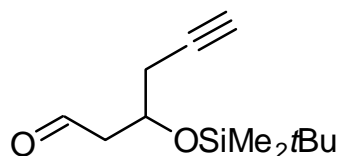
*3-tert-Butyldimethylsilyloxyhex-5-in-1-ol (190-H):* Analog AAV 10 löste man 7.81 g



(25.0 mmol) **190-THP** in 100 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , versetzte bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 50 ml (50 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung und erwärmte auf Raumtemp. Man rührte 12 h bei dieser Temperatur und

reinigste das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel (Säule  $2.5 \times 20\text{ cm}$ , Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 1 : 1$ ). Man isolierte 3.18 g (56%) **190-H** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 1 : 1) = 0.54. – IR (Film):  $\nu = 3314\text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2858, 1473, 1464, 1362, 1258, 1102, 1066, 1023, 837, 777, 636. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.10$  (s, 6 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.89 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.75–1.97 (m, 2 H, 2-H), 2.00 (t,  $^4J = 2.7\text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 2.16 (s, 1 H, OH), 2.40 (dd,  $^3J = 6.5$ ,  $^4J = 2.7\text{ Hz}$ , 2 H, 4-H), 3.79 ( $m_c$ , 2 H, 1-H), 4.06 ( $m_c$ , 1 H, 3-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.94$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.58$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 17.92 [ $C_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.72 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.00 (–, C-2\*), 37.70 (–, C-4\*), 59.80 (–, C-1), 69.93 (+, C-3), 70.43 (+, C-6), 80.90 ( $C_{\text{quart}}$ , C-6). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 263 (3) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 246 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 229 (44) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$  (228.4): ber. C 63.10, H 10.59; gef. C 63.33, H 10.30.

*3-tert-Butyldimethylsilyloxyhex-5-in-1-al (191):* Entsprechend AAV 8 wurden 1.41 g

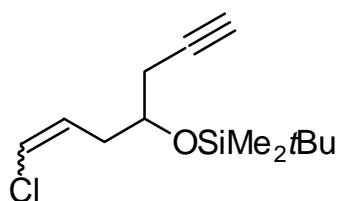


(6.17 mmol) **190-H** mit 0.70 ml (7.0 mmol) Oxalylchlorid, 1.1 ml (14 mmol) DMSO und 3.14 g (31.0 mmol) Triethylamin in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  oxidiert. Nach wäßriger Aufarbeitung, Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  und

Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das erhaltene Rohprodukt ohne weitere

Reinigung weiterverwendet. Man erhielt 1.24 g (89%) als farbloses Öl. – IR (Film):  $\nu = 3312 \text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2857, 1727 (C=O), 1473, 1464, 1362, 1257, 1106, 837, 772, 631. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.07$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.86 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.03 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 6-H), 2.39–2.45 (m, 2 H, 4-H), 2.71 (ddd,  $^2J = 4.7$ ,  $^3J = 1.8$ ,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H, 2-H), 4.35 ( $m_c$ , 1 H, 3-H), 9.81 (t,  $^3J = 1.8$  Hz, 1 H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.92$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.56$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 17.91 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 24.61 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.64 (–, C-4), 50.19 (–, C-2), 66.65 (+, C-3), 71.11 (+, C-6), 80.17 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5), 201.28 (+, C-1). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 187 (24) [ $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3$ ], 169 (74) [ $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 131 (43), 125 (25), 101 (76), 95 (31), 75 (100), 59 (35). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 261 (44) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 244 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  (226.4).

*4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-chlorhept-6-in-1-en* (**192**): Nach AAV 11 gab man zu einer

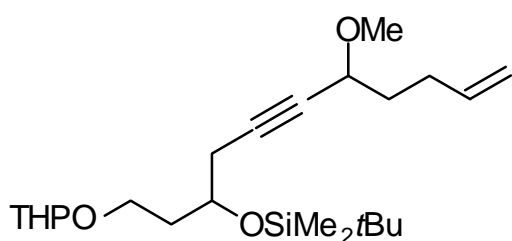


Suspension von 1.11 g (9.03 mmol)  $\text{CrCl}_2$  in 10 ml THF 340 mg (1.50 mmol) **191** und 254 mg (2.13 mmol)  $\text{CHCl}_3$  in 5 ml THF. Nach 2.5 h arbeitete man die Reaktion auf, trocknete über  $\text{MgSO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel ( $2.0 \times 18$  cm,

Pentan/ $\text{Et}_2\text{O} = 40 : 1$ ) ergab 159 mg (41%) **192** als farbloses Öl als *E/Z*-Gemisch, Verhältnis 84:16 (aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum),  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 40 : 1) = 0.77+0.69. – IR (Film):  $\nu = 3312 \text{ cm}^{-1}$ , 2956, 2930, 2858, 1635, 1473, 1362, 1259, 1100, 940, 837, 810, 777, 640. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.06$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.89 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 2.00 (t,  $^4J = 2.7$  Hz, 1 H, 7-H), 2.21–2.53 (m, 4 H, 3,5-H), 3.84 ( $m_c$ , 1 H, 4-H), 5.84–6.04 (m, 2 H, 1,2-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.75$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.66$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.03 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.73 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 26.89 (–, C-5\*), 37.70 (–, C-3\*), 70.06 (+, C-7\*\*), 70.40 (+, C-4\*\*), 80.95 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6), 119.21 (+, C-1\*\*\*), 129.70 (+, C-2\*\*\*). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 293 (7) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+ + \text{NH}_3$ ], 276 (100) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ], 259 (2) [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]. –  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{ClOSi}$  (258.9).

*Versuch der Enin-Cycloisomerisierung von 192*: Analog AAV 2 löste man 129 mg (0.500 mmol) **192**, 5.6 mg (0.025 mmol, 5.0 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 12 mg (0.051 mmol, 10 mol%) BBEDA und 129 mg (1.50 mmol) Methylacrylat in 5 ml wasserfreiem Benzol. Man erwärmte auf 70 °C. Nach 2 d konnte dünnenschichtchromatographisch nur Ausgangsmaterial detektiert werden.

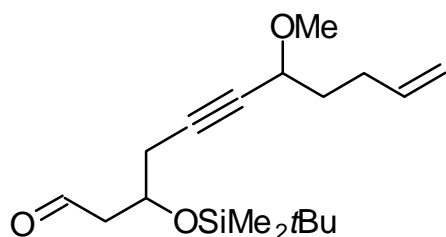
*3-tert-Butyldimethylsilyloxy-7-methoxy-1-tetrahydropyranyloxyundec-5-in-10-en (197)*: Zu



312 mg (0.998 mmol) **190-THP** in 10 ml THF gab man bei -78 °C 0.44 ml (1.1 mmol, 2.5 M in Hexan) *n*-Butyllithiumlösung und rührte 30 min bei dieser Temperatur. Dann tropfte man 88.0 mg (1.05 mmol) Pentenal zu und rührte

weitere 30 min. Man erwärmte auf etwa -10 °C und gab 156 mg (1.10 mmol) Methyljodid und 10 ml DMSO zu. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0 °C gerührt, dann auf 20 ml Wasser gegeben und mit 2 × 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 20 g Kieselgel (2.0 × 20 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 5 : 1) gereinigt. Man erhielt 234 mg (57%) **197** als farbloses Öl, *R<sub>f</sub>* (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 5 : 1) = 0.53. – IR (Film):  $\nu = 3315\text{ cm}^{-1}$ , 2951, 2857, 1739, 1473, 1361, 1257, 1119, 1035, 908, 837, 777. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.07$  (s, 6 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.88 [s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.50–1.97 (m, 10 H, 2,8,2',3',4'-H), 2.20 (q, <sup>3</sup>*J* = 7.5 Hz, 2 H, 9-H), 2.40 (d, <sup>3</sup>*J* = 5.8 Hz, 2 H, 4-H), 3.37 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.40–3.55 (m, 2 H, 3,7-H\*), 3.75–3.95 (m, 4 H, 1,5'-H\*), 4.56 (m<sub>c</sub>, 1 H, 1'-H), 4.94–5.07 (m, 2 H, 11-H), 5.81 (ddt, <sup>3</sup>*J* = 7.5, <sup>3</sup>*J* = 10.3, <sup>3</sup>*J* = 17.1 Hz, 1 H, 10-H). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, DEPT):  $\delta = -4.88, -4.80$  (+, SiCH<sub>3</sub>),  $-4.54$  (+, SiCH<sub>3</sub>), 17.99 [C<sub>quart</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 19.57 (–, C-3\*\*), 25.46 (–, C-4\*\*), 25.76 [+ , C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 27.85, 27.90 (–, C-2\*), 29.44 (–, C-4\*), 30.67, 30.74 (–, C-2\*), 34.91 (–, C-8\*), 36.57 (–, C-9\*), 56.23 (+, OCH<sub>3</sub>), 62.20, 62.25 (–, C-5\*\*\*), 63.56, 63.94 (–, C-1\*\*), 67.87 (+, C-7\*\*\*), 68.47 (+, C-3\*\*\*\*), 80.36 (C<sub>quart</sub>, C-5\*\*\*\*), 83.34 (C<sub>quart</sub>, C-6\*\*\*\*), 98.63, 98.81 (C-1'), 114.92 (–, C-11), 137.84 (+, C-10). – MS (CI, NH<sub>3</sub>, 70 eV), *m/z* (%): 428 (100) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]. – C<sub>23</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si (410.7).

*3-tert-Butyldimethylsilyloxy-7-methoxyundec-5-in-10-en-1-al* (**198**): Entsprechend AAV 10

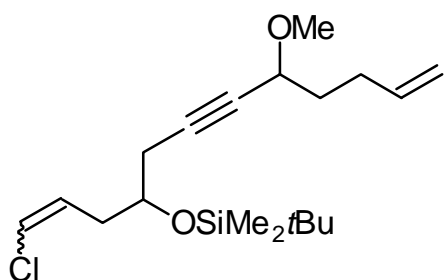


gab man zu einer Lösung von 206 g (0.502 mmol) **197** in 10 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , bei  $-25^\circ\text{C}$  1.0 ml (1.0 mmol, 1.0 M in Hexan) Diethylaluminiumchloridlösung und erwärmte auf Raumtemp. Nachdem man 2 h bei dieser Temperatur gerührt hatte, arbeitete man wäßrig auf und engte i.

Vak. nicht bis zur vollständigen Trockne ein. Die so erhaltene Lösung gab man zu einer Lösung von 400 mg (0.939 mmol) Dess-Martin-Reagenz in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Man rührte 12 h bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung fügte man 10 ml verd. NaOH-Lösung und 10 ml Ether zu, wusch die organische Phase mit je 10 ml verd. NaOH-Lösung und Wasser und trocknete über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. reinigte man das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 18 g Kieselgel (Säule  $2.0 \times 15$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 5 : 1). Man isolierte 93 mg (57%) **198** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5 : 1) = 0.42. – IR (Film):  $\nu = 2956\text{ cm}^{-1}$ , 2930, 2857, 2242, 1715 (C=O), 1472, 1464, 1410, 1390, 1362, 1258, 1160, 1102, 1006, 974, 837, 811, 779, 739, 703. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.07$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.10 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.86 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.76 (br quint,  $^3J = 6.6$  Hz, 2 H, 9-H\*), 2.19 (br q,  $^3J = 7.5$  Hz, 2 H, 8-H\*), 2.40–2.49 (m, 2 H, 2,4-H), 2.60–2.71 (m, 2 H, 2,4-H), 3.37 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 ( $m_c$ , 1 H, 3-H\*\*), 4.34 ( $m_c$ , 1 H, 7-H\*\*), 4.96–5.07 (m, 2 H, 11-H), 5.81 (ddt,  $^3J = 6.6$ ,  $^3J = 10.2$ ,  $^3J = 17.0$  Hz, 1 H, 10-H), 9.82 (t,  $^3J = 2.1$  Hz, 1 H, 1-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT):  $\delta = -4.92$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ),  $-4.55$  (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 17.89 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.63 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 27.95 (–, C-8\*), 29.42 (–, C-2\*), 34.84 (–, C-4\*), 50.20, 50.29 (–, C-9), 56.36 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 66.80 (+, C-3\*\*), 70.66 (+, C-7\*\*), 81.57 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-5\*\*\*), 81.99 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6\*\*\*), 115.08 (–, C-11), 137.70 (+, C-10), 201.35 (+, C-1). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 342 (91) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  (324.5).

*4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-chlor-8-methoxydodeca-1,11-dien-6-in* (**199**): Nach AAV 11 gab man zu einer Suspension von 105 mg (0.854 mmol)  $\text{CrCl}_2$  in 5 ml THF 80 mg (0.25 mmol) **198** und 60 mg (0.50 mmol)  $\text{CHCl}_3$  in 3 ml THF. Nach 18 h wurde die Reaktion aufgearbeitet, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel ( $2.0 \times 18$  cm, Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 40 : 1) ergab

Fraktion I: 32 mg (36%) **199** als farbloses Öl als Diastereomerengemisch im Verhältnis



1.23 : 1,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5 : 1) = 0.63+0.53. – IR (Film):  $\nu = 3310 \text{ cm}^{-1}$ , 2931, 2858, 1718, 1473, 1362, 1258, 1099, 838, 779, 739. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Hauptmengenisomer:  $\delta = 0.03$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.07 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 1.00 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.87–2.45 (m, 7 H,

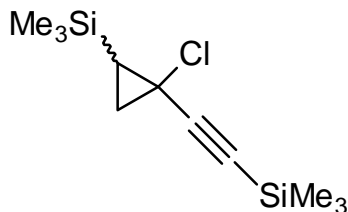
3,5,9,10-H), 2.72–2.81 (m, 1 H, 10-H), 3.38 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93–4.09 (m, 2 H, 4,8-H), 5.00–5.17 (m, 3 H, 2,12- $\text{H}^*$ ), 5.77–5.92 (m, 2 H, 1,11- $\text{H}^*$ ). – Mindermengenisomer:  $\delta = 0.10$  (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.15 (s, 3 H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0.97 [s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 1.82–2.45 (m, 7 H, 3,5,9,10-H), 2.72–2.81 (m, 1 H, 10-H), 3.43 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93–4.09 (m, 2 H, 4,8-H), 5.00–5.17 (m, 2 H, 12-H), 5.32–5.35 (m, 1 H, 2- $\text{H}^*$ ), 5.77–5.92 (m, 1 H, 11-H), 6.39–6.57 (m, 1 H, 1- $\text{H}^*$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , DEPT): Gemisch:  $\delta = -4.85$ , – 4.60 (+,  $\text{SiCH}_3$ ), –4.54, –4.47 (+,  $\text{SiCH}_3$ ), 18.17, 18.33 [ $\text{C}_{\text{quart}}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 25.88, 26.00 [+ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 28.14, 28.28 (–, C-3\*), 29.92, 29.96 (–, C-5\*), 35.63, 35.67 (–, C-9\*), 50.37, 50.54 (–, C-10), 56.25, 56.31 (+,  $\text{OCH}_3$ ), 66.69 (+, C-4\*\*), 70.92, 70.95 (+, C-8\*\*), 81.25, 81.32 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-6\*\*\*), 82.20, 82.55 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-7\*\*\*), 115.10, 115.15 (–, C-12), 127.83 (+, 2 C, C-2, C-11), 138.08 (+, C-1). – MS (CI,  $\text{NH}_3$ , 70 eV),  $m/z$  (%): 374 (16) [ $\text{M} + \text{NH}_4^+$ ]. –  $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{ClO}_2\text{Si}$  (357.0).

Fraktion II: 14 mg einer nicht identifizierten Verbindung,  $R_f$  (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 5 : 1) = 0.12.

*Versuch der Cyclisierung von 4-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-chlor-8-methoxydodeca-1,11-dien-6-in (199):* In einem NMR-Röhrchen erwärmte man 32 mg (90  $\mu\text{mol}$ ) **199** mit 1.00 mg (4.48  $\mu\text{mol}$ , 5.00 mol%)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  und 2.12 mg (8.96  $\mu\text{mol}$ , 10.0 mol%)  $N,N'$ -Bis(benzyliden)ethylendiamin in 0.5 ml  $\text{C}_6\text{D}_6$  auf 70 °C. Nach 7 d konnte im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur Ausgangsmaterial nachgewiesen werden.

## 2.9. Palladium-katalysierte nucleophile Substitutionen

*(E/Z)*-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilylethynyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(*E/Z*)-**218**]: Zu einer

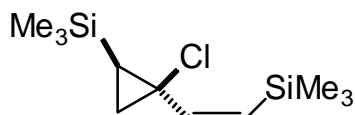


Lösung von 23.6 g (85.0 mmol) 1-Chlor-1-(1',2',2'-trichlorethenyl)-2-trimethylsilyl-cyclopropan [(*E/Z*)-**219**] in 200 ml Ether gab man tropfenweise bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  120 ml (190 mmol, 1.58 M in Hexan) *n*-Butyllithiumlösung. Man erwärmte auf Raumtemp. und rührte 1 h bei dieser

Temperatur. Dann versetzte man bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 15.0 g (138 mmol) Trichlormethylsilan (**222**) und rührte weitere 15 h bei Raumtemp. Zur Aufarbeitung gab man 200 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zu und extrahierte die wäßrige Phase mit  $3 \times 150$  ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen trocknete man über  $\text{MgSO}_4$ . Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt durch Destillation (Sdp.:  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 10 mbar) gereingt. Man erhielt 16.6 g (80%) (*E/Z*)-**218** als farblose Flüssigkeit, *E/Z*-Verhältnis 1 : 2.0 (aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.09$  (s, 9 H, *E*- $\text{SiMe}_3$ ), 0.10 (s, 9 H, *E*- $\text{SiMe}_3$ ), 0.13 (s, 9 H, *Z*- $\text{SiMe}_3$ ), 0.16 (s, 9 H, *Z*- $\text{SiMe}_3$ ), 0.62 (dd,  $^3J = 10.1$ ,  $^3J = 11.8$  Hz, 1 H, *Z*-2-H), 0.65 (dd,  $^3J = 10.1$ ,  $^3J = 11.8$  Hz, 1 H, *E*-2-H), 0.88 (m<sub>c</sub>, 1 H, *E*-3-H), 1.21 (dd,  $^2J = 4.6$ ,  $^3J = 10.1$  Hz, 1 H, *Z*-3-H), 1.53 (dd,  $^2J = 4.8$ ,  $^3J = 11.8$  Hz, 1 H, *E*-3-H), 1.57 (dd,  $^2J = 4.6$ ,  $^3J = 11.8$  Hz, 1 H, *Z*-3-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -1.92$  (+, *E*- $\text{SiMe}_3$ ),  $-1.07$  (+, *Z*- $\text{SiMe}_3$ ),  $-0.03$  (+, *E*- $\text{SiMe}_3$ ),  $-0.01$  (+, *Z*- $\text{SiMe}_3$ ), 16.46 (–, *E*-C-3), 19.66 (–, *Z*-C-3), 20.64 (+, *E*-C-2), 23.58 (+, *Z*-C-2), 32.88 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , *E*-C-1), 35.63 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , *Z*-C-1), 84.97 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-2\*), 105.31 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , *E*-C-1\*), 107.25 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , *Z*-C-1\*). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ClSi}_2$  (244.9).

*(Z)*-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilylethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(*Z,Z*)-**217**]: Variante

A: Man gab zu 2.46 g (29.2 mmol) Cyclohexan 15.0 ml (15.0 mmol, 1.0 M in THF)  $\text{BH}_3$



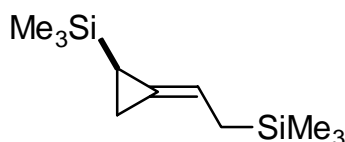
bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  und rührte 2 h bei dieser Temperatur. Dann fügte man 3.67 g (15.0 mmol) (*E/Z*)-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilylethynyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(*E/Z*)-**218**] bei

$-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu und rührte weitere 2 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach Zugabe von 15 ml Essigsäure erwärmte man auf Raumtemp. und rührte 18 h. Anschließend versetzte man zur Aufarbeitung mit 150 ml Wasser und extrahierte die wäßrige Phase mit  $3 \times 100$  ml Pentan. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und mit 5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 80 ml Methanol versetzt. Nachdem man 2 h bei Raumtemp. rührte, filtrierte man und versetzte mit 100 ml Wasser und 100 ml Ether. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 80 g Kieselgel (Säule 3.5 × 20 cm, Pentan) gereingt. Man erhielt 2.23 g [60%, 90% bezogen auf das (Z)-Isomer] (Z,Z)-**217** als farblose Flüssigkeit, R<sub>f</sub> (Pentan) = 0.66. – IR (CDCl<sub>3</sub>):  $\nu = 2957 \text{ cm}^{-1}$ , 1604, 1409, 1249, 1136, 1062, 980, 942, 939, 936. – <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.15$  (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 0.16–0.18 (m, 1 H, 2-H), 0.20 (s, 9 H, SiMe<sub>3</sub>), 1.21 (dd, <sup>2</sup>J = 4.8, <sup>3</sup>J = 9.4 Hz, 1 H, 3-H), 1.34 (dd, <sup>2</sup>J = 4.8, <sup>3</sup>J = 11.7 Hz, 1 H, 3-H), 5.56 (d, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, 1 H, 1'-H\*), 6.31 (d, <sup>3</sup>J = 14.3 Hz, 1 H, 2'-H\*). – <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, DEPT, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.83$  (+, SiMe<sub>3</sub>), 0.83 (+, SiMe<sub>3</sub>), 15.91 (+, C-2), 22.28 (–, C-3), 48.24 (C<sub>quart</sub>, C-1), 130.96 (+, C-1'\*), 149.38 (+, C-2'\*). – MS (EI, 70 eV), *m/z* (%): 123 (11) [M<sup>+</sup> – Cl – SiMe<sub>3</sub> – CH<sub>3</sub>], 95 (7), 93 (11), 73 (100) [SiMe<sub>3</sub>], 59 (7), 45 (16). – MS (CI, NH<sub>3</sub>), *m/z* (%): 266/264 (0.7/1.2) [M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 249/247 (8/19) [M + H<sup>+</sup>]. – C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>ClSi<sub>2</sub> (246.9).

*Variante B:* Eine Lösung von 7.34 g (30.0 mmol) (E/Z)-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilylethynyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(E/Z)-**218**] in 150 ml Pentan, 734 mg (5% auf CaCO<sub>3</sub>, vergiftet mit Blei, 10 Gew%) Palladium und 8 mg (0.06 mmol, 0.2 mol%) Chinolin wurde unter Wasserstoffatmosphäre kräftig geschüttelt. Nachdem nach 5 d kein Wasserstoff verbraucht worden war, wurde die Reaktion abgebrochen. Es konnten 5.28 g (72%) des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden.

*1-(2'-Trimethylsilylethyliden)-2-trimethylsilylcyclopropan [(E)-224]:* *Variante A:* Unter



vermindertem Druck bei 0.1 mbar rührte man 70.8 mg (0.123 mmol, 5.00 mol%) Pd(dba)<sub>2</sub> und 77.4 mg (0.295 mmol, 12.0 mol%) PPh<sub>3</sub> 2 h bei Raumtemp.

Anschließend gab man 10 ml MeCN zu und rührte die Suspension weitere 10 min. Eine Lösung von 600 mg (2.43 mmol) (Z,Z)-**217** in 15 ml MeCN wurde zu der Suspension gegeben. Nachdem man weitere 15 min. gerührt hat, wurde die Lösung zu 502 mg (7.38 mmol) Natriumformiat und 54.0 mg (0.245 mmol) [15]-Krone-5-Ether in 10 ml MeCN gegeben. Man erwärmte auf 50 °C und rührte 36 h. Anschließend gab man zur Aufarbeitung 20 ml Wasser und 50 ml Ether zu. Die organische



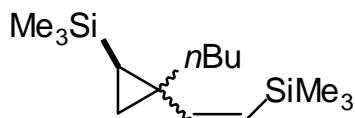
Phase wurde mit  $2 \times 20$  ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit  $2 \times 50$  ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie an 25 g Kieselgel (Säule  $2 \times 15$  cm, Pentan) ergab 465 mg (90%) (*E*)-**224** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan) = 0.70, verunreinigt mit Vinylsilan **225** (Verhältnis (*E*)-**224** : **225** = 93 : 7, berechnet aus  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum). – IR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\nu = 3020$   $\text{cm}^{-1}$ , 2401, 1525, 1430, 1216, 1027, 948, 944, 940, 938, 936. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.03$  (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.00 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.58 ( $m_c$ , 1 H, *cPr*-H), 0.78 ( $m_c$ , 1 H, *cPr*-H), 1.13 ( $m_c$ , 1 H, *cPr*-H), 1.57 ( $m_c$ , 2 H, 2'-H), 5.54 (dt,  $^3J = 8.3$ ,  $^4J = 2.0$  Hz, 1 H, 1'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (50.3 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -2.40$  (+,  $\text{SiMe}_3$ ),  $-1.70$  (+,  $\text{SiMe}_3$ ), 4.24 (+, C-2), 4.70 (–, C-3\*), 21.77 (–, C-2'\*), 111.21 (+, C-1'), 122.53 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-1). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 212 (1) [ $\text{M}^+$ ], 124 (9) [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - \text{CH}_3$ ], 109 (12) [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - 2 \text{CH}_3$ ], 73 (100) [ $\text{SiMe}_3$ ], 72 (26), 59 (9), 45 (19). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{Si}_2$  (212.5): ber.: 212.1416, gef.: 212.1410.

*Variante B*: Führte man die Reaktion bei Raumtemp. unter sonst identischen Bedingungen durch und rührte 3 d, konnten nur 12 mg (6%) (*E*)-**224** neben 73 mg eines Gemisches aus (*E*)-**224** und (*Z,Z*)-**217** isoliert werden.

*Variante C*: Verwendete man THF als Lösungsmittel, so konnte nur Ausgangsmaterial zurückisoliert werden.

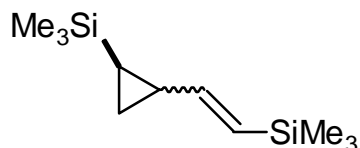
*1-n-Butyl-1-(2'-trimethylsilylethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan* (**226**) und *1-(2'-Trimethylsilylethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan* (**225**): *Variante A*: Unter vermindertem Druck bei 0.1 mbar rührte man 12 mg (0.021 mmol, 5 mol%)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  und 13 mg (0.049 mmol, 12 mol%)  $\text{PPh}_3$  2 h bei Raumtemp. Anschließend gab man 3 ml THF zu und rührte die Suspension weitere 10 min. Eine Lösung von 100 mg (0.410 mmol) (*Z*)-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilyl)ethenyl-2-trimethylsilylcyclopropan [(*Z,Z*)-**217**] in 3 ml THF wurde zu der Suspension gegeben. Nachdem man weitere 15 min. gerührt hat, wurde die Lösung bei  $0^\circ\text{C}$  zu 0.38 ml (0.62 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-Butyllithiumlösung und 0.62 ml (0.62 mmol, 1.0 M in Ether) Zinkchlorid in 3 ml THF gegeben. Nachdem man auf Raumtemp. erwärmt und 4 d gerührt hatte, gab man 5 ml Wasser und 20 ml Ether zu der Reaktionsmischung. Die organische Phase wurde mit  $2 \times 10$  ml Wasser gewaschen und die vereinigten wäßrigen Phasen mit  $2 \times 20$  ml Ether extrahiert. Die organischen Phasen

trocknete man über  $\text{MgSO}_4$  und entfernte das Lösungsmittel. Reinigung des Rohproduktes an 15 g Kieselgel (Säule  $1.5 \times 15$  cm, Pentan) ergab Fraktion I: 11 mg (10%) **226** als



farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan) = 0.77. – IR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\nu = 3020 \text{ cm}^{-1}$ , 2937, 2928, 2856, 1711, 1600, 1467, 1364, 1247, 1216, 1045, 942, 938, 934, 931. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.42$  (dd,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 9.7$  Hz, 1 H, 2-H),  $-0.04$  (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.14 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.73–0.81 (m, 2 H, 3-H\*), 0.83–0.91 (t,  $^3J = 6.8$  Hz, 3 H, 4"-H), 0.93–1.07 (m, 1 H, 3"-H), 1.22–1.37 (m, 4 H, 1", 2"-H\*), 1.63–1.74 (m, 1 H, 3"-H\*), 5.51 (d,  $^3J = 14.3$  Hz, 1 H, 1'-H\*\*), 6.59 (d,  $^3J = 14.3$  Hz, 1 H, 2'-H\*\*). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.14$  (+,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.79 (+,  $\text{SiMe}_3$ ), 11.71 (+, C-2), 14.49 (+, C-4"), 19.03 (–, C-3), 23.47 (–, C-1"\*), 29.13 ( $\text{C}_{\text{quart}}$ , C-1), 29.88 (–, C-2"\*), 43.15 (–, C-3"\*), 131.47 (+, C-1\*\*\*), 150.87 (+, C-2\*\*\*). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 268 (2) [ $\text{M}^+$ ], 165 (11), 137 (7), 123 (6) [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9$ ], 73 (100) [ $\text{SiMe}_3$ ], 72 (60), 59 (15), 45 (8). –  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{Si}_2$  (268.6) – HRMS: ber.: 268.2042, gef.: 268.2049.

