

Lars Lücke

**Stereoselektive Synthese
von heterocyclischen Steroiden-**

ein neuartiger Zugang durch doppelte Heck-Reaktion



Cuvillier Verlag Göttingen

**Stereoselektive Synthese von heterocyclischen Steroiden–
ein neuartiger Zugang durch doppelte *Heck*-Reaktion**

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

vorgelegt von
Lars Lücke
aus Hildesheim

Göttingen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Lücke, Lars:

Stereoselektive Synthese von heterocyclischen Steroiden –
ein neuartiger Zugang durch doppelte *Heck*-Reaktion /
vorgelegt von Lars Lücke. -

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2001

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2001

ISBN 3-89873-225-8

D 7

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze

Korreferent: Prof. Dr. H. Lackner

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juni 2001

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2001

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung
des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile
daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2001

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-225-8

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1998 bis Mai 2001 im Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität zu Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und die vielen hilfreichen Anregungen und zahlreichen Diskussionen.

Für Annett

Inhaltsverzeichnis

I ALLGEMEINER TEIL

| | |
|---|-----------|
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 2 STEROIDE | 3 |
| 2.1 Einführung und Nomenklatur | 3 |
| 2.2 Biosynthese von Steroiden | 3 |
| 2.3 Natürlich vorkommende Steroide | 5 |
| 2.3.1 Sterole | 5 |
| 2.3.2 Gallensäuren | 6 |
| 2.3.3 Cardenolide und Bufadienolide | 6 |
| 2.3.4 Steroidsaponine | 7 |
| 2.3.5 Steroidalkaloide | 8 |
| 2.3.6 Corticoide | 9 |
| 2.3.7 Sexualhormone | 10 |
| 2.4 Synthese von Steroiden | 13 |
| 2.4.1 Biomimetische Synthesen | 13 |
| 2.4.2 Synthesen mittels <i>Diels-Alder</i> -Reaktionen | 14 |
| 2.4.3 Übergangsmetallkatalysierte Synthesen | 16 |
| 3 DIE HECK-REAKTION | 18 |
| 3.1 Einleitung und Mechanismus | 18 |
| 3.1.1 Die oxidative Addition | 20 |
| 3.1.2 Die Koordination von Alkenen mit Übergangsmetallen | 21 |
| 3.1.3 Insertion | 21 |
| 3.1.4 Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung | 24 |
| 3.1.5 Neue Katalysatorsysteme für die <i>Heck</i> -Reaktion | 26 |
| 3.2 Die Anwendung der <i>Heck</i> -Reaktion in der Naturstoffsynthese | 28 |
| 3.3 Asymmetrische <i>Heck</i> -Reaktionen | 29 |
| 4 PROBLEMSTELLUNG UND PLANUNG DER ARBEIT | 34 |
| 5 SYNTHESE DES CHIRALEN CD-BAUSTEINS | 36 |
| 5.1 Synthese des Indens 41 | 36 |
| 5.2 Entschützung des CD-Bausteins | 37 |
| 6 SYNTHESE DER DIFUNKTIONALISIERTEN A-RING-BAUSTEINE | 38 |
| 6.1 Synthese von (<i>Z</i>)-Bromvinyl-thiophenen | 38 |
| 6.1.1 Synthese des Bromvinylbromthiophes 105 | 38 |
| 6.1.2 Synthese des Thiophenderivats 109 | 40 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 6.2 | Synthese von (Z)-Iodvinyl-thiophenen | 42 |
| 6.2.1 | (Z)-3-Brom-2-(2-iod-ethenyl)-thiophen 114 | 42 |
| 6.2.2 | Synthese von (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-thiophen 119 | 44 |
| 6.3 | Synthese von 1,3-Thiazolderivaten | 46 |
| 6.3.1 | Synthese von (Z)-2,4-Dibrom-5-(2-bromethenyl)-1,3-thiazol 125 | 46 |
| 6.4 | Versuch der Synthese von Furanderivaten | 47 |
| 6.4.1 | Bromierungsreaktionen | 48 |
| 6.4.2 | Synthese eines Furancarbonsäureamids 137 | 49 |
| 6.5 | Synthese von Pyridinderivaten | 51 |
| 6.5.1 | Synthese des (Z)-Bromvinyl-2-brompyridins 142 | 51 |
| 6.5.2 | 3-Brompyridin-4-carbaldehyd 143 | 52 |
| 6.5.3 | Versuch der Synthese des Bromvinyl-3-brompyridins 148 | 52 |
| 6.5.4 | Synthese des (Z)-Iodvinylbrompyridins 149 | 53 |
| 6.5.5 | Synthese des (Z)-Iodvinyl-iodpyridins 152 | 54 |
| 6.6 | Synthese eines nicht-aromatischen Kupplungspartners | 55 |
| 6.6.1 | Synthese von 1,1-Dibrom-3-(aminocarboxybenzyloxy)-but-1-en 163 | 56 |
| 6.6.2 | Synthese von (rac)-(Z)-2-(2-Bromethenyl)-piperidin-1-carboxybenzylester 168 | 57 |
| 7 | INTER- UND INTRAMOLEKULARE HECK-REAKTIONEN | 60 |
| 7.1 | Testsysteme | 60 |
| 7.1.1 | Umsetzungen mit 3-Bromthiophen 101 | 60 |
| 7.1.2 | Umsetzungen mit 2,4-Dibrom-1,3-thiazol 122 | 62 |
| 7.1.3 | Kupplung mit Furansäureamid 137 | 63 |
| 7.1.4 | Umsetzungen mit Brompyridinen | 64 |
| 7.2 | Diastereoselektive intermolekulare Heck-Reaktionen | 67 |
| 7.2.1 | Synthese des 3-Bromthiophen-seco-Steroids 177 | 68 |
| 7.2.2 | Synthese des 3-Iodthiophen-seco-Steroids 180 | 75 |
| 7.2.3 | Mechanistischer Exkurs | 76 |
| 7.2.4 | Untersuchung zur Synthese eines Tribromthiophenderivats | 78 |
| 7.2.5 | Untersuchung zur Synthese eines 1,3-Thiazolderivates | 79 |
| 7.2.6 | Synthese des 2-Brompyridin-seco-Steroids 183 | 79 |
| 7.2.7 | Untersuchungen zur Synthese des 3-Iodpyridin-seco-Steroids 184 | 82 |
| 7.2.8 | Synthese eines Piperidinderivats 185 | 83 |
| 7.3 | Intramolekulare diastereoselektive Heck-Reaktionen | 84 |
| 7.3.1 | Synthese von (-)-17-tert-Butoxy-9 β -A-nor-4-thia-estra-2,5(10),6,11(12)-tetraen 186 | 84 |
| 7.3.2 | Untersuchungen zur Synthese von 17-tert-Butoxy-1-aza-9 β -estra-2,5(10),6,11(12)-pentaen 188 | 91 |
| 7.4 | Funktionalisierungen des Steroids 186 | 94 |
| 7.4.1 | Hydrierung | 94 |
| 7.4.2 | Untersuchung der Dehydrierung zum Equilenin-analogen System | 96 |
| 8 | ZUSAMMENFASSUNG | 97 |

II EXPERIMENTELLER TEIL

| | |
|--|------------|
| 9 ALLGEMEINE METHODEN | 106 |
| 9.1 Verwendete Geräte | 106 |
| 9.2 Chromatographische Methoden | 107 |
| 9.3 Palladiumkatalysatoren | 108 |
| 9.4 Entgasen der Reaktionslösungen..... | 108 |
| 10 ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV) | 109 |
| 10.1 Dibrommethylenierung nach <i>Corey</i> und <i>Fuchs</i> (AAV1) | 109 |
| 10.2 Palladium-katalysierter Brom-Wasserstoff-Austausch mit HSnBu_3 (AAV2) . | 109 |
| 10.3 (Z)-Iodmethylenierung von aromatischen Aldehyden (AAV3)..... | 109 |
| 10.4 Formylierung der Thiophenderivate (AAV4) | 109 |
| 10.5 Formylierung der Pyridinderivate (AAV5) | 110 |
| 10.6 <i>Heck</i> -Reaktionen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPh_3 (AAV6)..... | 110 |
| 10.7 <i>Heck</i> -Reaktionen mit dem <i>Herrmann-Beller</i> -Katalysator 60 (AAV7)..... | 110 |
| 11 SYNTHESE DES HEXAHYDROINDENS 41 | 111 |
| 11.1 (+)-(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1- <i>tert</i> -Butoxy-7 <i>a</i> -methyl-2,3,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-5- ol (96)..... | 111 |
| 11.2 (-)-(1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1- <i>tert</i> -Butoxy-7 <i>a</i> -methyl-2,3,5,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -indenyl- 5-formiat (97)..... | 111 |
| 11.3 (+)-(1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-1- <i>tert</i> -Butoxy-7 <i>a</i> -methyl-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden (41)..... | 112 |
| 11.4 (+)-(1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,7 <i>aS</i>)-7 <i>a</i> -methyl-2,3,3 <i>a</i> ,6,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-ol (100) | 113 |
| 12 SYNTHESE DER A-RING-BAUSTEINE | 114 |
| 12.1 Synthese der aromatischen Kupplungspartner 105 und 114 | 114 |
| 12.1.1 2,3-Dibrom-thiophen (102) | 114 |
| 12.1.2 3-Brom-thiophen-2-carbaldehyd (103) | 114 |
| 12.1.3 3-Brom-2-(2,2-diiodethenyl)-thiophen (115)..... | 115 |
| 12.1.4 3-Brom-2-(2,2-dibromethenyl)-thiophen (104)..... | 115 |
| 12.1.5 (Z)-3-Brom-2-(2-bromethenyl)-thiophen (105)..... | 116 |
| 12.1.6 (Z)-3-Brom-2-(2-iodethenyl)-thiophen (114) | 116 |
| 12.1.7 2,2',4,4'-Tetrabrom-5,5'-bithiophen (110a) | 117 |
| 12.2 Synthese vom mehrfach bromierten Thiophenderivat 109 | 118 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 12.2.1 | 3,4,5-Tribrom-thiophen-2-carbaldehyd (107) | 118 |
| 12.2.2 | 2,3,4-Tribrom-5-(2,2-dibromethenyl)-thiophen (108) | 118 |
| 12.2.3 | (Z)-2,3,4-Tribrom-5-(2-bromethenyl)-thiophen (109) | 119 |
| 12.3 | Synthese des aromatischen Kupplungspartners 119 | 119 |
| 12.3.1 | 3-Iod-thiophen (116) | 119 |
| 12.3.2 | 2,3-Diiod-thiophen (117) | 120 |
| 12.3.3 | 3-Iod-thiophen-2-carbaldehyd (118) | 120 |
| 12.3.4 | Synthese von 3-Iod-2-(2,2-diiodethenyl)-thiophen (120) | 121 |
| 12.3.5 | (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-thiophen (119) | 121 |
| 12.4 | Synthese von Thiazolderivaten | 122 |
| 12.4.1 | 2,4-Dibrom-1,3-thiazol (122) | 122 |
| 12.4.2 | 2,4-Dibrom-1,3-thiazol-5-carbaldehyd (123) | 123 |
| 12.4.3 | 2,4-Dibrom-5-(2,2-dibromethenyl)-1,3-thiazol (124) | 123 |
| 12.4.4 | (Z)-2,4-Dibrom-5-(2-bromethenyl)-1,3-thiazol (125) | 124 |
| 12.5 | Synthese von Furanderivaten | 124 |
| 12.5.1 | 4,5-Dibromfuran-2-carbonsäure (132) | 124 |
| 12.5.2 | 4,5-Dibromfuran-2-carbonsäuremethylester (131) | 125 |
| 12.5.3 | Furan-2-carbonsäure- <i>tert</i> -butylamid (136) | 125 |
| 12.5.4 | 2-Brom-furan-5-carbonsäure- <i>tert</i> -butylamid (137) | 125 |
| 12.6 | Synthese von Pyridinderivaten | 126 |
| 12.6.1 | 2-Iodpyridin | 126 |
| 12.6.2 | 2-Brompyridin-3-carbaldehyd (140) | 127 |
| 12.6.3 | 3-Brompyridin-4-carbaldehyd (144) | 127 |
| 12.6.4 | 4-Brom-pyridin-3-carbaldehyd (146) | 128 |
| 12.7 | Synthese von (Z)-2-Brom-3-(2-halogenoethenyl)-pyridin 142 und 149 | 128 |
| 12.7.1 | 2-Brom-3-(2,2-dibromethenyl)-pyridin (141) | 128 |
| 12.7.2 | (Z)-2-Brom-3-(2-bromethenyl)-pyridin (142) | 129 |
| 12.7.3 | (Z)-2-Brom-3-(2-iodethenyl)-pyridin (149) | 129 |
| 12.8 | Synthese von (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin 152 | 130 |
| 12.8.1 | 3-Iod-pyridin-2-carbaldehyd (151) | 130 |
| 12.8.2 | (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin (152) | 131 |
| 12.8.3 | (E)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin | 131 |
| 12.9 | Synthese eines nicht-aromatischen Cyclisierungsvorläufers | 132 |
| 12.9.1 | (<i>rac</i>)-1,1-Dibrom-3-(aminocarboxybenzyloxy)-but-1-en (163) | 132 |
| 12.9.2 | (<i>rac</i>)- <i>N</i> -Carboxybenzyloxy-pipecolinsäure-methylester (165) | 132 |
| 12.9.3 | (<i>rac</i>)-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (166) | 133 |
| 12.9.4 | (<i>rac</i>)-2-(2,2-Dibromethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (167) | 134 |
| 12.9.5 | (<i>rac</i>)-(Z)-2-(2-Bromethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (168) | 134 |
| 13 | HECK-REAKTIONEN AN TESTSYSTEMEN | 136 |
| 13.1 | 3-(3-Thiophenyl)-acrylsäure- <i>tert</i> -butylester (170) | 136 |
| 13.2 | 3-(5- <i>tert</i> -butylcarbamoyl-furan-2-yl)-acrylsäure- <i>tert</i> -butylester (173) | 136 |

| | |
|--|------------|
| 13.3 3-(2-Pyridyl)-acrylsäure- <i>tert</i> -butylester (174)..... | 137 |
| 13.4 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure- <i>tert</i> -butylester (175)..... | 137 |
| 13.5 3-(4-Pyridyl)-acrylsäure- <i>tert</i> -butylester (176)..... | 138 |
| 14 INTERMOLEKULARE HECK-REAKTIONEN | 139 |
| 14.1 Synthese von 3-Brom-thiophen- <i>seco</i> -Steroiden | 139 |
| 14.1.1 (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>aS</i>)-3-Brom-2-(<i>Z</i>)-[2-[1- <i>tert</i> -butoxy-7 <i>a</i> -methyl- 2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-ethenyl]-thiophen (177) | 139 |
| 14.1.2 (<i>Z,Z</i>)-1,4-Bis(3-bromthiophen-2-yl)-1,3-butadien..... | 140 |
| 14.1.3 (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>aS</i>)-4-(<i>Z</i>)-[2-(3-Bromthiophen-2-yl)-vinyl]-7 <i>a</i> -methyl- 2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-ol (178)..... | 140 |
| 14.1.4 (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>S</i> , 7 <i>aS</i>)-3,5-Dinitrobenzoesäure-4-(<i>Z</i>)-[2-(3-Bromthiophen-2- yl)-vinyl]-7 <i>a</i> -methyl-2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl-ester (179) | 141 |
| 14.2 Synthese von (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-3-Iod-2-[2-[1- <i>tert</i> -butoxy-7 <i>a</i> -methyl- 2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-ethenyl]-thiophen (180)..... | 142 |
| 14.3 Synthese der Pyridin- <i>seco</i> -Steroide 183 und 184 | 143 |
| 14.3.1 (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-2-Brom-3-[2-[1- <i>tert</i> -butoxy-7 <i>a</i> -methyl-2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> - hexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-ethenyl]-pyridin (183)..... | 143 |
| 14.3.2 (1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-2-Iod-3-[2-[1- <i>tert</i> -butoxy-7 <i>a</i> -methyl-2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> - hexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl]-ethenyl]-pyridin (184)..... | 143 |
| 14.4 Synthese des Piperidin- <i>seco</i> -Steroids 185 | 144 |
| 14.4.1 2-(<i>rac</i>)-2-(1 <i>R</i> , 3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-(Z)-[2-(1- <i>tert</i> -Butoxy-7 <i>a</i> -methyl- 2,3,3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -hexahydro-1 <i>H</i> -inden-4-yl)-vinyl]-piperidin-1-carboxy- benzylester (185)..... | 144 |
| 15 INTRAMOLEKULARE HECK-REAKTION | 146 |
| 15.1 (-)-17- <i>tert</i> -Butoxy-9 β - <i>A-nor</i> -4-thia-estra-2,5(10),6,11(12)-tetraen (186)..... | 146 |
| 16 DERIVATISIERUNG DES THIOSTEROIDS 186..... | 148 |
| 16.1 <i>A-nor</i> -17- <i>tert</i> -Butoxy-4-thia-9 β -estra-2,5(10),11(12)-trien (190) | 148 |
| 17 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 149 |
| 18 RÖNTGENSTRUKTURDATEN | 150 |
| 19 LITERATURVERZEICHNIS..... | 153 |
| DANKSAGUNG | |
| LEBENS LAUF | |

I ALLGEMEINER TEIL

1 Einleitung

Die Organische Chemie hat sich seit ihrer Begründung durch *Wöhler* im Jahr 1828 in eine Vielzahl von Gebieten aufgefächert.¹ So liegt beispielsweise die Aufklärung der Biosynthesewege von Naturstoffen im Grenzgebiet zur Biologie. Weitere Grenzgebiete werden zur Medizin, Pharmakologie und Physik gebildet. Durch das interdisziplinäre Arbeiten vieler Forscherteams wird jede Fachrichtung durch neue Ideen und Anschauungen bereichert.

Für die Pharmakologie sind Naturstoffe mit biologischer Wirkung und deren synthetische Derivate interessant. Neue Leitstrukturen von pharmakologisch interessanten Substanzen wurden in jüngster Zeit z. B. aus marinen Organismen isoliert. Jedoch werden zumeist nur geringe Mengen gewonnen, die gerade zur Strukturaufklärung ausreichen. Um eine hinreichende Menge solcher Naturstoffe für eine klinische Prüfung zu erhalten, bedarf es deren gezielter Synthese.

Enzyme können Strukturen sehr spezifisch und effizient unter physiologischen Bedingungen aufbauen, jedoch sind sie zumeist so substratspezifisch, daß strukturell gering veränderte Derivate des Substrats nicht mehr umgesetzt werden können. Nach dem Vorbild der Enzyme versuchen Chemiker, neue Synthesemethoden zu etablieren, die ähnlich effizient und hochselektiv sind. Dabei nimmt in der Organischen Chemie die C-C-Verknüpfung eine zentrale Rolle ein, die gerade bei Synthesen von hochkomplexen Molekülstrukturen wie jenen der Naturstoffe eine große Herausforderung darstellt. Die komplexen Zielstrukturen müssen sich aus leicht und schnell herstellbaren Edukten in einer, idealerweise konvergenten, Synthese herstellen lassen.²

Zahlreiche neue Methoden haben ihren Eingang in das klassische Repertoire des Synthetikers gefunden. Ein wichtiger Meilenstein in der Methodenentwicklung neben dem Einsatz von Enzymen in verschiedenen Reaktionstypen war die Entdeckung, daß übergangsmetallorganische Verbindungen eine Reihe von ungewöhnlichen Umsetzungen ermöglichen. Sie gewährleisten oft milde Bedingungen, die Schutzgruppenoperationen überflüssig machen und werden daher beim Aufbau von Naturstoffen bevorzugt eingesetzt. Besonders elegant sind katalytische Ansätze, die eine sequentielle Reaktionsführung³ und einen atomökonomischen⁴ Aufbau von hochkomplexen Molekülen gestatten, da sie effizient, ressourcenschonend und umweltfreundlich sind. Hierbei zeichnen sich Domino-Reaktionen durch ihren eleganten Ansatz besonders aus. Dabei erfolgt jede Reaktion an der im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalität unter weitgehend identischen

Bedingungen.³ Somit lassen sich zahlreiche aufeinanderfolgende Reaktionsschritte zu einem Produkt hin steuern.

Unter den Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen haben die Palladiumkatalysierten Umsetzungen einen besonderen Stellenwert. Durch verschiedene Anwendungen wie die *Stille*-, *Suzuki*- und *Heck*-Kupplungen wurde das Synthesepotential erheblich gesteigert. Die *Heck*-Reaktion wurde bereits häufig in den entscheidenden Schlüsselschritten zum Aufbau komplexer Moleküle genutzt. Sie zeichnet sich dadurch aus, daß sie Verknüpfungen unter katalytischen und sehr milden Bedingungen ermöglicht. Die Reaktionszeit und die Anzahl an Beiprodukten wird dadurch verringert. Da *Heck*-Reaktionen sehr gut zur sequentiellen Reaktionsführung geeignet sind, lassen sich Synthesen ökonomischer und auch ökologischer durchführen.⁵

Wie jede andere Wissenschaft reflektiert auch die Chemie gesellschaftliche Einflüsse. Der Preis eines chemischen Produkts wird heute immer mehr durch Parameter wie Wasser- und Energieverbrauch sowie die Entsorgungskosten bestimmt. Gerade die Entsorgungskosten wie etwa von Nebenprodukten, die nicht verwendet werden können, übersteigen teilweise die restlichen Produktionskosten, so daß es sich für Unternehmen lohnt, effizient und umweltfreundlich zu produzieren. Deshalb achten Chemiefirmen auf eine nachhaltige Entwicklung (*sustainable development*) ihrer Produkte. Der Einsatz hocheffektiver katalytischer Verfahren mit kleinen Katalysatormengen und wenig Nebenprodukten erfüllt besonders gut die Kriterien der nachhaltigen Entwicklung.

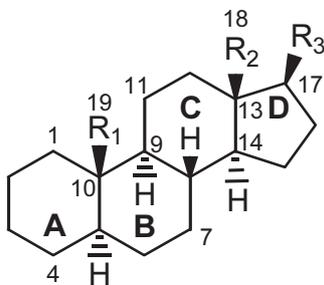
Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der konvergenten, stereoselektiven Synthese von Steroiden mit heterocyclischem A-Ring. Die Anwendung einer doppelten *Heck*-Reaktion als katalytische C-C-Verknüpfungsmethode steht hierbei im Vordergrund. Ausgehend von diesem Verfahren sollten heterocyclische Derivate des hormonell bedeutsamen Estrangerüsts synthetisiert werden.

2 Steroide

2.1 Einführung und Nomenklatur

Die Steroide repräsentieren eine überaus wichtige und facettenreiche Klasse von Naturstoffen. Mittlerweile sind ca. 200 000 natürliche und synthetische Steroide bekannt. Die Oberbezeichnung Steroide gliedert sich in bedeutende Substanzklassen wie die Gallensäuren, Sterole, Sexualhormone (Estrogene, Androgene), Nebennierenrindenhormone, Phytohormone, Sapogenine und Steroidalkaloide. Trotz ihres relativ einfachen Grundkörpers sind sie bis in kleinste Konzentrationen biologisch aktiv und daher von hervorragendem pharmazeutischen und industriellen Rang.⁶

Das Steroidgerüst besteht aus vier kondensierten Ringen auf der Basis des Gonans: einem Perhydrocyclopenta[*a*]phenanthren. Die Bezeichnung der Ringe und deren



| Grundgerüst | R ₁ | R ₂ | R ₃ |
|--|-----------------|-----------------|---|
| 5 α -Gonan (C ₁₇) | H | H | H |
| 5 α -Estran (C ₁₈) | H | CH ₃ | H |
| 5 α -Androstan (C ₁₉) | CH ₃ | CH ₃ | H |
| 5 α -Pregnan (C ₂₁) | CH ₃ | CH ₃ | C ₂ H ₅ |
| 5 α -Cholan (C ₂₄) | CH ₃ | CH ₃ | CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CH ₃ |
| 5 α -Cholestan (C ₂₇) | CH ₃ | CH ₃ | CH(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -(CH ₃) ₂ |

Numerierung geht aus dem Steroidgerüst hervor. Bei der Namensgebung des tetracyclischen Systems bezieht man sich auf die vorhandenen Reste an den Positionen 10, 13 und 17. Somit handelt es sich um ein Estrangerüst, wenn C-13 mit einer angulären Methylgruppe substituiert ist. Diejenigen Reste, die bezogen auf die Papierebene des Steroidgerüsts nach oben weisen, werden als β -ständig, jene, die nach unten zeigen als α -ständig be-

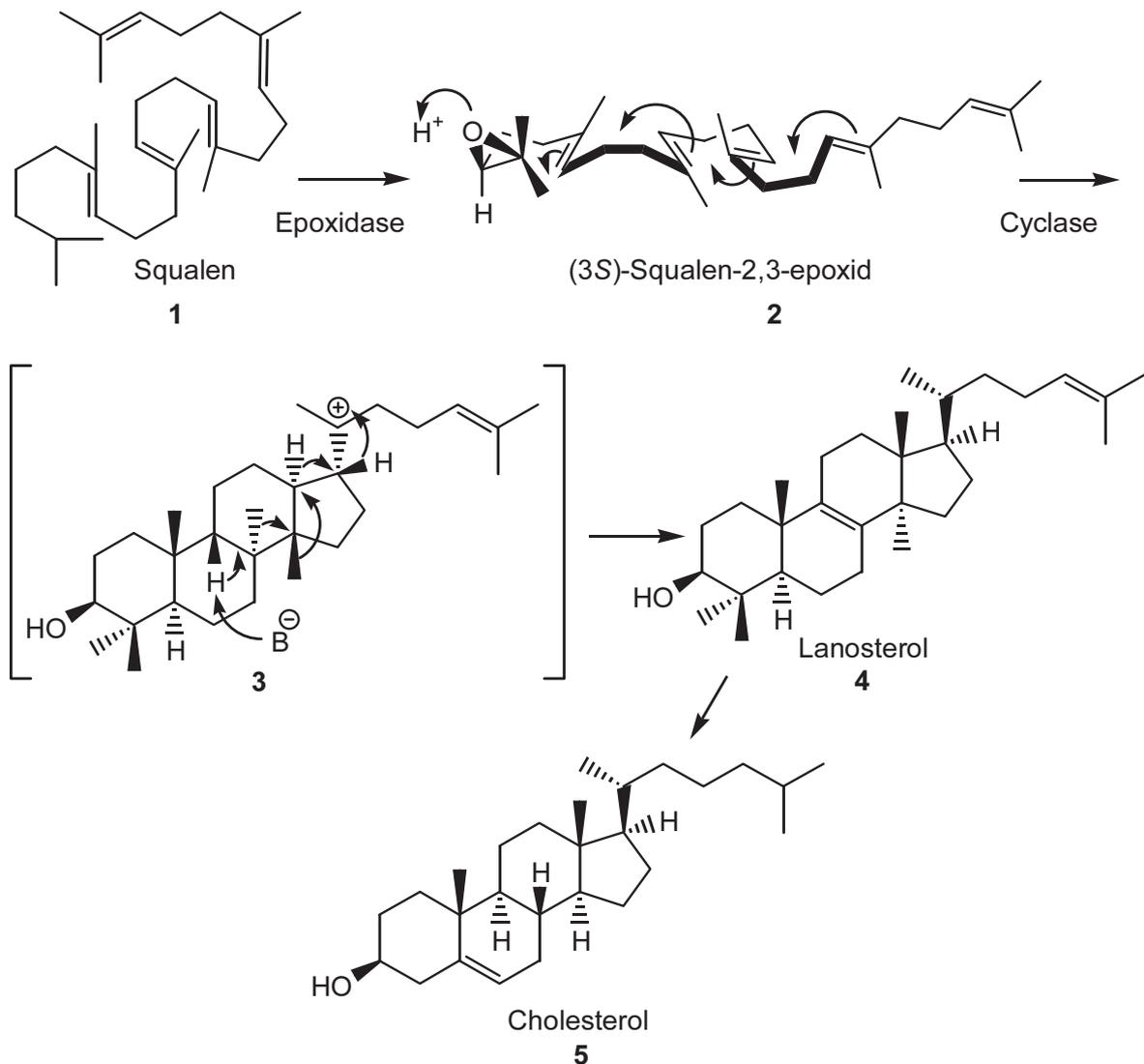
zeichnet. In der 5 α -Reihe sind die Ringe *trans*, *anti*, *trans*, *anti*, *trans* miteinander verknüpft (Ringe A-D). Eliminierungen oder Ringverengungen kennzeichnet man mit dem Präfix *Nor*, Spaltungen von Ringen mit dem Präfix *Seco* und Ringerweiterungen mit dem Präfix *Homo*. Die Kennzeichnung von Doppelbindungen erfolgt nach den üblichen IUPAC-Regeln.

2.2 Biosynthese von Steroiden

Die Synthese von Steroiden in der Natur erfolgt entsprechend dem Biosyntheseweg der Terpenoide über das aktivierte Acetyl-CoA zu Mevalonat und Farnesyldiphosphat aus Acetateinheiten.⁷ Werden zwei Einheiten des Farnesyldiphosphats (C₁₅-Körper)

miteinander über die sogenannte Schwanz-Schwanz-Kondensation verknüpft, erreicht man das Squalen **1**.

Squalen wird in 2,3-Position selektiv zur (3*S*)-Konfiguration epoxidiert und in einer Reaktionskaskade cyclisiert.⁸ Dabei wird die charakteristische Sessel-Wannen-Sessel-Wannen-Konformation eingenommen. Die gebildete reaktive Zwischenstufe **3** reagiert auf zwei unterschiedlichen Wegen in der Pflanze zu Cycloartenol und im Tier über 1,2-Methylgruppen- und Hydridverschiebungen zu Lanosterol **4**.



Die sich anschließende Umwandlung von Lanosterol **4** in Cholesterol **5** beinhaltet wiederum 1,2-Methylgruppen- und Hydridverschiebungen.⁹

Der detaillierte Mechanismus der Kaskadenreaktion ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Vor allem die Frage, ob die Ringschlüsse konzertiert erfolgen oder nicht, ist Gegenstand der Diskussion. Ein konzertierter Mechanismus ergäbe eine einzige definierte Übergangsstruktur, die dadurch entropisch stark benachteiligt wäre. Diese wenig wahrscheinliche Struktur vermeidet die Cyclisierung über mehrere, konformativ

stabile und partiell cyclisierte, kationisch geladene Intermediate. Mehrere Autoren favorisieren deswegen die Theorie der intermediären Zwischenstufen.¹⁰ Die Hypothese wird durch Isolierung der postulierten Zwischenstufen¹¹ und durch neuere Untersuchungen von *Corey et al.* bestärkt.¹²

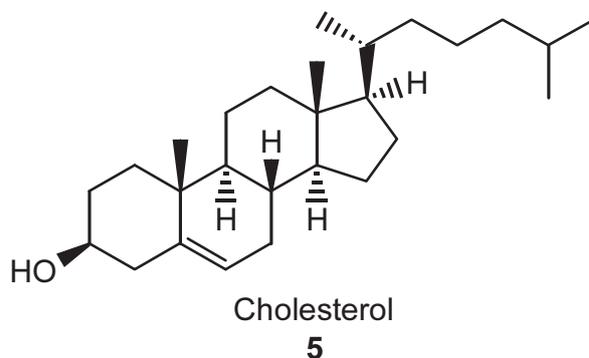
Es existiert auch eine Hypothese über anionische Intermediate, die durch die Oxidosqualen-Cyclase gebildet werden sollen. Diese negativ geladenen Ionenpaare können positive Ladungen, die sich während Cyclisierung ausgebildet haben, im Inneren des Enzyms stabilisieren.¹³

2.3 Natürlich vorkommende Steroide

Die natürlich vorkommenden Steroide lassen sich in Sterole, Gallensäuren, Cardenolide und Bufadienolide, Steroidsaponine, Steroidalkaloide, Corticoide und Sexualhormone einteilen.⁶ Diese einzelnen Gruppen werden vorgestellt und an ausgewählten Beispielen erörtert.

2.3.1 Sterole

Die Sterole sind eine Gruppe von Steroiden, die mit einer 3β -Hydroxygruppe und einer Seitenkette mit 8 bis 10 Atomen an C-17 substituiert sind. Sie stellen die Ausgangsverbindungen für die Biosynthese



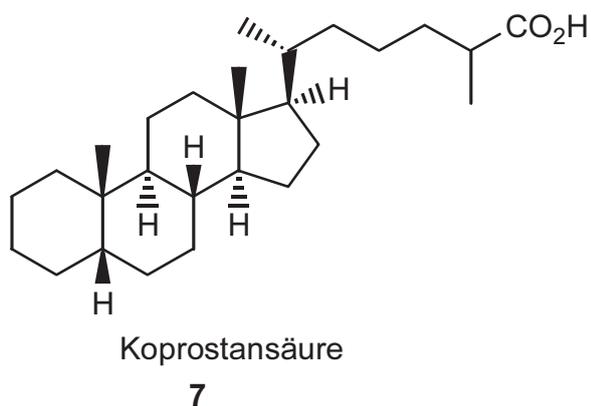
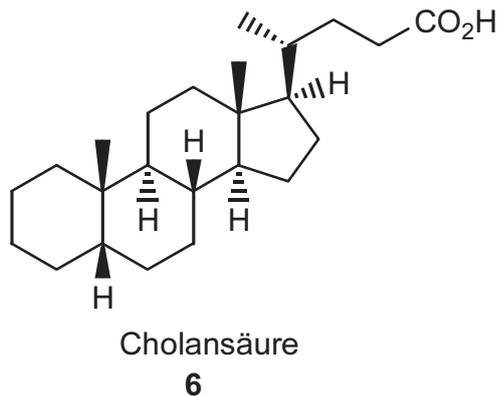
aller anderen Steroide dar. Das bekannteste Sterol ist das Cholesterol **5** (veraltet: Cholesterin), das der Hauptbestandteil der menschlichen Galle ist. Das weit verbreitete Cholesterol wurde schon 1769 von *Conradi* aus Gallensteinen isoliert.¹⁴ Es ist nur in Wirbel-

tieren zu finden und sämtliche durch Biosynthese entstandene Steroide des Menschen leiten sich von ihm ab. Cholesterol ist ein wichtiger Baustein der Doppelmembran der Zellen, es verfestigt, als relativ starres Molekül, im Vergleich zu den Fettsäureestern die Lipiddoppelschicht.¹⁵ Zuviel Cholesterol im Blut in der ungünstigen Transportform (LDL) kann jedoch zu Ablagerungen in den arteriellen Gefäßen führen und damit eine Arteriosklerose verursachen.¹⁶ Als Hauptquelle des Cholesterols dient die zugeführte Nahrung, jedoch ist der Körper auch in der Lage, Cholesterol selbst zu synthetisieren. Zahlreiche Lipidsenker wie z. B. Atorvastatin (Sortis[®]) und Simvastatin (Zocor[®]) unterdrücken diesen Eigenaufbau durch Hemmung des Enzyms Hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), welches HMG-CoA in Mevalonat umwandelt. Dieses Mevalonat wird zur Synthese

des Cholesterols benötigt. Sie reduzieren damit auch den vermehrten Anteil von LDL-Cholesterol im Blut¹⁷.

2.3.2 Gallensäuren

Gallensäuren tragen an C-17 eine Carboxylgruppe, die durch Oxidation der Seitenkette in der Leber entsteht. Die Gallensäuren werden mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden und gelangen somit in den Darm. Sie sind die Hauptabbauprodukte der Steroide im Körper. Weiterhin ist das Grundgerüst gesättigt und nicht hydroxyliert. Bei Säugetieren kommen ausschließlich Cholestansäurederivate, welche sich von der Grundstruktur der Cholansäure **6** ableiten, vor. Die Derivate der Koprostansäure **7** finden sich in Reptilien und Amphibien.



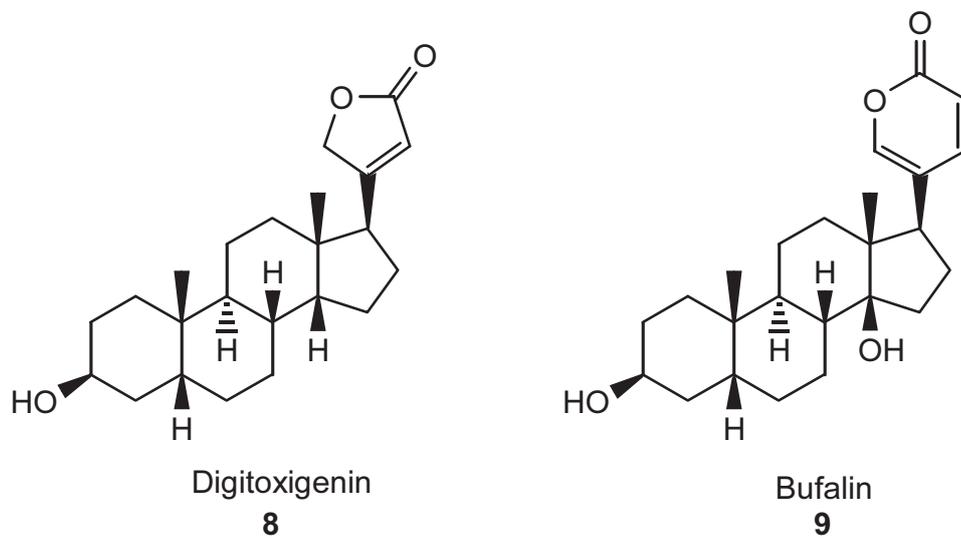
Die Gallensäuren liegen hauptsächlich als Konjugate mit Taurin oder Glycin vor. Diese Konjugate besitzen einen amphiphilen Charakter, bilden in wässrigem Medium Micellen und haben dadurch die Wirkung von Detergentien. Die Verdauung von Fetten wird so für den Organismus erleichtert.

2.3.3 Cardenolide und Bufadienolide

Cardenolide und Bufadienolide haben die besondere Eigenschaft, auf das Herz eine positiv inotrope Wirkung auszuüben, d. h. sie stärken die Schlagkraft des Herzens und senken die Herzfrequenz. Sie werden daher zur Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt. Jedoch ist sehr genau auf die strikte Einhaltung der Einnahmedosen und -zeiten zu achten, da die therapeutische Breite sehr gering ist und zu hohe Konzentrationen an Herzglycosiden zum Tode führen können.

Diese Steroide kommen in der Natur als Glykoside vor, wobei die Zuckerreste an die Hydroxygruppe der 3-Position des Steroidgerüsts gebunden sind. Prinzipiell unterscheiden sich Cardenolide und Bufadienolide durch die Substitution mit zwei verschiedenen ungesättigten Lactonringen. Der Grundkörper der Cardenolide ist das mit einem γ -Lacton in 17 β -Stellung substituierte Digitoxigenin **8**, derjenige der

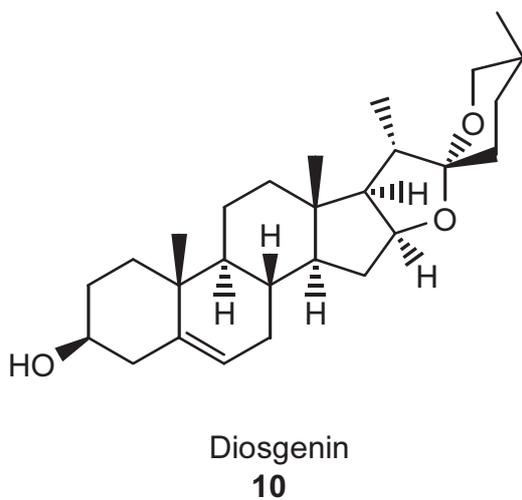
Bufanoilide ist das Bufalin **9**, welches mit einem δ -Lacton in 17β -Stellung substituiert ist.



Bufadienolide kommen in Krötengiften vor und werden daher vor allem als Pfeilgifte für die Jagd eingesetzt. Das Cardenolid Digitoxigenin ist Bestandteil des roten Fingerhutes (*digitalis purpurea*).

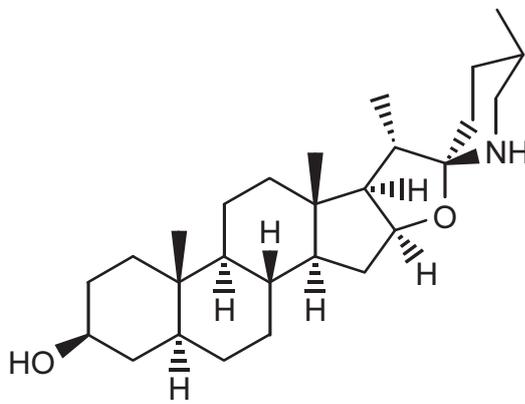
2.3.4 Steroidsaponine

Die Steroidsaponine werden hauptsächlich in einkeimblättrigen Pflanzen gefunden. Das bedeutendste Derivat ist Diosgenin **10**. Es dient in großen Mengen als Synthesevorläufer für andere Steroide. Wie die meisten Steroidsaponine ist es vom Spirostantyp, die Seitenkette des Cholesterols wurde in ein Ketal umgebildet. Die glycosidierten Verbindungen werden als Saponine, die deglycosidierten Derivate als Sapogenine bezeichnet.



2.3.5 Steroidalkaloide

Als Steroidalkaloide bezeichnet man stickstoffhaltige und meist basisch reagierende Steroide, die hauptsächlich in Pflanzen, aber auch in Tieren vorkommen. Sie liegen häufig als Glycoside vor und ähneln damit in ihrem Verhalten den Saponinen. Ein



Tomatidin
11

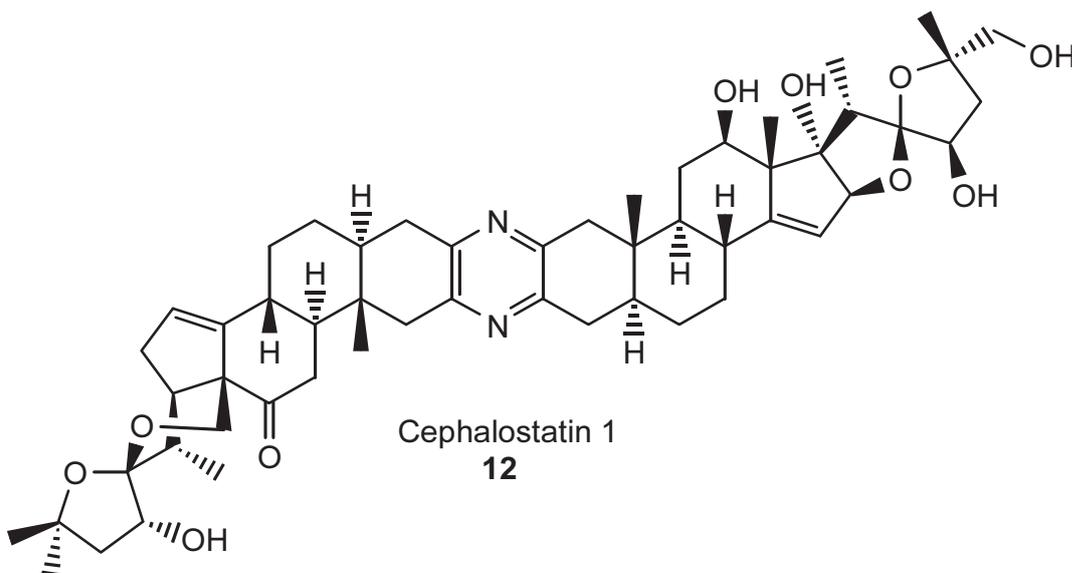
sehr bekanntes Beispiel ist das Tomatidin **11**, welches das Aglycon des in Tomatenblättern vorkommenden Tomatins repräsentiert.

Eine überaus interessante Familie von Steroidalkaloiden sind die Cephalostatine, welche 1988 aus dem Meereswurm *Cephalodiscus gilchristi* isoliert worden sind.¹⁸

Genauso wie die Ritterazine¹⁹ gehören die Cephalostatine zu den dimeren Steroiden,²⁰ die über einen Pyrazinring verbunden sind.²¹

Bemerkenswert ist die hohe Zelltoxizität der bis jetzt isolierten Cephalostatine.

Die aktivste Verbindung ist das Cephalostatin 1 (**12**), welches einen ED₅₀-Wert von 10⁻⁷ bis 10⁻⁸ mg/l gegenüber Leukämiezellen besitzt.²² Wegen der starken Wirksamkeit gegenüber diesen Zellen sind die Cephalostatine wichtige Leitstrukturen für die pharmazeutische Industrie. Die Totalsynthese von Cephalostatin ist der Arbeitsgruppe von *Fuchs* gelungen.²³ Weitere dimere Steroide und Cephalostatinanaloge wurden von der Arbeitsgruppe *Winterfeldt* beschrieben.²⁴

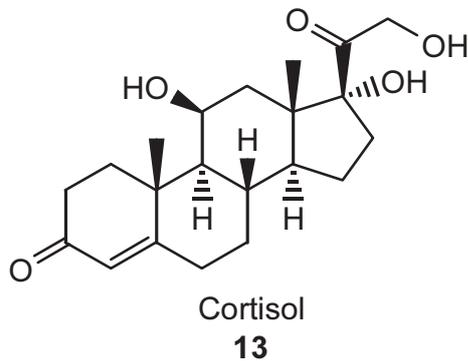


Cephalostatin 1
12

2.3.6 Corticoide

Die Corticoide sind Hormone der Nebennierenrinde und als solche für den Wasserhaushalt und zusammen mit Insulin für den Kohlenhydratstoffwechsel verantwortlich. Die Gruppe der Corticoide wird in Gluco- und Mineralcorticoide unterteilt. Die Glucocorticoide hemmen die Proteinbiosynthese in peripheren Organen und beeinflussen so den Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel.

Das wichtigste und auch bekannteste Glucocorticoid ist das Cortisol **13**. Es stellt eine der am stärksten antiinflammatorisch wirkenden Substanzen überhaupt dar. Des-

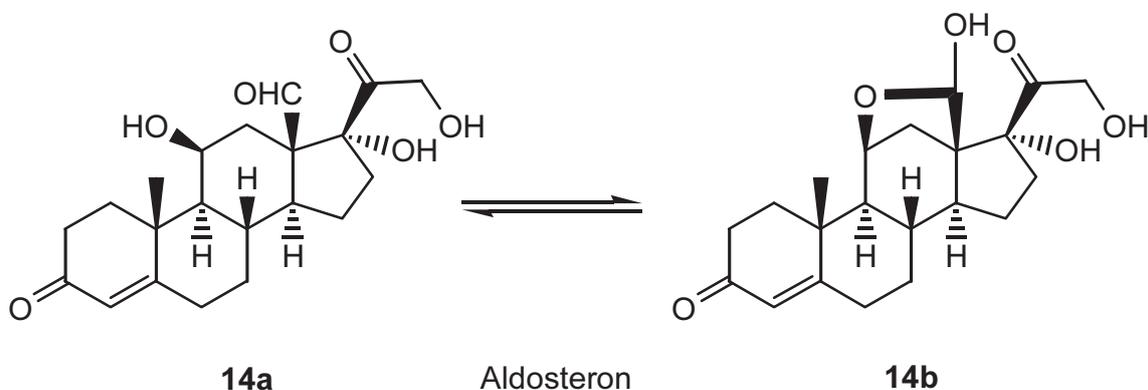


weiteren wirkt es antiallergisch, antirheumatisch und immunsuppressiv. Vom Cortisol sind beachtlich viele Derivate auf chemischem Wege synthetisiert worden; es gibt heute Cortisolderivate, die die Wirkung des natürlichen Cortisols übertreffen wie z. B. Dexamethason. Die neuesten cortisolartigen Verbindungen werden vor allem lokal antiinflammatorisch eingesetzt und wirken so nicht bzw. nur gering systemisch. Hohe systemische

Cortisol-Konzentrationen über einen langen Zeitraum beeinflussen die Physiologie des Körpers immens. Es besteht die Gefahr der Osteoporose, es erfolgt innerhalb von 3 bis 6 Monaten eine Umverteilung des Fettgewebes im Körper (*cushing* im Gesicht) und es kann zu einer Nebennierenrindentrophie kommen.²⁵

Die Mineralcorticoide sind verantwortlich für den Elektrolythaushalt des Körpers. Besonders Aldosteron **14a** steuert über die Steigerung der Resorption von Natriumionen und der vermehrten Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoffionen unter Retention von Wasser die Elektrolyt- und Wasserbilanz des Menschen.

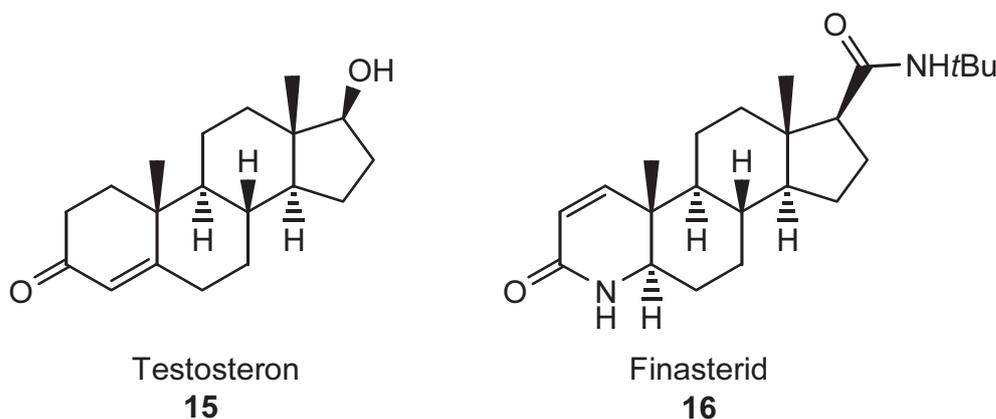
Als strukturelle Besonderheit zeigt Aldosteron eine Halbacetalstruktur **14b**, die im Gleichgewicht mit der entsprechenden offenen Aldehydstruktur **14a** liegt.



2.3.7 Sexualhormone

Man unterscheidet generell zwischen männlichen und weiblichen Sexualhormonen, Androgenen sowie Estrogenen und Gestagenen. Sie werden in den Keimdrüsen, den Gonaden und in der Nebennierenrinde produziert. Diese Differenzierung bezieht sich allerdings nur auf die phänomenologischen Wirkungen der Verbindungen, da in der Frau und im Mann sowohl männliche als auch weibliche Hormone vorkommen. Das Verhältnis der Androgene zu den Estrogenen spielt die entscheidende Rolle bei der Geschlechtsdifferenzierung.

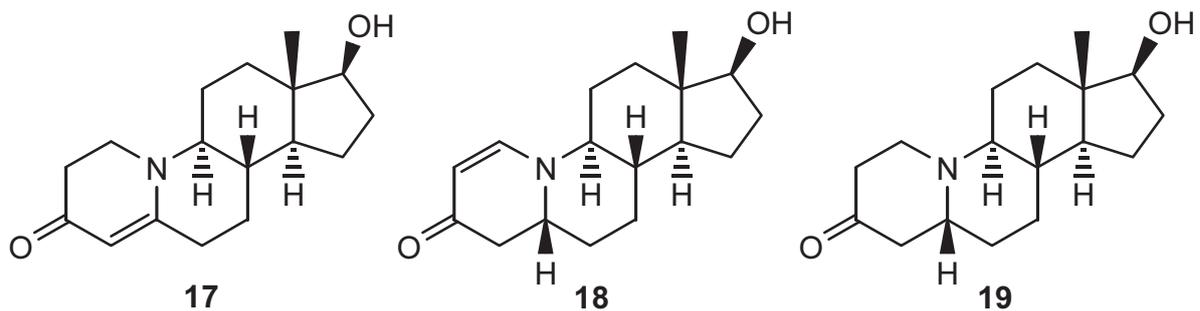
Die in der Natur vorkommenden Androgene sind C₁₉-Steroide. Sie sind für das Funktionieren der männlichen Fortpflanzungsorgane sowie für die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Das wichtigste und zugleich bekannteste Androgen ist das Testosteron **15**. Androgene sind auch für das Wachstum der Skelettmuskulatur verantwortlich, so daß schon frühzeitig androgene Präparate zum Muskelaufbau nach einer Chemotherapie eingesetzt wurden. Eine unrühmliche Popularität haben diese sogenannten Anabolika im Leistungssport erlangt. In praktisch allen Disziplinen wurden schon Dopingsünder überführt, die sich durch die Einnahme einen schnelleren Aufbau ihrer Muskeln und damit einen Wettbewerbsvorteil versprochen haben. Frauen, die männliche Sexualhormone zum Muskelaufbau nutzen, zeigen deutliche Spuren einer Vermännlichung in ihrer äußeren Erscheinung (tiefe Stimmlage, Hirsutismus, männlicher Körperbau).



Bei hormonell bedingtem Haarausfall und bei Prostatakrebs werden in der Medizin auch Antitestosteron-Präparate eingesetzt. Der Wirkungsmechanismus nutzt die Tatsache, daß die Synthese des 5 α -Dihydrotestosterons (DHT), welches durch Reduktion von **15** entstand, durch Hemmung des Enzyms 5 α -Reduktase (5AR) unterbunden wird.²⁶ Da das DHT biologisch wesentlich aktiver als das Testosteron selbst ist, stellt die Inhibierung des reduzierenden Enzyms 5AR ein wichtiges Ziel der Therapie dar. Weitere Anwendungsgebiete der 5 α -Reduktase-Hemmer sind Akne

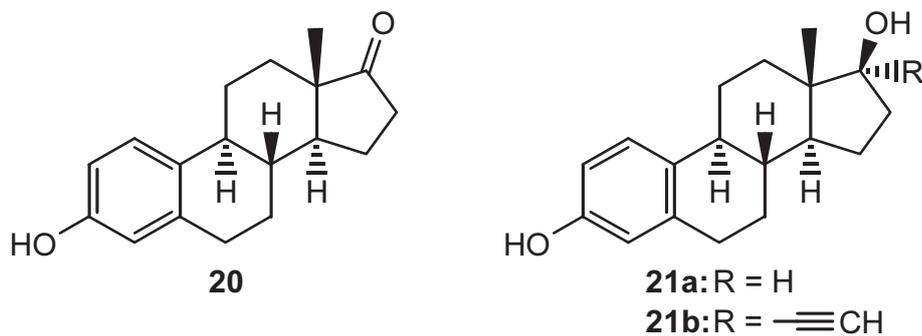
und Hirsutismus bei Frauen. Die 5AR besteht aus zwei Isoenzymen, dem 5α -Reduktase Typ 1 und 5α -Reduktase Typ 2.

Einen dieser Inhibitoren stellt Finasterid **16** dar, es ist ein 4-Azasteroid, welches bereits als Arzneimittel zugelassen ist. Da es jedoch nur die 5α -Reduktase Typ 2 zu hemmen vermag, wird intensiv an dualen Wirkstoffen gearbeitet.²⁶ Durch die weite Verbreitung von Prostataleiden bei Männern im fortgeschrittenen Alter haben die 5α -Reduktase-Hemmer eine enorme pharmazeutische Bedeutung erlangt. Weitere Steroidstrukturen, die die 5AR zu inhibieren vermögen, stellen die 19-Nor-10-Azasteroide **17**, **18** und **19** dar.²⁷



Die weiblichen Sexualhormone sind verantwortlich für die Ausprägung der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale, weiterhin für den Menstruationszyklus und den Ablauf einer Schwangerschaft. Sie werden prinzipiell in die beiden Gruppen der Estrogene und Gestagene unterteilt.

Die Estrogene sind C_{18} -Steroide, die auch als Follikelhormone bezeichnet werden, da sie in der ersten Phase des Menstruationszyklus den Aufbau der Uterusschleimhaut veranlassen und damit die Voraussetzung für das Einnisten einer befruchteten Eizelle schaffen.

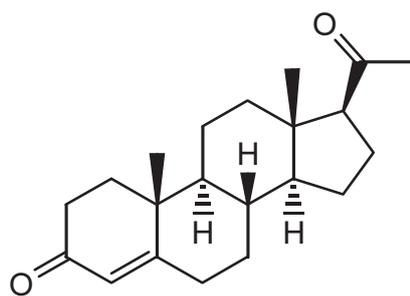


Im Vergleich zu Testosteron zeichnen sich Estron **20** und Estradiol **21a** durch einen aromatischen A-Ring aus. Das Estron trägt außerdem an C-17 anstatt einer Hydroxygruppe eine Ketogruppe. Die strukturellen Unterschiede sind also sehr gering im Vergleich zu ihren phänomenologischen Auswirkungen.

In Kombination mit Gestagenen dienen Estrogene primär zur oralen Kontrazeption. Die körpereigenen Hormone können jedoch nicht als Arzneimittel verabreicht werden, da sie durch den hohen *first-pass*-Effekt in der Leber verstoffwechselt werden. Ein verbreitetes oral verabreichbares Estrogen ist Ethinylestradiol **21b**. Andere, nicht systemisch wirkende Hormone, können lokal, z. B. auf der Haut, verabreicht werden und so gegen Akne wirken.

Das aus dem Estron **20** im Körper entstehende Estradiol **21a** weist auch eine direkte Interaktion mit dem Maxi-K⁺-Kanal in der Membran vaskulärer Muskel-Zellen auf. Frauen während der Menopause zeigen eine reduzierte Produktion an Hormonen aus den Ovarien und damit einhergehend auch einen Anstieg an Herzkrankheiten. Die Gabe von 17 β -Estradiol an postmenopausale Patientinnen führte zur Wiederherstellung der reduzierten Durchblutung der Herzgefäße.²⁸ Estradiol bindet direkt an die β -Untereinheit des Maxi-K⁺-Kanals, wenn beide existierenden Untereinheiten (α - und β) präsent sind und steigert so die Empfindlichkeit des Kanals gegenüber Ca²⁺-Ionen.

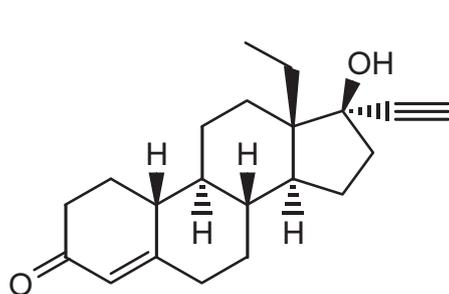
Die Gestagene oder Gelbkörperhormone haben ein C₂₁-Steroidgerüst. Das wichtigste körpereigene Gestagen ist das Progesteron **22**, welches in den Gelbkörpern und



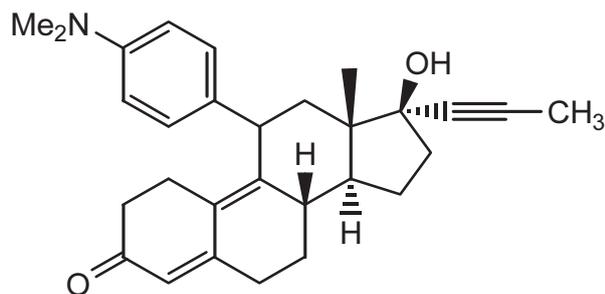
Progesteron
22

in der Plazenta synthetisiert wird. Sinkt der Progesteronspiegel unter einen kritischen Wert, kann die Schwangerschaft nicht weitergeführt werden und es kommt zum Abort. Neuere synthetische Gestagene wie das Norgestrel **23** werden als Komponente in Kontrazeptiva eingesetzt und bewirken auch eine Verringerung der menstruellen Beschwerden sowie eine Ovulationsauslösung bei anovulatorischem Cyclus.

Eine der Öffentlichkeit durch die Diskussion über ihren Einsatz bekannt gewordene Verbindung, die ein Antigestagen darstellt, ist der Wirkstoff Mifepistron **24** (RU-486, Handelsname Mifegyne®). Er degeneriert die Uterusschleimhaut, so daß die befruchtete Eizelle sich nicht einnisten kann, stört die Plazentafunktion und führt dadurch zum Abort. Deswegen dient die Einnahme von Mifepistron als medikamentöses Verfahren zum Schwangerschaftsabbruch. Es ist bisher das einzige Medikament seiner Art.



