

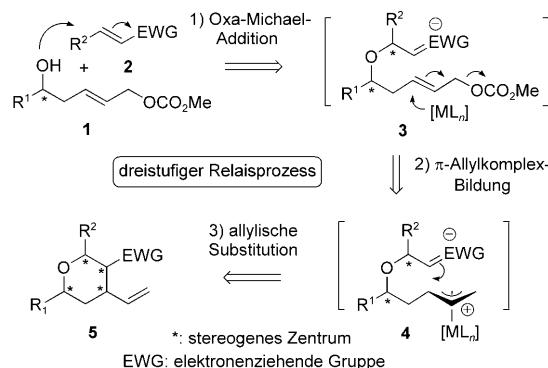
# Kurze Synthese von Tetrahydropyranen durch eine Oxa-Michael-Tsuij-Trost-Tandemreaktion\*\*

Liang Wang, Pengfei Li und Dirk Menche\*

Professor Günter Helmchen zum 70. Geburtstag gewidmet

Metallkomplexe finden Anwendung in unterschiedlichsten organischen Transformationen und nehmen eine zentrale Position in der präparativen organischen Chemie ein. In den letzten Jahren gewinnt nun der Ansatz, mehrere metallvermittelte Prozesse in Relais-artigen Dominosequenzen zu kombinieren, immer mehr an Bedeutung.<sup>[1,2]</sup> Durch die Kombination mehrerer Transformationen in einem Eintopfverfahren ermöglichen derartige Strategien einen schnellen Zuwachs an struktureller Komplexität ausgehend von einfachen Startmaterialien. Überraschenderweise wurden trotz ihres offensichtlichen Potenzials für die Heterocyclensynthese keine Oxa-Michael-Reaktionen für derartige Zwecke entwickelt, vermutlich wegen der Instabilität der intermedien Enolate in Bezug auf Eliminierungen oder Retroprozesse.<sup>[3]</sup> Hier berichten wir über das Design und die Entwicklung einer konzeptuell neuartigen Kaskadenreaktion auf Basis einer Oxa-Michael-Addition und einer allylischen Substitution<sup>[4]</sup> und implementieren dieses Konzept in einer kurzen Synthese von Tetrahydropyranen.

Substituierte Tetrahydropyran (THPs) sind häufige konstitutionelle Chemotypen und grundlegende Strukturmotive in zahlreichen Naturstoffen, registrierten Wirkstoffen oder bioaktiven Synthesebausteinen.<sup>[5]</sup> Es wurde über verschiedene Strategien zum Aufbau derartiger Systeme berichtet,<sup>[6]</sup> einschließlich Cyclisierungen unter Beteiligung von Oxocarbeniumionen<sup>[7]</sup> und Epoxiden,<sup>[8]</sup> Hetero-Diels-Alder-Reaktionen,<sup>[9,10]</sup> Prins-Cyclisierungen,<sup>[11]</sup> intramolekularen nucleophilen Reaktionen,<sup>[12]</sup> Michael-Reaktionen,<sup>[13]</sup> Reduktionen von cyclischen Halbacetalen,<sup>[14]</sup> Cyclisierungen unter Beteiligung nichtaktivierter Doppelbindungen<sup>[15]</sup> oder Eintopfverfahren auf Basis von Alken-Alkin-Kupplungen mit anschließender Etherbildung.<sup>[16]</sup> Angeregt von aktuellen Zielmolekülen unserer Gruppe sowie gewissen Einschränkungen der oben genannten Verfahren setzten wir uns das Ziel, eine direktere und kürzere Sequenz zur THP-Synthese zu entwickeln. Wie in Schema 1 gezeigt, basierte unser Syn-



Schema 1. Dreistufiges Tandemkonzept zur Tetrahydropyran-Synthese.

thesekonzept auf einem dreistufigen, sequenziellen Prozess, der eine Oxa-Michael-Addition<sup>[3,17]</sup> und eine Tsuij-Trost-Kupplung umfasst.<sup>[18]</sup> Diesem Konzept entsprechend sollte ein leicht zugänglicher Homoallylalkohol **1** zunächst an ein geeignet akzeptorsubstituiertes Alken **2** unter Generierung des Enolates **3** addieren (Stufe 1). Der daraufhin gebildete  $\pi$ -Allylkomplex **4** (Stufe 2) müsste schließlich intramolekular durch eine allylische Substitution unter Bildung des gewünschten THP-Motivs in einer hochgradig direkten Art und Weise abgefangen werden (Stufe 3). Während dieses Prozesses werden gleich drei neue stereogene Zentren aufgebaut – ein enormer Zuwachs an struktureller Komplexität ausgehend von sehr einfachen Ausgangsmaterialien. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass das Synthesedesign hochkonvergent und flexibel ist und sich leicht auf andere Substrate anwenden lassen sollte, um einen direkten Zugang zu einer großen Bandbreite an Heterocyclen zu eröffnen.

