

# I. Theoretischer Teil

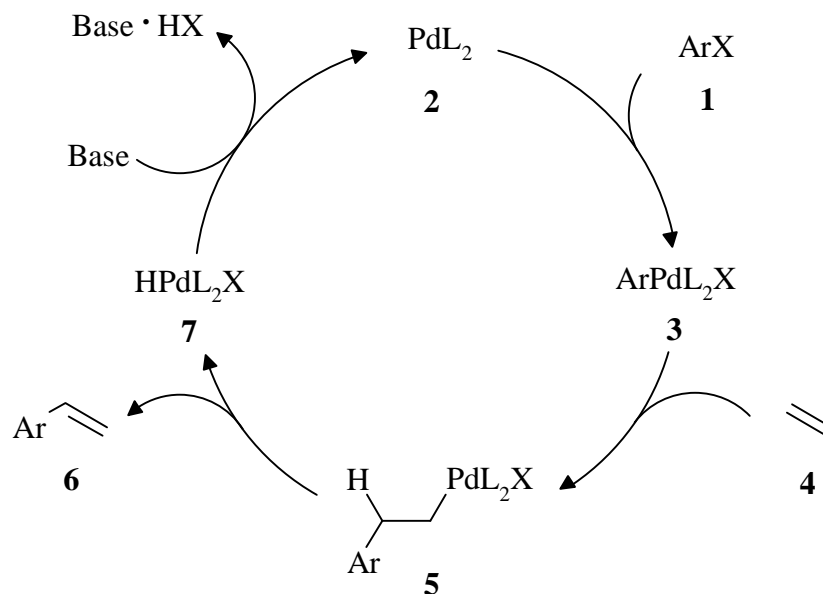
## 1. Einführung und Problemstellung

In den letzten Jahren haben sequentielle Transformationen, insbesondere solche, die durch Übergangsmetalle eingeleitet werden, große Bedeutung in der organischen Synthese erlangt<sup>[1]</sup>. Dabei können zwei Varianten unterschieden werden: Domino-Reaktionen und konsekutive Reaktionen. Domino-Reaktionen sind eine Abfolge von Reaktionen unter definierten Bedingungen, bei der alle Reagenzien schon beim Start der Reaktion im Reaktionsgemisch vorhanden sind. Jede nachfolgende Reaktion innerhalb der Sequenz ist eine Folge aus der im vorangegangenen Schritt gebildeten Funktionalität. Im Unterschied dazu wird bei einer konsekutiven Reaktion die Zielverbindung nur gebildet, wenn ein weiteres Reagenz oder ein weiterer Katalysator zum nicht isolierten Intermediat gegeben wird.

Sequentielle Transformationen beinhalten zwangsläufig, daß unter den Reaktionsbedingungen zwei oder mehr Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen gebildet werden. Auf diese Weise können in einem einzigen Syntheseschritt aus einfachen Reaktanten beachtlich komplexe Verbindungen erhalten werden. Sequentielle Transformationen zeichnen sich somit sowohl durch Eleganz als auch Effizienz aus. Die Minimierung der Anzahl an Syntheseschritten ist jedoch nur ein Aspekt eines rationellen Syntheseweges: Um komplexe Zielmoleküle rationell zu synthetisieren, kommt es darauf an, besonders leistungsfähige Synthesemethoden geeignet zu kombinieren.

In dieser Arbeit werden Synthesemöglichkeiten untersucht, die sich aus der Kombination eines palladiumkatalysierten Kupplungsprozesses, der Heck-Reaktion, mit klassischen Carbonylreaktionen ergeben. Die Heck-Reaktion<sup>[2]</sup> ist einer der wichtigsten übergangsmetallkatalysierten Prozesse zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung. Aryl-, Benzyl- bzw. Vinylhalogenide oder in neuerer Zeit auch entsprechende Triflate werden in präparativ einfacher Weise mit Olefinen gekuppelt.