Norgestrel
23



Mifepistron
24

2.4 Synthese von Steroiden

Die Synthese von Steroiden nimmt einen gewichtigen Platz in der Geschichte der Naturstoffsynthesen ein. Besonders die stark wirksamen Cortico- und Mineralsteroiden sowie die geschlechtsbestimmenden Sexualhormone standen im Fokus der Syntheseforschung. Anfänglich war es jedoch schwierig, geeignete Mengen an Estrogenen und Androgenen zwecks Strukturaufklärung zu gewinnen, da diese Steroide im Blutserum nur in geringer Konzentration und mit einer geringen Halbwertszeit vorkommen. Estrogen mußte z. B. aufwendig aus vielen tausend Litern des Urins trächtiger Stuten gewonnen werden. Erst mit Beginn des 20. Jahrhunderts gelang die Identifizierung der Struktur einiger Steroidhormone.

Die erste erfolgreiche Totalsynthese eines Steroids gelang 1939 der Arbeitsgruppe von *Bachmann* mit der Herstellung des Equilenins.²⁹ Ausgehend von dieser Synthese folgten zahlreiche weitere Totalsynthesen im Laufe der Zeit. Jedoch sind in die industrielle Produktion nur wenige Synthesen aufgenommen worden.

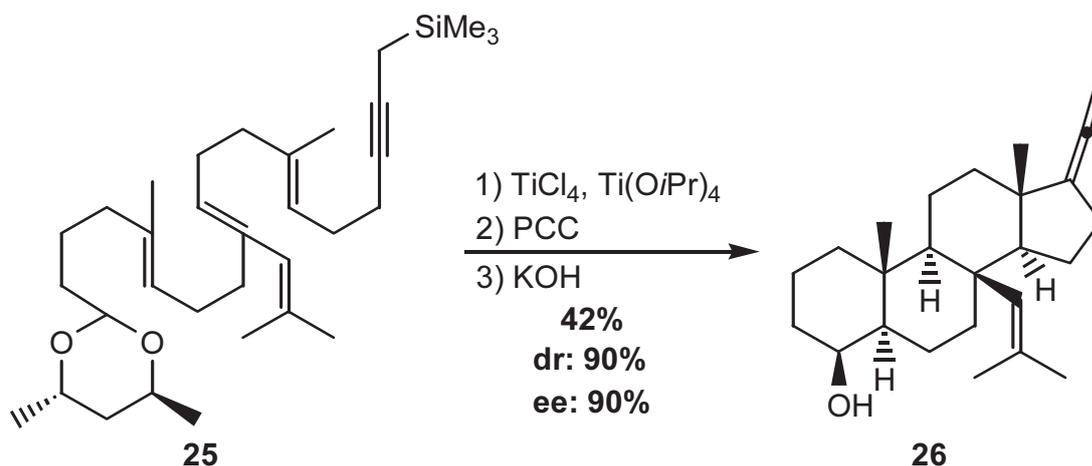
Das Augenmerk der Forscher richtete sich anfänglich besonders auf biomimetische Cyclisierungen von aufwendig dargestellten Vorstufen aus einer komplexen linearen Synthese. Die vier kondensierten Ringe des Steroid-Grundkörpers wurden sukzessive aufgebaut. Heutige, moderne Ansätze verfolgen den Aufbau der Steroide über eine konvergente Synthesestrategie. Im folgenden sollen exemplarisch Synthesen vorgestellt werden, die einen erheblichen Einfluß auf die Geschichte der Steroidsynthese hatten.

2.4.1 Biomimetische Synthesen

Der Natur gelingt es auf vielfache und erstaunliche Weise, komplexe Moleküle schnell und effizient aus einfachen Vorläufern herzustellen. Wie bei der Biosynthese in Kap. 2.2 zu erkennen war, wird das tetracyclische Grundgerüst der Steroide in

einem Schritt aus dem linearen Molekül Squalen durch Faltung im Enzym, enantioselektive Epoxidierung und nachfolgende Cyclisierung aufgebaut.

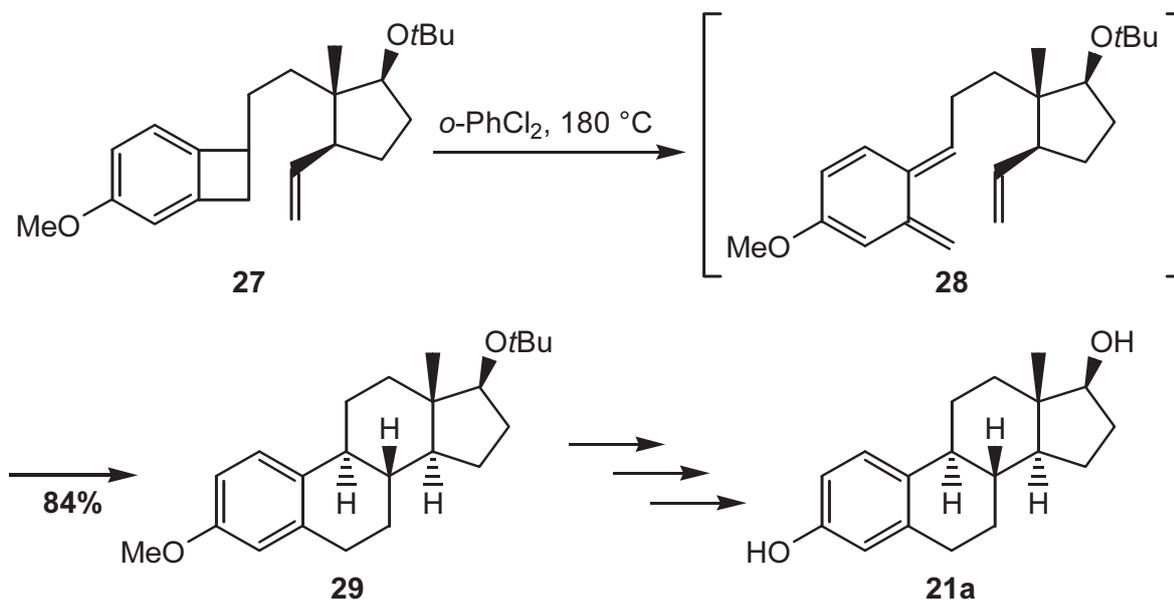
Diesem Vorbild entsprechend stellten *Johnson et al.* aus einem acyclischen Vorläufer **25** mittels Lewisäurekatalyse das natürliche Steroidgerüst **26** in 42% Ausbeute, 90% Diastereoselektivität und 90% Enantiomerenüberschuß dar.³⁰



Die chirale Information zur selektiven Cyclisierung wurde durch Substitution mit einem chiralen Auxiliar übertragen. Das Auxiliar, ein Acetal, kann anschließend durch Oxidation und nachfolgende basische Eliminierung wieder entfernt werden.

2.4.2 Synthesen mittels *Diels-Alder*-Reaktionen

Für die Anwendung der *Diels-Alder*-Reaktion zur Synthese von Steroidderivaten lassen sich zahlreiche Beispiele finden. Diese Methode wird durch metallkatalysierte Cycloadditionen ergänzt.



So gehen die von *Vollhardt et al.* gezeigten Syntheseansätze von Alkinen aus, die unter Zusatz von Cobaltkatalysatoren cyclotrimerisiert werden.³¹

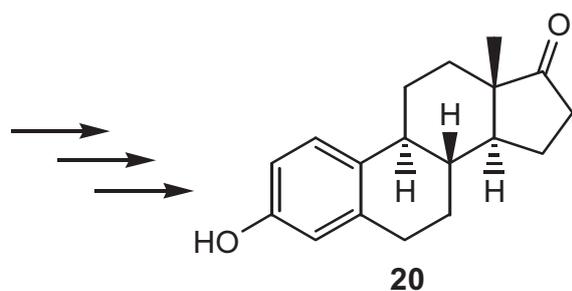
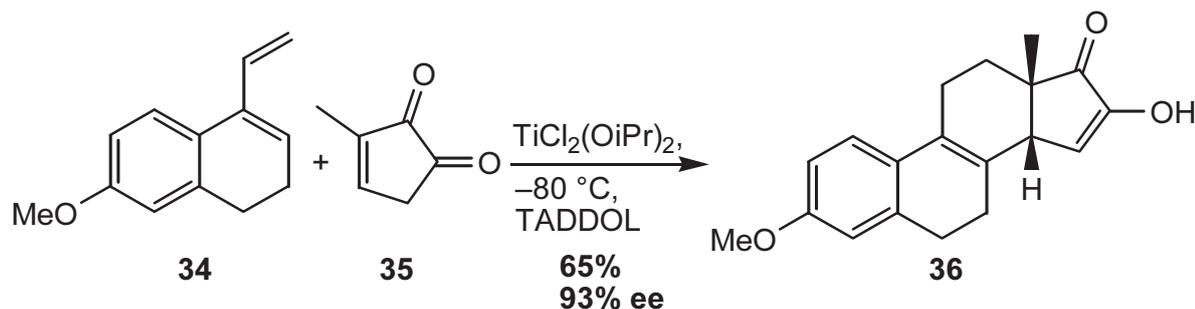
Die erste enantioselektive Synthese von Estradiol wurde von *Kametani* 1979 veröffentlicht. Aus einem Benzocyclobutan **27** bildet sich intermediär eine *o*-Chinodimethylenstruktur **28**, die in 84% Ausbeute über eine *exo*-(*E*)-*anti*-Übergangsstruktur zum Estradiolvorläufer **29** cyclisiert. Diese Vorstufe weist die gewünschte *all-trans* Verknüpfung der Ringsysteme auf.³² Innerhalb weniger Stufen gelangt man zum Estradiol **21a**.

Das Prinzip der intermediären Umwandlung in eine reaktive Zwischenstufe verfolgten auch viele nachfolgende Synthesen von *Oppolzer*, *Nicolaou*, *Posner*, *Quinkert*, *Charlton* und *Tsuji*.³³ Der Aufbau gleich dreier Ringsysteme des Steroidgerüsts gelang *Tsuji* durch die Cyclisierung des Makrolides **31**, welches drei (*E*)-konfigurierte Doppelbindungen enthält. Für die Cyclisierung muß jedoch die *s-trans*-Dienstruktur in das entsprechende *s-cis*-Dien **32** umgewandelt werden. Die Selektivität der Reaktion wird durch die Substratkontrolle bei der intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion erreicht. Das Androstan **33** wird in 84% Ausbeute erhalten.³⁴

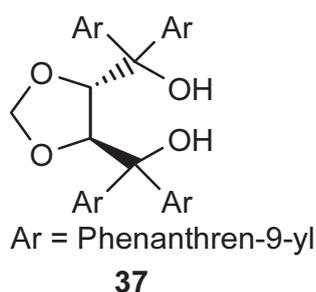


Eine elegante enantioselektive Synthese von einem Estronderivat **36** unter Reagenzkontrolle durch Einsatz eines chiralen Liganden stellten *Quinkert et al.* vor. Das Naphthenderivat **34** reagiert mit seiner Dieneinheit in einer intermolekularen *Diels-Alder*-Reaktion mit dem Dienophil **35** zum Estronvorläufer **36** in 65% Ausbeute und einer hervorragenden Selektivität von 95% ee.

Als Lewisäure diente hier Titandi(*iso*)-propoxidchlorid und als chiraler Ligand TADDOL³⁵ **37**. Die weitere Umsetzung zum Estron **20** erfolgte in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 29%.³⁶



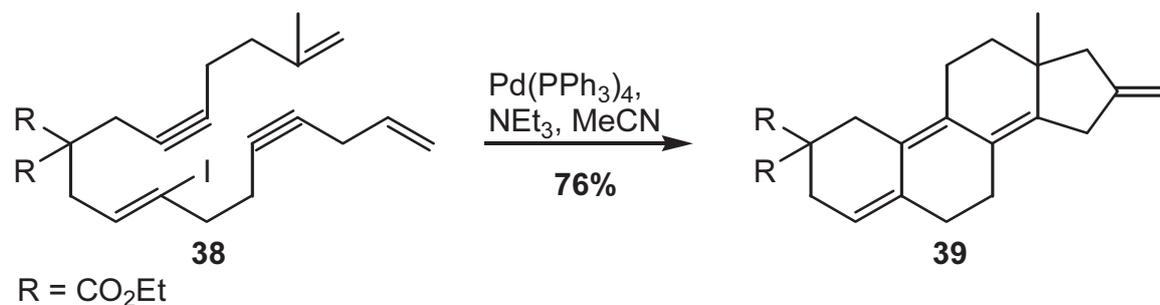
TADDOL:



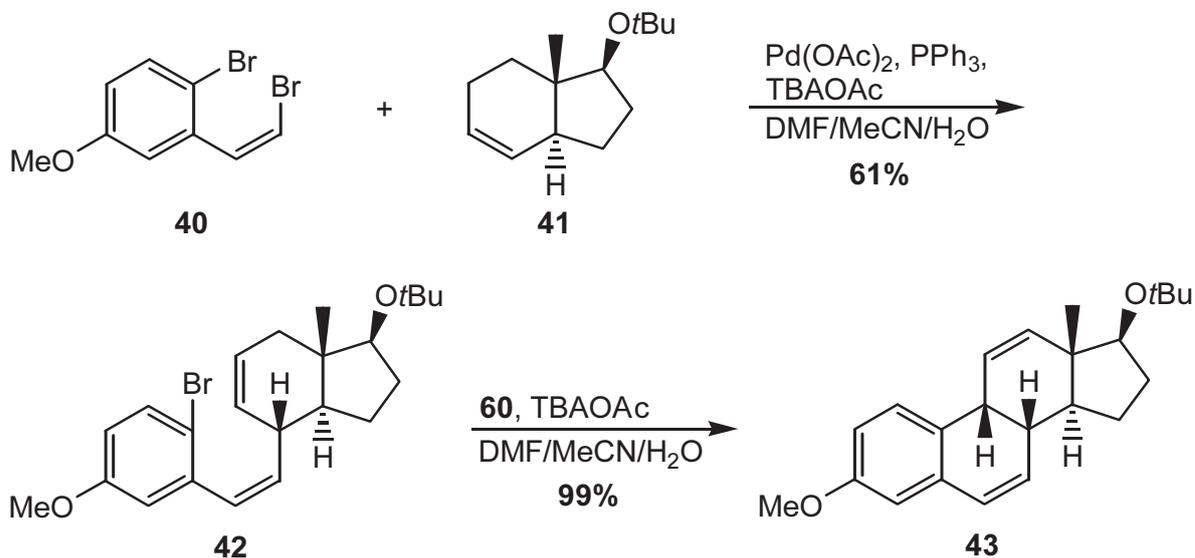
2.4.3 Übergangsmetallkatalysierte Synthesen

Neben den klassischen Zugängen der Steroide über *Diels-Alder*-Reaktionen und Cobalt-Komplexe³¹ hat sich auch in der Steroidsynthese eine Vielzahl von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen etabliert, die sich durch ihre Selektivität und milden Reaktionsbedingungen auszeichnen. Die Tendenz zur hochkonvergenten Synthese unter Einbeziehung dominoartiger Prozesse ist nicht zu übersehen.

Als geradezu klassisch ist die Synthese des Estrangerüsts **39** über eine „Zipper-Cyclisierung“ von *Negishi et al.* ausgehend vom acyclischen Vorläufer **38** zu bezeichnen.³⁷ Das Triendiin wird mangels eines β -Wasserstoffatoms zur Eliminierung mehrfach carbopalladiert und dabei in 76% Ausbeute ins tetracyclische System **39** überführt.



Durch einen sehr konvergenten Ansatz konnten *Tietze et al.* in einer aufeinanderfolgenden inter- und intramolekularen *Heck*-Reaktion das Estradiolderivat **43** synthetisieren, welches eine neuartige *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C aufweist.³⁸



Hierbei wurde ausgenutzt, daß sich bei der intermolekularen Reaktion die vinyliche Bromfunktionalität schneller als die aromatische Bromfunktionalität des Aromaten **40** mit dem Inden **41** umsetzt. Regio- und diastereoselektiv wurde dabei das *sec*-Steroid **42** erhalten. Die α -ständige Methylgruppe schirmt die Oberseite der Doppelbindung ab, so daß die Substitution nur von der β -Seite erfolgen kann. In der intramolekularen *Heck*-Reaktion mit dem Palladacyclus **60** (vgl. Kap. 3.1.5) wurde dann in hervorragenden 99% Ausbeute das Steroid **43** erhalten, das durch wenige Transformationen in natürliches Estradiol **21a** überführt werden kann.

Auch Steroide mit gesättigtem A-Ring sind kürzlich durch diese Methode dargestellt worden.³⁹

3 Die Heck-Reaktion

3.1 Einleitung und Mechanismus

Die von *Heck* und *Morioki* voneinander unabhängig entdeckte Reaktion von Aryl-, Alkenyl- oder Benzylhalogeniden und -Triflaten sowie Nonaflaten mit Olefinen oder Alkinen hat sich in den letzten 10 Jahren zu einem der wertvollsten synthetischen Werkzeuge in der Organischen Chemie entwickelt.⁴⁰ Die *Heck*-Reaktion erlaubt milde Reaktionsbedingungen und toleriert eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, womit sie sich zum Aufbau zahlreicher komplexer Naturstoffe als ideal erwies, in deren Synthese die *Heck*-Reaktion als Schlüsselschritt eingesetzt wurde.

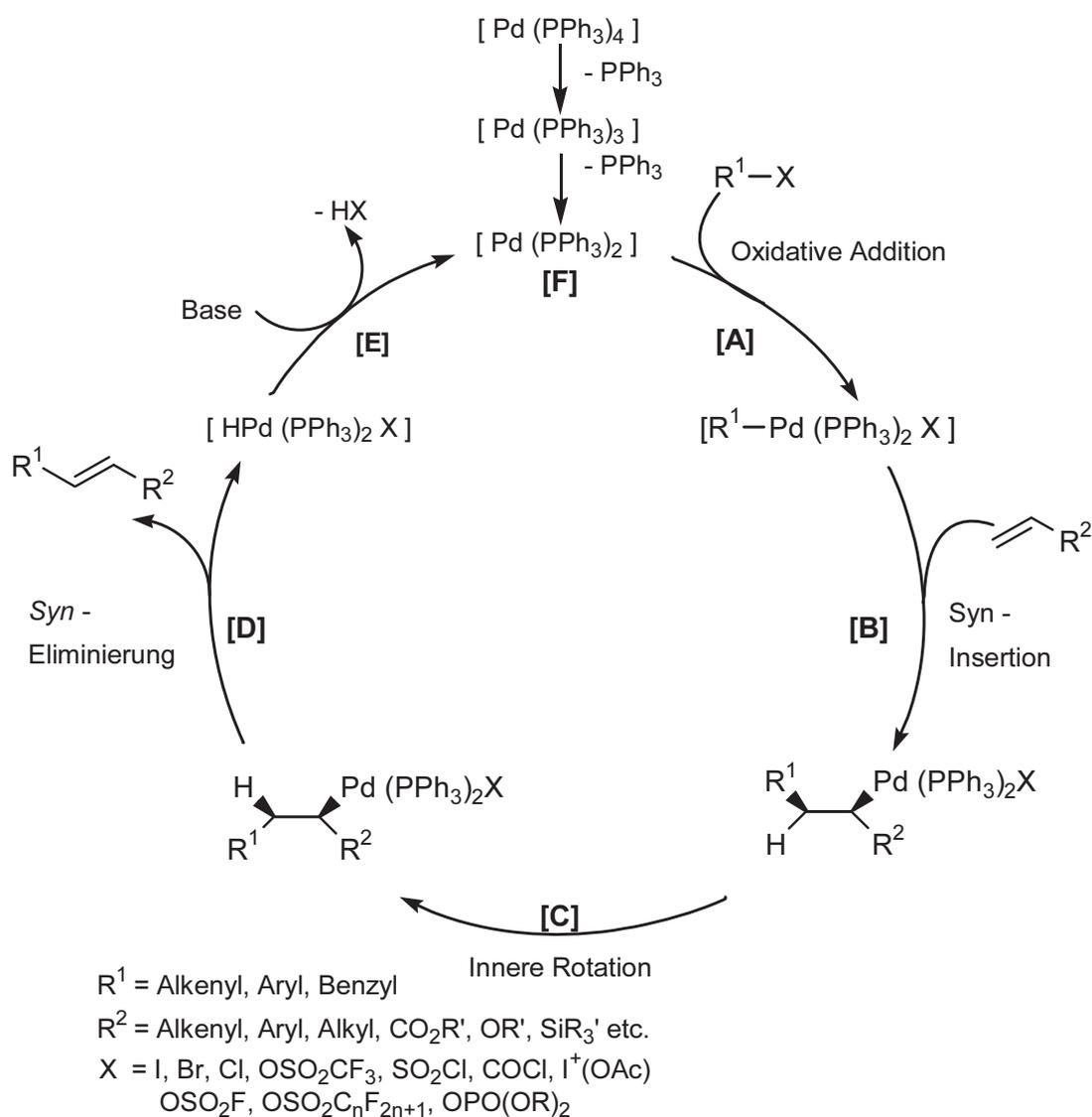


Abb.1: Katalysecyclus der Heck-Reaktion.

Vielfach lassen sich so diastereo- und enantioselektiv tertiäre und quartäre Kohlenstoffzentren aufbauen. Im allgemeinen wird der in der Abb.1 dargestellte Katalyse-cyclus für die *Heck*-Reaktion angenommen, welcher durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen bestätigt wird. Trotzdem sind einige Details ungeklärt, darunter die Frage nach dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion.

Manche experimentellen Untersuchungen stehen im Widerspruch zum Mechanismus, der in Abb.1 gezeigt ist. Daher besteht weiterhin intensiver Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.⁴¹

Als aktive katalytische Spezies wird ein 14-Elektronen-Palladium(0)-Komplex **[F]** angenommen, welcher koordinativ ungesättigt und dadurch besonders reaktiv ist. Dieser Komplex kann entweder durch direkte Zugabe eines Palladium(0)-Komplexes wie Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0), durch Abspaltung zweier Liganden oder durch *in situ*-Reduktion eines geeigneten Vorläufersystems wie z. B. Palladium(II)-acetat oder andere Palladium(II)-Salze gebildet werden.

Im letzten Fall kann das umzusetzende Olefin⁴², ein tertiäres Amin⁴³ (vgl. Abb. 2), welches als Base zugesetzt wurde, das verwendete Lösungsmittel oder der Phosphan-Ligand⁴⁴ als Reduktionsmittel dienen. Es wurden auch *Heck*-Reaktionen von reaktiven Aromaten mit einem Palladium auf Kohle (Pd/C)-Katalysator beschrieben.⁴⁵

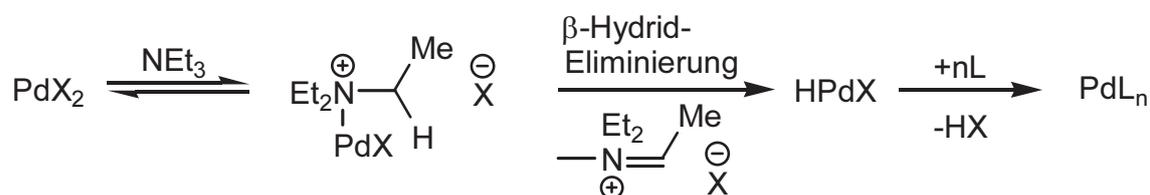


Abb. 2: Reduktion von Palladium(II)-Salzen durch Triethylamin.

Nach einer neueren Arbeit muß der allgemeine Mechanismus erweitert werden, da im Falle des Katalysatorsystems Pd(OAc)₂/PPh₃ als aktive Spezies ein Palladium-Acetoxy-Komplex Pd(PPh₃)₂(OAc⁻) entsteht, der sowohl die oxidative Addition als auch die nachfolgenden Kupplungsreaktionen eingeht.⁴¹

Nach der Generierung der aktiven Katalysatorspezies verläuft der Katalysatorcyclus über eine oxidative Addition **[A]**, Koordinierung an das Alken und *syn*-Insertion in die Doppelbindung **[B]**, innere Rotation **[C]** und β -Hydrid-Eliminierung **[D]**. Diese Einzelschritte sollen in den nachfolgenden Kapiteln näher betrachtet werden.

3.1.1 Die oxidative Addition

Die oxidative Addition **[A]** eines aktiven Palladium(0)-Katalysator-Komplexes an eine Alkenyl- oder Alkynyl-Halogenid- bzw. Triflat-Bindung kann prinzipiell über verschiedene Mechanismen erfolgen.⁴⁶ Denkbar sind eine aus mehreren Schritten bestehende radikalische Kettenreaktion mit dem klassischen „single electron transfer“-Verlauf, ein der nucleophilen Substitution ähnlicher ionischer Mechanismus oder eine konzertiert verlaufende Insertion in die Kohlenstoff-(Pseudo-)Halogenid Bindung. Bei der oxidativen Addition entsteht ein σ -Alkenyl- bzw. σ -Aryl-Palladium(II)-Komplex.

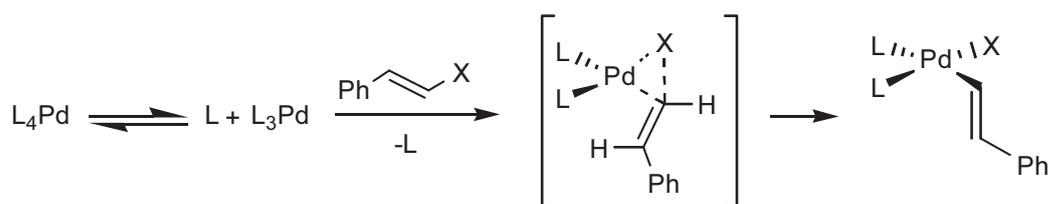


Abb. 3: Konzertierte Addition von Csp^2-X an Pd^0L_4 .

Die oxidative Addition von ungeladenen Csp^2 -Halogeniden an $M(0)-d^{10}$ -Komplexe erfolgt im allgemeinen konzertiert über eine sogenannte „agostische“ Zwischenstufe, eine 3-Zentren-2-Elektronenbindung (vgl. Abb. 3).⁴⁷

Die Addition erfolgt in der Weise, daß die *cis*-Konfiguration des Alkens erhalten bleibt, also unter Retention der Konfiguration. Die erhaltene Alkenyl-/Aryl- PdL_2-X -Spezies ist ein 16-Elektronen-Komplex, in dem Pd die Oxidationsstufe II zukommt. Die erhaltene *cis*-Struktur ist jedoch thermodynamisch ungünstig und wird in den entsprechenden *trans*- σ -Alkenyl- bzw. -Aryl-Palladium(II)-Komplex umgewandelt. In Anwesenheit von Anionen wie z. B. Halogenid oder Acetat, verläuft die oxidative Addition über einen pentakoordinierten Komplex.⁴¹

Die Reaktivität der Substrate nimmt analog ihrer Qualität als Abgangsgruppe und zunehmender Bindungsstärke der Csp^2-X -Bindung ab: $I > OTf > Br \gg Cl$. Das niedervalente Palladium der Oxidationsstufe (0) ist elektronenreich und vergleichsweise nucleophil. Deshalb zeigen aromatische Halogenide mit zunehmender Elektronendichte in der Reihenfolge $p-NO_2-Ph-Hal > Ph-Hal > p-MeO-Ph-Hal$ eine abnehmende Reaktivität bei der oxidativen Addition.

Werden elektronenreiche Liganden eingesetzt wird die oxidative Addition beschleunigt. Die relativ größte Aktivierung erfährt der Palladium-Komplex durch Phosphorliganden wie z. B. Tri(*n*butyl)-phosphan oder auch Tris-(2,4,6-trimethoxyphenyl)-phosphan (TTMPP).

3.1.2 Die Koordination von Alkenen mit Übergangsmetallen

Im Gegensatz zu den Metallen der Hauptgruppen weisen Übergangsmetalle teilweise mit Elektronen besetzte d-Orbitale und unbesetzte s- und p-Orbitale auf. Die Bindungsverhältnisse in Alkenkomplexen werden nach einem Modell von *Dewar, Chatt* und *Duncanson* beschrieben.⁴⁶ Ein Metall- π -Komplex weist sowohl eine σ -Donor-Bindung in Folge der Überlappung eines besetzten, bindenden π -Orbitals des Alkens mit einem unbesetzten dsp-Hybridorbital des Metalls als auch eine durch Überlappung besetzter d-Orbitale des Metalls mit unbesetzten, antibindenden π^* -Orbitalen des Alkens entstehende π -Rückbindung auf, die den Komplex stabilisiert (vgl. Abb. 4).

Dieses Modell hat den Vorteil, daß sich mit seiner Hilfe qualitativ die Stabilität der π -Komplexe abschätzen und auch die Beeinflussung durch die das Metallatom umgebenden Liganden und die Substituenten am Substrat beurteilen läßt.

Somit ist ersichtlich, daß elektronenreiche Metalle wie Palladium(0) besonders mit elektronenarmen Olefinen aufgrund der sehr starken Rückbindung zum Alken sehr stabile Komplexe bilden können.⁴⁸

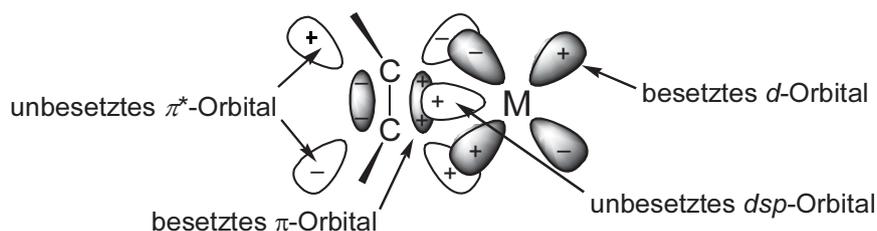


Abb. 4: Bindungsverhältnisse in Alken-Metall-Komplexen.

Die Hybridisierung des Alkens wird dadurch von Csp^2 hin zu Csp^3 verschoben, d. h. die C-C-Bindungslänge steigt und die Planarität des Alkens wird teilweise aufgehoben.

Die Reaktivität eines Komplexes ist damit im wesentlichen von der Rückbindungsfähigkeit vom Metallzentrum zu einem π -Liganden abhängig.

3.1.3 Insertion

Wenn die oxidative Addition eines Palladium(0)-Komplexes an ein Alkenyl- oder Arylhalogenid erfolgt ist, kommt es zur Abspaltung eines Liganden am Palladiumzentrum. Dies ist im allgemeinen eine Phosphanligand, seine Koordinationsstelle kann nun ein Alken einnehmen. Das Olefin liegt im Komplex zunächst in einer „*out-of-plane*“ Konformation vor. Aus dieser quadratisch-planaren- d^8 -Konformation muß sich der Komplex durch Rotation in die „*in-plane*“ Konformation umwandeln, da nur

durch Rotation aus dieser Anordnung eine Wanderung des σ -Liganden vom Palladium zum ebenfalls palladiumgebundenen, ungesättigten Liganden über eine Vier-Zentren-Übergangsstruktur stattfinden kann (vgl. Abb. 5).



Abb. 5: Konformationen bei der Insertion eines Alkens.

Die Übertragung eines σ -gebundenen Liganden vom Palladium-Komplex zum Alken ist reversibel und erfolgt generell unter Erhalt seiner Stereochemie von derselben Seite wie das Palladium (*syn*-Insertion **[B]**), bevorzugt wird an die weniger substituierte Stelle übertragen. Je höher das Alken substituiert ist, desto geringer ist die Bindungsstärke zum Palladium und desto niedriger ist die Reaktivität.

Als Substrate für die *Heck*-Reaktion lassen sich neben einfachen Alkenen auch konjugierte Diene, Alkine und Nitrile für die 1,2-Insertion einsetzen. Da Palladium auch 1,1-Insertionen mit Kohlenmonoxid, Isonitrilen, Carbenen und anderen σ -Liganden eingeht, wird das Synthesepotential erheblich gesteigert.

Heteroatom- σ -Liganden werden jedoch schlechter übertragen, da sie teilweise eine starke Mehrfachbindung mit dem Zentralatom eingehen. Die Wanderungstendenz nimmt etwa in der Reihenfolge $H \gg \text{Alkyl}, \text{Vinyl}, \text{Aryl} > \text{RCO} \gg \text{RO}, \text{R}_2\text{N}$ ab.

In der Literatur werden primär zwei mögliche Koordinations-Insertions-Prozesse mit unterschiedlichen Reaktionsverläufen diskutiert (vgl. Abb. 6).⁴⁹ In Abhängigkeit davon, ob die Reaktion über einen neutralen oder einen kationischen Komplex verläuft, spricht man vom neutralen oder kationischen Reaktionspfad.

Der neutrale Reaktionspfad beinhaltet als ersten Schritt die Dissoziation eines der (Phosphan)-Liganden vom Metallzentrum (**45**), der kationische hingegen die Dissoziation eines Anions aus dem Komplex (**48**). Das Metall besitzt bei beiden Reaktionspfaden nun eine freie Koordinationsstelle, an die sich das Alken anlagern kann.

Nachdem beim neutralen Weg die Insertion des Olefins erfolgt ist, kann der zuvor dissoziierte (Phosphan)-Ligand rekoordinieren (**47**).

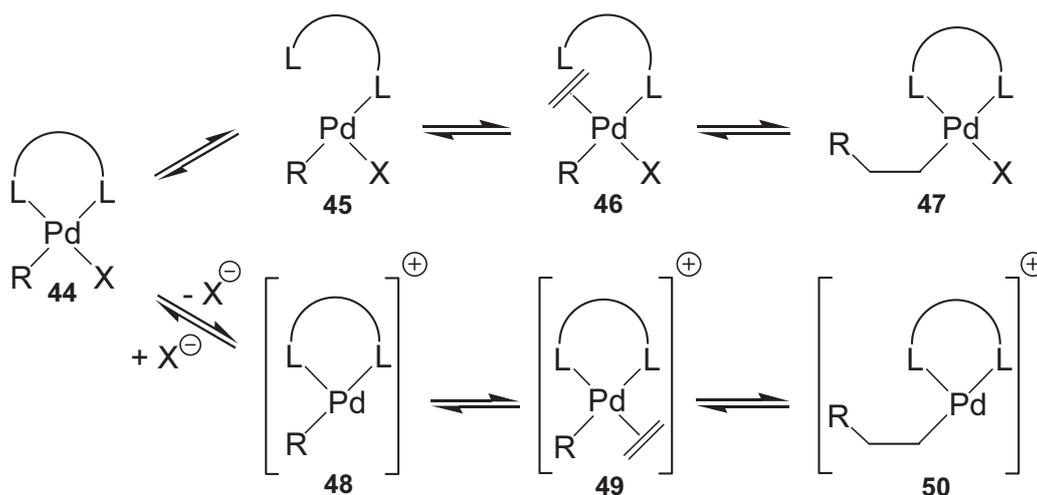


Abb. 6: Koordinations-Insertions-Mechanismus: neutraler und kationischer Reaktionspfad.

Diesen Reaktionsweg schlagen vor allem Alkenyl- bzw. Aryliodide und -bromide ein, der kationische Weg wird von den Alkenyl- bzw. Aryltriflaten bevorzugt, da die Pd-OTf-Bindung schwächer ist als die entsprechende Pd-Halogenid-Bindung.⁵⁰

Im 14-Elektronen-Komplex **48** ist das Gegenion (OTf) nur schwach koordinativ gebunden, nach Koordination und Insertion gelangt man zum Komplex **50**.

Jedoch sind für den Verlauf der Reaktion nicht nur die Art des Halogenidatoms bei der oxidativen Addition von Belang, sondern auch die Eigenschaften des umzusetzenden Alkens. Elektronenreiche Olefine sollten eher den kationischen, elektronenarme hingegen den neutralen Reaktionspfad favorisieren.^{49b}

Zusätzlich zur Wahl der Reaktanden lässt sich durch die Auswahl der Additive der eine oder der andere Weg bevorzugen. Werden Thallium(I)- oder Silber(I)-Salze mit schwach nucleophilen Anionen (Acetat oder Phosphat) eingesetzt, kann das Halogenid im Komplex durch diese Anionen ersetzt werden, wobei nachfolgend der kationische Reaktionsverlauf eingeschlagen wird. Umgekehrt lassen sich Reaktionen mit Alkenyl- bzw. Aryl-Triflaten durch Zusatz von Halogeniden hin zum neutralen Reaktionsweg steuern.⁵¹

Entscheidende Bedeutung kommt dem ionischen Verlauf der Reaktion bei enantioselektiven Umsetzungen zu. Zur enantioselektiven Synthese werden fast immer zweizählige Liganden eingesetzt. Wenn die Reaktion auch nur teilweise über den neutralen Weg verläuft, erfolgt die partielle Dissoziation des Liganden und somit der Verlust an chiraler Information.

Die beiden vorgestellten Mechanismen wurden durch die Arbeiten von *Overman* in Frage gestellt, in denen bei Abwesenheit von Silbersalzen eine höhere chirale Induktion als mit diesen erreicht wurde.⁵² Auch konnte er im Fall der entsprechenden

Triflate bei Halogenid-Zusatz entgegen der allgemeinen Meinung einen höheren Enantiomerenüberschuß erzielen.⁵³

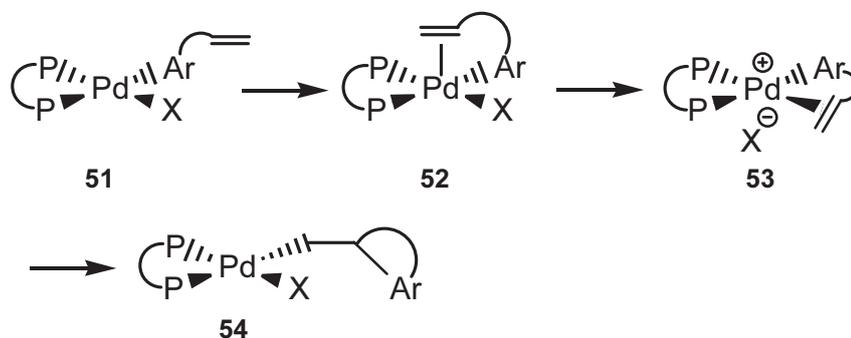


Abb. 7 : Koordinations-Insertions-Mechanismus nach *Overman*.

Overman erläutert dies durch einen fünffach koordinierten Komplex **52**, der durch assoziatives Ersetzen des Substituenten X in ein kationisches, quadratisch-planares Intermediat **53** die chirale Information überträgt (vgl. Abb. 7). Das Anion X ist nur noch das Gegenion zum positiv geladenen Komplex **53** und nicht mehr koordinativ gebunden. Da jedoch pentakoordinierte Komplexe bei der Insertion höhere Energiebarrieren aufweisen als vierfach koordinierte, quadratisch planare Intermediate, soll die Umwandlung von **53** zu **54** seiner Meinung nach den Insertionsschritt des neutralen Reaktionsweges darstellen. Die eigentliche Insertion erfolgt also erst nach dem Schritt, der die Enantioselektivität der Reaktion bestimmt.

3.1.4 Innere Rotation und β -Hydrid-Eliminierung

Nach der Insertion **[B]** erfolgt, wenn nötig, eine innere Rotation **[C]** und anschließend eine *syn*-Eliminierung **[D]**. Formal gesehen ist die β -Hydrid-Eliminierung die Umkehrung der Insertion, so daß auch hier eine freie Koordinationsstelle am Palladiumzentrum benötigt wird. Desweiteren ist eine *syn*-coplanare Anordnung von β -ständigem Wasserstoff und Metallatom nötig.⁴⁶ Dies ist jedoch nach der *syn*-Insertion des Alkens in die Metall- σ -Ligand-Bindung nicht der Fall, wenn kein β' -Wasserstoffatom vorhanden ist, daher muß eine innere Rotation der Alkyl-Palladium-Spezies vollzogen werden. Die schon erwähnten agostischen Anziehungen stabilisieren die *syn*-Anordnung.

Wenn ein β -ständiger Wasserstoff und der Palladiumrest *syn* zueinander stehen, erfolgt die Eliminierung im allgemeinen schnell. Der Arbeitsgruppe von *Overman* ist es jedoch erstmals gelungen, einen stabilen σ -Alkylpalladiumkomplex zu isolieren, der β -H-Atome an einem frei rotierbaren β -Kohlenstoffatom trägt.⁵⁴ Ist kein β - und β' -ständiger Wasserstoff vorhanden, kann keine Eliminierung stattfinden und in die

Palladium-Alkyl-Spezies können nochmals Alkene oder Alkine insertieren. Die *Heck*-Reaktion hat somit die sehr nützliche Eigenschaft, durch sequentielle Transformationen in Domino-Reaktionen effizient komplexere Strukturen aufzubauen.

Ein sehr elegantes Beispiel für eine solche Domino-*Heck*-Reaktion ist die folgende Synthese von *Negishi* (vgl. Abb. 8).⁵⁵

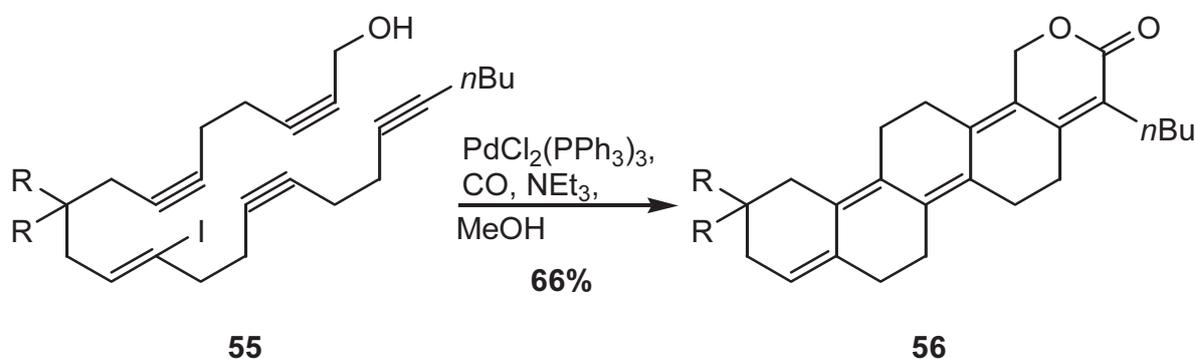


Abb. 8 : Domino-*Heck*-Reaktion nach *Negishi*.

In nur einem Schritt wurden in einer reißverschlussartigen Reaktionsfolge die Doppel- und Dreifachbindungen einer mehrfachen Carbopalladierung unterzogen. Im letzten Cyclisierungsschritt erfolgte zusätzlich der Einbau von Kohlenmonoxid in das Gerüst. Man erhält auf diese Weise fünf annelierte Sechsringe, die zusätzlich zum Steroidgrundgerüst ein ungesättigtes δ -Lacton als E-Ring beinhalten.

Falls dem Palladiumkomplex mehrere β -H-Atome zur Eliminierung zur Verfügung stehen, muß man die Regiokontrolle gewährleisten. Wenn das β' -H-Atom eliminiert wird, erhält man ein neues Stereozentrum. Das Synthesepotential der *Heck*-Reaktion wird so um ein erhebliches Maß gesteigert.

Cyclische Alkene werden bei der asymmetrischen *Heck*-Reaktion bevorzugt, da die β -H-Atome im starren Ringsystem keiner inneren Rotation unterliegen und somit eine β -H-Eliminierung nicht ablaufen kann. Die bislang einzige Möglichkeit zum selektiven Aufbau eines tertiären stereogenen Kohlenstoffzentrums durch *Heck*-Reaktion mit acyclischen Olefinen gelang *Tietze* durch Einsatz von Allylsilanen als Alkenkomponente.⁵⁶ Der α -Effekt des Siliciums steuert die Eliminierung zum β' -H-Atom.

Eine sehr erfolgreiche Anwendung dieser Technik der siliciumterminierten *Heck*-Reaktion gelang der Arbeitsgruppe *Tietze* durch die Synthese des Norsesquiterpens 7-Desmethyl-2-methoxy-calamenen **59** mit einem hervorragenden *ee*-Wert von 92% und einer ebenfalls sehr guten Ausbeute von 91% (vgl. Abb. 9).⁵⁷

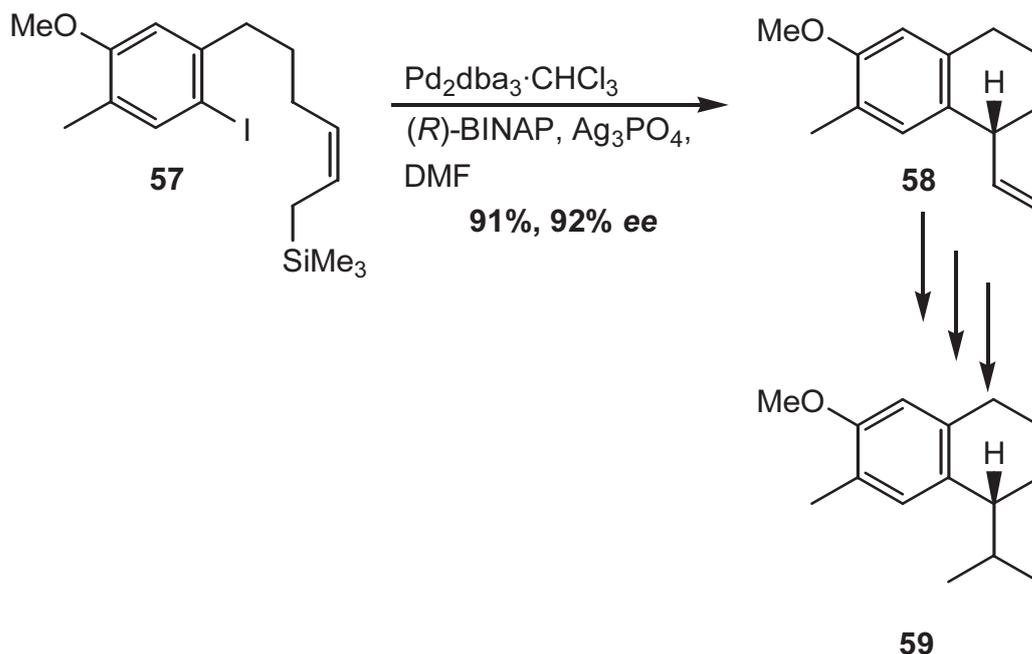


Abb. 9: Enantioselektive Synthese eines Sesquiterpens nach *Tietze*.

3.1.5 Neue Katalysatorsysteme für die Heck-Reaktion

Im Laufe der Entwicklung der *Heck*-Reaktion zu einem breit einsetzbaren Synthesewerkzeug wurden die klassischen Katalysatorsysteme bestehend aus einem Palladiumsalz, einer Base und einem Phosphan als Liganden weitgehend modifiziert.

Als Liganden haben sich die einzähnigen und zweizähnigen Phospäne bewährt, sie stabilisieren besonders gut die aktiven Palladiumintermediate. Jedoch hat der Anwendungsbereich von Phosphanen Grenzen, so wird die Reaktion ab einem Verhältnis Phosphan:Palladium > 6:1 gehemmt und ab 120 °C tritt ein Bruch der Phosphor-Kohlenstoffbindung ein.⁵⁸ Ein neues Katalysatorsystem von *Buchwald et al.* bestehend aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TBACl und Dicyclohexylmethylamin arbeitet bei 95-100 °C ohne Zusatz von Phosphanen und man erhält in guten Ausbeuten die Kupplungsprodukte.⁵⁹

War in der Vergangenheit das Interesse der Chemischen Industrie an der *Heck*-Reaktion eher verhalten, weil sich keine preiswerten Brom- und Chloraromaten mit den üblichen Katalysatorsystemen umsetzen ließen, sind besonders die Entwicklungen der Palladacyclen **60** und **61**⁶⁰, der Palladium-Carbenkomplexe **62**⁶¹ und eine Kombination aus Pd-Salzen und Tetraphenylphosphoniumsalzen⁶² **64** als Fortschritte zu erwähnen (vgl. Abb. 10). Die Mischung aus einem Pd- und einem Tetraphenylphosphoniumsalz als Katalysator und Dimethylglycin (DMG) als Additiv ist bis in hohe

Temperaturbereiche hinein stabil, die sonst typische Abscheidung von metallischem Palladium bei höheren Temperaturen bleibt aus. Die Rolle des DMG ist allerdings noch unklar.

Für Palladacyclen wie **60** wurde ein neuer Reaktionsmechanismus postuliert, der nicht über das übliche Paar Pd(0)/Pd(II) verläuft, sondern über Pd(II)/Pd(IV)-Intermediate.⁶³ Die ebenfalls neuartigen Palladium-Carben-Komplexe des Typs **62** sind äußerst stabil und reaktiv in *Heck*-Reaktionen. Sie wurden sogar schon polymergebunden eingesetzt.⁶⁴ Neben den seit längerem bekannten, mit Erfolg eingesetzten zweizähligen Phosphanliganden **65-68** und BINAP wurden neuartige bidentale N-Donorliganden (Phenanthrolinderivate) wie **63** etabliert.⁶⁵

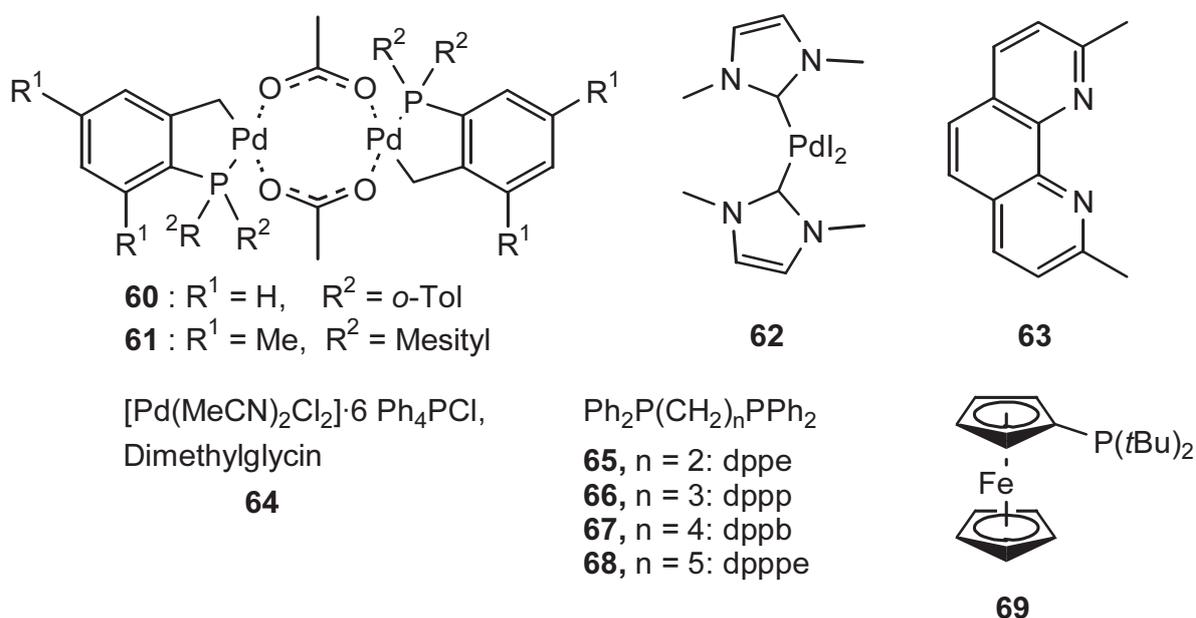


Abb. 10: Katalysatorsysteme für die *Heck*-Reaktion.

Ein weiterer Ansatz ist der Einsatz sterisch gut abgeschirmter, monodentaler elektronenreicher Phosphanliganden wie z. B. Tri-*tert*butylphosphan⁶⁶ oder das Ferrocenylderivat **69**⁶⁷.

Der Arbeitsgruppe um *Hartwig* gelang es auch, mit Hilfe eines aus der Biochemie stammenden Fluoreszenzmarkers die Ausbeute von Palladium-katalysierten Reaktionen photometrisch zu bestimmen. Diese Methode eignet sich sehr gut zum schnellen screening von Katalysatorbibliotheken. Sie wurde zum Auffinden von Katalysatorsystemen genutzt, die eine *Heck*-Kupplung schon bei Raumtemperatur zu katalysieren vermögen.⁶⁸

3.2 Die Anwendung der Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Neben den schon erwähnten Synthesen von Steroiden (vgl. Kap. 2.4) sind zahlreiche andere Naturstoffe mittels einer Heck-Reaktion hergestellt worden. Durch die große Toleranz an funktionellen Gruppen im Substratmolekül eignet sich diese Methode sehr gut als Schlüsselschritt zum effizienten Aufbau hochkomplexer Moleküle.⁶⁹

Ein interessantes Beispiel aus der Reihe der Synthese verschiedener Opiumalkaloide⁷⁰ durch *Overman* ist diejenige von Morphin (vgl. Abb. 11).⁷¹ Der Schlüsselschritt der Synthese ist die intramolekulare Verknüpfung der Isochinolin-einheit von **70** mit dem aromatischen System zum Morphingrundgerüst **71**. Mit 60% Ausbeute erfolgt die Cyclisierung, bei der eine trisubstituierte Doppelbindung angegriffen wird und damit zum Aufbau eines quartären Kohlenstoffatoms führt. Von **71** aus gelangt man in wenigen Stufen zum (–)-Morphin **72**.

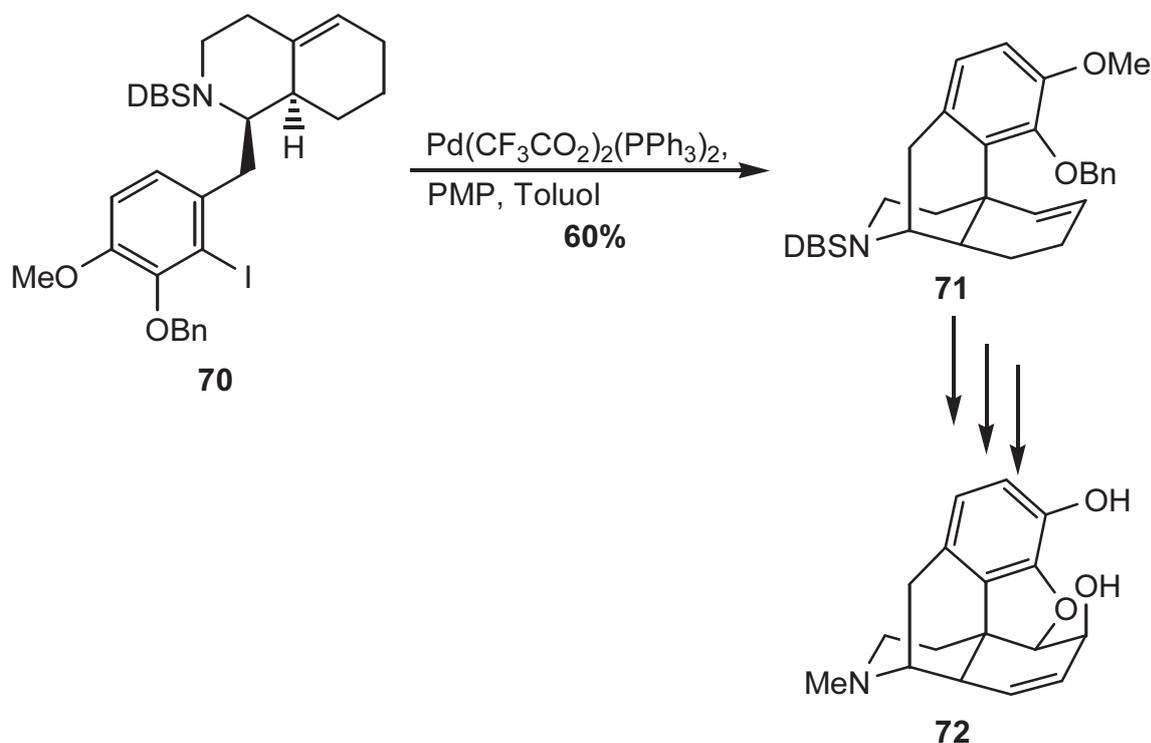


Abb. 11: Enantioselektive Synthese von (–)-Morphin nach *Overman*.

Eine sehr elegante Anwendung zweier aufeinanderfolgender Palladium-katalysierter Reaktionen stellt die enantioselektive Synthese des (–)-Cephalotaxinvorläufers **75** von *Tietze* dar, welcher in wenigen Stufen zum (–)-Cephalotaxin **76** umgesetzt werden kann (vgl. Abb. 12).⁷² Im ersten Schritt wird das enantiomerenreine Allylacetat **73** in einer intramolekularen allylischen Aminierung zum Spirocyclus **74** cyclisiert und anschließend in einer intramolekularen Heck-Reaktion der Pentacyclus

75 aufgebaut. Die Umwandlung von **75** in (-)-Cephalotaxin **76** erfolgt in wenigen literaturbekannten Stufen.

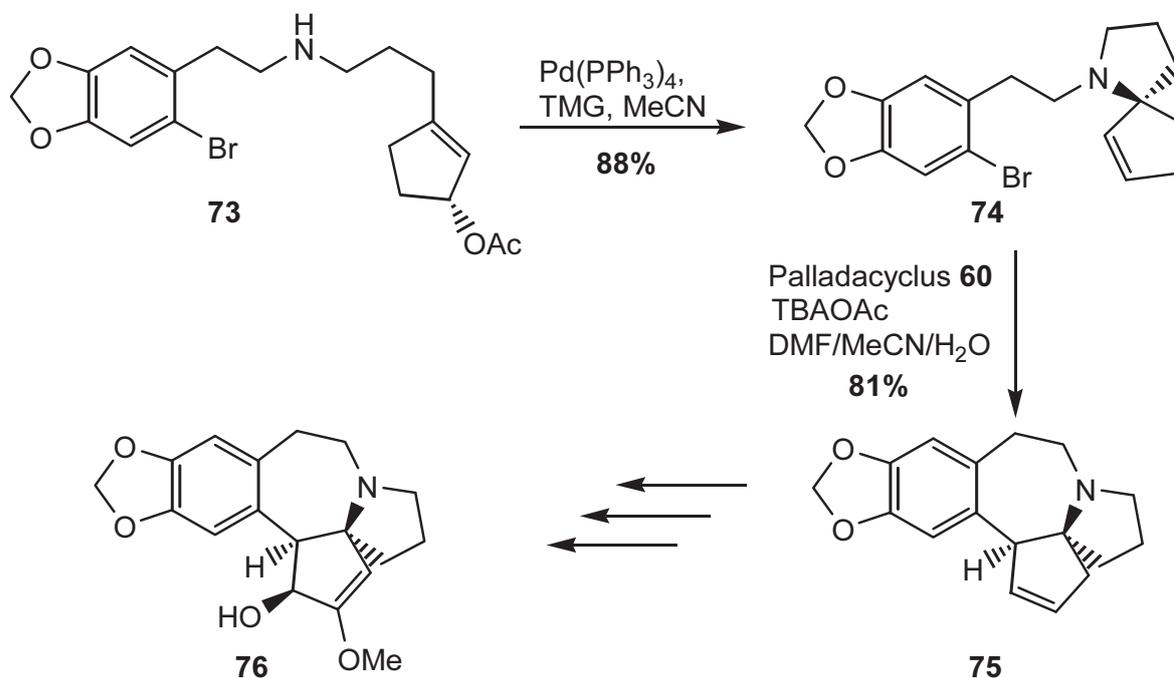


Abb. 12: Enantioselektive Synthese eines (-)-Cephalotaxinvorläufers nach Tietze.