Fraktion II: 21 mg (24%) **225** als farbloses Öl,  $R_f$  (Pentan) = 0.70. – IR ( $\text{CDCl}_3$ ):



$\nu = 3060 \text{ cm}^{-1}$ , 2957, 2856, 2246, 1711, 1610, 1404, 1356, 1247, 1217, 1156, 1099, 1033, 983, 948, 941, 937, 933. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.03$  (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.04 (s, 9 H,  $\text{SiMe}_3$ ), 0.63–0.69 (m, 2 H, 3-H\*), 0.88 ( $\text{m}_c$ , 1 H, 2-H\*), 1.33–1.37 (m, 1 H, 1-H\*), 5.43 (dd,  $^3J = 8.4$ ,  $^3J = 18.3$  Hz, 1 H, 1'-H), 5.68 (d,  $^3J = 18.3$  Hz, 1 H, 2'-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz, DEPT,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -2.37$  (+,  $\text{SiMe}_3$ ),  $-1.10$  (+,  $\text{SiMe}_3$ ), 7.32 (+, C-1\*), 11.14 (+, C-2\*), 21.88 (–, C-3), 125.67 (+, C-1\*\*\*), 151.72 (+, C-2\*\*\*). – MS (EI, 70 eV),  $m/z$  (%): 212 (2) [ $\text{M}^+$ ], 124 (16) [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - \text{CH}_3$ ], 123 [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - \text{CH}_3 - \text{H}$ ], 109 (28) [ $\text{M}^+ - \text{SiMe}_3 - 2 \text{CH}_3$ ], 108 (14), 73 (100) [ $\text{SiMe}_3$ ], 72 (76), 59 (15), 58 (10), 45 (10). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{Si}_2$  (212.5): ber.: 212.416, gef.: 212.1413.

Fraktion III: 56 mg (56%) Ausgangsmaterial.

*Variante B:* Führte man die Reaktion 18 h bei  $50^\circ\text{C}$  durch, so erhöhte sich die Ausbeute auf 12% **226** und 55% **225**.

*Versuch einer Sakurai-Reaktion mit (E)-224: Variante A:* Man versetzte 100 mg (0.470 mmol) (E)-**224** mit 62 mg (0.58 mmol) Benzaldehyd in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Bei -78 °C gab man eine Lösung von 98 mg (0.52 mmol) TiCl<sub>4</sub> in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu und rührte 2 h bei dieser Temperatur. Nachdem man auf Raumtemp. erwärmt hatte, hydrolysierte man das Reaktionsgemisch mit 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die wäßrige Phase wurde mit 3 × 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und reinigte durch Säulenchromatographie an 15 g Kieselgel (Säule 1.5 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 10 : 1). Man erhielt 78 mg eines Gemisches, das nicht identifiziert werden konnte.

*Variante B:* Verwendete man 74 mg (0.52 mmol) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O als Lewis-Säure unter sonst identischen Bedingungen, konnte ebenfalls nur Zersetzungsprodukt isoliert werden.

*Versuch der Deprotonierung von (E)-224: Variante A:* Zu 0.20 ml (0.50 mmol, 2.5 M in Hexan) einer *n*-Butyllithiumlösung in 10 ml wasserfreiem THF gab man bei 0 °C 106 mg (0.500 mmol) **224** zu und ließ 45 min bei dieser Temperatur rühren. Anschließend fügte man 106 mg (1.00 mmol) Benzaldehyd zu, erwärmte auf Raumtemp. und rührte weitere 15 h. Zur Aufarbeitung versetzte man mit 20 ml Wasser und 10 ml Et<sub>2</sub>O und extrahierte die wäßrige Phase mit 3 × 15 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 15 g Kieselgel (Säule 1.5 × 15 cm, Pentan/Et<sub>2</sub>O = 4 : 1) gereinigt. Man erhielt 63 mg eines nicht identifizierten Gemisches,  $R_f$  (Pentan/Et<sub>2</sub>O) = 0.67.

*Variante B:* Führte man die Reaktion analog Variante A durch, gab jedoch zu der *n*-Butyllithiumlösung noch 2 ml HMPT zu, konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden.

## D. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Domino-Prozesse aus Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen – Heck-Reaktionen und Enin-Cycloisomerisierungen – mit anschließenden Diels-Alder-Reaktionen untersucht. Ein Schwerpunkt lag dabei auf einer Ausweitung auf heterocyclische Systeme durch Verwendung von heteroatomhaltigen Cyclisierungsvorläufern und Heterodienophilen.

Die in den Cyclisierungsreaktionen gebildeten bis(exocyclischen) 1,3-Diene lassen sich gut als Diene in Diels-Alder-Reaktionen einsetzen, wie auch schon in früheren eigenen Arbeiten gezeigt werden konnte.

Zunächst wurde der Einfluß des Substituenten R des Vorläufers **44** auf die Diastereo- und Regioselektivität der Diels-Alder-Reaktion zu den Bicyclen **45-R** untersucht. Ein Substituent an dieser Position beeinflusst eine anschließende [4 + 2]-Cycloaddition deutlich. Man erhielt in einem Domino-Prozeß aus Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion mit Methylacrylat unter Verwendung von **44-H** ein Gemisch aus Diastereomeren und Regioisomeren. Verwendete man dagegen die Vorläufer **32**, **34**, oder **44-SiMe<sub>3</sub>**, so isolierte man nur Regioisomerengemische, die jeweils als *all-cis*-Diastereomere vorlagen. Dabei erhielt man bei **34** die größte Regioselektivität von 2.9 : 1. Auch die Ausbeuten waren bei diesem Vorläufer am besten.

In weiteren Untersuchungen wurde der Einfluß der Dienophile auf die Regioselektivität ermittelt. Führte man die Reaktion in Gegenwart von  $\alpha$ -Chlormethylacrylat als Dienophil bei der Cyclisierung von **34** zu **47** durch, so erhöhte sich die Regioselektivität auf 4.5 : 1. Der Einsatz von Chlorcyclopropylidenacetat (**27**) ergab sogar nur ein einziges Regioisomer.

Tricyclische Lactone konnten durch Cyclisierung von **33** und **57** erhalten werden. Die Ausbeuten des Sechsringlactons **58** war mit 15% unbefriedigend, das Fünfringlacton **52** konnte in einer ebenfalls nur mäßigen Ausbeute von 37% dargestellt werden. Daher ist keine eindeutige Aussage über die Regioselektivität möglich. Führte man die Reaktion mit **54** durch, so konnte nur oligomeres Material isoliert werden.

Eine Heck-Diels-Alder-Reaktion des Bromdiens **59** mit Cyclopentenon als Dienophil zu **65** war nur in Gegenwart von Lewis-Säure möglich. Dabei bewirkte die Lewis-Säure sowohl

eine Steuerung der Regioselektivität als auch eine Eliminierung von Wasser zum konjugierten Dien. Die Ausbeuten überstiegen jedoch 25% nicht. Zum einen trat die Polymerisationsneigung des exocyclischen Diens **60** bei Verwendung einer schwachen Lewis-Säure als Konkurrenzreaktion zur Diels-Alder-Reaktion in den Vordergrund. Zum anderen konnte durch die stärkere Lewis-Säure Diethylaluminiumchlorid zwar die Reaktionsdauer verkürzt werden, aber sie bewirkte auch Zersetzung. Trotz vielfältiger Variation der verwendeten Lewis-Säure konnten keine Bedingungen gefunden werden, die zu einer deutlichen Ausbeuteverbesserung führten.

Der Aufbau des stickstoffhaltigen Bicyclus **74** gelang durch eine Kaskade aus Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion erstmals ohne gleichzeitige Bildung des formalen 6-*endo*-Produktes. Der Aufbau von Indolgerüsten gelang weder durch Enin-Cycloisomerisierung noch durch Heck-Reaktion und anschließende [4 + 2]-Cycloaddition. Die Verwendung des Vorläufers **82** führte zur Bildung eines interessanten Trienins **86**. Neu daran ist, daß zu dessen Bildung eine HBr-Eliminierung an der Bromvinyleinheit von **82** stattgefunden haben muß, wobei anschließend eine Palladium-katalysierte Kupplung an noch vorhandenes **82** folgte. Bei den bislang untersuchten Cyclisierungen befand sich das Heteroatom immer in Allylstellung zur Bromalkenyleinheit. Dabei wurde keine HBr-Eliminierung und Bildung eines entsprechenden Trienins beobachtet.

Verwendete man das Sulfonamid **93**, konnte nur bei Zugabe von Cäsiumcarbonat als Base das Isothiazol **100** als Regioisomerengemisch isoliert werden. Setzte man dagegen Kaliumcarbonat ein, erhielt man nur das Thiazin **101**, das aus einem formalen 6-*endo*-Ringschluß resultiert. Das Sulfonamid **99** reagierte nicht zu **100**, unabhängig von der verwendeten Base. Man erhielt die beiden isomeren Diene **102** und **103**.

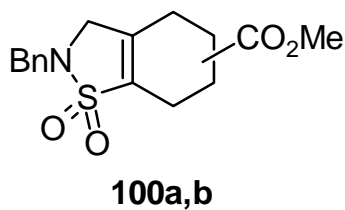
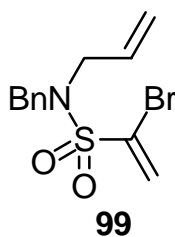
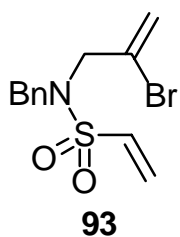
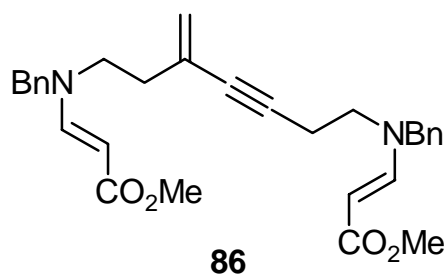
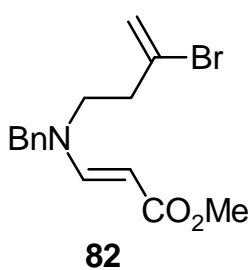
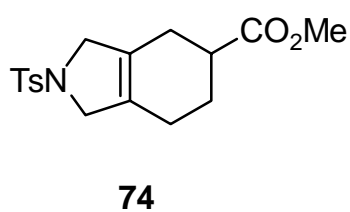
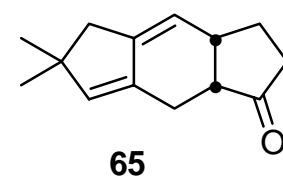
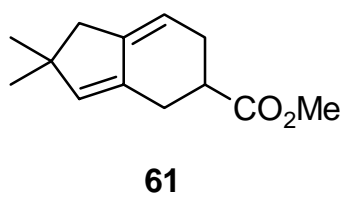
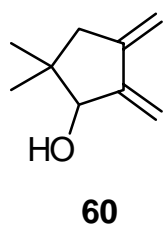
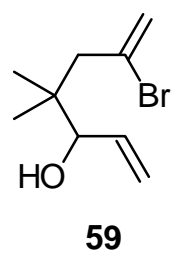
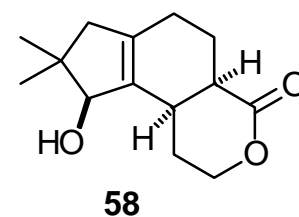
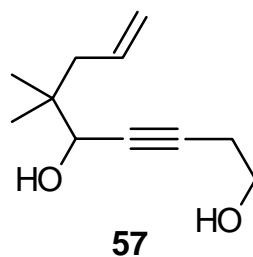
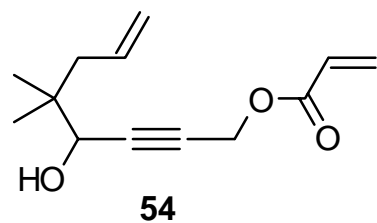
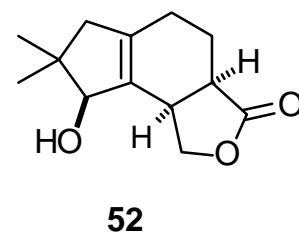
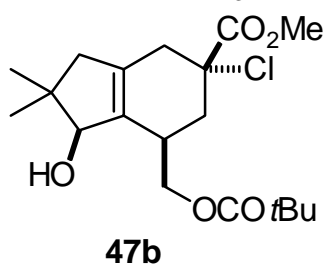
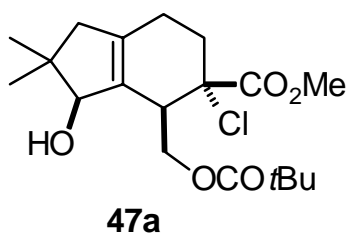
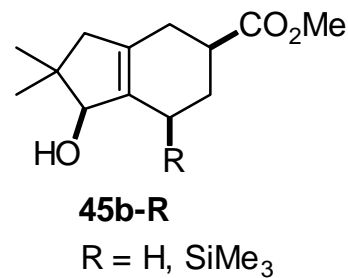
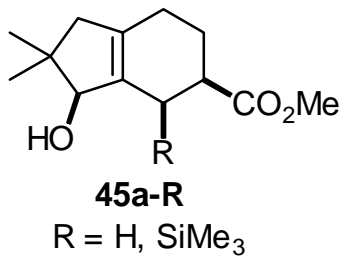
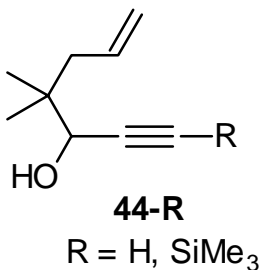
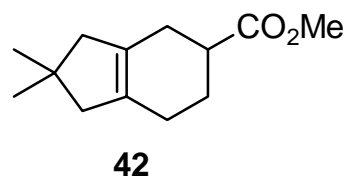
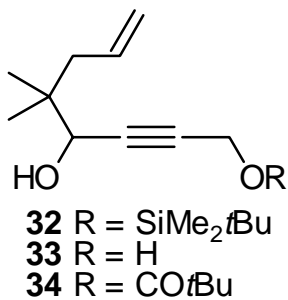
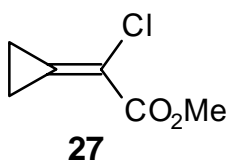
Eine interessante Abhängigkeit der Produktbildung von der verwendeten Base beobachtete man bei der Umsetzung des sauerstoffhaltigen Bromdiens **114**. Bei Verwendung von Kaliumcarbonat erhielt man neben dem Produkt **115** das Trienin **116**. Der Einsatz von Cäsiumcarbonat als Base ergab als einziges Produkt **115** als Regioisomerengemisch. In Gegenwart von Silbercarbonat isolierte man ausschließlich das Diendiin **117**.

Eine weitere Methode zum Aufbau heterocyclischer Systeme war durch die Verwendung von in situ erzeugten Iminiumionen als Dienophile möglich. Man erhielt die entsprechenden Azabicyclen **126** in Ausbeuten zwischen 29 und 46%; deren Bildung verlief regioselektiv.

Bei Versuchen zur Heck-Reaktion an **151** erhielt man nicht den erwarteten Bicyclus **148**, sondern die sehr interessanten Moleküle **153**, **155**, **156** und **157**. Für die Entstehung dieser Verbindungen lassen sich plausible Mechanismen formulieren, durch Variation der Reaktionsbedingungen konnte man einzelne Produkte bevorzugt darstellen. Die Bildung des Cyclooctadiens **155** ist insofern interessant, als daß eine vierfache Heck-Reaktion stattfindet, obwohl in den Alkylpalladium-Zwischenstufen Wasserstoffatome für eine  $\beta$ -Hydrideliminierung zur Verfügung stehen.

Die Anwendung einer Cyclisierungskaskade auf die Synthese eines Spinosyn-Gerüsts über den Cyclisierungsvorläufer **199** gelang nicht.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden Palladium-katalysierte allylische Substitutionen an (*Z,Z*)-**217** durchgeführt. Als Nucleophil wurden dabei die Hydridendonoren Natriumformiat und *n*-Butylzinkchlorid verwendet. Dabei konnte das Substitutionsprodukt (*E*)-**224** in sehr guten Ausbeuten und diastereoselektiv erhalten werden, das Produkt **225** wurde in guten Ausbeuten gebildet, wobei man auch noch eine geringe Menge des Nebenproduktes **226** isolieren konnte. Die Verwendung von (*E*)-**224** in Folgereaktionen als Kohlenstoff-nucleophil führte nicht zu eindeutigen Ergebnissen.

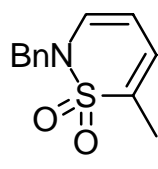




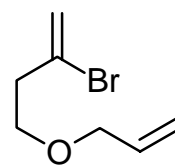
101



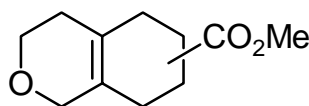
102



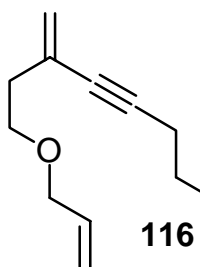
103



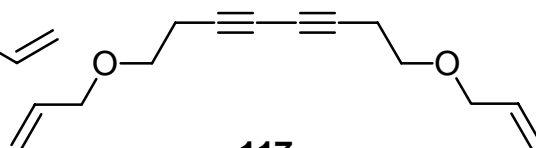
114



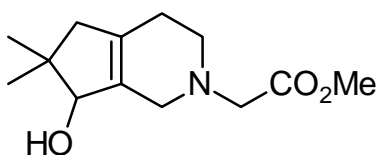
115a,b



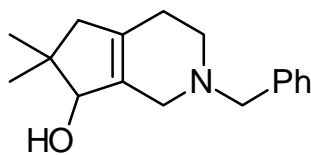
116



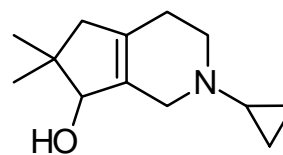
117



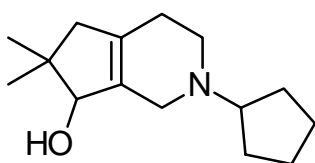
126-Gly



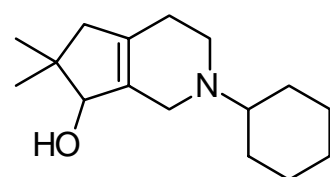
126-Bn



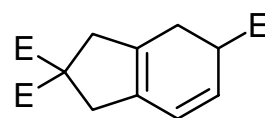
126-cPr



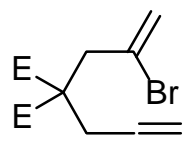
126-cPent



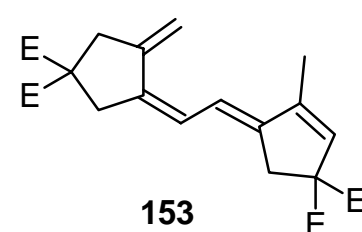
126-cHex



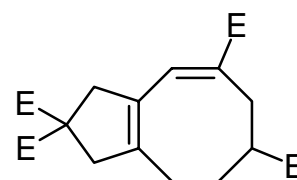
148



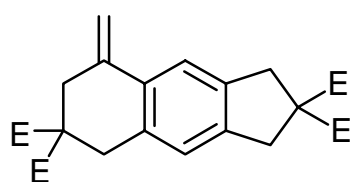
151



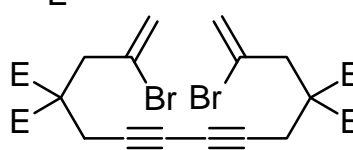
153



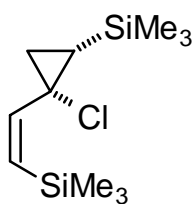
155-CO<sub>2</sub>Me



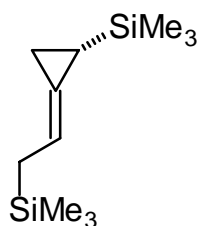
156



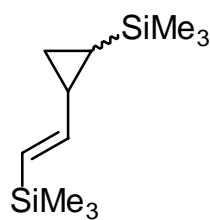
157



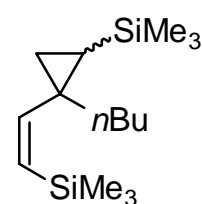
(Z,Z)-217



(E)-224



225



226



## E. Literatur und Anmerkungen

- [1] O. Krätz, *7000 Jahre Chemie*, Callwey Verlag, München, **1990**.
- [2] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–307; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [3] [3a] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98–122. – [3b] H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007–1019. – [3c] C. P. Dell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3873–3905. – [3d] K. A. Jorgenson, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702–3733; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588. – [3e] V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 232–247. – [3f] J. Barluenga, A. Suarez-Sobrinio, L. A. Lopez, *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 4–15. – [3g] A. Ichihara, H. Oikawa, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 365–394.
- [4] Übersichten zur Pauson-Khand-Reaktion: [4a] P. L. Pauson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855–5860. – [4b] N. E. Schore, *Comprehensive Organic Synthesis* **1991**, *5*, 1037–1064. – [4c] N. E. Schore, *Org. React.* **1991**, *40*, 1–91. – [4d] D. C. Billington, P. L. Pauson, *Organometallics* **1982**, *1*, 1560–1561. – [4e] N. Jeong, B. Y. Lee, S. M. Lee, K. Chung, S.-G. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4023–4026. – [4f] A. J. Fletcher, S. D. R. Christie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1657–1668. – [4g] K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263–3283.
- [5] [5a] L. Haughton, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3335–3349. – [5b] M. E. Krafft, Y.-Y. Cheung, C. A. Juliano-Capucão, *Synthesis* **2000**, 1020–1026.
- [6] A. de Meijere, H. Schirmer, M. Duetsch, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4124–4162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3964–4002.
- [7] O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834.
- [8] [8a] J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, **1980**, 4–80. – [8b] J. Tsuji, *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Vol. 7, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 449–468.
- [9] [9a] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526. – [9b] H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133–1136. – [9c] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. – Übersichten [9d] S. Bräse, A. de Meijere, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich,

- P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1997**, 99–166. – [9e] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473–2506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379–2411. – [9f] R. F. Heck, *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Vol. 4, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 833–863. – [9g] R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1985**. – [9h] A. de Meijere, S. Bräse, *Transition Metal Catalyzed Reactions, IUPAC Monographs "Chemistry for the 21<sup>st</sup> Century"* (Hrsg.: S. G. Davies, S.-i. Murahashi), Blackwell Science, Oxford, **1999**, 99–131. – [9i] A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 88–110. – [9j] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066. – [9k] S. Bräse, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry*, (Hrsg.: E.-i. Negishi), Wiley, New York, **2001**, in press. – [9l] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321.
- [10] L. F. Tietze, K. Thede, *Synlett* **2000**, 1470–1472.
- [11] [11a] V. Farina, V. Krishnamurty, W. J. Scott, *Org. React.* **1997**, *50*, 1–65. – [11b] B. M. Trost, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford, **1991**, 438–445. – [11c] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508–524. – T. N. Mitchell, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 167–202.
- [12] [12a] A. Suzuki, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 49–97. – [12b] A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. – [12c] A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178–184. – [12d] B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 489–491.
- [13] [13a] E.-i. Negishi, F. Liu, *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions* (Hrsg.: P. J. Stang, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 1–48. – [13b] M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669–679. – [13c] T. Y. Luh, *Rev. Heteroatom Chem.* **1996**, *15*, 61–82. – [13d] J. K. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889–9890.
- [14] [14a] K. Sonogashira, *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Vol. 3, Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 521–549. – [14b] K.

- Sonogashira, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 203–230.
- [15] [15a] L. F. Tietze, U. Beifuß, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–164. – [15b] L. F. Tietze, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1997**, *45*, 1181–1187. – [15c] G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831–844. – [15d] L. F. Tietze in *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), VCH, Weinheim, **1984**, S. 299.
- [16] R. Grigg, D. Brown, V. Sridharan, V. Tambyrajah, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2595–2606.
- [17] [17a] E.-i. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S. Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–393. – [17b] T. Sugihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Haring, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923–7924.
- [18] F. E. Meyer, *Dissertation*, Universität Göttingen **1993**.
- [19] [19a] H. Henniges, *Dissertation*, Universität Göttingen **1994**. – [19b] S. Schweizer, *Dissertation*, Universität Göttingen **1998**. – [19c] C. Thies, *Dissertation*, Universität Göttingen **1999**.
- [20] [20a] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734–736. – [20b] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 736–738.
- [21] [21a] K. H. Ang, S. Bräse, A. G. Steinig, F. E. Meyer, A. Llebaria, K. Voigt, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11503–11529. – [21b] L. J. van Boxtel, S. Körbe, A. de Meijere, M. Noltemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2283–2292. – [21c] S. Körbe, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen **1998**.
- [22] R. Grigg, S. Brown, V. Sridharan, M. D. Uttley, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3247–3250.
- [23] [23a] B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34–42. – [23b] B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1–16. – [23c] B. M. Trost, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625–6633. – [23d] B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268–4278. – [23e] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255–4267. – [23f] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701–703. – [23g] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421–9438. – [23h] B. M. Trost, P. A. Hipskind, J. Y. L. Chung, C. Chan, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1559–1561;

- Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1502–1504. – [23i] B. M. Trost, S.-F. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6053–6054. – [23j] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1781–1783.
- [24] B. M. Trost, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6131–6141.
- [25] L. Bhat, A. Steinig, R. Applebe, A de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1673–1680.
- [26] [26a] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1886–1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1723–1726. – [26b] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, T. V. Magee, D. K. Jung, C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. DiGrandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2843–2859. – [26c] J. J. Masters, D. K. Jung, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7253–7256. – [26d] J. T. Link, L. E. Overman, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions* (Hrsg.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 231–269.
- [27] S. Ma, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6345–6357.
- [28] X. Han, R. C. Larock, *Synlett* **1998**, 748–750.
- [29] A. Steinig, *Dissertation*, Universität Göttingen **1998**.
- [30] [30a] E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Mc-Graw-Hill, New York, **1962**, 106–202. – [30b] D. F. Detar, N. P. Luthra, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4505–4512.
- [31] [31a] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme, Stuttgart, **1991**. – [31b] D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1971**, 54, 2896–2912.
- [32] [32a] E.-i. Negishi, A. O. King, W. L. Klima, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2526–2528. – [32b] E.-i. Negishi, A. O. King, J. M. Tour, *Org. Synth.* **1985**, 64, 44–49.
- [33] [33a] R. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797–870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 781–854. – [33b] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, VCH, Weinheim, **1970**. – [33c] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092–4094. – [33d] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57–64.
- [34] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 137–142, 146–149.

