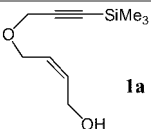
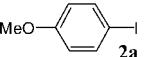
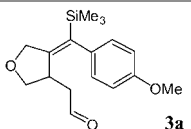
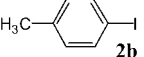
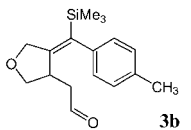

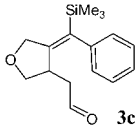
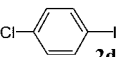
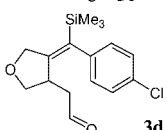
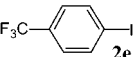
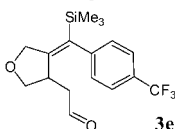
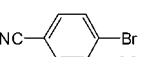
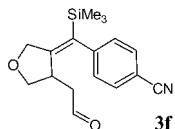
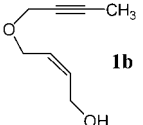
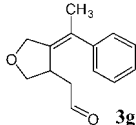
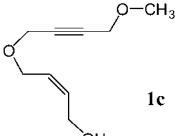
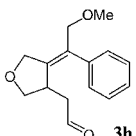
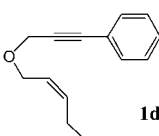
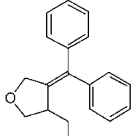
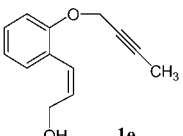
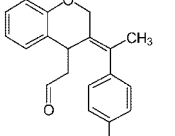
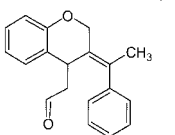
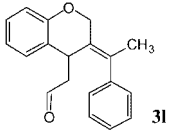


Tabelle 1: Palladiumkatalysierte Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Sequenz von Inallylalkoholen **1** zu γ,δ -Enalen **3**.^[a]

Nr.	Inallylalkohol 1	Arylhalogenid 2	<i>t</i> [h]	γ,δ -Enal 3	Ausb. [%] ^[b]
1	 1a	 2a	5	 3a	65
2	1a	 2b	2.5	 3b	85
3	1a	 2c	5	 3c	86
4	1a	 2d	2	 3d	76
5	1a	 2e	15	 3e	66
6 ^[c]	1a	 2f	0.5	 3f	85
7	 1b	2c	4.5	 3g	47
8 ^[d]	 1c	2c	24	 3h	29
9 ^[d]	 1d	2c	28	 3i	26
10	 1e	2a	6	 3j	58
11	1e	2b	5	 3k	60
12	1e	2c	6	 3l	65

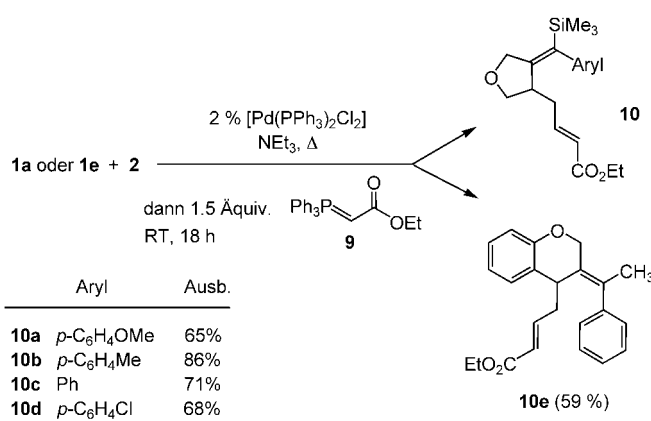
Fußnoten siehe Folgeseite.

zen der endocyclischen Methylenprotonen in α -Position zur Etherbrücke) in den NOESY-Spektren abgeleitet werden.