3.3 Asymmetrische Heck-Reaktionen⁷³

Nachdem sich die Heck-Reaktion als synthetisch wertvolles Hilfsmittel in der Naturstoffsynthese erwiesen hatte, wurden auch die ersten Versuche einer enantioselektiven Reaktionsführung von Shibasaki⁷⁴ und Overman⁷⁵ unternommen.⁷⁶

Ein eindrucksvolles Beispiel stellt die Synthese von Halenachinon **79** dar (vgl. Abb. 13). Der entscheidende Ringschluss wurde durch eine enantioselektive intramolekulare Heck-Reaktion des Aryltriflates **77** unter Verwendung von (S)-BINAP in einer Ausbeute von 71% mit einem Enantiomerenüberschuß von 87% vollzogen.⁷⁷

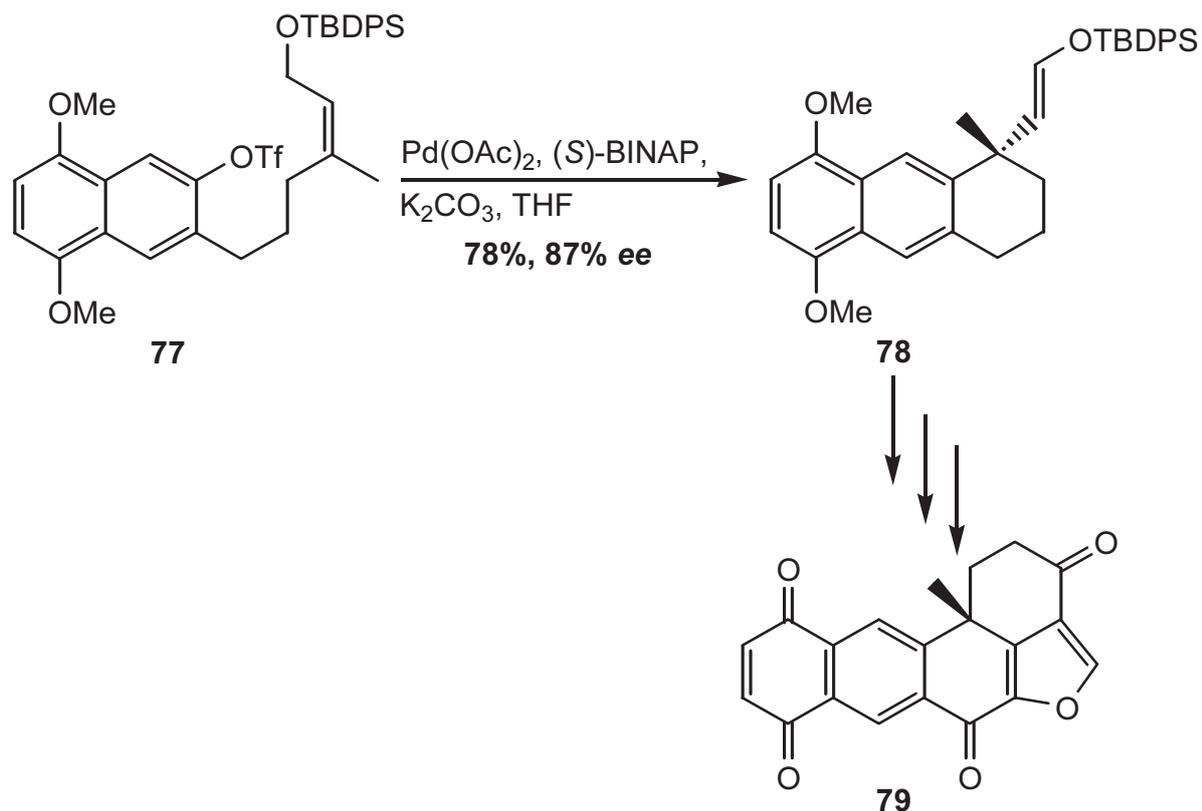


Abb. 13: Enantioselektive Synthese von Halenachinon nach *Shibasaki*.

Eine sehr interessante intramolekulare Variante zum regio- und enantioselektiven Aufbau eines stereogenen tertiären Zentrums gelang *Tietze* mit der Synthese des Benzazepins **81**. Durch Reaktion mit dem Katalysatorsystem bestehend aus $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ und dem neuartigen Bithiophenliganden **82** wurde Benzazepin **81** in 71% Ausbeute und einem sehr guten Enantiomerenüberschuß von 92% erhalten.⁷⁸ Auch hier zeigte sich die schon beschriebene Technik der siliciumterminierten *Heck*-Reaktion zur regioselektiven β' -H-Eliminierung unter gleichzeitigem enantioselektiven Aufbau eines tertiären Stereozentrums als erfolgreich.

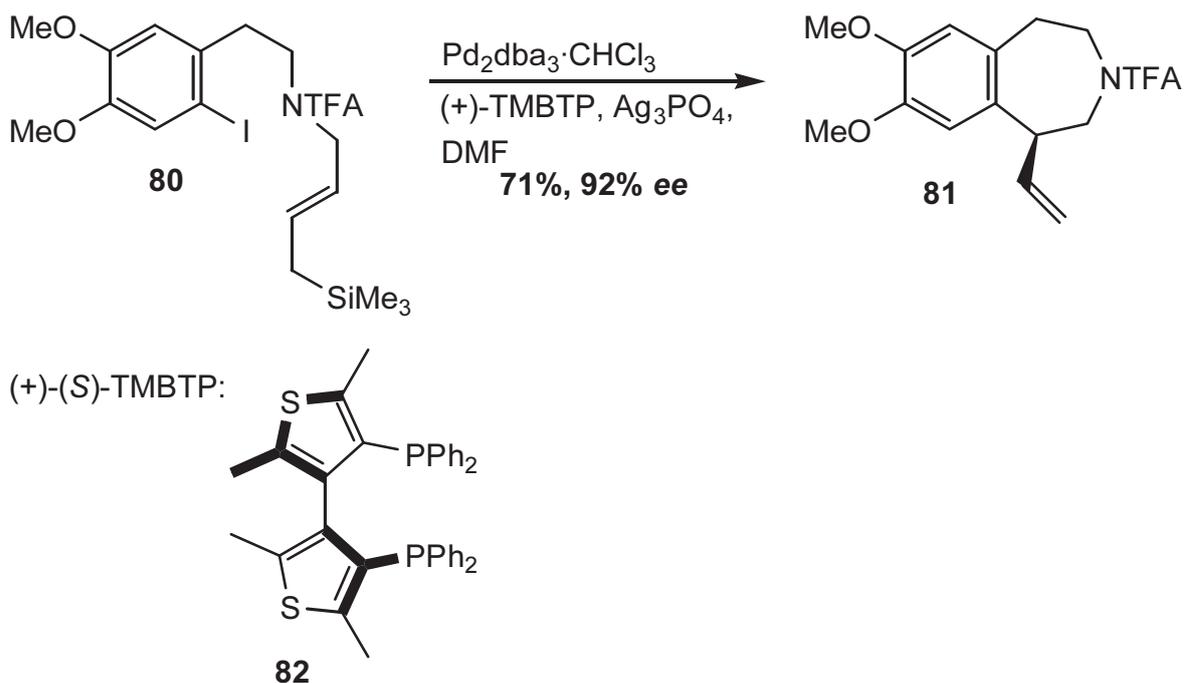


Abb. 14: Enantioselektive Synthese von Benzazepinen nach *Tietze*.

Die ersten intermolekularen asymmetrischen Synthesen stammen von *Hayashi et al.* 2,3-Dihydrofuran **83** und Phenyltriflat **91** wurden mit Hilfe von Palladium(II)-acetat, (*R*)-BINAP und Protonenschwamm (1,8-Bis(dimethylamino)-naphthalin) als Base umgesetzt (vgl. Abb. 15).⁷⁹

Es wurden zwei Regioisomere (*R*)-**87** und, mit entgegengesetzter Konfiguration des tertiären Stereozentrums, (*S*)-**90** im Verhältnis 71:29 erhalten. Unter den verwendeten Reaktionsbedingungen erfolgte eine kinetische Resolution. Das Hauptisomer lag mit einem Enantiomerenüberschuß von 96% vor, während die Minderkomponente nur eine geringe optische Reinheit von 17% besaß. Die faciale Differenzierung wurde dadurch erreicht, daß das (*S*)-Intermediat **88** bevorzugt das Doppelbindungsisomer **90** durch den Eliminierungs-Readditionsmechanismus bildet und nicht das entsprechende (*S*)-Enantiomer von (*R*)-**87**.

Wird diese Reaktion bei sehr hohen Drücken durchgeführt, läßt sich eine starke Reaktionsbeschleunigung und ein Anstieg der Lebensdauer des Katalysators feststellen.⁸⁰

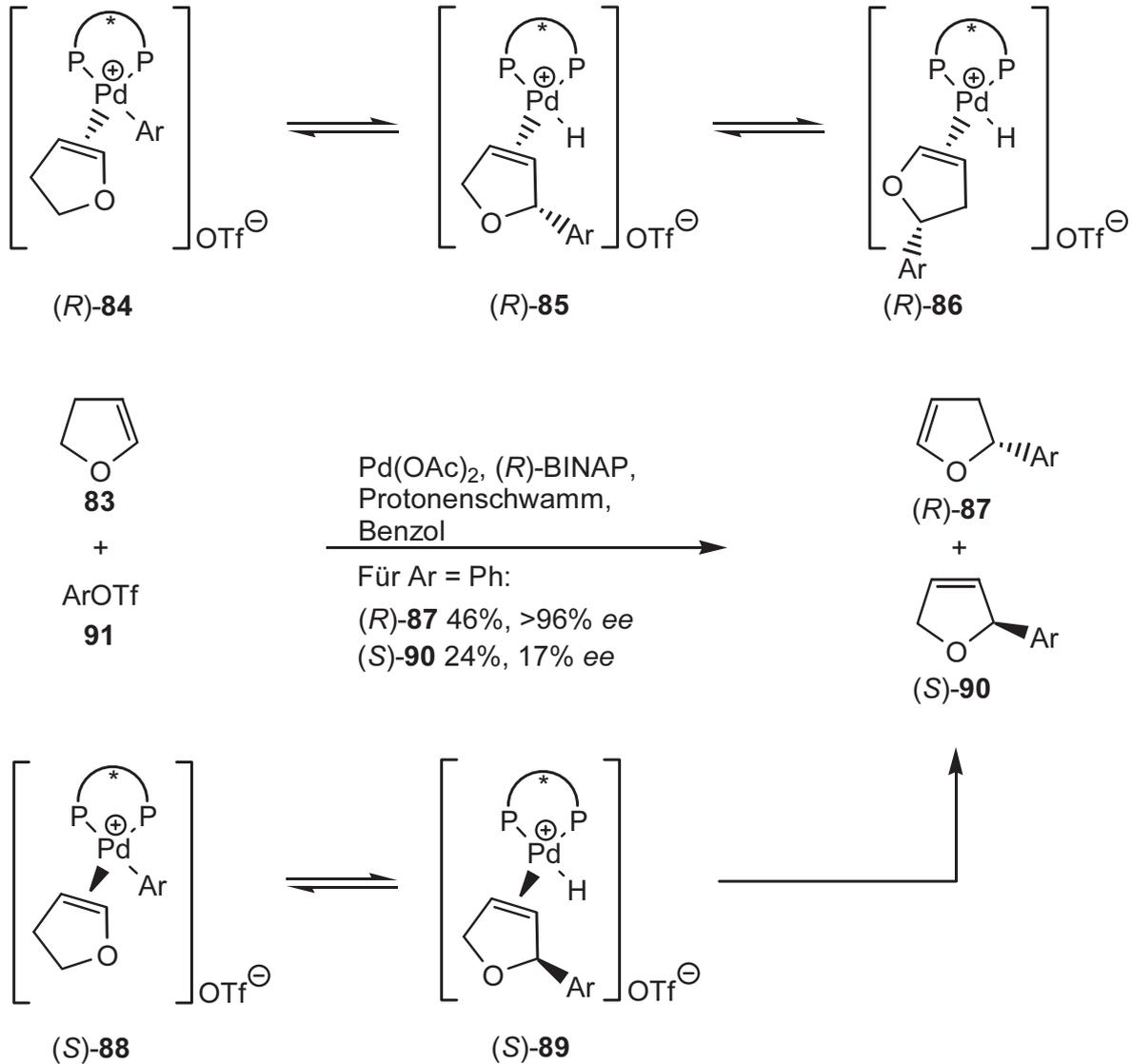
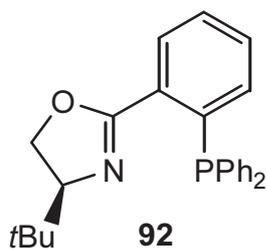


Abb. 15: Enantioselektive intermolekulare *Heck*-Reaktion nach *Hayashi*.

Pfaltz und seine Arbeitsgruppe setzten in derselben Reaktion nicht BINAP, sondern einen Phosphanyloxazolin-Liganden **92** ein und erhielten keine Wanderung der Doppelbindung im Furanring, sondern hochregio- und enantioselektiv das 2,5-Dihydrofuran-derivat (*R*)-**87**.⁸¹ Neben dem Ausbleiben einer Doppelbindungsisomerisierung hat das Katalysatorsystem von *Pfaltz* den Vorteil, daß die Aminosäuren als Vorläufer des Liganden aus dem *chiral pool* zugänglich sind, während die Synthese der Bisphosphinobinaphthyle eine Racematspaltung beinhaltet, die sehr aufwendig ist. Nachteilig sind nur die vergleichsweise langen Reaktionszeiten durch die weniger reaktive Katalysatorspezies.

Das Katalysatorsystem von *Hayashi* und seiner Arbeitsgruppe hatte den Nachteil, daß eine kinetische Resolution durch Doppelbindungswanderung auftrat. Wenn das



(4S)-tBu-Oxazolin

2,3-Dihydrofuran **83** in Position 2 dimethyliert ist, kann wegen des fehlenden β -Wasserstoffatoms die kinetische Resolution unterdrückt und eine realistischere Vergleichsstudie bezüglich der Reaktivität und Selektivität von diversen Pd(0)-Komplexen angestrengt werden.⁸² Eine Reaktion mit Triethylamin als Base führte zu einer Ausbeute von 90% an dem analogen dimethylierten Kupplungsprodukt zu (*R*)-**86** und einem sehr guten Enantiomerenüberschuß von 98%. Interessanterweise

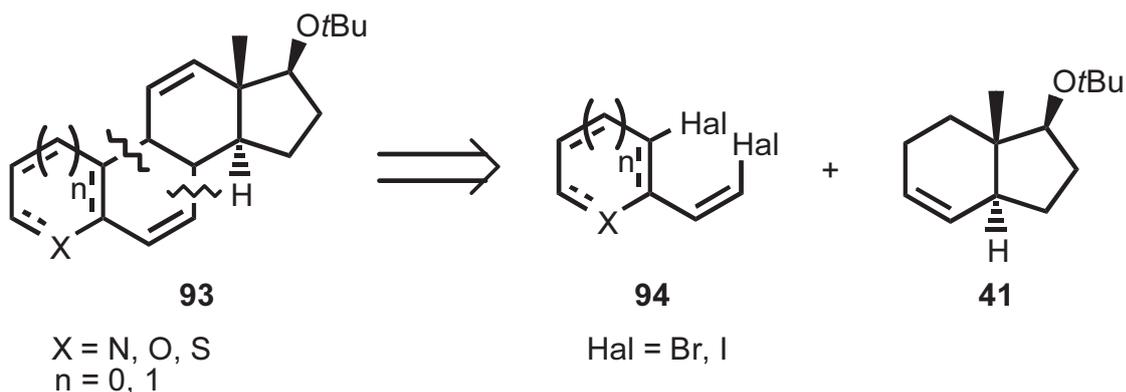
waren die unter Einsatz von Protonenschwamm als Base erhaltenen *ee*-Werte meist niedriger als diejenigen mit anderen Basen. Bei *Hayashi et al.* war hingegen Protonenschwamm die Base der Wahl.

In einer neueren Arbeit wird der Einsatz von auf Prolin basierten Phosphan-oxazolin-Liganden in der intermolekularen asymmetrischen *Heck*-Reaktion beschrieben. 2,3-Dihydrofuran ergab mit 1-Cyclohexenyl-Triflat das Kupplungsprodukt in guten Ausbeuten mit guten bis sehr guten *ee*-Werten. Jedoch sind auch hier die Reaktionszeiten sehr lang (20 h-6 d).⁸³

4 Problemstellung und Planung der Arbeit

Die Steroide stellen sowohl wegen ihrer biologischen Aktivität als auch wegen ihrer industriellen Bedeutung für synthetisch orientierte Chemiker eine sehr wichtige Naturstoffklasse dar. Deshalb ist die Suche nach neuen Synthesen als Zugang zu dieser Verbindungsklasse von großer Relevanz. Waren zu Beginn der Synthese von Steroiden noch umfangreiche, zeitaufwendige und lineare Synthesekonzepte vorherrschend, sind in den letzten 10 Jahren zahlreiche konvergente Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen angewandt worden. Auch viele enantioselektive Varianten fanden sich darunter (vgl. Kap. 2.4.2 und 2.4.3). In der Arbeitsgruppe von *Tietze* wurde ein sehr effektiver und hochkonvergenter Zugang zu Estradiolderivaten mit ungewöhnlicher *cis*-Verknüpfung des B- und C-Ringes durch eine doppelte *Heck*-Reaktion etabliert.³⁸

Diese Synthesemethode sollte auf den Aufbau von Estradiolderivaten mit heterocyclischem A-Ring gemäß dem unten aufgeführten Retrosyntheschema übertragen werden. Die Einführung von Heterocyclen im A-Ring wurde vorgenommen, weil so die strukturelle Diversität der Steroidgerüste und durch anschließende Funktionalisierungsmöglichkeiten am heterocyclischen Ring das Anwendungspotential für biologische Tests vergrößert wird. Der Großteil der heutigen wirtschaftlich bedeutsamen Leitstrukturen der Pharmaka beruht auf heterocyclischen Grundgerüsten.¹⁷ Ein schneller und effizienter Aufbau von Heterocyclen enthaltenden Systemen besitzt somit einen besonders hohen Stellenwert in der pharmazeutischen Industrie.



Das Zielmolekül **93** wird durch zwei retrosynthetische Schnitte zwischen den Positionen 7 und 8 sowie 9 und 10 des Steroidgerüsts in den difunktionalisierten heterocyclischen A-Ringvorläufer **94** und das enantiomerenreine Inden **41** zerlegt. Das Inden sollte auf Grundlage der in der Literatur beschriebenen Synthese dargestellt werden. Die synthetischen Vorarbeiten wurden unter Verwendung eines Derivates des *Hajos-Wiechert*-Ketons von *Tsuji* und *Tietze* geleistet.^{84, 85}

Darüber hinaus lassen sich Thiophene, Pyridine und Piperidine auf vielfältige Art und Weise chemisch modifizieren, so daß Derivatisierungen, die mit einem herkömmlichen, rein carbocyclischen A-Ring nicht möglich sind, durchgeführt werden können.

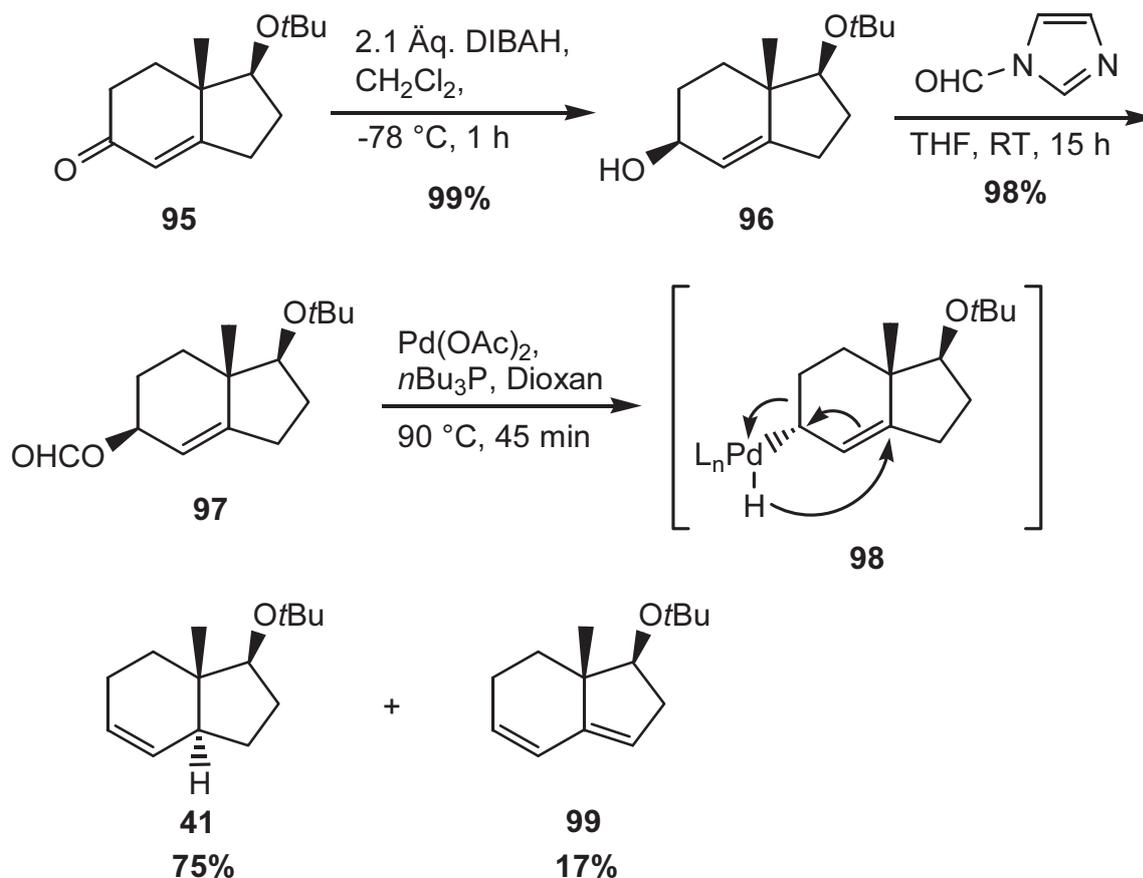
Zusammenfassend ergaben sich folgende Aufgaben:

1. Synthese des Hexahydroindens **41** als CD-Baustein nach literaturbekannten Vorschriften.
2. Synthese von Halogenvinyl-Halogenaromaten des Typs **94** mit heterocyclischer Struktur. Zusätzlich sollte auch ein Piperidinsystem synthetisiert werden.
3. Aufbau von *seco*-Steroiden und Steroiden durch *Heck*-Reaktionen unter Verwendung der heterocyclischen A-Ring-Vorläufer **94** und des Indens **41**.
4. Derivatisierung der erhaltenen Steroide.

5 Synthese des chiralen CD-Bausteins

5.1 Synthese des Indens 41

Ausgehend vom enantiomerenreinen Derivat **95** des *Hajos-Wiechert*-Ketons wurde das *anti*-Hexahydro-1*H*-inden **41** in drei Stufen nach dem unten skizzierten Schema erhalten.⁸⁴ Zuerst wurde das Keton **95** mit Hilfe von DIBAH diastereoselektiv zum β -Allylalkohol **96** in 99 % Ausbeute reduziert. Die Methylgruppe des Ketons schirmt die α -Seite des Moleküls effektiv ab, so daß die Carbonylfunktion vom Hydrid von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite angegriffen wird. Wiederum in sehr guter Ausbeute gelang die Formylierung zum Ameisensäureester **97**. Seine nachfolgende Umsetzung mit kat. Palladium(II)-acetat und kat. Tri(*n*butyl)-phosphan führt unter CO₂-Abspaltung und Inversion der Konfiguration zum intermediären Allyl-Pd-Komplex **98**. Dieser lagert sich durch eine intramolekulare, stereoselektive Hydridverschiebung zum Alken **41** um.⁸⁵ Es wurden auf diese Weise 75% des Indens **41** und 17% des Diens **99** erhalten.



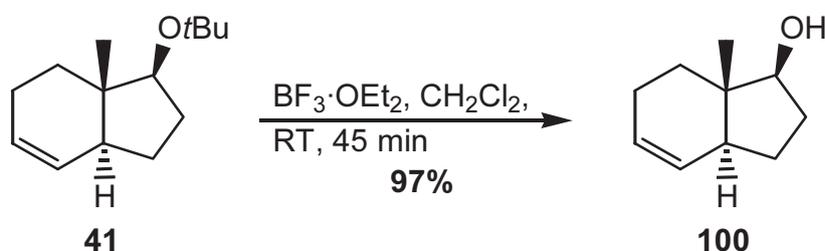
Hierbei war das Palladium/Phosphan-Verhältnis von Bedeutung. War das Verhältnis kleiner als 1:4, wurde bei 90 °C kaum bzw. kein Umsatz beobachtet.

Mit fortschreitender Reaktionsdauer steigt der Anteil des Diens **99** an, so daß die Reaktion teilweise abgebrochen wurde, obwohl noch Edukt **97** detektiert werden konnte.

Das entstandene Alken **41** stellt das vollständige CD-Ringgerüst eines Steroides dar und ist über seine Doppelbindung in der Lage, mit geeigneten Vorläufern eine *Heck*-Kupplung einzugehen.

5.2 Entschützung des CD-Bausteins

Das entschützte Derivat des CD-Bausteins, Indenol **100**, sollte ebenfalls in der intermolekularen *Heck*-Reaktion eingesetzt werden. Hierbei war zu untersuchen, unter welchen Bedingungen die Abspaltung der *tert*-Butylgruppe möglich ist⁸⁶.



Es konnte gezeigt werden, daß das Inden **41** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Dichlormethan bei Raumtemperatur innerhalb von 45 min in 97% Ausbeute zum Indenol **100** abreagiert.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **100**

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit denen des Indens **41** überein, deswegen soll hier nur auf die wichtigsten Signale eingegangen werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum resoniert die 7a-Methylgruppe als Singulett bei $\delta = 0.77$ und das 1-H als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.5$ Hz bei $\delta = 3.74$. Die olefinischen Protonen resonieren als Multiplett bei $\delta = 5.48$ - 5.60 .

Im ^{13}C -NMR-Spektrum ist das Signal der 7a-Methylgruppe bei $\delta = 10.21$ zu erkennen, C-7a resoniert bei $\delta = 42.37$ und C-1 bei $\delta = 80.44$. Die beiden olefinischen Protonen sind bei $\delta = 126.6$ und 127.8 im Tieffeld charakteristisch.

Das Massenspektrum von **100** zeigt einen intensiven Molpeak bei $m/z = 152$. Den Basispeak bildet ein Fragmentpeak bei $m/z = 93$, der aus der Abspaltung einer *tert*-Butoxygruppe resultiert.

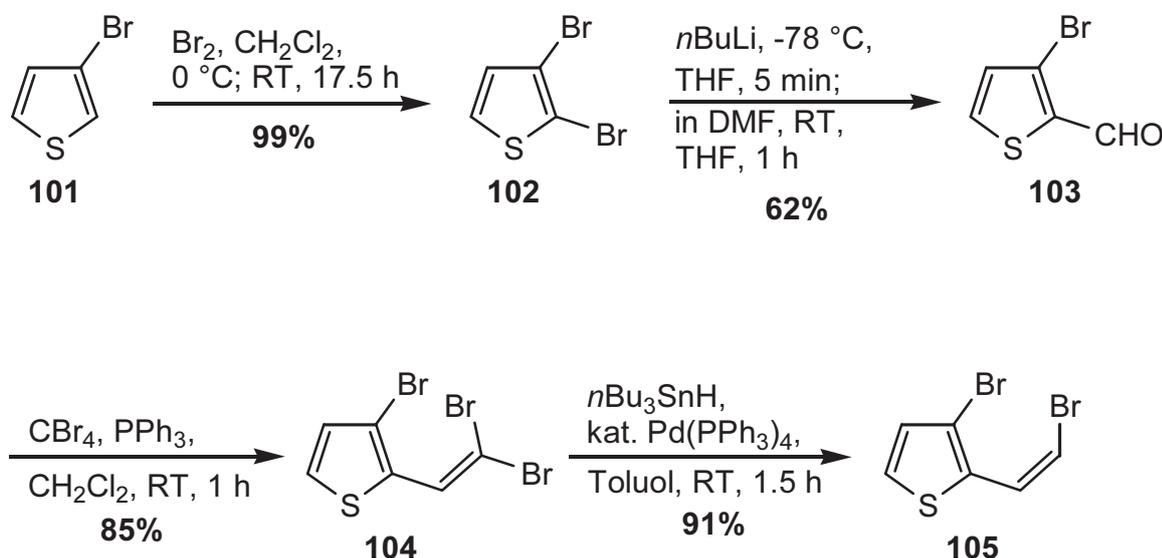
6 Synthese der difunktionalisierten A-Ring-Bausteine

Um das Steroidgerüst durch eine doppelte *Heck*-Reaktion aufzubauen, sollten Halogenvinylfunktionalitäten synthetisiert werden, die reaktiver als die entsprechenden Funktionalitäten an den Aromaten sind und somit eine sequentielle Reaktionsführung ermöglichen. Aufgrund früherer Ergebnisse wurde auf Bromvinylbrom-, Iodvinylid- und Iodvinylbromheteroaromaten zurückgegriffen.⁸⁷

6.1 Synthese von (Z)-Bromvinyl-thiophenen

6.1.1 Synthese des Bromvinylbromthiophes 105

Ausgehend von 3-Bromthiophen **101** sollte in Position 2 des Thiophenrings selektiv eine (Z)-Vinyl-Seitengruppe analog den Arbeiten von *Nöbel* dargestellt werden.^{38, 87} Durch eine selektive Bromierung des 2-Kohlenstoffatoms gelangte man zum 2,3-Dibromthiophen **102**, das in 99% Ausbeute erhalten wurde.⁸⁸ Der sich anschließende Brom-Lithium-Austausch bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und das nachfolgende Abfangen der Thiophen-Lithium-Spezies mit DMF zum 3-Bromthiophen-2-carbaldehyd **103** erfolgte mit 62% Ausbeute.⁸⁹



Die nachfolgende *Corey-Fuchs*-Reaktion lieferte das Dibromid **104** in 85% Ausbeute.⁹⁰ Mit Hilfe der von *Tsuij* und *Uenishi* entwickelten Methode, die aus sterischen Gründen selektiv den Austausch des (*E*)-ständigen Bromatoms gegen ein Hydrid ermöglicht, wurde in 91% Ausbeute das (Z)-3-Brom-2-(2-bromomethyl)-thiophen **105** erhalten.⁹¹ Die Abtrennung des entstandenen Tri(*n*butyl)-stannylbromids war problematisch. Sie gelang jedoch durch die Aufarbeitung mit ges. KF-Lsg. unter Rühren an

der Luft für 2-8 Stunden. Auf diese Weise konnte der Großteil des Bromstannans in das Fluorstannan überführt werden, das sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser unlöslich ist.⁹² Das restliche Stannan wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel abgetrennt.

Wichtig für die Anwendung der im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methode der zweifachen Palladium-katalysierten Reaktion zum Aufbau von Steroidgerüsten ist die thermische Stabilität der difunktionalisierten Kupplungspartner, da die *Heck*-Reaktionen im allgemeinen zwischen RT und 130 °C ablaufen. Die (*Z*)-Vinylverbindung ist instabil, sie zersetzt sich bei Lagerung bei Raumtemperatur innerhalb von drei Tagen merklich. Andererseits zeigt sich nach Erhitzen auf 130 °C über 15 h eine maximale Zersetzungsrate von 33% in Lösung (DMF). Auch wurde keine (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung beobachtet. Somit ist das thermische Reaktionsfenster für die inter- und intramolekularen *Heck*-Reaktionen ausreichend groß.

Die hier vorgestellte Reaktionsfolge bietet in lediglich vier Stufen einen effizienten Zugang zu dem Kupplungspartner **105**.⁹³

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 101-105

Die ¹H-NMR-Spektren von **101-105** zeigen die charakteristischen Signale von 2,3-disubstituierten Thiophenen. Anhand der Verbindung **105** sollen die spektroskopischen Daten näher betrachtet werden.

Die beiden Protonen des Thiophenrings resonieren im ¹H-NMR-Spektrum von **105** bei $\delta = 7.05$ und 7.40 als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.4$ Hz. Die beiden Protonen der Doppelbindung erzeugen ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ Hz; dies ist charakteristisch für ein Alken mit (*Z*)-Konfiguration.

Im ¹³C-NMR-Spektrum von **105** findet man die Signale der beiden olefinischen Kohlenstoffatome bei $\delta = 106.4$ (C-2') und 126.7 (C-1'); diejenigen für den Thiophenring liegen im erwarteten Bereich, die stärkste chemische Verschiebung im Tieffeld zeigt C-2, das bei $\delta = 132.7$ resoniert.

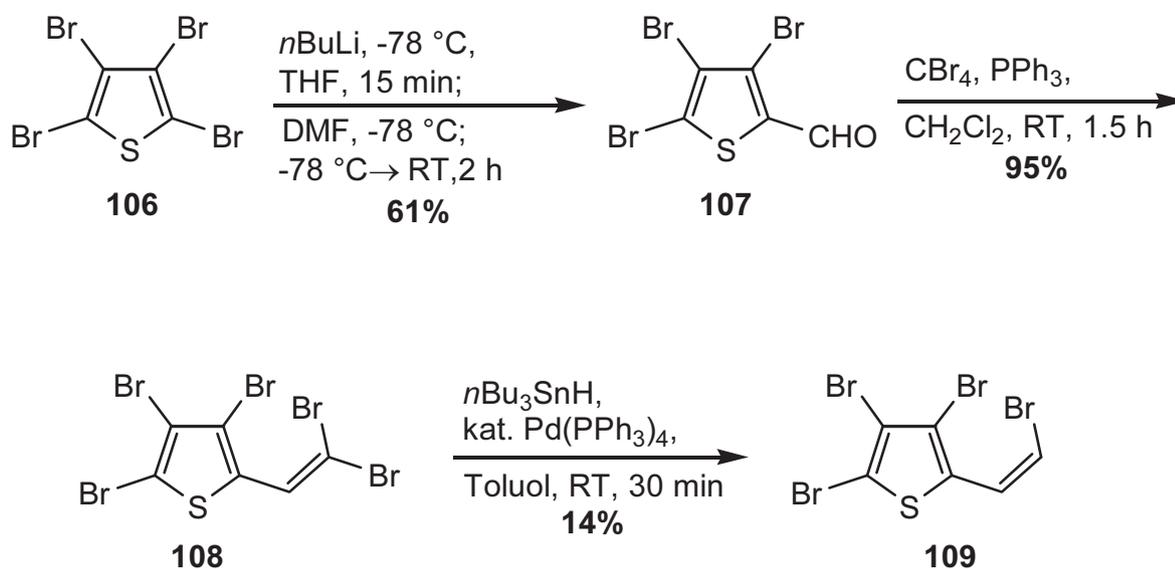
Das IR-Spektrum zeigt Banden für die CH-Valenzschwingungen des Alkens bei 3106 cm^{-1} , des Aromaten bei 3084 cm^{-1} und der Doppelbindung bei 1484 cm^{-1} . Desweiteren sind im Spektrum die Schwingung der Brom-Aromatenbindung bei 1077 cm^{-1} , die Ar-H-Schwingungen bei 875 cm^{-1} und im Finger-print-Bereich die Schwingung für eine (*Z*)-substituierte Doppelbindung bei 699 cm^{-1} zu erkennen.

Das Massenspektrum weist den Molpeak $m/z = 266$ auf, der aufgrund der Isotopenverteilung des Broms als Triplett erscheint. Das Fragmentierungsmuster des Massenspektrums der Verbindung **105** entspricht der Erwartung, charakteristisch sind die beiden Peaks, die aus der sukzessiven Abspaltung von Bromatomen resultieren.

6.1.2 Synthese des Thiophenderivats **109**

Um die Reaktivität der verschiedenen Ringpositionen der Thiophenderivate in der Palladium-katalysierten Reaktion zu bestimmen, sollte ein mehrfach bromiertes Thiophen als Kupplungspartner dargestellt werden. Das Synthesepotential wird dadurch erheblich erweitert, da sich die Bromatome des Aromaten auf unterschiedliche Weise derivatisieren ließen.

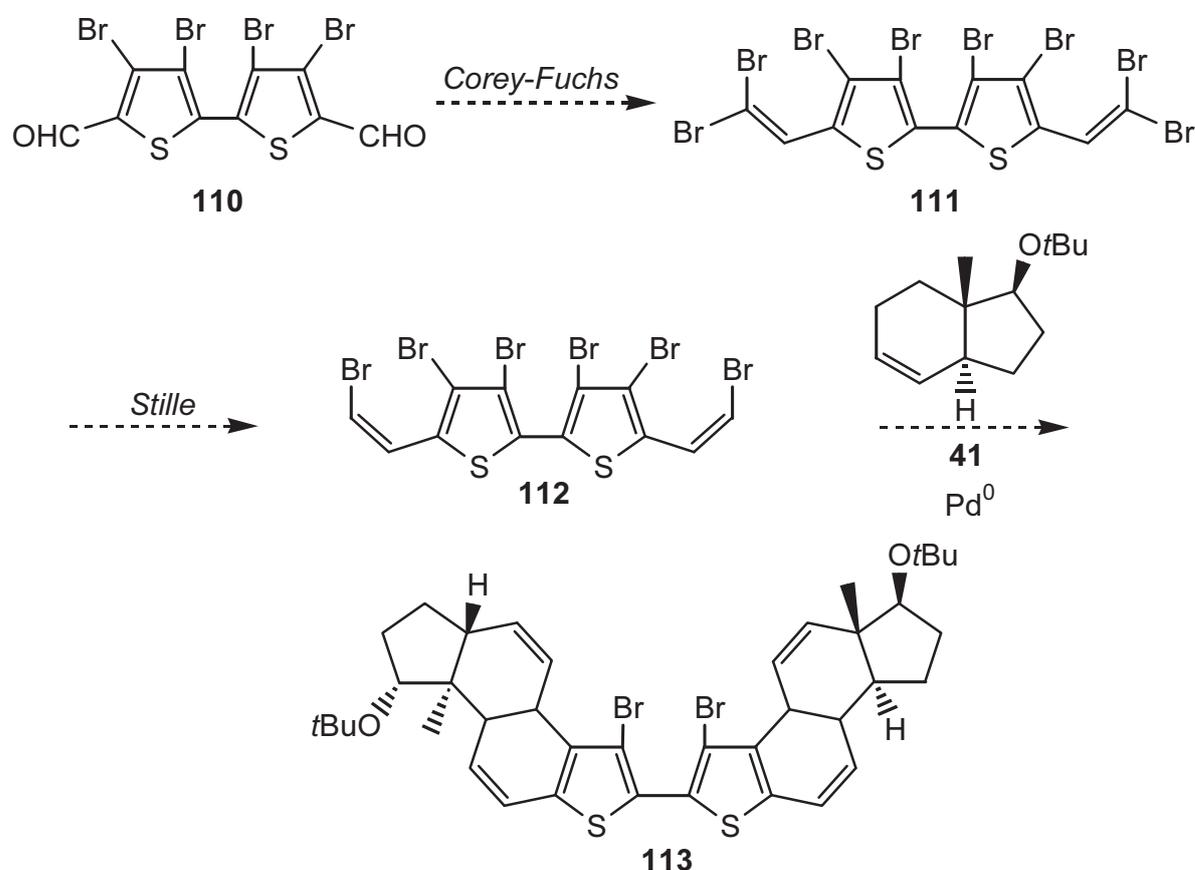
Analog der Synthese des (*Z*)-Bromvinylthiophens **105** in Kap. 6.1.1 wurde ausgehend vom Tetrabromthiophen **106** ein Brom-Lithium-Austausch an der 2-Position durchgeführt. Durch anschließende Umsetzung mit DMF erhielt man 3,4,5-Tribromthiophen-2-carbaldehyd **107** in 61% Ausbeute.⁹⁴



Die *Corey-Fuchs*-Reaktion von **107** ergab in 95% das Pentabromid **108**. Der anschließende Palladium-katalysierte Austausch des (*E*)-Bromatoms gegen ein Hydrid ergab lediglich eine Ausbeute von 14% des entsprechenden (*Z*)-Alkens **109**. Die Reaktion verlief relativ schnell (30 min), und die Reaktionslösung erwärmte sich wie üblich nach einer Induktionsperiode von 5 min merklich. Es wurden mehrere nicht identifizierbare Nebenprodukte und ein deutlicher Startfleck auf dem DC der Reaktion detektiert. Es kann daraus geschlossen werden, daß Tetrabromthiophen **109** unter diesen Reaktionsbedingungen zur Zersetzung neigt.

Bei einer denkbaren Variante der Derivatisierung könnte das reaktivste Bromatom in der 2-Position von **107** bei tiefen Temperaturen einen Brom-Lithium-Austausch in Gegenwart der Aldehyd-Funktion eingehen, wenn diese intermediär mit *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin geschützt wurde. Die Lithium-Spezies kann nachfolgend mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden. So ist auch eine Homokupplung

zwischen der Lithium-Spezies und eines weiteren Äquivalentes des Tribromaldehydes **107** zum 2,2'-Bithiophendialdehydes **110** denkbar.



Auf diese Weise wäre über eine doppelte *Corey-Fuchs*-Reaktion zu **111** mit nachfolgender doppelter *Stille*-Kupplung zu **112** ein Thiophenderivat zugänglich, das zwei Bromvinyl-Seitenketten trägt. Dieses Derivat könnte eine Tandem-Domino-*Heck*-Reaktion zum 2,2'-Bithiophen **113** eingehen, das eine sehr interessante Disteroid-Struktur aufweist.

Der direkte Zugang zum Dialdehyd **110** durch Umsatz von Hexabrom-2,2'-bithiophen mit 2 Äquivalenten *n*BuLi und nachfolgender Formylierung mit DMF in 5- und 5'-Position war nicht möglich, da ein untrennbares Gemisch aus 4 Aldehyden (nach ¹H-NMR-Spektrum) erhalten wurde.⁹⁵ Weiterhin ist das Hexabrom-2,2'-bithiophen in den verwendeten Lösungsmitteln sehr schlecht löslich. Von der weiteren Verfolgung der Synthese des neuartigen 2,2'-Bithiophen-Disteroides **113** wurde daher abgesehen.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 106-109

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **106-109** sind aufgrund der Substitution mit Brom durch ihre geringe Anzahl an Protonen gekennzeichnet. Das Wasserstoffatom des Aldehydes **107** resoniert als Singulett bei $\delta = 9.84$, das des Pentabromderivates **108** bei $\delta = 7.77$ und die beiden olefinischen H-Atome des (Z)-Bromvinyltribromthiophens **109** resonieren als Dubletts bei $\delta = 6.52$ und 7.46 mit einer Kopplungskonstanten $J = 8.0$ Hz. Somit ist diesen beiden Wasserstoffatomen eindeutig die (Z)-Konfiguration zuzuordnen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Aldehyds **107** sind die Signale der vier quartären Kohlenstoffatome und das Aldehydsignal ($\delta = 181.9$) erkennbar. Charakteristisch für das Dibromvinylderivat **108** ist das Signal des quartären olefinischen Kohlenstoffatoms, das bei $\delta = 91.28$ im Hochfeld resoniert. Betrachtet man das Spektrum von **109**, sind die beiden Signale der olefinischen C-Atome bei $\delta = 108.3$ (C-2') und 125.5 (C-1') zu erkennen. Das C-1'-Atom resoniert erwartungsgemäß bei tieferem Feld, da sich in α -Position ein aromatisches System befindet.

Die Massenspektren der Verbindungen **106-109** zeigen jeweils einen intensiven Molpeak. Exemplarisch sei hier der Molpeak bei $m/z = 426$ von **109** genannt. Alle Spektren der Substanzen stimmen mit den berechneten Signalverteilungen der Isotope für diese mehrfach bromierten Systeme überein. Dies gilt auch für die Fragmentierungsmuster, welche hauptsächlich durch Signale charakterisiert sind, die aus der sukzessiven Abspaltung von Bromatomen resultieren.

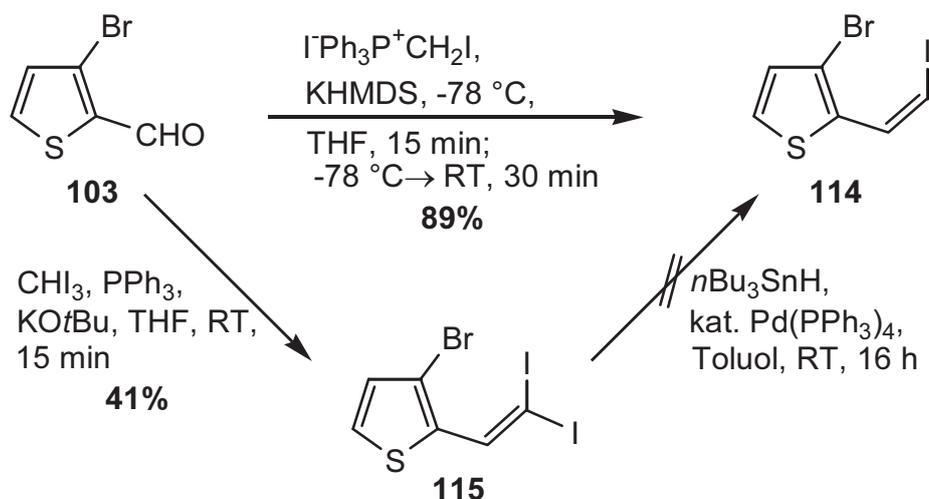
6.2 Synthese von (Z)-Iodvinyl-thiophenen

6.2.1 (Z)-3-Brom-2-(2-iod-ethenyl)-thiophen 114

Als Edukt für die Synthese von **114** diente 3-Brom-thiophen-2-carbaldehyd **103**, der einerseits in einer Wittig-artigen Ylid-Reaktion mit $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ und KHMDS, andererseits in einer zweiten Ylid-Reaktion mit CHI_3 und $\text{KO}t\text{Bu}$ umgesetzt wurde.

Bei der Wittig-artigen Reaktion wurde das Phosphoniumsalz $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ mit KHMDS deprotoniert und bei -78 °C langsam mit der Lösung des Aldehyds **103** versetzt. Man erhielt die Iodvinylverbindung **114** in 89% Ausbeute mit einer (Z)/(E)-Selektivität von 6:1. Die beiden Diastereomere waren jedoch per Säulenchromatographie nicht trennbar. Chromatographie an silberdotiertem Kieselgel führte zur Zersetzung von **114**.

Es wurde daher versucht, durch Diiodmethylenierung mit CHI_3 , PPh_3 und $\text{KO}t\text{Bu}$ und anschließender Stille-Kupplung mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ eine (Z)-selektive Synthese zu etablieren. Man erhielt so anfangs 41% der Diiodvinylverbindung **115**.⁹⁶



Die nachfolgende *Stille*-Kupplung mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sollte verglichen mit dem Dibromsystem schneller ablaufen, da Iodverbindungen in Palladium-katalysierten Reaktionen im allgemeinen schneller als die entsprechenden Bromderivate reagieren. Überraschenderweise wurde jedoch kein Umsatz beobachtet. Dies könnte auf sterische Ursachen zurückzuführen sein. Die beiden Iodatome sind sehr groß und könnten somit einen Angriff des ebenfalls durch seine Liganden voluminösen Palladium-Komplexes effektiv abschirmen.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 114 und 115

Im ^1H -NMR-Spektrum der Diiodvinylverbindung **115** sind die Signale der drei Wasserstoffatome bei $\delta = 7.00$ und 7.40 jeweils als Dubletts mit $J = 5.0$ Hz (4-H, 5-H) und als Singulett bei $\delta = 8.51$ (1'-H) zu erkennen. Charakteristisch für das Wasserstoffatom an der Position 1' ist die starke Verschiebung ins Tieffeld. Für das (*Z*)-Iodvinylthiophen **114** sind die Signale bei $\delta = 6.63$ (2'-H) und 7.74 (1'-H) entscheidend, die beide als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ Hz erscheinen. Diese Kopplungskonstante belegt die (*Z*)-Konfiguration des Alkens.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Diiodderivates **115** ist besonders C-2' auffällig: es wird sehr stark ins Hochfeld verschoben, C-2' resoniert bei $\delta = 8.42$. Die stärkste chemische Verschiebung ins Tieffeld erfährt C-1', das Signal erscheint bei $\delta = 143.1$. Im Spektrum des (*Z*)-Iodvinylderivats **114** sind alle Signale der Kohlenstoffatome zu erkennen, C-2' erscheint als Signal bei $\delta = 78.74$ und C-1' bei $\delta = 131.3$.

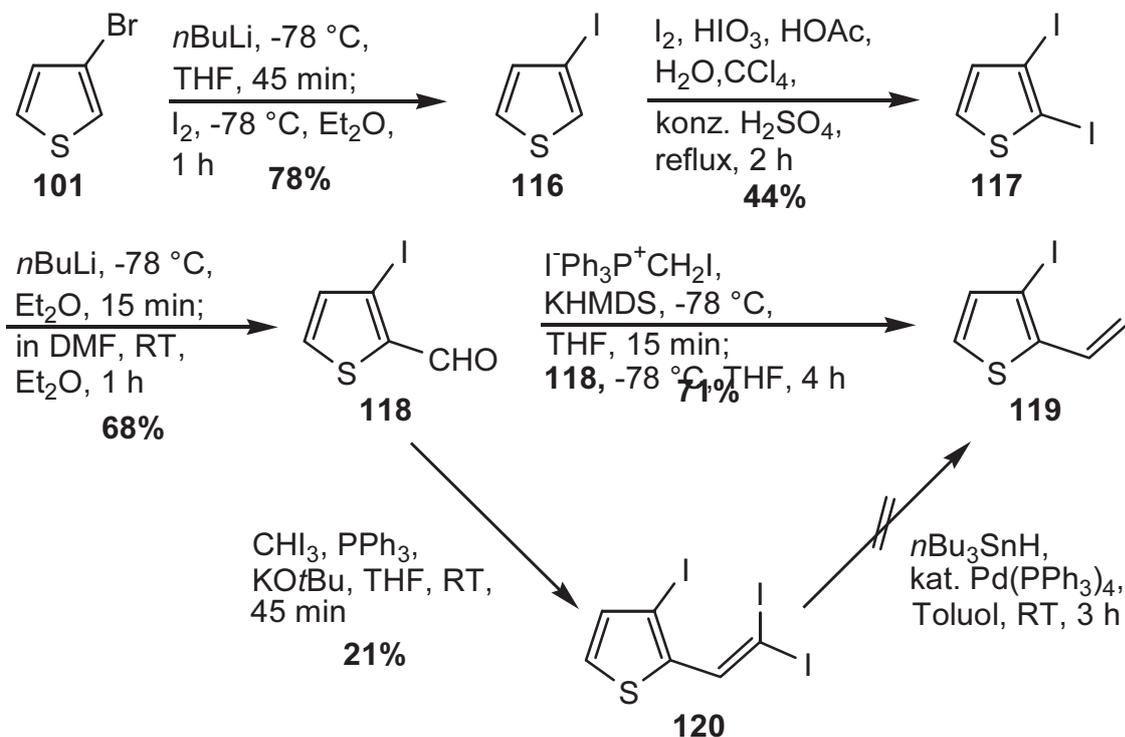
Im Massenspektrum sind jeweils die Molpeaks zu erkennen, für **115** ist $m/z = 442$ und für **114** ist $m/z = 314$.

6.2.2 Synthese von (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-thiophen **119**

Um das Synthesepotential der difunktionalisierten Thiophene zu erweitern, wurde ausgehend von einem in 3-Position iodierten Thiophen **116** das (Z)-3-Iod-2-(2-iodvinyl)-thiophen **119** in einer 4-stufigen Synthese dargestellt. Diese Iodverbindung sollte sowohl in der inter- als auch intramolekularen *Heck*-Reaktion schneller als die entsprechende Bromvinylbromverbindung **105** reagieren. Die üblichen Reaktionsbedingungen zeichnen sich durch den Einsatz von Silbersalzen aus, die sehr effektiv die Isomerisierung der sich durch β -Eliminierung neu bildenden Doppelbindung unterdrücken können.⁴⁰⁾

Als Ausgangsverbindung diente wiederum 3-Bromthiophen **101**, das in einer Brom-Lithium-Austauschreaktion mit nachfolgendem Abfangen mit Iod zu **116** in 78% Ausbeute transformiert wurde.^{93, 97} Mit Hilfe einer oxidativen Iodierung mittels Iod und Iodsäure in saurem Medium gelangte man zum 2,3-Diiodthiophen **117**, das in 44% Ausbeute erhalten wurde.⁹⁸ Die diiodierte Verbindung muß unter Lichtausschluß aufbewahrt werden, da sie sich bereits nach wenigen Minuten am Tageslicht bei Raumtemperatur zersetzt.

Um in der 2-Position die Aldehyd-Funktionalität einzubauen, wurde analog zur bromierten Verbindung **102** zunächst das Iodatome gegen ein Lithiumatom ausgetauscht. Durch nachfolgende Umsetzung mit DMF wurde die Aldehydfunktionalität generiert. Man erhielt den Aldehyd **118** in 68% Ausbeute.



Ausgehend von **118** ließen sich wiederum prinzipiell zwei Reaktionswege einschlagen. Der erste verläuft über die Deprotonierung des entsprechenden Phosphonium-Salzes $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ mit KHMDS und anschließende Addition an den Aldehyd. Man erhielt auf diese Weise in 71% Ausbeute das Iodvinyl-3-iodthiophen **119** als Gemisch zweier Doppelbindungsisomere im Verhältnis (Z)/(E) von 2:1. In diesem Fall ließen sich beide Isomere säulenchromatographisch trennen, wobei mit reinem Pentan als Laufmittel gearbeitet wurde.

Es wurde auch versucht, die (Z)-Selektivität der Reaktion zu steigern. Dazu sollte ausgehend von einer geminalen Diiodethylen-Verbindung **120** ein selektiver Austausch des (E)-Iodatoms gegen ein Hydrid mittels *Stille*-artiger, Palladium-katalysierter Kupplung durchgeführt werden.

Die Triiodverbindung **120** erlangte man durch Hinzufügen des Aldehyds **118** zu einer Lösung von Iodoform, das mit Hilfe von Kalium-*tert*-butylat deprotoniert wurde. Die Reaktion ergab jedoch eine Ausbeute von lediglich 21%.

Die anschließende palladiumkatalysierte Transformation führte zu einem komplexen Substanzgemisch. Daher wurde auf eine Optimierung des Systems und seinem weiteren Einsatz in der Synthese des Bausteins **119** verzichtet.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 116-120

Die ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **116-120** haben als gemeinsame Signale diejenigen der Protonen in 4- und 5-Position.

Anhand der (Z)-Vinyl iodverbindung **119** soll auf die spektroskopische Daten genauer eingegangen werden. Im ^1H -NMR-Spektrum von **119** resonieren die olefinischen Protonen als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.7$ Hz bei $\delta = 6.66$ (2'-H) und 7.69 (1'-H). Aufgrund der Größe der Kopplungskonstanten läßt sich die (Z)-Konfiguration belegen. Das Proton mit der stärksten chemischen Verschiebung ist das 1'-H, analog zum entsprechenden Bromderivat **105**. Die beiden Signale der Wasserstoffatome des Thiophenringes erscheinen ebenfalls als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 4.8$ Hz bei $\delta = 7.18$ (4-H) und 7.39 (5-H).

Die ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **116-120** weisen bedingt durch die Substitution mit Iod die erwarteten Hochfeldverschiebungen auf. Als Besonderheit sei die chemische Verschiebung des C-2' von Triiodid **119** zu erwähnen, welches bei $\delta = 9.35$ resoniert.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **119** ist gekennzeichnet durch das Signal des C-2'-Atoms bei $\delta = 79.20$ und das des C-3-Atoms bei $\delta = 87.15$, welche beide durch die Iodsubstitution ins Hochfeld verschoben sind. Das in Nachbarschaft zum aromatischen Ring stehende C-1' resoniert bei $\delta = 126.8$, die beiden CH-Thiophengruppen bei $\delta = 134.2$ (C-4) und 134.7 (C-5) und das quartäre C-2 bei $\delta = 137.3$.

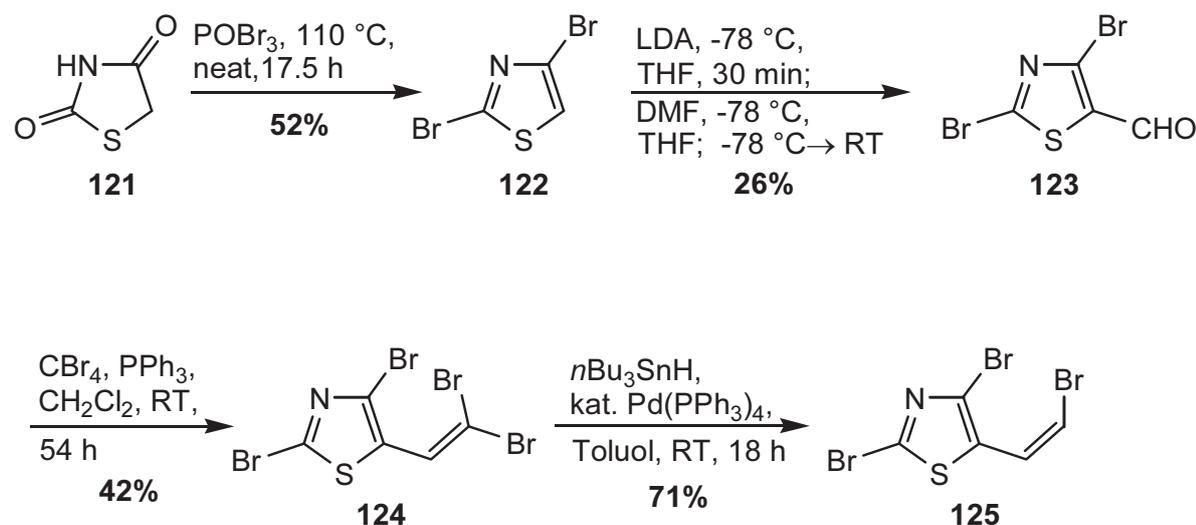
Das IR-Spektrum zeigt bei 3424 cm^{-1} die C-H-Valenzschwingung des aromatischen Systems, bei 1076 cm^{-1} die C-I-Valenzschwingung des Aromaten und bei 718 cm^{-1} die C-H-Absorption einer (Z)-konfigurierten Doppelbindung.

Im Massenspektrum von **119** erscheint der Molpeak bei $m/z = 361$. Die Massen nach der Fragmentierung entsprechen im wesentlichen den erwarteten Fragmenten nach Deiodierung.

6.3 Synthese von 1,3-Thiazolderivaten

6.3.1 Synthese von (Z)-2,4-Dibrom-5-(2-bromethenyl)-1,3-thiazol **125**

Aufgrund der großen pharmakologischen Bedeutung von 1,3-Thiazolderivaten¹⁷ sollte ein aromatischer Kupplungspartner mit 1,3-Thiazolring synthetisiert werden. Auch in diesem Fall wurde die Möglichkeit der Funktionalisierung und Derivatisierung der verwendeten Edukte berücksichtigt. So ist in der folgenden Synthesesequenz die 2-Position mit einem Bromatom substituiert worden, um dieses bei Derivatisierungen, z. B. durch eine Grignard-Reaktion, eine Lithiierung oder eine metallkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion gezielt austauschen zu können.



Ausgehend von 2,4-Thiazolidinon **121** wurde mit Phosphorylbromid ohne Lösungsmittel bei $110\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt.⁹⁹ Man erhielt in 52% Ausbeute entsprechend 2,4-Dibrom-1,3-thiazol **122**. Auch bei den Thiazolderivaten lässt sich das aromatische System deprotonieren. Das acideste Proton des 1,3-Thiazols ist das 2-H. Jedoch ist in diesem Fall die 2-Position sowie auch die 4-Position durch ein Bromatom besetzt, so daß die Deprotonierung nur in 5-Position stattfinden kann. Das durch Reaktion mit LDA entstehende Anion wurde mit DMF abgefangen. Man erhält den Carbaldehyd **123** in 26% Ausbeute.¹⁰⁰ Der Aldehyd wurde nun einer Corey-Fuchs-Reaktion unterworfen, die das entsprechende Tetrabromid **124** in 42% Ausbeute ergab

Anschließend wurde **125** mit Tri(*n*butyl)-stannan und Tetrakis(triphenylphosphan)-Palladium in Toluol versetzt und selektiv in 71% Ausbeute das (*E*)-Bromatom gegen ein Hydrid ausgetauscht.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen 122-125

Aufgrund des hohen Substitutionsgrades des Thiazolringes sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Thiazole **122-125** protonenarm. So erkennt man im Spektrum von **122**, **123** und **124** jeweils nur ein Singulett bei $\delta = 7.21$ (5-H), $\delta = 9.74$ (CHO) und $\delta = 7.82$ (1'-H). Anhand des (*Z*)-Bromvinylthiazols **125** sollen die Charakteristika der spektroskopischen Daten der Thiazolderivate herausgearbeitet werden.