- [35] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 133–137, 143–145.
- [36] [36a] T. C. McMorris, M. Anchel, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1594–1598. – [36b] M. J. Kelner, T. C. McMorris, W. T. Beck, G. M. Zamora, R. Taetle, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 3186–3189. – [36c] T. C. McMorris, M. J. Kelner, W. Wang, L. A. Estes, M. A. Montoya, R. Taetle, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6876–6883. – [36d] M. Hara, M. Yoshida, M. Morimoto, H. Nakano, *J. Antibiot.* **1987**, *XL*, 1643–1646.
- [37] R. Imwinkelried, M. Schiess, D. Seebach, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 230–232.
- [38] [38a] W. R. Roush, H. R. Gillis, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269–2283. – [38b] G. Stork, G. Clark, C. S. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4948–4949. – [38c] B. B. Snider, J. V. Duncia, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3461–3464. – [38d] W. R. Roush, H. R. Gillis, A. P. Essensfeld, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4674–4682. – [38e] P. G. Gassman, D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6085–6086. – [38f] U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741–761.
- [39] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 188–192.
- [40] F. Fringuelli, L. Minuti, L. Radics, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4607–4610.
- [41] [41a] J. W. Barton, A. Coop, J. W. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6777–6778. – [41b] D. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1549–1552.
- [42] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpp kompakt*, Band 2, Thieme, Stuttgart, **1998**, S. 1073–1074.
- [43] Mein Dank gilt Lonneke van Boxtel für die Überlassung einer Probe von **73**.
- [44] [44a] E. Lorthiois, I. Marek, J.-F. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 333–341. – [44b] A. J. Peat, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028–1030.
- [45] [45a] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpp kompakt*, Band 2, Thieme, Stuttgart, **1998**, S. 1140–1141. – [45b] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpp kompakt*, Band 4, Thieme, Stuttgart, **1999**, S. 2652–2653.
- [46] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpp kompakt*, Band 4, Thieme, Stuttgart, **1999**, S. 2285.
- [47] D. S. Ennis, J. Ince, S. Rahman, M. Shipman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, *13*, 2047–2054.
- [48] Lonneke J. van Boxtel, *Dissertation*, Universität Göttingen **2000**.

- [49] C. R. Rondestvedt, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1926–1929.
- [50] B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1636–1638, Fußnote 10.
- [51] I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, VCH, Weinheim, **1990**, S. 113–119.
- [52] Z. Owczarczyk, F. Lamaty, E. J. Vawter, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10091–10092.
- [53] C.-W.-Lee, K. S. Oh, K. S. Kim, K. H. Ahn, *Org. Letters* **2000**, 2, 1213–1216.
- [54] L. Bhat, *Arbeitsbericht*, Universität Göttingen, **1996–1997**.
- [55] Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, Berlin, **1993**, S. 283.
- [56] T. Mandai, J. Nokami, T. Yano, J. Otera, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 172–174.
- [57] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, **1995**.
- [58] [58a] S. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3087–3128. – [58b] H. Waldmann, *Synthesis* **1994**, 535–551. – [58c] J. F. Kerwin, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3739–3742. – [58d] J. Streith, A. Defoin, *Synthesis* **1994**, 1107–1117. – [58e] F. Reichel, X. M. Fang, S. L. Yao, M. Ricci, K. A. Jorgensen, *Chem. Comm.* **1999**, 1505–1506.
- [59] S. D. Larsen, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1768–1769.
- [60] K. Waldmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 231–238.
- [61] B. M. Trost, *Merck-Schuchhardt-Lectureship*, Göttingen **1999**.
- [62] [62a] J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdez, A. Martin, S. Garcia-Granda, E. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4403–4404. – [62b] J. Barluenga, F. Aznar, C. Ribas, C. Valdez, M. Fernandez, M.-P. Cabal, J. Trujillo, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 805–811. – [62c] J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdez, C. Ribas, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3918–3924.
- [63] R. A. Ruden, R. Bonjouklian, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6892–6893.
- [64] A. Albeniz, P. Espinet, Y.-S. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7145–7152.
- [65] H. Oppolzer, R. J. De Vita, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6256–6257.
- [66] J. H. Rigby, R. C. Hughes, M. J. Heeg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7834–7835.
- [67] D. C. Horwell, P. D. Nichols, G. S. Ratcliffe, E. Roberts, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4418–4423.

- [68] [68a] H. Garcia, S. Iborra, J. Primo, M. A. Miranda, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4432–4436. – [68b] C. M. Brennan, C. D. Johnson, P. D. McDonnell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 957–961. – [68c] M. D. Weingarten, A. Pawda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4717–4720. – [68d] B. Burns, R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7297–7320.
- [69] [69a] J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpf kompakt*, Band 4, Thieme, Stuttgart, **1999**, S. 2460. – [69b] <http://www.dowagro.com>, **16.01.2001**.
- [70] [70a] L. A. Paquette, Z. L. Gao, Z. J. Ni, G. F. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2543–2552. – [70b] L. A. Paquette, I. Collado, M. Purdie, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2553–2562. – [70c] L. A. Paquette, Z. L. Gao, Z. J. Ni, G. F. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1271–1274.
- [71] C. R. Johnson, J. R. Zeller, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4021–4023.
- [72] F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [73] J. A. Marshall, E. D. Robinson, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 227–239.
- [74] O. Arjona, R. Medel, J. Pumet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8431–8433.
- [75] [75a] R. Zimmer, J. Angermann, U. Hain, F. Hiller, H. U. Reissig, *Synthesis* **1997**, 1467–1474. – [75b] H. U. Reissig, C. Hippeli, T. Arnold, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2403–2411.
- [76] P. J. Kocienski (Hrsg.: D. Enders, R. Noyori, B. M. Trost), *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [77] Y. Ogawa, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 663–664.
- [78] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4156–4158.
- [79] F. Effenberger, T. Ziegler, K.-H. Schönwälder, T. Kesmarszky, B. Bauer, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3394–3404.
- [80] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- [81] L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**, S. 239–245.
- [82] [82a] J. Ollivier, P. Dorizon, P. P. Piras, J. Salaün, A. de Meijere, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 37–49. – [82b] A. Stolle, J. Ollivier, P. P. Piras, J. Salaün, A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4051–4067. – [82c] G. McGaffin, S. Michalski, A. Stolle, S. Bräse, J. Salaün, A. de Meijere, *Synlett* **1992**, 558–560.
- [83] [83a] K. Estieu, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaün, F. M. Cordero, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8276–8277. – [83b] M. Ferrara, F. M. Cordero, A. Goti, A.

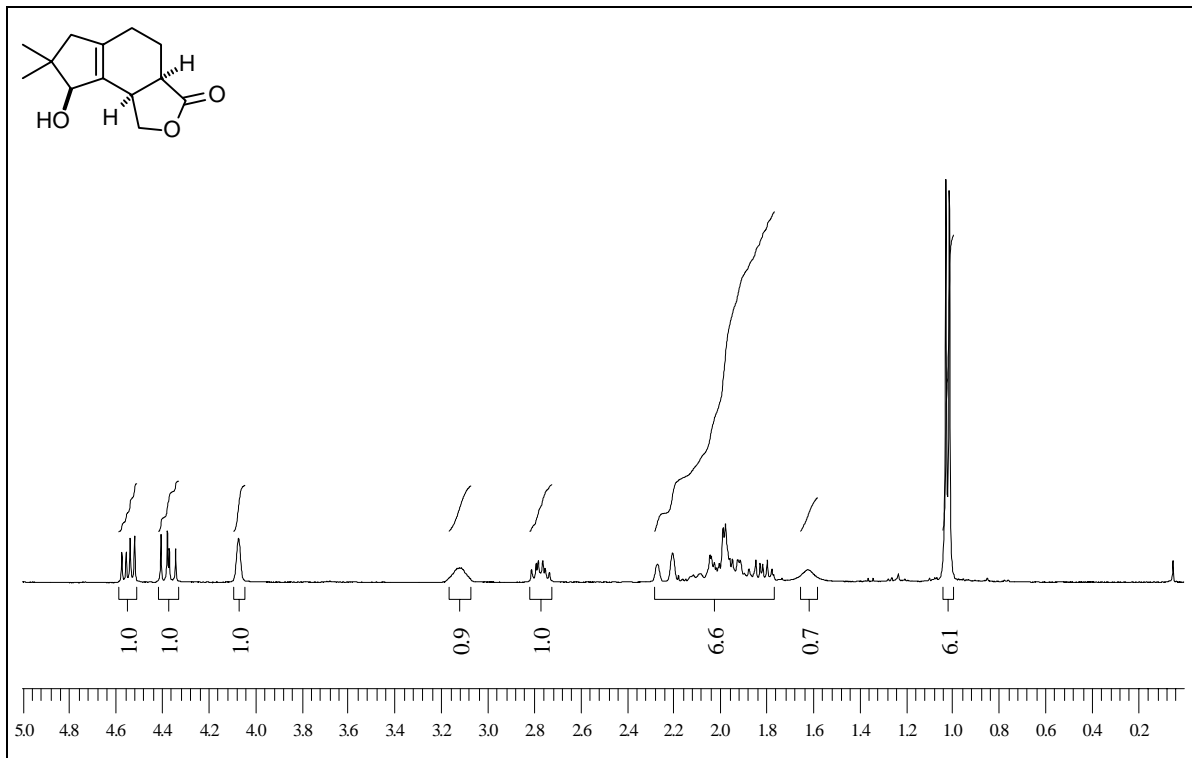
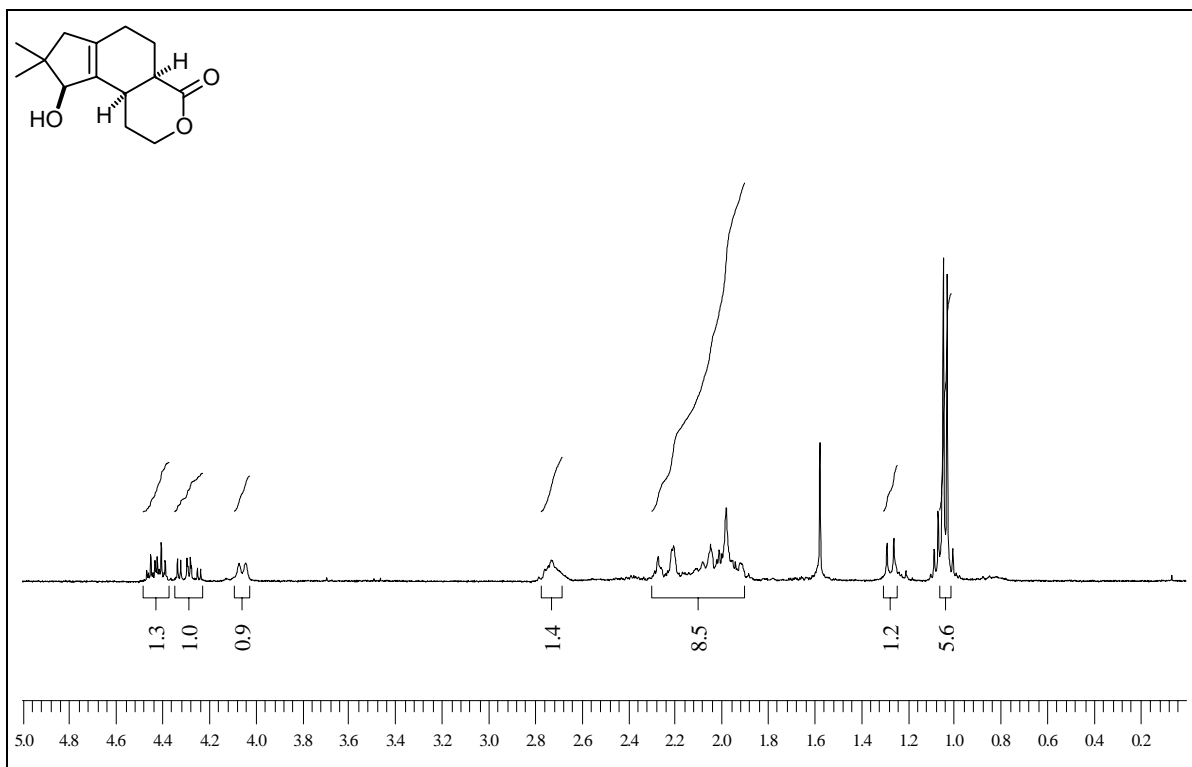
- Brandi, K. Estieu, R. Paugam, J. Ollivier, J. Salaün, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2725–2739.
- [84] P. Menningen, C. Harcken, B. Stecker, S. Körbe, A. de Meijere, M. Rodrigues Lopez, J. Ollivier, J. Salaün, *Synlett* **1999**, 1534–1538.
- [85] S. E. Gibson, *Bor- und Siliciumverbindungen in der Organischen Synthese*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 46–47.
- [86] [86a] T. Liese, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 65–66; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 65–66. – [86b] T. Liese, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 2955–3026. – [86c] W. Weber, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 135–136; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 138–140. – [86d] T. Liese, G. Splettstößer, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3341–3344. – [86e] W. Weber, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1985**, 118, 2450–2471.
- [87] [87a] M. Hoshi, Y. Masuda, A. Arase, *Chem. Lett.* **1991**, 251–254. – [87b] M. Hoshi, Y. Masuda, A. Arase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 685–691.
- [88] [88a] I. Fleming, I. Patterson, *Synthesis* **1979**, 446–448. – [88b] I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, *Org. React.* **1989**, 37, 57.
- [89] [89a] A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 16, 1295–1298. – [89b] E. Langkopf, D. Schinzer, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1375–1408. – [89c] M. G. Organ, V. Dragan, M. Miller, R. D. J. Froese, J. D. Goddard, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3666–3678.
- [90] D. Perrin, W. L. F. Armarengo, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, **1987**.
- [91] T. Liese, F. Seyed-Mahdavi, A. de Meijere, *Org. Synth.* **1990**, 69, 148–153.
- [92] M. W. Logue, K. Teng, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2549–2553.
- [93] T. Cuvigny, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 37, 3976–3980.
- [94] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme, Stuttgart, **1991**, S. 66.
- [95] L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1971**.
- [96] A. de Meijere, S. Teichmann, D. Yu, J. Kopf, M. Oly, N. von Thienen, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2957–2968.
- [97] A. J. Hubert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 11–14.
- [98] J. E. Baldwin, K. A. Black, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1029–1040.



- [99] [99a] J. R. Johnson, W. L. McEwen, *Org. Synth. Coll. Vol. I* **1941**, 507–508. – [99b] R. Lespieau, M. Bourguel, *Org. Synth. Coll. Vol. I* **1941**, 203–205.
- [100] G. J. Gordon, T. Luker, M. W. Tuckett, R. J. Witby, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2113–2130.
- [101] R. A. Mitsch, N. H. Cromwell, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1719–1722.
- [102] E. W. Colvin, D. G. McGarry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *9*, 539–540.
- [103] [103a] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989–1992; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844–1848. – [103b] M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992–1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848–1849. – [103c] M. Beller, T. H. Riermeier, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6535–6538. – [103d] M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 935–941.

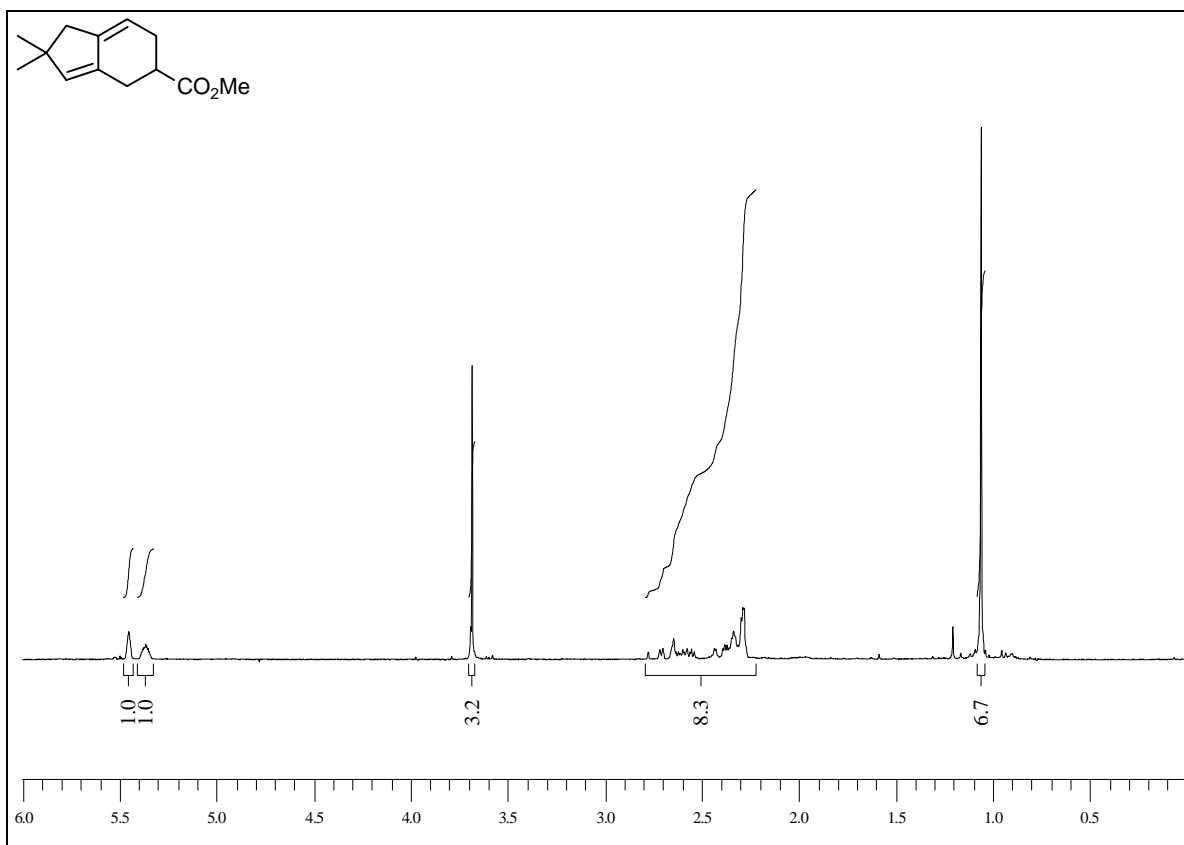
## F. Spektrenanhang

1. $^1\text{H}$ -NMR-Spektren	146
2. $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren	157
3. 2D-NMR-Spektren	168

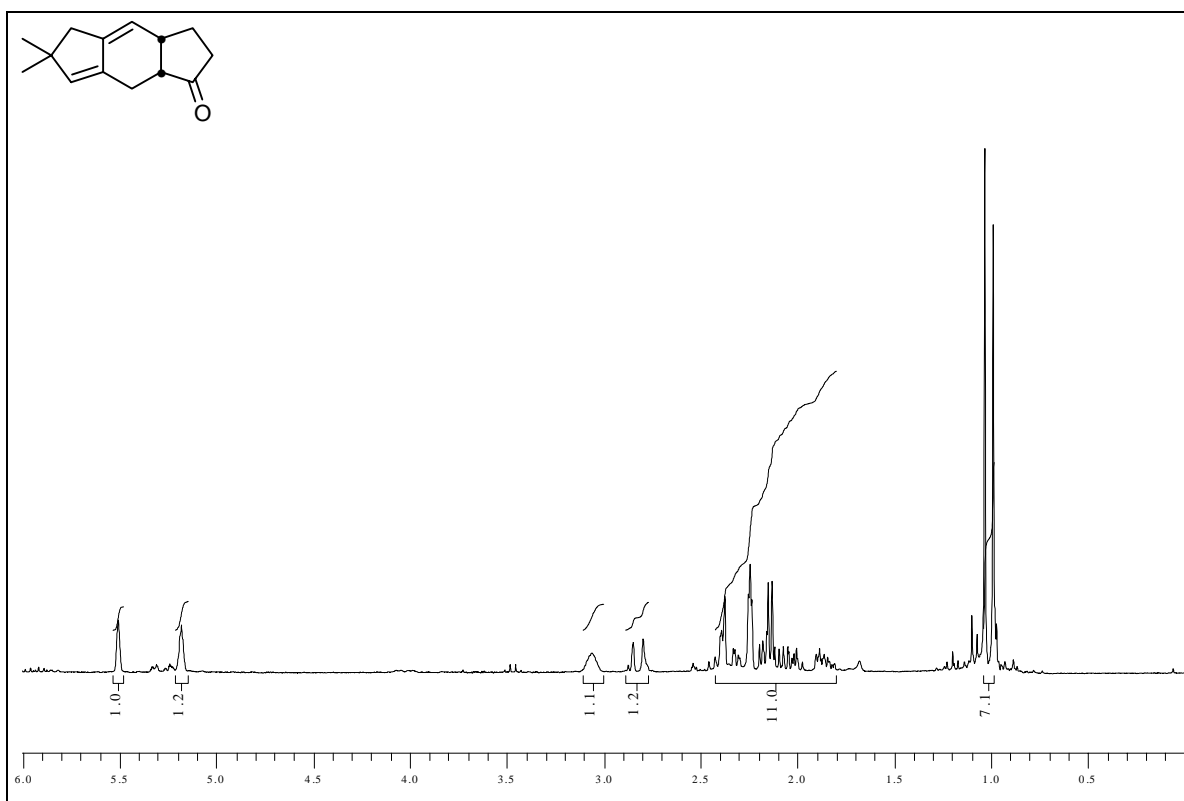
1.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren8-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,3a,4,5,6,7,8,8b-octahydro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-on (**52**)

9-Hydroxy-8,8-dimethyl-1,4a,5,6,7,8,9,9b-octahydrocyclopenta[f]isochromen-4(2H)-on

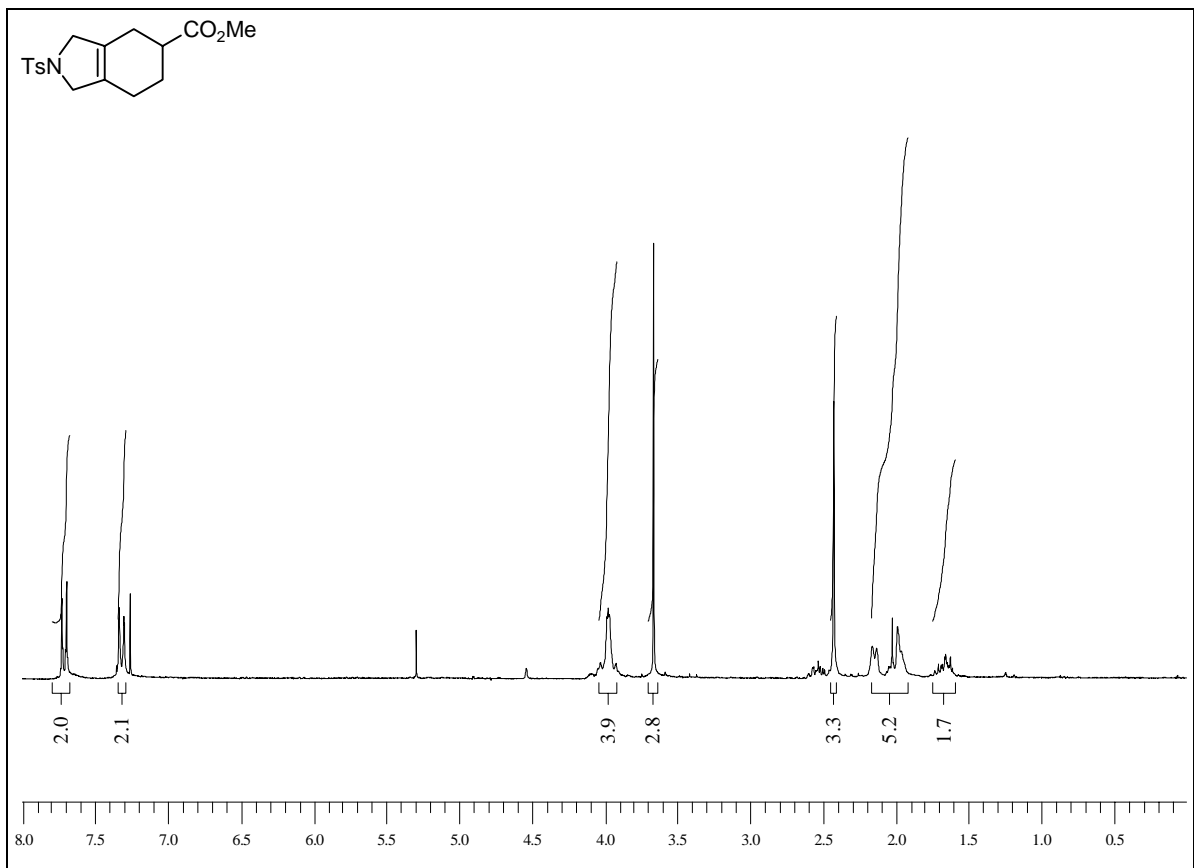
**(58)**



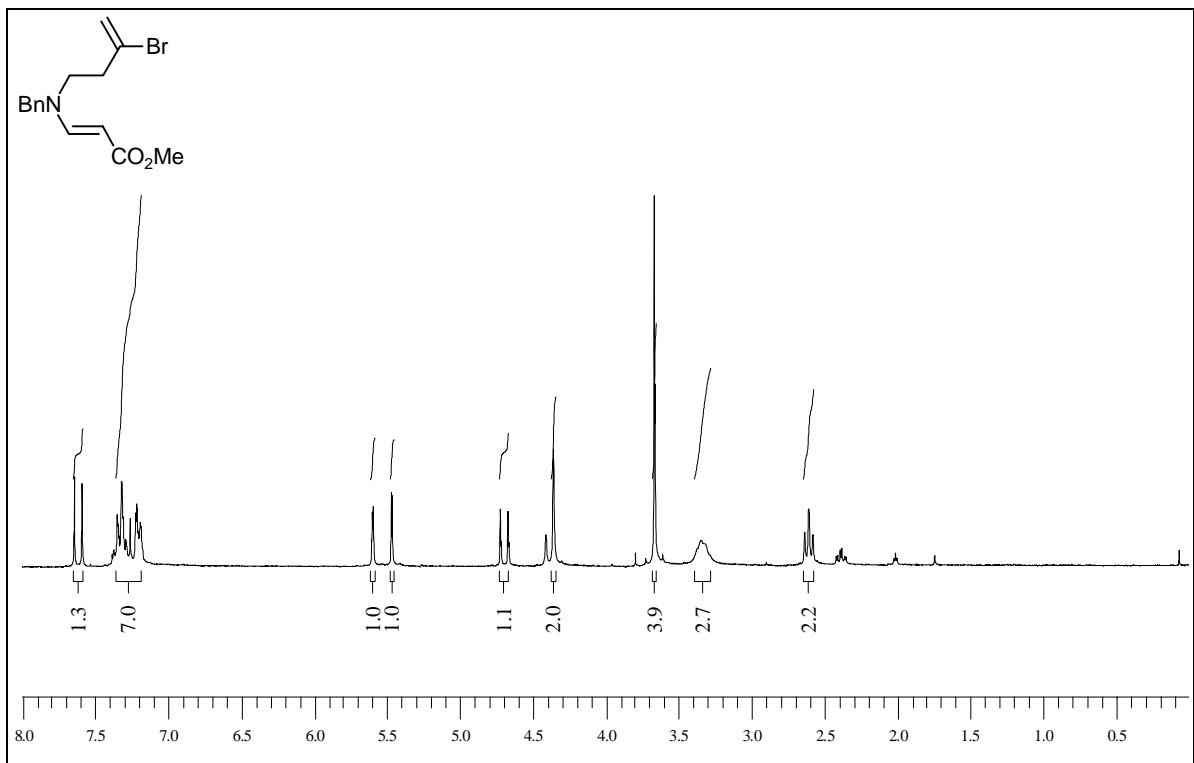
2,2-Dimethyl-2,4,5,6-tetrahydro-1H-inden-5-carbonsäuremethylester (**61**)