In ihren Elementarschritten hat diese neue palladiumkatalysierte Dominoreaktion durchaus bekannte Vorbilder wie die intramolekulare Insertion von Eninen^[1a] und die Heck-Reaktion von Allylalkoholen, die 3-Arylpropanale liefert.^[13] Daher kann diese neue Sequenz wie folgt erklärt werden (Schema 1): Nach der oxidativen Addition des Arylhalogenids **2** an die in situ erzeugte Pd⁰-Spezies koordiniert das Arylpalladiumhalogenid **4** an die Dreifachbindung des In-allylalkohols **1** und inseriert im Sinne einer *syn*-Carbopalladierung unter stereospezifischer Bildung des Vinylpalladiumkomplexes **5**. Als Folge der Koordination und cyclisierenden Insertion des Allylalkoholfragmentes bildet sich eine Alkylpalladiumspezies **6**, die unter β -Hydrid-Eliminierung das Dienol **7** liefert, das dann sofort zum Enal **3** tautomerisiert. Der Hydridopalladiumhalogenidkomplex **8** reagiert durch basenunterstützte reduktive Eliminierung von Halogenwasserstoff zurück zum Pd⁰-Komplex. Nach oxidativer Addition von **2** beginnt der Katalysezyklus von Neuem. Interessanterweise ergibt die Reaktion mit dem trimethylsilylsubstituierten **1a** als Substrat deutlich höhere Ausbeuten (siehe Tabelle 1, Nr. 1–6 und 7–9). Auch das konformativ starre phenylenverbrückte **1e** kann erfolgreich in der Sequenz eingesetzt werden und liefert Chromanylacetaldehyd-Derivate in guten Ausbeuten (Nr. 10–12). Da die Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Sequenz für elektronenarme Arylhalogenide beträchtlich erschwert ist (längere Reaktionszeiten bzw. Mikrowellenbestrahlung zum Erreichen einer vollständigen Umsetzung; Tabelle 1, Nr. 5 und 6), übt offenbar die Arylpalladiumspezies einen starken elektronischen Effekt auf den Carbopalladierungsschritt aus.

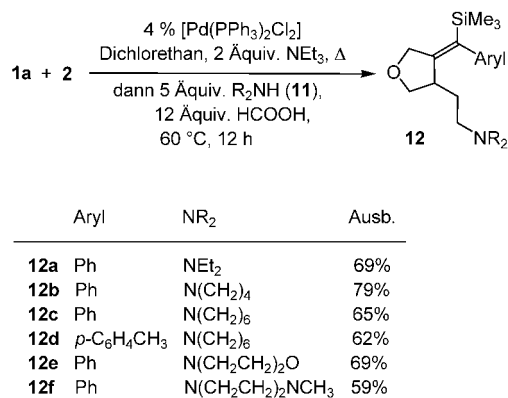
Diese neue Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Dominosequenz von Alkynylallylalkoholen zu γ,δ -Enalen dient als Basis für sequenzielle Eintopf-Dreikomponentenreaktionen, die mit den milden Reaktionsbedingungen des einleitenden Pd-katalysierten Prozesses kompatibel sind. So eignet sich die neugebildete Aldehydfunktionalität hervorragend für eine anschließende Wittig-Reaktion im Rahmen einer sequenziellen Eintopfreaktion. Entsprechend liefert die Umsetzung von **1a** oder **1e** mit **2** in Gegenwart katalytischer Mengen [Pd(PPh₃)₂Cl₂] in siedendem Triethylamin und anschließende Zugabe eines stabilisierten Phosphorylids des Typs **9** bei Raumtemperatur 2,3,6,7-doppeltungesättigte Ester **10** in mittleren bis guten Ausbeuten (Schema 2).^[12]

Darüber hinaus kann die neue Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Sequenz durch Verringerung der Triethylaminmenge auf nur zwei Äquivalente als Einstieg in eine nachfolgende reduktive Aminierung unter Leuckart-Wallach-Bedingungen^[14] in einer sequenziellen Eintopfreaktion dienen. Entsprechend führt die Umsetzung von **1a** mit **2** in Gegenwart katalytischer Mengen [Pd(PPh₃)₂Cl₂] und 2 Äquivalenten Triethylamin in siedendem Dichlorethan und anschlie-



Schema 2. Palladiumkatalysierte Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Wittig-Sequenz zu 2,3,6,7-doppeltungesättigten Carbonylverbindungen **10**.

bende Zugabe von sekundären Aminen **11** und Ameisensäure bei 60 °C zur Bildung von β -Aminoethylalkylidentetrahydrofuranen **12** in guten bis ausgezeichneten Ausbeuten (Schema 3).^[12]



Schema 3. Palladiumkatalysierte Sequenz aus Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierung und reduktiver Aminierung zu β -Ethylaminobenzyliden-tetrahydrofuranen **12**.