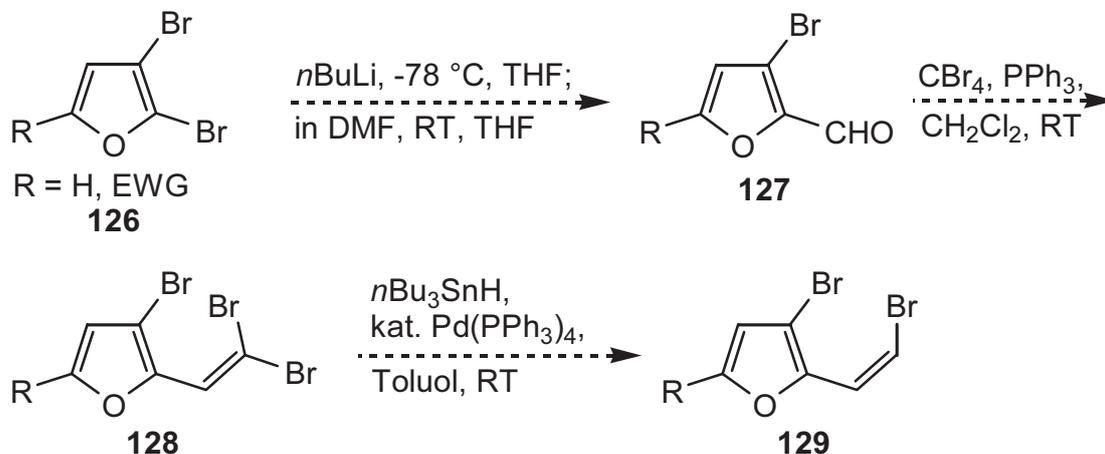
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **125** resonieren die Protonen als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.0$ Hz bei $\delta = 6.96$ (2'-H) und 7.50 (1'-H), die klar auf die (*Z*)-Konfiguration der beiden Protonen hinweist.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal von C-5 bei $\delta = 109.3$. Die Peaks der olefinischen Kohlenstoffatome sind bei $\delta = 113.2$ (C-2') und 129.7 (C-1') zu sehen. Die beiden Ringkohlenstoffatome resonieren bei $\delta = 129.5$ (C-2) und 163.8 (C-4).

Das Massenspektrum von **125** zeigt einen Molpeak bei $m/z = 349$. Die Signale der Fragmente resultieren primär aus der Abspaltung von Bromatomen aus dem Molekül.

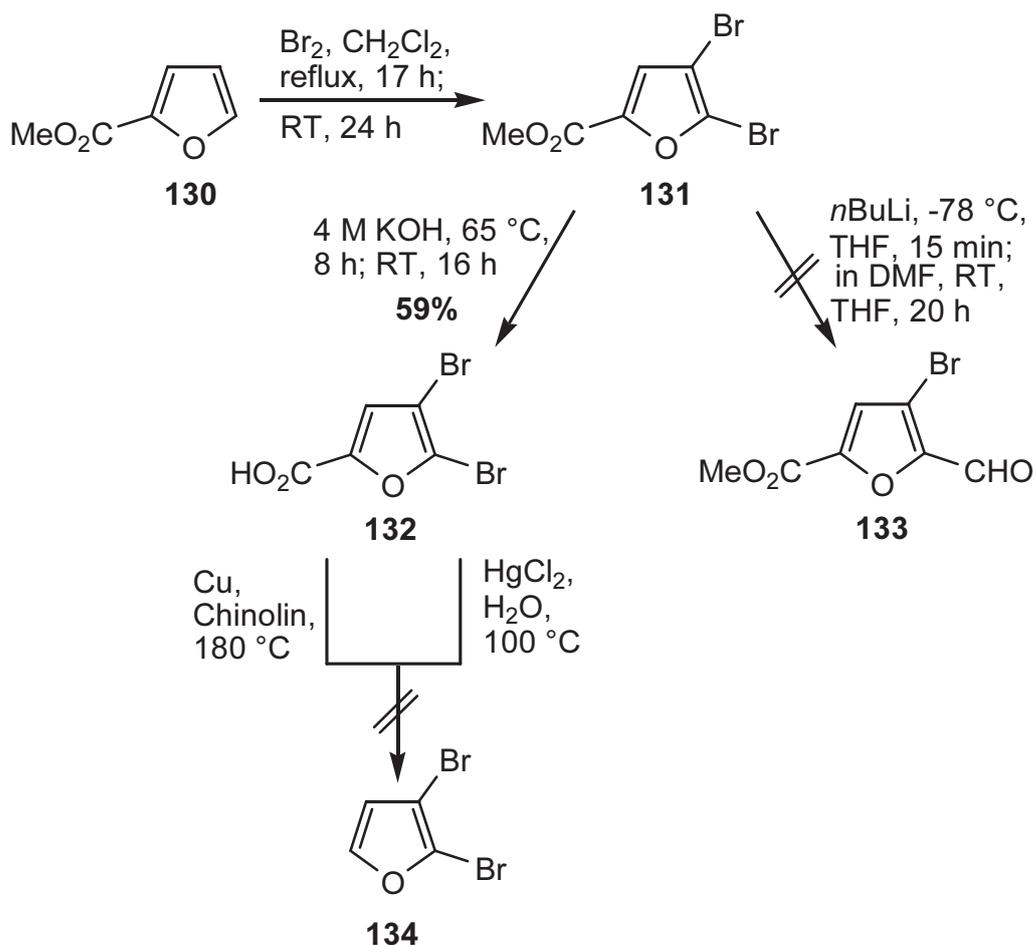
6.4 Versuch der Synthese von Furanderivaten

In der Literatur sind Estronderivate mit Furan als heterocyclischem A-Ring bekannt.¹⁰¹ Furane, die keine elektronenziehende Gruppe tragen, sind bei Raumtemperatur und Exposition an Luftsauerstoff nicht sehr stabil.¹⁰² Eine Synthese von derartigen Furankupplungspartnern des Typs **129** aus den entsprechenden Vorstufen **126**, **127** und **128** für *Heck*-Reaktionen mit dem Inden **41** analog dem Thiophenderivat **105** war dementsprechend in Hinblick auf ihre Handhabbarkeit mit Zurückhaltung zu betrachten.



6.4.1 Bromierungsreaktionen

Trotz der obigen Vorbehalte wurde versucht, analog Kap. 6.1.1 das 2,3-Dibromfuran **134** darzustellen. Ausgehend vom käuflichen Furan-2-carbonsäuremethylester **130** wurde der Furanring in 2- und 3-Position bromiert und der Methylester anschließend verseift. Die Carbonsäure **132** wurde in 59% Ausbeute erhalten. Es stellte sich jedoch heraus, daß der Ester, entgegen den Literaturangaben, bei der Bromierung in 40% zum Tribromid reagiert hatte.¹⁰³



Trotzdem wurde versucht, unter Zusatz von Kupfer und Erhitzen in Chinolin auf $180\text{ }^\circ\text{C}$ eine thermische Decarboxylierung von **132** zu induzieren. Jedoch wurden nur Spuren des Dibromids **134** im $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum des Reaktionsgemisches gefunden.

Eine andere Möglichkeit der Decarboxylierung bot sich an: Mit Hilfe eines Äquivalents Quecksilber(II)-chlorid sollte durch eine Wasserdampfdestillation das gebildete Produkt direkt abdestillieren.¹⁰⁴ Entgegen den Erwartungen ließen sich nur geringe Spuren des Produktes nachweisen.

Da eine Esterfunktion bei einer nachfolgenden Heck-Reaktion prinzipiell nicht stören sollte, wurde versucht, bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ das Bromatom selektiv in 2-Position zu lithieren.

Der Ester sollte unter diesen Bedingungen stabil sein, und das Bromatom in 4-Position ist unreaktiver als dasjenige in 2-Position. Jedoch zersetzte sich das Edukt, die Lösung färbte sich innerhalb von Sekunden schwarz-braun, und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ließ sich kein Signal für die Aldehydgruppe von **133** nachweisen. Die Untersuchungen zu diesem Syntheseansatz wurden deswegen eingestellt.

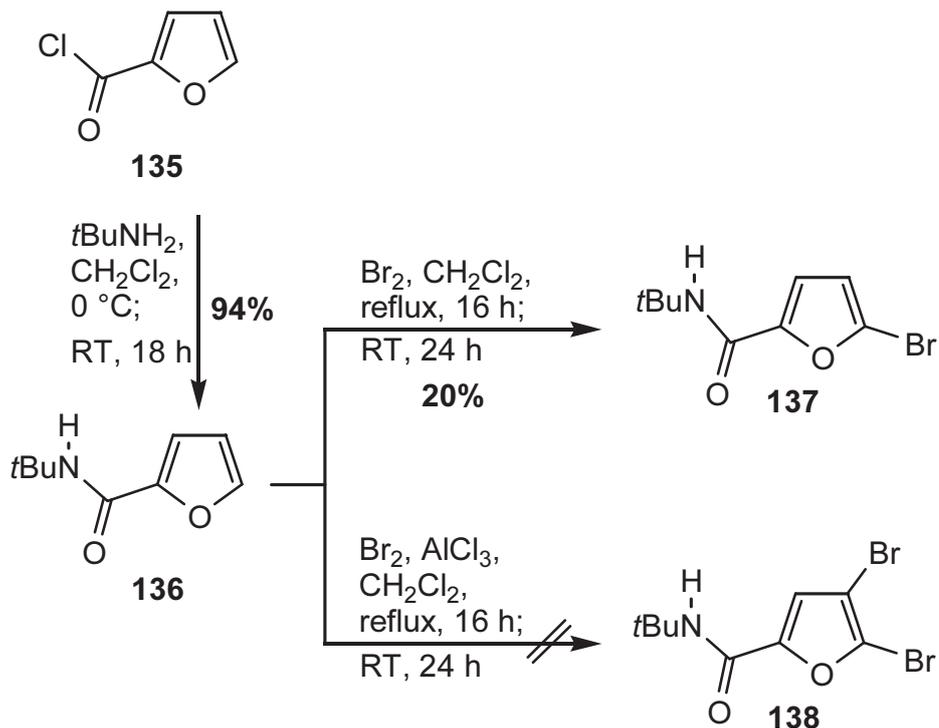
Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **131** und **132**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Furansäureesters **131** sind zwei Singulets bei $\delta = 3.90$ und 7.18 zu erkennen. Sie können dem Methylesterrest und dem 3-H des Furanringes zugeordnet werden. Die charakteristischen Signale der Kohlenstoffatome im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Esters erscheinen bei $\delta = 52.39$ (OCH_3), bei 157.3 (C=O) und bei 145.9 (C-2). Kennzeichnend für die Furansäure **132** sind die Signale bei $\delta = 103.7$ (C-4) und bei 165.0 (CO_2H).

6.4.2 Synthese eines Furancarbonsäureamids **137**

Da die Umsetzungen mit der Furancarbonsäure **132** bzw. mit deren Ester **131** keinen Erfolg hatten, wurde versucht, ein ebenfalls die Elektronendichte aus dem Furanring verringeres Amid **138** darzustellen. Das käufliche und preisgünstige Furan-2-carbonsäurechlorid **135** wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit *tert*-Butylamin zum entsprechenden Amid **137** in 94% Ausbeute umgesetzt.¹⁰⁵

Die Bromierung des Amids erwies sich jedoch als schwierig. Das Versetzen mit Brom in refluxierendem Dichlormethan ergab 5-Brom-furan-2-carbonsäure-*tert*-butylamid **137** in lediglich 20% Ausbeute. Um die Reaktivität zu erhöhen, wurde auch eine Bromierung mit Aluminiumtrichlorid als Lewisäure getestet. Dieser Versuch führte zu mehreren nicht identifizierbaren Spots auf dem DC. Die gewünschte Verbindung **138** war in diesem Gemisch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht detektierbar. Die Versuche der Synthese wurden daraufhin eingestellt.



Einen möglichen Ausweg stellt die Kombination der beiden untersuchten Synthesewege dar. Die synthetisierte 4,5-Dibrom-furan-2-carbonsäure **132** könnte mit Hilfe von SOCl₂ in das entsprechende Säurechlorid überführt werden und dieses mit *tert*-Butylamin zum gewünschten Dibrom-*tert*-Butylamid **138** reagieren. Anschließend könnten der übliche Brom-Lithium-Austausch zum Aldehyd, die *Corey-Fuchs*-Reaktion und die (*Z*)-selektive *Stille*-Kupplung erfolgen. Jedoch müßte dazu auf der Stufe des Dibromamides **138** eine Abtrennung der Verunreinigung, der tribromierten Furansäure, möglich sein oder eine effektive Unterdrückung der Überbromierung.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **136** und **137**

Anhand des Bromamides **137** sollen stellvertretend die spektroskopischen Daten der Furane betrachtet werden. Im ¹H-NMR-Spektrum sind jeweils als Singuletts die Signale der neun Protonen der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.48$ und das Signal des Protons am Stickstoff bei $\delta = 6.10$ zu erkennen. Die beiden Wasserstoffatome im Furanring resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 3.5$ Hz bei $\delta = 6.41$ und $\delta = 7.00$.

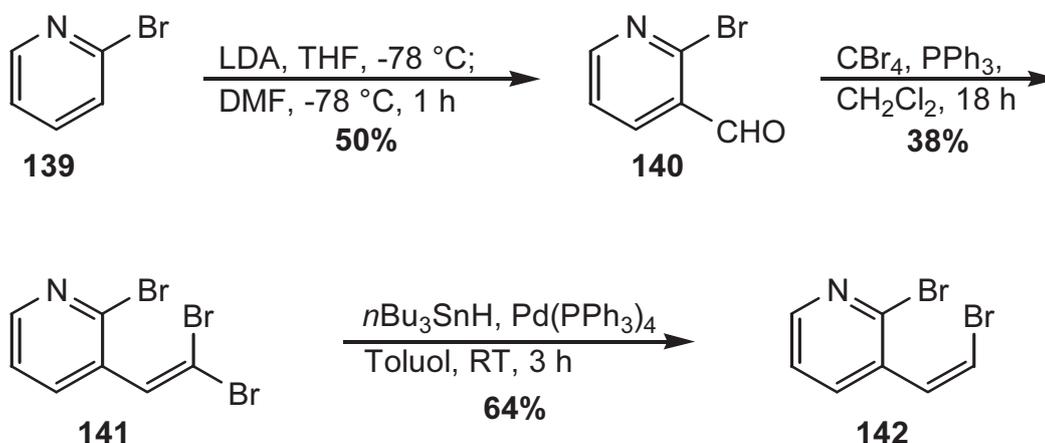
Das ¹³C-NMR-Spektrum zeichnet sich durch die beiden Signale der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.88$ und 51.70 sowie durch das Signal des Carbonylkohlenstoffs bei $\delta = 156.6$ aus. Die C-Atome des Furanringes resonieren wie erwartet zwischen $\delta = 114.1$ (C-3) und 150.3 (C-5).

Im Massenspektrum erhielt man einen Molpeak bei $m/z = 245$ und Fragmentierungspeaks, die hauptsächlich durch Abspaltung von Brom oder der *tert*-Butylgruppe entstanden waren.

6.5 Synthese von Pyridinderivaten

6.5.1 Synthese des (Z)-Bromvinyl-2-brompyridins **142**

Analog zu der Synthese des Thiophenderivates **105** sollte ein Brom-Pyridinderivat synthetisiert werden. Als Ausgangssubstanz diente 2-Brompyridin **139**, das in 3-Position mit LDA deprotoniert und dann mit DMF abgefangen wurde. Man erhielt den 2-Brompyridin-3-carbaldehyd **140** in 50% Ausbeute.¹⁰⁶



Anschließend wurde der Aldehyd einer *Corey-Fuchs*-Reaktion unterzogen, die 38% des entsprechenden Tribromids **141** ergab. Die nachfolgende Hydridübertragung erfolgte mit Hilfe der Palladium-katalysierten, *Stille*-analogen Reaktion zum (Z)-2-Brom-3-(2-bromethenyl)pyridin **142** in 64% Ausbeute. Die Reaktion wurde abgebrochen, da trotz Zugabe weiteren Stannans kein vollständiger Umsatz erreicht wurde.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **140-142**

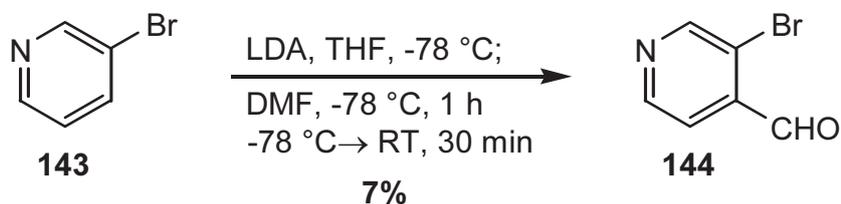
Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **140-142** weisen alle erwarteten Signale auf. Diejenigen des (Z)-Bromvinylpyridins **142** sollen repräsentativ einer näheren Betrachtung unterzogen werden. Die beiden olefinischen Wasserstoffatome von **142** resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.0\text{ Hz}$ bei $\delta = 6.70$ (2'-H) und 7.18 (1'-H), was die (Z)-Konfiguration der beiden H-Atome belegt. Die Protonen im Ringsystem des Pyridins resonieren jeweils als Dubletts bei $\delta = 7.32$ (5-H), 8.10 (4-H) und 8.33 (6-H), die das Substitutionsmuster des Aromaten bestätigen.

Die ^{13}C -NMR-Spektren von **140-142** zeigen alle erwarteten Signale, die eindeutig jeweils die dargestellte Struktur unterstützen. Exemplarisch sei wieder das Spektrum von **142** besprochen. Das Signal des C-2'-Atoms bei $\delta = 111.3$ als das am weitesten ins Hochfeld verschobene Signal im Spektrum von **142** ist charakteristisch für die Bromvinylverbindung. Analog zum ^1H -NMR-Spektrum sind die chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum des Pyridinringes sehr verschieden und damit gut unterscheidbar, wie z. B. das Signal von C-6, das bei $\delta = 149.3$ als am stärksten ins Tieffeld verschoben erscheint.

Im Massenspektrum von **142** sind der Molpeak bei $m/z = 263$ sowie zwei durch Debromierung entstandene Fragmentierungssignale bei $m/z = 182$ ($\text{M}^+ - \text{Br}$) und $m/z = 102$ ($\text{M}^+ - \text{Br}_2$) zu erkennen.

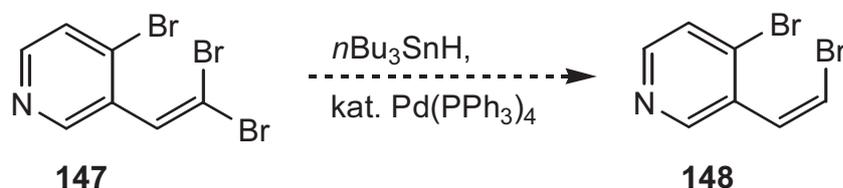
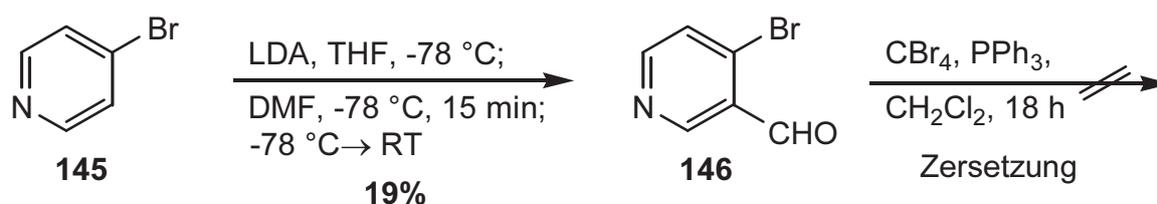
6.5.2 3-Brompyridin-4-carbaldehyd **143**

Analog zu den Reaktionen des vorherigen Kapitels sollte ausgehend von 3-Brompyridin **143** dieselbe Synthesesequenz etabliert werden. Man erhielt auf diese Weise in lediglich 7% Ausbeute des bekannten Aldehyds **144**.¹⁰⁶ Da sich eine Optimierung der Reaktion als zu aufwendig darstellte, wurden weitere Versuche zur Synthese eines entsprechenden (Z)-Bromvinylaromaten eingestellt.



6.5.3 Versuch der Synthese des Bromvinyl-3-brompyridins **148**

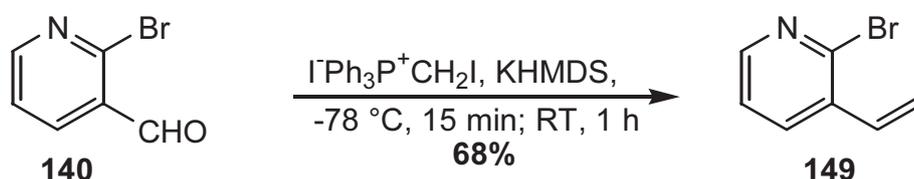
Im Hinblick auf die intramolekulare *Heck*-Reaktion eines bromierten Pyridinrings sollte die 4-Position des Pyridins am reaktivsten sein. Deshalb erschien es konsequent, das Synthesepotential der Pyridinsysteme zu erweitern und ausgehend vom 4-Brom-pyridin-3-carbaldehyd **146** das entsprechende (Z)-4-Brom-3-(2-bromvinyl)-pyridin **148** darzustellen.



Nach der Deprotonierung von 4-Brompyridin **145** mit LDA und Abfangen der anionischen Spezies mit DMF wurden 19% des bekannten Aldehyds **146** erhalten.¹⁰⁶ Das in *para*-Position stehende Stickstoffatom erhöht die Reaktivität des C-4-Atoms erheblich. Die daraus resultierende Instabilität wurde auch bei der sich anschließenden *Corey-Fuchs*-Reaktion sehr deutlich. Unter den klassischen Bedingungen zersetzte sich der Aldehyd **146** vollständig. Von einer weiteren Optimierung der Synthesebedingungen wurde daher abgesehen.

6.5.4 Synthese des (Z)-Iodvinylbrompyridins **149**

Um die Reaktivitätsabstufung bei den Pyridinderivaten zu komplettieren, wurde 2-Brom-pyridin-3-carbaldehyd **140** mit $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ und KHMDS umgesetzt. Dabei wurde selektiv in 68% Ausbeute das (Z)-Iodvinylpyridin **149** erhalten. Das entsprechende (*E*)-Isomer konnte im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht detektiert werden.



Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **149**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des (Z)-2-Brom-3-(2-iodethylen)-pyridins **149** erkennt man die Signale der olefinischen Protonen als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.5 \text{ Hz}$ bei $\delta = 6.88$ (2'-H) und 7.30 (1'-H), die belegt, daß die Verbindung **149** in der (*Z*)-Konfiguration vorliegt. Die Protonen des Pyridinringes resonieren im erwarteten Bereich.

teten Bereich jeweils als Dubletts von Dubletts bei $\delta = 7.33$ (5-H), 7.70 (4-H) und 8.35 (6-H). Das Kopplungsmuster der Ringprotonen entspricht dem eines 2,3-disubstituierten Pyridins.

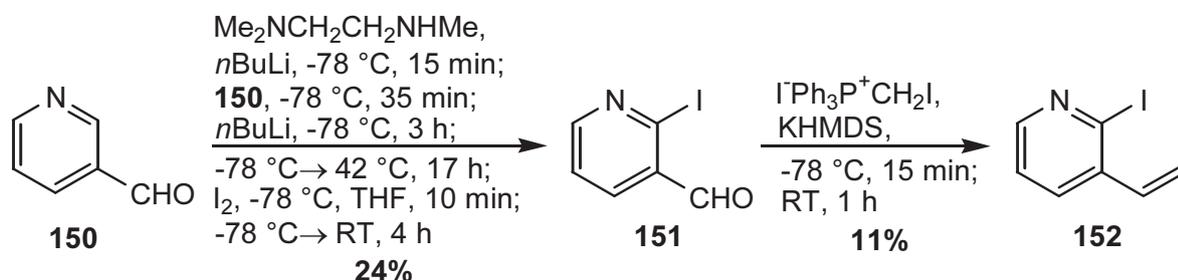
Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **149** ist die Verschiebung des C-2'-Atoms ins Hochfeld bei $\delta = 85.68$ auffällig. Das Signal des Kohlenstoffatoms an 6-Position erscheint bei $\delta = 149.4$ am stärksten tieffeldverschoben.

Das Massenspektrum von **149** zeigt einen Molpeak bei $m/z = 308$. Weiterhin lassen sich aus Dehalogenierungsreaktionen entstandene Fragmentensignale finden.

6.5.5 Synthese des (Z)-Iodvinyl-iodpyridins **152**

Pyridin-2-carbaldehyd **150** wurde mit einem Gemisch aus *N,N,N*-Trimethylethylendiamin und *n*BuLi in Hexan unter Lichtausschluß umgesetzt und anschließend mit Iod abgefangen. Den entsprechenden 3-Iod-pyridin-2-carbaldehyd **151** erhielt man in der den Literaturangaben entsprechenden Ausbeute von 24%.¹⁰⁷

In einer *Wittig*-artigen Reaktion des Aldehyds **151** mit dem Phosphoniumsalz $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ und NaHMDS wurden 11% des Iodvinylderivates **152** und 19% seines (*E*)-Isomers erhalten. Die beiden Diastereomere waren aufgrund ihres unterschiedlichen R_f -Wertes chromatographisch gut trennbar.



Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **151** und **152**

Im ^1H -NMR-Spektrum des Iodaldehyds **151** resoniert die CHO-Funktionalität als Singulett bei $\delta = 10.1$. Die Signale der beiden olefinischen Protonen von **152** erscheinen als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 9.0$ Hz bei $\delta = 6.92$ (2'-H) und 7.55 (1'-H), die typisch für eine (*Z*)-Verbindung ist. Die olefinischen Wasserstoffatome der entsprechenden (*E*)-Verbindung resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 14.0$ Hz bei $\delta = 7.67$ (2'-H) und 7.86 (1'-H), was die (*E*)-Konfiguration bestätigt.

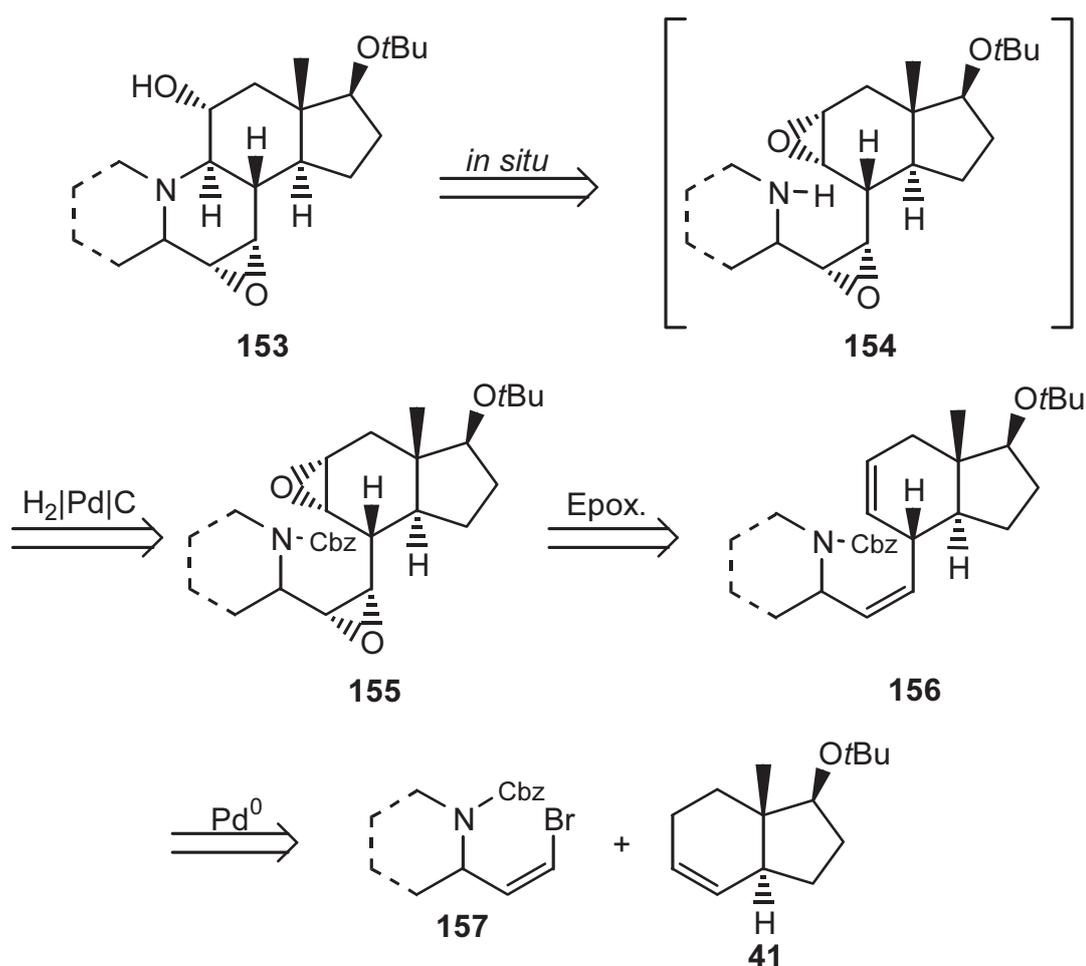
Für das ^{13}C -NMR-Spektrum des Iodaldehyds **151** sind die Signale bei $\delta = 92.00$, dem hochfeldverschobenen Signal des C-3, und bei $\delta = 192.4$, dem Signal der Aldehyd-

Funktionalität, charakteristisch. Die beiden Diastereomere unterscheiden sich erwartungsgemäß nur geringfügig in den chemischen Verschiebungen ihrer Kohlenstoffatome. Charakteristisch für das (*Z*)- und das (*E*)-Derivat sind die Signale der Doppelbindungskohlenstoffatome bei $\delta = 86.37$ und 146.7 bzw. entsprechend diejenigen bei $\delta = 88.69$ und 145.3 .

Die Massenspektren der Verbindungen **151** und **152** weisen jeweils einen Molpeak auf. Für die (*Z*)-Iodvinylverbindung **151** ist beispielsweise $m/z = 357$. Besonders charakteristisch ist der Peak des deiodierten Molekülfragments.

6.6 Synthese eines nicht-aromatischen Kupplungspartners

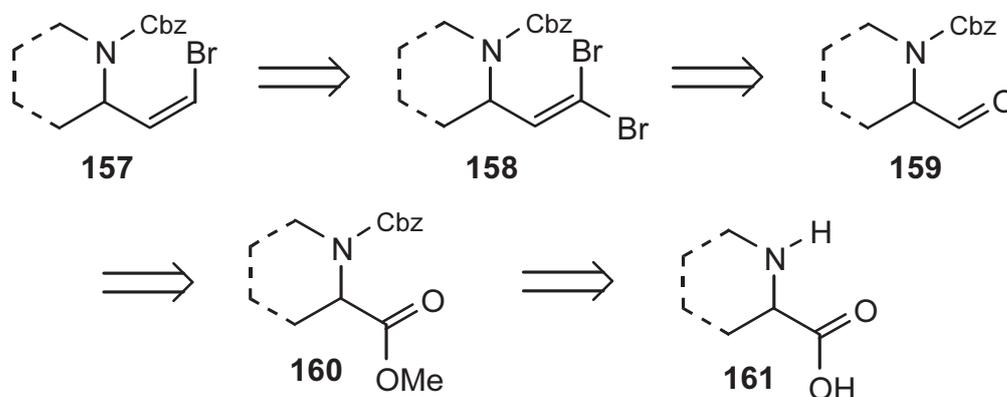
Steroidderivate, die ein Stickstoffatom im A-Ring tragen, sind wichtige pharmakologische Substanzen. Besonders Verbindungen mit einem Stickstoffatom in 10-Position vom Typ **153** sind Strukturanaloga von Inhibitoren der 5α -Reduktase, die Testosteron in das vielfach wirksamere Dihydrotestosteron transformiert (vgl. 2.3.7).



Die 10-Aza-Steroide lassen sich retrosynthetisch in zwei Bausteine zerlegen: Der C-D-Ring des Steroides wird wieder durch das Inden **41** aufgebaut, während A- und B-Ring aus einem neuartigen Piperidinderivat **157** abgeleitet werden. Beide Bausteine reagieren in einer intermolekularen *Heck*-Reaktion zum A-10-Aza-*seco*-B-Steroid **156**. Das nun vorliegende zweifach ungesättigte Molekül kann stereoselektiv epoxidiert werden. Das entstehende Bisepoxid **155** wird hydrogenolytisch mit Palladium auf Kohle entschützt und **154** mit der frei gewordenen Aminfunktion cyclisiert *in situ* zum Steroidderivat **153**.

Der Baustein **157** wird retrosynthetisch auf den Aldehyd **159** zurückgeführt. Der Stickstoff der Ausgangsverbindung **161** wird im ersten Schritt mit einer Carboxybenzyloxy-Gruppe (Cbz-Gruppe) geschützt und zum Methylester **160** umgesetzt. Dieser wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit DIBAH in Dichlormethan direkt zum Aldehyd **159** reduziert. Der Aldehyd wird anschließend in einer Dibrommethylenierung nach *Corey* und *Fuchs* zum Dibromid **158** umgesetzt. Das (*E*)-ständige Bromatom wird unter *Stille*-Bedingungen gegen ein Hydrid ausgetauscht.

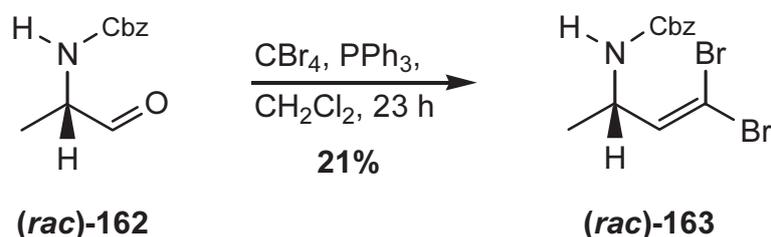
Der Vorteil der Methode liegt im schnellen und kostengünstigen Zugriff auf die Vinylbromide des Typs **157**, da zum Aufbau des modifizierten A-Rings des Steroids komplett auf den Aminosäurepool der Natur zurückgegriffen werden kann. Derivate sind auf diesem Weg leicht zugänglich.



6.6.1 Synthese von 1,1-Dibrom-3-(aminocarboxybenzyloxy)-but-1-en **163**

Um zu ermitteln, ob die α -Aminoaldehyde eine *Corey-Fuchs*-Reaktion eingehen, wurde in einem Testansatz der Cbz-geschützte Aminoaldehyd **162** mit CBr_4 und PPh_3 in CH_2Cl_2 bei RT umgesetzt.¹⁰⁸ Die entsprechende dibrommethylenierte Verbindung **163** wurde in 21% Ausbeute erhalten. Zwar war dieses Ergebnis im Hinblick auf die Ausbeute nicht optimal, da jedoch das Edukt billig und schnell

verfügbar und das Produkt leicht zu reinigen war, sollte dieses Verfahren auf die Synthese eines sechsgliedrigen cyclischen Vorläufers angewendet werden.



Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung 163

Das ungesättigte Dibrommethyleneamin **163** zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.0 \text{ Hz}$ bei $\delta = 1.28$ als Signal für die Methylgruppe. Das Signal des Wasserstoffatoms des stereogenen C-3-Atoms erscheint als zentriertes Multipllett bei $\delta = 4.35\text{-}4.50$; das Proton des Amins resoniert bei $\delta = 4.80$. Charakteristisch für Verbindung **163** sind außerdem die Signale der benzylichen und der phenylischen Protonen, die bei $\delta = 5.08$ und 5.14 als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 12.4 \text{ Hz}$ bzw. als Multipllett bei $\delta = 7.29\text{-}7.40$ erscheinen. Die beiden benzylichen Protonen koppeln geminal miteinander. Als wichtiges Signal ist auch das olefinische Proton auszumachen, welches als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.2 \text{ Hz}$ bei $\delta = 6.36$ erscheint.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ist das Signal der Methylgruppe charakteristisch, das bei $\delta = 19.77$ erscheint. Weiterhin erkennt man die Resonanzen des benzylichen Kohlenstoffatoms bei $\delta = 66.92$ und der beiden olefinischen C-Atome bei $\delta = 136.2$ (C-1) und 139.7 (C-2). Am stärksten tieffeldverschoben resoniert das Carbonylkohlenstoffatom bei $\delta = 155.3$.

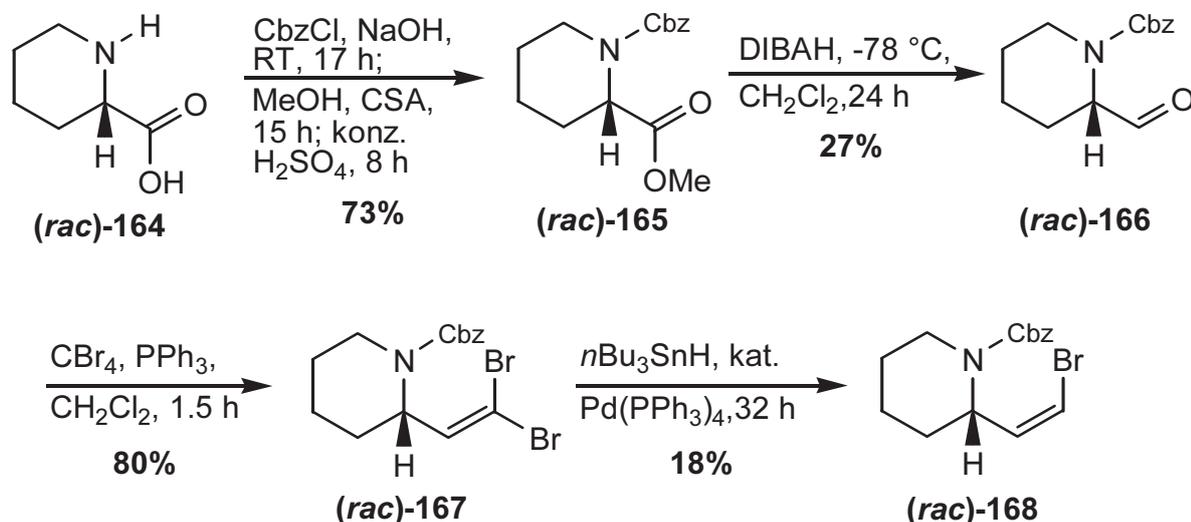
Das Massenspektrum weist bei $m/z = 363$ den Molpeak der Verbindung **163** auf. Das Fragmentierungsmuster deckt sich mit der Struktur von **163**.

6.6.2 Synthese von (rac)-(Z)-2-(2-Bromethenyl)-piperidin-1-carboxybenzylester **168**

Analog der obigen Synthese des Testmoleküls **163** wurde (*D/L*)-Pipicolinsäure **164** mit Chlorameisensäurebenzylester und anschließend mit Methanol zum Methylester **165** in 73% Ausbeute umgesetzt.

Die Reduktion von **165** mit DIBAH-Lsg. bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ in Dichlormethan ergab nach 24 h ein Ausbeute von 27% (umsatzbezogen 53%) des Aldehyds **166**. Die anschließende Dibrommethyleneierung nach Corey und Fuchs mit CBr_4 und PPh_3 in Dichlormethan bei RT ergab in 80% das Dibrompiperidinderivat **167**. Die

nachfolgende Palladium-katalysierte Kupplung mit Tri(*n*butyl)-stannan ergab lediglich 18% des (*Z*)-substituierten Olefins **168**.



Damit ist es gelungen, aus einfachen und preisgünstigen Vorläufern die Ausgangsverbindung **168** für die Palladium-katalysierte intermolekulare Kupplung mit Inden **41** und anschließender Epoxidierung, Entschützung und *in-situ*-Cyclisierung zu synthetisieren. Dabei ist die Variabilität der von Aminosäuren abgeleiteten Strukturen ein besonderer Vorteil dieser Reaktion. Allerdings wird es erforderlich sein, eine Optimierung der einzelnen Reaktionsschritte durchzuführen.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **168**

Anhand der spektroskopischen Daten vom (*Z*)-Bromethenylpiperidin **168** sollen die Charakteristika der Verbindungen **167** und **168** betrachtet werden.

Im Hochfeldbereich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **168** resonieren die Methylengruppen des Piperidinringes als Multiplett bei $\delta = 1.42\text{-}1.88$. Die Protonen in α -Stellung zum Stickstoff (6-H₂) resonieren weiter im Tieffeld als Dubletts mit Kopplungskonstanten von $J = 12.0 \text{ Hz}$ und $J = 13.4 \text{ Hz}$ bei $\delta = 2.93$ und 4.15 . Die Signale der benzylichen Protonen erscheinen als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 12.5 \text{ Hz}$ bei $\delta = 5.14$ und 5.18 . Die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen resultieren vermutlich aus dem Vorliegen von Rotameren. Die beiden olefinischen Protonen resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 7.4, 1.4 \text{ Hz}$ bei $\delta = 6.30$ (2'-H) und als Triplet mit einer Kopplungskonstanten von $J = 7.4 \text{ Hz}$ bei $\delta = 6.45$ (1'-H). Die Größe der Kopplungskonstanten belegt die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum resonieren die Ringkohlenstoffatome C-3, C-4 und C-5 bei $\delta = 19.89$, 25.15 und 29.26 im Hochfeldbereich. Die in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom stehenden C-Atome resonieren bei $\delta = 40.56$ (C-6) und 51.34 (C-2). Weiterhin charakteristisch sind die Signale der olefinischen C-Atome bei $\delta = 108.5$ (C-2') und 132.7 (C-1') sowie das Signal der Carbonylgruppe bei $\delta = 155.4$.

Das Massenspektrum zeigt einen Molpeak bei $m/z = 325$, das Fragmentierungsmuster ist aus der Molekülstruktur von **168** ableitbar.

7 Inter- und intramolekulare Heck-Reaktionen

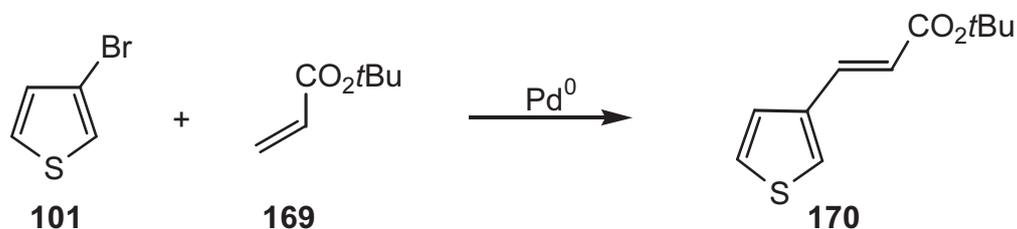
7.1 Testsysteme

7.1.1 Umsetzungen mit 3-Bromthiophen **101**

Die Reaktivität der 3-Position des Thiophenringes in Palladium-katalysierten Reaktionen sollte mit Hilfe von 3-Bromthiophen **101** und *tert*-Butylacrylat **169** mit dem üblichen Katalysatorsystem getestet werden. Das Alken **169** ist sehr reaktiv und regioselektiv in Heck-Reaktionen und eignet sich daher hervorragend für Testansätze.^{40 g)}

Die übergangsmetallkatalysierten Reaktionen beim Thiophen sind im allgemeinen in 2-Position schneller als in 3-Position¹⁰⁹, jedoch sind ausgehend von 2-Bromthiophen die (*Z*)-3-(2-Bromvinyl)-2-Bromthiophene aufgrund unselektiverer Bromierung der Vorläufer schwieriger zu synthetisieren.¹¹⁰

In der Synthese von Duocarmycin-SA-Derivaten, die anstatt des Pyrrolringes einen Furan- oder einen Thiophenring tragen, wurde die intramolekulare Heck-Reaktion eines Bromatoms in 3-Position durchgeführt.¹¹¹ Die Ausbeuten lagen für das Furansystem bei 94% und für das entsprechende Thiophensystem bei 66%. Allerdings trat in beiden Fällen eine Isomerisierung der Doppelbindung auf. Beide Systeme trugen eine elektronenziehende Gruppe in Form eines Esters.



Wie man anhand der Tab. 1 erkennt, liegt die Ausbeute an Kupplungsprodukt **170** bei der Reaktion mit Palladium(II)-acetat als Standard-Katalysator unter 20% (vgl. Eintrag 2). Der ansonsten für *Suzuki*-artige Palladiumreaktionen eingesetzte Katalysator $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ zeigte auch bei dieser Umsetzung eine gewisse Reaktivität (Eintrag 3).

| Nr. | 101: 169 | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungs- mittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|-------------|--|--|---|-----------|----------|-----------------|
| 1 | 1:1.5 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (1) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 90 | 67 | 12 |
| 2 | 1:1.5 | Pd(OAc) ₂ (1.1) PPh ₃ (3) | NaHCO ₃ (1.2) NaI (0.045) | DMF | 90 | 44 | 13 |
| 3 | 1:1 | PdCl ₂ (dppf) (1) | K ₂ CO ₃ (1.2) | Toluol | 90 | 67 | 17 |
| 4 | 1:1.5 | Pd(OAc) ₂ (0.1) P(OEt) ₃ (10) | Na ₂ CO ₃ (1.2) | DMA | 140 | 17 | 17 |
| 5 | 1.1:1 | Pd(OAc) ₂ (40) | Et ₄ NCl (1.0) Cy ₂ NMe (1.5) | DMA | 100 | 21 | 35 |
| 6 | 1:1.2 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (1) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 120 | 16 | 87 |

Tab. 1: Katalysatorsysteme zur Synthese von **170**.

Ein anderes Katalysatorsystem mit einem elektronenarmen Liganden, Triethoxyphosphan, und Palladium(II)-acetat reagierte bei der relativ hohen Temperatur von 140 °C in DMA ebenfalls nur in 17% Ausbeute zum gewünschten Produkt **170** (Eintrag 4).¹¹² Etwas erfolgreicher war das von *Buchwald et al.* vorgestellte System aus Pd(OAc)₂, Dicyclohexylmethylamin und dem Phasentransferkatalysator Et₄NCl (Eintrag 5).⁵⁹ Die gekuppelte Verbindung konnte in 35% Ausbeute dargestellt werden, jedoch sind 40 mol% Palladiumkatalysator nicht mehr katalytisch, sondern substöchiometrisch. Weiterhin wurde Dimethylacetamid als Lösungsmittel eingesetzt, das wie die verwendete Base Dicyclohexylmethylamin einen sehr hohen Siedepunkt hat. Beide Substanzen sind deshalb auch schwerer abzutrennen als andere übliche Lösungsmittel bzw. Basen.

Es war naheliegend, den häufig sehr reaktiven *Herrmann-Beller-Katalysator* **60** in der Synthese einzusetzen. Dieser wird bekanntlich erst ab einer Temperatur von ca. 80 °C aktiv, d. h. er beginnt sich oxidativ an ein Alkenyl- oder Arylhalogenid zu addieren.⁶⁰ Die Reaktion in Eintrag 1 wurde bei 90 °C durchgeführt und ergab nach 67 h Reaktionszeit nur eine Ausbeute von 12%. Dasselbe System reagierte aber bei einer Temperatur von 120 °C in nur 16 h in einer sehr guten Ausbeute von 87% zum disubstituierten Alken **170** (vgl. Eintrag 6).

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **170**

Im ¹H-NMR-Spektrum resonieren die *tert*-Butylgruppe als Singulett bei $\delta = 1.52$, die beiden olefinischen Protonen als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 16.0$ Hz bei $\delta = 6.20$ (1-H) und 7.58 (2-H). Die Doppelbindung ist somit

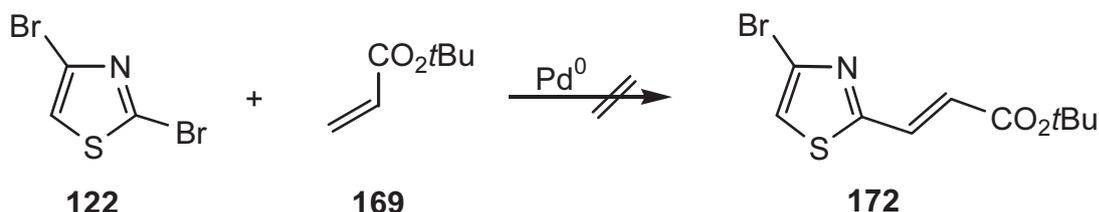
(*E*)-konfiguriert. Die drei Wasserstoffatome des Thiophenringes resonieren bei $\delta = 7.25-7.38$ (4'-H, 5'-H) als Multiplett und als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 3.0, 1.0$ Hz bei $\delta = 7.45$ (2'-H).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheinen die Signale der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.22$ und 80.43 . Weiterhin charakteristisch ist das im Tieffeld erscheinende Signal des olefinischen Kohlenstoffatoms bei $\delta = 137.1$ (C-2) und das der Carbonylgruppe bei $\delta = 166.6$.

Das Massenspektrum zeigt einen deutlichen Molpeak bei $m/z = 210$.

7.1.2 Umsetzungen mit 2,4-Dibrom-1,3-thiazol **122**

Analog der Testung des 3-Bromthiophens sollte auch das Edukt **122** eingesetzt werden. Im Gegensatz zum 3-Bromthiophen besitzt 2,4-Dibrom-1,3-thiazol **122** jedoch zwei Möglichkeiten für die oxidative Addition: entweder das 2-Bromatom oder das 4-Bromatom. Das 2-Bromatom ist das reaktivere von beiden, sowohl was die Umsetzung mit Lithiumreagenzien als auch die oxidative Addition mit Übergangsmetallen anbelangt.



Zuerst wurde eine Kupplung in Benzol bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ in 18 h versucht, wobei als Katalysatorsystem Tetrakis(triphenylphosphan)-Palladium mit NEt_3 als Base verwendet wurde (vgl. Tab. 2 Eintrag 1). Es konnte kein Umsatz zu **172** beobachtet werden, das Thiazol lag laut ^1H -NMR-Spektrum noch unverändert vor. Eine oxidative Addition des Palladium-Katalysators an das Thiazolderivat **122** hatte also nicht stattgefunden.

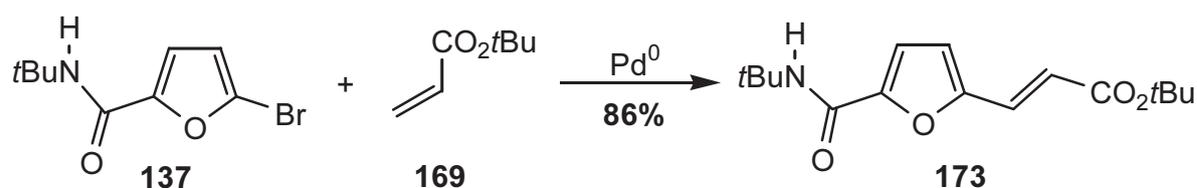
Im zweiten Versuch (vgl. Eintrag 2) wurde der *H.-Beller*-Kat. **60** und TBAOAc als Phasentransferkatalysator und Base eingesetzt. Jedoch zeigte sich bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ kein Umsatz. Zwar ist dieser Befund negativ, aber er bedeutet auch, daß es bis $100\text{ }^\circ\text{C}$ keine Konkurrenzreaktion zwischen einem vinyli-schen Bromatom und einem Bromatom des Thiazols in 2- und 4-Position geben sollte.

| Nr. | 122: Katalysator/Ligand 169 (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungs- mittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|---|--------------------------|---|-----------|----------|-----------------|
| 1 | 1:1 Pd(PPh ₃) ₄ (10) | NEt ₃ (2.0) | Benzol | 80 | 18 | — |
| 2 | 1:1.4 <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.6) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 100 | 17 | — |

Tab. 2: Untersuchungen zur Kupplung von **122** mit *tert*-Butylacrylat.

7.1.3 Kupplung mit Furansäureamid **137**

Eine interessante Perspektive ergaben die beiden Versuche, das Furansäureamid **137** mit *tert*-Butylacrylat **169** in einer Palladium-katalysierten Reaktion zu koppeln. Nachdem das Amid **137** in einer Bromierungsreaktion erhalten wurde, sollte die Reaktivität dieses Furans überprüft werden.



Zuerst wurden Reaktionsbedingungen verwendet, die in der Literatur für Furane publiziert sind (vgl. Tab. 3, Eintrag 1).¹¹³ Jedoch zeigte der Einsatz von Palladium(II)-acetat, Tri(*o*-tolyl)-phosphan und NEt₃ bei 100 °C in DMF keinen Umsatz. Die Umsetzung mit einem Reaktionsgemisch bestehend aus *H.-Beller-Kat.* **60** und TBAOAc zeigte sich bei 125 °C als sehr erfolgreich. Das Kupplungsprodukt **173** wurde in 86% Ausbeute erhalten. Acrylat **169** wurde hier im Überschuß eingesetzt. Bei dieser Reaktion fiel die Ausscheidung von metallischem Palladium auf, die sonst nur bei Systemen mit dem klassischen Katalysatorgemisch Pd(OAc)₂/PPh₃ beobachtet wurde.

Somit ist das synthetisierte Furanamid **137** prinzipiell für eine *Heck*-Reaktion in der 2-Position geeignet. Sollte sich in 3-Position eine Bromvinyleinheit synthetisieren lassen, kann auch bei diesem System das Prinzip der doppelten *Heck*-Reaktion angewendet werden.

| Nr. | 173:169 | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungs- mittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|---------|--|-----------------------------|---|-----------|----------|-----------------|
| 1 | 1:2 | Pd(OAc) ₂ (2) P(<i>o</i> -Tol) ₃ (4) | NEt ₃ (4.3) | DMF | 100 | 3.5 | — |
| 2 | 1:10 | Herr.-Beller-Kat. (2) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 125 | 15 | 86 |

Tab. 3: Reaktionen mit zum Furanamid **173**.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **173**

Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt jeweils als Singulets die Signale der Protonen der stickstoffgebundenen *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.48$ und die der sauerstoffgebundenen *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.52$. Das Signal des Wasserstoffatoms der Amidfunktion erscheint als breites Singulett bei $\delta = 6.19$, die beiden olefinischen Protonen resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 16.0$ Hz bei $\delta = 6.32$ (1-H) und 7.31 (2-H). Sie sind demnach (*E*)-konfiguriert.

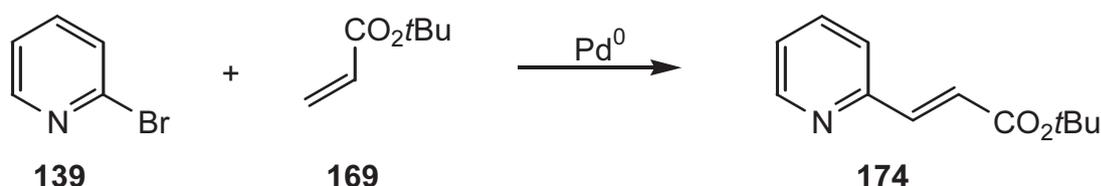
Im ¹³C-NMR-Spektrum resonieren die beiden *tert*-Butylreste bei $\delta = 28.13$ und 80.93 (*Ot*Bu) und bei $\delta = 28.87$ und 51.72 (*Nt*Bu), die olefinischen C-Atome bei $\delta = 120.2$ (C-2') und 129.4 (C-1') und die beiden carbonylischen Kohlenstoffatome bei $\delta = 157.2$ (CONH*t*Bu) und 166.6 (CO₂*t*Bu).

Im Massenspektrum ist ein deutlicher Molpeak bei $m/z = 293$ zu erkennen.

7.1.4 Umsetzungen mit Brompyridinen

Analog der obigen Umsetzungen mit **101** und **122** sollte das Verhalten der substituierten Pyridine **139**, **143** und **145** in einer Test-Heck-Reaktion mit Acrylat **169** untersucht werden.

7.1.4.1 Reaktionen mit 2-Brompyridin



Das 2-Brompyridin **139** stellt eine sehr wichtige Ausgangsverbindung für die Darstellung von Vorläufern für die Synthese von Aza-Derivaten des Estrangerüsts dar, die Struktureigenschaften von 5 α -Reduktasehemmern aufweisen. Es sollte

überprüft werden, bei welchen Bedingungen sich das in der 2-Position mit Brom substituierte Pyridin einer *Heck*-Kupplung unterzieht.

| Nr. | 139: 169 | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungs- mittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|-------------|--|--|---|------------|-----------|-----------------|
| 1 | 1:1.3 | Pd(OAc) ₂ (1.6) PPh ₃ (2.3) | NEt ₃ (1.2) | — | 90 | 20 | — |
| 2 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | K ₂ CO ₃ (2.0), TBABr (1.0) | DMF | 120 | 40 | — |
| 3 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) P(<i>o</i> -Tol) ₃ (20) | NEt ₃ (2.0), TBACl (1.0) | MeCN | 120 | 15 | — |
| 4 | 1:2 | Pd(OAc) ₂ (10) P(<i>o</i> -Tol) ₃ (20) | NEt ₃ (4.0), TBACl (1.0) | THF | 120 | 67 | — |
| 5 | 1.2 | PdCl ₂ (dppf) (40) | NEt ₃ (2.0) | DMF | 75; 100 | 10; 48 | — |
| 6 | 1:1 | <i>H.-Beller</i> -Kat. (1) | TBAOAc (2.0) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 130 | 22 | — |
| 7 | 1:2 | <i>H.-Beller</i> -Kat. (1) | TBAOAc (2.0) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 180 | 20 | — |
| 8 | 1:1.2 | Pd(OAc) ₂ (40) | Et ₄ NCl (1.0) Cy ₂ NMe (1.5) | DMA | 100 | 92 | 6 |

Tab. 4: Katalysatorsysteme zur Synthese von **174**.

Die räumliche Nähe zum Stickstoffatom des Pyridinringes könnte dazu führen, daß das insertierte Palladium an das nicht-bindende Elektronenpaar koordiniert, denn 1,10-Phenanthrolin ist z. B. ein gängiger Ligand für Palladium-Reaktionen. Jedoch sind dort die zwei Stickstoffatome durch ihre direkte Nachbarschaft zur Koordination befähigt.

Wie

Tab. 4 erkennen läßt, ist Brompyridin **139** reaktionsträge. Unter den Standard-*Heck*-Bedingungen mit oder ohne Phasentransferkatalysator bei Temperaturen von 90-120 °C und langen Reaktionszeiten von 15-67 h erfolgte kein Umsatz. Auch das bewährte System aus dem *H.-Beller*-Kat. **60** und TBAOAc ergab sowohl bei 130 °C als auch bei 180 °C kein Ergebnis. Nur das Katalysatorsystem von *Buchwald et al.* (Eintrag 8) ergab eine sehr geringe Ausbeute von 6% des Produkts **174**, bei allen anderen Versuchen konnte das 2-Brompyridin wiedererhalten werden.

Jedoch soll hier darauf hingewiesen werden, daß das Acrylat **169** bei hohen Temperaturen zur Zersetzung bzw. zur Polymerisation neigt. Deswegen müssen die Chancen einer intramolekularen Reaktion an der 2-Position des Pyridinringes zusätzlich am tatsächlich vorliegenden System getestet werden. Ein Kupplungsprodukt aus dem Inden **41** und einem Halogenvinyl-2-brompyridin ist bei hohen Temperaturen gegenüber einer Zersetzung oder Polymerisation stabiler als das *tert*-Butylacrylat **169**.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **174**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal der *tert*-Butylgruppe als Singulett bei $\delta = 1.56$. Die beiden olefinischen Protonen resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 16.0$ Hz bei $\delta = 6.82$ (1-H) und 7.59 (2-H), die Doppelbindung besitzt die (*E*)-Konfiguration.

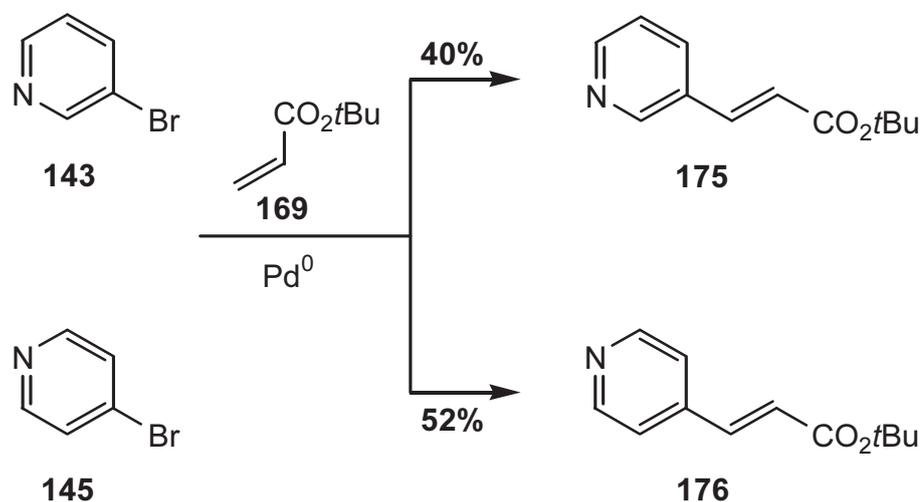
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die beiden Signale der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.09$ und 80.67 zu erkennen. Das Kohlenstoffatom C-1' der Doppelbindung resoniert bei $\delta = 142.2$ und das C-Atom der Carbonylfunktion bei $\delta = 166.9$.