Auf Grundlage orientierender Experimente mit verschiedenen Michael-Akzeptoren<sup>[19]</sup> wurden Nitroolefine zur weiteren Entwicklung ausgewählt. Die Kupplung des Alkohols **6**<sup>[20]</sup> mit dem Nitroolefin **7**<sup>[21]</sup> wurde detaillierter untersucht (Tabelle 1). Nach Evaluierung verschiedener Reagenzien (Basen, Katalysatoren und Liganden) und Parameter (Temperatur, Lösungsmittel) konnte unsere Synthesestrategie zur Generierung des gewünschten THP-Motivs **8** realisiert werden. Die effektivsten Bedingungen umfassten katalytische Mengen von  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}_2]$  mit  $\text{PPh}_3$  in Kombination mit  $\text{LiHMDS}$  als Base (Tabelle 1, Nr. 10).<sup>[22]</sup> In Abwesenheit von  $\text{PPh}_3$  wurden dagegen geringere Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 8, 10) beobachtet, und alternative Liganden resultierten in niedrigeren Selektivitäten  $[\text{P}(i\text{OPr})_3, \text{P}(\text{OEt})_3]$ : Tabelle 1, Nr. 11, 12) oder Umsätzen (dppf, dppp, dppe, dppb: Tabelle 1, Nr. 13, 14, Fußnote [h]). Methyl- und *tert*-Butylcarbonate er-

[\*] L. Wang, Dr. P. Li, Prof. Dr. D. Menche  
Institut für Organische Chemie  
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg (Deutschland)  
Fax: (+49) 6221-54-4205  
E-Mail: dirk.menche@oci.uni-heidelberg.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 623 „Molekulare Katalysatoren: Struktur und Funktionsdesign“) großzügig finanziell unterstützt. Wir danken Prof. Dr. G. Helmchen für hilfreiche Diskussionen und Vorschläge.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201003304> zu finden.

**Tabelle 1:** Oxa-Michael-Tsui-Trost-Tandemreaktion.<sup>[a],[23]</sup>

Nr.	R	[PdL <sub>n</sub> ]/Base <sup>[b]</sup>	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>	d.r. 8a/8b/8c <sup>[d]</sup>
				8a
1	OMe	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiOtBu	24	6.9:9.1:1
2	OMe	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]/LiOtBu	14	10.4:12.3:1
3	OMe	[Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ]/LiHMDS	17	12.1:11.7:1
4	OMe	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS	39	4.8:3.4:1
5	OMe	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS	71	10.3:8:1
6	PMB	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS	43	14.4:10.2:1
7	tBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS	44	1.4:1.3:1
8	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS	47	2.1:1.8:1
9	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /LiHMDS (10%) <sup>[e]</sup>	17	n.b. <sup>[f]</sup>
10	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> (20%)/ LiHMDS	62	1.6:1:<0.05
11	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /P(iOPr) <sub>3</sub> (20%)/ LiHMDS	52	18.4:13.5:1 <sup>[g]</sup>
12	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /P(OEt) <sub>3</sub> (20%)/ LiHMDS	59	9.4:6.9:1 <sup>[g]</sup>
13	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /dppf (10%)/ LiHMDS	35	13.0:8.8:1.4
14	OtBu	[Pd <sub>2</sub> (Allyl)Cl] <sub>2</sub> /dppp (10%)/ LiHMDS <sup>[h]</sup>	25	11.2:6.9:1