Der Katalysezyklus der Heck-Reaktion<sup>[3], [4]</sup> (Abb. 1-1) soll am Beispiel des Arylhalogenides **1** mit dem einfachen Olefin **4** erläutert werden: Der erste Schritt ist die oxidative Addition einer 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies **2** an die Aryl-Halogen-Bindung von **1** unter Bildung des  $\sigma$ -Komplexes **3**. Die Insertion von **3** in die Doppelbindung des Olefins **4** führt zum Intermediat **5**. Durch nachfolgende  $\beta$ -H-Eliminierung des Palladi-

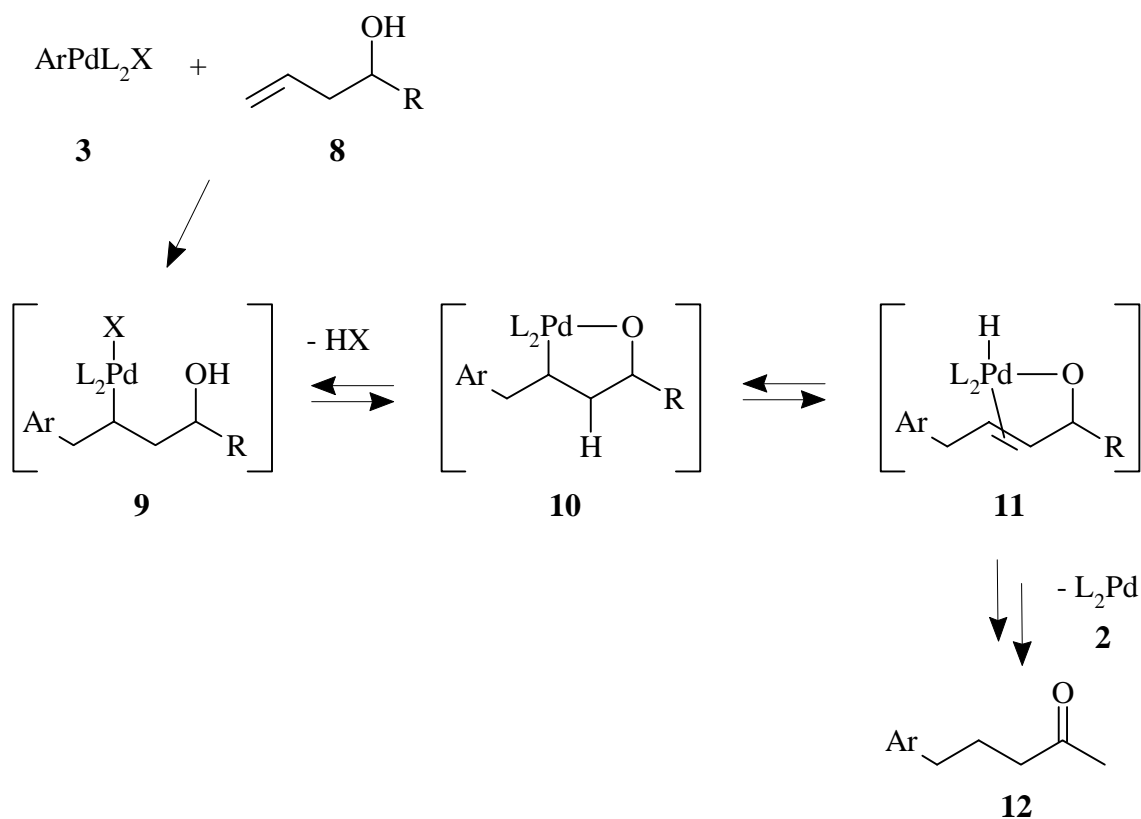


**Abb. 1-1:** Katalysezyklus der Heck-Reaktion<sup>[3]</sup> am Beispiel des Arylhalogenids **1** und dem Olefin **4** mit L als neutralem Liganden

um(II)-Komplexes **5** wird das substituierte Olefin **6** freigesetzt. Die Regeneration des Palladium(0)-Katalysators **2** erfolgt unter reduktiver Eliminierung von Halogenwasserstoff aus **7** in Gegenwart einer Base.