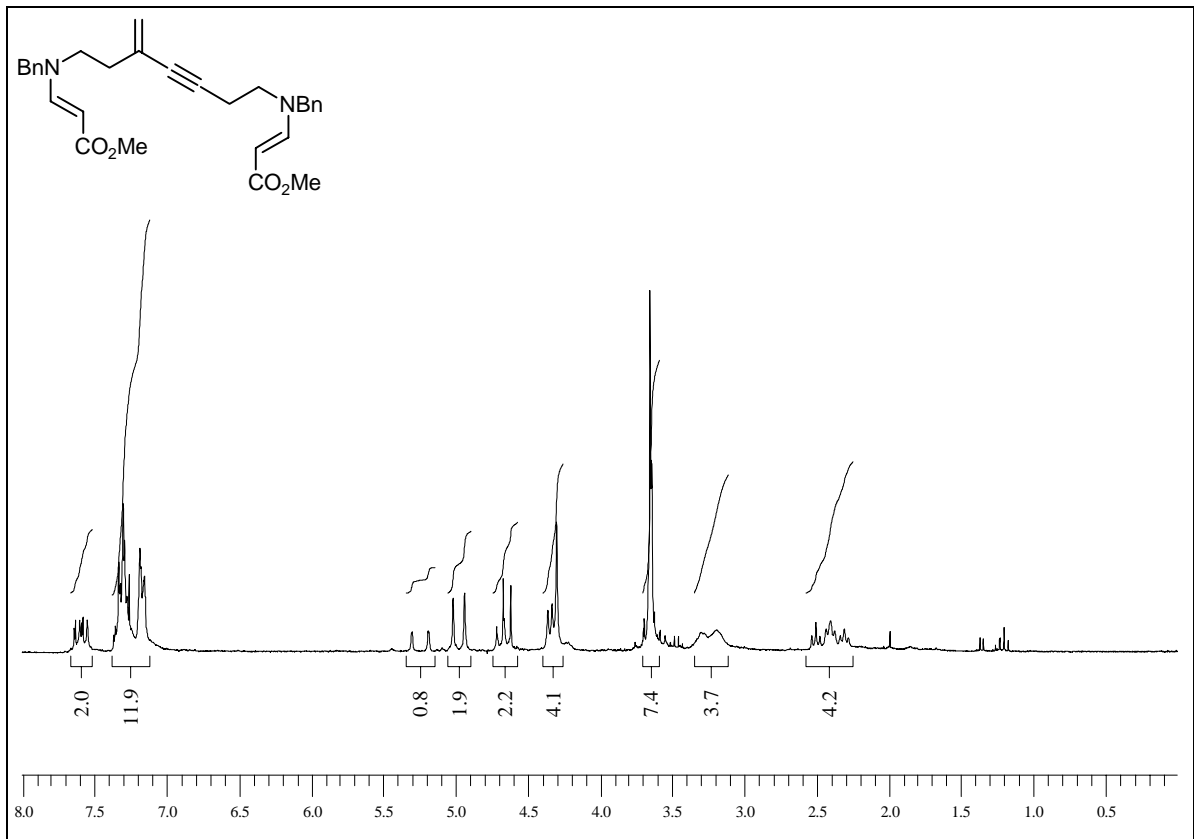
6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (**65**)



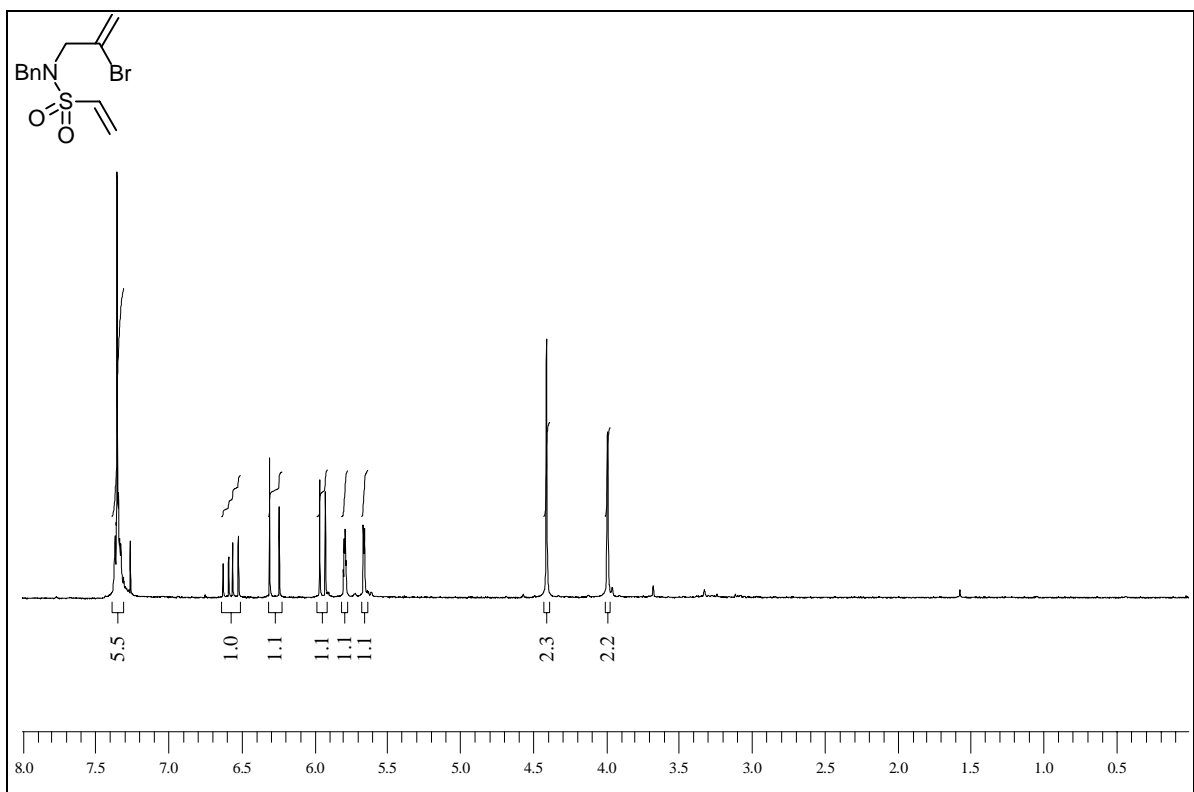
*N*-(*p*-Tosyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-isoindol-5-carboxymethyl ester (**74**)



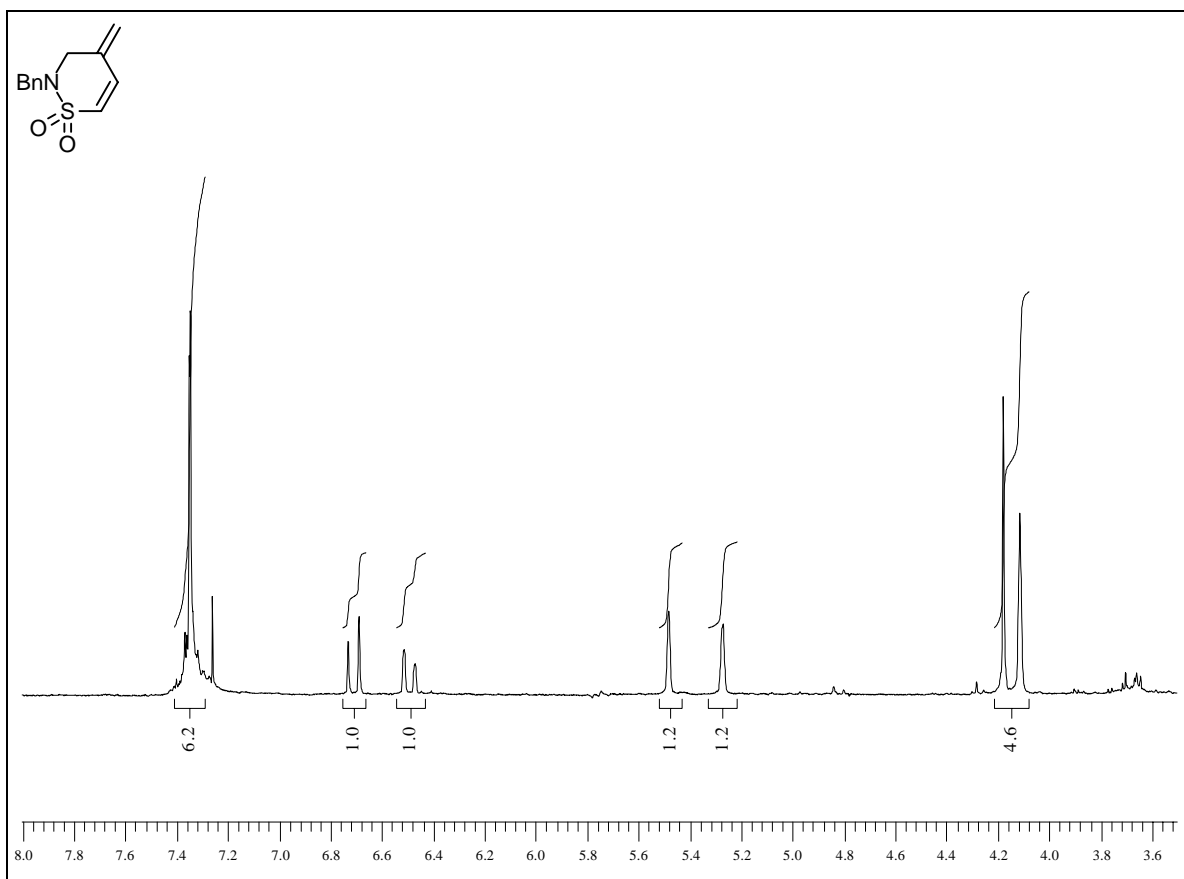
*N*-Benzyl-*N*-(3'-brombut-3'-en)prop-1-en-2-carboxymethyl ester-1-amin (**82**)



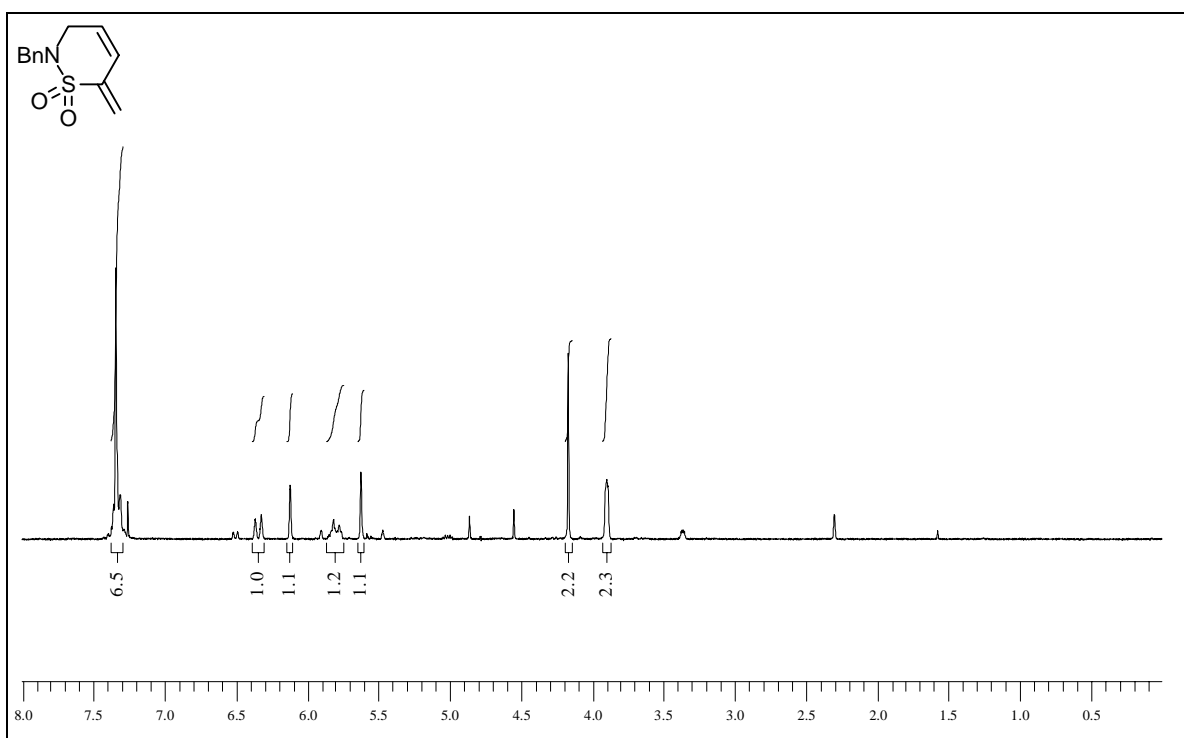
*N,N'*-Benzyl-1,13-dicarbonsäuremethylester-8-methyltrideca-1,12-dien-6-in (**86**)



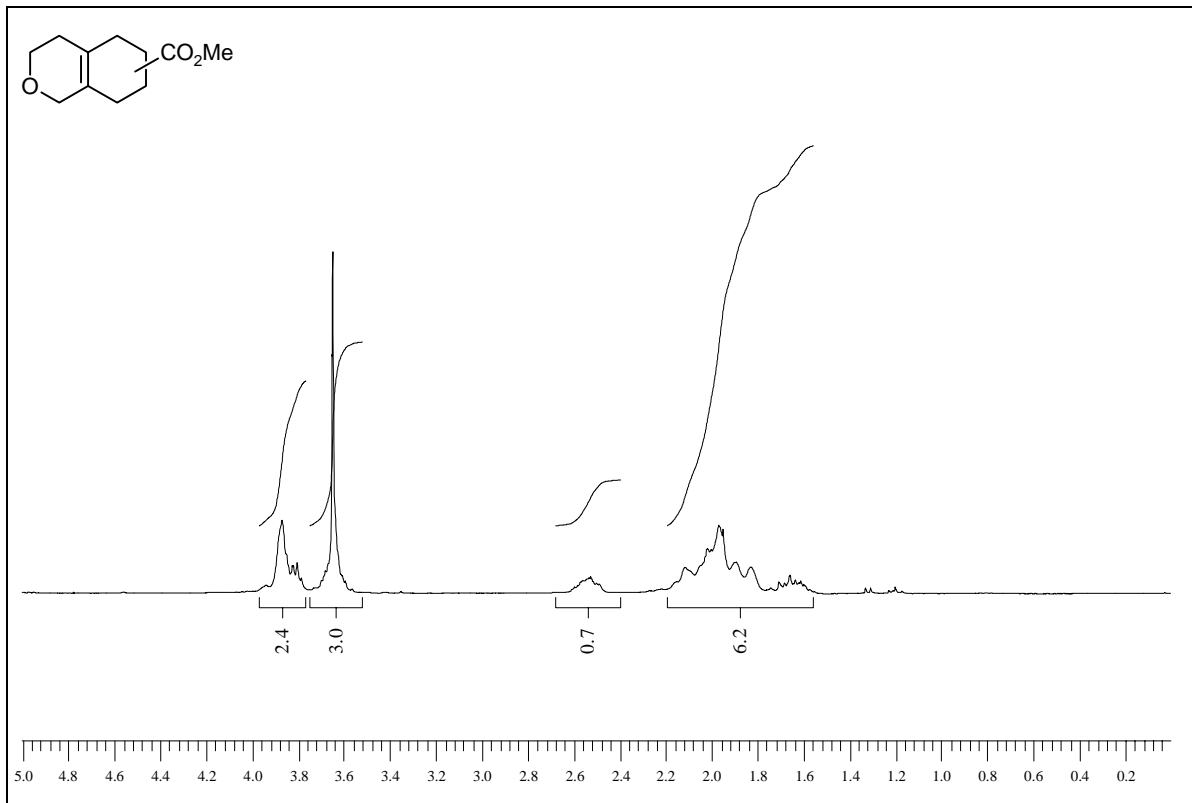
*N*-Benzyl-2-brom-*N*-vinylsulfonylprop-2-en-1-amin (**93**)



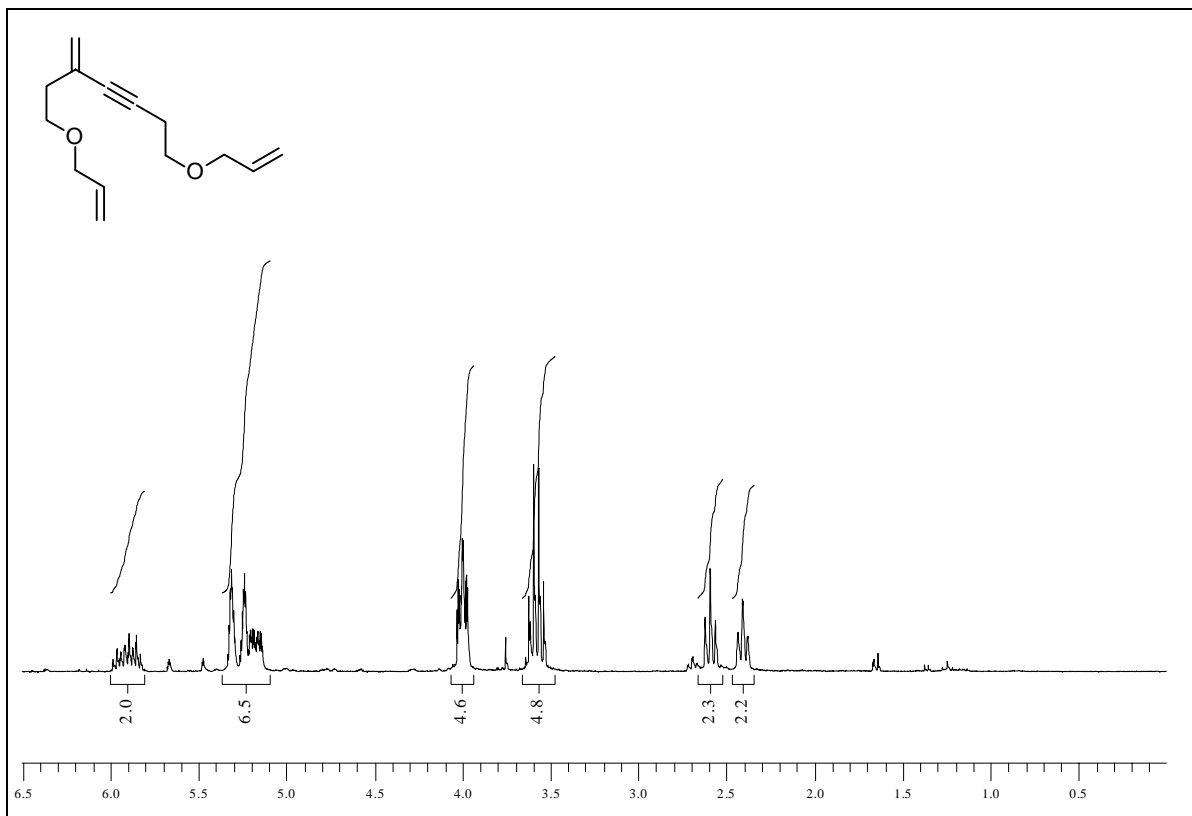
*N*-Benzyl-4-methylen-3,4-dihydro-2*H*[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**101**)



*N*-Benzyl-6-methylen-3,6-dihydro-2*H*[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**102**)

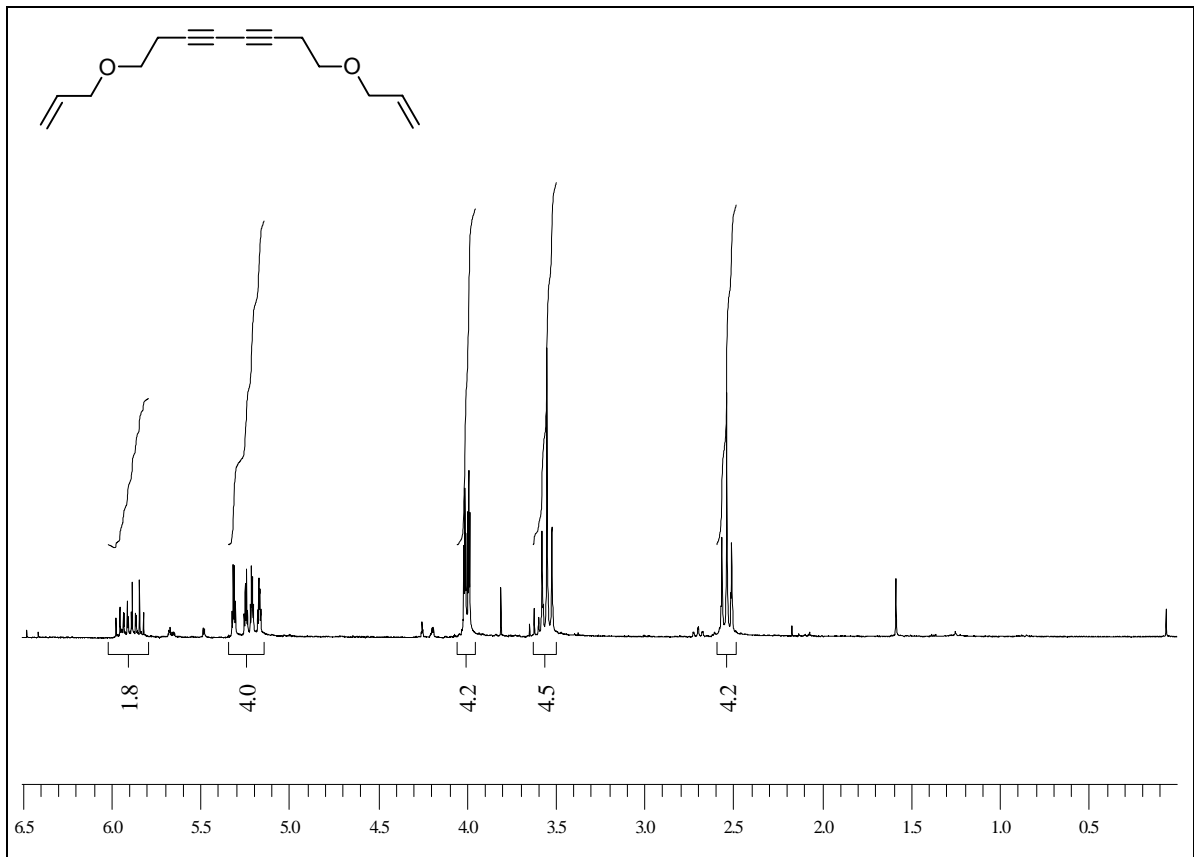
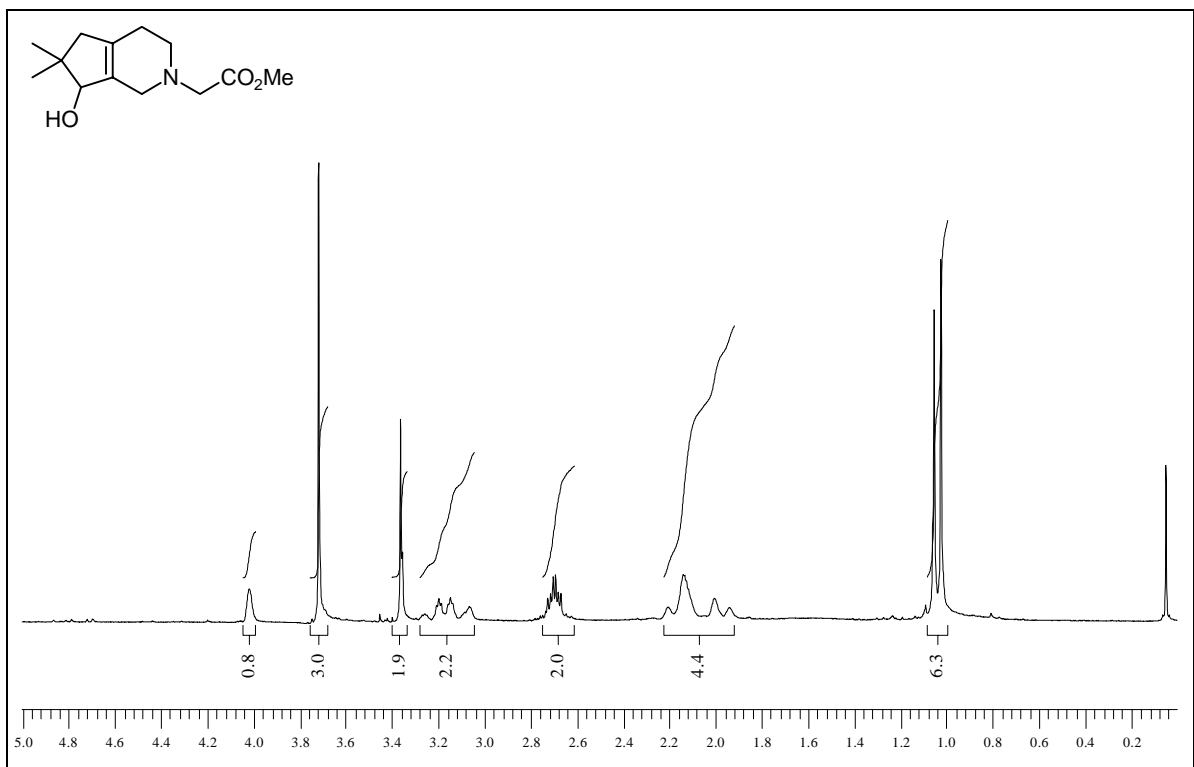


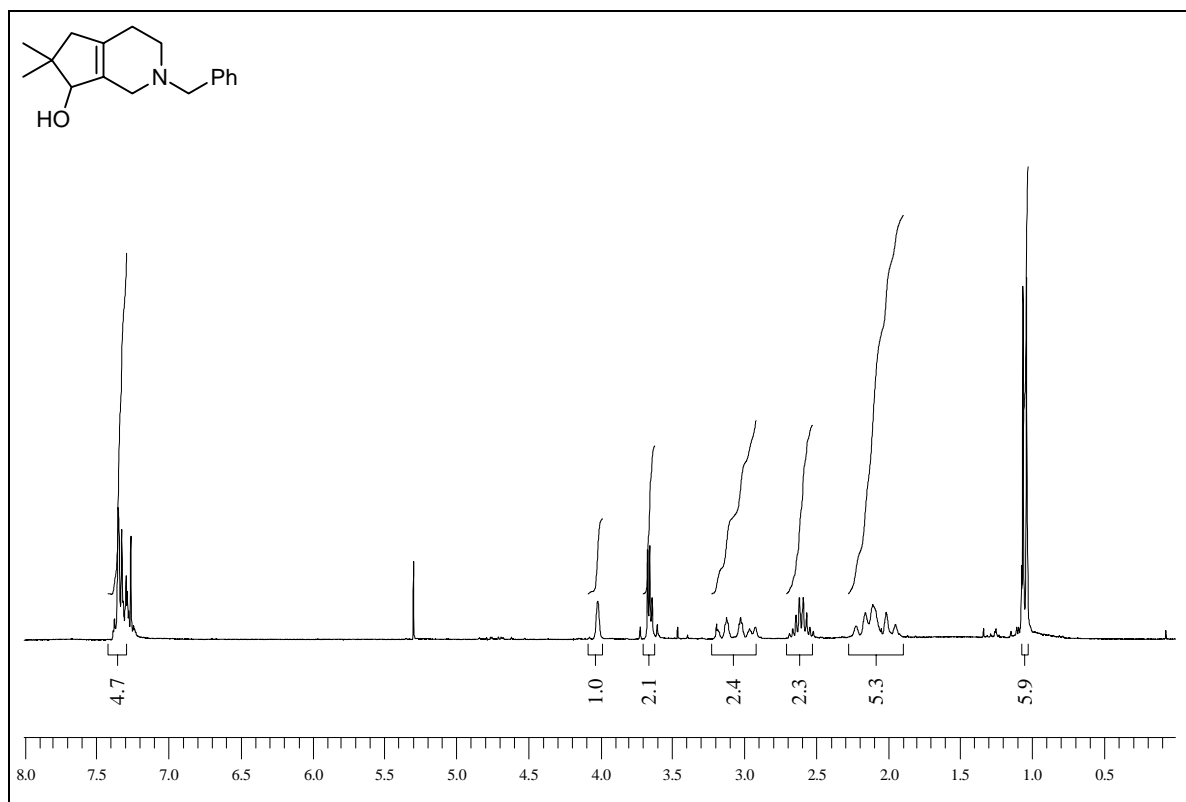
3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-6-carbonsäuremethylester (**115a**) und 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-7-carbonsäuremethylester (**115b**)



1,7-Diallyloxy-5-methylenhept-3-in (**116**)