[a] Die Reaktionen wurden in 2.5 mL THF mit 0.2 mmol Homoallylalkohol **6**, 2 mmol Nitroolefin, 0.3 mmol Base und 0.01 mmol (5 Mol-%) Katalysator durchgeführt. [b] Basen wurden als kommerziell erhältliche Lösungen (Sigma-Aldrich) in THF eingesetzt. [c] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [d] Das Verhältnis wurde durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Rohprodukte bestimmt. [e] Auch mit anderen Basen (NEt<sub>3</sub>, DBU, LiOtBu) wurde nur geringer Umsatz beobachtet. [f] n.b.: nicht bestimmt. [g] Bildung von zwei weiteren Diastereomeren in ähnlichen Ausbeuten wie der **8c** wurde beobachtet. [h] Ähnliche Befunde wurden mit dppe und dppb erhalten. dba = Dibenzylidenaceton, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan, dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen, dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphanyl)propan, HMDS = 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazanid, PMB = *para*-Methoxybenzyl.

wiesen sich unter den untersuchten Abgangsgruppen als am besten geeignet (Tabelle 1, Nr. 5–8). Obwohl es im Prinzip möglich sein sollte, die Reaktion nur mit katalytischen Mengen Base mit dem *tert*-Butoxy-substituierten Substrat durchzuführen, wurden nur sehr geringe Umsätze in diesen Fällen beobachtet (Tabelle 1, Nr. 8, 9). Allerdings wurde die Bildung von nur zwei Haupt- (**8a**, **8b**) und einem Minderisomer (**8c**) aus acht möglichen Produkten beobachtet, was auf ein hohes Maß konformativer Ausrichtung in diesem sequenziellen Prozess schließen lässt (siehe unten). Die Hauptprodukte unterscheiden sich nur in der Konfiguration des Isopropyl-tragenden Zentrums (C-6), während sich der Phenyl- und Vinylsubstituent in äquatorialer und die Nitrogruppe in axialer Position befinden.<sup>[23]</sup>

Unsere weiteren Arbeiten konzentrierten sich darauf, die Stereoselektivität dieses Prozesses zu erhöhen. Die  $\alpha$ -Methylgruppe von **7** wurde entfernt, um den Einfluss des vicinalen Substituenten der Nitrogruppe auf die Generierung des neuen stereogenen Zentrums in der  $\beta$ -Position zu erhöhen. Konsequenterweise wurde das Desmethylnitroolefin **10** eva-

luiert. In der Tat erwies sich dieses Konzept als erfolgreich. Wie in Tabelle 2 gezeigt, wurde das gewünschte THP **11a** nun als Hauptprodukt mit guten Selektivitäten unter Berück-

**Tabelle 2:** Dominoreaktion zu vierfach substituiertem THP **11a**.<sup>[a],[23]</sup>

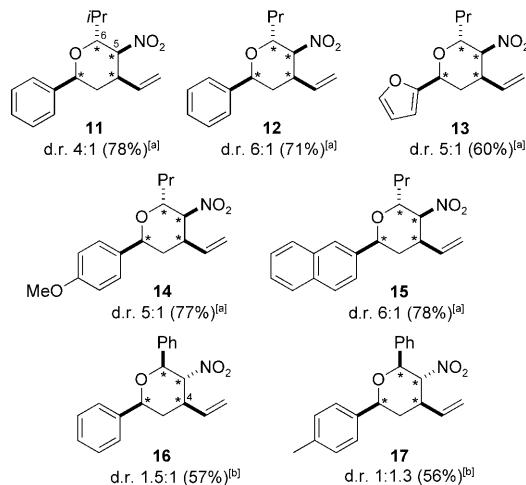
Nr.	Substrat; [PdL <sub>n</sub> ]/Base <sup>[b]</sup>	Ausb. [%] <sup>[c]</sup>	d.r. 11a/11b/11c <sup>[d]</sup>
			11a
1	R = Me; [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] (5 %)/PPh <sub>3</sub> (20 %)/ LiHMDS (1.5 Äquiv.)	47	5.8:2.5:1
2	R = Me; [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] (5 %)/PPh <sub>3</sub> (20 %)/ KOTBu (1.5 Äquiv.)	63	4.4:1.4:1
3	R = tBu; [Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> ] (5 %)/PPh <sub>3</sub> (20 %)/ LiOtBu (1.5 Äquiv.)	78	5.2:1.4:1

[a] Die Reaktionen wurden in einem Maßstab von 0.2 mmol mit 0.3–0.4 mmol Nitroolefin in 3 mL THF durchgeführt. [b] Basen wurden als kommerziell erhältliche Lösungen (Sigma-Aldrich) in THF eingesetzt. [c] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [d] Das Verhältnis wurde durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Rohprodukte bestimmt.