Im Massenspektrum ist bei $m/z = 205$ der Molpeak zu sehen, desweiteren Fragmente aus Abspaltung der *tert*-Butylgruppe.

7.1.4.2 Reaktionen mit 3-Brom- und 4-Brompyridin **143** und **145**

Weiterhin sollte überprüft werden, ob 3-Brompyridin **143** und 4-Brompyridin **145** eine Testreaktion mit dem Acrylat **169** eingehen.

Die Tab. 5 verdeutlicht im Vergleich zu **139** eine Reaktivitätszunahme bei der Reaktion mit **169**, wobei **143** mit dem *H.-Beller*-Katalysator **60** bei 120 °C in 40% Ausbeute zu **175** und **145** unter den gleichen Bedingungen zu 52% Ausbeute des gewünschten Kupplungsprodukts **176** reagiert.



Allerdings kommt **143** unter Einsatz der *Buchwald*-Bedingungen, die beim 2-Brompyridin **139** als einziges zu einer erkennbaren Ausbeute führten, nicht über 5% Ausbeute bei der Kupplung hinaus.

| Nr. | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungsmittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|----------|---|---------------------------|---|--------|-------|--------------|
| 1 | 143:169 Pd(OAc) ₂ (40) | Et ₄ NCl (1.0) | DMA | 100 | 64 | 5 |
| | 1:1 | Cy ₂ NMe (1.5) | | | | |
| 2 | 143:169 <i>H.-Beller</i> -Kat. (1) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 120 | 16 | 40 |
| | 1:1.5 | | | | | |
| 3 | 145:169 <i>H.-Beller</i> -Kat. (1) | TBAOAc (2.4) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 120 | 24 | 52 |
| | 1:1 | | | | | |

Tab. 5: Kupplung von **143** und **145** mit **169**.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **175** und **176**

Wie schon im Falle des 2-Pyridylderivates **174** soll hier nur auf die wichtigsten Signale der beiden Kupplungsprodukte eingegangen werden.

In den ¹H-NMR-Spektren sind die Signale der *tert*-Butylgruppen jeweils als Singulets bei $\delta = 1.58$ (**175**) bzw. $\delta = 1.54$ (**176**) zu erkennen. Die olefinischen Protonen resonieren als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 16.0$ Hz bei $\delta = 6.45$ (2'-H) und 7.56 (1'-H) (**175**) bzw. mit derselben Kopplungskonstanten bei $\delta = 6.52$ und 7.49 (**176**). Beide Alkene sind demnach (*E*)-konfiguriert.

Charakteristisch in den ¹³C-NMR-Spektren sind wiederum die *tert*-Butylgruppen, die bei $\delta = 28.15$ und 81.05 (**175**) bzw. bei $\delta = 28.07$ und 81.22 (**176**) resonieren. Die Signale der CH-Gruppen des Alkens erscheinen bei $\delta = 122.6$ (C-2') und 139.6 (C-1') für **175** und bei $\delta = 121.7$ (C-2') und 140.5 (C-1') für **176**. Weiterhin resoniert die Carbonylgruppe bei $\delta = 165.5$ (**175**) bzw. 165.2 (**176**).

Die Massenspektren der Kupplungsprodukte weisen einen deutlichen Molpeak bei $m/z = 205$ für **175** und für **176** auf.

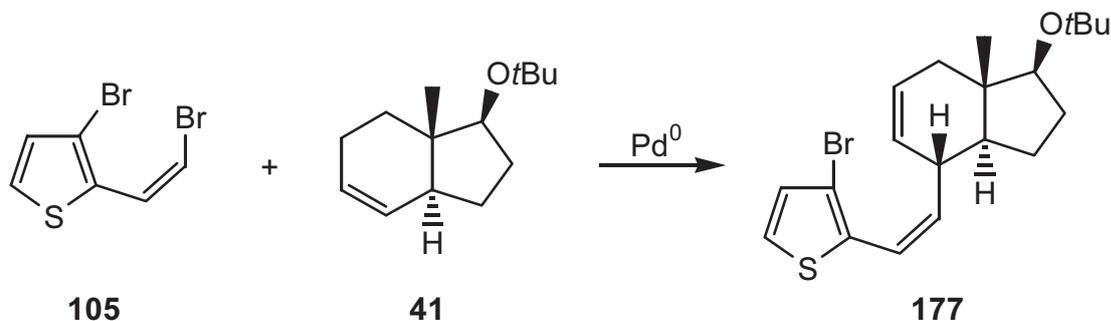
7.2 Diastereoselektive intermolekulare Heck-Reaktionen

Nachdem mehrere aromatische Kupplungspartner synthetisiert worden waren, sollte nun eine Kupplung mit dem Inden **41** durch eine Heck-Reaktion erfolgen. Die Kupplungspartner waren neue Heterocyclenderivate, die in dieser Form bisher noch nicht in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen zum Aufbau von Steroidanaloga eingesetzt wurden.

Primär sollte ein Katalysatorsystem zur Synthese der *seco-A-nor*-Thioestra-Steroidverbindungen gefunden und optimiert werden. Die Differenzierung des Reaktionszentrums am Aromaten von dem der Doppelbindung sollte dadurch gelingen, daß Vinylbromide in *Heck*-Reaktionen generell eine höhere Reaktivität als die entsprechenden Arylbromide aufweisen. Der Einsatz von Bromvinyl-Iodaromaten wurde nicht in Erwägung gezogen, da diese in *Heck*-Reaktionen mit dem Inden **41** keine genügende Differenzierung der Reaktionszentren erlauben.³⁸ Die intermolekulare Kupplung sollte in 7-Position von **41** erfolgen (vgl. Kap. 7.2.3). Besonders die niedrige Reaktivität der Doppelbindung im Sechsring von **41** und die beobachtete Abhängigkeit der Halogen-Vinylverbindungen von Temperatur, Lösungsmittel, Konzentration und Verhältnis der Kupplungspartner in Palladium-katalysierten Reaktionen¹¹⁴ sind für die Durchführung der Verknüpfungen von großer Bedeutung.

7.2.1 Synthese des 3-Bromthiophen-*seco*-Steroids **177**

Der aromatische Kupplungspartner **105** besitzt einerseits eine Bromvinyl- und andererseits eine Bromaryl-Funktionalität. Es wurden aufgrund des Reaktivitätsunterschieds keine Schwierigkeiten bezüglich der Regioselektivität der oxidativen Addition erwartet. In diesem Fall wurde die 3-Position des Thiophens für die nachfolgende intramolekulare Reaktion bestimmt, da sie in Palladium-katalysierten Reaktionen langsamer als die 2-Position reagiert.



Die Cyclisierung zum Thioesteroid sollte unter den bewährten Bedingungen der Phasentransferkatalyse¹¹⁵ stattfinden sowie unter Einsatz des *Herrmann-Beller*-Katalysators **60**. Deswegen wurde als Lösungsmittel zunächst das Gemisch aus DMF/MeCN/H₂O im Verhältnis 1:1:0.2 benutzt. Im Hinblick auf eine sequentielle Reaktionsführung sollte die Reaktion möglichst nur in einem Lösungsmittel stattfinden. Da für die intermolekulare Reaktion jedoch ein Katalysatorsystem bestehend aus Palladium(II)-acetat und Triphenylphosphan eingesetzt werden sollte, mußte deswegen die Synthese über die Konzentration der Edukte und über die Reaktionstemperatur optimiert werden. Eine sequentielle Reaktionsführung sollte demnach

unter Einsatz von zwei unterschiedlichen Katalysatorsystemen bei zwei verschiedenen Temperaturbereichen ermöglicht werden.

Als Lösungsmittel erwies sich das eingesetzte Gemisch als erfolgreich. Die Tabelle zur Reaktionsoptimierung (Tab. 6) konzentriert sich auf die Temperaturabhängigkeit der Ausbeute des Systems.

| Nr. | 105:41 | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungsmittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|--------|--|--------------------------|---|--------|-------|--|
| 1 | 1:2 | Pd(OAc) ₂ (20) PPh ₃ (40) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 40 | 14 | 25 (45 ^a) |
| 2 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.3) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 60 | 17 | 48 (64 ^a) |
| 3 | 1:2 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (40) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 70 | 15 | 5 (13 ^a) |
| 4 | 1.2:1 | Pd(OAc) ₂ (100) PPh ₃ (200) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 70 | 40 | 30 (43 ^a) |
| 5 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 70 | 66 | 49 (73 ^a) (0.19) ^b |
| 6 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 70 | 17 | 56 (0.17)^b |
| 7 | 1.5:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 70 | 16 | 83 (0.26)^b |
| 8 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.4) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 80 | 17 | 39 (57 ^a) |
| 9 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 100 | 18 | 26 (49 ^a) |

^a: umsatzbezogen, ^b: Konzentration in mol/L.

Tab. 6: Reaktionsbedingungen der *Heck*-Reaktion zwischen **105** und **41**.

Die Reaktion wurde in einem Temperaturfenster von 40-100 °C untersucht. Das Optimum der Reaktionstemperatur liegt zwischen 60 und 70 °C. Bei den Extrema 40 und 100 °C wird das Kupplungsprodukt **177** nur in 25% bzw. 26% Ausbeute erhalten. Die umsatzbezogenen Ausbeuten sind in diesem Fall auch sehr ähnlich. Werden jeweils 10 mol% Palladium(II)-acetat und 20 mol% Triphenylphosphan bei 60 oder 70 °C für 48 h verwendet, dann liegen die Ausbeuten bei 48-49%, jedoch ist der Umsatz bei 70 °C nur 10% höher als bei 60 °C. Verkürzt man die Reaktionszeit bei 70 °C und erniedrigt die Konzentration, gelangt man zu 56% Ausbeute (Eintrag 6).

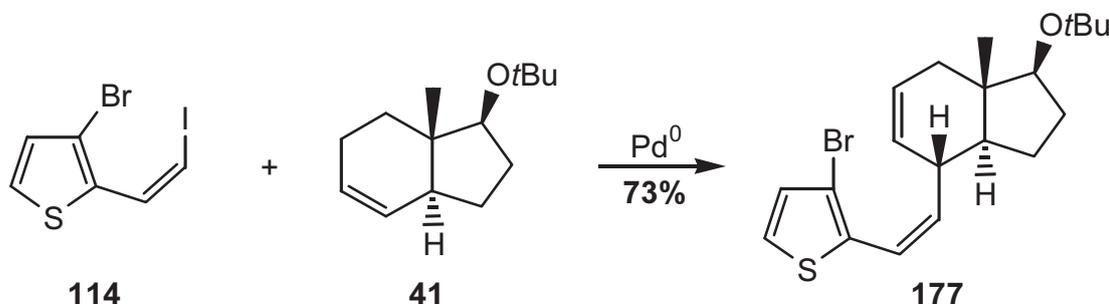
Eine Erhöhung des Pd/Phosphan-Verhältnisses auf 1:4 verringerte die Ausbeute auf 5%, obwohl das Inden **41** im Verhältnis 2:1 eingesetzt wurde (Eintrag 3). Somit ist das Verhältnis von Pd(OAc)₂ zu PPh₃ 1:2 für diese Kupplung optimal, größere Mengen an PPh₃ inhibieren die Reaktion. Dieses Ergebnis wird durch die bisherigen Beobachtungen bestätigt.⁸⁷ Auch der äquimolare Einsatz von Palladium(II)-acetat und PPh₃ bei 70 °C ergab nach 40 h nur eine Ausbeute von 30% (Eintrag 4).

Der Einsatz anderer Additive für die Katalysatorsysteme wie z. B. K₂CO₃ in Kombination mit TBACl oder LiCl sowie der Einsatz von Et₄NCl mit Cy₂NMe ergab nur Ausbeuten zwischen 11 und 37%. Der Phasentransferkatalysator TBAOAc in Kombination mit Wasser zeigte auch hier eine Reaktionsbeschleunigung und führte zu niedrigeren Reaktionstemperaturen. Wenn unter Wasserausschluß gearbeitet wurde, zeigte sich keine Verbesserung der Ausbeute. Der *H.-Beller*-Kat. **60** wurde aufgrund der negativen Erfahrungen bei der Synthese von Estradiolderivaten in der intermolekularen Reaktion nicht eingesetzt.⁸⁷ Desweiteren wurde im Falle der Bromderivate nicht mit Silbersalzen gearbeitet, da diese die Reaktivität des Katalysatorsystems erhöhen und so zur schnelleren Zersetzung oder vermehrter Homokupplung von **105** führen.

Wurde die Reaktion bei 70 °C und mit einem Verhältnis von Vinylbromthiophen **105** zu Inden **41** 1.5:1 durchgeführt und gleichzeitig die Konzentration erniedrigt, gelangte man bei einem relativ großen Ansatz von 5 mmol in 83% Ausbeute zu **177** (Eintrag 7). Bei einem weiteren Ansatz in dieser Größenordnung (3 mmol) mit derselben Konzentration, jedoch einem Verhältnis von **105:41** von 1:1, wurde nur **105** zurückerhalten sowie etwa 10% seines Homokupplungsprodukts isoliert. Dieses Ergebnis veranschaulicht, wie stark als vermeintlich unbedeutend eingestufte Faktoren wie das Verhältnis der beiden Reaktanden den Ablauf der *Heck*-Reaktion beeinflussen können.

Bei allen Reaktionen wurde im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum ein Isomer gefunden, welches als das entsprechende (*E*)-Isomer anhand der Kopplungskonstanten im ¹H-NMR-Spektrum identifiziert wurde. Der Anteil variierte zwischen 5 und 20%. Diese Beobachtung spricht für eine Readdition der intermediären HPdX-Spezies an die Doppelbindung zwischen C-1'' und C''-2, da eine thermische Umwandlung des Eduktes nicht beobachtet wurde (vgl. Kap. 6.1.1). Die sich anschließende reduktive Eliminierung erfolgt nach innerer Rotation aus der thermodynamisch stabileren (*E*)-Konformation heraus zum Produkt mit (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung. Leider konnte weder mit Hilfe von HPLC noch durch Säulenchromatographie an silberdotiertem Kieselgel eine Trennung der beiden Isomere erreicht werden.

Erfolgreich war auch der Einsatz des (*Z*)-3-Brom-2-(2-iodvinyl)-thiophens **114** als Kupplungspartner in der intermolekularen *Heck*-Reaktion. Die Iodvinyl-Verbindung wurde unter Lichtausschluß umgesetzt, da ein radikalischer und unselektiver Reaktionsmechanismus ausgeschlossen werden sollte.



Das Inden **41** und Thiophenderivat **114** wurden im Verhältnis 2:1 mit Pd(OAc)₂ (10 mol%) und Ag₃PO₄ (2.5 Äq.) bei 80 °C umgesetzt. Das Kupplungsprodukt **177** wurde in 73% Ausbeute erhalten. Bemerkenswerterweise sahen die DC nach 2.5 h bzw. 20 h nahezu identisch aus, so daß die Reaktion anscheinend ohne weiteren Umsatz stehen geblieben war.

Auch bei dieser Reaktion ließ sich in den NMR-Spektren des Produkts **177** das (*E*)-Kupplungsprodukt in einem Anteil von 25% nachweisen. Dieses ist nicht nur das durch die Reaktionsbedingungen aus **177** entstandene Nebenprodukt mit (*E*)-Konfiguration. In etwa 17% der detektierten 25% des (*E*)-Isomers stammen aus dem Edukt **114**, das als nicht trennbares (*E*)/(*Z*)-Gemisch im Verhältnis 6:1 eingesetzt wurde.

Das (*E*)-Isomer von **177** konnte zwar nicht abgetrennt werden, aber nur das (*Z*)-Isomer kann in der gewünschten Weise in der zweiten, intramolekularen Reaktion zum Steroidgerüst reagieren. Nach diesem Schritt ist eine Abtrennung möglich (vgl. Kap. 7.3.1)

Bei allen Kupplungsversuchen wurde die Reaktionslösung entgast. Die zwei verwendeten Verfahren ließen keinen nennenswerten Unterschied bezüglich der Ausbeute der Reaktion erkennen. Die Katalysatorsysteme wurden im Unterschied zu vorangegangenen Untersuchungen⁸⁷ nur beim Arbeiten unter Normaldruck bei 40-50 °C zum Reaktionsgemisch gegeben. Wurde ein Druckkolben benutzt, gab man die Katalysator-Mischung bei Raumtemperatur hinzu und stellte den Kolben in ein auf die gewünschte Reaktionstemperatur vorgeheiztes Ölbad. Auf diese Weise wird ein frühzeitiger Verbrauch des Katalysators bei niedrigen Temperaturen vermieden.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **177**

Im ^1H -NMR-Spektrum des *seco*-B-Thiophens **177** resonieren die Protonen der angulären Methylgruppe bei $\delta = 0.84$ jeweils als Singulets und die der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.16$. Dem in doppelter Allylstellung stehenden 4'-H wird das zentrierte Multiplett bei $\delta = 3.39\text{--}3.47$ zugeordnet. In einem NOESY-Experiment waren Kreuzpeaks zwischen 4'-H und der Methyl- sowie der *tert*-Butylgruppe zu erkennen. Weiterhin fehlt ein Kreuzpeak zwischen 4'-H und 3a'-H, da diese *anti* zueinander stehen sollten. Aufgrund dieses NOESY-Experimentes wurde die β -Konfiguration von 4'-H manifestiert. Das in 1'-Position befindliche Wasserstoffatom resoniert als Triplet mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.5$ Hz bei $\delta = 3.52$. Die Signale der beiden olefinischen Protonen im C-Ring von **177** erscheinen jeweils als dddd-Signal bei $\delta = 5.41$ (5'-H) und 5.73 (6'-H). Hingegen resonieren die Wasserstoffatome der Doppelbindung in Nachbarschaft zum Thiophenring als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 11.5, 10.5$ Hz bei $\delta = 5.44$ (2''-H) und als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11.5$ Hz bei $\delta = 6.59$ (1''-H). Das Signal von 1''-H ist durch die vicinale Substitution mit dem Thiophenring tieffeldverschoben. Das analoge 2''-H-Signal des (*E*)-Isomers erscheint bei $\delta = 6.04$ als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 15.5, 8.5$ Hz.

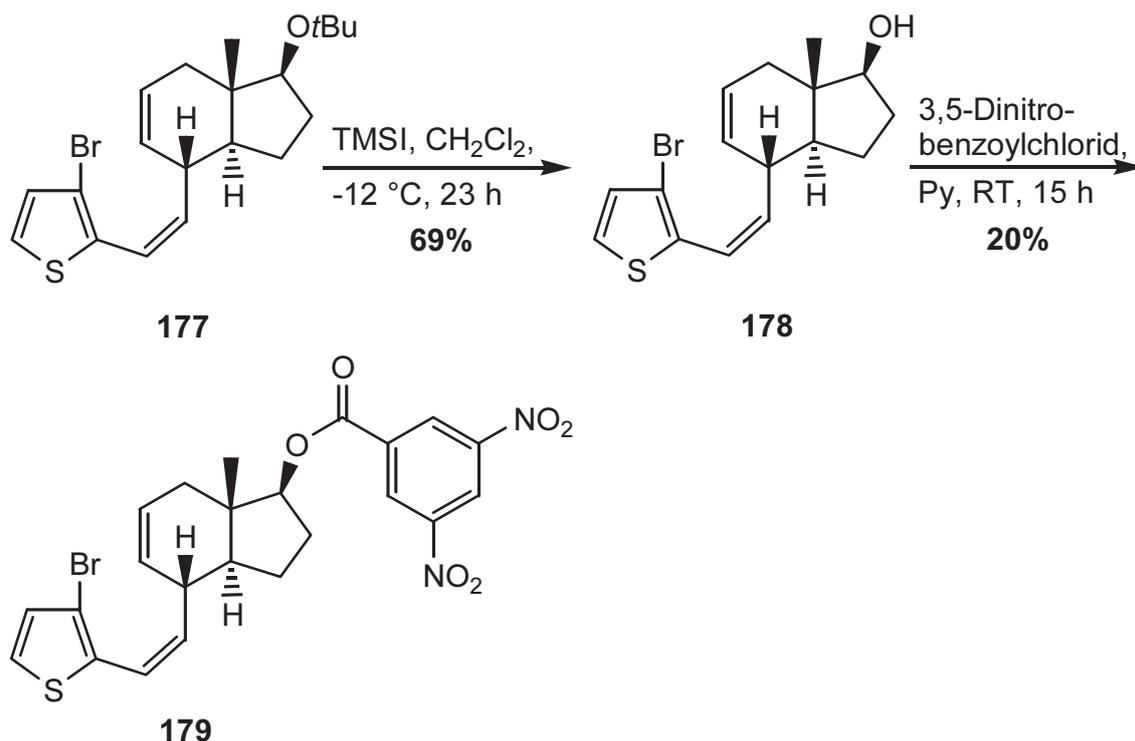
Die Signale der beiden aromatischen Protonen zeigen die charakteristischen Kopplungsmuster eines 2,3-disubstituierten Thiophens: 4-H resoniert bei $\delta = 6.99$ und 5-H bei $\delta = 7.22$, beide erzeugen ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 5.5$ Hz.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (APT-Experiment) fallen die beiden Signale der quartären aromatischen C-Atome bei $\delta = 111.8$ und 134.1 auf. Weiterhin markant sind die drei CH_2 -Gruppen des Indenringsystems bei $\delta = 24.63, 30.51$ und 38.79 . Im Bereich der olefinischen und aromatischen Signale findet man bei $\delta = 111.8\text{--}135.1$ sechs Signale mit einer CH-Multiplizität.

Das Massenspektrum zeigt einen intensiven Molpeak, welcher durch die Isotopenverteilung des Broms bei $m/z = 396$ und 398 auftritt. Das Fragmentierungsmuster resultiert aus Debromierung und Desalkylierung von **177**.

7.2.1.1 Entschützung der *seco*-B-Verbindung **177**

Parallel zu der Strukturaufklärung von **177** mittels NMR-spektroskopischer Methoden sollte versucht werden, von der *seco*-Verbindung Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Ziel war es deshalb, die *tert*-Butylgruppe mit der milden Lewisäure Trimethylsilyliodid zum sekundären Alkohol **178** zu entschützen und diesen zum besser kristallisierbaren 3,5-Dinitrobenzoat **179** umzusetzen.



Durch Zusatz von TMSI wurde die entschützte Verbindung **178** in 69% Ausbeute erhalten. Das Indenol **178** wurde nachfolgend in Pyridin gelöst und bei RT mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt. Nach 15 h wurde das Dinitrobenzoat **179** in einer Ausbeute von 20% erhalten.

Trotz umfangreicher Umkristallisationsversuche in diversen Lösungsmitteln konnten jedoch keine Einkristalle von **179** für die Röntgenstrukturanalyse erhalten werden.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindungen **178** und **179**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des entschützten *seco*-B-Thiophens **178** resoniert die 7a'-Methylgruppe als Singulett bei $\delta = 0.83$. Weiterhin charakteristisch sind die Signale von 4'-H und 1'-H, die als zentriertes Multipllett bei $\delta = 3.43$ bzw. als Tripllett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.6$ Hz bei $\delta = 3.78$ erscheinen. Die beiden olefinischen Protonen der Doppelbindung in Nachbarschaft zum Thiophenring resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 11.5$, 10.4 Hz bei $\delta = 5.41$ (2''-H) und als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11.5$ Hz bei $\delta = 6.57$ (1''-H). Aufgrund der Kopplungskonstanten liegt das Hauptisomer also in der (Z)-Konfiguration vor.

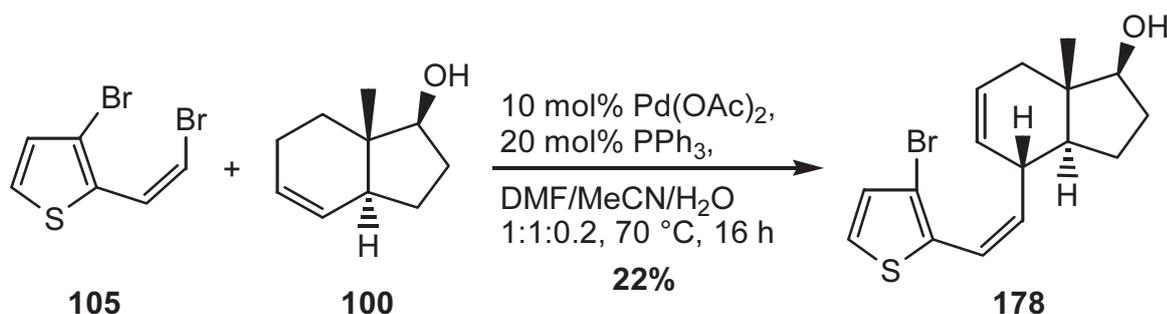
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Dinitrobenzoats **179** zeigt als charakteristische Signale diejenigen der drei Protonen des trisubstituierten Phenylringes bei $\delta = 9.13$ (4'''-H, 6'''-H) und $\delta = 9.22$ (2'''-H).

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **178** sind als charakteristisch die Signale der 7a'-Methylgruppe bei $\delta = 10.72$, des C-1'-Atoms bei $\delta = 81.79$, des mit Brom substituierten C-3-Atoms bei $\delta = 109.2$ und bei $\delta = 137.0$ des quartären C-2-Atoms zu erkennen.

Im Massenspektrum von **178** wurde bei $m/z = 340$, in demjenigen von **179** bei $m/z = 534$ ein Molpeak erhalten. Die Fragmentierungsmuster der Spektren beider Verbindungen stimmen mit den dargestellten Strukturen überein.

7.2.1.2 Reaktion des (Z)-Vinylbromthiophens **105** mit Indenol **100**

Im Zuge weiterführender Untersuchungen sollte herausgefunden werden, ob auch das nicht geschützte Indenol **100** eine Heck-Reaktion mit **105** eingeht. Aliphatische Alkohole stellen im Gegensatz zu Phenolen, die durch das unter den Reaktionsbedingungen entstehende stark basische Phenolatanion Palladium-Katalysatoren inhibieren können, geeignete Substrate für Heck-Reaktionen dar.



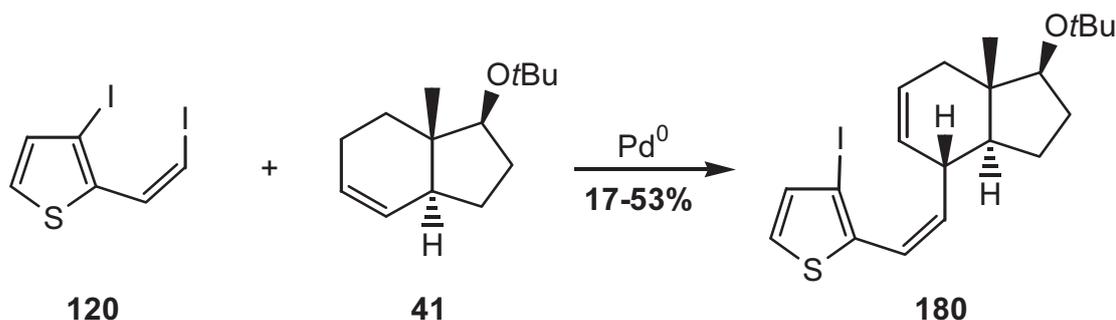
Die intramolekulare Reaktion eines *seco*-B-Steroides mit carbocyclischem A-Ring wurde schon beschrieben.³⁸ Hierbei wurde bei 115 °C unter Katalyse von **60** im üblichen Reaktionsmedium DMF/MeCN/H₂O (1:1:0.2) keine Eliminierung des sekundären Alkohols beobachtet.

Analog zur intermolekularen Kupplung des geschützten Indols **41** wurden Dibromid **105** und Indenol **100** mit Pd(OAc)₂ und PPh₃ bei 70 °C umgesetzt. Man erhielt das *seco*-B-Thiaestranderivat **178** in einer nicht optimierten Ausbeute von 22%. Diese Reaktionsbedingungen ergaben bei der analogen Reaktion mit der geschützten Verbindung **41** die höchste Ausbeute von 83% (vgl. Tab. 6, Eintrag 7).

Auch bei der Heck-Reaktion mit dem freien Alkohol **100** war eine Doppelbindungs-isomerisierung zu beobachten. Die Selektivität (Z)/(E) betrug 10:1 und liegt in der Größenordnung der Reaktionen mit **41**. Eine basische Eliminierung der OH-Funktion trat nicht auf. Hier zeigte sich die hohe Toleranz der Heck-Reaktion gegenüber ungeschützten Funktionalitäten.

7.2.2 Synthese des 3-Iodthiophen-*seco*-Steroids **180**

Analog den obigen Umsetzungen sollte auch das doppelt iodierte Thiophenderivat **120** in einer intermolekularen *Heck*-Reaktion mit dem Inden **41** umgesetzt werden. Mit einfachen Alkenen wie Cyclopenten reagiert **120** unter Phasentransferkatalyse schon bei 40 °C in akzeptablen Ausbeuten.⁹³



Die Reaktion wurde gemäß dieser Vorschrift bei 40 °C durchgeführt, zeigte aber nach 14 h kaum Umsatz. Die Temperatur wurde daraufhin für 3 h auf 70 °C erhöht. Zwar war nach diesem Zeitraum kein diiodiertes Edukt mehr auf dem DC zu detektieren, aber das gewünschte Produkt konnte nur in 17% Ausbeute erhalten werden. Der zweite Versuch unter Einsatz eines (*Z*)/(*E*)-Gemisches von 2:1 der diiodierten Verbindung ergab bei 80 °C unter Katalyse von Pd(OAc)₂ (10 mol%) und Ag₃PO₄ (2.5 Äq.) in Acetonitril eine Gesamtausbeute von 53%. Hierbei wurden der Katalysator und die Base erst bei einer Temperatur von 40 °C zur Lösung gegeben.

Der Verzicht auf TBACl als Phasentransferkatalysator senkte die Reaktivität des Palladium-Komplexes. Das Inden weist eine Doppelbindung in einem sechsgliedrigen Ring auf, die weitaus unreaktiver als diejenige in einem entsprechenden Cyclopentenderivat ist und damit auch längere Reaktionszeiten verursacht. Ein unreaktiveres Katalysatorsystem ist für diese Umsetzung besser geeignet, da die Palladiumspezies nach der oxidativen Addition nicht so schnell in sein Homokupplungsprodukt zerfällt.¹¹⁴

Das 3-Brom-2-(2-iodethylen)-thiophen **115** reagierte in 73% Ausbeute zum entsprechenden *seco*-B-Steroid **177**, jedoch waren in diesem Fall die beiden Diastereomere des Kupplungspartners **115** nicht trennbar.

Auch bei der ersten Reaktion mit einer Gesamtausbeute von 17% wurde mit erheblichen 30% das (*E*)-Isomer von **180** beobachtet. Im ¹H-NMR-Spektrum ist das im Tieffeld als Dublett vom Dublett resonierende 2''-H bei δ = 6.09 mit Kopplungskonstanten von *J* = 15.5 und 8.5 Hz gut zu erkennen. Die Größe der Kop-

plungskonstanten lässt eindeutig auf die (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung schließen.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **180**

Die spektroskopischen Daten von **180** sind denjenigen der entsprechenden 3-Bromthiophenverbindung **177** sehr ähnlich.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum resonieren die anguläre Methylgruppe bei $\delta = 1.05$ und die *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.07$ jeweils als Singulett. Die Methylengruppen und 3a'-H resonieren als Multipletts im aliphatischen Bereich bei $\delta = 1.14$ -2.09. Charakterisch ist weiterhin das Signal von 4'-H, das durch seine doppelte Allylstellung tieffeldverschoben eine Resonanz bei $\delta = 3.65$ zeigt. Das Signal erscheint als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 10.5$ und 1.5 Hz. Die beiden olefinischen Protonen des Indenringes resonieren als dddd-Signal mit Kopplungskonstanten von $J = 10.0, 6.0, 3.0, 1.5$ Hz bei $\delta = 5.54$ (5'-H) und als dddd-Signal mit Kopplungskonstanten von $J = 10.0, 7.5, 3.0, 2.0$ Hz bei $\delta = 5.69$ (6'-H). Die Signale der beiden anderen Doppelbindungsprotonen erscheinen als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 11.5$ und 10.5 Hz bei $\delta = 5.41$ (2''-H) sowie als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11.5$ Hz bei $\delta = 6.71$ (1''-H). Die Kopplungskonstante des 2''-H mit $J = 10.5$ Hz resultiert aus einer Kopplung zum 4'-H. Im Unterschied zum Bromderivat **177** resoniert 1''-H zwischen den beiden aromatischen Signalen des Thiophenringes, da dessen Signale durch das Iodatom in 3-Position hochfeldverschoben sind.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind wiederum die Signale der 7a'-Methylgruppe bei $\delta = 11.49$ und die der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.73$ und 72.23 zu erkennen. Im aliphatischen Bereich finden sich die Signale der Methylen- und der Methingruppen wieder. Besonders auffällig ist das Signal von C-3, welches durch die Substitution mit dem Iodatom zu $\delta = 83.39$ hochfeldverschoben wurde. Im Bereich olefinischer und aromatischer Kohlenstoffatome im Spektrum sind vier Signale mit einer CH-Multiplizität zu erkennen (APT-Experiment).

Das Massenspektrum von **180** zeigt einen deutlichen Molpeak bei $m/z = 442$, desweiteren lassen sich Fragmente, die durch Deiodierung sowie Abspaltung der *tert*-Butylgruppe entstanden sind, detektieren.

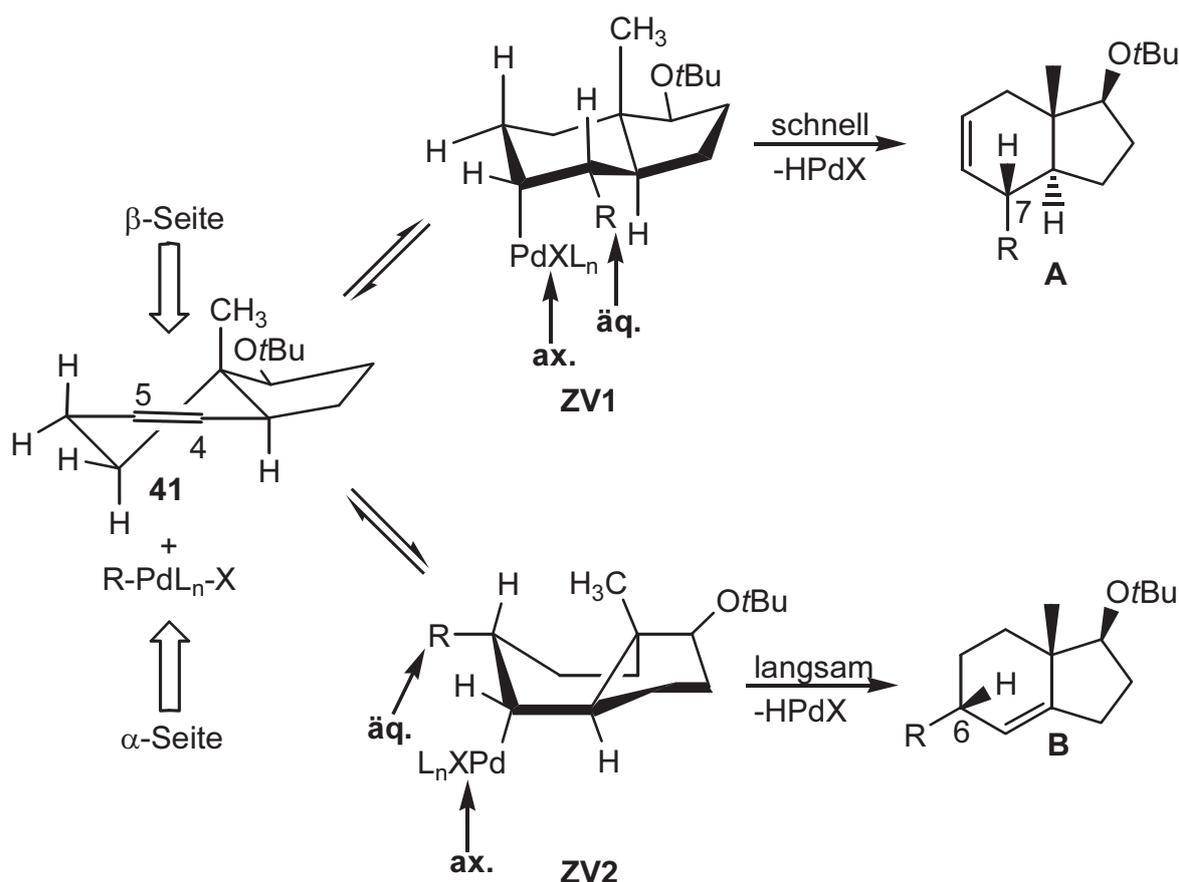
7.2.3 Mechanistischer Exkurs

Die Diastereo- und Regioselektivität aller hier beschriebenen Reaktionen des Indens **41** lässt sich auf zwei prinzipielle Ursachen zurückführen.^{87, 116} Einerseits erfolgt die Insertion der Doppelbindung in die $\text{R-PdL}_n\text{-X}$ -Spezies von der α -Seite, da die

anguläre Methylgruppe den Sechsring von der β -Seite stark abschirmt. Die beobachteten Diastereoselektivitäten stehen hiermit im Einklang.

Andererseits reicht für die Erklärung der Regioselektivität das Einbeziehen ausschließlich sterischer Effekte nicht aus; denn C-5 scheint sterisch weniger gehindert zu sein als C-4, der primäre Angriff am C-4 sollte daher bevorzugt sein. Jedoch unterscheiden sich die beiden Positionen in den gebildeten Intermediaten **ZV1** und **ZV2**, die bei der *syn*-Addition der Alkenyl-Pd-Verbindung an die Doppelbindung in **41** entstehen. In **ZV1** mit der energetisch günstigen Sesselkonformation belegt der übertragene Alkenylrest eine äquatoriale und der Pd-Rest eine axiale Position. Die zum erwünschten Produkt führende reduktive Eliminierung einer HPdX-Spezies kann hier ohne energetisch nachteilige konformative Änderungen erfolgen.

Im Falle einer Kupplung mit dem Alkenylrest an C-5 steht der übertragende Rest R im Sechsring nun in axialer Position, die wegen starker 1,3-diaxialer Wechselwirkungen energetisch erheblich benachteiligt ist.

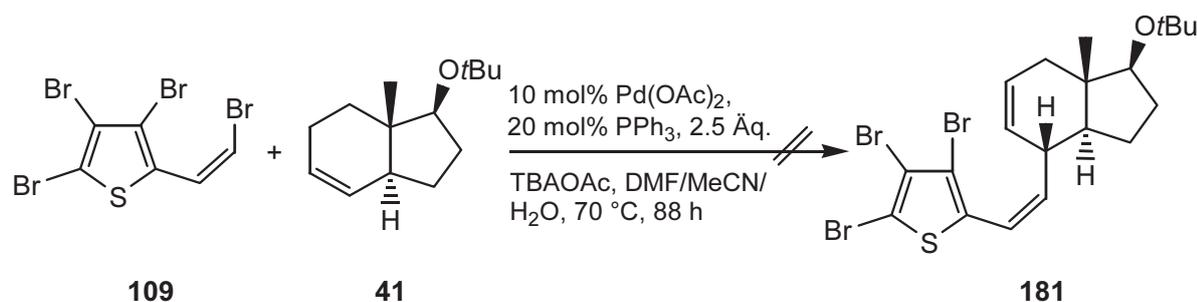


Aus dieser Konformation heraus scheint die reduktive Eliminierung kaum möglich, da eine synperiplanare Stellung der σ -Pd-C-Bindung und C-H-Bindung nicht erzielt werden kann. Je größer der übertragende Rest ist, desto größer wird die Präferenz

einer äquatorialen Stellung im Ring sein. Der Bicyclus wird daher in eine energetisch ungünstige Twist- oder Wannenkongformation **ZV2** gezwungen; hierbei scheint eine β -Eliminierung nur aus der Wannenkongformation möglich zu sein, die noch ungünstiger als die Twist-Kongformation ist. Man kann daher annehmen, daß die Bildung des unerwünschten Isomers nur sehr langsam erfolgt. Unter der Voraussetzung, daß die Bildung von **ZV1** und **ZV2** reversibel ist, sollte daher das gewünschte Produkt, das aus dem primären Angriff der Alkenylgruppe an C-7 erfolgt, das Haupt- bzw. das alleinige Produkt sein.

7.2.4 Untersuchung zur Synthese eines Tribromthiophenderivats

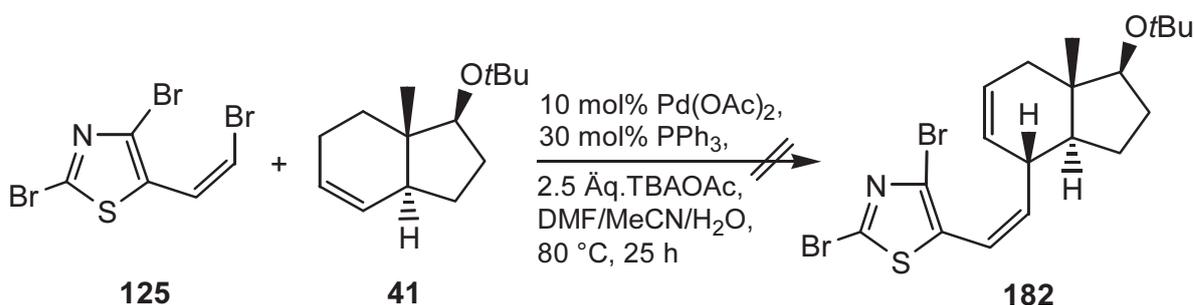
Analog der Umsetzungen des 3-Bromthiophenderivats **105** sollte untersucht werden, ob sich das Tetrabromid **109** in einer Palladium-katalysierte Reaktion mit dem Inden **41** einsetzen läßt.



So wurde die Reaktion mit dem klassischen Katalysatorsystem Pd(OAc)₂ und PPh₃ bei 70 °C umgesetzt. Zwar konnte dünn-schichtchromatographisch ein neues Produkt detektiert werden, aber dieses ließ sich nicht als das gewünschte Produkt **181** identifizieren. Vielmehr ist im Massenspektrum zu erkennen, daß eine Dibrom-Spezies entstanden ist. Somit liegt der Verdacht nahe, daß auch die 2-Position von **109** bei 70 °C schon einer oxidativen Addition des Palladiumkatalysators unterliegt. Die Funktionalisierung in 2-Position des mehrfach bromierten Thiophens **109** müßte also noch vor der intermolekularen *Heck*-Reaktion und der Einführung der Bromvinyl-funktionalität vorgenommen werden. Als einfachste Variante wäre ein Brom-Lithium-Austausch denkbar, der ausschließlich an der 2-Position stattfinden sollte. Die Lithiumspezies könnte dann entweder direkt mit einem Elektrophil abgefangen werden oder übergangsmetallkatalysiert eine Kreuzkupplung eingehen.

7.2.5 Untersuchung zur Synthese eines 1,3-Thiazolderivates

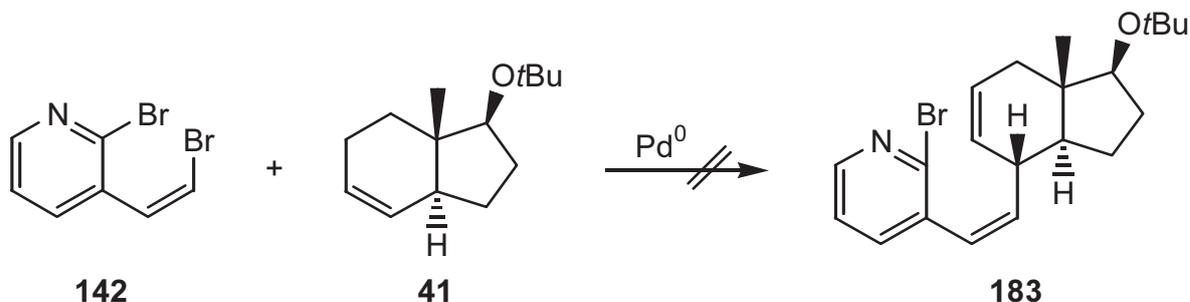
Die intermolekulare *Heck*-Reaktion mit dem Thiazolderivat **125** und Inden **41** sollte analog den vorhergehenden Untersuchungen ausgeführt werden. Die Reaktivität des 2-Bromatoms, relativ zum vinylischen Bromatom in der Palladium-katalysierten Synthese, sollte geringer sein. Nachdem sich die 2-Position in Testansätzen im üblichen Reaktionssystem als unreaktiv erwiesen hatte (vgl. Kap. 7.1.2), mußte dies leider auch für die (*Z*)-Bromvinyl-Funktionalität beim Versuch der intermolekularen Reaktion mit **41** zum *seco*-B-Thiazolderivat **182** festgestellt werden.



Die Reaktion wurde im üblichen Lösungsmittelgemisch mit Pd(OAc)₂, PPh₃ und TBAOAc ausgeführt. Die gewünschte Reaktion wurde in diesem Ansatz nicht beobachtet, es kam offenbar zur Zersetzung des vinylischen Kupplungspartners. Im ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes sind lediglich die Signale des Indens und sehr viele Signale bei δ = 7.40-7.80 zu beobachten. Das Thiazol **125** ist unter diesen Reaktionsbedingungen anscheinend nicht stabil.

7.2.6 Synthese des 2-Brompyridin-*seco*-Steroids 183

Analog den Umsetzungen mit den Thiophenderivaten sollten Vinylbrom- und Vinylidopyridine mit dem Inden **41** gekuppelt werden.



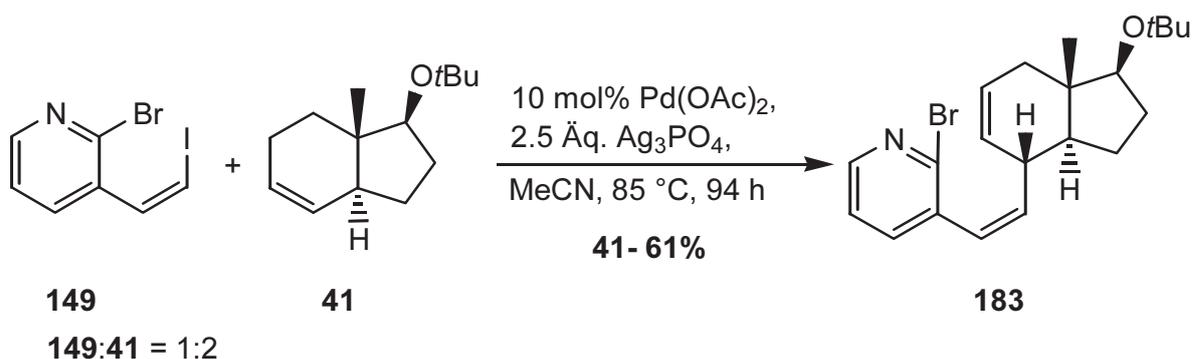
Zunächst wurde versucht, die Reaktionsbedingungen des Thiophens **105** (vgl. Kap. 6.1.1) auf das Bromvinyl-Brompyridin **142** zu übertragen. Als Katalysatorsystem für die intermolekulare Kupplung wurden aus diesem Grund Pd(OAc)₂ und PPh₃ ausgewählt (vgl. Tab. 7). Als Reaktionsmedium wurde das Gemisch aus DMF/MeCN/H₂O eingesetzt und die Reaktion bei 60 °C 21 h gerührt. Jedoch war nach dieser Zeit sowohl auf dem DC als auch im ¹H-NMR-Spektrum des Rohgemisches nicht das gewünschte Produkt **183** zu detektieren.

| Nr. | 142:41 | Katalysator/Ligand (mol%) | TBAOAc (Äq.) | Lösungs- mittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|--------|--|-----------------|---|-----------|----------|-----------------|
| 1 | 1:1 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 60 | 21 | — |
| 2 | 1:1.5 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (5) | (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 110 | 2.5 | — |
| 3 | 1:1 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (5) | (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 110 | 18 | — |

Tab. 7: Untersuchungen zur Kupplung von **183**.

Da vermutet wurde, daß das Stickstoffatom des Pyridinrings in der intermolekularen Heck-Reaktion durch Komplexierung des Palladiums stören könnte, wurde auf das sehr aktive Katalysatorsystem mit dem *H.-Beller-Kat.* **60** zurückgegriffen und eine Reaktionstemperatur von 110 °C gewählt. Die anderen Reaktionsparameter glichen dem Versuch des Eintrages 1. Weder nach 2.5 h noch nach 18 h konnte das gewünschte Kupplungsprodukt gefunden werden. Dünnschichtchromatographisch wurde ein Produkt detektiert, bei dem es sich nach dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes wahrscheinlich um das Homokupplungsprodukt von **142** handelt.

Die geringe Reaktivität mit dem klassischen Pd(OAc)₂/PPh₃-Katalysatorsystem bei niedrigen Temperaturen und die Bildung des Homokupplungsproduktes mit **60** bei höheren Temperaturen veranlaßte den Einsatz der entsprechenden (*Z*)-Iodvinylpyridinverbindung **149** in der intermolekularen Kupplung.



Analog der Reaktion des Indens **41** mit (*Z*)-3-Brom-(2-iodvinyl)-thiophen **114** wurde die Reaktion mit einer Ausbeute von 41% durchgeführt. Als Katalysatorsystem diente hierbei ein Gemisch aus Pd(OAc)_2 und Ag_3PO_4 . Das Verhältnis **149** zu **41** betrug 1:2. Das DC der Reaktion zeigte den Fleck des Edukts sowie einen weiteren, der nicht identifiziert werden konnte. Nach den 94 h Reaktionszeit hatte sich das DC im Vergleich zu demjenigen nach 5.5 h nicht mehr verändert. Wie in Fall von Iodvinylbromthiophen **114** bleibt die Reaktion offenbar nach einer gewissen Zeit stehen. Die intermolekulare Kupplung ergab analog zur Thiophenverbindung **177** das entsprechende (*E*)-Isomer von **183**, das nicht abgetrennt werden konnte, mit einem Anteil von 6%.

Bei dem zweiten Ansatz unter denselben Reaktionsbedingungen wurde der Steroidvorläufer **183** in einer Ausbeute von 61% erhalten. Jedoch wurde hier nicht das reine (*Z*)-Derivat eingesetzt, sondern eine Mischung aus (*Z*)/(*E*) im Verhältnis von 2:1. Die entstandenen zwei isomeren Kupplungsprodukte wurden jedoch für spätere Reaktionen nicht getrennt, da bei der nachfolgenden Cyclisierung nur das (*Z*)-Derivat in der gewünschten Weise reagiert.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **183**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **183** resonieren die Protonen der Methylgruppe bei $\delta = 0.64$ jeweils als Singulets und diejenigen der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.12$. Bei $\delta = 2.81$ resoniert 4'-H als Dublett vom Triplett mit Kopplungskonstanten von $J = 10.5, 2.0$ Hz und bei $\delta = 3.48$ erscheint das Signal von 1'-H als Triplett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8.5$ Hz. Die beiden olefinischen Protonen des Indenrings resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 10.0, 1.5$ Hz bei $\delta = 5.42$ (5'-H) und als dddd-Signal mit Kopplungskonstanten von $J = 10.0, 8.0, 5.0, 2.5$ Hz bei $\delta = 5.78$ (6'-H). Desweiteren finden sich zwei olefinische Signale als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11.0$ Hz bei $\delta = 5.57$ (2''-H) und als Dublett ebenfalls mit einer Kopplungskonstanten von $J = 11.0$ Hz bei $\delta = 6.43$ (1''-H). Im Gegensatz zum Thiophenderivat **177** zeigt 2''-H keine Kopplung zum 4'-H des Indenylrestes.

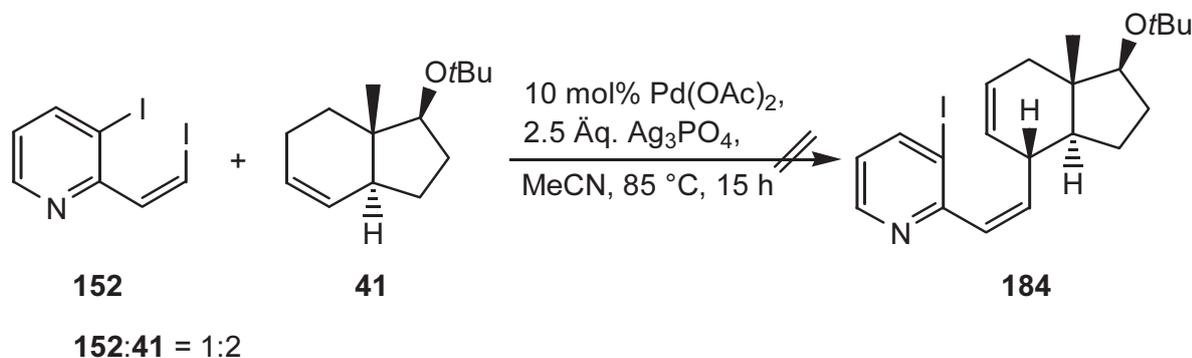
Die drei aromatischen Protonen resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 7.5, 5.0$ Hz bei $\delta = 7.26$ (5-H), als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 7.5, 2.0$ Hz bei $\delta = 7.56$ (4-H) und als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 5.0, 2.0$ Hz bei $\delta = 8.27$ (6-H) und belegen damit die 2,3-Disubstitution des Pyridinringes.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Signale der 7a'-Methylgruppe bei $\delta = 11.37$ und die beiden Signale der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.72$ bzw. $\delta = 72.26$ als charakteristisch zu erkennen. Die olefinischen Kohlenstoffatome zeigen Signale bei $\delta = 127.0, 128.0$ und 128.1 (C-5', C-6', C-1'') sowie bei $\delta = 138.0$ bzw. 138.4 (C-2''*). Das C-6-Atom des Pyridinringes resoniert durch den Stickstoff tieffeldverschoben bei $\delta = 148.2$.

Das Massenspektrum zeigt die charakteristischen Signale bei $m/z = 781$ [$2\text{M}^+ + \text{H}$], 408 [$\text{M}^+ + \text{NH}_4^+$] und 392 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. Weiterhin sind Fragmente sichtbar, die aus Brom- und Alkylabspaltung resultieren.

7.2.7 Untersuchungen zur Synthese des 3-Iodpyridin-*seco*-Steroids 184

In Übereinstimmung mit den Umsetzungen des (*Z*)-2-Brom-3-(2-iodethenyl)-pyridins **149** sollte auch das Diiodpyridinderivat **152** mit **41** in einer Palladium-katalysierten Kupplung eingesetzt werden. Die Reaktionsbedingungen wurden analog den vorhergehenden gewählt, die bei den Iodvinylromaten **114** und **119** eingesetzt wurden.



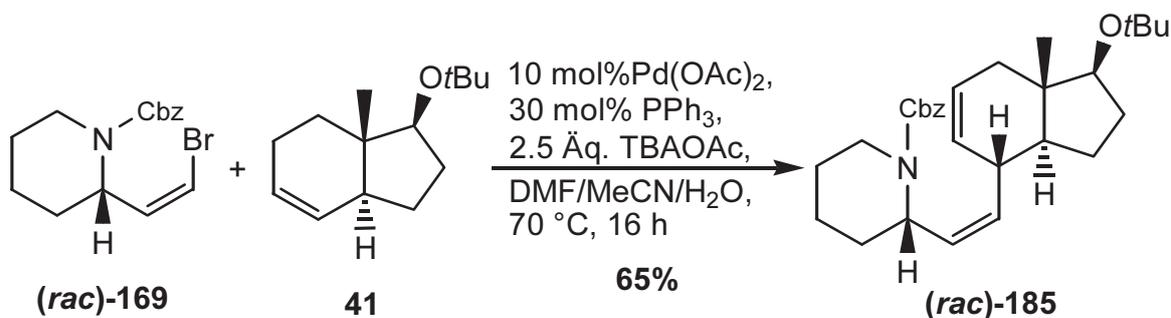
Das Inden **41** wurde im Verhältnis 2:1 zum Diiodpyridin **152** bei $85 \text{ }^\circ\text{C}$ mit Pd(OAc)_2 und Ag_3PO_4 umgesetzt. Jedoch erfolgte lediglich Zersetzung, es konnten 24% des eingesetzten Indens wiedergewonnen werden. Das DC zeigte einen Startfleck und den eines Zersetzungsprodukts, dessen Struktur nicht aufgeklärt werden konnte.

Die oxidative Addition erfolgt bei Iodiden sehr rasch. Da jedoch das Inden eine weniger reaktive Doppelbindung in einem sechsgliedrigen Ring enthält, scheint die auftretende Homokupplung schneller zu sein als die Insertion der Palladium-Iod-Spezies in die Doppelbindung von **41**.

Man könnte in weiterführenden Untersuchungen allerdings testen, ob sich bei niedrigeren Temperaturen eine *Heck*-Reaktion mit dem Aromaten **152** und dem Inden **41** erreichen läßt. Auch Varianten mit unterschiedlichen Phasentransferkatalysatoren sind denkbar. Da jedoch die Synthese des (*Z*)-Iodvinylaromaten **152** lange dauerte und geringe Ausbeuten lieferte, wurde auf eine weitergehende Optimierung des Systems verzichtet.

7.2.8 Synthese eines Piperidinderivats **185**

Ausgehend von (*rac*)-**169** sollte ein heterocyclisches *seco*-B-10-Aza-Estrangerüst mit gesättigtem A-Ring dargestellt werden, das durch eine Epoxidierung mit anschließender Schutzgruppenabspaltung *in situ* cyclisiert werden soll. Nach der Kupplung von (*rac*)-**169** mit **41** unter den üblichen phasentransferkatalysierten Bedingungen bei 70 °C wurde **185** in 65% Ausbeute erhalten.



Man erhält das zu erwartende Diastereomerenmisch, da **169** racemisch eingesetzt wurde. Während der Reaktion wurden neben **185** auch 15% seines (*E*)-Produktes gebildet, entsprechend zu den Versuchen mit den Verbindungen des Typs **105** und **114**.

Die Verbindung **185** muß letztlich noch stereoselektiv epoxidiert und anschließend mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle entschützt werden. Der nucleophile Angriff des Stickstoffatoms an das Epoxid sollte *in situ* die Cyclisierung zum 10-Aza-estrangerüst realisieren.

Statt des hier vorgestellten Pipecolinsäurederivates (*rac*)-**169** lassen sich auch viele andere Kupplungspartner aus Aminosäuren darstellen. Auf diese Weise könnte eine Vielzahl von Aza-Steroidverbindungen schnell und kostengünstig aus dem *chiral pool* zugänglich sein.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **185**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gibt es wenig charakteristische Signale, da sich sowohl die aliphatischen als auch die olefinischen und benzylichen Signale stark überlagern.

Charakteristisch sind die Signale bei $\delta = 1.14$ für die *tert*-Butylgruppe und bei $\delta = 1.17$ für die 7a'-Methylgruppe, die beide als Singulett erscheinen. Desweiteren sind im Spektrum die Signale der Phenylgruppe als Multipllett bei $\delta = 7.29-7.43$ zu erkennen.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum resonieren charakteristisch bei $\delta = 11.46$ die 7a'-Methylgruppe, bei $\delta = 28.74$ bzw. 72.18 die *tert*-Butylgruppe und bei $\delta = 66.94$ die Benzylgruppe. Desweiteren findet sich bei $\delta = 136.9$ das Signal für das quartäre C-Atom des Phenylrings und bei $\delta = 155.0$ das Signal für den Carbonylkohlenstoff.