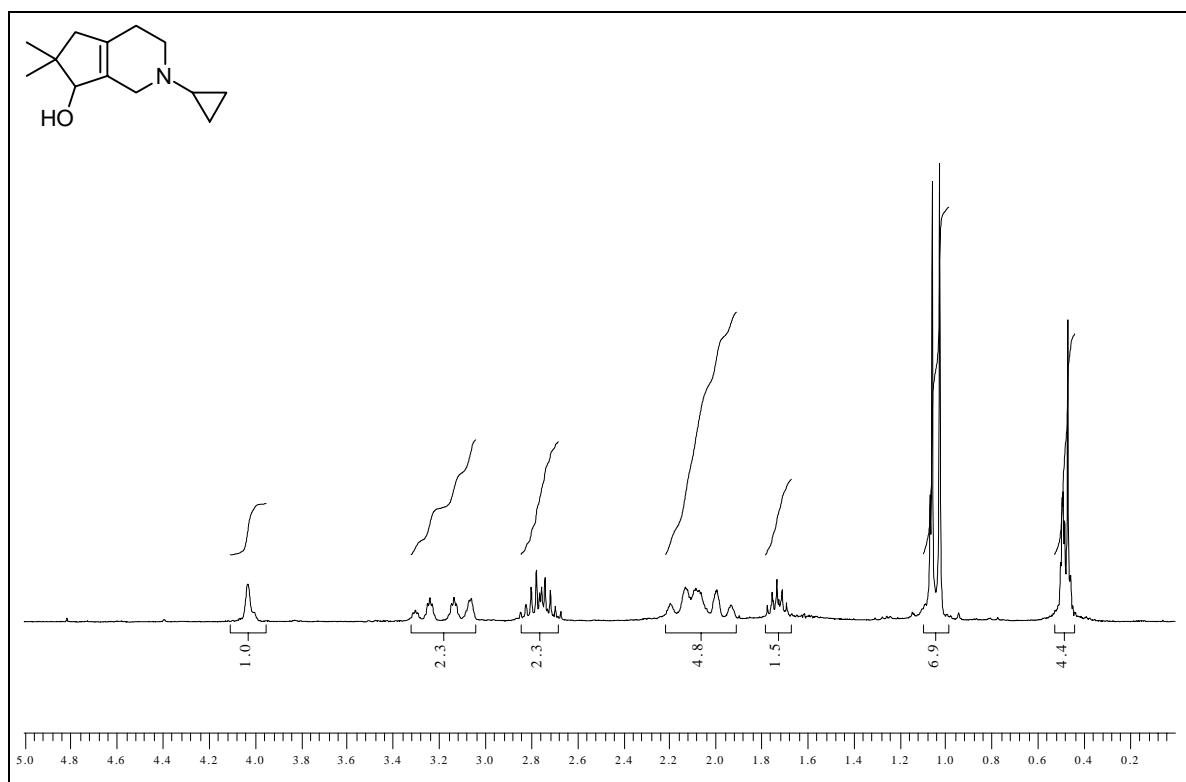


1,8-Diallyloxyocta-3,5-dien (**117**)(7-Hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[*c*]pyridin-2-yl)essigsäuremethylester (**126-Gly**)

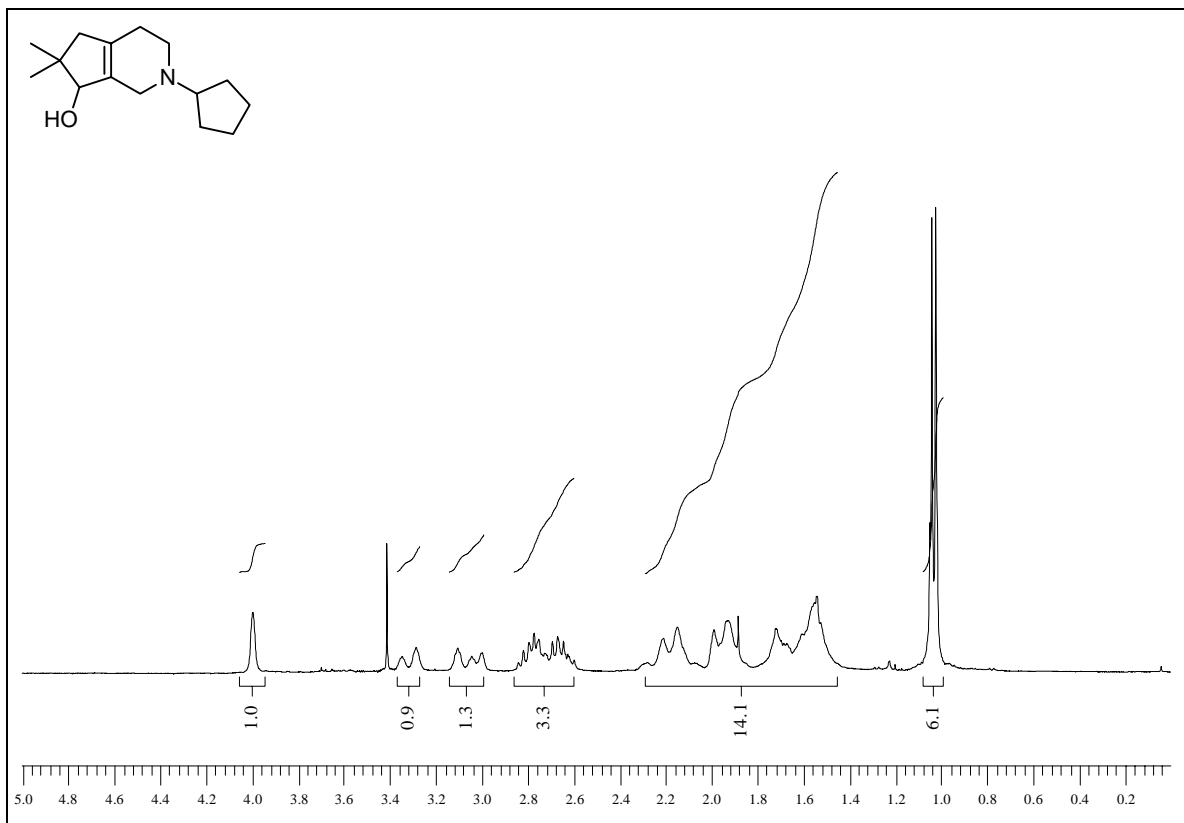


*N*-Benzyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin)

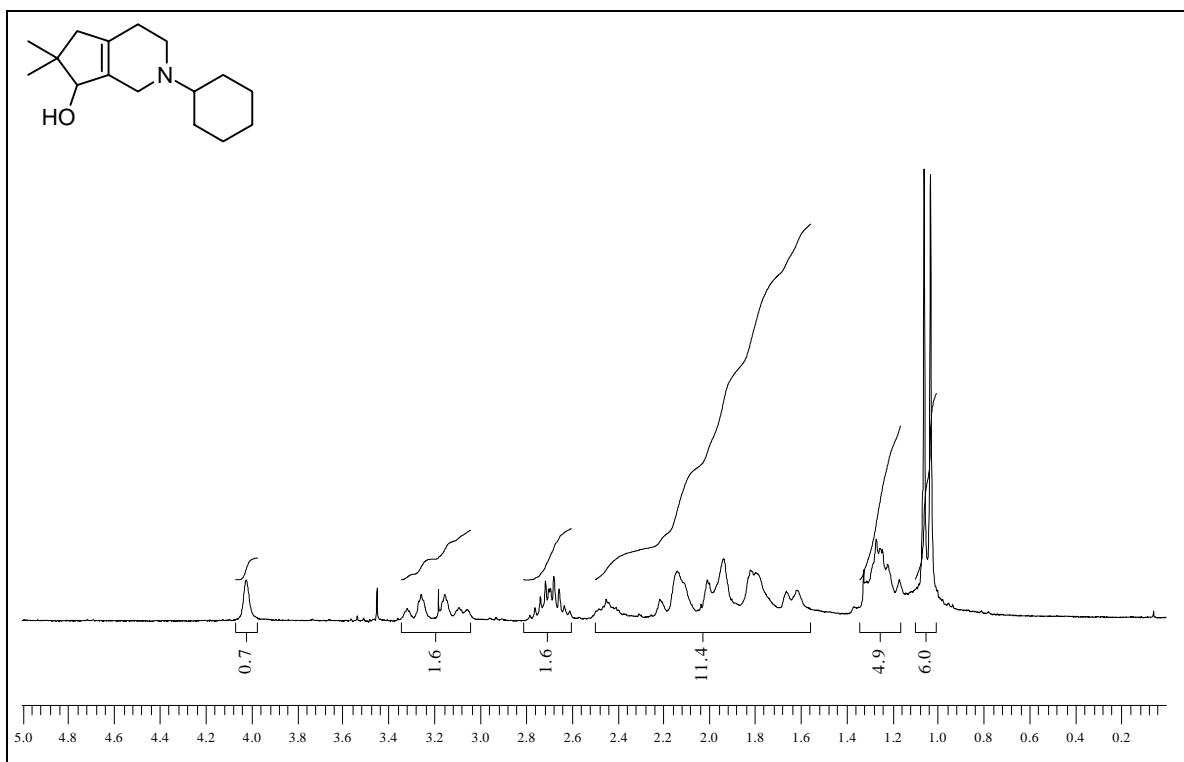
(126-Bn)



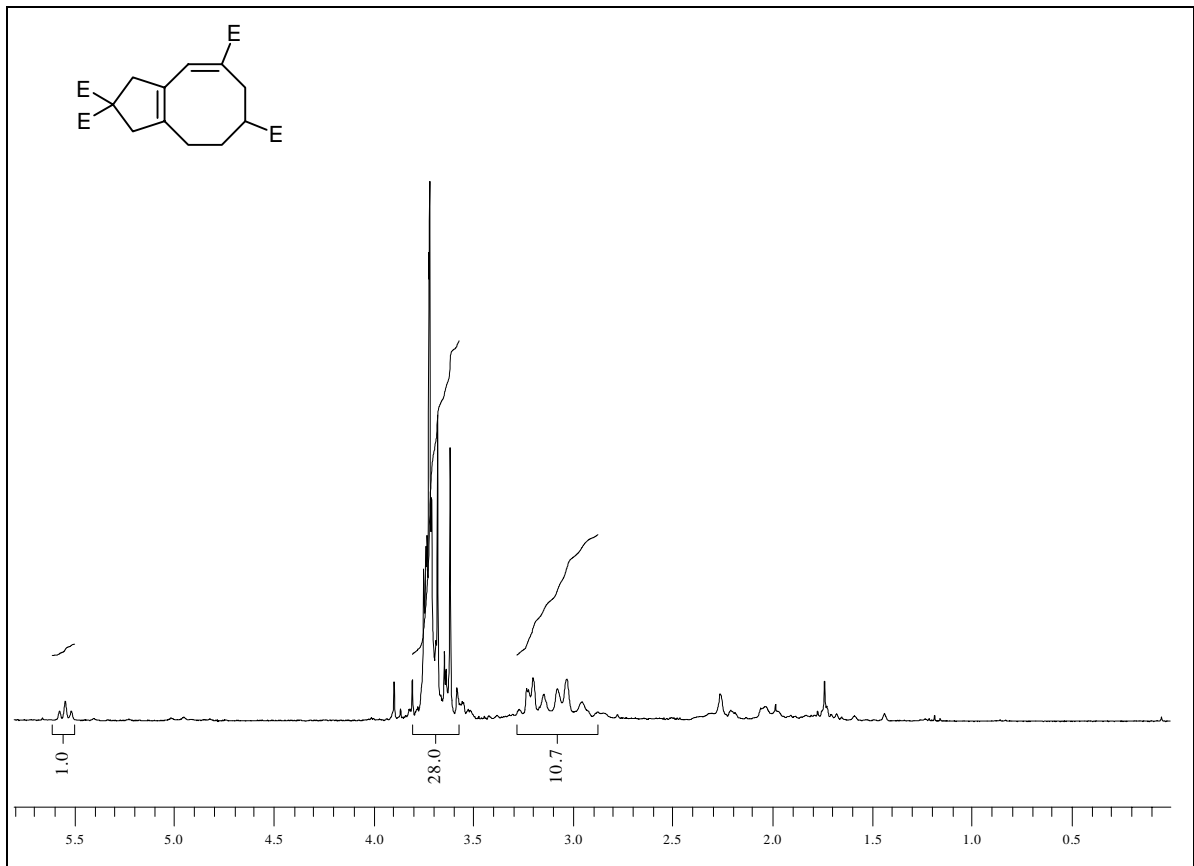
*N*-Cyclopropyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (126-cPr)



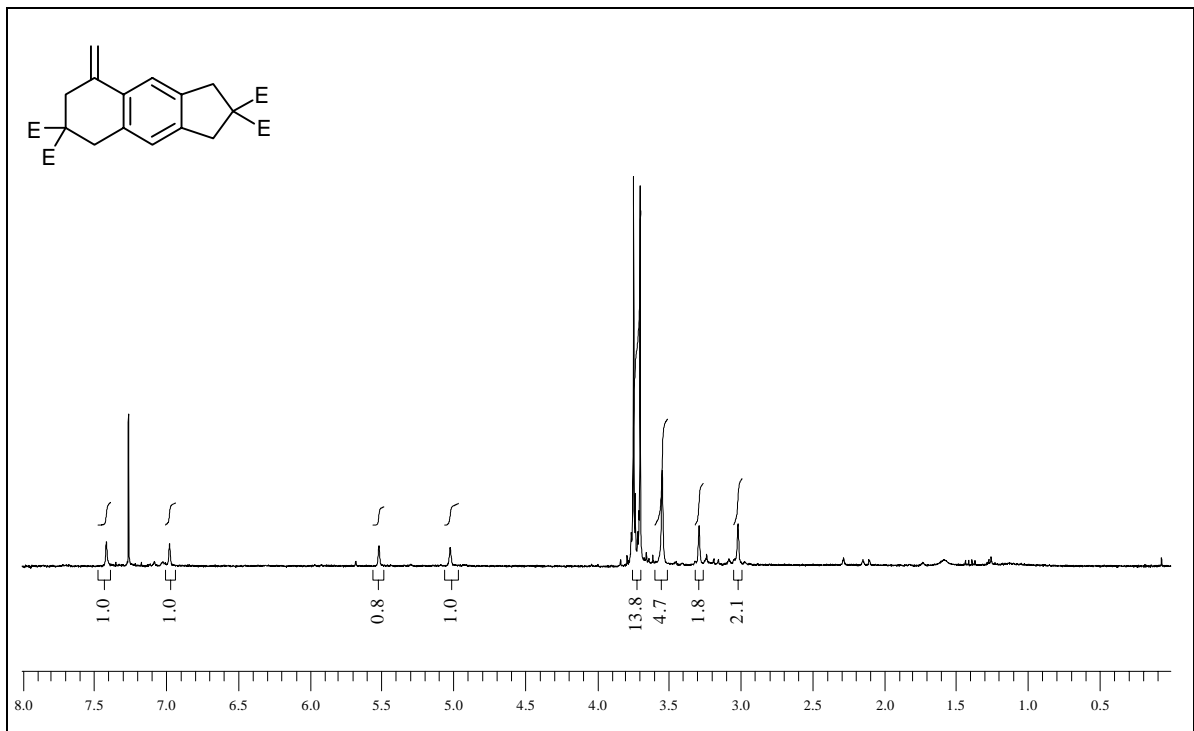
*N*-Cyclopentyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cPent**)



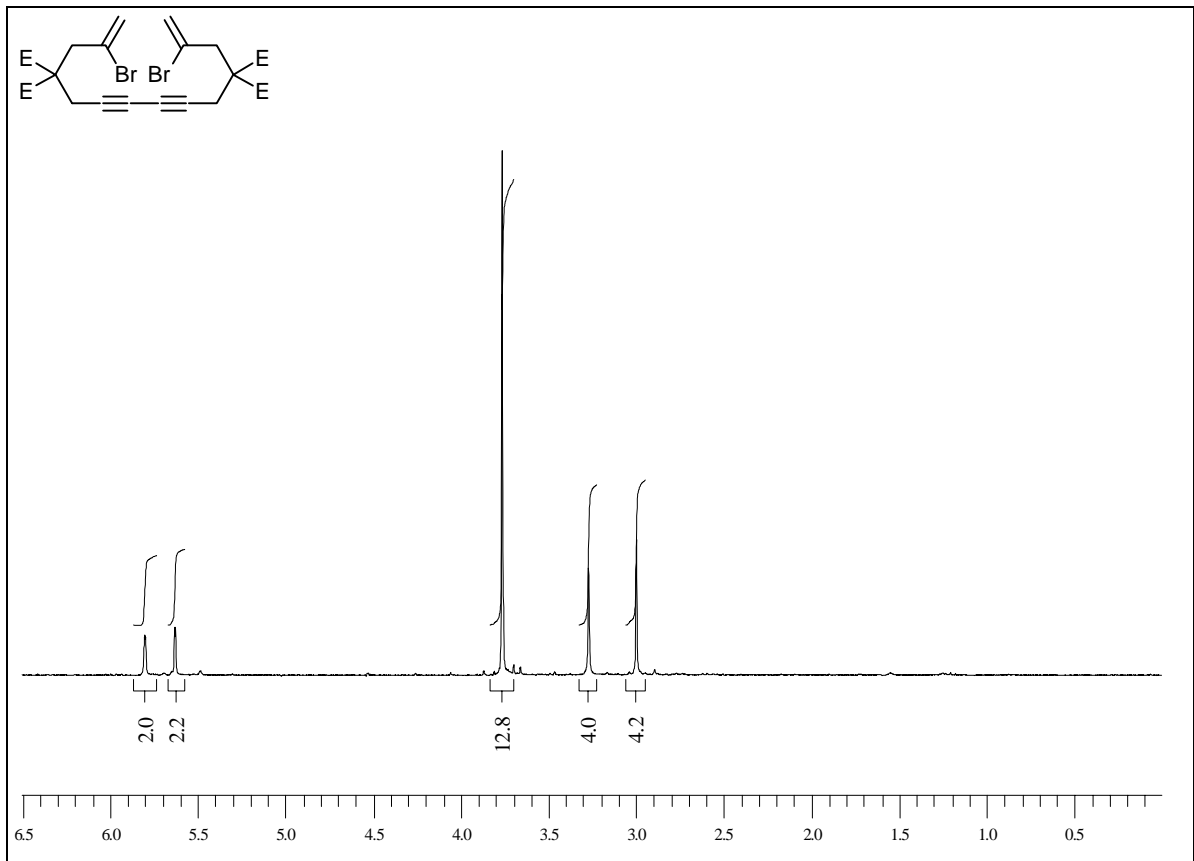
*N*-Cyclohexyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cHex**)



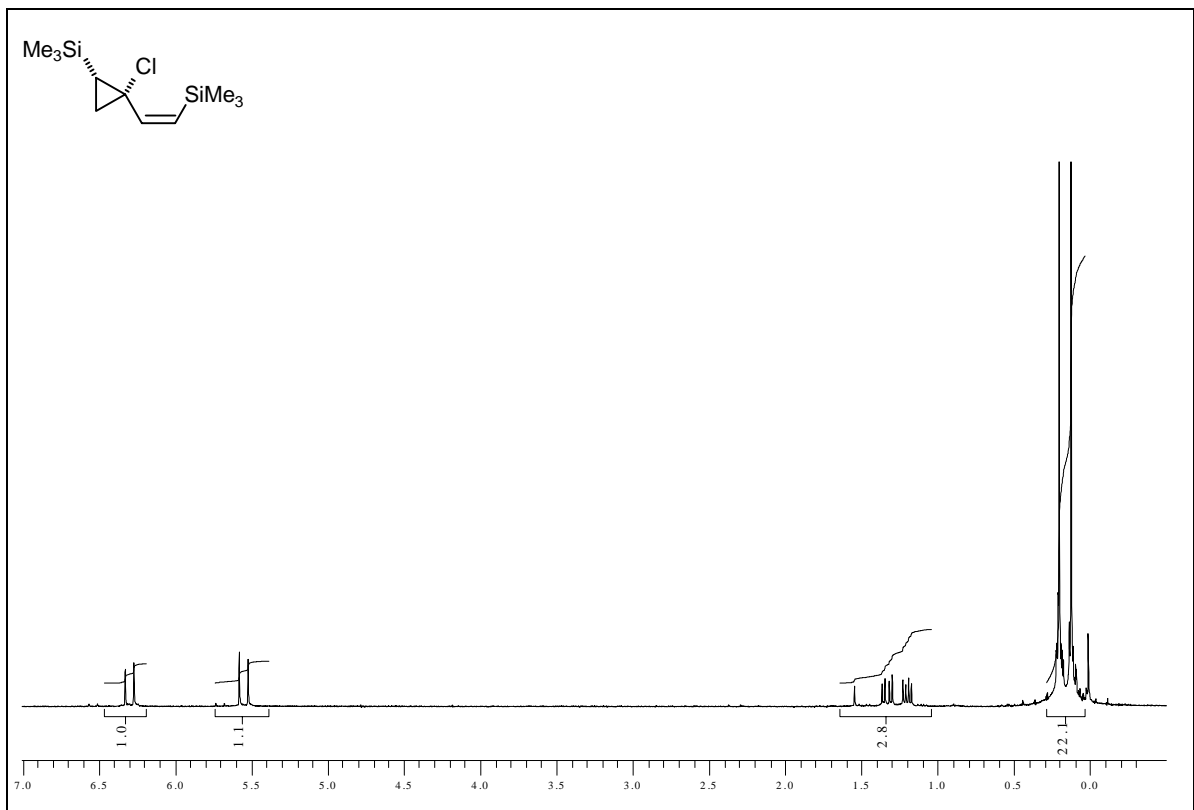
2,2,5,7-Tetracarbonylmethyl ester-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-cyclopentacycloocten  
(155-CO<sub>2</sub>Me)



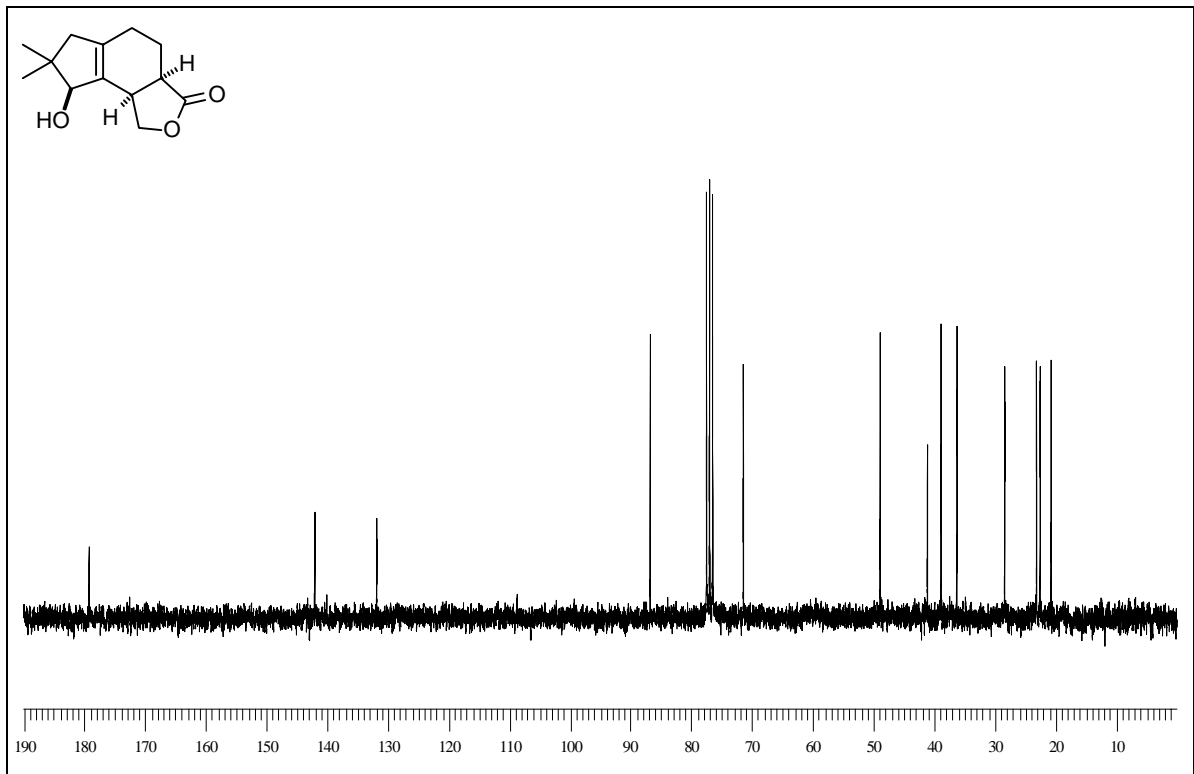
2,2,7,7-Tetracarbonylmethyl ester-5-methylen-1,2,3,6,7,8-hexahydrocyclopenta[b]naphthalin (156)



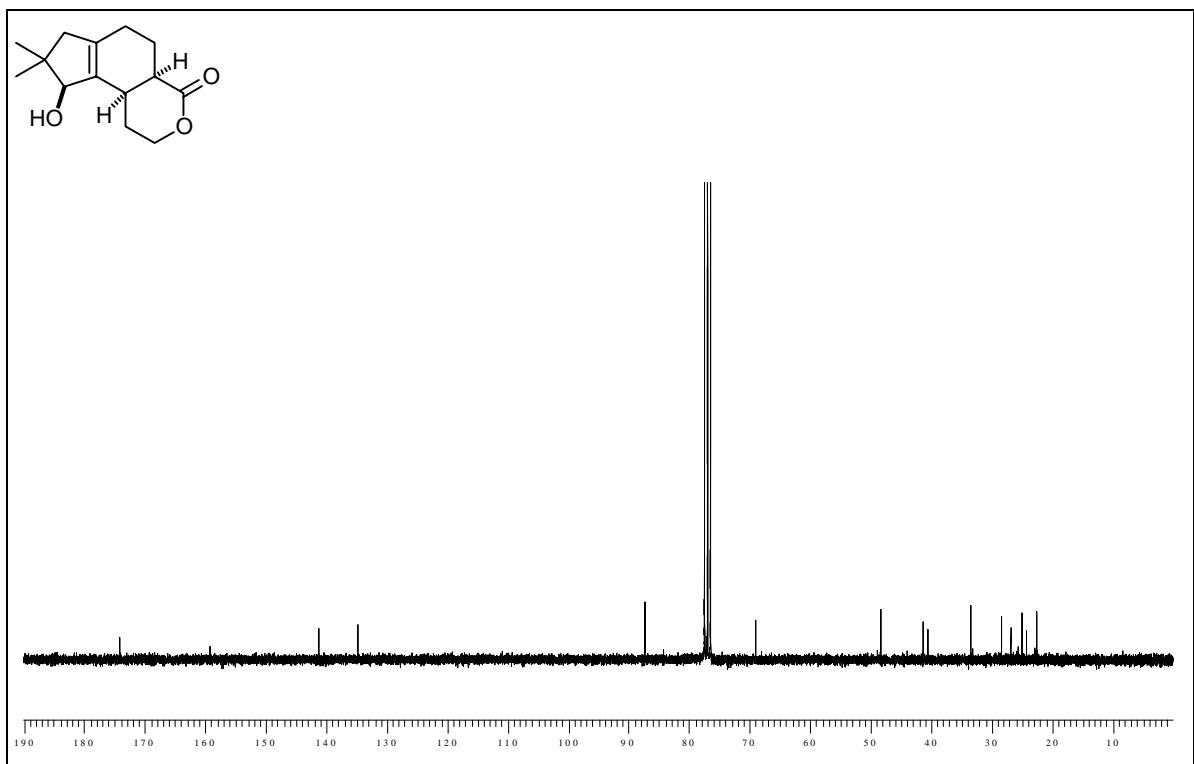
2,13-Brom-4,4,11,11-tetracarbonsäuremethylester-tetradeca-1,13-dien-6,8-diin (**157**)