sichtigung der stereochemischen Komplexität des Prozesses erhalten (Tabelle 2). Im Vergleich zu den obigen Befunden wurde die Bildung von zwei anderen Nebenprodukten (**11b** und **11c**) beobachtet, was den wichtigen stereochemischen Einfluss des  $\alpha$ -Substituenten weiter unterstreicht. Optimierte Bedingungen für die selektive Bildung von *tetra*-substituiertem THP **11a** umfassten einen leichten Überschuss des Nitroolefins **10** (1.5–2 Äquiv.), katalytische Mengen an [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] (5 %) und PPh<sub>3</sub> (20 %) sowie die Reaktionsführung in THF bei Raumtemperatur (Tabelle 2, Nr. 3). Beim Vergleich von LiOtBu, LiHMDS und KOTBu wurden mit LiOtBu optimale Ausbeuten bei der Kupplung des Nitroolefins **10** erhalten (Tabelle 2, Nr. 1–3), während sich LiHMDS als ideal für die Reaktion von Nitroolefinen ohne einen  $\beta$ -Substituenten erwies (vgl. Tabelle 3).

Wie in Schema 2 gezeigt, wurden verschiedene weitere THPs (**11–15**) leicht durch diesen Dominoprozess aufgebaut. In allen Fällen resultierten präparativ nützliche Ausbeuten und Selektivitäten, ohne die Notwendigkeit, die Reaktionsbedingungen an spezifische Substrate anzupassen. Jedes Minderdiastereomer konnte leicht durch Säulenchromatographie entfernt werden, was die Effizienz des gesamten Prozesses weiter unterstreicht. Es wurden etwas bessere Selektivitäten für THPs mit einem sterisch weniger gehinderten Substituenten an C-6 (siehe **12** und **11**) als beim ursprünglichen System beobachtet. Im Unterschied dazu wurden nur geringe Selektivitäten bei den entsprechenden Nitrostyrolen beobachtet, wobei die (5-*epi*,6-*epi*)-Isomere (**16**, **17**) als Hauptprodukte erhalten wurden, was darauf schließen lässt, dass geringe Strukturunterschiede an C-6 einen entscheidenden Einfluss auf die Stereoselektivität an dieser Position haben.

Der Anwendungsbereich dieses Tandemprozesses wurde auf den stereoselektiven Aufbau von THPs mit einem vierfach substituierten Kohlenstoffzentrum an C-5 ausgedehnt.

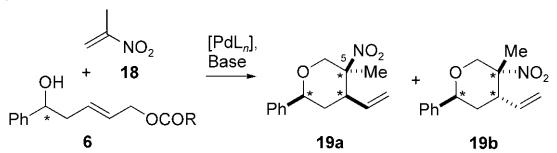


[a] d.r. zu (5-*epi*,6-*epi*)-Isomer   [b] d.r. zu (4-*epi*)-Isomer

**Schema 2.** Ausgewählte Anwendungen für vierfach substituierte THPs.<sup>[23,24]</sup>

Wie in Tabelle 3 gezeigt, cyclisieren  $\alpha$ -substituierte Nitroolefine **18** mit guter Selektivität zu dem Tetrahydropyran **19a**. Wie zuvor befindet sich die Nitrogruppe in axialer Position.

**Tabelle 3:** Aufbau von THPs mit einem vierfach substituierten Zentrum.<sup>[a],[23]</sup>



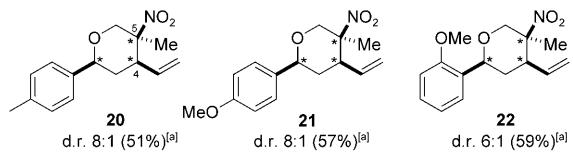
Nr.	R	$[\text{PdL}_n]/\text{Base}$	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	d.r. <b>19a/19b</b> <sup>[c]</sup>
1	OMe	$[\{\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}\}_2]/\text{KOTBu}$	16	2.5:1
2	OMe	$[\{\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}\}_2]/\text{NaHMDS}$	12	4.4:1
3	OMe	$[\{\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}\}_2]/\text{LiHMDS}$	17	8.8:1
4	OtBu	$[\{\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}\}_2]/\text{LiHMDS}$	62	8.8:1

[a] Die Reaktionen wurden in einem Maßstab von 0.2 mmol mit 0.4 mmol Nitroolefin in 2.5 mL THF durchgeführt. [b] Ausbeuten an isoliertem Produkt. [c] Das Verhältnis wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Rohprodukte bestimmt.