Im IR-Spektrum ist bei 1698 cm^{-1} eine intensive Bande der Carbonylgruppe zu erkennen.

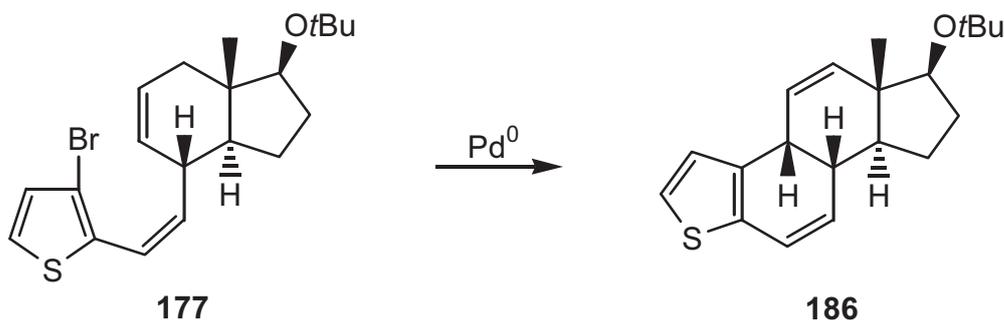
Im DCI-Massenspektrum ist bei $m/z = 469$ der Molpeak $[\text{M}^+ + 18]$ und bei $m/z = 452$ der Molpeak $[\text{M}^+ + \text{H}]$ zu erkennen sowie ein Peak für das Fragmentierungsprodukt nach Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe.

7.3 Intramolekulare diastereoselektive Heck-Reaktionen

Die synthetisierten *seco*-B-Steroidverbindungen sollten in einer ebenfalls Palladium-katalysierten, substratgesteuerten und hochdiastereoselektiven Cyclisierung zu zweifach ungesättigten Steroiden umgesetzt werden. Der *prä*-C-Ring des Steroidvorläufers enthält eine geeignete Doppelbindung zur Cyclisierung bereit. Die Verknüpfung wird durch das spätere C-8 des Steroids hochdiastereoselektiv gesteuert. Durch diese sehr konvergente Methode ist aus einem Vorläufer, der durch intermolekulare Kupplung zweier schnell und leicht zugänglicher Edukte synthetisiert wurde, der Aufbau des kompletten Steroidgerüsts durch Cyclisierung möglich.

7.3.1 Synthese von (-)-17-*tert*-Butoxy-9 β -A-nor-4-thia-estra-2,5(10),6,11(12)-tetraen **186**

Die durch intermolekulare Heck-Reaktion erhaltene *seco*-Steroidverbindung **177** sollte zum Thiosteroid **186** umgesetzt werden. Man erhält auf diese Weise ein A-Nor-4-thiaestran **186** mit neuartiger *cis*-Verknüpfung des B und C-Ringes. Die beiden Doppelbindungen zwischen C-6 und C-7 bzw. zwischen C-11 und C-12 stehen dann für weitere Funktionalisierungen und Derivatisierungen zur Verfügung.



| Nr. | Katalysator/Ligand (mol%) | Additive bzw. Base (Äq.) | Lösungsmittel | T (°C) | t (h) | Ausbeute (%) |
|-----|--|--|---|--------|-------|----------------------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ (5) PPh ₃ (8) | NaHCO ₃ (1.2) NaI (0.14) | DMF | 100 | 8.5 | — |
| 2 | Pd(OAc) ₂ (10) PPh ₃ (20) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 100 | 41 | — |
| 3 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 110 | 15 | Spuren, M=316- 318 |
| 4 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (5) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 120 | 17 | Spuren |
| 5 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.7) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 125 | 4.5 | Spuren (0.05) ^a |
| 6 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 120 | 16 | 26 (0.05) ^a |
| 7 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 130 | 15 | 31 (0.05) ^a |
| 8 | <i>H.-Beller-Kat.</i> (2) | TBAOAc (2.5) | DMF/MeCN/ H ₂ O (1:1:0.2) | 130 | 19 | 50 (0.04) ^a |

^a: Konzentration in mol/L.

Tab. 8: Intramolekulare Cyclisierungen von **177**.

Die Synthese des **186** entsprechenden Systems mit gesättigtem *trans*-annulierten B- und C-Ring sowie mit freier OH-Gruppe und Derivate ohne 18-Methylgruppe wurden schon beschrieben.^{101, 117, 118}

Im Zuge der Vorarbeiten zur Ringschlußreaktion, der Kupplung von 3-Bromthiophen **101** mit *tert*-Butylacrylat **169** (vgl. Kap. 7.1.1), wurde festgestellt, daß die herkömmlichen Katalysatorsysteme aus Pd(OAc)₂ und PPh₃, kombiniert mit diversen Additiven wie z. B. Phasentransferkatalysatoren, lediglich geringe Ausbeuten ergaben.

Dazu gehörte auch der Versuch des Eintrages 1 der Tab. 8, der als Base NaHCO₃ und nur vergleichsweise geringe Mengen an Pd(OAc)₂ und PPh₃ nutzte (vgl. Tab. 8). Eine Beschleunigung der Reaktion des Arylbromides wurde durch Hinzufügen von Natriumiodid erwartet, jedoch wurde entgegen des Testversuches mit **101** und **169** kein Umsatz erhalten. Das Iodid sollte intermediär aus der Koordinationssphäre des Palladium-Komplexes gegen das Bromid ausgetauscht werden und damit die Reaktivität des Komplexes erhöhen.

Das Katalysatorsystem bestehend aus Pd(OAc)₂, PPh₃, TBAOAc und DMF/MeCN/H₂O als Lösungsmittel reagierte bei 100 °C und 41 h Reaktionszeit auch nicht

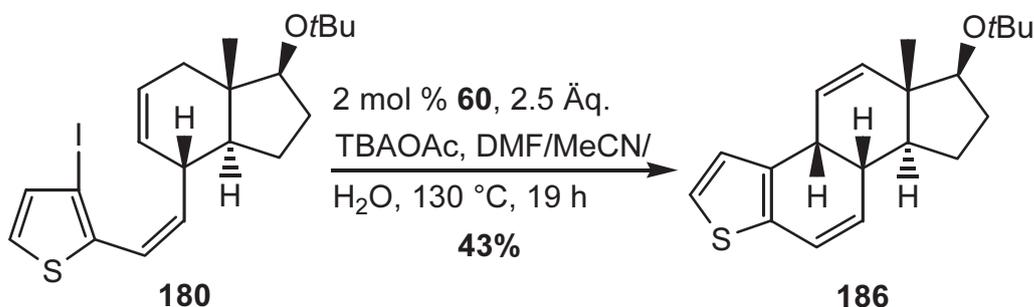
(Eintrag 2). Dies bestätigt nochmal die Beobachtung bei der Synthese von **177**, daß unter diesen Bedingungen ausschließlich das vinylische Bromid reagiert.

Erst der Einsatz des *H.-Beller*-Katalysators **60** stellte im Falle des 3-Bromthiophens **101** eine sehr gute Ausbeute sicher. Diese Bedingungen sollten nun auf die Cyclisierung von **177** transferiert werden. Die Optimierung des Katalysatorsystems erfolgte über die Wahl der Reaktionstemperatur. Bei 110 °C erhielt man nach 15 h neben dem Edukt lediglich ein Gemisch aus Verbindungen von Molmassen mit 314, 316 und 318. Die Untersuchungen bei 120 °C nach 17 h (Eintrag 4) und bei 125 °C nach 4.5 h (Eintrag 5) ergaben nur Spuren des Kupplungsproduktes **186**.

Unter den Reaktionsbedingungen von Eintrag 4 kam es zu einer untypischen Abscheidung von metallischem Palladium in der Lösung. Dabei war es anscheinend bedeutend, daß von **60** statt der üblichen 2 mol% hier 5 mol% eingesetzt wurden. Die gleichen Reaktionsbedingungen, jedoch mit lediglich 2 mol% an **60**, ergaben nach 16 h eine Ausbeute von 26% (Eintrag 6). Interessanterweise konnte bei Auftreten eines Pd-Niederschlags in vielen Fällen eine unpolare Substanz isoliert werden, deren ¹H-NMR-Spektrum mit Tri(*o*-Tolyl)-phosphan und damit auf die Zerstörung des *H.-Beller*-Katalysators schließen läßt.

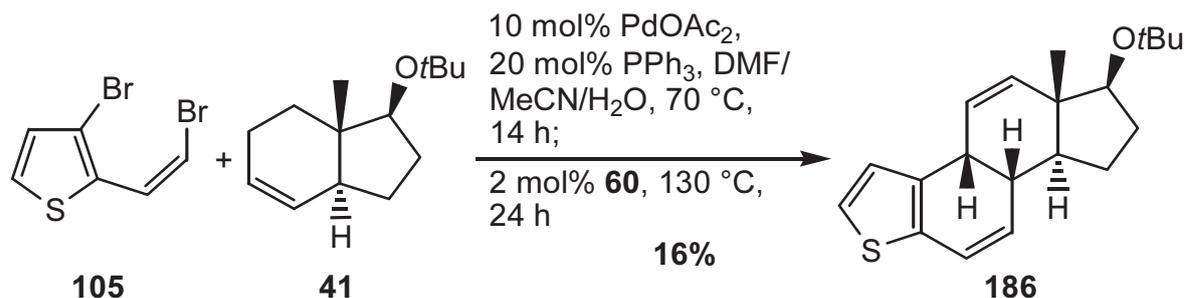
Eine weitere Steigerung der Temperatur auf 130 °C ergab 31, bzw. 50% des A-Nor-3-thiaestradiols **186** (Eintrag 7 und 8), die Konzentration des Steroidvorläufers **177** war in beiden Fällen sehr ähnlich, sie betrug 0.05 mol/l (Eintrag 7) und 0.04 mol/l (Eintrag 8).

Nachdem sich der Einsatz des Steroidvorläufers mit einem Bromatom in 3-Position des Thiophenringes als erfolgreich herausgestellt hatte, sollte die entsprechende 3-Iodverbindung **180** ebenfalls mittels der intramolekularen *Heck*-Reaktion cyclisiert werden. Die Reaktionsbedingungen waren mit denen des entsprechenden Bromderivats (Eintrag 8) identisch. Man erhielt nach 24 h das Steroid **186** in 43% Ausbeute.



Die erfolgreichen Reaktionsbedingungen der inter- und intramolekulare Reaktion zum Steroidgerüst sollten auf eine Domino-*Heck*-Reaktion des Kupplungspartners **105** mit dem Inden **41** übertragen werden.

Zu diesem Zweck wurden die beiden Reaktanden in dem üblichen Lösungsmittel gelöst (DMF/MeCN/H₂O) und mit TBAOAc (2.0 Äq.) versetzt. Als Katalysator wurden für die intermolekulare Reaktion das Gemisch aus Pd(OAc)₂ und PPh₃, für die intramolekulare Reaktion der *H.-Beller*-Katalysator **60** zusammen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 14 h auf 70 °C und für 24 h auf 130 °C erhitzt. Das Steroid **186** wurde in 16% Ausbeute erhalten.



Der Umsatz war, wie bei den meisten intermolekularen Kupplungen, nicht vollständig und es konnte ein Rest des Indens **41** auf dem DC detektiert werden. Weiterhin war noch nicht umgesetztes intermolekulares Kupplungsprodukt nachzuweisen. Dieses bestand primär aus dem entsprechenden (*E*)-Isomer von **177**. Die Reaktionslösung war mit der gewählten Lösungsmittelmenge sehr viskos (Konzentration 0.1 mol/L). Eine Steigerung der Konzentration zur Erhöhung der Ausbeute ist deshalb nicht möglich. Da die Reaktion aufgrund der geringen Ansatzgröße bevorzugt in einem Druckkolben ausgeführt wurde, war das Monitoring der Reaktion schwierig.

Somit lassen sich die Kupplungspartner **41** und **105** vorteilhaft in einer Domino-*Heck*-Reaktion einsetzen, bei der die *Heck*-Kupplungen nacheinander, nur durch Temperaturerhöhung induziert, vollzogen werden.

Nach wiederholtem Umkristallisieren der Verbindung **186** aus Methanol konnten Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden (vgl. Abb. 16).¹¹⁹ Sehr gut ist in Abb. 16 die ungewöhnliche *cis*-Verknüpfung von C-8 und C-9 zu sehen. Weiterhin sind die Doppelbindungen zwischen C-6 und C-7 bzw. zwischen C-11 und C-12 als charakteristisch erkennbar. Die im Inden **41** vorhandenen Stereozentren an C-13, C-14 und C-17 haben ihre absolute Konfiguration bewahrt. Die Methyl- und die *tert*-Butylgruppe sind β -konfiguriert, während C-14 eine α -Konfiguration aufweist.

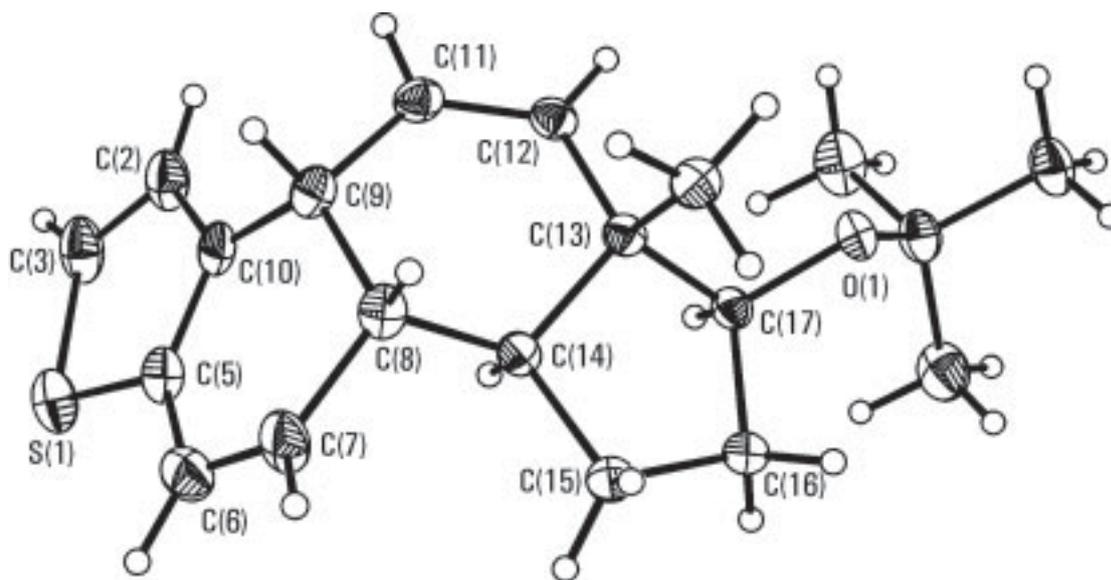


Abb. 16: Kristallstruktur der Verbindung **186**.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **186**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum resonieren charakteristisch zwei Singulets für die 13-Methylgruppe bei $\delta = 0.95$ und die *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 1.02$. Das α -ständige Proton in 14-Position resoniert als Dublett vom Triplett mit Kopplungskonstanten von $J = 12.9$ und 6.5 Hz bei $\delta = 1.82$. Die den B- und C-Ring verknüpfenden C-Atome sind mit Wasserstoffatomen substituiert, die als ddd-Signal mit Kopplungskonstanten von $J = 12.9, 6.6, 5.8$ Hz (8-H) bei $\delta = 2.54$ und als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 8.6, 4.3$ Hz (9-H) bei $\delta = 3.68$ resonieren.

Typisch ist auch das tieffeldverschobene Signal von 17-H, welches als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 8.6, 7.2$ Hz bei $\delta = 3.16$ erscheint. Die olefinischen Protonen resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 9.9, 5.8$ Hz (7-H) bei $\delta = 5.56$, als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 9.9, 4.4$ Hz (11-H) bei $\delta = 5.89$, als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 10.0, 1.8$ Hz (12-H) bei $\delta = 6.13$ und als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 10.0$ Hz (6-H) bei $\delta = 6.29$. Das Proton in 12-Position interferiert mit 9-H, es resultiert eine Allylkopplung mit einer Kopplungskonstanten von $J = 1.8$ Hz.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt die Signale der 13-Methylgruppe bei $\delta = 15.09$ und die der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.76$ und $\delta = 72.20$. Die beiden Methylengruppen resonieren bei $\delta = 23.15$ und $\delta = 31.98$ (C-15 und C-16). Charakteristisch ist das Signal von C-13, einem quartären Kohlenstoffzentrum, das bei $\delta = 44.28$ sichtbar ist.

Im olefinischen und aromatischen Bereich lassen sich alle Signale den entsprechenden Kohlenstoffatomen zuordnen, auffällig sind hier wiederum die beiden quartären C-Atome bei $\delta = 132.7$ (C-5) und bei $\delta = 136.4$ (C-10).

Das IR-Spektrum zeigt bei 3095 cm^{-1} die CH-Valenzschwingungen des Aromaten und bei 2971 cm^{-1} diejenigen für die olefinischen C-Atome. Bei 718 cm^{-1} ist eine Bande für (Z)-substituierte Alkene erkennbar.

Das Massenspektrum zeigt einen deutlichen Molpeak bei $m/z = 314$. Den Basispeak bildet derjenige, welcher aus der Abspaltung einer *tert*-Butoxy-Gruppe resultiert. Auch die restlichen Fragmentpeaks sind in bezug auf die Struktur schlüssig.

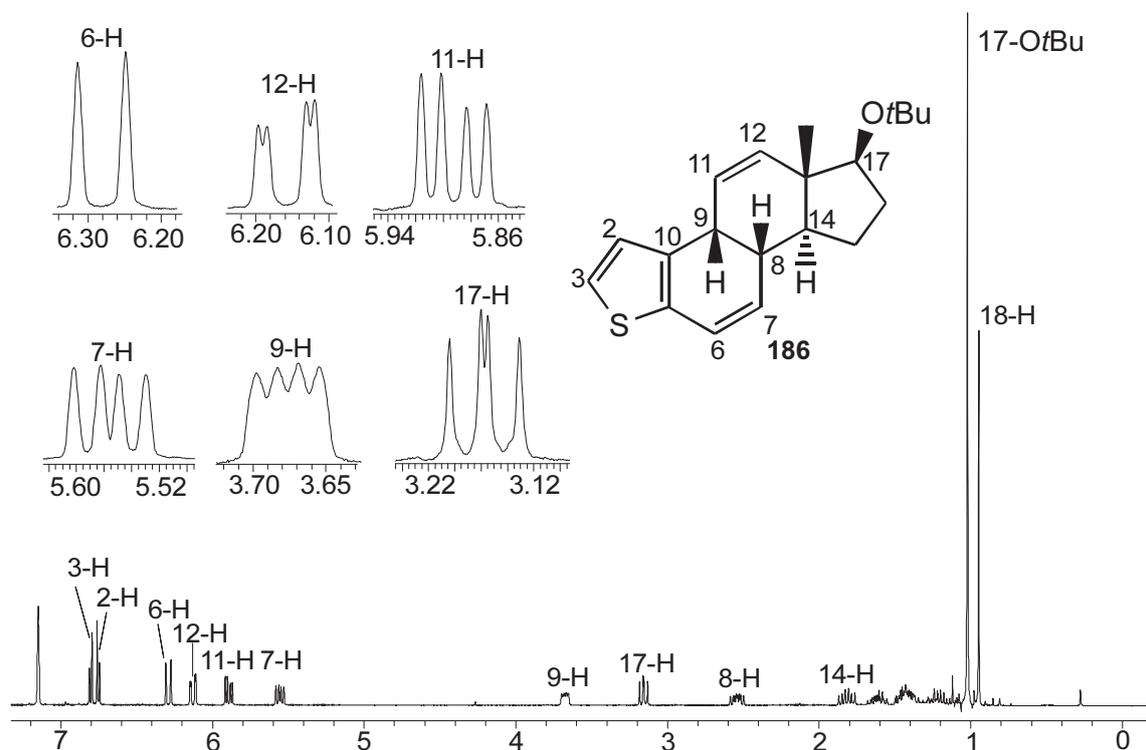


Abb. 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **186**.

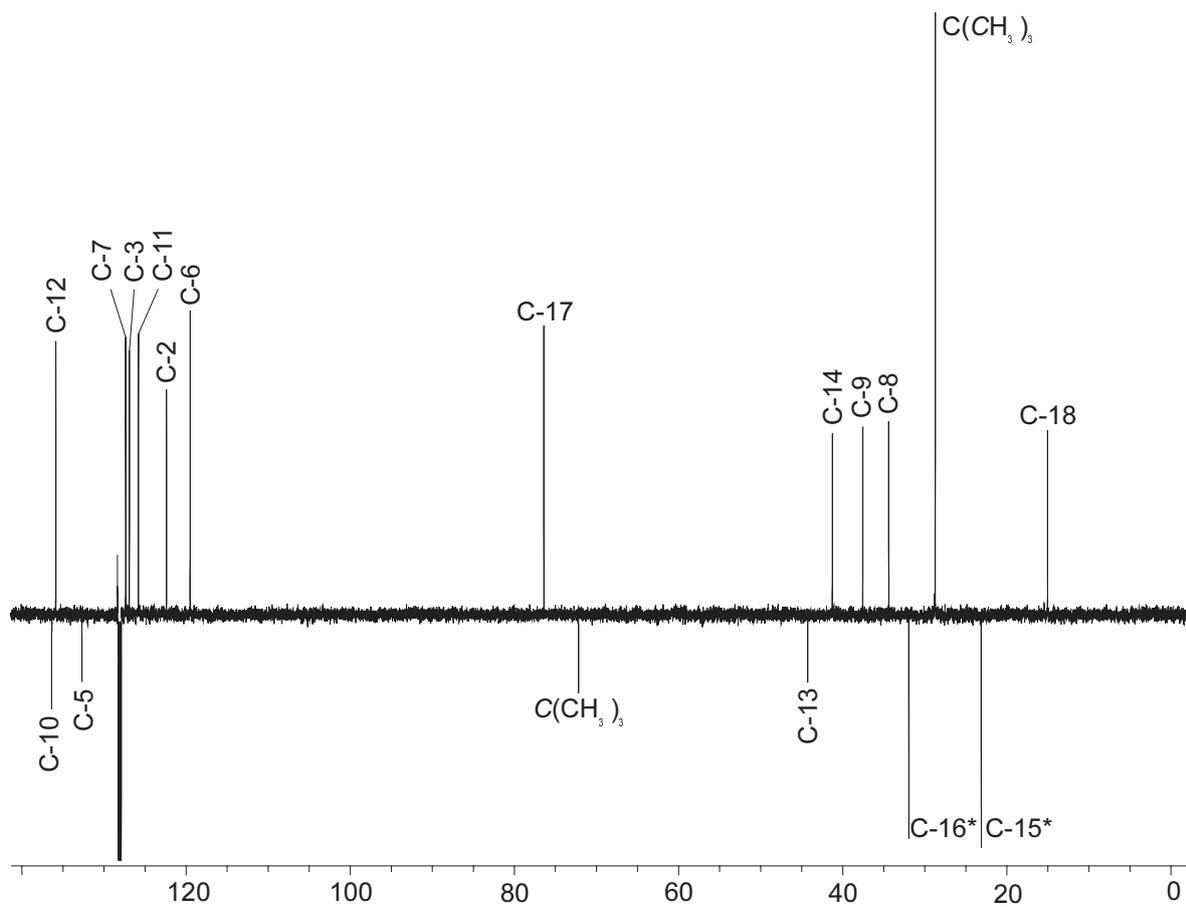
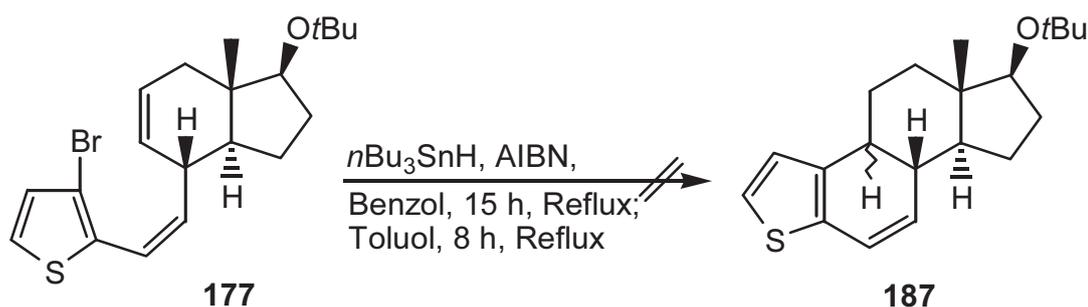


Abb. 18: ^{13}C -APT-Spektrum der Verbindung **186**.

7.3.1.1 Versuch der radikalischen Cyclisierung mit HSnBu_3

Parallel zu den Untersuchungen zur Cyclisierung von **177** mittels einer intramolekularen *Heck*-Reaktion, sollte zusätzlich getestet werden, ob sich **177** auch radikalisch cyclisieren läßt.

Der Steroidvorläufer **177** wurde in Benzol vorgelegt und dann mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN versetzt.¹²⁰ Nach 15 h unter Rückfluß in Benzol und 8 h unter Rückfluß in Toluol konnte kein Cyclisierungsprodukt **187** detektiert werden.

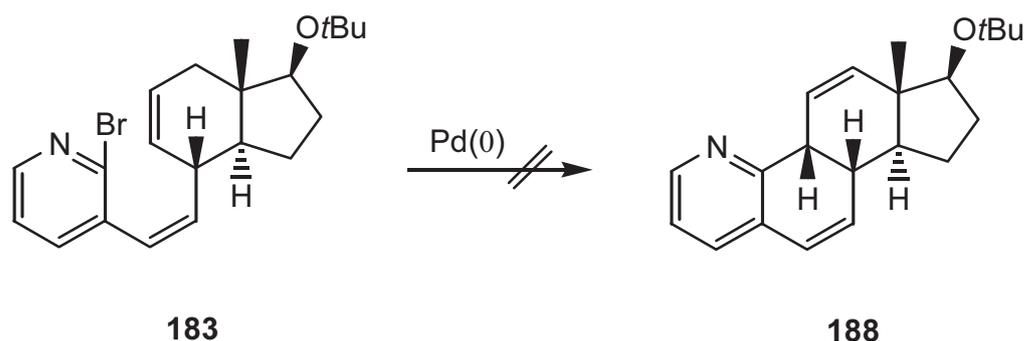


Das eingesetzte Edukt **177** konnte vollständig zurückgewonnen werden. Da das Bromid in 3-Position sich als sehr unreaktiv bei der radikalischen Cyclisierung herausstellte, wurde auf eine Optimierung des Systems verzichtet.

7.3.2 Untersuchungen zur Synthese von 17-*tert*-Butoxy-1-aza-9 β -estra-2,5(10),6,11(12)-pentaen **188**

Die schon im Kap. 2.3.7 über Steroide erwähnten, im A-Aza-Ring gesättigten Steroide haben eine große pharmakologische Bedeutung bei der Unterdrückung der Dihydrotestosteron-Biosynthese erlangt. Aber auch die Pyridinderivate weisen eine Inhibierung der 5α -Reduktase auf.^{122b} In der Literatur findet man zahlreiche Beispiele der Synthese von A-Aza-Steroiden, vor allem die gesättigten Derivate¹²¹ und die entsprechenden Pyridinderivate.¹²²

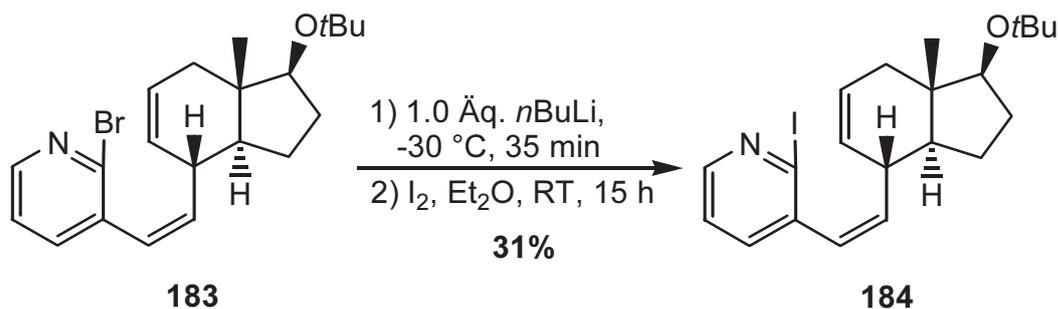
Das hochkonvergente Verfahren der doppelten *Heck*-Reaktion bietet sich beim schnellen und unkomplizierten Aufbau von Steroidderivaten, die einen Pyridinring als A-Ring besitzen, an. Dazu sollte das in der intermolekularen *Heck*-Kupplung synthetisierte Molekül **183** in der zweiten, intramolekularen Reaktion analog dem Thiophengerüst **177** zum Azasteroid **188** cyclisiert werden.



Die Verbindung **183** zeigte jedoch in der intramolekularen Reaktion, analog den Erkenntnissen, die aus den Testreaktionen mit 2-Brompyridin erhalten wurden, keinen Umsatz (vgl. 7.1.4.1). Das Reaktionssystem bestand aus dem Palladacyclus **60** (4 mol%), TBAOAc (2.5 Äq.) und dem Lösungsmittelgemisch DMF/MeCN/H₂O. Nach 15 h bei 110 °C konnte das Edukt quantitativ zurückgewonnen werden.

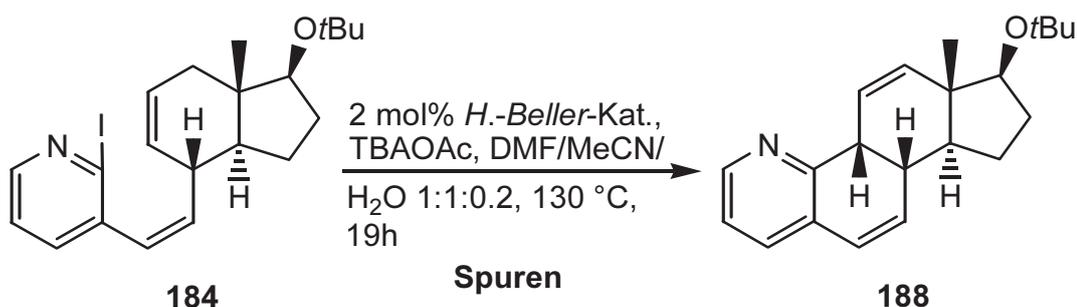
Auch der Versuch einer Cyclisierung unter 8 kbar Druck mit einem Katalysatorsystem aus Pd(OAc)₂ (10 mol%) und PPh₃ (30 mol%) in DMF/MeCN/H₂O ergab innerhalb von 23 h bei 60 °C keinen Umsatz. Im ¹H-NMR-Spektrum waren wiederum nur die Signale des Eduktes zu erkennen. Eine Reaktionsführung unter hohem Druck sollte die Cyclisierungen begünstigen, da diese häufig negative Aktivierungsvolumina aufweisen.¹²³ Bei Heck-Reaktionen unter Hochdruck sind starke Reaktionsbeschleunigungen beobachtet worden.¹²⁴

Da Iodide in Heck-Reaktionen reaktiver als die analogen Bromderivate sind, sollte das Bromatom von **183** durch einen Brom-Lithium-Austausch, mit anschließendem Abfangen der lithiierten Spezies durch Iod, in das entsprechende Iodid überführt werden. Geeignete Reaktionsbedingungen wurden durch eine Testreaktion von 2-Brompyridin mit *n*Butyllithium bei –30 °C überprüft. Das 2-Iodpyridin konnte in 57% Ausbeute erhalten werden. Die Übertragung der Bedingungen der Testreaktion auf die *seco*-B-Pyridinverbindung **183** ergab 31% des entsprechenden *seco*-B-2-Iod-Aza-Steroides **184**.



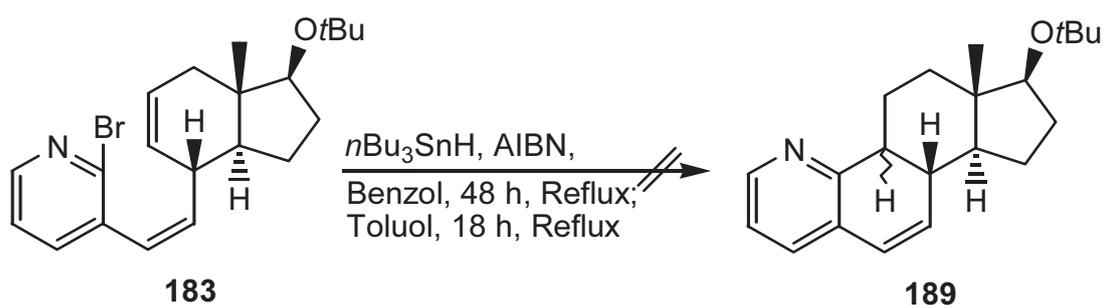
Die intramolekulare Reaktion des Iodides **184** wurde unter den gleichen Bedingungen wie die des entsprechenden Bromides **183** ausgeführt. Nach 19 h Reaktionszeit wurde ein komplexes Gemisch aus Verbindungen erhalten, das auch das Pyridin-Steroid **188** enthält.

Das Steroid **188** war $^1\text{H-NMR}$ - und massenspektroskopisch nachweisbar, jedoch konnte es nicht von seinen Verunreinigungen getrennt werden.



7.3.2.1 Versuch der radikalischen Cyclisierung mit HSnBu_3

Da die Palladium-katalysierte Kupplung des 2-Brompyridinderivates **183** nicht erfolgreich war, sollte der Ringschluß mit Hilfe einer intramolekularen Radikalreaktion erreicht werden. Die Reaktionsbedingungen entsprachen denjenigen im Falle des *seco*-4-Thiaestrans **177**. Jedoch konnte auch in diesem Fall in Benzol unter Rückfluß nach 48 h und in Toluol nach 18 h unter Rückfluß kein Umsatz auf dem DC detektiert werden.



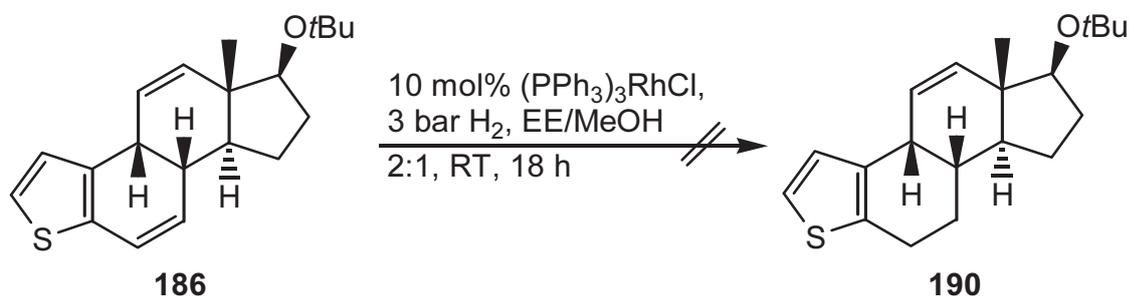
Hier zeigte sich, daß die beobachtete geringe Reaktivität in der intramolekularen *Heck*-Reaktion mit **183**, wie im Falle von **177**, auch für die radikalische Cyclisierung von **183** gilt.

7.4 Funktionalisierungen des Steroids 186

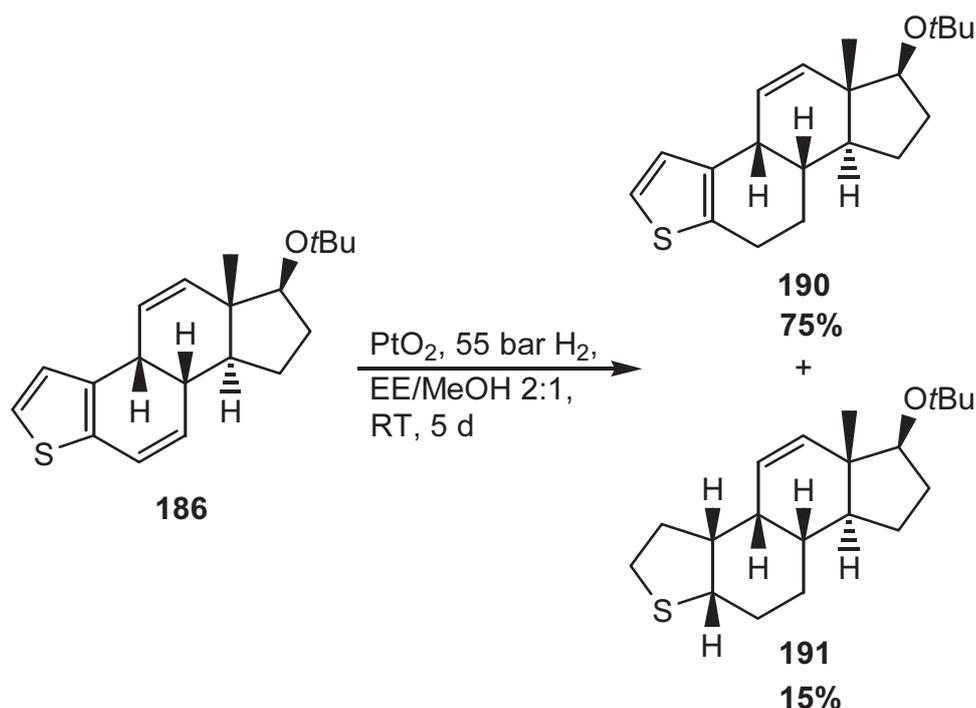
Nach der erfolgreichen Synthese des Thiosteroides **186** durch die schnelle und sehr konvergente Synthesemethode der doppelten *Heck*-Reaktion sollten die Doppelbindungen des Steroidgerüsts modifiziert werden, um das Synthesepotential dieses Zugangs zu erweitern. Die Reaktivität der Doppelbindungen wurde primär durch Hydrierungen und Dehydrierungen untersucht.

7.4.1 Hydrierung

Um eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zu Estradiol **21a** zu erreichen, sollten im Steroidgerüst **186** die Doppelbindungen $\Delta^{6,7}$ sowie $\Delta^{11,12}$ hydriert werden. Hierbei war es ein Ziel, eine Differenzierung der Doppelbindungen zu erreichen, wie dies bei analogen *all*-carbocyclischen Systemen möglich gewesen ist. Die Doppelbindung $\Delta^{6,7}$ sollte schneller und bei mildereren Bedingungen mit Wasserstoff durch ihre Nachbarschaft zum Aromaten reagieren als diejenige zwischen C-11 und C-12. Erstaunlicherweise ist Verbindung **186** gegenüber einer Hydrierung verhältnismäßig inert.



Nach 15 h bei Raumtemperatur in Essigester/Methanol 2:1 unter 3 bar Wasserstoff-Atmosphäre mit dem *Wilkinson*-Katalysator konnte lediglich das Edukt zurückgewonnen werden. Deswegen wurde **186** drastischeren Bedingungen unterzogen. Die Reaktion unter 50 bar Wasserstoffatmosphäre mit Platin(IV)-oxid als *in situ* reduziertem Katalysator ergab nach 20 h bei Raumtemperatur in Essigester ebenfalls keinen Umsatz. Auf dem DC und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nur das Edukt zu detektieren.



Um die Reaktivität des Hydrierungskatalysators weiter zu erhöhen, wurde die Polarität des Lösungsmittels bis an die Löslichkeitsgrenze des Edukts gesteigert. Nach Hydrierung in EE/MeOH 2:1 erhielt man ein nicht trennbares Gemisch aus dem gewünschten, an der Doppelbindung $\Delta^{6,7}$ hydrierten Produkt **190** in 75% und einem Produkt **191** in 15%, das zusätzlich an den Doppelbindungen $\Delta^{2,3}$ und $\Delta^{5,10}$ des Thiophenrings hydriert war.

Diskussion der spektroskopischen Daten der Verbindung **190**

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind sowohl die Signale des Hauptproduktes als auch die olefinischen Signale des Nebenproduktes zu erkennen. Hier sollen die Signale des Hauptproduktes im Detail erläutert werden. Die beiden vinylicen Wasserstoffatome 11-H und 12-H resonieren als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 9.8$ und 4.0 Hz bei $\delta = 5.84$ sowie als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 9.8$ und 2.0 Hz bei $\delta = 6.08$. Weiterhin charakteristisch ist das Signal des Protons 17-H bei $\delta = 3.22$. Es resoniert als Dublett vom Dublett mit Kopplungskonstanten von $J = 8.8$ und 7.1 Hz. Auch das vom aromatischen Ring tieffeldverschobene 9-H, dessen Signal als Multipllett bei $\delta = 3.27\text{-}3.35$ erscheint, ist typisch für **190**.

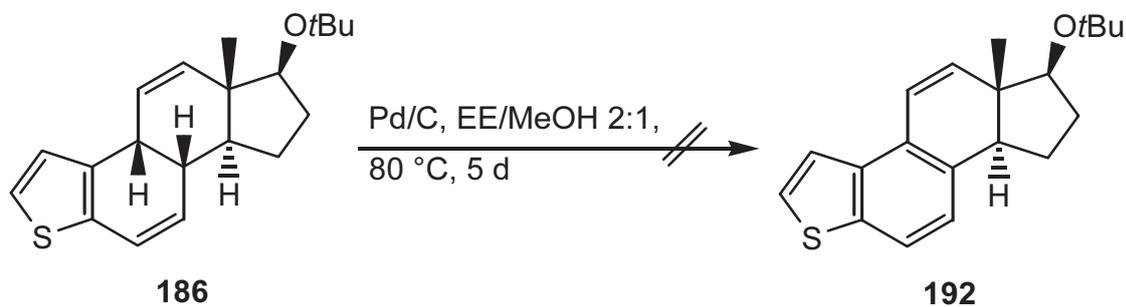
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sind die Signale der Methylgruppe bei $\delta = 15.46$ und diejenigen der *tert*-Butylgruppe bei $\delta = 28.79$ bzw. 72.20 als charakteristisch zu erkennen. Weiterhin resonieren die quartären aromatischen Kohlenstoffatome bei $\delta = 134.1$ (C-10) und 136.9 (C-5). Anhand der vielen $\text{C}_{\text{quart.}}/\text{CH}_2$ -Signale im Bereich

von $\delta = 40\text{-}50$ des APT-Spektrums wird auf das Nebenprodukt **191** geschlossen, da nach Berechnungen mit einem Inkrementsystem ein hydrierter Thiophen-Ring Signale in diesem Bereich erwarten lässt.¹²⁵

Im Massenspektrum ist ein Molpeak bei $m/z = 316$ für **190** zu erkennen sowie bei $m/z = 320$ ein Molpeak für die Verbindung **191**. Sehr deutlich sind auch Fragmentierungspeaks für **190** zu sehen, sie resultieren aus der Abspaltung von Alkylgruppen.

7.4.2 Untersuchung der Dehydrierung zum Equilenin-analogen System

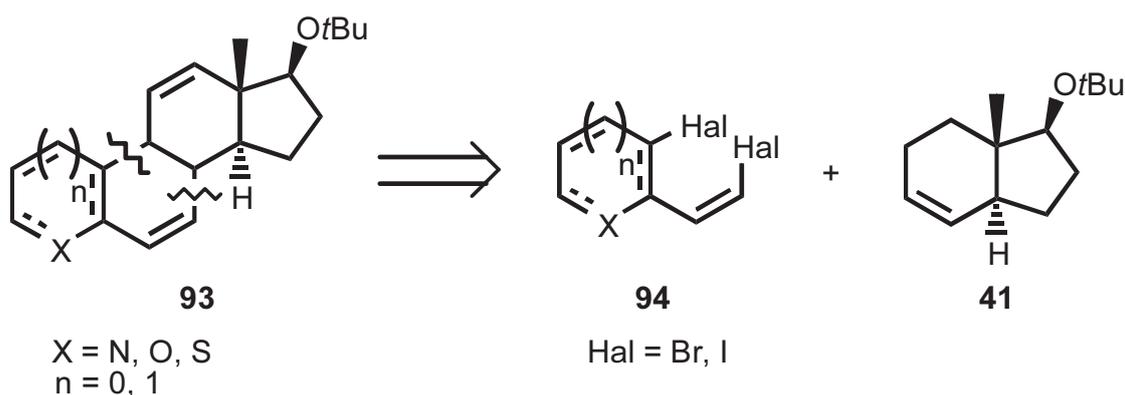
Als Zugang zu einem Steroidgerüst mit einem heteroaromatischen A-Ring und einem aromatischen B-Ring sollte eine Pd/C-vermittelte Dehydrierung von **186** zu **192** durchgeführt werden. Eine entsprechende Reaktion von *Nöbel* in der *all*-carbocyclischen Reihe führt mit 97% Ausbeute zum gewünschten dehydrierten Steroid.^{87, 116} Bei der Umsetzung von **186** konnte dagegen bis 80 °C kein Umsatz festgestellt werden. Bei höheren Temperaturen tritt Zersetzung auf. Das System ist anscheinend nicht nur Hydrierungen, sondern auch oxidativen Dehydrierungen gegenüber unreaktiver als die vergleichbare *all*-carbocyclische Verbindung.



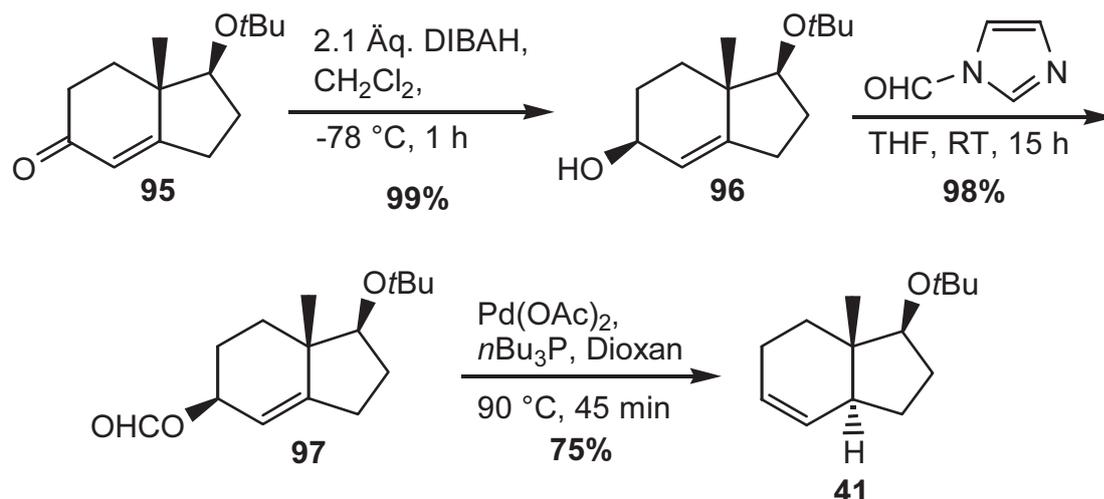
8 Zusammenfassung

Die Entwicklung von effizienten und katalytischen Synthesemethoden hat in der Organischen Chemie im Hinblick auf Naturstoffsynthesen einen sehr hohen Stellenwert eingenommen. Viele Umsetzungen können mit Hilfe von Übergangsmetallen katalysiert werden und oft bei milden Bedingungen sowie ohne aufwendige Schutzgruppenoperationen ablaufen. Gerade die durch Palladium katalysierten Kupplungen der *Heck*-, *Sonogashira*-, *Stille*- und *Suzuki*-Reaktion erfüllen die Anforderungen der modernen Synthesechemie außerordentlich gut. Diese Methoden finden vermehrt Eingang in die Synthese von Steroiden (vgl. Kap. 2.4.3). Neue effiziente und hochkonvergente Syntheseansätze zum Aufbau des Steroidgerüsts werden wegen der hohen Bedeutung der Steroide bei biologischen Prozessen und ihrer daraus resultierenden Bedeutung für die chemische Industrie benötigt.

Die vorliegende Arbeit sollte mittels der von *Tietze et al.* entwickelten Methode der doppelten *Heck*-Reaktion zum Aufbau des Steroidgerüsts einen neuartigen Zugang zu heterocyclischen Steroidanaloga erschließen. Dabei sollte der Vorläufer des A-Rings aus einem heterocyclischen System **94** bestehen, das sich durch eine Halogenvinyl- und eine Halogenarylfunktionalität auszeichnet. Die vinylische Halogen-Funktionalität von **94** reagiert bei den aufeinanderfolgenden *Heck*-Kupplungen mit dem Inden **41** zuerst zu einem *seco*-B-Steroid, in dem die neu gebildete Doppelbindung für eine zweite Palladium-katalysierte Cyclisierung bereitsteht. Das so hergestellte Steroid weist eine ungewöhnliche *cis*-Verknüpfung der beiden Ringe B und C auf.



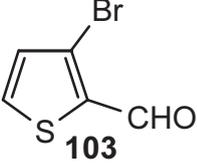
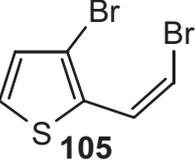
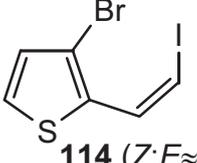
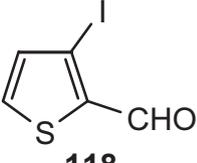
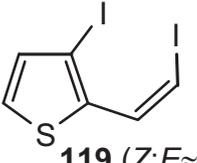
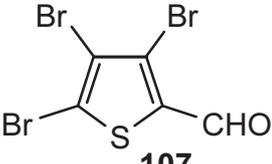
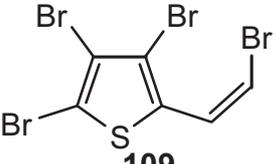
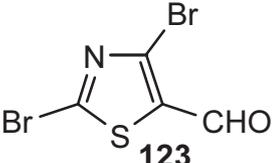
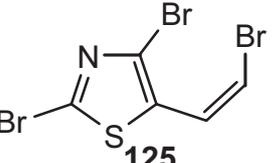
Das Inden **41** wurde schnell, selektiv und in sehr guten Ausbeuten durch literaturbekannte Verfahren aus dem Derivat **95** des *Hajos-Wiechert*-Ketons synthetisiert.^{84, 85} Nach diastereoselektiver Reduktion zum Allylalkohol **96** wurde zum Formiat **97** umgesetzt, das Palladium-katalysiert zu **41** reagiert. Das Inden **41** stellt die voll funktionalisierten Ringe C und D des Steroidgerüsts dar.



Als heteroatomhaltige Kupplungspartner wurden Thiophen-, Pyridin-, Thiazol- und Piperidin-Derivate hergestellt. Vorläufer waren hauptsächlich aromatische Bromide oder Iodide, die in einen *ortho*-Aldehyd umgewandelt wurden. Später überführte man diese entweder durch eine *Corey-Fuchs*-Reaktion in ein geminales Dibromid, welches nachfolgend durch eine *Stille*-artige Kupplung ins (*Z*)-Bromvinylderivat umgesetzt wurde, oder durch eine (*Z*)-selektive *Wittig*-Reaktion direkt in ein (*Z*)-Iodvinylderivat. Im Falle des Piperidinderivates wurde von einem Aldehyd, der aus Pipecolinsäure dargestellt wurde, ausgegangen. Die Kupplungspartner sollten hinsichtlich ihrer Eignung als Bausteine in der inter- und intramolekularen *Heck*-Reaktion untersucht werden.

Der Schwerpunkt der Arbeiten lag auf dem Aufbau eines *A-nor-9 β* -Thiaestrans ausgehend von verschiedenen difunktionalisierten Thiophenen. Die Synthese des Dibromthiophens **105** gelang ausgehend vom Carbaldehyd **103**. Seine Umsetzung in einer *Corey-Fuchs*-Reaktion (85%) und einem *Stille*-artigen Austausch eines vinylischen Bromatoms gegen ein Hydrid führte (*Z*)-selektiv in 91% Ausbeute zum Vinylbromid **105** (vgl. Tab. 9). Die Iodvinylthiophene wurden in einer Ausbeute von 89% für **114** und 71% für **119** aus den Carbaldehyden **103** und **118** über eine *Wittig*-analogue Reaktion in einem Schritt dargestellt.

Tetrabromthiophen war Ausgangspunkt zur Synthese eines (*Z*)-Bromvinyltribromthiophenes **109**, bei der man nach der Formylierung in 2-Position zum Thiophen-carbaldehyd **107** gelangte. Der Aldehyd wurde durch Funktionalisierung nach *Corey* und *Fuchs* in einer Ausbeute von 95% ins Dibromid und nachfolgend durch *Stille*-Kupplung in einer Ausbeute von 14% selektiv ins (*Z*)-Bromvinylderivat **109** überführt.

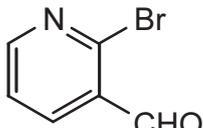
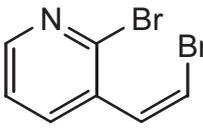
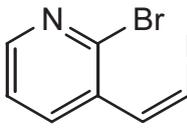
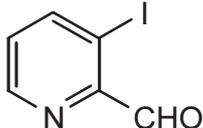
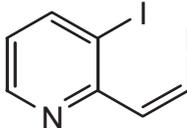
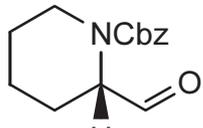
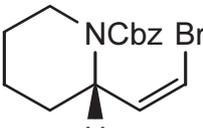
| | 1) <i>Corey-Fuchs</i> : CBr ₄ , PPh ₃ 2) <i>Stille-Kupplung</i> : <i>n</i> Bu ₃ SnH, Pd(PPh ₃) ₄ | <i>Wittig</i> : I ⁻ Ph ₃ P ⁺ CH ₂ I, KHMDS, THF, |
|---|---|---|
|  103 |  105 1): 85% 2): 91% |  114 (Z:E≈6:1) 89% |
|  118 | — |  119 (Z:E≈2:1) 71% |
|  107 |  109 1): 95% 2): 14% | — |
|  123 |  125 1): 42% 2): 71% | — |

Tab. 9: Synthese heterocyclischer A-Ringvorläufer (1).

Der selektive Aufbau eines (Z)-Bromvinylthiazols **125** gelang in nur wenigen Stufen nach Dibrommethylenierung des Aldehyds **123** in einer Ausbeute von 42% und anschließendem hochselektiven (E)-Brom-Hydrid-Austausch in einer Ausbeute von 71%.

Zur Synthese von difunktionalisierten Pyridinderivaten erfolgte nach Deprotonierung der jeweils acidesten Position im Pyridinring eine Formylierung des Anions.

Die weiterführende Funktionalisierung der Aldehyde **140** und **151** fand nach dem etablierten Konzept der Dibrommethylenierung mit anschließender Reduktion zum (Z)-Vinylbromid oder durch direkte (Z)-Iodvinylieierung statt (vgl. Tab. 10). Die difunktionalisierten Pyridine **142**, **149** und **152** erhielt man in Ausbeuten von 64, 68 und 11%.

| | 1) <i>Corey-Fuchs</i> : CBr ₄ , PPh ₃ 2) <i>Stille-Kupplung</i> : <i>n</i> Bu ₃ SnH, Pd(PPh ₃) ₄ | <i>Wittig</i> : I ⁻ Ph ₃ P ⁺ CH ₂ I, KHMDS |
|---|---|---|
|  140 |  142 1): 38% 2): 64% |  149 68% |
|  151 | — |  152 11% |
|  (rac)-166 |  (rac)-168 1) 80% 2) 18% | — |

Tab. 10: Synthese heterocyclischer A-Ringvorläufer (2).

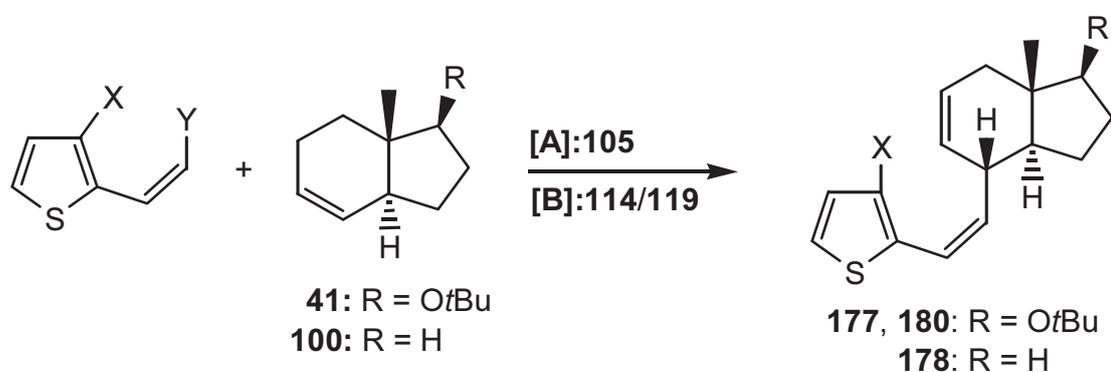
Das Synthesepotential der intermolekularen *Heck*-Reaktion sollte auch an einem gesättigten heterocyclischen Ring erprobt werden. Ausgehend von kommerziell erhältlicher racemischer Pipercolinsäure wurde nach Schützung und Veresterung der Aldehyd **166** durch eine direkte Reduktion des Methylresters zum Aldehyd gewonnen. Die nachfolgenden analogen Stufen zum Aufbau der (Z)-Bromvinylfunktionalität ergaben das dibrommethylenierte Produkt in einer Ausbeute von 80% und das (Z)-Vinyl-piperidinderivat **168** in 18% Ausbeute.

Um die Reaktivität der heteroaromatischen Bromverbindungen in Katalysatorsystemen zu überprüfen, die eine Domino-artige Reaktionsführung erlauben, wurden

diverse Verbindungen mit *tert*-Butylacrylat **169** in einer Test-*Heck*-Reaktion umgesetzt. Besonders 3-Bromthiophen zeigte sich mit dem *Herrmann-Beller*-Katalysator **60** im sehr polaren Lösungsmittelgemisch DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 als hinreichend reaktiv in diesen Umsetzungen.

Die synthetisierten heterocyclischen Halogenvinyl-Derivate sollten nun in der intermolekularen *Heck*-Kupplung mit dem Inden **41** eingesetzt werden. Dabei ergab das Vinylbromid **105** unter Phasentransferkatalyse in 83% das *seco*-B-3-Bromthiophen-Steroid **177**. Wie erwartet erwies sich die Halogenvinyl-Einheit als reaktiver als die Halogenaryl-Einheit. Der Angriff der Palladium-Organyl-Spezies erfolgt ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten α -Seite. Unter den untersuchten Bedingungen erfolgte zu 10% die Bildung des entsprechenden (*E*)-Isomers, das nicht abgetrennt werden konnte. Zu demselben Produkt **177** reagierte das Vinyljodid **114** in 73%. Da **114** als (*E*)/(*Z*)-Gemisch im Verhältnis 6:1 vorlag, wurden auch in diesem Fall zwei Diastereomere mit einem Verhältnis von (*Z*)/(*E*) von 4:1 beobachtet, d. h. zusätzlich ist noch ein Teil des Kupplungsproduktes isomerisiert worden.

Die Verbindungen **41** und **119** wurden zum *seco*-B-3-Iodthiophen-Steroid **180** in 53% Ausbeute umgesetzt. Eine Isomerisierung der Doppelbindung während der Reaktion war auch hier trotz Zusatz von Silbersalz zu beobachten, der Anteil am (*E*)-Produkt betrug 30%.