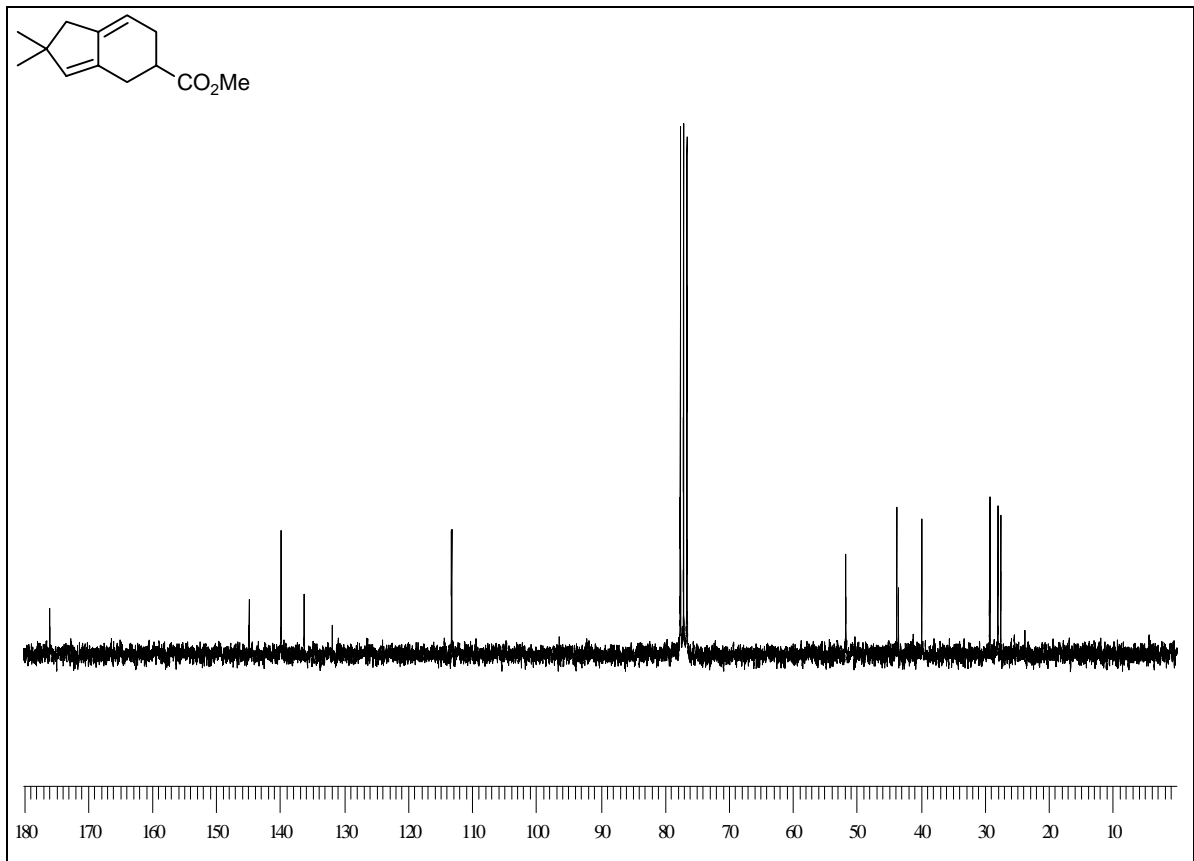
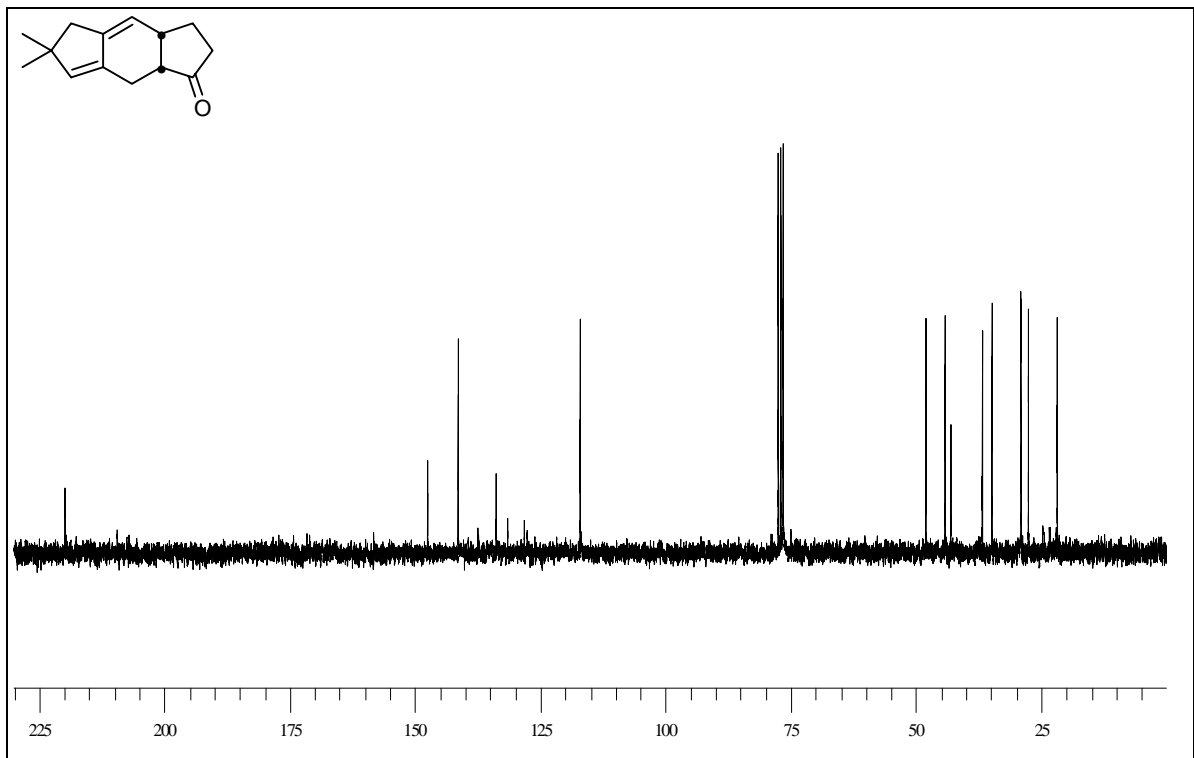
(Z)-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilyl-ethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(Z,Z)-**217**]

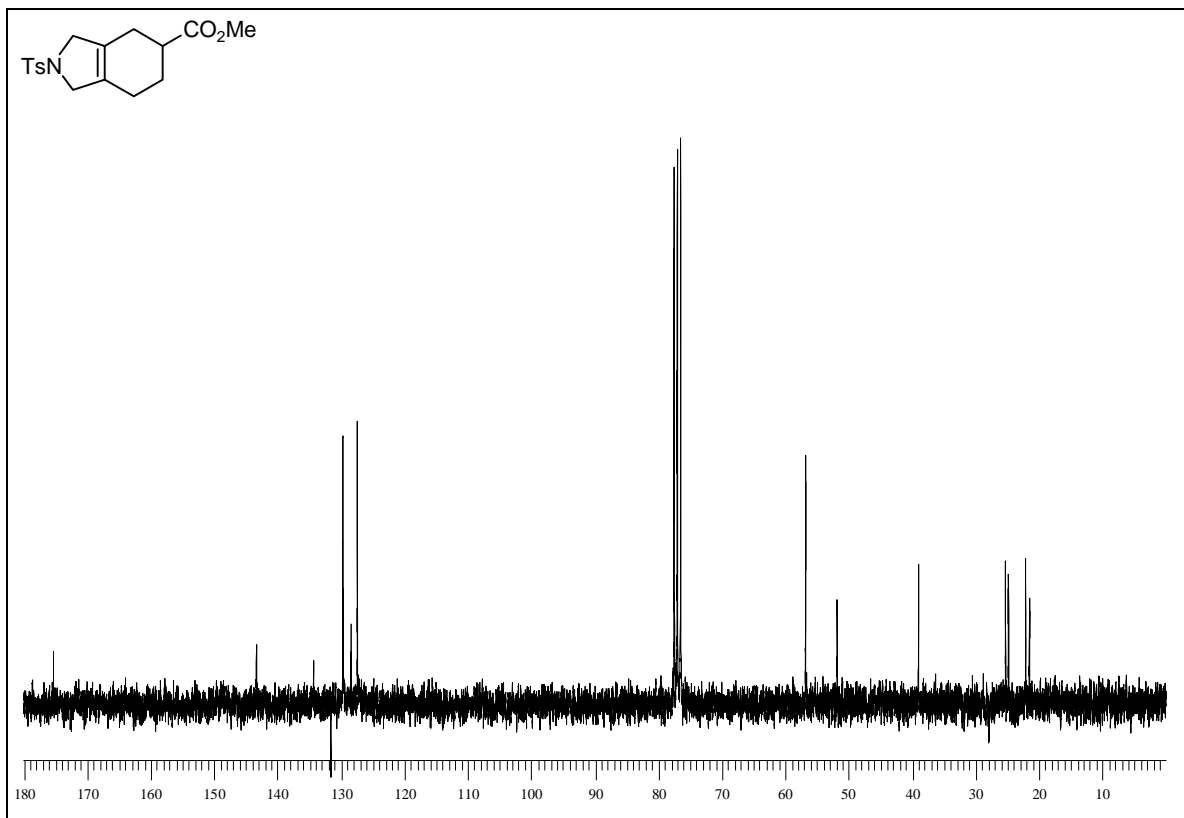
2.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren

8-Hydroxy-7,7-dimethyl-1,3a,4,5,6,7,8,8b-octahydro-3H-indeno[4,5-c]furan-3-on (52)

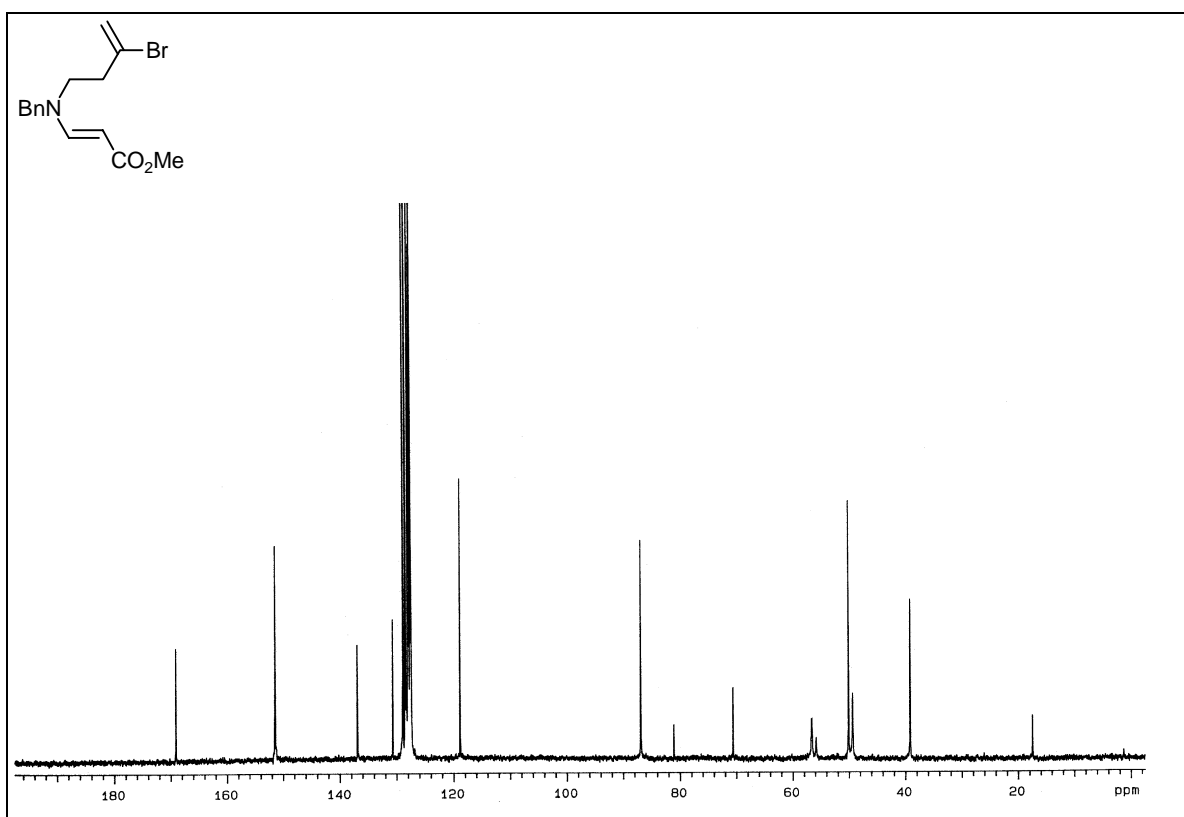


9-Hydroxy-8,8-dimethyl-1,4a,5,6,7,8,9,9b-octahydrocyclopenta[f]isochromen-4(2H)-on (58)

2,2-Dimethyl-2,4,5,6-tetrahydro-1*H*-inden-5-carbonsäuremethylester (**61**)6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2*H*-s-indacen-1-on (**65**)

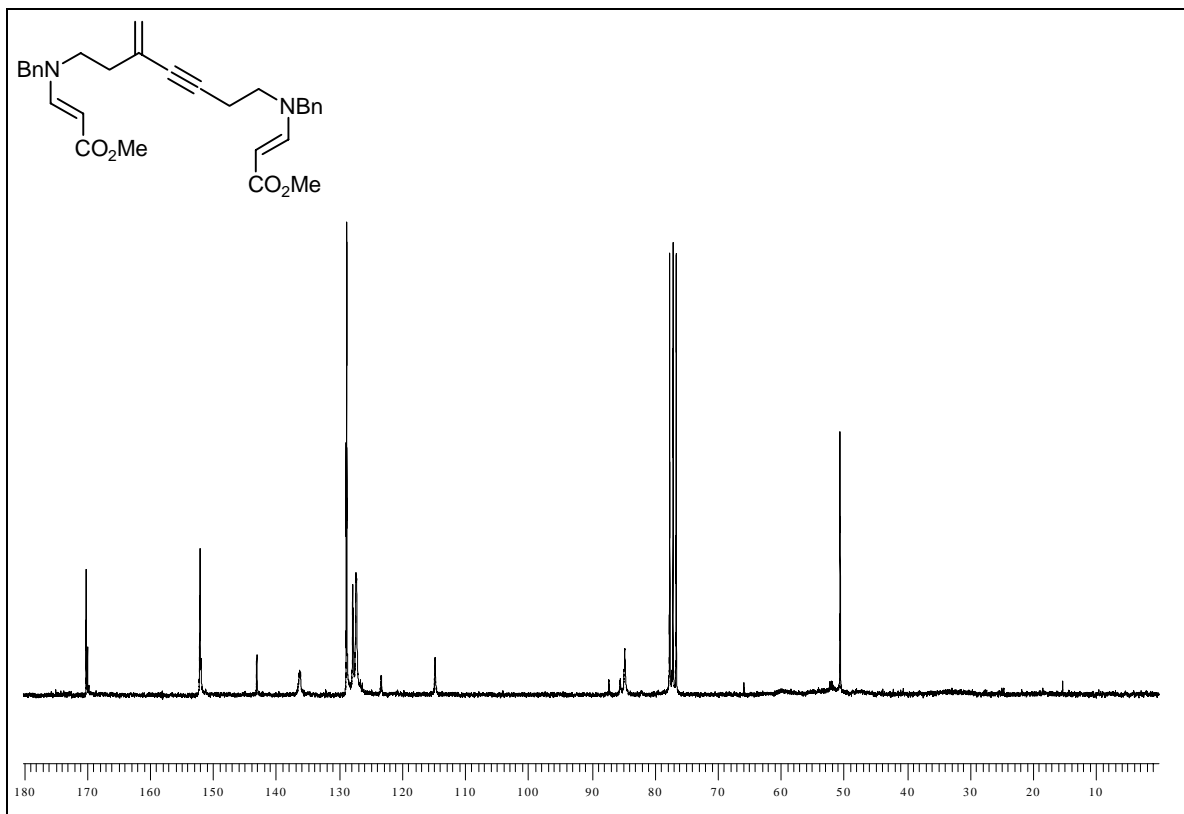


*N*-(*p*-Tosyl)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-isoindol-5-carbonsäuremethylester (**74**)

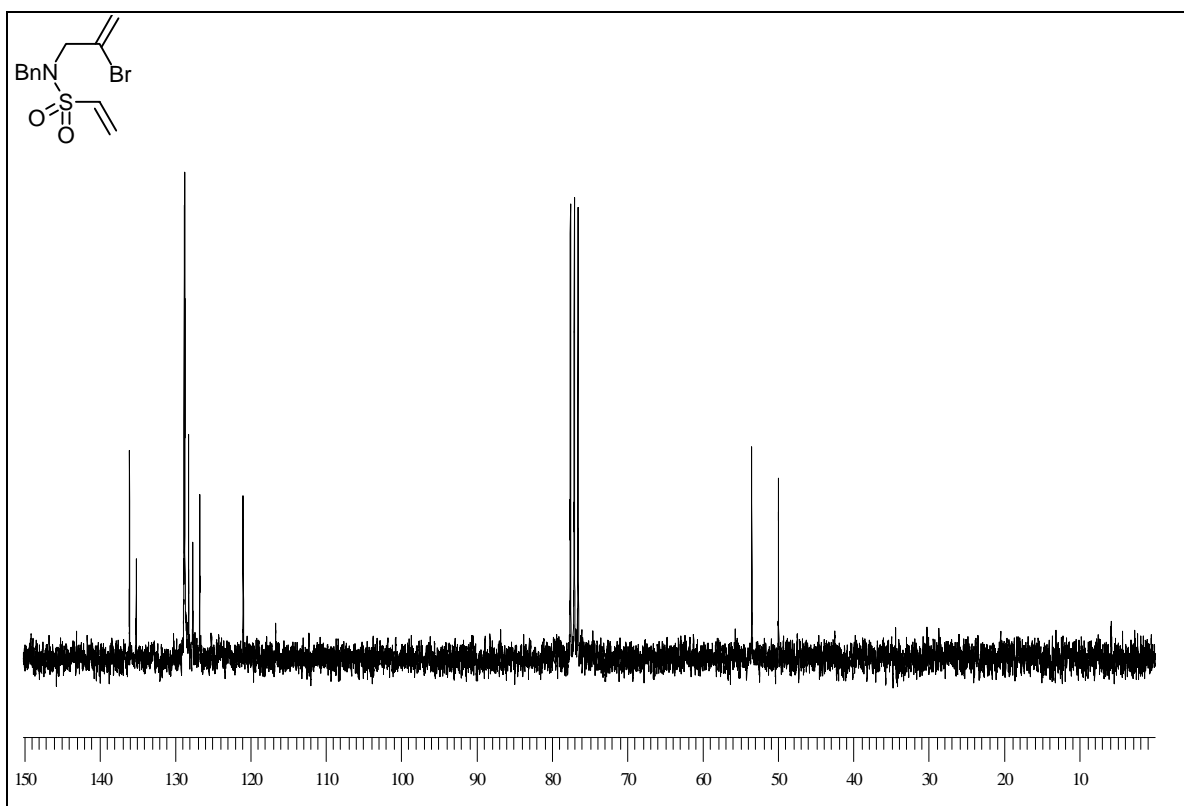


*N*-Benzyl-*N*-(3'-brombut-3'-en)prop-1-en-2-carbonsäuremethylester-1-amin (**82**)

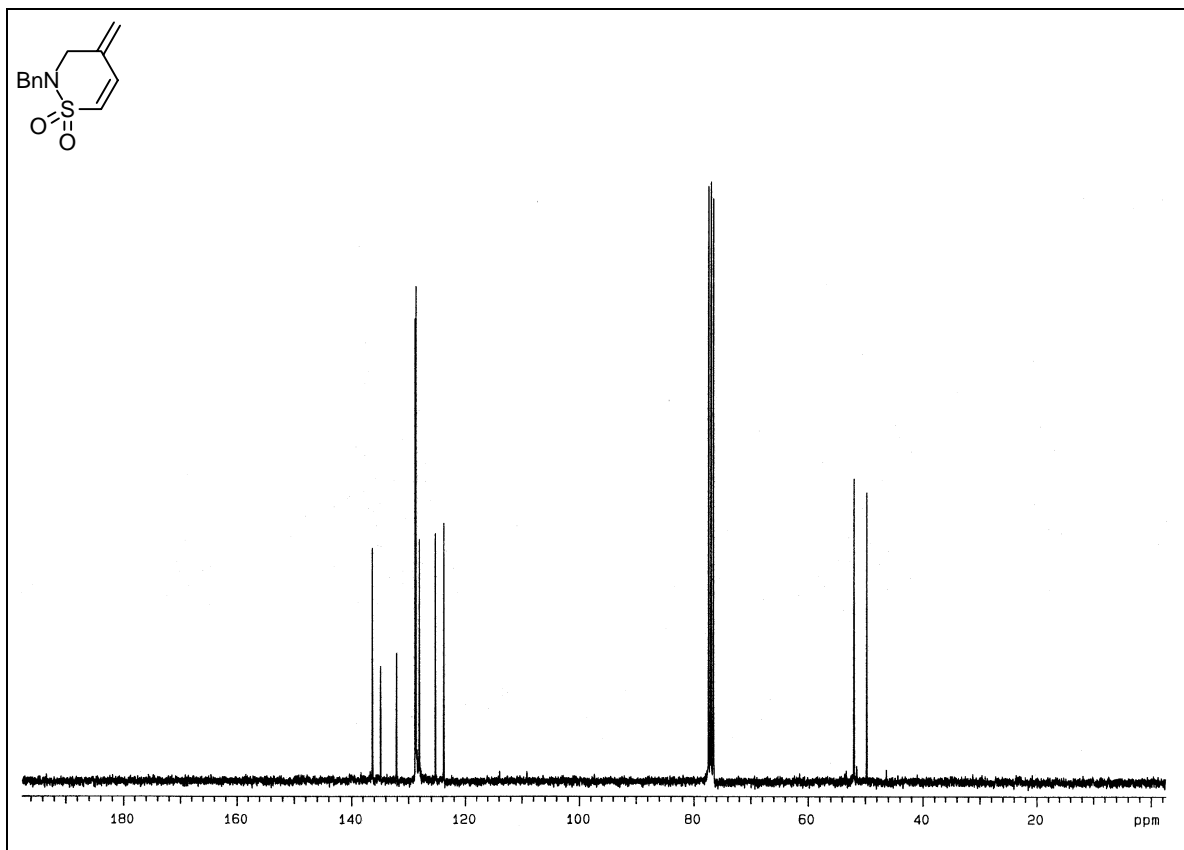




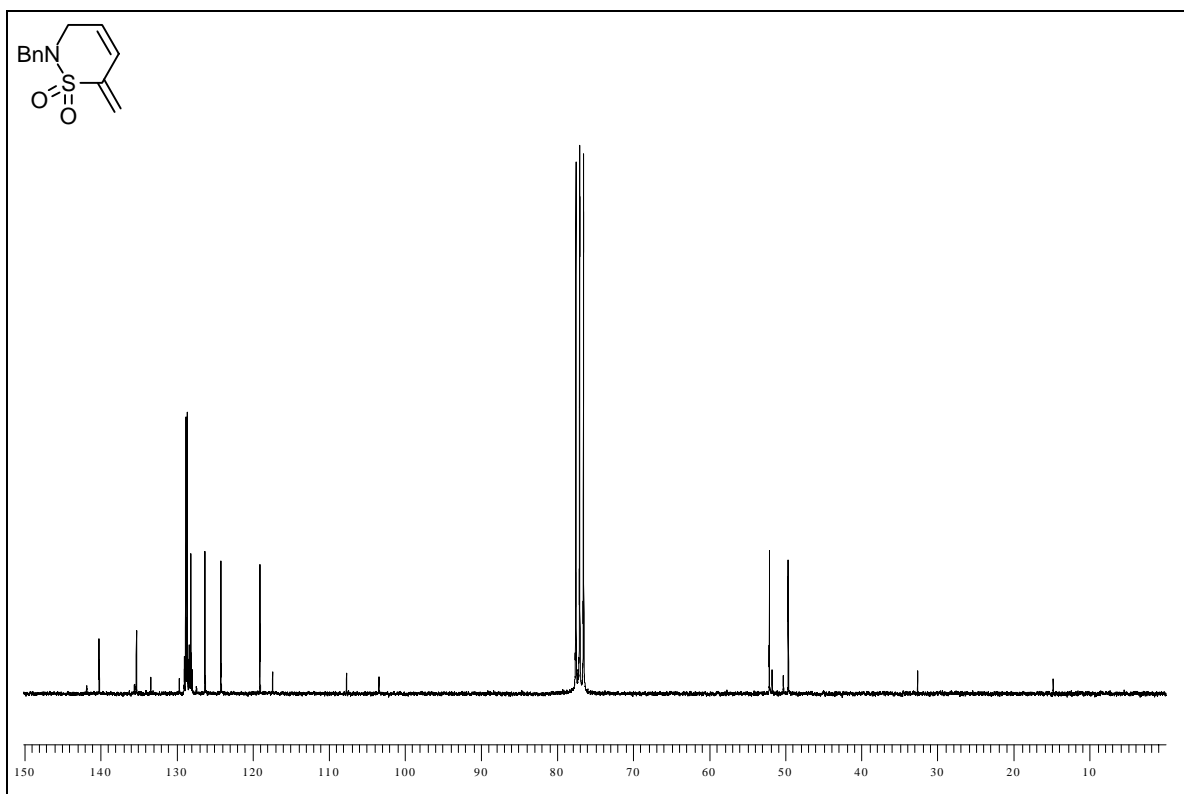
*N,N'*-Benzyl-1,13-dicarbonsäuremethylester-8-methyltrideca-1,12-dien-6-in (**86**)



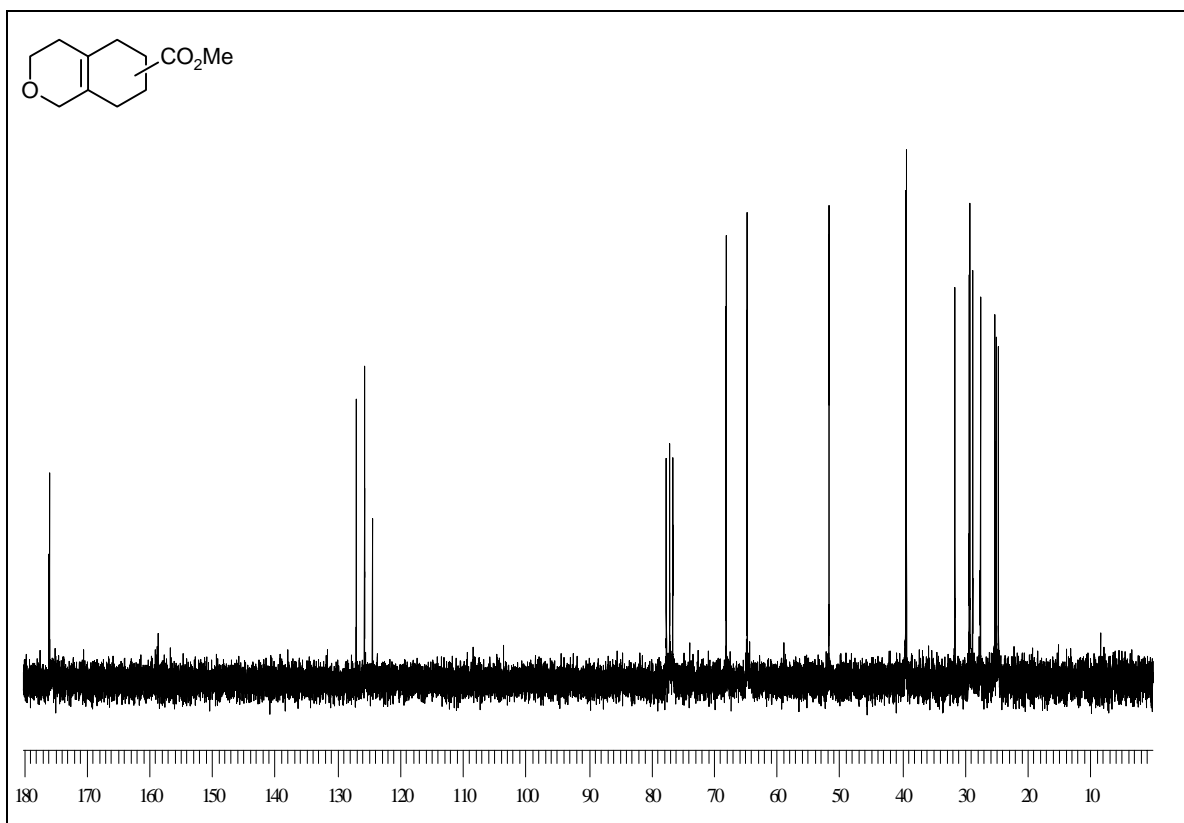
*N*-Benzyl-2-brom-*N*-vinylsulfonylprop-2-en-1-amin (**93**)