Die besten Ergebnisse wurden mit 2 Äquiv. Nitroolefin, 1.5 Äquiv. LiHMDS und dem Dimerkatalysator  $[\{\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}\}_2]$  erhalten. Alternative Basen (Tabelle 3, Nr. 1, 2) oder Abgangsgruppen (Tabelle 3, Nr. 3) resultierten in geringerer Syntheseeffizienz.

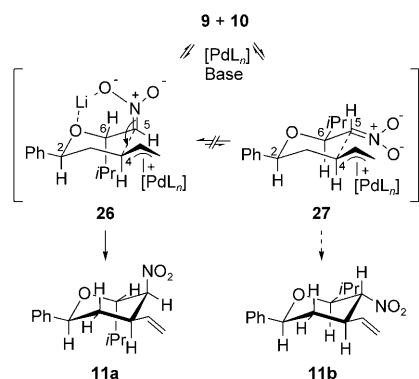
Wie in Schema 3 gezeigt, ließ sich die Methode leicht auf verschiedene trisubstituierte THPs anwenden, ohne dass die Reaktionsbedingungen an bestimmte Substrate angepasst werden mussten. In allen Fällen wurden die Produkte mit guten Selektivitäten im Hinblick auf die Zahl möglicher stereoisomerer Produkte erhalten.

Mechanistisch können die beobachteten Selektivitäten und Ausbeuten dieser Dominoreaktionen durch eine reversible Oxa-Michael-Reaktion erklärt werden. Wie in Schema 4 dargestellt, ist diese erste Addition nicht stereodiskriminie-



[a] d.r. zu (4-*epi*,5-*epi*)-Isomer

**Schema 3.** Anwendungen auf THPs mit einem vierfach substituierten Kohlenstoffzentrum.<sup>[23,25]</sup>



**Schema 4.** Mechanistische Erklärung des stereochemischen Ablaufs.

rend; allerdings könnte das Intermediat **27** reversibel in das vermutlich günstigere Diastereomer **26** unter Bildung des Hauptproduktes **11a**, zusammen mit geringen Mengen an **11b**, überführt werden. Die beobachtete Stereoselektivität könnte, in Einklang mit den stereochemischen Befunden, durch einen Zimmerman-Traxler-Übergangszustand erklärt werden, bei dem sich die Substituenten an C-2 und C-4 in äquatorialer Position befinden. Die Bildung der axialen Konfiguration an C-5 wiederum könnte aus einer Chelatisierung des Metallgegenions mit der Nitrogruppe resultieren, die günstiger sein sollte, wenn sich die Nitrogruppe wie in **26** in der axialen Konformation befindet. Alternativ könnte auch eine Minimierung von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen des Nitronates mit dem  $\pi$ -Allylkomplex bei **26** günstiger als bei **27** sein. Die Annahme des Chelatkomplexes **26** könnte auch die beobachtete Selektivität an C-6 erklären, da die Bildung von **26** zu einer pseudoäquatorialen Konformation des Substituenten führen würde.

Zusammenfassend haben wir einen konzeptuell neuen Dominoprozess entworfen und in einer besonders kurzen Synthese mehrfach substituierter Tetrahydropyrane ausgehend von einfachen Ausgangsverbindungen implementiert. Die verwendeten Allylalkohol-Ausgangsverbindungen sind leicht zugänglich – auch in enantiomerreiner Form durch asymmetrische Allylierung –, was die Anwendungsbreite und das Potenzial dieser Reaktion verdeutlicht. Mechanistisch beruht die Methode auf einer sequenziellen Oxa-Michael-Tsuij-Trost-Reaktion und generiert bis zu drei neue stereo-

gene Zentren in einem Eintopfverfahren. Darüber hinaus kann unsere Methode auch zur stereoselektiven Synthese von tetrasubstituierten Kohlenstoffzentren mit einer Nitrogruppe genutzt werden. Die heterocyclischen Produkte tragen zwei funktionelle Bereiche ( $\text{NO}_2$ , Alkene), die leicht weiter derivatisiert werden können, was die Nützlichkeit des Prozesses für die Synthese demonstriert. Derzeit wird dieses Domino-konzept weiter von uns untersucht und soll bei der Synthese funktioneller Moleküle eingesetzt werden.