105: X = Y = Br

114: X = Br, Y = I

119: X = Y = I

[A]: Pd(OAc)₂, PPh₃,
TBAOAc, DMF/
MeCN/H₂O

[B]: Pd(OAc)₂, Ag₃PO₄,
MeCN

177: X = Br, **83%**

177: X = Br, **73%**

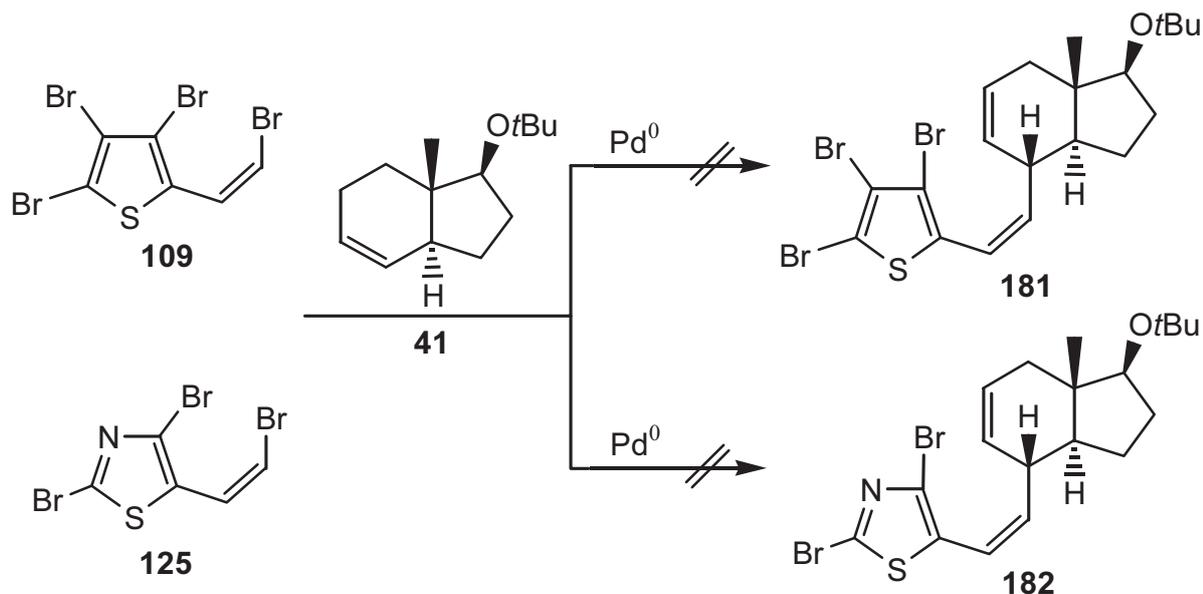
178: X = Br, **22%**

180: X = I, **53%**

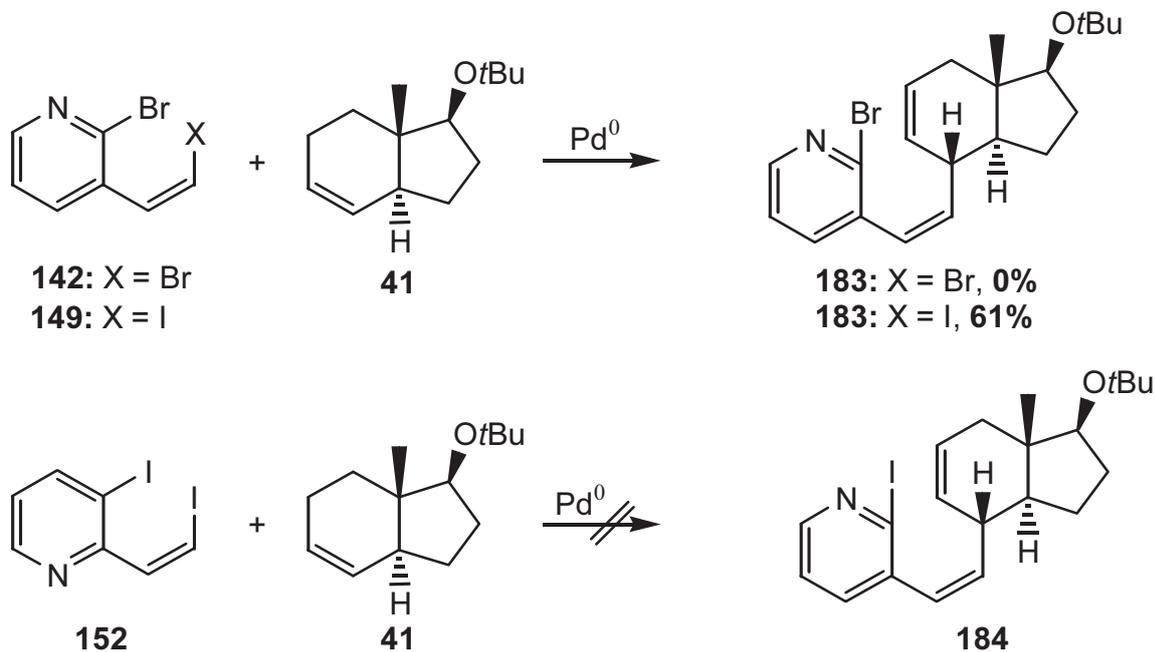
Wenn die intermolekulare Kupplung mit dem entschützten Inden **100** durchgeführt wurde, gelangte man in 22% Ausbeute zum entsprechenden Kupplungsprodukt **178**. Auch hier trat in 10% eine Isomerisierung der Doppelbindung zum (*E*)-Isomer von

178 auf. Eine Eliminierung des sekundären Alkohols **178** konnte nicht beobachtet werden. Die ausgesprochen milden Reaktionsbedingungen werden damit nochmals bestätigt.

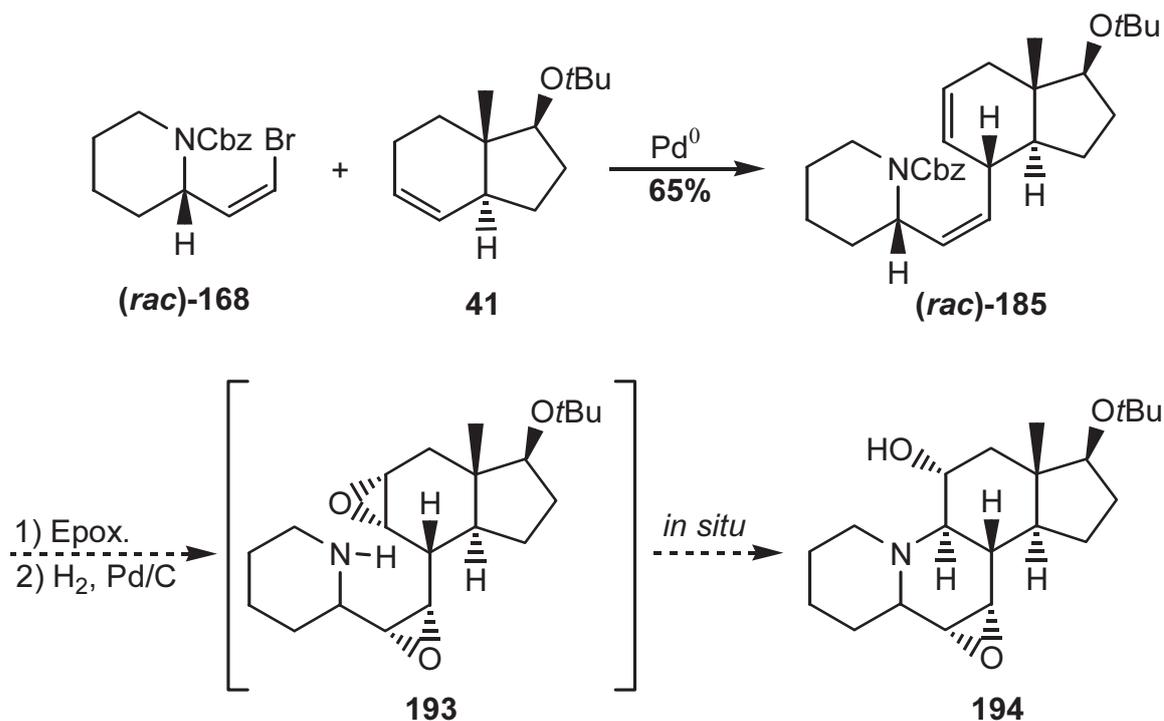
Während die nur difunktionalisierten Thiophene erfolgreich umgesetzt werden konnten, erfolgte beim Tetrabromthiophenderivat **109** und beim Tribrom-1,3-Thiazol-derivat **125** unter Palladium-katalysierten Bedingungen eine Dehalogenierung bzw. Zersetzung der Edukte.



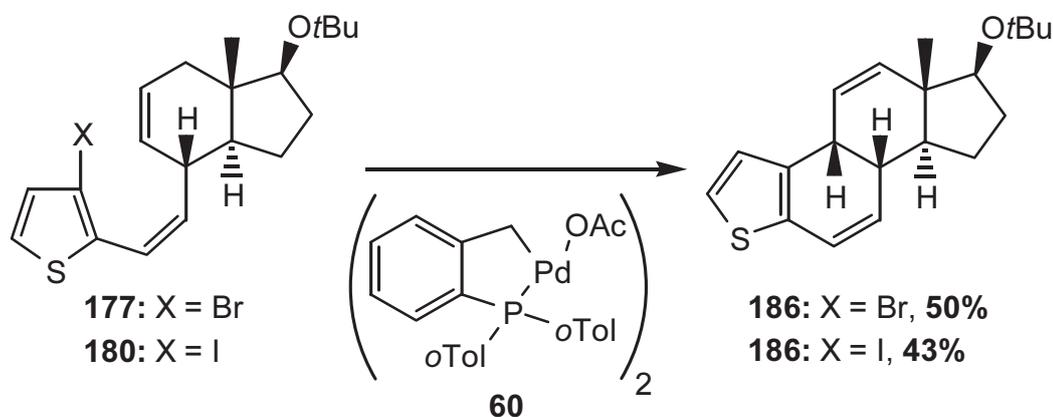
Analog den obigen Umsetzungen mit Inden **41** sollten auch die synthetisierten Pyridinderivate in der *Heck*-Kupplung eingesetzt werden. Im Falle der (*Z*)-Halogenvinyl-2-Brompyridine **142** und **149** reagierte nur die Iodvinylkomponente **149** zum Kupplungsprodukt **183** in 61% Ausbeute, während sich das 3-Iod-iodvinyl-pyridin **152** beim Versuch der Kupplung mit **41** zersetzte.



Als einziger gesättigter Heterocyclus wurde das racemische Piperidinderivat **168** eingesetzt. Das entsprechende Kupplungsprodukt **185** aus **41** und **169** wurde mit einer Ausbeute von 65% erhalten. Es stellt ein *seco*-B-Steroid mit gesättigtem A-Ring dar, welches nach stereoselektiver Epoxidierung und Entschützung zum freien sekundären Amin *in situ* zum Steroidgerüst cyclisieren könnte. Diese Arbeiten wurden aber im Rahmen dieser Dissertation nicht durchgeführt.

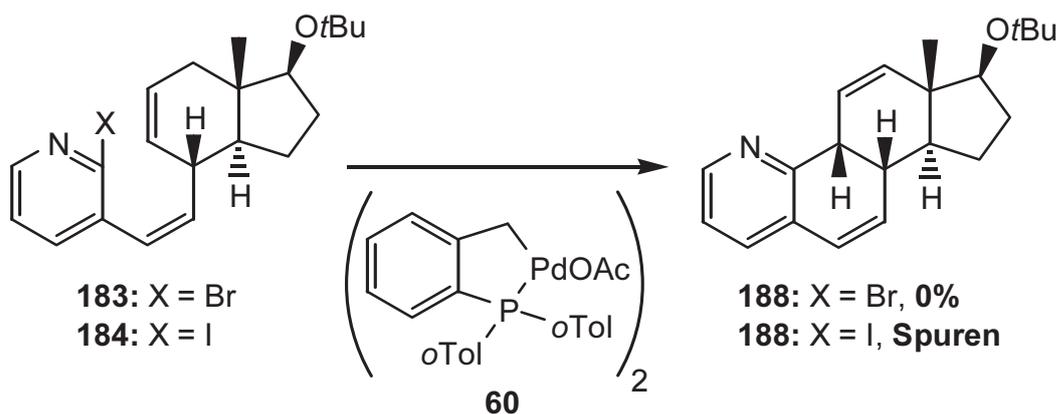


Der Aufbau des kompletten Steroidgerüsts **186** aus den Verbindungen **177** und **180** gelang in einer intramolekularen *Heck*-Reaktion unter Einsatz des *Herrmann-Beller*-Katalysators **60** in 43-50% Ausbeute.



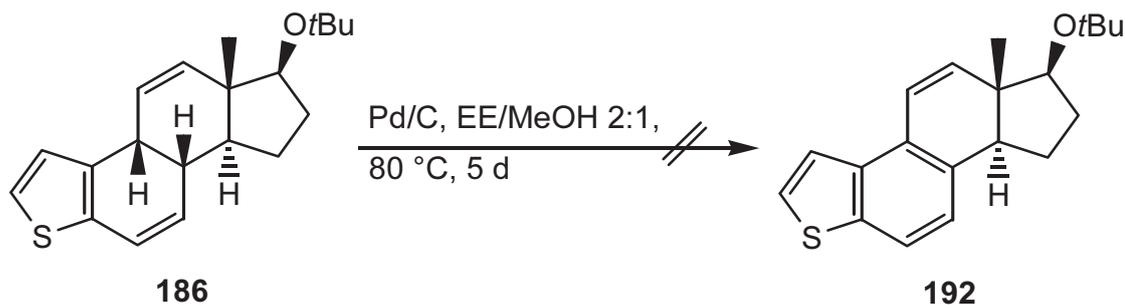
Die Stereochemie der intramolekularen *Heck*-Reaktion wird durch das Stereozentrum an C-8 bestimmt. Man gelangt dadurch zur Verbindung **186** mit *cis*-verknüpften B- und C-Ring mit zwei β -ständigen H-Atomen an C-8 und C-9. Die Umsetzung von Bromvinylbromthiophen **105** und Inden **41** zum Thiosteroid **186** war auch als Domino-*Heck*-Reaktion mit einer Ausbeute von 16% erfolgreich. Dabei wurden die Katalysatorsysteme für die inter- und intramolekulare Kupplung zusammen vorgelegt. Nur die Temperatur wurde während der Cyclisierung verändert, sie stieg nach 14 h bei 70 °C auf 130 °C für weitere 24 h. Eine intramolekulare radikalische Verknüpfung des B- und des C-Ringes von **177** unter Verwendung von Tri(*n*butyl)-stannan gelang dagegen nicht.

Im Rahmen der Untersuchungen zur intramolekularen Cyclisierung zum Steroidgerüst wurden auch die beiden *seco*-B-Pyridinderivate **183** und **184** eingesetzt. Der iodierte Steroidvorläufer wurde aus **183** durch Brom-Lithium-Austausch mit anschließendem Abfangen mit Iod in 31% Ausbeute dargestellt.

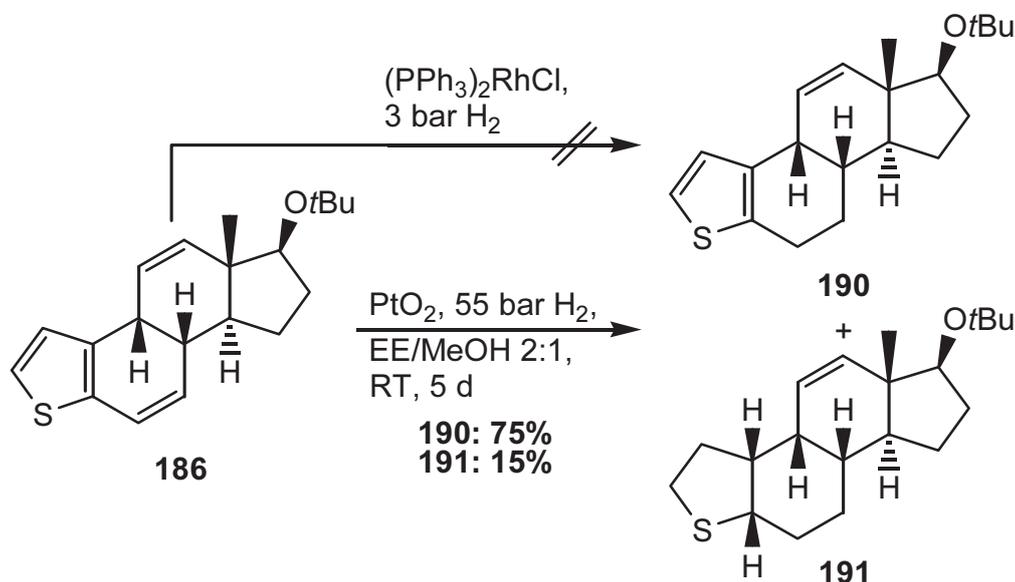


Während sich die 2-Brompyridinverbindung **183** mittels intramolekularer *Heck*-Reaktion nicht cyclisieren ließ, erfolgte in geringem Ausmaß die Cyclisierung von **184** zum gewünschten Produkt. Das Pyridinsteroid ließ sich im $^1\text{H-NMR}$ - und im Massenspektrum nachweisen. Versuche der intramolekularen radikalischen Cyclisierung des Bromides **183** mit Tri(*n*butyl)-zinnhydrid war nicht erfolgreich.

Das *A-nor*- β -Thioestran **186** zeigte sich gegenüber oxidativen Dehydrierungsbedingungen resistent. Sowohl bei 50 °C als auch bei 80 °C innerhalb von 5 Tagen mit Palladium auf Kohle (10%) als Katalysator wurde kein Umsatz zum Equilenin-Analogon **192** detektiert.



Nach den Cyclisierungen von **177** und **180** zum Thiosteroid **186** waren zwei Doppelbindungen $\Delta^{6,7}$ und $\Delta^{11,12}$ entstanden, die den Ansatz zu vielfältigen Funktionalisierungen bieten. Wie im Falle des *all*-carbocyclischen Steroids **43** wurde zunächst beabsichtigt, die Doppelbindungen sukzessive zu hydrieren.



Jedoch erwiesen sich diese als sehr reaktionsträge, unter homogen-katalytischen Bedingungen und einer Atmosphäre von 3 bar Wasserstoff erfolgte kein Umsatz. Lediglich unter einem Druck von 55 bar Wasserstoff, PtO_2 -Katalyse und dem Einsatz von Methanol als Lösungsmittelbestandteil erfolgte die Hydrierung zum einfach gesättigten Thiosteroid **190** in 75% Ausbeute und zum nicht abtrennbaren Derivat **191** in 15% Ausbeute.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß die doppelte, Palladium-katalysierte *Heck*-Reaktion ein effizientes Verfahren zur Synthese neuartiger, heterocyclischer Steroide darstellt. Das Steroidgerüst wird hierbei durch einen sehr konvergenten Syntheseansatz aufgebaut. Die beiden zu verknüpfenden Bausteine sind außerdem einfach und schnell zugänglich. Durch die Reaktionsführung bedingt werden zwei Doppelbindungen im Steroidgerüst erhalten, die eine große Vielzahl an Derivatisierungen ermöglichen.

II EXPERIMENTELLER TEIL

9 Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen wurden, falls die Notwendigkeit bestand, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem geringen Argon-Überdruck ausgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert. Käufliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien wurden im allgemeinen ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

9.1 Verwendete Geräte

Schmelzpunkte:

Schmelzpunktbestimmungsapparatur FP der Firma *Mettler*. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Spezifischer Drehwert:

Polarimeter der Firma *Perkin-Elmer*, Modell 241 (Standardküvette).

Infrarotspektren:

Modelle IFS25 und Vector 22 der Firma *Bruker*. Kristalline Substanzen wurden als KBr-Presslinge, nichtkristalline Verbindungen als Film zwischen KBr-Platten gemessen. Zur Kalibrierung diente die Styrolbande bei 1601 cm^{-1} .

UV/VIS-Spektren:

Modelle Lambda 2 und Lambda 9 der Firma *Perkin-Elmer*.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren:

Modelle Mercury-200, VXR-200 (200 MHz), Unity-300 (300 MHz), Inova-500 (500 MHz), Inova-600 (600 MHz) der Firma *Varian*, Modell AMX 300 (300 MHz) der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala angegeben. Tetramethylsilan ($\delta = 0.00\text{ ppm}$) oder das verwendete Lösungsmittel dienen als interner Standard.

Zur Kennzeichnung der Multiplizität der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) und m_c (zentriertes Multipllett). Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben. Ein tiefgestelltes „a“ kennzeichnet diastereotope Protonen mit niedriger chemischer Verschiebung, ein tiefgestelltes „b“ entspricht den diastereotopen Protonen mit höherer chemischer Verschiebung.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren:

Modelle XL-200, VXR-200 (50.3 MHz), Unity-300 (75.5 MHz), Inova-500 (125 MHz) und Inova-600 (150 MHz) der Firma *Varian* sowie Modell AMX-300 (75.5 MHz) der

Firma *Bruker*. Als interner Standard dienten Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$ ppm) oder das angegebene Lösungsmittel. Die chemischen Verschiebungen sind den ^1H -breitbandentkoppelten Spektren entnommen, die Multiplizitäten der Signale wurden mit multipliett-selection-Experimenten (APT-Pulsfolge) bestimmt.

Massenspektren:

Modelle MAT311A (niederaufgelöste Spektren) und MAT 731 (hochaufgelöste Spektren) der Firma Varian. In Klammern sind relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$) angegeben.

Röntgenstrukturanalysen:

Die Sammlung der Daten wurde mit einem *Stoe-Siemens-AED*-Vierkreisdiffraktometer durchgeführt, das von einem Micro VAX-Rechner mit dem Steuerprogramm Version 6.2 (*Stoe*) gesteuert wurde. Als Strahlung diente $\text{MoK-}\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung erfolgte mit den Programmen SHELXS-90 (Strukturauflösung) und SHELXS (Verfeinerung) mit Hilfe einer Micro VAX 2000.

9.2 Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden DC-Fertigfolien der Firma *Macherey, Nagel & Co.* (Schichtstärke 0.25 mm) verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe relativ zur Laufmittelfront). Als Abkürzungen für das verwendete Lösungsmittel werden eingesetzt: EE (Essigester), P (Pentan), CH_2Cl_2 (Dichlormethan), MeOH (Methanol) und MTBE (*tert*-Butyl-methylether). Neben der UV-Detektion diente eine 1%ige Kaliumpermanganat-Lösung, 10%ige *Ortho*-molybdato-Phosphorsäure-Lösung in Ethanol sowie eine Vanillin-Schwefelsäurelösung (VSS; 0.5 g Vanillin, 3 mL Schwefelsäure, 85 mL Methanol und 10 mL Essigsäure) als Anfärbereagenz. Zur Trennung von Doppelbindungsisomeren wurden AgNO_3 -dotierte DC-Fertigfolien (Eintauchen der DC-Karten in 10%ige AgNO_3 -Lösung in MeCN und anschließendes Trocknen bei 100 °C im Trockenschrank) benutzt.

Säulenfiltration (SF) und Säulenchromatographie (SC):

Alle säulenchromatographischen Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm) oder mit Kieselgel 60 (Korngröße 0.200-0.400 mm) der Firma *Macherey, Nagel & Co.* durchgeführt. In Abhängigkeit vom Trennproblem verwendete man ein Substanz/Adsorbens-Verhältnis zwischen 20:1 und 200:1.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC):

Analytische Trennungen erfolgten mit einer HPLC-Anlage der Firma *Kontron*. Hierbei wurden Lösungsmittelpumpen vom Typ 422, Mischkammern M800 mit Programmer und Steuerungseinheit verwendet.

Die Software zur Steuerung und Auswertung der Meßergebnisse stammt ebenfalls von der Firma *Kontron*. Mit Hilfe eines automatischen Probensamplers (Autosampler 360) wurde die zu untersuchende Probe auf Fertigsäulen gegeben. Als Lösungsmittel wurde Acetonitril in HPLC-Qualität von der Firma *Baker* oder *Acros* und bidestilliertes Wasser verwendet. Die Probengemische wurden jeweils vor Gebrauch membranfiltriert (0.2 μm) und die Lösungsmittel entgast.

9.3 Palladiumkatalysatoren

Als Standardkatalysator wurde käuflich erworbenes, zweifach in 100%iger Essigsäure umkristallisiertes Palladium(II)-acetat benutzt.

Tetrakis(triphenylphosphan)-Palladium(0) wurde vor der Verwendung direkt hergestellt. Der Katalysator wurde stets in einem Schlenk-Kolben unter Argon-Atmosphäre vor Licht geschützt bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Der *Herrmann-Beller-Kat.* (Palladacyclus **60**) wurde nach dem beschriebenen Verfahren hergestellt und wurde bei RT gelagert.

9.4 Entgasen der Reaktionslösungen

Alle intermolekularen Kupplungen wurden entweder durch dreimaliges Einfrieren mit flüssigem Stickstoff und nachfolgendem Auftauen unter Ölpumpenvakuum (1-3 Torr) oder durch 30 minütiges Hindurchleiten eines Argonstromes durch die Reaktionslösung per Kanüle entgast.

10 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

10.1 Dibrommethylenierung nach Corey und Fuchs (AAV1)

Bei 0 °C wurde unter einer Argonatmosphäre zu einer Lösung aus CBr_4 (2.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (2 mL pro mmol) langsam eine Lösung aus PPh_3 (4.0 Äq. pro mmol) in abs. CH_2Cl_2 (1 mL pro mmol) getropft und innerhalb von 30 min auf RT gebracht. Die Lösung färbte sich orange-rot. Danach wurde der Aldehyd (1.0 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (4 mL pro mmol) zugegeben und bis zum Ende der Reaktion bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Pentan (3 mL pro mmol). Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat destillativ eingeeengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenfiltration oder (Flash-) Säulenchromatographie.

10.2 Palladium-katalysierter Brom-Wasserstoff-Austausch mit HSnBu_3 (AAV2)

Zu einer entgasten Lösung des 1,1-dihalogenierten Alkens (1.0 Äq.) in Toluol (5 mL pro mmol) gab man bei RT 2-4 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und rührte bis zum Auflösen des Katalysators. Anschließend wurde schnell mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (1.1 Äq.) versetzt und 3 h gerührt. Dabei ließ sich fast immer eine Erwärmung des Reaktionssystems feststellen. Das Reaktionsgemisch wurde mit Pentan (5 mL pro mmol) verdünnt, mit Wasser (3×50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand säulenchromatographisch aufgearbeitet.

Eine alternative Aufarbeitungsmethode war das Rühren der Lösung an der Luft mit ges. KF-Lösung für 1-3 h. Es entstand ein hellgelber Niederschlag von $n\text{Bu}_3\text{SnF}$, der sowohl in organischen Lösungsmitteln als auch in Wasser unlöslich war. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert sowie i. Vak. eingeeengt und säulenchromatographisch aufgearbeitet.

10.3 (Z)-Iodmethylenierung von aromatischen Aldehyden (AAV3)

Zu einer Suspension aus $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ (1.3 Äq.) in abs. THF (6 mL pro mmol) wurde bei RT eine 0.5 M-Lsg. von KHMDS (1.3 Äq.) in Toluol getropft und 3 min gerührt. Die Reaktionslösung wechselte ihre Farbe von leicht-gelb zu orange-braun. Man kühlte die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und gab den Aldehyd (1.00 Äq.) in THF (2 mL pro mmol) zu. Nach weiteren 15 min wurde innerhalb von 30 min auf RT erwärmt. Danach wurde die Reaktion mit ges. NH_4Cl -Lsg. (1.5 mL pro mmol) abgebrochen. Die organische Phase wurde mit Wasser (2×2 mL pro mmol) und ges. NaCl-Lsg. (1×1 mL pro mmol) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch eine Säulenchromatographie.

10.4 Formylierung der Thiophenderivate (AAV4)

Zu einer Lösung des Thiophenderivats (1.0 Äq.) in abs. THF (5 mL pro mmol) gab man bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ $n\text{BuLi}$ (1.1 Äq. einer 1.6 oder 2.5 M-Lsg. Lösung in Hexan). Danach

wurde DMF (1.1 Äq.) so hinzugegeben, daß die Temperatur nicht über $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ stieg. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und mit 2N HCl (2 mL pro mmol) versetzt. Die organische Phase wurde separiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Säulenchromatographische Reinigung ergab das gewünschte Produkt.

10.5 Formylierung der Pyridinderivate (AAV5)

Zu einer Lösung von Diisopropylamin (1.5 Äq.) in abs. THF (1 mL pro mmol) gab man bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 5 min eine 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi (1.5 Äq.) in Hexan und rührte 10 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die LDA-Lsg. wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurde innerhalb von 2 min das jeweilige Brompyridin (1.0 Äq.) zugegeben. Man beließ 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Danach gab man tropfenweise DMF (2.0 Äq.) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzu und rührte 1 h. Die Reaktion wurde mit 0.2 M- KH_2PO_4 -Lsg. (500 mL) abgebrochen. Die wäßrige Phase wurde mit EE (3×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch eine Säulenchromatographie.

10.6 Heck-Reaktionen mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPh_3 (AAV6)

Zu einer Lösung des Edukts gab man die Additive und Basen und entgaste die Lösung bzw. Suspension. Bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde ein Katalysatorgemisch aus $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und PPh_3 zugefügt und auf die gewünschte Reaktionstemperatur erwärmt oder, im Falle von Reaktionen in Druckkolben, in ein Ölbad gestellt, welches die gewünschte Reaktionstemperatur aufwies. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Ether (2 mL pro mL Lsm.) und Wasser (1 mL pro mL Lsm.) versetzt. Die organische Phase wurde noch zweimal mit Wasser (1 mL pro mL Lsm.) und mit ges. NaCl-Lsg. (1 mL pro mL Lsm.) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch eine Säulenchromatographie.

10.7 Heck-Reaktionen mit dem Herrmann-Beller-Katalysator 60 (AAV7)

Die umzusetzende Verbindung wurde in DMF/MeCN/ H_2O 5:5:1 gelöst und mit TBAOAc (2.50 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde sorgfältig entgast und bei RT mit dem Palladacyclus **60** versetzt (2-5 mol%). Das Reaktionsgefäß wurde nun in ein auf die gewünschte Temperatur vorgeheiztes Ölbad gestellt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Lösung abgekühlt und mit Ether (1 mL pro mL Lsm.) und Wasser (1 mL pro mL Lsm.) versetzt. Die organische Phase wurde nochmals mit Wasser (2×20 mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (1×10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch eine Säulenchromatographie.

11 Synthese des Hexahydroindens 41

11.1 (+)-(1S,5S,7aS)-1-tert-Butoxy-7a-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-5-ol (96)

Das geschützte *Hajos-Wiechert*-Keton **95** (10.5 g, 47.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (100 mL) gelöst, bei -78 °C innerhalb von 1 h mit DIBAH (100 mL, 0.100 mol, 2.10 Äq., 1M-Lsg in Hexan) versetzt, 1 h gerührt und über Nacht aufgetaut. Man gab ges. Na₂SO₄-Lsg. (200 mL) hinzu. Der gelartige Niederschlag wurde über Celite abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (5×100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) ausgeschüttelt und über MgSO₄ getrocknet. Man erhielt 10.1 g (45 mmol, 96%) eines weißen Feststoffes, der ohne Reinigung weiter verwendet wurde.

R_f = 0.48 (P:EE = 3:1).

Smp.: 72 °C.

[α]_D²⁰ = +16.5 (c = 1, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 201.0 nm (3.862).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936 cm⁻¹ (CH-Alken), 2907 (CH-Aliph.), 1463, 1461 (CH₂), 1361 (CH₃).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (s, 3 H, 7a-CH₃), 1.17 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.18-2.60 (m, 9 H, 2-H₂, 3-H₂, 6-H₂, 7-H₂, OH), 3.38 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, 1-H), 4.14-4.34 (m, 1 H, 5-H), 5.30-5.38 (m, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 17.28 (7a-CH₃), 25.93 (C-3), 28.76 (OC(CH₃)₃), 29.72, 29.76 (C-2, C-7), 34.21 (C-6), 43.28 (C-7a), 68.76 (C-5), 72.57 (OC(CH₃)₃), 80.25 (C-1), 122.3 (C-4), 149.3 (C-3a).

MS (70 eV, DCI): m/z (%) = 224.2 (20) [M⁺ - H₂O + NH₄⁺], 207.1 (17) [M⁺ - H₂O], 134.1 (100) [M⁺ - C₄H₈ - H₂O].

C₁₄H₂₄O₂ (224.3).

11.2 (-)-(1S,5S,7aS)-1-tert-Butoxy-7a-methyl-2,3,5,6,7,7a-hexahydro-1H-indenyl-5-formiat (97)

Eine Suspension von *N,N*-Carbonyldiimidazol (14.8 g, 89.2 mol, 2.05 Äq.) in abs. THF (200 mL) wurde bei RT innerhalb von 20 min mit einer Lösung von Ameisensäure (4.10 g, 89.2 mmol, 2.05 Äq., 3.40 mL) in abs. THF (10 mL) versetzt und 1 h gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das zurückbleibende

gelbe Öl wurde innerhalb von 20 min mit einer Lösung des Allylkohols **96** (10.0 g, 46.6 mol, 1.00 Äq.) in abs. THF (20 mL) versetzt und über Nacht gerührt. Man gab Pentan (50 mL) hinzu und löste den sich bildenden weißen Niederschlag mit Wasser auf. Die wäßrige Phase wurde mit Pentan (3×50 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Es wurden 11.0 g (43.6 mmol, 98%) des Ameisensäureesters **97** als farbloses Öl erhalten, welches ohne Reinigung umgesetzt werden konnte.

$R_f = 0.84$ (P:EE = 3:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.00$ (s, 3 H, 7a-CH₃), 1.17 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 0.80-2.60 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 6-H₂, 7-H₂), 3.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 1-H), 5.28 (m, 1 H, 4-H), 5.39-5.54 (m, 1 H, CHO).

C₁₅H₂₄O₃ (252.3).

11.3 (+)-(1S,3aS,7aS)-1-tert-Butoxy-7a-methyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-inden (41)

Zu einer entgasten Lösung des Formiats **97** in Dioxan (100 mL) gab man Tri(*n*butyl)phosphan (208 mg, 5.00 mol%, 0.257 mL) und Palladium(II)-acetat (58 mg, 1.25 mol%). Das Reaktionsgemisch wurde auf 90 °C erhitzt. Das Einsetzen der Reaktion war durch Kohlendioxid-Entwicklung detektierbar. Nach 45 min war die Reaktion beendet und das Reaktionsgemisch wurde i. Vak. eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergab 3.23 g (15.5 mol, 75%) des Hexahydroindens **41** und eine Mischfraktion aus **41** und des Tetrahydroindens **99** als farblose Öle.

$R_f = 0.62$ (P:MTBE = 50:1).

$[\alpha]_D^{20} = +68.5$ ($c = 1$, CHCl₃).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3018$ cm⁻¹ (CH-Alken), 2974, 2932, 2879 (CH-Aliph.), 1635 (C=C), 1461 (CH₂), 1361 (CH₃).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (s, 3 H, 7a-H₃), 1.14 (s, 9 H, OC(CH₃)₃), 1.20-2.20 (m, 9 H, 2-H₂, 3-H₂, 6-H₂, 7-H₂, 3a-H), 3.46 (dd, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1 H, 1-H), 5.46-5.65 (m, 2 H, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 10.81$ (7a-CH₃), 24.18, 24.50 (C-2, C-3), 28.72 (OC(CH₃)₃), 31.42, 33.99 (C-6, C-7), 41.90 (C-7a), 43.19 (C-3a), 72.15 (OC(CH₃)₃), 79.47 (C-4), 126.7, 128.0 (C-4, C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 208.1 (0.5) [M^+], 152.1 (22) [$M^+ - C_4H_9$], 134.1 (37) [$M^+ - C_4H_9 - H_2O$], 57.0 (100) [$C_4H_9^+$], 41.0 (33) [$C_3H_5^+$].

C₁₄H₂₄O (208.3).

11.4 (+)-(1S,3aS,7aS)-7a-methyl-2,3,3a,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-ol (100)

Zu einer Lösung des Indens **41** (100 mg, 0.480 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) gab man bei RT Bortrifluorid-Etherat (225 mg, 1.58 mmol, 3.30 Äq., 0.200 mL) und rührte 45 min. Danach wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) abgebrochen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. ausgeschüttelt (3×10 mL). Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und für die weiteren Umsetzungen nicht gereinigt. Man erhielt 0.071 g (0.466 mmol, 97%) der Titelverbindung.

R_f = 0.17 (P:MTBE = 10:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = + 92.4 (c = 0.5, CHCl₃).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3018 cm⁻¹ (CH-Alken), 2974, 2932, 2879 (CH-Aliph.), 1635 (C=C), 1461 (CH₂), 1361 (CH₃).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3 H, 7a-CH₃), 1.30-1.84 (m, 5 H, 2-H₂, 3-H₂, 6-H_a), 1.60 (s, 1 H, OH), 2.00-2.18 (m, 4 H, 3a-H, 6-H_b, 7-H₂), 3.74 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, 1-H), 5.48-5.60 (m, 2 H, 4-H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 10.21 (7a-CH₃), 23.91, 24.09 (C-2, C-3), 30.84, 33.49 (C-6, C-7), 42.37 (C-7a), 43.19 (C-3a), 80.44 (C-1), 126.6, 127.8 (C-4, C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 152.1 (15) [M^+], 134.1 (10) [$M^+ - H_2O$], 93.1 (100) [$M^+ - C_3H_7O^+$], 57.1 (18) [$C_4H_9^+$], 41.1 (55) [$C_3H_5^+$].

C₁₀H₁₆O (152.3).

Ber.: 152.1201

Gef.: 152.1201 (EI-HRMS)

12 Synthese der A-Ring-Bausteine

12.1 Synthese der aromatischen Kupplungspartner 105 und 114

12.1.1 2,3-Dibrom-thiophen (102)

Zu einer Lösung aus 3-Bromthiophen **101** (20.0 g, 123 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (40 mL) gab man bei RT innerhalb von 35 min eine Lösung aus Brom (19.7 g, 123 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (40 mL) und rührte 17.5 h bei RT. Man versetzte mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (20 mL), trennte die Phasen, extrahierte mit H₂O (3×100 mL) und ges. NaHCO₃-Lsg. (3×100 mL) und trocknete über MgSO₄. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan) gereinigt. Von der Verbindung **102** wurden 29.6 g (122 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.63 (Pentan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.92 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.27 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 5-H)).

C₄H₂Br₂S (241.8).

12.1.2 3-Brom-thiophen-2-carbaldehyd (103)

Zu einer Lösung aus 2,3-Dibrom-thiophen **102** (6.70 g, 27.7 mol, 1.00 Äq.) in abs. Diethylether (10 mL) gab man bei -78 °C innerhalb von 15 min eine 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi (21 mL, 33.2 mmol, 1.20 Äq.) in Hexan. Nach 30 min Rühren wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 45 min zu einer Lösung von DMF (3.04 g, 41.6 mmol, 1.50 Äq., 3.20 mL) in Diethylether (20 mL) bei RT gegeben. Man versetzte mit H₂O (20 mL) und Diethylether (100 mL) und extrahierte die organische Phase mit H₂O (3×100 mL) und ges. NaCl-Lsg. (100 mL). Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Pentan:MTBE 50:1) aufgereinigt. Man erhielt 3.26 g (17.1 mmol, 62%) des Aldehyds **103** als gelbliches Öl, welches bei -28 °C erstarrte.

R_f = 0.45 (P:MTBE 10:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.73 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 9.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, CHO).

C₅H₃BrOS (191.0).

12.1.3 3-Brom-2-(2,2-diiodethenyl)-thiophen (115)

Zu einer Lösung aus Iodoform (0.413 g, 1.05 mmol, 1.05 Äq.) und PPh₃ (0.289 g, 1.05 mmol, 1.05 Äq.) in abs. THF (5 mL) gab man bei RT innerhalb von 1 min eine 1 M-Lsg von KOtBu (1.00 mL, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in tBuOH. Nach 1 min Rühren gab man 3-Bromthiophen-2-carbaldehyd **103** (0.191 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (5 mL) dazu. Nach 15 min wurde die Reaktion mit ges. NaCl-Lsg. (2 mL) versetzt. Die Suspension wurde mit Ether (10 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgte säulen-chromatographisch (Pentan). Man erhielt 0.179 g (0.406 mmol, 41%) der Verbindung **115**.

R_f = 0.46 (Pentan).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.00 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.51 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (C-2'), 110.0 (C-3), 126.5 (C-4), 129.7 (C-5), 136.1 (C-2), 143.1 (C-1').

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 442.0 (100) [M⁺], 361.0 (4) [M⁺ - Br], 315.0 (13) [M⁺ - I], 188.0 (87) [M⁺ - I - I], 127.0 (8) [I⁺], 45.0 (14) [CHS⁺].

C₆H₃BrI₂S (440.9).

12.1.4 3-Brom-2-(2,2-dibromethenyl)-thiophen (104)

3-Bromthiophen-2-carbaldehyd **103** (11.4 g, 59.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde analog **AAV1** mit CBr₄ (39.5 g, 119 mmol, 2.00 Äq.) und Triphenylphosphan (62.5 g, 238 mmol, 4.00 Äq.) innerhalb von 2 h umgesetzt. Nach einer Säulenfiltration erhielt man 17.5 g (50.4 mmol, 85%) des Tribromids **104** als gelbes Öl, welches bei -28 °C fest wurde.

R_f = 0.71 (Pentan).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 297.0 nm (4.2696).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3101 cm⁻¹ (C-H), 3089 (C-H), 1477 (C=C), 882 (Ar-H), 714 (trisubst. C=C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.40 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.80 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 89.30 (C-2'), 114.2 (C-3), 126.9 (C-4), 129.7, 129.7 (C-1', C-5), 132.5 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 345.8 (100) [M⁺], 266.8 (24) [M⁺ - Br], 187.9 (72) [M⁺ - Br - Br], 45.0 (15) [CHS⁺].

C₆H₃Br₃S (346.9).

Ber.: 343.7506

Gef.: 343.7506 (EI-HRMS)

12.1.5 (Z)-3-Brom-2-(2-bromethenyl)-thiophen (105)

Das Tribromid **104** (4.12 g, 11.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde entsprechend **AAV2** mit Pd(PPh₃)₄ (0.27 g, 2.0 mol%) und *n*Bu₃SnH (3.81 g, 13.1 mmol, 1.10 Äq., 3.47 mL) in Toluol (70 mL) umgesetzt. Die Reaktionslösung erwärmte sich schwach. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan) erhielt man 2.89 g (10.7 mmol, 91%) des Vinylbromides **105** als hellgelbes Öl, welches bei -28 °C fest wurde.

R_f = 0.66 (P:MTBE 100:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 196.0 (4.063), 204.5 (4.072), 285.5 (4.161).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3106 cm⁻¹ (C-H), 3084 (C-H), 1077 (Ar-Br), 875 (Ar-H), 699 (*cis*-C=C-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.05 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.40 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 5-H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 106.4 (C-2'), 114.3 (C-3), 125.0 (C-4), 126.7 (C-1'), 129.5 (C-5), 132.7 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 267.8 (100) [M⁺], 188.9 (44) [M⁺ - Br], 108.0 (66) [M⁺ - Br - Br].

C₆H₄Br₂S (268.0).

12.1.6 (Z)-3-Brom-2-(2-iodethenyl)-thiophen (114)

Darstellung des Phosphoniumsalzes:

Eine Lösung von Triphenylphosphan (26.2 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (150 mL) wurde bei RT mit Methyleniodid (26.8 g, 100 mmol, 1.00 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde 18.5 h unter Rückfluß erhitzt. Der entstandene weiß-gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit Pentan sorgfältig gewaschen (9×300 mL). Die Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum 48 h getrocknet. Man erhielt 48.1 g (90.5 mmol, 91%) an Triphenyl-(iodmethylen)phosphoniumiodid.

Eine Suspension aus $\text{I}^-\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{I}$ (3.47 g, 6.55 mmol, 1.30 Äq.) in abs. THF (38 mL) wurde bei RT mit einer 0.5 M-KHMDS-Lsg. (6.75 mmol, 1.3 Äq.) in Toluol analog **AAV3** versetzt und 3 min gerührt. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von 3-Bromthiophen-2-carbaldehyd **103** (1.00 g, 5.25 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (15 mL) dazugegeben. Man rührte 15 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 30 min bei RT. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan) erhielt man 1.47 g (4.65 mmol, 89%) der Titelverbindung als (Z)/(E)-Gemisch im Verhältnis 6:1.

$R_f = 0.67$ (Pentan).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.63$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.39 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 5-H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.74$ (C-2'), 115.0 (C-3), 125.7 (C-4), 129.8 (C-5), 131.3 (C-1'), 134.1 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 314.1 (100) [M^+], 236.2 (8) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 189.1 (55) [$\text{M}^+ - \text{I}$], 127.1 (2) [I^+], 108.1 (55) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{I}$], 82.0 (5) [HBr^+], 45.1 [CHS^+].

$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrIS}$ (314.2).

12.1.7 2,2',4,4'-Tetrabrom-5,5'-bithiophen (110a)

Zu einer Lösung aus 2,2'-Bithiophen (0.50 g, 2.27 mmol, 1.00 Äq.) in CHCl_3 /Essigsäure (1:1, 30 mL) wurde NBS (2.55 g, 14.3 mmol, 6.30 Äq.) gegeben und 27 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend 48 h bei RT gerührt. Die Farbe der Lösung war braun-rötlich. Nach dem Abkühlen fiel ein hellbraun-rosa Niederschlag aus, der sich nach Verdünnen mit CH_2Cl_2 (50 mL) auflöste. Man wusch die Lösung bis zur Neutralisation mit 10%iger NaOH-Lsg. Beim Extrahieren fiel ein schwarzer Niederschlag aus. Die organische Phase wurde abfiltriert und i. Vak. eingengt. Das erhaltene violette Öl wurde durch eine Säulenchromatographie (P:MTBE 100:1) gereinigt. Man erhielt 0.61 g (1.26 mmol, 56%) der Titelverbindung als weißen Feststoff.

$R_f = 0.72$ (P:MTBE 100:1).

Smp.: 139.1 $^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.05$ (s, 2 H, 3-H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 112.1$ (C-4, C-4'), 114.8 (C-2, C-2'), 129.6 (C-5, C-5'), 133.0 (C-3, C-3').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 481.8 (100) [M^+], 402.8 (14) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 321.9 (84) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{Br}$], 241.0 (11) [$\text{M}^+ - \text{Br}_3$], 142.0 (34) [$\text{M}^+ - \text{Br}_4$].

C₈H₂Br₄S (481.8).

12.2 Synthese vom mehrfach bromierten Thiophenderivat 109

12.2.1 3,4,5-Tribrom-thiophen-2-carbaldehyd (107)

Man setzte analog **AAV4** Tetrabromthiophen (1.00 g, 2.50 mmol, 1.00 Äq.) mit einer 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi (1.72 mL, 1.10 Äq.) in Hexan um und rührte 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dann wurde mit DMF (0.20 g, 2.75 mmol, 1.10 Äq.) versetzt und innerhalb von 2 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde mit 2 N-HCl (6 mL) abgebrochen. Die säulenchromatographische Reinigung (P:MTBE 100:1) ergab 0.531 g (1.52 mmol, 61%) des entsprechenden Aldehyds **107** als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.16$ (P:MTBE 100:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.84$ (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 120.1$ (C-4), 122.6 (C-3), 123.0 (C-5), 138.4 (C-2), 181.9 (CHO).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 348.8 (100) [M⁺], 319.7 (3) [M⁺ - CHO], 268.8 (83) [M⁺ - Br], 239.8 (10) [M⁺ - Br - CHO], 188.9 (2) [M⁺ - Br - Br], 159.9 (19) [M⁺ - Br - Br - CHO], 80.9 (26) [Br⁺], 45.0 (6) [CHS⁺].

C₅HBr₃OS (348.8).

12.2.2 2,3,4-Tribrom-5-(2,2-dibromethenyl)-thiophen (108)

Analog **AAV1** wurde eine Lösung von CBr₄ (0.760 g, 2.29 mmol, 4.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) mit einer Lösung von PPh₃ (1.20 g, 4.58 mmol, 8.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) umgesetzt und 20 min bei RT gerührt. Danach wurde eine Lösung von Tribromthiophenaldehyd **107** (0.200 g, 0.573 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) zugegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenfiltration (Pentan) wurden 0.275 g (0.545 mmol, 95%) der Titelverbindung erhalten.

$R_f = 0.70$ (Pentan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.77$ (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 91.28$ (C-2'), 112.9, 116.0 (C-3, C-4), 118.2 (C-2), 129.8 (C-1'), 134.4 (C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 503.6 (100) [M⁺], 424.7 (8) [M⁺ - Br], 345.8 (42) [M⁺ - Br - Br], 264.8 (7) [M⁺ - Br₃], 183.9 (14) [M⁺ - Br₄], 105.0 (22) [M⁺ - Br₅].

C₆HBr₅S (504.7).

12.2.3 (Z)-2,3,4-Tribrom-5-(2-bromethenyl)-thiophen (109)

Man setzte das Pentabromid **108** (0.275 g, 0.545 mmol, 1.00 Äq.) analog **AAV2** mit *n*Bu₃SnH (0.175 g, 0.600 mmol, 1.10 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 5.0 mol%) in Toluol (4 mL) innerhalb von 30 min bei RT um. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan) wurden 32 mg (75 µmol, 14%) an der Titelverbindung **109** erhalten.

R_f = 0.58 (Pentan).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 108.3 (C-2'), 112.4, 116.1 (C-2, C-3), 118.0 (C-4), 125.5 (C-1'), 134.7 (C-5)

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 425.6 (14) [M⁺], 347.7 (100) [M⁺ - Br], 266.8 (75) [M⁺ - Br - Br], 185.9 (47) [M⁺ - Br₃], 105.9 (22) [M⁺ - Br₄], 80.9 (9) [Br⁺].

C₆H₂Br₄S (425.7).

12.3 Synthese des aromatischen Kupplungspartners 119

12.3.1 3-Iod-thiophen (116)

Zu einer Lösung von 3-Bromthiophen **101** (20.0 g, 123 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Et₂O (150 mL) wurde eine 2.5 M-Lsg. von *n*BuLi (135 mmol, 1.10 Äq., 54 mL) in Hexan bei -78° C innerhalb von 30 min zugegeben und 15 min gerührt. Dann fügte man eine Lösung von Iod (31.2 g, 123 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Et₂O (150 mL) schnell hinzu, rührte 1 h bei -78° C und erwärmte anschließend auf RT. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser (100 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 mL), H₂O (50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und danach über MgSO₄ getrocknet. Der Ether wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt destilliert. Man erhielt 20.1 g (95.7 mmol, 78%) der Verbindung **116**.

Sdp.: 37-40 °C (2.7 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.10 (dd, *J* = 5.3, 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 7.20 (dd, *J* = 5.3, 2.7 Hz, 1 H, 2-H), 7.41 (dd, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 77.11 (C-3), 127.2 (C-5), 128.2 (C-2), 134.6 (C-4).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 209.9 (100) [M^+], 126.9 (2) [I^+], 82.9 (20) [$M^+ - I$], 45 (3) [CHS^+].

C₄H₃IS (210.0).

12.3.2 2,3-Diod-thiophen (117)

Man gab zu 3-Iodthiophen (20.1 g, 95.5 mmol, 1.00 Äq.) nacheinander Iod (9.74 g, 38.4 mmol, 0.400 Äq.), CCl₄ (20 mL), H₂O (15 mL), Essigsäure (41 mL), HIO₃ (3.36 g, 19.1 mmol, 0.200 Äq.) und konz. H₂SO₄ (0.61 mL) und erhitze 2 h unter Rückfluß. Danach wurden H₂O (20 mL) und CCl₄ (20 mL) zugefügt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (2×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10%iger NaHCO₃-Lsg. (2×50 mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Es wurden 14.2 g (42.2 mmol, 44%) an **117** erhalten.

Sdp.: 90-91 °C (1.0 mbar).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.95 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, 4-H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 1 H, 5-H).

C₄H₂I₂S (336.3).

12.3.3 3-Iod-thiophen-2-carbaldehyd (118)

Zu einer Lösung von 2,3-Diodthiophen (14.16 g, 42.15 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Ether (200 mL) tropfte man bei -78 °C eine 2.4 M-Lsg. von *n*BuLi (17.6 mL, 42.2 mmol, 1.00 Äq.) in Hexan. Nach 15 min wurde die -78 °C kalte Lösung in eine Lösung von DMF (4.62 g, 63.2 mmol, 1.50 Äq.) in abs. Ether (110 mL) überführt, die RT aufwies. Man rührte die Mischung für 3 h bei RT, versetzte diese mit H₂O (20 mL), trennte die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase mit Ether (2×50 mL). Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Säulenfiltration (Pentan) erhielt man 6.82 g (28.6 mmol, 68%) der Titelverbindung **118**.

R_f = 0.50 (P:MTBE 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 289.5 nm (4.0627).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3103 cm⁻¹ (C-H), 3085 (C-H), 1635 (Ar-CHO), 1211 (Ar-I), 875 (Ar-H).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 4-H), 7.71 (d, J = 5.1 Hz, 1 H, 5-H), 9.83 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 90.06 (C-3), 135.7 (C-4), 137.2 (C-5), 139.1 (C-2), 185.3 (CHO).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 238.0 (100) [M⁺], 126.9 (2) [I⁺], 110.0 (25) [M⁺ - I], 45.9 (11) [CHS⁺].

C₅H₃IOS (238.1).

12.3.4 Synthese von 3-Iod-2-(2,2-diiodethenyl)-thiophen (120)

Ein Lösung von CHI₃ (1.74 g, 4.41 mmol, 1.05 Äq.) in abs. THF (25 mL) wurde unter Lichtausschluß mit PPh₃ (1.16 g, 4.41 mmol, 1.05 Äq.) versetzt und 15 min bei RT gerührt. Danach wurde mit einer 1 M-Lsg. von KO^tBu in *t*BuOH (4.20 mL, 4.2 mmol, 1.00 Äq.) versetzt und 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine Lösung von 3-Iodthiophen-2-carbaldehyd **118** (1.00 g, 4.20 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (25 mL) überführt und 30 min gerührt. Es wurde mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan), danach erhielt man 0.43 g (0.89 mmol, 21%) der Titelverbindung **120**. Der Umsatz war nicht vollständig, es konnten 0.650 g des eingesetzten Aldehyds wiedergewonnen werden.

R_f = 0.74 (P:MTBE 100:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 311.0 nm (4.142).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3424 cm⁻¹ (C-H), 1076 (Ar-I), 865 (Ar-H), 718 (trisubst. C=C).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.11 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.71 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.46 (s, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 9.35 (C-2'), 86.58 (C-3), 127.6 (C-4), 134.6 (C-5), 139.5 (C-2), 146.1 (C-1').

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 487.6 (100) [M⁺], 360.8 (51) 233.9 (74) [M⁺ - I₂], 126.9 (2) [I⁺], 45.9 (5) [CHS⁺].

C₆H₃I₃S (488.0).

Ber.: 487.7090

Gef.: 487.7090 (EI-HRMS)

12.3.5 (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-thiophen (119)

Eine Suspension aus Triphenylphosphan-(iodmethylen)iodid (6.46 g, 10.9 mmol, 1.30 Äq.) in abs. THF (60 mL) wurde analog **AAV3** bei RT langsam mit einer 0.75 M-Lsg. von KHMDS (14.6 mL, 10.9 mmol, 1.30 Äq.) in Toluol versetzt und 15 min gerührt. Die Suspension wurde auf -78 °C gekühlt und langsam mit einer Lösung von

3-Iodthiophen-2-carbaldehyd (2.64 g, 11.1 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (40 mL) versetzt und 4 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan) erhielt man 2.18 g (5.96 mmol, 71%) eines (*E*)/(*Z*)-Gemisches, von welchem 1.55 g (4.28 mmol, 51%) an (*Z*)-Alken **119** abgetrennt wurden.

$R_f = 0.75$ (P:MTBE 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 288.0 nm (4.149), 299.0 (4.182).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3100\text{ cm}^{-1}$ (C-H), 3062 (C-H), 1299 (Ar-H), 863 (Ar-H), 698 (*cis*-C=C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.66$ (d, $J = 8.7$, 1 H, 2'-H), 7.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 1'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 79.20$ (C-2'), 87.15 (C-3), 126.8 (C-1'), 134.2 (C-4), 134.7 (C-5), 137.3 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 361.7 (81) [M^+], 234.8 (100) [$\text{M}^+ - \text{I}$], 126.9 (11) [I^+], 108.0 (44) [$\text{M}^+ - \text{I} - \text{I}$], 45.0 (7) [CHS^+].

$\text{C}_6\text{H}_4\text{I}_2\text{S}$ (362.0).

Ber.: 361.8123

Gef.: 361.8123 (EI-HRMS)

12.4 Synthese von Thiazolderivaten

12.4.1 2,4-Dibrom-1,3-thiazol (**122**)

Eine Mischung aus 2,4-Thiazolidinon **121** (5.48 g, 46.8 mmol, 1.00 Äq.) und Phosphorylbromid (43.6 g, 152 mmol, 3.25 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre 2 h auf $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Im Laufe der Reaktion wurde die anfängliche Schmelze fest. Nach Zugabe von Eis (10 mL) wurde mit Ether (10 mL) verdünnt. Nach der Trennung der organischen Phase wurde die wäßrige Phase mit Na_2CO_3 neutralisiert und mit Ether extrahiert (3×100 mL). Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan:MTBE 100:1). Man erhielt 5.91 g (24.3 mmol, 52%) des Thiazols **122** als weißen Feststoff.

$R_f = 0.66$ (P:MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (s, 1 H, 5-H).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 242.8 (100) [M^+], 161.9 (0.5) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 135.9 (20) [SCNBr^+], 78.9 (2) [Br^+], 45.0 (4) [CHS^+].

$\text{C}_3\text{HBr}_2\text{NS}$ (242.8).

12.4.2 2,4-Dibrom-1,3-thiazol-5-carbaldehyd (**123**)

Eine Lösung aus Diisopropylamin (0.458 g, 4.53 mmol, 1.10 Äq.) in abs. THF (30 mL) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer 1.5 M-Lsg. *n*BuLi (2.94 mL, 4.53 mmol, 1.10 Äq.) in Hexan versetzt und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Man gab innerhalb von 10 min zu der auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung eine Lösung von 2,4-Dibrom-1,3-thiazol **122** (1.00 g, 4.12 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (20 mL). Die Reaktionslösung färbte sich dabei orange-rot. Nach 30 min fügte man eine Lösung von DMF (0.331 g, 4.53 mmol, 1.10 Äq.) in abs. THF (20 mL) hinzu und erwärmte auf RT. Man gab auf ein Eis/WasserGemisch (50 mL) und verdünnte mit Ether (100 mL). Die wäßrige Phase wurde mit Ether (3×50 mL) extrahiert, die organischen Phasen vereint und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Pentan:MTBE 100:1). Es wurden 0.291 g (1.07 mmol, 26%) des Aldehyds **123** erhalten.

$R_f = 0.29$ (P:MTBE 100:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.74$ (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 120.8$ (C-5), 132.1 (C-2), 136.3 (C-4), 181.8 (CHO).

$\text{C}_4\text{HBr}_2\text{NOS}$ (270.9).

12.4.3 2,4-Dibrom-5-(2,2-dibromethenyl)-1,3-thiazol (**124**)

Analog **AAV1** wurde eine Lösung von CBr_4 (0.206 g, 0.620 mmol, 2.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) und eine Lösung von PPh_3 (0.325 g, 1.24 mmol, 4.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (5 mL) innerhalb von 30 min bei RT umgesetzt. Danach gab man den Aldehyd **123** (0.0840 g, 0.310 mmol, 1.00 Äq.) hinzu und rührte 54 h. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenfiltration (Pentan) erhielt man 0.055 g (0.129 mmol, 42%) an der Titelverbindung **124**.

$R_f = 0.41$ (P:MTBE 100:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.82$ (s, 1 H, 1'-H).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 426.7 (100) [M^+], 347.7 (61) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 266.8 (8) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{Br}$], 185.9 (4) [$\text{M}^+ - \text{Br}_3$], 82.0 (3) [HBr^+].

$\text{C}_5\text{HBr}_4\text{NS}$ (426.8).

12.4.4 (Z)-2,4-Dibrom-5-(2-bromethenyl)-1,3-thiazol (125)

Analog **AAV2** wurde eine Lösung des Tetrabromthiazols **124** (0.031 g, 0.073 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (1 mL) innerhalb von 18 h bei RT mit Pd(PPh₃)₄ (2.0 mg, 2 mol%) und *n*Bu₃SnH (0.023 g, 0.080 mmol, 1.10 Äq.) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man 0.018 g (0.052 mmol, 71%) der Titelverbindung.

R_f = 0.10 (P:MTBE 100:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 109.3 (C-5), 113.2 (C-2'), 127.9 (C-1'), 129.5 (C-2), 163.8 (C-4).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 348.8 (90) [M⁺], 267.9 (100) [M⁺ - Br], 187.9 (8) [M⁺ - Br - Br], 136.9 (66) [CBrNS⁺], 82.0 (11) [HBr⁺].