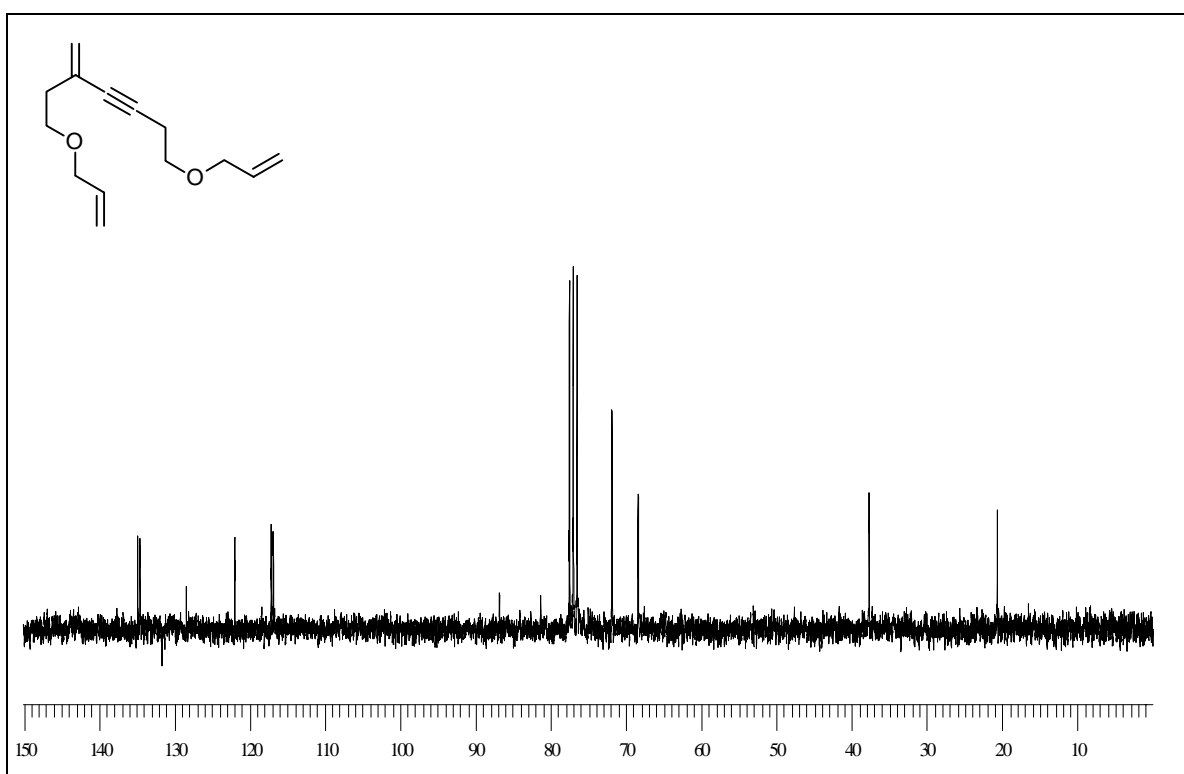
*N*-Benzyl-4-methylen-3,4-dihydro-2*H*[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**101**)



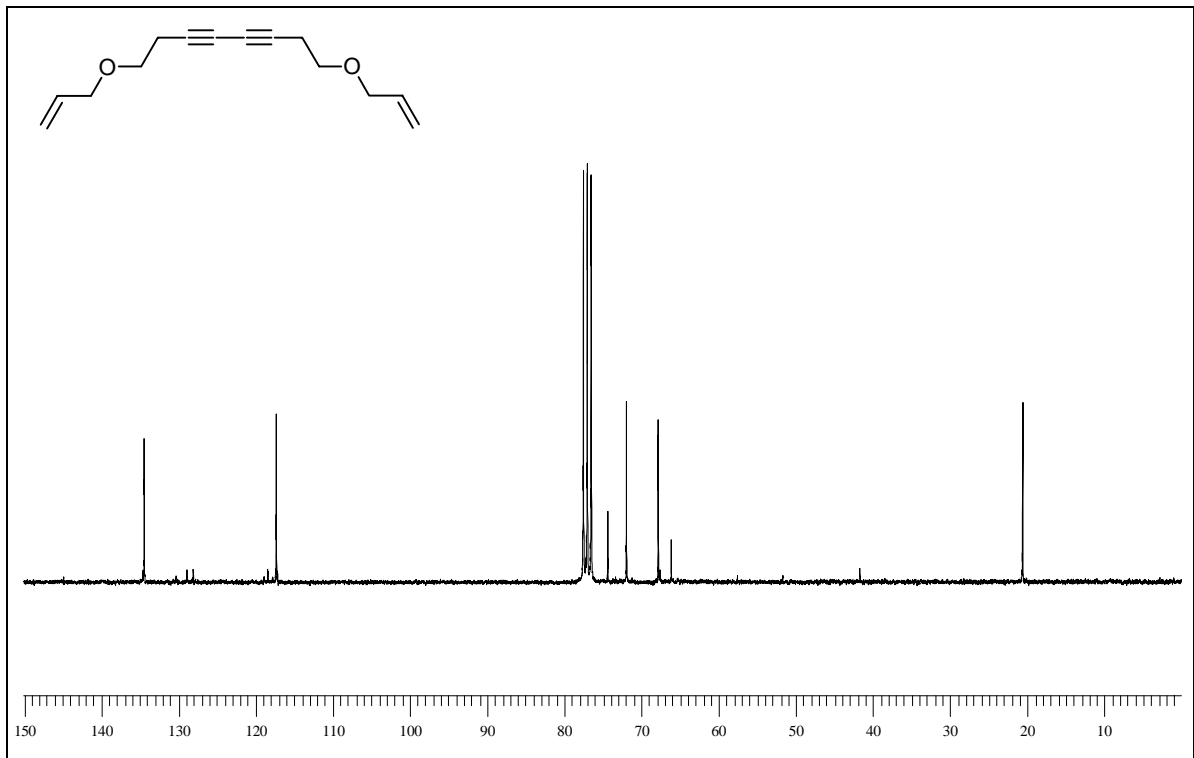
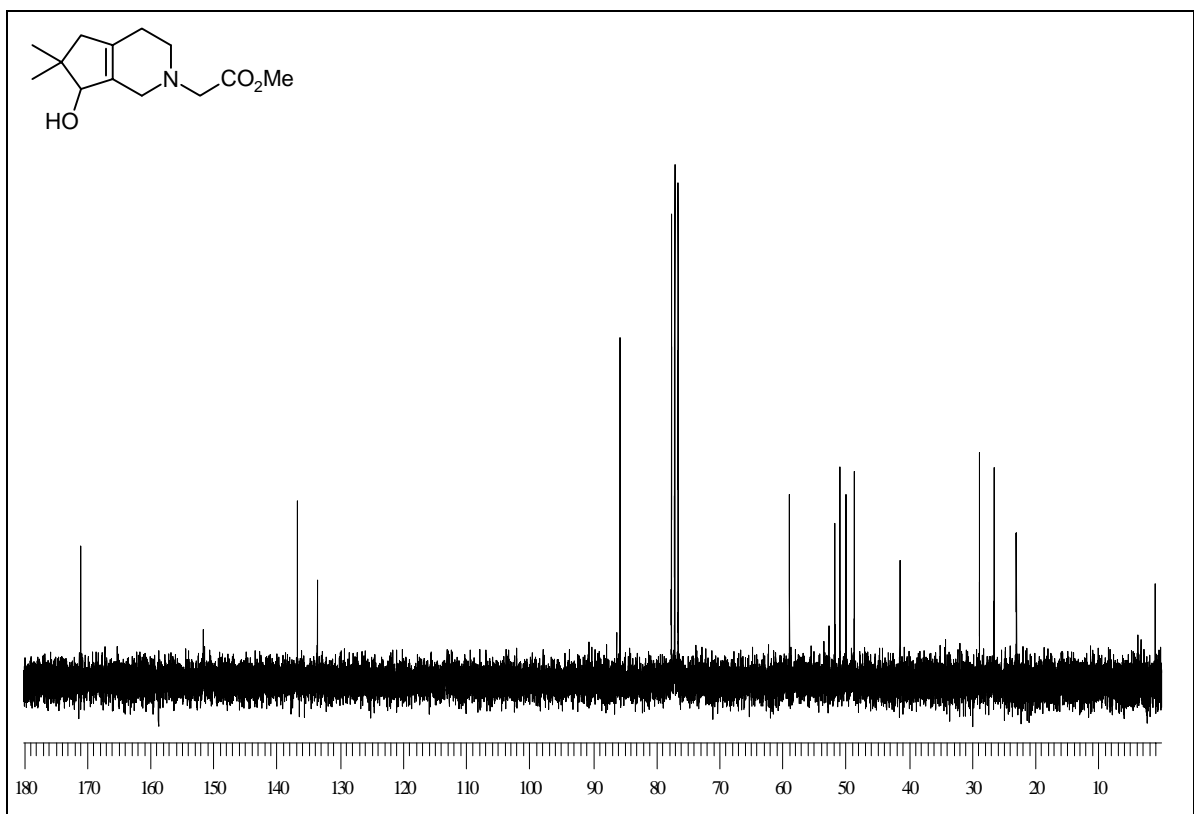
*N*-Benzyl-6-methylen-3,6-dihydro-2*H*[1,2]thiazin-1,1-dioxid (**102**)

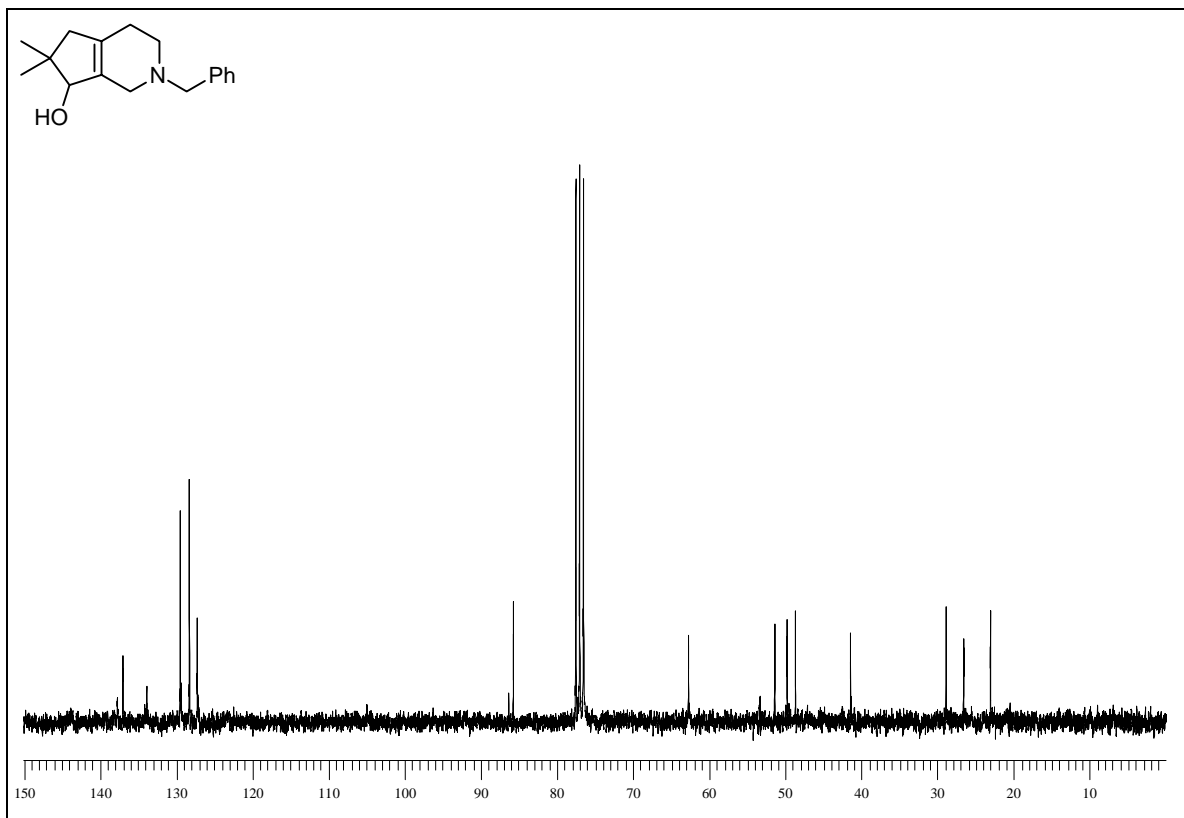


3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-6-carbonsäuremethylester (**115a**) und 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-1*H*-isochromen-7-carbonsäuremethylester (**115b**)



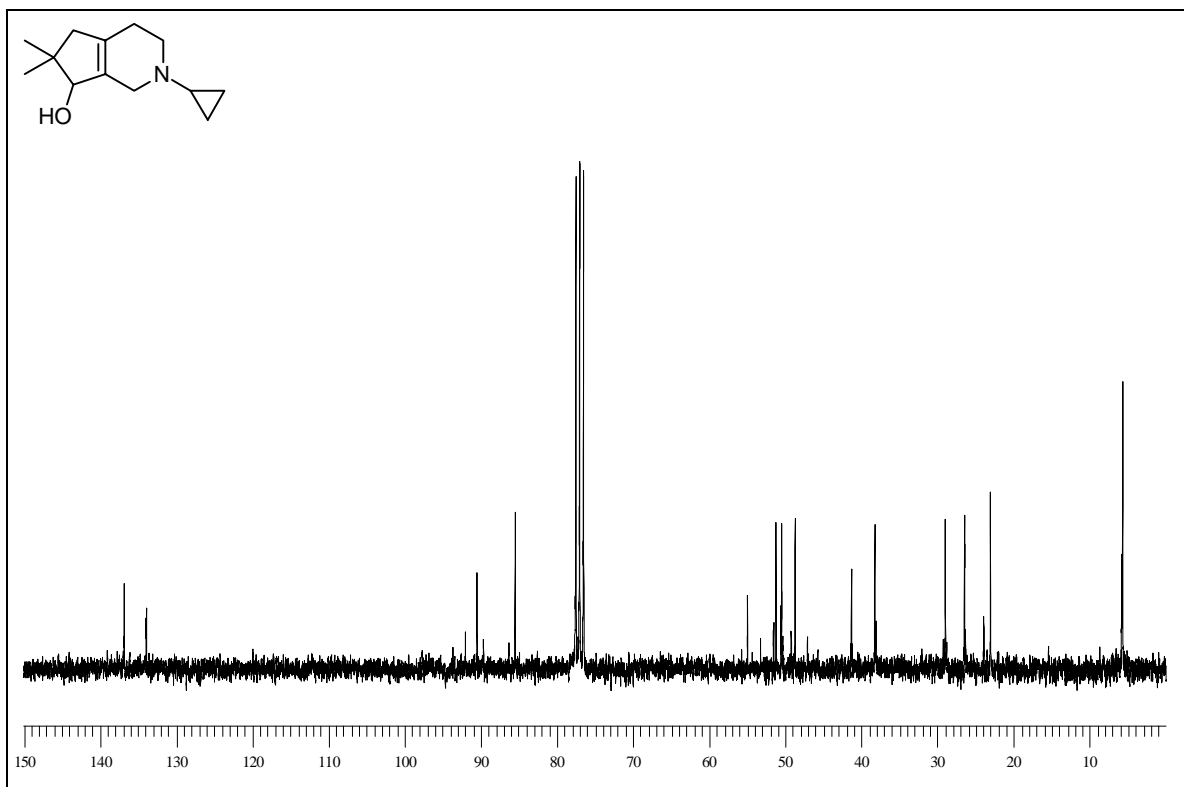
1,7-Diallyloxy-5-methylenhept-3-in (**116**)

1,8-Diallyloxyocta-3,5-dien (**117**)(7-Hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2H-cyclopenta[*c*]pyridin-2-yl)essigsäuremethylester (**126-Gly**)

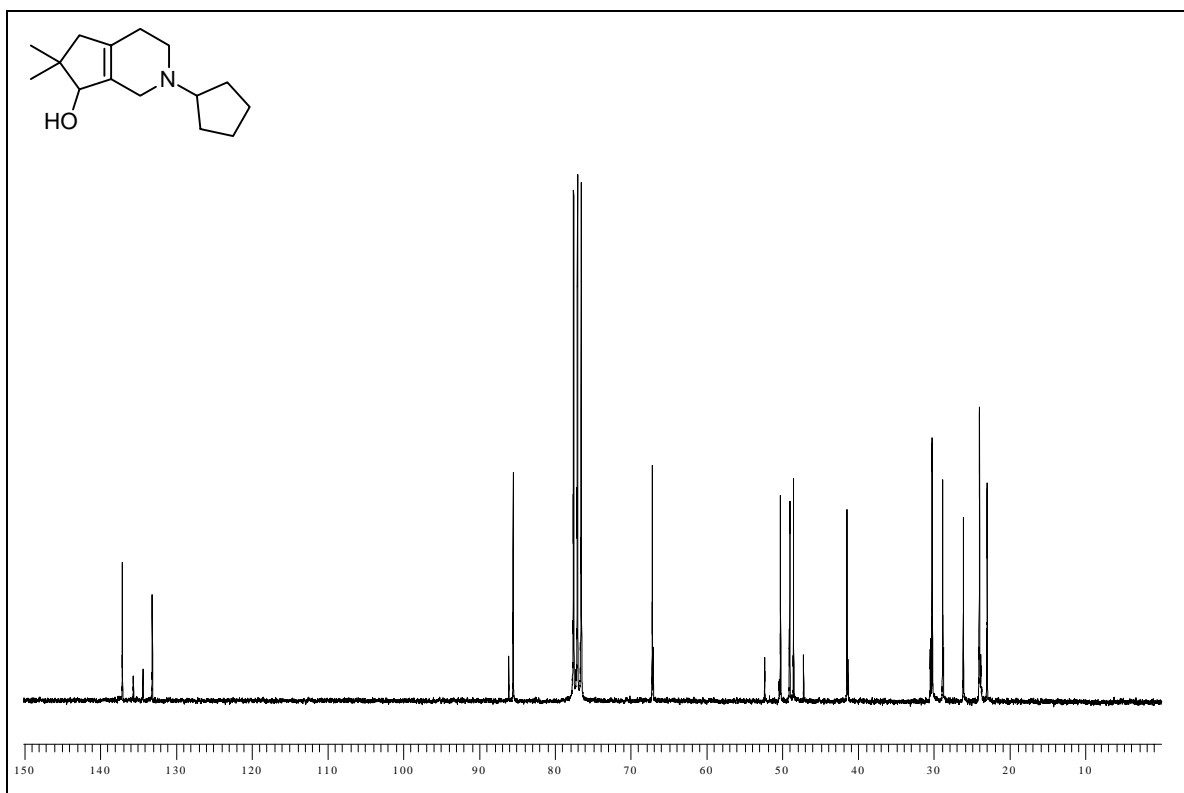


*N*-Benzyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin)

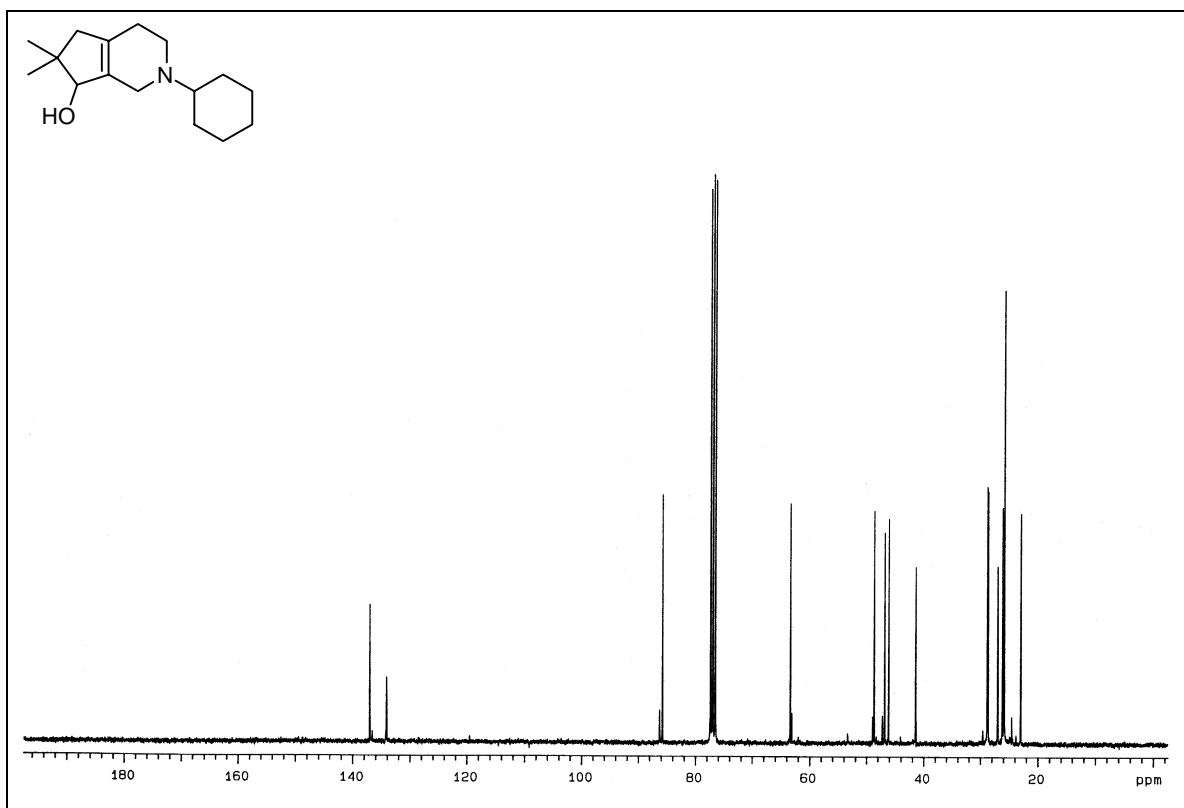
(126-Bn)



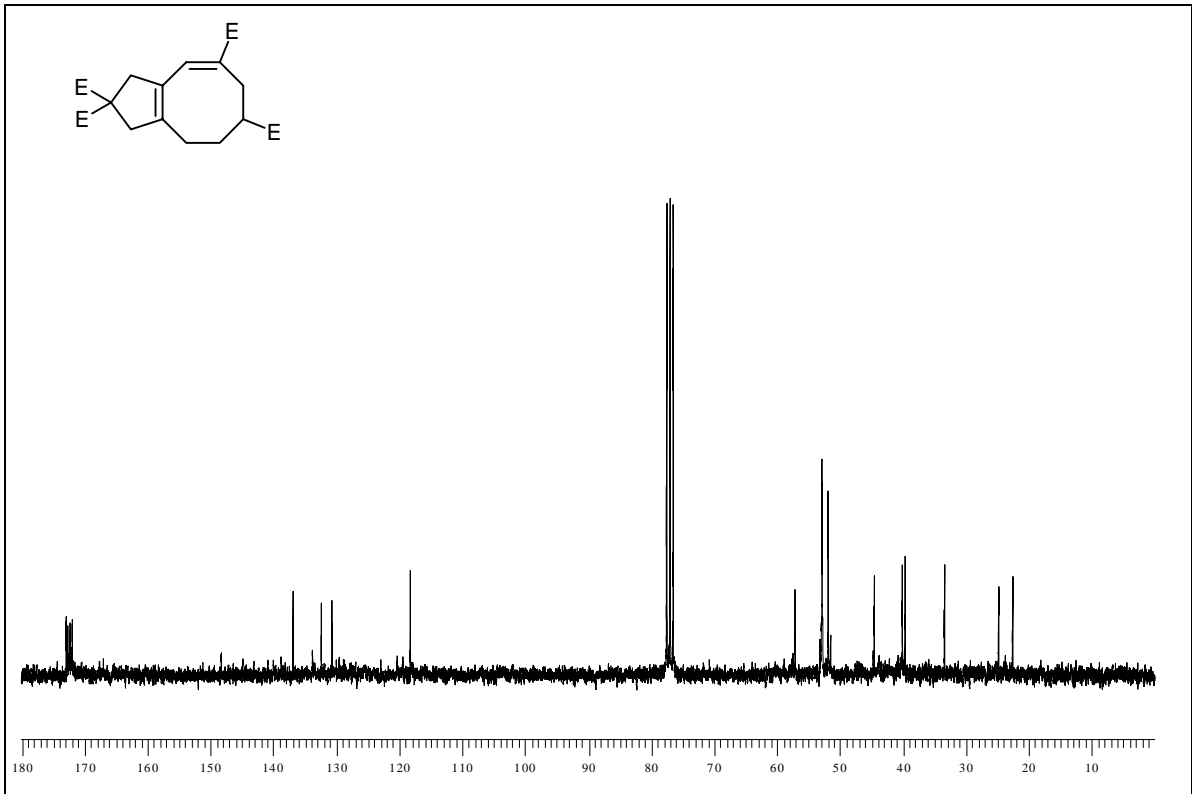
*N*-Cyclopropyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (126-cPr)



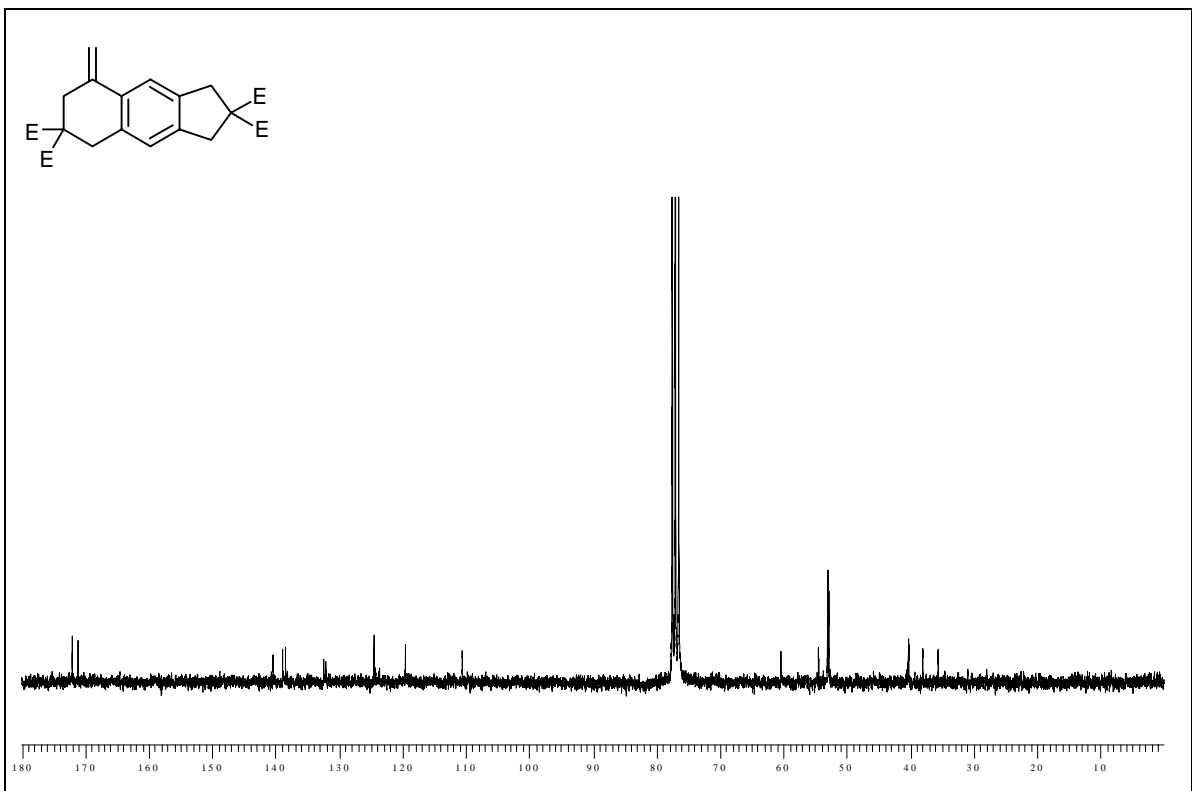
*N*-Cyclopentyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cPent**)