Zusammenfassend haben wir eine Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Dominoreaktion entwickelt, die ausgehend von Inallylalkoholen **1** und Arylhalogeniden γ,δ -Enale **3** liefert. Dieser neue Dominoprozess wurde zu zwei konsekutiven Eintopf-Dreikomponentensequenzen weiterentwickelt, wobei eine Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Wittig-Sequenz und eine Sequenz aus Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierung und reduktiver Aminierung einen Zugang zu heterocyclischen 2,3,6,7-doppeltungesättigten Estern bzw. β -Aminoethylalkylidentetrahydrofuranen eröffneten. Studien zur methodischen Breite dieser Sequenz und verwandter Transformationen zur Erhöhung der molekularen Diversität

Tabelle 1: [a] Reaktionsbedingungen: 1 Äquiv. **1**, 1.1 Äquiv. **2** (0.1 m in Triethylamin) und 0.02 Äquiv. [Pd(PPh₃)₂Cl₂] werden 2–28 h unter Rückfluss erhitzt. [b] Ausbeuten der isolierten Produkte **3** nach Flash-Chromatographie an Kieselgel; Reinheiten $\geq 95\%$ gemäß NMR-Spektroskopie und Elementaranalyse und/oder HR-MS. [c] Die Reaktion wurde in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt (0.50 mmol **1a**, 0.55 mmol **2f**, 2 Mol-% [Pd(PPh₃)₂Cl₂]; Aufheizphase: 160 s bis 150 °C bei 300 W, 30 min Reaktionsphase bei 150 °C, Abkühlphase: 240 s bis 45 °C). [d] [Pd(PPh₃)₄] als Katalysator.

in pharmakologisch interessanten Zielverbindungen sind derzeit in Bearbeitung.

Experimentelles

Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Sequenz (3b): In einem 50-mL-Schraubdeckelgefäß wurden 15 mg (0.02 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in 10 mL luftfreiem Triethylamin gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 198 mg (1.0 mmol) **1a** und 240 mg (1.1 mmol) **2b** versetzt und 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 150 mL Diethylether zugegeben und der Niederschlag durch Filtration abgetrennt. Die Lösungsmittel des Filtrats wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 239 mg (85 %) analytisch reines **3b** in Form eines blassgelben Öls isoliert. $R_f = 0.59$ (Hexan/Diethylether 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = -0.17$ (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 2.50–2.55 (m, 1H), 2.76–2.81 (m, 1H), 2.93 (ddd, $J = 1.6, 9.7, 17.8$ Hz, 1H), 3.68–3.72 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 1.6, 11.3$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 2.3, 17.2$ Hz, 1H), 6.97–7.01 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 2H), 9.86–9.87 ppm (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125.8 MHz): $\delta = 0.2$ (CH_3), 21.1 (CH_3), 31.2 (CH), 46.8 (CH_2), 67.3 (CH_2), 70.6 (CH_2), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 133.8 (C_{quart}), 137.2 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 201.5 ppm (CH). HR-MS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$: 288.1546; gef.: 288.1543. Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$ (288.5): C 70.78, H 8.39; gef.: C 70.61, H 8.43.

Heck-Carbopalladierungs-Cyclisierungs-Wittig-Sequenz (10b): In einem 50-mL-Schraubdeckelgefäß wurden 14 mg (0.02 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in 10 mL luftfreiem Triethylamin gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 198 mg (1.0 mmol) **1a** und 241 mg (1.1 mmol) **2b** versetzt und 2.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nacheinander 5 mL THF und 523 mg (1.5 mmol) **9** zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandenen Niederschläge wurden durch Filtration abgetrennt. Die Lösungsmittel des Filtrats wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Es wurden 301 mg (86 %) analytisch reines **10b** in Form eines gelben Öls isoliert. $R_f = 0.72$ (Hexan/Diethylether 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): $\delta = -0.16$ (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.23–2.61 (m, 6H), 3.58–3.66 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 1.9, 11.2$ Hz, 1H), 4.02–4.26 (m, 4H), 5.92 (dt, $J = 1.4, 15.6$ Hz, 1H), 6.91–7.15 ppm (m, 5H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): $\delta = 0.4$ (CH_3), 14.2 (CH_3), 21.1 (CH_3), 35.2 (CH_2), 36.0 (CH), 60.1 (CH_2), 66.0 (CH_2), 70.5 (CH_2), 122.8 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 134.5 (C_{quart}), 137.1 (C_{quart}), 137.6 (C_{quart}), 147.1 (CH), 149.2 (C_{quart}), 166.4 ppm (C_{quart}). HR-MS ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$: 358.1964; gef.: 358.1950. Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si}$ (358.6): C 70.35, H 8.43; gef.: C 70.31, H 8.42.