### Experimentelles

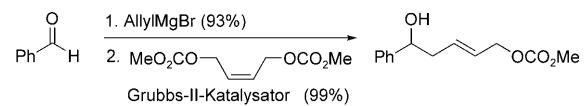
Repräsentative Vorschrift (THP **11**; Tabelle 2, Nr. 3): Eine Lösung des Homoallylalkohols **9** ( $\text{R} = t\text{Bu}$ ;  $< 56 \text{ mg}$ ,  $0.2 \text{ mmol}$ ) und des Nitroolefins **10** ( $44 \text{ mg}$ ,  $0.38 \text{ mmol}$ ) in  $1 \text{ mL}$  wasserfreiem THF wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  mit einer Suspension von  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]\text{CHCl}_3$  ( $10 \text{ mg}$ ,  $0.01 \text{ mmol}$ ,  $5 \text{ Mol-}\%$ ) und  $\text{PPh}_3$  ( $10 \text{ mg}$ ,  $0.04 \text{ mmol}$ ) in  $1.5 \text{ mL}$  wasserfreiem THF und einer Lösung von Lithium-*tert*-butylalkoholat ( $1 \text{ M}$  in THF,  $0.3 \text{ mL}$ ,  $1.5 \text{ Äquiv}$ ), eingesetzt wie kommerziell von Sigma-Aldrich erhältlich) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz des Alkohols gerührt (ca.  $2 \text{ h}$ ). Nach Kühlung auf  $-78^\circ\text{C}$ <sup>[26]</sup> wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Nach Auftauen auf Raumtemperatur wurde die Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ ) und filtriert. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/Ethylacetat =  $60:1$ – $30:1$ ) ergaben die Diastereomere **11a**, **11b** und **11c** (d.r.  $5.2:1.4:1$ ,  $78\%$ ) als viskose Öle.

Eingegangen am 31. Mai 2010,  
veränderte Fassung am 9. September 2010  
Online veröffentlicht am 26. Oktober 2010

**Stichwörter:** Allylische Substitutionen · Dominoreaktionen · Heterocyclen · Homogene Katalyse · Oxa-Michael-Reaktionen

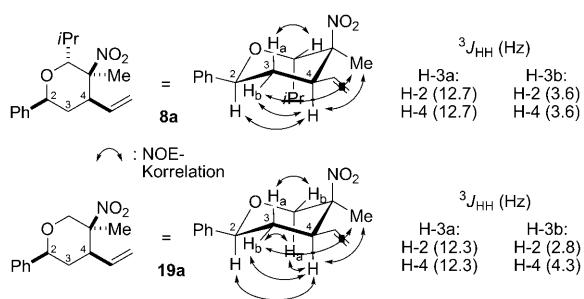
- Übersicht zu Tandemreaktionen mit binären katalytischen Systemen: J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- Ausgewählte Übersichten über Dominoreaktionen: a) I. Ryu, N. Sonoda, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177; b) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 195; c) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- Übersicht über Oxa-Michael-Reaktionen: C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218.
- Ausgewählte Kaskadenreaktionen unter Beteiligung allylischer Substitutionen: a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2315; b) T. Fujinami, T. Suzuki, M. Kamiya, S. Fukuzuka, S. Sakai, *Chem. Lett.* **1985**, 199; c) B. M. Trost, S. R. Angle, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123; d) J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3067; e) J.-G. Shim, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1053; f) K.-Y. Lee, Y.-H. Kim, M.-S. Park, C.-Y. Oh, W.-H. Ham, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9450; g) D. C. Butler, G. A. Inman, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5887; h) M. Amador, X. Ariza, J. Garcia, S. Sevilla, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4511; i) B. M. Trost, S. M. Silverman, J. P. Stambuli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12398; j) R. Shintani, S. Park, W.-L. Duan, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901; k) R. Shintani, M. Murakami, T. Tsuji, H. Tanno, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642.