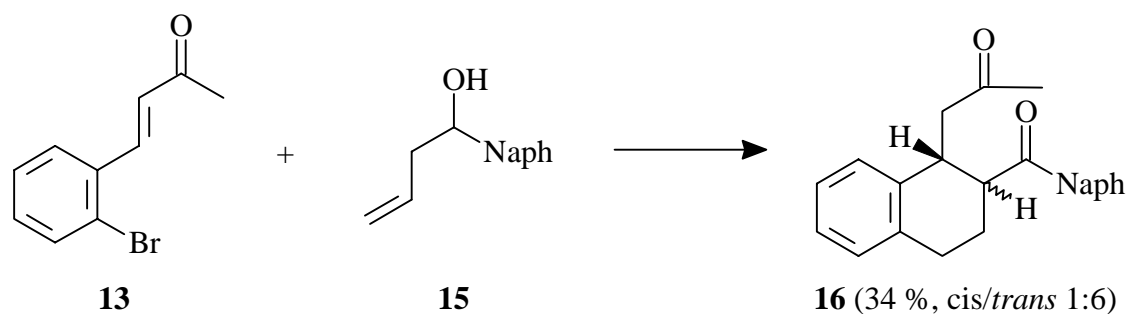
Die Heck-Reaktion toleriert bei den olefinischen Kupplungskomponenten zahlreiche Funktionalitäten. Die Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen, Ethern oder Cyanoverbindungen verläuft unproblematisch. Diese palladiumkatalysierte Reaktion ist nicht nur auf die Herstellung von substituierten Olefinen beschränkt. Mit der einfachen Olefinarylierung mechanistisch eng verwandt, reagieren ungesättigte Alkohole unter Doppelbindungswanderung entlang der Kohlenstoffkette zu gesättigten Aldehyden oder Ketonen<sup>[5]</sup>.

Beispielsweise wird bei der palladiumkatalysierten Reaktion des Homoallylalkohols **8** als Olefinkomponente die Carbonylverbindung **12** als Produkt erhalten (Abb. 1-2). Bei der Wanderung der Doppelbindung entlang der Kohlenstoffkette wird nach neueren Erkenntnissen<sup>[6]</sup> der Oxapalladazyklus **10** als Zwischenprodukt angenommen. Das Intermediat **11** isomerisiert zum entsprechenden Palladiumenolat und schließlich zur tautomeren Carbonylverbindung **12**.



**Abb. 1-2:** Heck-Reaktion des Homoallylkohols **8**

Die basischen Reaktionsbedingungen der Heck-Reaktion sind dazu geeignet, Folgereaktionen der sich bildenden Carbonylverbindungen zu induzieren. Nach eigenen Befunden<sup>[7], [8]</sup> gelingt es durch den Einsatz von geeignet substituierten Arylaldehyden, -ketonen oder -enonen die Heck-Reaktion der Allyl- und Homoallylkohole mit Aldol-Kondensationen<sup>[9]</sup> oder Michael-Additionen<sup>[10]</sup> in einem Domino-Prozeß zu kombinieren. Auf diese Weise ist eine breite Produktpalette von benzoanellierten Ringsystemen in einem einzigen Syntheseschritt zugänglich. Die Ringgröße ist dabei durch die Wahl des ungesättigten Alkohols steuerbar: Während Allylkohole auf diese Weise einen Zugang zu substituierten 1H-Indenen oder 1H-Indanen ermöglichen, gelangt man durch die Umsetzungen von Homoallylkoholen zu substituierten 1,2-Dihydronaphthalinen bzw. 1,2,3,4-Tetrahydronaphthalinen. Beispielsweise wird bei der palladiumkatalysierten Reaktion des Enons **13** mit dem 1-naphthylsubstituierten Homoallylkohol **15** das durch einen Domino-Prozeß aus Heck-Reaktion und Michael-Addition entstehende diastereoisomere 1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalinderivat **16** bei unvollständigem Umsatz in 34 % Ausbeute im *cis/trans*-Verhältnis 1:6 isoliert.

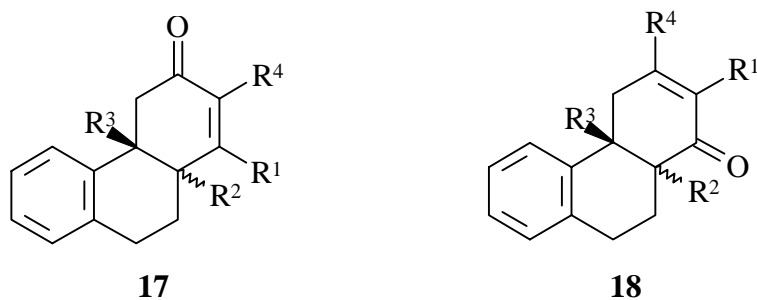


**Abb. 1-3:** Synthese des Tetrahydro-naphthalinderivates **16** durch einen Domino-Prozeß aus Heck-Reaktion und Michael-Addition; Naph = 1-Naphthyl