Sequenz aus Heck-Carbopalladierung-Cyclisierung und reduktiver Aminierung (12b): In einem 50-mL-Schraubdeckelgefäß wurden 28 mg (0.04 mmol) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$ in einer Mischung aus 10 mL luftfreiem 1,2-Dichlorethan und 202 mg (2.0 mmol) Triethylamin gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 198 mg (1.0 mmol) **1a** und 240 mg (1.10 mmol) **2c** versetzt und 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden nacheinander 552 mg (12.0 mmol) Ameisensäure und 356 mg (5.0 mmol) Pyrrolidin (**11b**) zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 12 h auf 60 °C gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 150 mL Diethylether und wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben und die Niederschläge durch Filtration abgetrennt. Die Lösungsmittel des Filtrats wurden im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie an basischem Alox (Brockmann-Aktivität IV) gereinigt. Es wurden 261 mg (79 %) analytisch reines **12b** in Form eines gelbroten Öls isoliert. $R_f = 0.31$ (Hexan/Diethylether 1:2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = -0.22$ (s, 9H), 1.67–1.85 (m, 6H), 2.09–2.18 (m, 1H), 2.42–2.60 (m, 6H), 3.60–3.67 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 2.2, 11.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 2.2, 16.9$ Hz, 1H), 7.04–7.11 (m, 2H), 7.20–7.30 ppm (m, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 ,

125.8 MHz): $\delta = 0.4$ (CH_3), 23.4 (CH_2), 31.5 (CH_2), 35.3 (CH), 54.3 (CH_2), 54.9 (CH_2), 66.8 (CH_2), 70.4 (CH_2), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (CH), 135.8 (C_{quart}), 141.0 (C_{quart}), 148.2 ppm (C_{quart}). HR-MS ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NOSi}$: 329.2175; gef.: 329.2167. Elementaranalyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NOSi}$ (329.56): C 72.89, H 9.48, N 4.25; gef.: C 73.36, H 9.71, N 3.91.

Eingegangen am 30. Juni 2004

Stichwörter: Aminierungen · C-C-Kupplungen · Dominoreaktionen · Mehrkomponentenreaktionen · Olefinierungen

- [1] Übersichten zum Thema, siehe z. B. a) E.-I. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365; b) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289; c) S. Bräse, A. de Meijere in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 99.
- [2] Übersichten zu übergangsmetallkatalysierten Reaktionen in Heterocyclensynthesen, siehe z. B. a) G. Kirsch, S. Hesse, A. Comel, *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 47; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127, zit. Lit.; c) zur Heterocyclensynthese durch palladiumkatalysierte Reaktionen, siehe z. B. J. J. Lie, G. W. Gribble, *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, Oxford, **2000**.
- [3] a) H. Bienaymé, C. Hulme, G. Oddon, P. Schmitt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321; b) I. Ugi, A. Dömling, B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 647; c) L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366; d) G. H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831.
- [4] Übersichten zu übergangsmetallgestützten sequenziellen Transformationen und Dominoprozessen, siehe z. B. a) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101; b) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671; c) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [5] S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 1.
- [6] a) A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2004**, 1502; b) A. S. Karpov, F. Rominger, T. J. J. Müller, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1503; c) N. A. M. Yehia, K. Polborn, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6907; d) R. U. Braun, K. Zeitler, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297; e) T. J. J. Müller, J. P. Robert, E. Schmälzlin, C. Bräuchle, K. Meerholz, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2419; f) T. J. J. Müller, M. Ansorge, D. Aktah, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1323; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1253.
- [7] a) C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2155; b) C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Synlett* **2004**, 655.
- [8] J. T. Link, L. E. Overman in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 231.
- [9] Übersichten zum Thema, siehe z. B. a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34; b) B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836; c) B. M. Trost, J. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1924; d) S. Brown, S. Clarkson, R. Grigg, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 157.
- [10] X. Xie, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8415.
- [11] Die Synthese der Alkynylallylkohlsubstrate wurde in Anlehnung an H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981 durchgeführt. Die detaillierten Syntheseprotokolle werden an anderer Stelle beschrieben werden.
- [12] Alle Verbindungen wurden vollständig durch spektroskopische Methoden und durch korrekte Elementaranalysen oder HR-MS charakterisiert.
- [13] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6641; b) S. A. Buntin, R. F. Heck, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1990**, *7*, 361.
- [14] Übersichten, siehe z. B. a) M. L. Moore, *Org. React.* **1949**, *5*, 301; b) A. Lukasiewicz, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1789.