- Beispiele: a) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309; b) M. C. Elliott, E. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2303; c) F. P. Marssäter, F. G. West, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4347; d) K. J. Hale, M. G. Hummersone, S. Manaviazar, M. Frigerio, *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 413; e) L. O. Haustedt, I. V. Hartung, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2815; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2711.
- Übersicht: P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045.
- Beispiel: W. J. Morris, D. W. Custar, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1113.
- Aktuelles Beispiel in einer Totalsynthese: A. B. Smith, S. Dong, J. B. Brenneman, R. J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12109.
- Übersichten: a) L. F. Tietze, G. Kettschau, J. A. Gewert, A. Schuffenhauer, *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 19; b) K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3702; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558.
- A. G. Dossetter, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2549; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398.
- Repräsentative Literaturstelle: R. Jasti, J. Vitale, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9904.
- Beispiel in einer Totalsynthese: F. Hilli, J. M. White, M. Rizzacasa, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1289.
- Beispiel in einer Totalsynthese: I. Paterson, D. Y.-K. Chen, M. J. Coster, J. L. Acena, J. Bach, K. R. Gibson, L. E. Keown, R. M. Oballa, T. Trieselmann, D. J. Wallace, A. P. Hodgson, R. D. Norcross, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4055.
- Beispiel: L. Boulard, S. Bouz, J. Cossy, X. Franck, B. Figadere, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6603.
- Beispiel: P. A. Clarke, M. Grist, M. Ebden, C. Wilson, *Chem. Commun.* **2003**, 1560.
- a) B. M. Trost, H. Yang, G. Wuitschik, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4761; b) B. M. Trost, M. R. Machacek, B. D. Faulk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745.
- a) I. C. Stewart, R. G. Bergman, D. F. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8696; b) J. E. Murtagh, S. H. McCooey, S. J. Connan, *Chem. Commun.* **2005**, 227; c) D. J. Buchanan, D. J. Dixon, F. A. Hernandez-Juan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1357.
- Weiterführende Übersichten: a) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921; b) G. Helmchen, A. Dahnz, P. D. Jbon, M. Schelwies, R. Weihofen, *Chem. Commun.* **2007**, 675.
- Erste Untersuchungen mit alternativen elektronenziehenden Gruppen, einschließlich Estern,  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen oder Sulfonaten, waren weniger vielversprechend.
- Homoallylische Alkohole des Typs **6** sind in zwei Stufen leicht zugänglich durch Allylierung und Kreuzmetathese, z.B.:



Die Allylierung wurde durchgeführt gemäß: D. J. Hart, K. Kanai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1555. Ähnliche Kreuzmetathesen: a) D. L. Comins, J. M. Dinsmore, L. R. Marks, *Chem. Commun.* **2007**, 4170; b) A. K. Chatterjee, F. D. Toste, T. L. Choi, R. Grubbs, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 634. Vollständige Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

- Alle Nitroolefine wurden leicht durch basenkatalysierte Kondensation von Nitroalkanen mit den entsprechenden Aldehyden erhalten: A. Duursma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5773. Vollständige Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- Alternative Basen: KHMDS, NaHMDS oder LiOtBu.
- In allen Fällen wurde die Stereochemie durch NMR-Spektroskopiemethoden zugewiesen (NOE=Kern-Overhauser-Effekt), z. B.:



[24] Typische Reaktionsbedingungen umfassten die Behandlung einer Lösung des entsprechenden Homoallylalkohols (1 Äquiv.)

und des Nitroolefins (1.5 Äquiv.) in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$  (5 Mol-%),  $\text{PPh}_3$  (20 Mol-%) und  $\text{LiOtBu}$  (1.5 Äquiv.) und Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zum kompletten Umsatz (ca. 2 h). Vollständige Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.

- [25] Typische Reaktionsbedingungen umfassten die Behandlung einer Lösung des entsprechenden Homoallylalkohols (1 Äquiv.) und des Nitroolefins (2 Äquiv.) in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit  $[\text{Pd}(\text{Allyl})\text{Cl}]_2$  (10 Mol-%),  $\text{PPh}_3$  (30 Mol-%) und  $\text{LiHMDS}$  (1.5 Äquiv.) und Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur bis zum kompletten Umsatz (ca. 2 h). Vollständige Details sind in den Hintergrundinformationen zu finden.
- [26] Praktischerweise kann die wässrige Aufarbeitung auch bei  $0^{\circ}\text{C}$  erfolgen, wobei die Produkte mit ähnlichen Ausbeuten erhalten werden.