Durch die große Häufigkeit sechsgliedriger Ringe in Naturstoffen<sup>[11]</sup> (z. B. bei Steroiden oder Terpenen) findet die Robinson-Anellierung<sup>[12]</sup> Anwendung in der Naturstoffsynthese. Mechanistisch handelt es sich bei dieser Reaktion um eine konsekutive Kombination aus intermolekularer Michael-Addition und intramolekularer Aldol-Reaktion. Orientierende Untersuchungen haben gezeigt, daß eine Kombination von Heck-Reaktion und Robinson-analoger Anellierungsreaktion möglich ist.

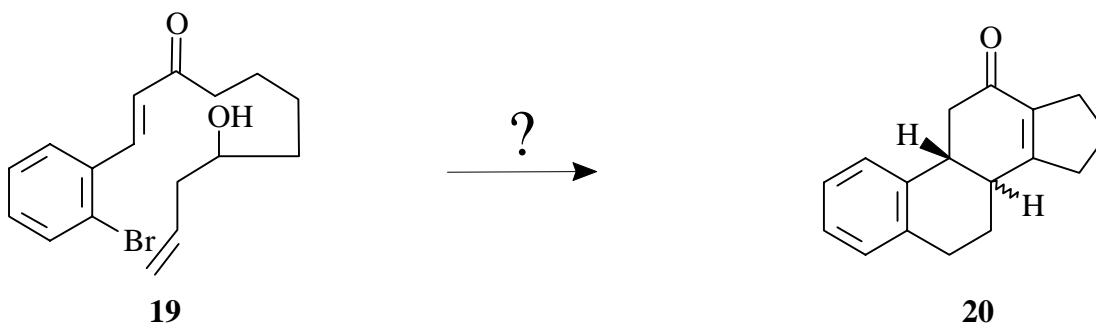
Bei den zu untersuchenden Domino-Prozessen bilden Kombinationen aus Heck-Reaktionen und Robinson-analoger Anellierungsreaktion einen Schwerpunkt. Es werden Reaktionssequenzen studiert, die sowohl intermolekulare als auch intramolekulare Heck-Reaktionen beinhalten.

Als Substrate sollen dazu  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone bzw. Aldehyde mit Homoallylalkoholen als Olefinkomponente umgesetzt werden. Durch Variation der Alkylreste an den Kupplungskomponenten sollte sich die Position der Carbonylgruppe der Endprodukte der Domino-Prozesse, den Phenanthren-3-onen **17** bzw. den Phenanthren-1-onen **18**, steuern lassen. Bei exemplarischen Reaktionen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen mit al-



kylsubstituierten Homoallylalkoholen wird der Einfluß der Alkylgruppe des Ketons auf Carbonylgruppen am Endprodukt des Domino-Prozesses in unterschiedlichen Positionen sondiert.

Die Anwendung der intramolekularen Heck-Reaktion als Ringschlußreaktion hat in den letzten Jahren erhebliche Bedeutung erlangt<sup>[3], [13]</sup>. Mittlerweile sind viele elegante und eindrucksvolle Anwendungsbeispiele, darunter auch Steroidsynthesen<sup>[14]</sup>, bekannt. Das Hauptinteresse gilt jedoch zumeist der Herstellung von 5- und 6-gliedrigen carbo- und heterozyklischen Ringen, auch wenn sich in der Literatur ebenfalls einige Beispiele der Herstellung von mittleren und großen Ringen finden<sup>[15]</sup>. Ausgehend von dem Hydroxyketon **19** sollte durch eine Sequenz aus intramolekularer Heck-Reaktion und Robinson-analoger Anellierungsreaktion als Syntheseziel das Steroidgerüst **20** zugänglich sein.



**Abb. 1-4:** Aufbau des Steroidgerüsts **20** durch eine Kombination von intramolekularer Heck-Reaktion und Robinson-analoger Anellierungsreaktion

Desweiteren sollen die Perspektiven und Grenzen von Reaktionssequenzen aus Heck-Reaktionen und Carbonylreaktionen getestet werden. Beispielsweise werden dazu Transformationen mit Estern als  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Kupplungskomponenten untersucht. Weiterhin wird exemplarisch die Reaktion eines disubstituierten Allylalkohols sondiert.