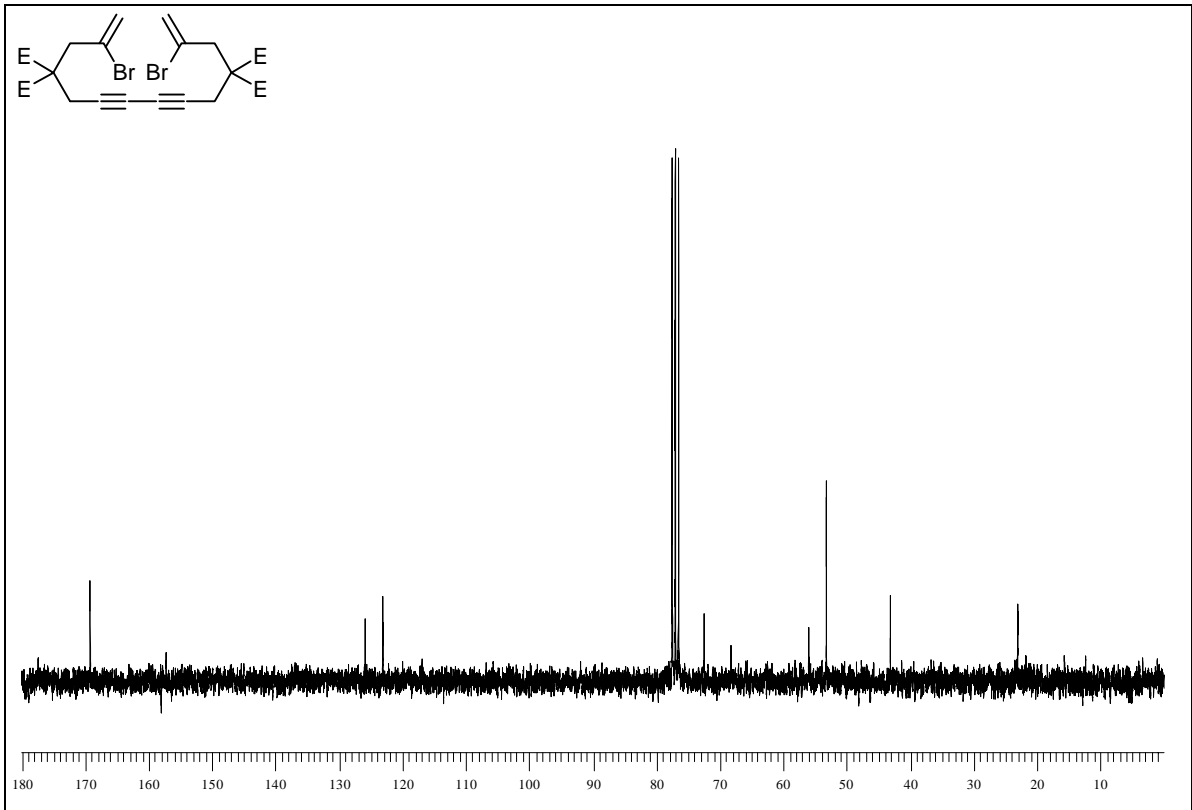
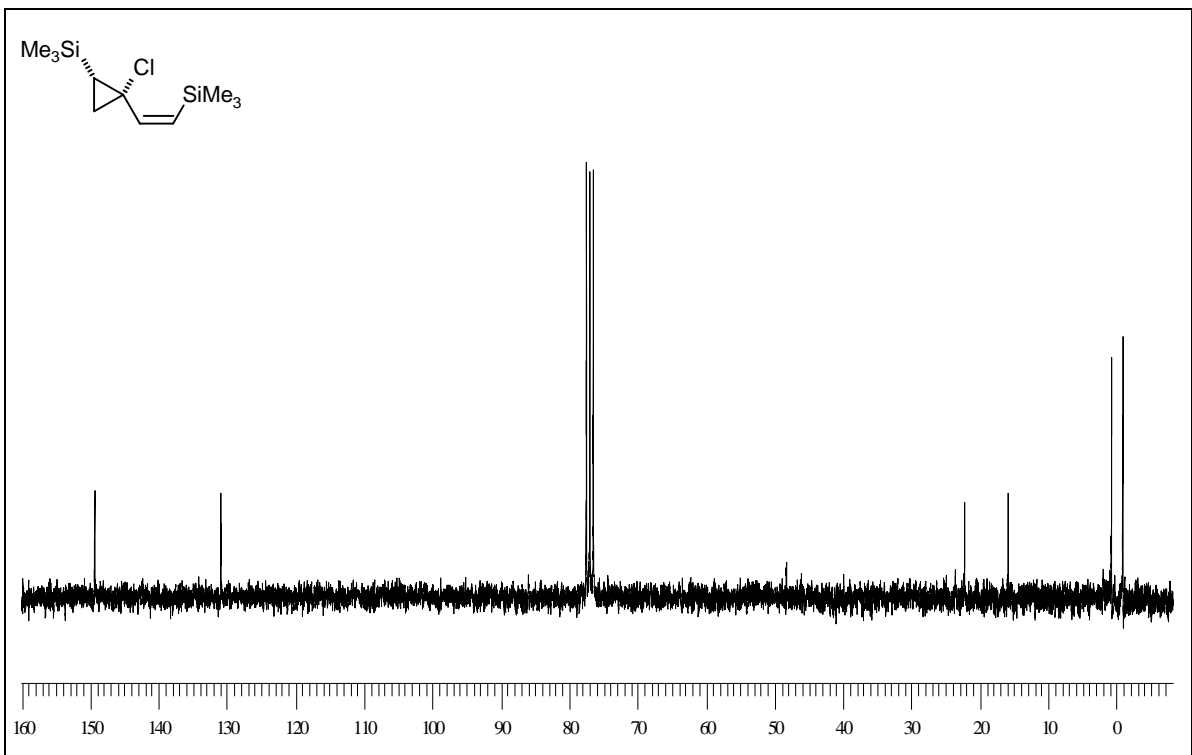
*N*-Cyclohexyl-(7-hydroxy-6,6-dimethyl-1,3,4,5,6,7-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*c*]-2-pyridin) (**126-cHex**)



2,2,5,7-Tetracarbonsäuremethylester-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1*H*-cyclopentacycloocten  
(155-CO<sub>2</sub>Me)

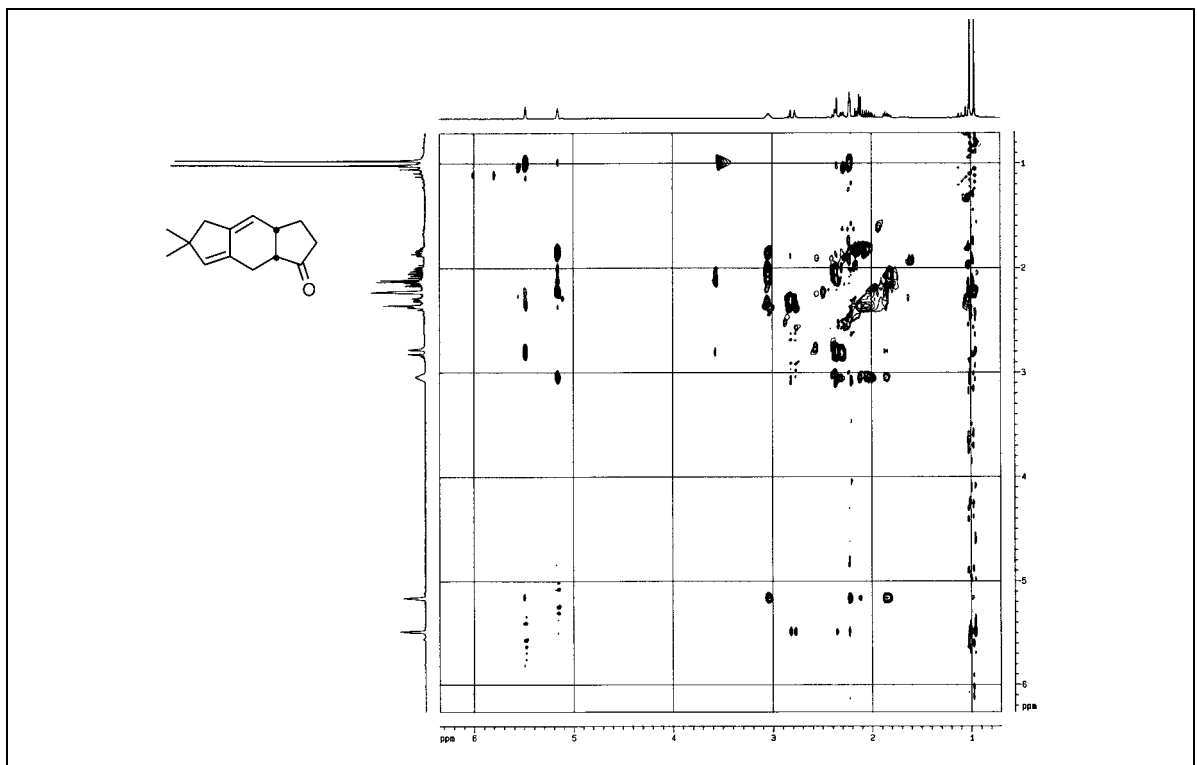
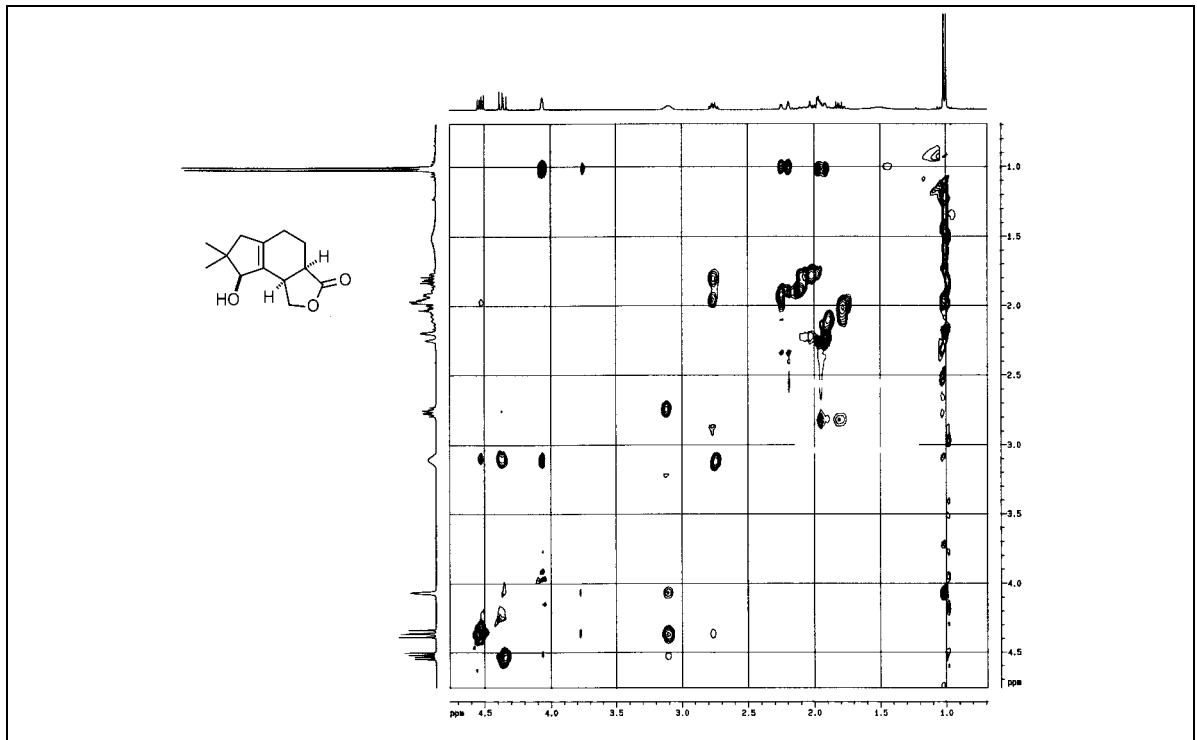


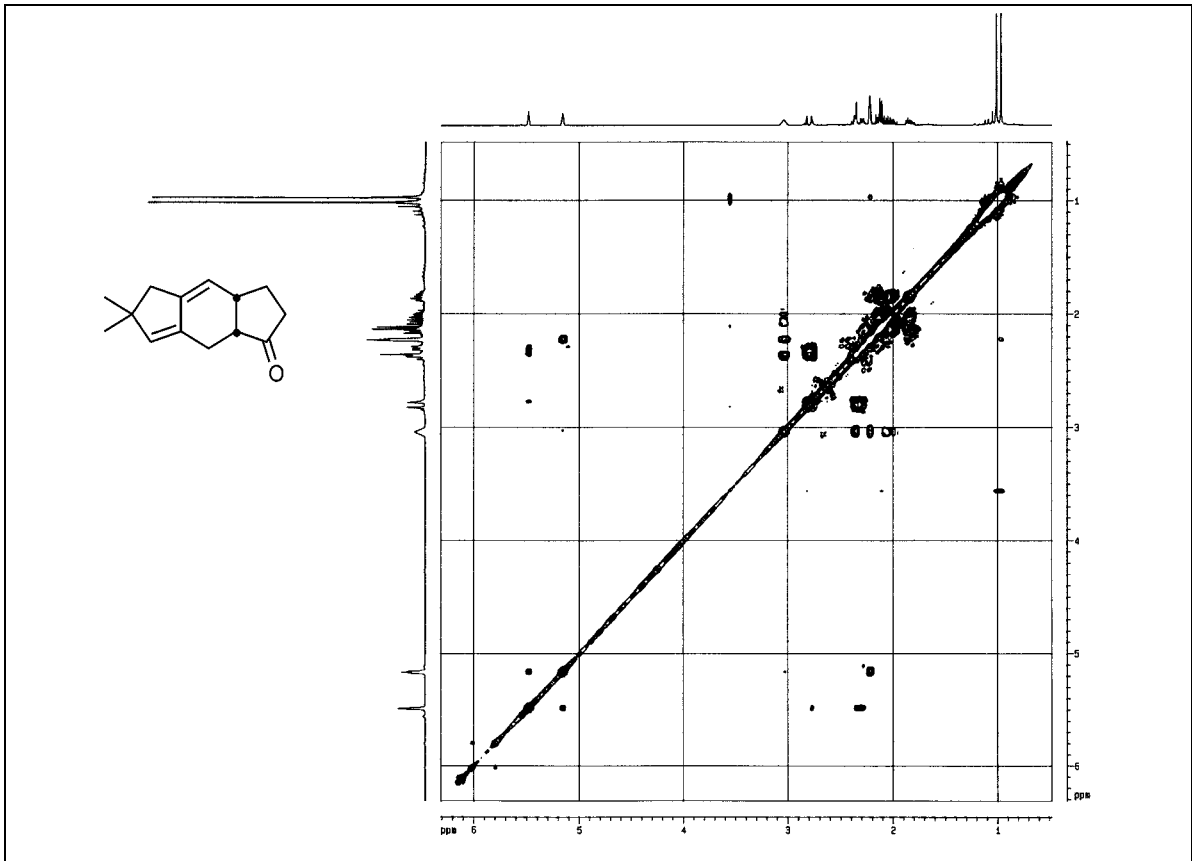
2,2,7,7-Tetracarbonsäuremethylester-5-methylen-1,2,3,6,7,8-hexahydrocyclopenta[*b*]naphthalin (156)

2,13-Brom-4,4,11,11-tetracarbonsäuremethylester-tetradeca-1,13-dien-6,8-diin (**157**)(Z)-1-Chlor-1-(2'-trimethylsilyl-ethenyl)-2-trimethylsilylcyclopropan [(Z,Z)-**217**]

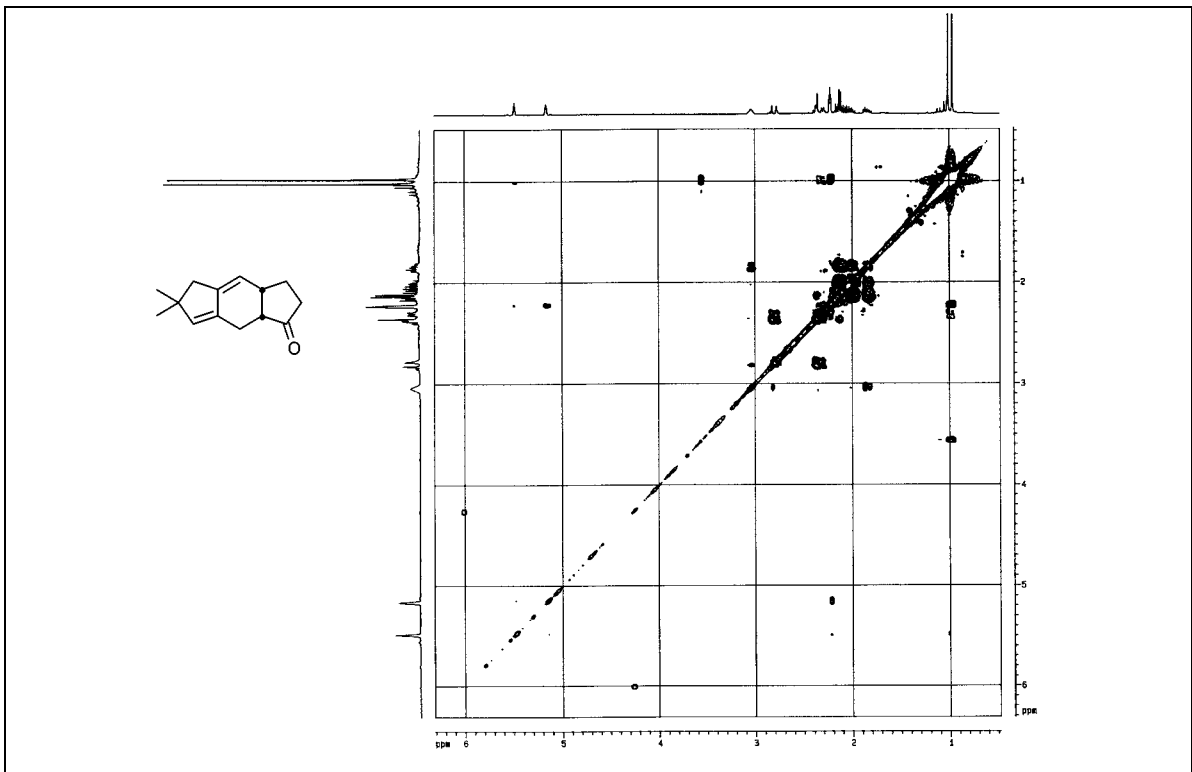


## 3. 2D-NMR-Spektren

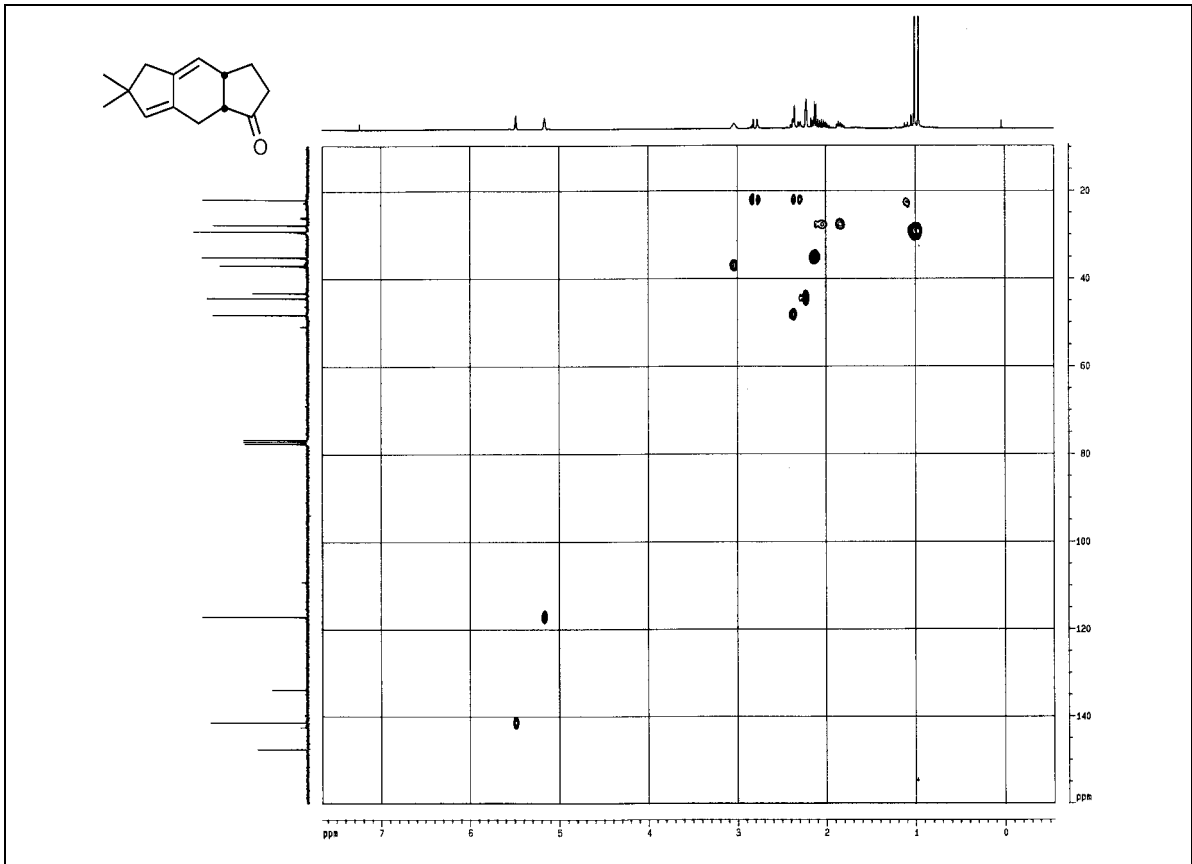




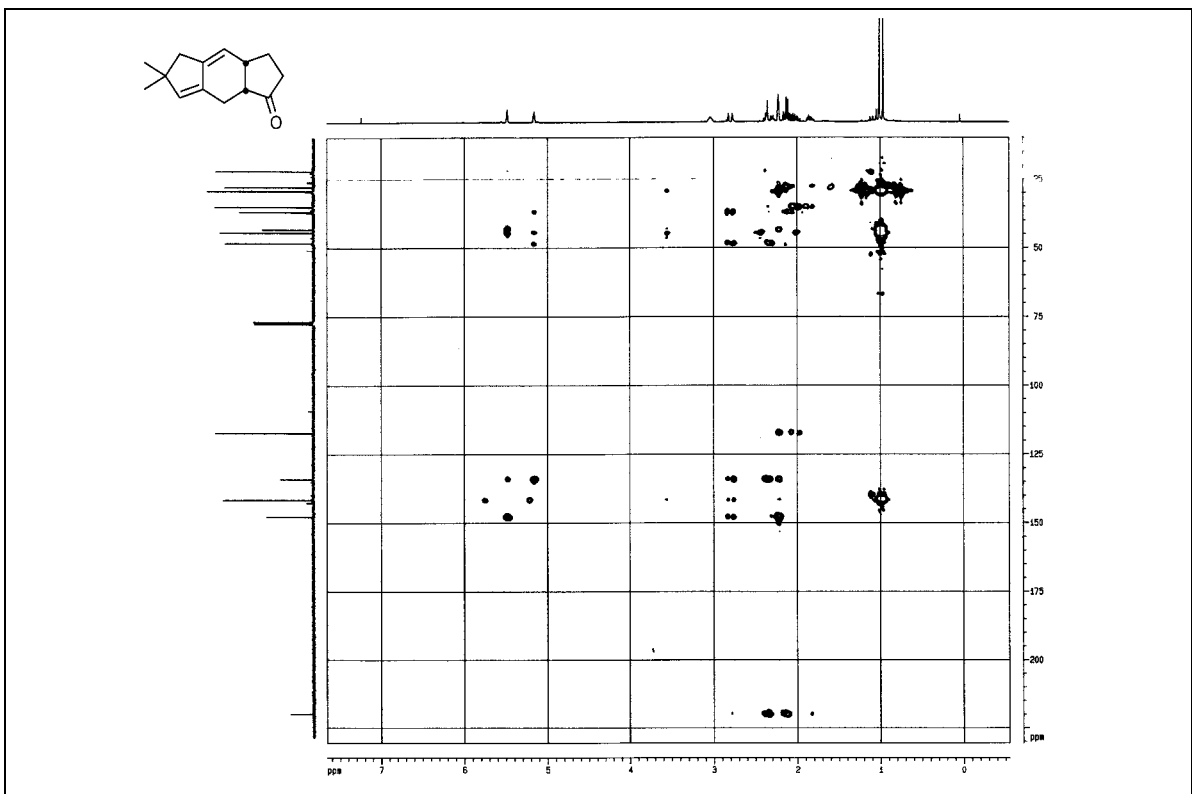
Standard COSY von 6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (**65**)



Long-Range COSY von 6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (**65**)



HMBC von 6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (65)



HMBC von 6,6-Dimethyl-3,3a,5,6,8,8a-hexahydro-2H-s-indacen-1-on (65)

## Publikationen

- [1] S. Körbe, A. G. Steinig, A. de Meijere, "Synthesis of Bicyclo[4.3.0]nonenes by Using Palladium-Catalyzed Cyclizations", *VSL 18, 10<sup>th</sup> IUPAC Symposium on Organo-Metallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 10)*, Versailles **1999**.
- [2] P. Menningen, C. Harcken, B. Stecker, S. Körbe, A. de Meijere, M. Rodrigues Lopez, J. Ollivier, J. Salaün, "Silyl Effect on the Regioselective Synthesis of Silylated Alkylidenecyclopropanes", *Synlett* **1999**, 1534–1538.
- [3] S. Körbe, A. de Meijere, "Formation of Bicyclic Systems by a Domino Process of Palladium Catalyzed Cyclization and Diels-Alder Reaction", *4<sup>th</sup> International Symposium Transition Metals in Organic Synthesis*, Leeds **2000**.
- [4] L. J. van Boxtel, S. Körbe, A. de Meijere, "Facile Synthesis of Bi- and Tricyclic Skeletons by Cycloisomerizations of Hept-1-en-6-yne and 4,9-Diheterododeca-1,11-dien-6-yne Followed by [4 + 2] Cycloadditions", *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2283–2292.

## **Danksagungen**

Für den wissenschaftlichen Unterricht an der Universität Göttingen und Orsay danke ich den Herren Professoren und Dozenten J. Salaün (Orsay, Frankreich), U. Klingebiel, G. F. Kahl, H. Laatsch, K. Luther, A. de Meijere, A. Meller, O. Reiser, E. Puschmann, H. W. Roesky, C. Schneider, E. Schwarzmann, G. M. Sheldrick, L.-F. Tietze und H. Gg. Wagner (Göttingen).

Herrn R. Machinek danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren und seine hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung der Spektren. Herrn Dr. Remberg und Herrn Dr. Frauendorf danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Für das sorgfältige Korrekturlesen, auch des Experimentellen Teiles danke ich Bettina Kracke, Dorit Nelke, Regina von Essen, Björn Stecker, Stefan Wiedemann und Baldur Stulgies. Stefan Beußhausen und Michael Schelper sei für die Hilfe bei Computer-Problemen gedankt, Karsten Rauch danke ich für die immer gute Versorgung mit Verbrauchsmaterialien. Torsten danke ich für das Scannen der Spektren und die Hilfe beim Weiterbearbeiten.

Bei meinen Laborkollegen der letzten vier Jahre aus den Laboren 308 und 309 bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und die hilfreichen Diskussionen. Für viel Spaß innerhalb des Labores danke ich Baldur, Jelena, Mario, Stefan W., Michael, Björn und Karsten, sowie Heiko, Jörg H., Ingo, Michael, Regina, Sandra, Stefan R., Stefan B. und Lonneke.

Für noch viel mehr Spaß außerhalb des Labores möchte ich mich besonders bei Torsten, Dorit, Jörg, Bettina, Bianca und Regina bedanken.

Der allergrößte Dank geht jedoch an meine Eltern und meine Großmutter, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

## **Lebenslauf**

Ich wurde am 25. Mai 1974 als erstes Kind des Bahnbeamten Albert Körbe und seiner Ehefrau Anita, geb. Bortfeld, in Bad Hersfeld geboren.

Von August 1980 bis Juli 1984 besuchte ich die Grundschule in Bebra-Breitenbach, Hessen. Danach wechselte ich auf das Wigbert-Gymnasium, Hünfeld, Hessen, an dem ich im Juni 1993 das Abitur bestand.

Zum Wintersemester 1993/1994 begann ich das Studium der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen und legte dort im Februar 1996 das Vordiplom ab.

Meine Diplomarbeit mit dem Titel "Synthese von Bicyclo[4.3.0]nonen-Gerüsten durch einen Domino-Prozeß aus intramolekularer Heck-Reaktion oder Enin-Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion" fertigte ich im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. de Meijere an. Am 8. Juli 1998 bestand ich meine Diplomhauptprüfung im Fach Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen. Seitdem arbeite ich an meiner Dissertation mit dem Titel "Palladium-katalysierte Domino-Reaktionen zum Aufbau bi- und tricyclischer Systeme" im Arbeitskreis von Prof. Dr. A. de Meijere.

Ein dreimonatiger Forschungsaufenthalt führte mich im Oktober 1998 an das Laboratoire des Carbocycles, Institut de Chimie Moléculaire d'Orsay der Université de Paris-Sud in Orsay, Frankreich, in den Arbeitskreis von Prof. Dr. Salaün.

Von September 1998 bis April 2001 war ich wissenschaftliche Angestellte am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität und mit der Betreuung des Chemischen Praktikums für Mediziner und Zahnmediziner beschäftigt.

Von Oktober bis November 2000 nahm ich erfolgreich an einem Kurs zur allgemeinen Pharmakologie und Toxikologie teil.