C₅H₂Br₃NS (348.8).

12.5 Synthese von Furanderivaten

12.5.1 4,5-Dibromfuran-2-carbonsäure (132)

Zu einer Lösung von 2-Furansäuremethylester **130** (20.0 g, 160 mmol, 1.00 Äq.) in refluxierendem abs. CH₂Cl₂ (50 mL) wurde eine Lösung von Brom (77.8 g, 490 mmol, 3.1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) innerhalb von 2 h zugegeben und 17 h gerührt. Man kühlte auf RT ab und rührte 24 h nach. Die Lösung wurde zu ges. Na₂CO₃-Lsg. (20 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (5×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man ein gelbes Öl. Zur Hydrolyse gab man das Öl zu einer 4 M KOH-Lsg. (250 mL), rührte 8 h bei 65 °C und 16 bei RT. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gespült und i. Vak. getrocknet. Man erhielt 29.7 g (110 mmol, 59%) der Titelverbindung **132**.

¹³C-NMR (50.3 MHz, D₂O/CD₃OD): δ = 103.7 (C-4), 119.4 (C-3), 126.0 (C-5), 151.9 (C-2), 165.0 (CO₂H).

C₅H₂Br₂O₃ (269.9).

12.5.2 4,5-Dibromfuran-2-carbonsäuremethylester (131)

Zu einer Lösung von 2-Furansäuremethylester **130** (6.88 g, 54.6 mmol, 1.00 Äq.) in refluxierendem abs. CH₂Cl₂ (10 mL) wurde eine Lösung von Brom (27.0 g, 169 mmol, 3.10 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (10 mL) innerhalb von 1 h zugegeben und unter Rückfluß 16 h gerührt. Die Lösung wurde zu ges. Na₂CO₃-Lsg. gegeben und mit CH₂Cl₂ (5×50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Man erhielt 0.619 g (2.29 mmol, 4.2%) eines gelben Öls, welches bei -28 °C zu einem Feststoff erstarrte.

R_f = 0.49 (P:MTBE 10:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3.90 (s, 3 H, CO₂CH₃), 7.18 (s, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 52.39 (CO₂CH₃), 103.8 (C-4), 121.9 (C-3), 128.4 (C-5), 145.9 (C-2), 157.3 (C=O).

C₆H₄Br₂O₃ (282.0).

12.5.3 Furan-2-carbonsäure-*tert*-butylamid (136)

Zu einer Lösung von Furan-2-carbonsäurechlorid **135** (5.45 g, 41.7 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) wurde innerhalb von 25 min bei 0 °C eine Lösung von *tert*-Butylamin (5.60 g, 75.6 mmol, 2.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) getropft und 18 h bei RT gerührt. Die entstehende Suspension wurde mit Wasser (30 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt und man erhielt 6.57 g (39.3 mmol, 94%) des Amids **136** als weißen Feststoff.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9 H, (CH₃)₃), 6.20 (s_{br.}, 1 H, NH), 6.47 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.05 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, 5-H).

C₉H₁₃NO₂ (167.2).

12.5.4 2-Brom-furan-5-carbonsäure-*tert*-butylamid (137)

Zu einer Lösung von Furan-2-carbonsäure-*tert*-butylamid **136** (2.00 g, 12.0 mmol, 1.00 Äq.) in refluxierendem abs. CH₂Cl₂ (12 mL) wurde innerhalb von 20 min eine Lösung von Brom (5.94 g, 37.2 mmol, 3.10 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (2 mL) zugegeben

und 16 h unter reflux gerührt. Die Lösung wurde zu ges. Na₂CO₃-Lsg. (100 mL) gegeben und mit CH₂Cl₂ (5×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) ausgeschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (Pentan:MTBE 100:1) ergab 0.602 g (2.54 mmol, 20%) der Titelverbindung **137**.

R_f = 0.37 (P:MTBE 10:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9 H, (CH₃)₃), 6.10 (s_{br.}, NH), 6.41 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.00 (d, J = 3.5 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 28.88 (C(CH₃)₃), 51.70 (C(CH₃)₃), 114.1 (C-3), 115.8 (C-4), 123.5 (C-2), 150.3 (C-5), 156.6 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 245.1 (28) [M⁺], 230.0 (50) [M⁺ - CH₃], 189.0 (26) [M⁺ - C₄H₉⁺], 172.9 (100) [M⁺ - HNC₄H₉⁺], 166.1 (6) [M⁺ - Br], 146.9 (1) [C₄H₂BrO⁺], 66.0 (5) [C₄H₂O⁺], 57.0 (10) [C₄H₉⁺].

C₉H₁₂BrNO₂ (246.1).

12.6 Synthese von Pyridinderivaten

12.6.1 2-Iodpyridin

Die Synthese von 2-Iodpyridin diente als Testreaktion für die Darstellung von *seco*-Iodpyridin-Steroid **184**. Eine Lösung von 2-Brompyridin (20.0 g, 127 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Ether (100 mL) wurde innerhalb von 30 min unter Lichtausschluß bei -30 °C mit einer 2.5 M-Lsg. von *n*BuLi (56 mL, 139 mmol, 1.10 Äq.) in Hexan versetzt und 5 min gerührt. Es wurde eine Lösung aus Iod (35.3 g, 127 mmol, 1.00 Äq.) in abs. Ether (150 mL) zugegeben und innerhalb von 60 min auf RT gebracht. Man goß auf Wasser (200 mL), trennte die organische Phase ab, sättigte die wäßrige Phase mit NaCl und extrahierte mit Ether (3×20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das Rohprodukt fraktionierend destilliert. Man erhielt 14.9 g (72.8 mmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Sdp.: 97-100 °C (14 Torr).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.23-7.38 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 7.70-7.77 (m_c, 1 H, 3-H), 8.35-8.42 (m_c, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 118.1 (C-2), 122.9 (C-5), 135.0 (C-3), 137.6 (C-4), 150.7 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 205.0 (100) [M^+], 126.9 (6) [I^+], 78.0 (100) [$M^+ - I$], 51.0 (24) [$C_4H_3^+$].

C_5H_4IN (205.0).

12.6.2 2-Brompyridin-3-carbaldehyd (140)

Analog **AAV5** wurde eine LDA-Lsg. (94.9 mmol, 1.50 Äq.) in abs. THF (100 mL) hergestellt und innerhalb von 2 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit 2-Brompyridin **139** (9.90 g, 63.2 mmol, 1.00 Äq., 6.00 mL) versetzt. Nachdem 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde, gab man innerhalb von 8 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ DMF (9.20 g, 26.4 mmol, 2.00 Äq.) hinzu und rührte 1 h. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 0.2 M- KH_2PO_4 -Lsg. (500 mL) abgebrochen. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (Gradientensäule, P:MTBE 10:1 - 5:1) erhielt man 4.50 g (24.1 mmol, 39%) der Titelverbindung **140**.

R_f = 0.19 (P:MTBE 10:1).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44 (dd, J = 7.5, 4.5 Hz, 1 H, 5-H), 8.19 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.59 (dd, J = 4.5, 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 10.9 (s, 1 H, CHO).

^{13}C -NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 123.5 (C-5), 130.5 (C-3), 137.9 (C-4), 145.3 (C-2), 154.5 (C-6), 191.0 (CHO).

C_6H_4BrNO (186.0).

12.6.3 3-Brompyridin-4-carbaldehyd (144)

Man setzte eine Lösung von 3-Brompyridin **143** (2.00 g, 12.7 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (40 mL) entsprechend **AAV5** bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit LDA (16.9 mmol, 1.10 Äq.) um und rührte 10 min. Danach wurde mit DMF (4.02 g, 55.0 mmol, 4.33 Äq.) versetzt, 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 30 min bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (P:MTBE 1:1) erhielt man 0.173 g (0.930 mmol, 7%) der Titelverbindung **126**.

R_f = 0.1 (P:MTBE 1:1).

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.61 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.61 (d, J = 5.0 Hz, 1 H, 6-H), 8.92 (s, 1 H, 2-H), 10.4 (s, 1 H, CHO).

C_6H_4BrNO (186.0).

12.6.4 4-Brom-pyridin-3-carbaldehyd (146)

4-Brompyridin **145** (0.511 g, 3.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach **AAV5** mit LDA (4.13 mmol, 1.30 Äq.) umgesetzt und 30 min gerührt. Es wurde DMF (1.02 g, 14.0 mmol, 4.44 Äq.) zugegeben und weitere 15 min gerührt. Man erwärmte auf RT und rührte weitere 30 min. Nachdem ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) und Ether zugegeben (20 mL) wurden, trennte man die Phasen und extrahierte die wäßrige Phase mit Ether ($3 \times 10\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Pentan:EE 1:1) gereinigt. Man erhielt 0.116 g (0.624 mmol, 19%) des Aldehyds **146**.

$R_f = 0.42$ (P:EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 5-H), 8.57 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H), 9.00 (s, 1 H, 2-H), 10.4 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 128.8$ (C-5), 129.1 (C-4), 136.5 (C-3), 151.2 (C-2), 154.5 (C-6), 190.4 (CHO).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 185.0 (69) [M^+], 156.0 (100) [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 105.5 (16) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 50.0 (100) [C_4H_2^+].

$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrNO}$ (186.0).

12.7 Synthese von(Z)-2-Brom-3-(2-halogenoethenyl)-pyridin 142 und 149

12.7.1 2-Brom-3-(2,2-dibromethenyl)-pyridin (141)

Man gab analog **AAV1** bei RT eine Lösung von PPh_3 (11.3 g, 43.1 mmol, 8.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (40 mL) zu einer Lösung von CBr_4 (7.15 g, 21.6 mmol, 4.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (40 mL). Nach 30 min fiel ein Feststoff in geringen Mengen aus. Die Lösung des 2-Brompyridin-3-carbaldehyds **140** (1.00 g, 5.38 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (40 mL) wurde innerhalb von 10 min dazugegeben. Nach 18 h wurde mit Pentan verdünnt und das Produkt durch eine Säulenfiltration (P:MTBE 1:1) gereinigt. Es wurden 0.687 g (2.00 mmol, 38%) an **141** als hellgelber Feststoff erhalten.

$R_f = 0.57$ (P:MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.48 (s, 1 H, 1'-H), 7.94 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 8.34 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 94.81$ (C-2'), 122.4 (C-5), 133.4 (C-3), 134.3, 138.4 (C-1', C-4), 149.5 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 340.8 (47) [M^+], 261.9 (100) [$M^+ - Br$], 179.9 (58) [$M^+ - Br - Br$], 102.0 (24) [$M^+ - Br_3$].

C₇H₄Br₃N (341.8).

Ber.: 338.7894

Gef.: 338.7894 (EI-HRMS)

12.7.2 (Z)-2-Brom-3-(2-bromethenyl)-pyridin (142)

Gemäß **AAV2** wurde eine Lösung des Tribromids **141** (0.50 g, 1.46 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (9 mL) mit Pd(PPh₃)₄ (87 mg, 4 mol%) versetzt. Nach dem Lösen des Katalysators wurde *n*Bu₃SnH (0.470 g, 1.61 mmol, 1.10 Äq.) dazugegeben. Die Reaktionslösung erwärmte sich nicht nach der Zugabe. Trotz des unvollständigen Umsatzes wurde aufgrund der Bildung zahlreicher Nebenprodukte die Reaktion nach 3 h abgebrochen. Das Toluol wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (P:MTBE 20:1) gereinigt. Man erhielt 0.247 g (0.940 mmol, 64%) der Titelverbindung **142** als farbloses Öl, welches bei -28 °C zu einem Feststoff erstarrte.

R_f = 0.47 (P:MTBE 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 243.0 nm (3.9140).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3075 cm⁻¹ (Ar-CH), 3018 (Alken-CH), 1572 (C=C), 1550 (Aryl), 1052 (Ar-Br), 843 (Ar-H), 700 (*cis*-HC=CH).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 1'-H), 7.32 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 8.10 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.33 (dd, J = 5.0, 2.0 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 111.3 (C-2'), 122.3 (C-5), 130.3 (C-1'*), 132.6 (C-3), 138.5 (C-4*), 143.1 (C-2), 149.3 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 263.0 (40) [M^+], 182.0 (100) [$M^+ - Br$], 102.0 (42) [$M^+ - Br - Br$].

C₇H₅Br₂N (262.9).

Ber.: 260.8789

Gef.: 260.8789 (EI-HRMS)

12.7.3 (Z)-2-Brom-3-(2-iodethenyl)-pyridin (149)

Analog **AAV3** setzte man die Suspension von Triphenyl-(iodmethyl)phosphoniumiodid (3.73 g, 7.02 mmol, 1.30 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (40 mL) bei RT mit einer 0.5 M-Lsg. von KHMDS (14.0 mL, 7.02 mmol, 1.30 Äq.) in Toluol um. Danach versetzt man bei -78 °C mit einer Lösung des Aldehyds **140** (1.00 g,

5.40 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (15 mL) und rührte 1 h bei RT. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (P:MTBE 10:1) erhielt man 1.13 g (3.67 mmol, 68%) der (Z)-Iodvinylverbindung **149** als hellgelben Feststoff.

$R_f = 0.28$ (P:MTBE 10:1).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3045 \text{ cm}^{-1}$ (Ar-H), 1566 (Ar-H), 800 (Ar-H), 712 (*cis*-HC=CH), 690 (Ar-Br).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.88$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.33 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.70 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 8.35 (dd, $J = 4.5, 2.0$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.68$ (C-2'), 122.2 (C-5), 134.9 (C-3), 136.9, 138.2 (C-1', C-4), 142.8 (C-2), 149.4 (C-6).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 308.0 (10) [M^+], 230.0 (5) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 182.0 (88) [$\text{M}^+ - \text{I}$], 127.0 (12) [I^+], 102 (100) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{I}$].

$\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}$ (308.9).

12.8 Synthese von (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin **152**

12.8.1 3-Iod-pyridin-2-carbaldehyd (**151**)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus *N,N,N*-Trimethylethylendiamin (2.52 g, 24.0 mmol, 1.20 Äq.) in abs. THF (75 mL) wurde innerhalb von 2 min eine 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi (13.8 mL, 22.1 mmol, 1.10 Äq.) in Hexan gegeben und 15 min gerührt.

Danach wurde Pyridin-2-carbaldehyd **150** (2.15 g, 20.1 mmol, 1.00 Äq.) innerhalb von 20 min zugefügt. Nach weiteren 15 min bei -78 °C wurde wiederum eine 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi in Hexan (25.0 mL, 40.0 mmol, 2.00 Äq.) zugefügt und 3 h gerührt. Danach wurde auf -42 °C erwärmt und 17 h gerührt. Man kühlte wieder auf -78 °C ab und gab Iod (10.6 g, 41.7 mmol, 2.10 Äq.) in abs. THF (50 mL) innerhalb von 10 min hinzu, danach wurde auf RT aufgetaut. Zur Aufarbeitung extrahierte man mit ges. NaCl-Lsg. (3×50 mL), trennte die Phasen und dampfte i. Vak. ein. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (P:MTBE 5:1) und man erhielt 0.111 g (0.476 mmol, 24%) des Aldehyds **151**.

$R_f = 0.12$ (P:MTBE 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.21$ (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 8.35 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 8.79 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, 1 H, 6-H), 10.1 (s, 1 H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 92.00$ (C-3), 127.8 (C-5), 149.3, 149.3 (C-4, C-6), 149.9 (C-2), 192.4 (CHO).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 233.0 (74) [M^+], 205.0 (65) [$M^+ - CHO$], 127.0 (11) [I^+], 105.1 (2) [$M^+ - I$], 78.1 (100) [C_5H_4N], 51.0 (64) [$C_4H_3^+$].

C₆H₄INO (233.1).

12.8.2 (Z)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin (152)

Analog **AAV3** wurde eine Suspension von $I^-Ph_3P^+CH_2I$ (0.329 g, 0.619 mmol, 1.30 Äq.) in abs. THF (20 mL) bei RT mit einer 1 M-Lsg. von NaHMDS (0.619 mmol, 1.30 Äq.) in THF umgesetzt und 3 min gerührt. Aus der Suspension entstand eine Lösung, welche auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von 3-Iodpyridin-2-carbaldehyd **151** (0.111 g, 0.476 mmol, 1.00 Äq.) in abs. THF (10 mL) versetzt wurde. Man rührte 15 min, erwärmte innerhalb von 1 h auf RT und versetzte mit ges. NH_4Cl -Lsg. (5 mL). Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (P:MTBE 100:1) erhielt man 0.025 g (0.070 mmol, 11%) der Titelverbindung.

R_f = 0.31 (P:MTBE 10:1).

¹H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 1'-H), 6.97 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1 H, 2'-H), 8.13 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.64 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ = 86.37 (C-2'), 96.21 (C-3), 124.1 (C-5), 139.8 (C-4), 146.7 (C-1'), 148.2 (C-6), 156.9 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 357.1 (29) [M^+], 230.1 (100) [$M^+ - I$], 204.1 (6) [$M^+ - I - CH_2$], 127.0 (6) [I^+].

C₇H₄I₂N (356.9).

12.8.3 (E)-3-Iod-2-(2-iodethenyl)-pyridin

Bei der Synthese von **135** entstanden 19% seines (*E*)-Isomers.

R_f = 0.51 (P:MTBE 10:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} (lg ϵ) = 197.0 nm (4.2395), 225.0 (4.0425), 261.0 (4.1423), 307.5 (3.9592).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3063 cm^{-1} (Ar-H), 3037 (Alken-CH), 1591 (C=C), 1558 (Aryl), 1111 (Ar-I), 1004 (*trans*-HC=CH), 808 (Ar-H).

¹H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.90 (dd, J = 8.0, 4.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.67 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.86 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, 1'-H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, 4-H), 8.48 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 88.69 (C-2'), 94.41 (C-3), 123.9 (C-5), 145.0 (C-4), 147.3 (C-1'), 148.7 (C-6), 155.4 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 357.1 (23) [M⁺], 230.1 (100) [M⁺ - I], 204.1 (6) [M⁺ - I - CH₂], 127.0 (7) [I⁺], 103.1 (54) [M⁺ - I - I], 76.1 (25) [C₅H₃N⁺].

C₇H₄I₂N (356.9).

Ber.: 356.8511

Gef.: 356.8511 (EI-HRMS)

12.9 Synthese eines nicht-aromatischen Cyclisierungsvorläufers

12.9.1 (*rac*)-1,1-Dibrom-3-(aminocarboxybenzyloxy)-but-1-en (163)

Analog **AAV1** wurde eine Lösung von CBr₄ (0.663 g, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) mit PPh₃ (1.05 g, 4.00 mmol, 4.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (15 mL) umgesetzt. Nach 45 min wurde bei RT der Aldehyd **162** (0.192 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) zugegeben und 23 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie erhielt man 0.073 g (0.201 mmol, 21%) der Titelverbindung.

R_f = 0.60 (P:MTBE 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H, 4-CH₃), 4.35-4.50 (m_c, 1 H, 3-H), 4.80 (s_{br.}, 1 H, NH), 5.08 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, Benzyl-H_a), 5.14 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, Benzyl-H_b), 6.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 2-H), 7.29-7.40 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 19.77 (CH₃), 49.97 (C-3), 66.92 (C-Benzyl), 128.2, 128.2, 128.5 (C-Phenyl), 136.2 (C-1), 139.7 (C-2), 155.3 (HNC(O)OR).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 363.0 (2) [M⁺], 282.1 (2) [M⁺ - Br], 272.0 (1) [M⁺ - C₇H₇], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].

C₁₂H₁₃Br₂NO₂ (363.0).

12.9.2 (*rac*)-*N*-Carboxybenzyloxy-pipecolinsäure-methylester (165)

(*D,L*)-Pipecolinsäure **164** (5.00 g, 38.7 mmol, 1.00 Äq.) und Chlorameisensäurebenzylester (7.93 g, 46.5 mmol, 1.20 Äq.) wurden in 1 N NaOH (3.10 g, 77.4 mmol, 2.00 Äq.) 17 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz extrahierte man das Lösungsmittel mit Ether (3×50 mL) und säuerte mit 6 N-Salzsäure an (100 mL). Der Niederschlag wurde in Ether (50 mL) aufgenommen. Die organischen Phasen wurden vereint, mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Ether wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand in Methanol (50 mL) gelöst, mit Camphersulfonsäure (0.25 g, 2 mol%) versetzt und 15 h unter Rückfluß erhitzt. Jedoch war kein vollständiger Umsatz zu verzeichnen, so daß mit konz. H₂SO₄

(2 mL) versetzt wurde. Nach weiteren 9 h war die Reaktion beendet. Man wusch mit ges. NaHCO₃-Lsg. (5×50 mL), Wasser (3×50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2×50 mL) und trocknete über Na₂SO₄. Die säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan) ergab 7.88 g (2.84 mmol, 73%) der Titelverbindung **165**.

$R_f = 0.59$ (CH₂Cl₂:MeOH 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.15-1.80$ (m, 5 H, 3-H_a, 4-H₂, 5-H₂), 2.15-2.31 (m, 1 H, 3-H_b), 2.85-3.15 (m_c, 1 H, 6-H_a), 3.69 (s_{br.}, 1.5 H, OCH₃, Rotamer 1), 3.73 (s_{br.}, 1.5 H, OCH₃, Rotamer 2), 3.95-4.20 (m, 1 H, 6-H_b), 4.80-5.00 (m_c, 1 H, 2-H), 5.16 (s_{br.}, 2 H, Benzyl-H), 7.30-7.40 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 20.66$ (C-4), 24.49 (C-3 Rotamer 1), 24.67 (C-3 Rotamer 2), 26.68 (C-5), 41.82 (C-6), 52.11 (OCH₃), 54.31 (C-2 Rotamer 1), 54.56 (C-2 Rotamer 2), 67.26 (CH₂-Benzyl), 127.7, 127.9, 128.4 (C-Phenyl), 138.0 (HNC(O)OR), 172.1 (C(O)OMe).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 277.2 (2) [M⁺], 218.2 (22) [C₂H₃O₂⁺], 144.2 (1) [M⁺ - Cbz], 91.1 (100) [C₇H₇⁺], 84.1 (16) [C₅H₁₀N⁺].

C₁₅H₁₉NO₄ (277.3).

12.9.3 (*rac*)-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (**166**)

Zu einer Lösung des geschützten Pipecolinsäuremethylester **165** (7.00 g, 25.2 mmol, 1.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (250 mL) wurde innerhalb von 30 min bei -78 °C eine 1 M-Lösung von DIBAH (27.7 mL, 27.7 mmol, 1.10 Äq.) in Hexan getropft und 24 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion war nicht vollständig und wurde bei -78 °C mit einer vorgekühlten Lösung von 1 N Salzsäure in Methanol (10%) abgebrochen. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gebracht und mit ges. NH₄Cl-Lsg. (3×100 mL) ausgeschüttelt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (P:MTBE 5:1). Es wurden 1.70 g (6.88 mmol, 27%) des entsprechenden Aldehyds **166** erhalten und 3.41 g (12.3 mmol) des Edukts **165** wiedergewonnen. Die umsatzbezogene Ausbeute beträgt demnach 53%.

$R_f = 0.19$ (P:MTBE 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.15-1.85$ (m, 5 H, 3-H_a, 4-H₂, 5-H₂), 2.18-2.28 (m_c, 1 H, 3-H_b), 2.80-3.10 (m, 1 H, 6-H_a), 3.95-4.26 (m, 1 H, 6-H_b), 4.62-4.80 (m, 1 H, 2-H), 5.16 (s_{br.}, 2 H, Benzyl-H), 7.28-7.42 (m, 5 H, Phenyl-H), 9.61 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 20.69, 23.40, 24.60 (C-3, C-4, C-5), 42.63 (C-6), 61.01 (C-2), 67.49 (C-Benzyl), 127.9, 128.0, 128.5 (C-Phenyl), 136.3 (HNC(O)OR), 201.9 (CHO).

MS (70 eV, DCI): m/z (%) = 512.5 (1) [2M + 18]⁺, 265.3 (83) [M + 18]⁺, 248.3 (86) [M + 1]⁺, 218.2 (100) [M - CHO]⁺.

C₁₄H₁₇NO₃ (277.3).

12.9.4 (*rac*)-2-(2,2-Dibromethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (167)

Analog **AAV1** wurde eine Lösung von CBr₄ (1.76 g, 5.30 mmol, 2.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) mit PPh₃ (2.78 g, 10.6 mmol, 4.00 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL) umgesetzt. Danach wurde der Aldehyd **166** (0.655 g, 2.65 mmol, 1.00 Äq.) zur Reaktionslösung gegeben und 1.5 h bei RT gerührt. Die Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenfiltration (P:MTBE 5:1) ergaben die Titelverbindung **167** in einer Ausbeute von 0.832 g (2.06 mmol, 80%).

R_f = 0.48 (P:MTBE 5:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.80 (m, 6 H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 2.78-2.96 (m_c, 1 H, 6-H_a), 4.05-4.18 (m, 1 H, 6-H_b), 4.95-5.05 (m, 1 H, 2-H), 5.12 (s, 1 H, Benzyl-H Rotamer 1), 5.15 (s, 1 H, Benzyl-H Rotamer 2), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, 1'-H), 7.29-7.44 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 19.81, 24.98, 28.94 (C-3, C-4, C-5), 40.65 (C-6), 53.77 (C-2), 67.30 (C-Benzyl), 90.64 (C-2'), 127.9, 128.0, 128.5 (C-Phenyl), 135.6 (C-1'), 136.5 (C_{quart.}-Phenyl), 155.4 (HNC(O)OR).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 403.2 (1) [M⁺], 322.2 (1) [M⁺ - Br], 242.3 (1) [M⁺ - Br - Br], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].

C₁₅H₁₇Br₂NO₂ (403.2).

12.9.5 (*rac*)-(Z)-2-(2-Bromethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester (168)

Analog **AAV2** wurde eine Lösung des Dibromids **167** (0.832 g, 2.06 mmol, 1.00 Äq.) in Toluol (15 mL) innerhalb von 15 h bei RT mit *n*Bu₃SnH (0.631 mg, 2.17 mmol, 1.05 Äq.) und Pd(PPh₃)₄ (95 mg, 4.0 mol%) versetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man 0.121 g (0.373 mmol, 18%) des Piperidinderivates **168**.

R_f = 0.40 (P:MTBE 10:1).

UV (CH₃CN): λ_{\max} (lg ϵ) = 242.5 nm (2.4366), 248.0 (2.5200), 254.0 (2.5900), 260.0 (2.5231).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3079 cm⁻¹ (Ar-H), 2939 (CH₂), 1686 (C=O), 836 (Ar-H), 697 (*cis*-HC=CH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.42-1.88 (m, 6 H, 3-H₂, 4-H₂, 5-H₂), 2.93 (t, J = 12.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.15 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, 6-H_b), 5.14 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, Benzyl-H Rotamer 1), 5.18 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, Benzyl-H Rotamer 2), 5.24-5.28 (m_c, 1 H, 2-H), 6.30 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1 H, 2'-H), 6.45 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 1'-H), 7.30-7.42 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 19.89, 25.15, 29.26 (C-3, C-4, C-5), 40.56 (C-6), 51.34 (C-2), 67.10 (C-Benzyl), 108.5 (C-2'), 127.8, 127.9, 128.4 (C-Phenyl), 132.7 (C-1'), 136.7 (C_{quart.}-Phenyl), 155.4 (HNC(O)OR).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 325.1 (2) [M⁺], 244.2 (1) [M⁺ - Br], 91.1 (100) [C₇H₇⁺].

C₁₅H₁₈BrNO₂ (325.1).

Ber.: 323.0521

Gef.: 323.0521 (EI-HRMS)

13 Heck-Reaktionen an Testsystemen

13.1 3-(3-Thiophenyl)-acrylsäure-*tert*-butylester (170)

Analog **AAV7** wurde 3-Bromthiophen **101** (0.258 g, 1.22 mmol, 1.00 Äq.) innerhalb von 16 h bei 120 °C mit *tert*-Butylacrylat **169** (0.192 g, 1.59 mmol, 1.20 Äq.), TBAOAc (0.754 g, 2.50 mmol, 2.50 Äq.) und *H.*-Beller-Kat. **60** (9.0 mg, 1 mol%) in DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 (2.5 mL) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:MTBE 1:1) erhielt man 0.228 g (1.08 mmol, 87%) der Titelverbindung **170**.

$R_f = 0.22$ (P:MTBE 100:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.52$ (s, 9 H, *O*tBu), 6.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 1-H), 7.25-7.38 (m, 2 H, 4'-H, 5'-H), 7.45 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.22$ (C(CH₃)₃), 80.43 (C(CH₃)₃), 119.9 (C-2'), 125.2, 126.8, 127.5 (C-1, C-4', C-5'), 137.1 (C-2), 137.8 (C-3'), 166.6 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 210.0 (39) [M⁺], 195.0 (0.5) [M⁺ - CH₃], 154.0 (100) [M⁺ - C₄H₉], 137.0 (54) [M⁺ - OC₄H₉], 109.0 (23) [M⁺ - CO₂C₄H₉], 57.0 (31) [C₄H₉⁺].

C₁₁H₁₄O₂S (210.3).

13.2 3-(5-*tert*-butylcarbamoyl-furan-2-yl)-acrylsäure-*tert*-butylester (173)

Nach **AAV7** wurden 5-Brom-2-furansäure-*tert*-butylamid **137** (50 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), *tert*-Butylacrylat **169** (0.26 g, 2.03 mmol, 10 Äq.), TBAOAc (0.15 g, 0.51 mmol, 2.5 Äq.) und *H.*-Beller-Kat. **60** (4 mg, 2 mol%) in DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 (5 mL) innerhalb von 15 h bei 125 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurden 51 mg (0.17 mmol, 86%) der Titelverbindung **173** erhalten.

$R_f = 0.69$ (P:MTBE 1:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (s, 9 H, *N*tBu), 1.52 (s, 9 H, *O*tBu), 6.19 (s_{br.}, 1 H, NH), 6.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 4-H), 7.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1 H, 3-H), 7.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.13$ (OC(CH₃)₃), 28.87 (NC(CH₃)₃), 51.72 (NC(CH₃)₃), 80.93 (OC(CH₃)₃), 115.4, 115.5 (C-3, C-4), 120.2 (C-2'), 129.4 (C-1'), 149.4 (C-2), 151.5 (C-5), 157.2 (CONH*t*Bu), 166.6 (CO₂*t*Bu).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 293.2 (58) [M^+], 278.1 (18) [$M^+ - CH_3$], 237.1 (34) [$M^+ - C_4H_9$], 222.1 (92) [$M^+ - C_4H_9N$], 165.0 (100) [$M^+ - C_7H_{11}O_2$], 81.0 (3) [$C_5H_5O^+$], 57.0 (14) [$C_4H_9^+$].

C₁₆H₂₃NO₄ (293.2).

13.3 3-(2-Pyridyl)-acrylsäure-*tert*-butylester (174)

Eine entgaste Lösung von 2-Brompyridin **139** (0.174 g, 1.10 mmol, 1.10 Äq.) in DMA (4 mL) wurde innerhalb von 92 h bei 100 °C mit *tert*-Butylacrylat **169** (0.128 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Dicyclohexylmethylamin (0.293 g, 1.50 mmol, 1.50 Äq.), Tetraethylammoniumchlorid (0.166 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Palladium(II)-acetat (9.0 mg, 40 mol%) in DMA (4 mL) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:MTBE 10:1) erhielt man 12 mg (0.056 mmol, 6%) der Titelverbindung **174**.

R_f = 0.17 (P:MTBE 10:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (s, 9 H, OtBu), 6.82 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, 2'-H), 7.21-7.28 (m, 1 H, 5-H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1 H, 1'-H), 7.68 (dt, J = 7.5, 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 8.63 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 28.09 (C(CH₃)₃), 80.67 (C(CH₃)₃), 123.7, 123.9, 124.5 (C-2', C-3, C-5), 138.7 (C-4), 142.2 (C-1'), 150.0 (C-6), 153.2 (C-2), 166.9 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 205.2 (2) [M^+], 160.2 (35) [$M^+ - CHO_2$], 150.1 (56) [$M^+ - C_4H_7$], 132.1 (88) [$M^+ - OC_4H_9$], 104.1 (47) [$M^+ - CO_2C_4H_9$], 57.1 (100) [$C_4H_9^+$].

C₁₂H₁₅NO₂ (205.3).

13.4 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure-*tert*-butylester (175)

Eine entgaste Lösung von 3-Brompyridin **143** (0.174 g, 1.10 mmol, 1.10 Äq.) in DMA (4 mL) wurde innerhalb von 64 h bei 100 °C mit *tert*-Butylacrylat **169** (0.128 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), Dicyclohexylmethylamin (0.293 g, 1.50 mmol, 1.50 Äq.), Tetraethylammoniumchlorid (0.166 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Palladium(II)-acetat (9.0 mg, 40 mol%) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung (Pentan:MTBE 1:1) erhielt man 10 mg (0.0487 mmol, 5%) der Titelverbindung **175**.

R_f = 0.22 (P:MTBE 1:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 198.0 nm (4.1702), 257.5 (4.2623).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3001 \text{ cm}^{-1}$ (C-H), 2977 (C-H), 1701 (C=O), 1640 (C=C), 874 (C=C-C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (s, 9 H, *OtBu*), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 7.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.83 (ddd, $J = 8.0, 4.5, 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 8.59 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.15$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 122.6 (C-2'), 123.8 (C-5), 123.8 (C-5), 130.6 (C-3), 134.5 (C-4), 139.6 (C-1'), 149.2, 150.3 (C-2, C-6), 165.5 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 205.2 (18) [M^+], 150.1 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$], 132.1 (69) [$\text{M}^+ - \text{OC}_4\text{H}_9$], 104.1 (19) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$], 57.1 (60) [C_4H_9^+].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3).

13.5 3-(4-Pyridyl)-acrylsäure-*tert*-butylester (176)

Analog der **AAV7** wurde 4-Brompyridin **145** (0.174 g, 1.10 mmol, 1.04 Äq.) innerhalb von 24 h bei 120 °C mit *tert*-Butylacrylat **169** (0.128 g, 1.00 mmol, 1.00 Äq.), TBAOAc (0.754 g, 2.50 mmol, 2.50 Äq.) und *H.-Beller*-Kat. **60** (9.0 mg, 1 mol%) in DMF/MeCN/ H_2O 1:1:0.2 (5 mL) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:MTBE 1:1) erhielt man 0.114 g (0.555 mmol, 52%) der Titelverbindung **176**.

$R_f = 0.19$ (P:MTBE 1:1).

UV (CH_3CN): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 200.0 nm (4.1932), 202.0 (4.1941), 255.5 (4.2811).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3054 \text{ cm}^{-1}$ (C-H), 2977 (C-H), 1712 (C=O), 1645 (C=C), 1598 (Ar-H), 990 (C=C-C=O), 825 (Ar-H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.54$ (s, 9 H, *OtBu*), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.35 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, 1'-H), 8.64 (d, $J = 1.0$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.07$ ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.7 (C-2'), 124.8 (C-3, C-5), 140.5 (C-1'), 141.8 (C-4), 150.4 (C-2, C-6), 165.2 (C=O).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 205.1 (14) [M^+], 150.1 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$], 132.1 (91) [$\text{M}^+ - \text{OC}_4\text{H}_9$], 104.1 (16) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$], 57.1 (72) [C_4H_9^+], 51.0 (20) [C_4H_3^+].

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3).

14 Intermolekulare Heck-Reaktionen

14.1 Synthese von 3-Brom-thiophen-seco-Steroiden

14.1.1 (1R, 3aS, 4S, 7aS)-3-Brom-2-(Z)-[2-[1-tert-butoxy-7a-methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl]-ethenyl]-thiophen (177)

Reaktion von **105** mit **41**:

Das Bromvinylbromthiophen **105** (1.37 g, 5.12 mmol, 1.50 Äq.), das Inden **41** (709 mg, 3.40 mmol, 1.00 Äq.) und TBAOAc (2.56 g, 8.51 mmol, 2.50 Äq.) wurden entsprechend **AAV6** mit Pd(OAc)₂ (76.0 mg, 10 mol%) und PPh₃ (179 mg, 20.0 mol%) in DMF/MeCN/H₂O (5:5:1, 20 mL) innerhalb von 16 h bei 70 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Gradientensäule, erst P, dann P:MTBE 100:1) erhielt man 1.11 g (2.81 mmol, 83%) der Titelverbindung **177** als untrennbares (Z)/(E)-Gemisch im Verhältnis 10:1.

Reaktion von **114** mit **41**:

Zu einer Lösung aus **114** (79.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 Äq.) und **41** (106 mg, 0.51 mmol, 2.0 Äq.) in Acetonitril (5 mL) wurden Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 10 mol%) und Ag₃PO₄ (265 mg, 0.64 mmol, 2.5 Äq.) gegeben und 20 h auf 80 °C erhitzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (s.o.) erhielt man 72 mg (0.18 mmol, 73%) an **177** als untrennbares (Z)/(E)-Gemisch im Verhältnis 4:1.

R_f = 0.32 (P:MTBE 100:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 282.5 nm (4.125), 371.0 (2.936).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3017 cm⁻¹ (CH-Alken), 2971 (CH-Aliph.), 1460 (CH₂), 1361 (CH₃), 1018 (Ar-H), 700 (C=C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3 H, 7a'-CH₃), 1.16 (s, 9 H, OtBu), 1.32-1.66 (m, 3 H, 2'-H₂, 3'-H_a), 1.82-1.96 (m, 2 H, 3'-H_b, 3a'-H), 2.06 (dddd, J = 17.0, 5.0, 3.5, 1.5 Hz, 1 H, 7'-H_a), 2.31-2.44 (m, 1 H, 7'-H_b), 3.39-3.47 (m_c, 1 H, 4'-H), 3.52 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, 1'-H), 5.41 (dddd, J = 10.0, 6.0, 3.0, 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 5.44 (dd, J = 11.5, 10.5 Hz, 1 H, 2''-H), 5.73 (dddd, J = 10.0, 5.0, 2.5, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 6.59 (d, J = 11.5 Hz, 1 H, 1''-H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 4-H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.52 (CH₃-7a'), 24.63 (C-3'), 28.78 (OC(CH₃)₃), 30.51 (C-2'), 38.79 (C-7'), 39.81 (C-4'), 41.34 (C-7a'), 46.75 (C-3a'), 72.32 (OC(CH₃)₃), 80.61 (C-1'), 111.8 (C-3), 120.5 (C-1''), 124.7 (C-4), 127.8 (C-6'), 128.1 (C-5'), 129.9 (C-2''), 134.1 (C-2), 135.1 (C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 396.2 (28) [M^+], 339.1 (18) [$M^+ - C_4H_9$], 321.1 (6) [$M^+ - C_4H_9O$], 259.2 (12) [$M^+ - Br - C_4H_9$], 241.2 (23) [$M^+ - Br - C_4H_9O$], 79.1 (8) [Br^+], 57.1 (100) [$C_4H_9^+$], 41.1 (22) [$C_3H_5^+$].

C₂₀H₂₇BrOS (394.1).

Ber.: 394.0966

Gef.: 394.0966 (EI-HRMS)

14.1.2 (Z,Z)-1,4-Bis(3-bromthiophen-2-yl)-1,3-butadien

Als Nebenprodukt in der *Heck*-Reaktion von **105** wurde dessen Homokupplungsprodukt gefunden.

R_f = 0.61 (P:MTBE 100:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.30-7.50 (m, 8 H, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 4'-H, 4''-H, 5'-H, 5''-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 111.2 (C-3', C-3''), 124.3 (C-1), 124.7 (C-2), 130.2 (C-4', C-5''), 131.0 (C-5', C-5''), 137.2 (C-2', C-2'').

MS (70 eV, DCI): m/z (%) = 374.8 (54) [$M^+ + H$], 298.9 (36) [$M^+ - Br$], 189.9 (15) [$C_6H_4BrS^+$].

C₁₂H₈Br₂S₂ (373.8).

14.1.3 (1R, 3aS, 4S, 7aS)-4-(Z)-[2-(3-Bromthiophen-2-yl)-vinyl]-7a-methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-ol (178)

Reaktion 1, Abspaltung der *tert*-Butylgruppe:

Zu einer Lösung des Steroidvorläufers **177** (49.0 mg, 0.124 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (2 mL) wurde bei -12 °C TMSI (32.0 mg, 0.161 mmol, 1.20 Äq.) gegeben und 23 h gerührt. Die Lösung wurde mit Ether verdünnt (5 mL), mit ges. Na₂SO₃-Lsg. (3×10 mL) und mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (P:MTBE 5:1). Man erhielt 29 mg (86 μ mol, 69%) der Titelverbindung **178**.

Reaktion 2, intermolekulare *Heck*-Reaktion von **105** mit Indenol **100**:

Analog **AAV6** wurden Bromvinylbromthiophen **105** (16.0 mg, 59.1 μ mol, 1.50 Äq.), Indenol **100** (6.0 mg, 39 μ mol, 1.00 Äq.) und TBAOAc (30 mg, 99 μ mol 2.50 Äq.) in DMF/MeCN/H₂O (1:1:0.2, 1 mL) mit Pd(OAc)₂ (1.0 mg, 10 mol%) und PPh₃ (2.0 mg, 20 mol%) innerhalb von 16 h bei 70 °C umgesetzt. Nach Aufarbeitung und

säulenchromatographischer Reinigung (P:MTBE 5:1) erhielt man 3.0 mg (8.8 μmol , 22%) der Titelverbindung **178** als untrennbares (Z)/(E)-Gemisch im Verhältnis 10:1.

$R_f = 0.59$ (P:MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83$ (s, 3 H, 7a'- CH_3), 1.17-1.70 (m, 5 H, 2'- H_2 , 3'- H_2 , 1'-OH), 1.91-2.15 (m, 3 H, 3a'-H, 7'- H_2), 3.43 (m_c , 1 H, 4'-H), 3.78 (t, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.38-5.44 (m, 1 H, 5'-H), 5.41 (dd, $J = 11.5, 10.4$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.72 (dddd, $J = 9.8, 5.2, 2.6, 2.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.21 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.72$ (CH_3 -7a'), 24.30 (C-3'), 30.06 (C-2'), 38.16 (C-7'), 39.63 (C-4'), 42.02 (C-7a'), 46.11 (C-3a'), 81.79 (C-1'), 109.2 (C-3), 121.6 (C-1''), 123.2 (C-4), 127.0 (C-6'), 128.5 (C-5'), 130.5 (C-2'), 135.1 (C-5), 137.0 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 340.1 (24) [M^+], 323.1 (0.5) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 281.0 (0.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 259.1 (3) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 241.1 (3) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{H}_2\text{O}$], 189.9 (8) [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 41.1 (6) [C_3H_5^+].

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrOS}$ (339.3).

14.1.4 (1R, 3aS, 4S, 7aS)-3,5-Dinitrobenzoesäure-4-(Z)-[2-(3-Bromthiophen-2-yl)-vinyl]-7a-methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-1H-inden-1-yl-ester (179)

Zu einer Lösung des Indenol **178** (26.0 mg, 7.65 μmol , 1.00 Äq.) in abs. Pyridin (5 mL) wurde bei RT 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (177 mg, 7.65 μmol , 1.00 Äq.) gegeben und 15 h gerührt. Man verdünnte mit Ether (5 mL) und extrahierte mit 1N HCl (2 \times 5 mL). Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (P:MTBE 5:1). Man erhielt 8.0 mg (1.5 μmol , 20%) des Dinitrobenzoats **179** als gelbes Öl.

$R_f = 0.59$ (P:MTBE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 3 H, 7a'- CH_3), 1.40-1.92 (m, 5 H, 2'- H_2 , 3'- H_2 , 3a'-H), 2.06-2.36 (m, 2 H, 7'- H_2), 3.48-3.56 (m_c , 1 H, 4'-H), 5.10 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1 H, 1'-H), 5.43-5.47 (m, 1 H, 5'-H), 5.45 (dd, $J = 11.5, 10.5$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.72 (dddd, $J = 10.0, 7.5, 4.9, 2.4$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.62 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.91 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H, 5-H), 9.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 4'''-H, 6'''-H), 9.22 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 2'''-H).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 534.5 (19) [M^+], 453.5 (7) [$\text{M}^+ - \text{Br}$], 364.5 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_6$], 195.2 (34) [$\text{C}_7\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_5^+$].

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$ (533.5).

14.2 Synthese von (1*R*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-3-Iod-2-[2-[1-*tert*-butoxy-7*a*-methyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl]-ethenyl]-thiophen (180)

Eine entgaste Lösung von Iodvinylthiophen **120** (362 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) und Inden **41** (416 mg, 2.00 mmol, 2.00 Äq.) in Acetonitril (20 mL) wurde bei 40 °C mit einem Gemisch aus Pd(OAc)₂ (22 mg, 10ol%) und Ag₃PO₄ (544 mg, 1.30 mmol, 1.30 Äq.) versetzt und unter Lichtausschluß 15 h bei 80 °C gerührt. Nach Aufarbeitung analog zur **AAV6** und Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan) erhielt man 235 mg (0.531 mmol, 53%) der Titelverbindung **180** als gelbes Öl als untrennbares (*Z*)/(*E*)-Gemisch im Verhältnis 3:1.

$R_f = 0.18$ (P:MTBE 100:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 197.0 nm (4.2570), 279.0 (4.0838), 329.0 (2.8430).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3082$ cm⁻¹ (Ar-CH), 3016 (Alken-CH), 1470 (C=C), 1077 (Ar-I), 859 (Ar-H), 699 (*cis*-HC=CH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s, 3 H, 7*a*'-CH₃), 1.07 (s, 9 H, *O**t*Bu), 1.14-1.80 (m, 6 H, 2'-H₂, 3'-H₂, 7'-H₂), 1.95-2.09 (m, 2 H, 3*a*'-H), 3.26 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H, 1'-H), 3.65 (dd, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1 H, 4'-H), 5.41 (dd, $J = 11.5, 10.5$ Hz, 1 H, 2''-H), 5.54 (dddd, $J = 10.0, 6.0, 3.0, 1.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 5.69 (dddd, $J = 10.0, 7.5, 3.0, 2.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.53 (dd, $J = 5.3, 0.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.71 (d, $J = 11.5$ Hz, 1 H, 1''-H), 6.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.49$ (7*a*'-CH₃), 24.59 (C-2'), 28.73 (OC(CH₃)₃), 30.45 (C-3'), 38.72 (C-7'), 39.58 (C-4'), 41.28 (C-7*a*'), 46.68 (C-3*a*'), 72.23 (OC(CH₃)₃), 80.53 (C-1'), 83.39 (C-3), 123.4 (C-1''), 126.1 (C-5), 127.7, 128.0 (C-5', C-6'), 134.7 (C-2''), 136.0 (C-4), 137.5 (C-2).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 442.1 (58) [M⁺], 385.0 (32) [M⁺ - C₄H₉], 314.2 (9) [M⁺ - I], 258.1 (20) [M⁺ - I - C₄H₉], 241.1 (30) [M⁺ - I - C₄H₉O], 57.0 (100) [C₄H₉⁺], 41.0 (20) [C₃H₅⁺].

C₂₀H₂₇IOS (442.1).

Ber.: 442.0827

Gef.: 442.0827 (EI-HRMS)

14.3 Synthese der Pyridin-*seco*-Steroide **183** und **184**

14.3.1 (1*R*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-2-Brom-3-[2-[1-*tert*-butoxy-7*a*-methyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl]-ethenyl]-pyridin (**183**)

Eine entgaste Suspension vom Iodvinyl-Brompyridin **149** (84 mg, 0.27 mmol, 1.0 Äq.), dem Inden **41** (0.11 g, 0.54 mmol, 2.0 Äq.), Ag₃PO₄ (0.27 g, 0.64 mmol, 2.5 Äq.) und Pd(OAc)₂ (6.0 mg, 10 mol%) in Acetonitril (5 mL) wurde analog **AAV6** unter Lichtausschluß für 94 h bei 85 °C gerührt. Der Katalysator wurde bei 50 °C zugegeben. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Pentan:MTBE 20:1) erhielt man 43 mg (0.11 mmol, 41%) der Titelverbindung **183** als farbloses Öl als untrennbares (*Z*)/(*E*)-Gemisch, mit einem Anteil von 6% am (*E*)-Isomer.

R_f = 0.74 (P:MTBE 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.64 (s, 3 H, 7'*a*-CH₃), 1.12 (s, 9 H, *Ot*Bu), 1.20-1.46 (m, 5 H, 2'-H₂, 3'-H₂, 7'-H_a), 1.52-2.20 (m, 2 H, 3*a*'-H, 7-H_b), 2.81 (dt, *J* = 10.5, 2.0 Hz, 1 H, 4'-H), 3.48 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 1'-H), 5.42 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 5.57 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 2''-H), 5.78 (dddd, *J* = 10.0, 8.0, 5.0, 2.5 Hz, 1 H, 6'-H), 6.43 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 1''-H), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.56 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1 H, 4-H), 8.27 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.37 (7*a*'-CH₃), 24.75 (C-3'), 28.72 (OC(CH₃)₃), 30.37 (C-2'), 38.69 (C-7'), 38.84 (C-4'), 41.18 (C-7*a*'), 46.18 (C-3*a*'), 72.26 (OC(CH₃)₃), 80.46 (C-1'), 122.4 (C-5), 127.0, 128.0, 128.1 (C-5', C-6', C-1''), 135.0 (C-3), 138.0, 138.4 (C-2'', C-4), 143.5 (C-2), 148.2 (C-6).

MS (70 eV, DCI): *m/z* (%) = 781.4 (30) [2M⁺ + H], 408.2 (20) [M⁺ + NH₄⁺], 392.2 (100) [M⁺ + H], 312.3 (38) [M⁺ - Br], 254.2 (11) [M⁺ - Br - C₄H₉].

C₂₁H₂₈BrNO (390.4).

14.3.2 (1*R*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-2-Iod-3-[2-[1-*tert*-butoxy-7*a*-methyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl]-ethenyl]-pyridin (**184**)

Eine Lösung vom 3-Brompyridinderivat **183** (66 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) in abs. Ether (2 mL) wurde bei -30 °C mit einer 1.6 M-Lsg. von *n*BuLi (0.12 mL, 0.19 mmol, 1.1 Äq.) in Hexan umgesetzt. Nach 5 min wurde das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von Iod (47 mg, 0.19 mmol, 1.1 Äq.) in abs. Ether (2 mL) versetzt und 15 h bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (P:MTBE 5:1) erhielt man 23 mg (53 μmol, 31%) der Titelverbindung **184** als gelbes Öl.

R_f = 0.42 (P:MTBE 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00-2.50 (m, 7 H, 2'-H₂, 3'-H₂, 3a'-H, 7'-H₂), 1.11 (s, 9 H, *Ot*Bu), 1.14 (s, 3 H, 7a'-CH₃), 2.75 (t_{br.}, *J* = 10.5 Hz, 1 H, 4'-H), 3.46 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H, 1'-H), 5.40 (dddd, *J* = 9.7, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 5.53 (t, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 2''-H), 5.69 (dddd, *J* = 9.7, 7.5, 4.5, 2.0 Hz, 1 H, 6'-H), 6.30 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H, 1''-H), 7.21-7.24 (m, 1 H, 5-H), 7.41 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1 H, 4-H), 8.27 (ddd, *J* = 4.8, 2.0, 0.5 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 11.35 (CH₃-7a'), 24.88 (C-3'), 28.72 (OC(CH₃)₃), 30.37 (C-2'), 38.66 (C-7'), 38.80 (C-4'), 41.16 (C-7'a), 46.12 (C-3a'), 72.27 (OC(CH₃)₃), 80.44 (C-1'), 122.5 (C-1''), 127.6, 127.9 (C-5', C-6'), 130.6 (C-5), 136.7 (C-4), 137.8 (C-2''), 139.0 (C-3), 148.6 (C-6).

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 437.1 (6) [M⁺], 423.3 (0.5) [M⁺ - CH₃], 381.0 (30) [M⁺ - C₄H₉], 310.2 (20) [M⁺ - I], 254.1 (100) [M⁺ - I - C₄H₉], 57.0 (43) [C₄H₉⁺], 41.0 (10) [C₃H₅⁺].

C₂₁H₂₈INO (437.1).

14.4 Synthese des Piperidin-seco-Steroids 185

14.4.1 2-(*rac*)-2-(1*R*, 3*aS*, 4*R*, 7*aS*)-(Z)-[2-(1-*tert*-Butoxy-7*a*-methyl-2,3,3*a*,4,7,7*a*-hexahydro-1*H*-inden-4-yl)-vinyl]-piperidin-1-carboxy-benzylester (185)

Gemäß **AAV6** wurden (*rac*)-(Z)-2-(2-Dibromomethenyl)-piperidin-1-carboxy-benzylester **169** (52.0 mg, 160 μmol, 1.00 Äq.), das Inden **41** (67.0 mg, 321 μmol, 2.00 Äq.) und TBAOAc (121 mg, 401 μmol, 2.50 Äq.) innerhalb von 16 h bei 70 °C mit Palladium(II)-acetat (4.0 mg, 10 mol%) und PPh₃ (13 mg, 30 mol%) in DMF/MeCN/H₂O (1:1:0.2, 5 mL) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie (P:MTBE 5:1) wurden 47 mg (104 μmol, 65%) der Titelverbindung **185** als farbloses Öl erhalten, mit einem Anteil von 15% seines (*E*)-Isomers, das nicht abgetrennt werden konnte.

R_f = 0.11 (P:MTBE 5:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ε) = 250.5 nm (3.6158), 282.5 (2.6407), 292.0 (2.4682).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3089 cm⁻¹ (Ar-CH), 3014 (Alken-CH), 2935 (aliphatic-CH), 1698 (C=O), 1588 (C=C), 1076 (Alken-Br), 866 (Ar-H), 697 (*cis*-HC=CH).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.14 (s, 9 H, *Ot*Bu), 1.17 (s, 3 H, 7a'-CH₃), 1.10-2.40 (m, 14 H, 2'-H₂, 3a'-H, 3-H₂, 3'-H₂, 4-H₂, 4'-H, 5-H₂, 7'-H₂), 2.71-3.10 (m, 2 H, 1'-H, 6-H_a), 3.96-4.19 (m, 1 H, 6-H_b), 4.98-5.32 (m, 5 H, 2-H, 5'-H, 6'-H, Benzyl-H₂), 5.50-5.85 (m, 2 H, 1''-H, 2''-H), 7.29-7.43 (m, 5 H, Phenyl-H).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 11.46 (7a'-CH₃), 19.40, 24.49, 25.49, 25.53 (C-2', C-3, C-4, C-5), 28.74 (OC(CH₃)₃), 30.47 (C-3'), 38.64 (C-4'), 38.67(C-7'), 39.92 (C-6), 41.21 (C-7a'), 46.22 (C-2), 46.30 (C-3a'), 66.94 (C-Benzyl), 72.18 (OC(CH₃)₃), 80.64 (C-1'), 125.3 (C-1''), 126.3, 127.3 (C-5', C-6'), 127.8, 127.8, 128.4 (C-Phenyl), 131.1 (C-2''), 136.9 (C_{quart.}-Phenyl), 155.0 (C=O).

MS (70 eV, DCI): m/z (%) = 469.4 (9) [M⁺ + 18], 452.4 (5) [M⁺ + H], 318.3 (100) [M⁺ - Cbz].

C₂₉H₄₁NO₃ (454.3).

15 Intramolekulare Heck-Reaktion

15.1 (–)-17-*tert*-Butoxy-9 β -A-nor-4-thia-estra-2,5(10),6,11(12)-tetraen (186)

1) Cyclisierung von **177**:

Analog **AAV7** wurde der Steroidvorläufer **177** (90 mg, 0.22 mmol, 1.0 Äq.) in DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 (6 mL) gelöst, mit TBAOAc (172 mg, 0.57 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und die Lösung entgast. Man setzte den *H.-Beller*-Kat. **60** (4.0 mg, 2 mol%) hinzu und stellte für 19 h in ein auf 130 °C vorgeheiztes Ölbad. Die Aufarbeitung analog **AAV7** und die säulenchromatographische Reinigung (Pentan) ergaben 36 mg (0.11 mmol, 50%) der Titelverbindung **186** als weiß-gelben Feststoff.

2) Cyclisierung von **180**:

Analog **AAV7** wurde der Steroidvorläufer **180** (112 mg, 0.253 mmol, 1.00 Äq.) in DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 (6 mL) gelöst, mit TBAOAc (153 mg, 0.506 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und die Lösung entgast. Man setzte **60** (5.0 mg, 2.0 mol%) hinzu und stellte für 24 h in ein auf 130 °C vorgeheiztes Ölbad. Die Aufarbeitung und die Reinigung (s.o) ergaben 34 mg (0.11 mmol, 43%) an **186**.

3) Domino-Reaktion von **105** mit **41**:

Analog **AAV7** und **AAV6** wurden **105** (154 mg, 0.58 mmol, 1.20 Äq.), **41** (100 mg, 0.48 mmol, 1.00 Äq.) und TBAOAc (362 mg, 1.20 mmol, 2.5 Äq.) in DMF/MeCN/H₂O 1:1:0.2 (5 mL) mit Pd(OAc)₂ (11 mg, 10 mol%), PPh₃ (25 mg, 20 mol%) und **60** (9.0 mg, 2.0 mol%) für 14 h bei 70 °C und 24 h bei 130 °C umgesetzt. Die Aufarbeitung und die Reinigung (s.o) ergaben 24 mg (0.076 mmol, 16%) an **186**.

$R_f = 0.22$ (P:MTBE 100:1).

Smp.: 112-113 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -78.4^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} (lg ϵ) = 234.5 nm (3.727), 288.0 (3.892), 297.5 (3.915).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3095$ cm⁻¹ (Ar-CH), 2971 (CH-Alken), 1078 (Ar-H), 718 (Z-HC=CH).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): $\delta = 0.95$ (s, 3 H, 18-H), 1.02 (s, 9 H, 17-O*t*Bu), 1.07-1.50 (m, 3 H, 15-H₂, 16-H_a), 1.54-1.68 (m_c, 1 H, 16-H_b), 1.82 (dt, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 1 H, 14-H), 2.54 (ddd, $J = 8.6, 5.8, 2.5$ Hz, 1 H, 8-H), 3.16 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 1 H, 17-H), 3.68 (dd, $J = 8.6, 4.4$ Hz, 1 H, 9-H), 5.56 (dd, $J = 10.0, 5.8$ Hz, 1 H, 7-H), 5.89 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 1 H, 11-H), 6.13 (dd, $J = 10.0, 1.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 2-H), 6.80 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (150 MHz, C₆D₆): $\delta = 15.09$ (C-18), 23.15 (C-15*), 28.76 (OC(CH₃)₃), 31.98 (C-16*), 34.43 (C-8), 37.59 (C-9), 41.29 (C-14), 44.28 (C-13), 72.20 (OC(CH₃)), 76.42

(C-17), 119.5 (C-6), 122.4 (C-2), 125.8 (C-11), 126.9 (C-3), 127.4 (C-7), 132.7 (C-5), 135.9 (C-12), 136.4 (C-10).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 314.2 (47) [M^+], 257.1 (44) [$M^+ - C_4H_9$], 239.1 (100) [$M^+ - C_4H_9 - H_2O$], 57.0 (66) [$C_4H_9^+$].

C₂₀H₂₆OS (314.2) Ber.: 314.1704

Ber.: C: 76.38, H: 8.33

Gef.: 314.1704 (EI-HRMS).

Gef.: C: 76.20, H: 8.12

16 Derivatisierung des Thiosteroids 186

16.1 A-nor-17-tert-Butoxy-4-thia-9 β -estra-2,5(10),11(12)-trien (190)

Das Thiasteroid **186** (18 mg, 57.3 μ mol) wurde in einem Gemisch aus Essigester und Methanol (2:1, 5 mL) gelöst und 20 min mit Argon entgast. Daraufhin wurde PtO₂·H₂O (2.0 mg, 10 mol%) zugegeben und unter 55 bar Wasserstoffatmosphäre 5 d bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde durch eine Säulenfiltration gereinigt und man erhielt einen Anteil von 15 mg (48 μ mol, 75%) der Titelverbindung **190** sowie eines Nebenproduktes **191** (15%), bei dem auch der Thiophenring hydriert wurde, als untrennbares Gemisch.

R_f = 0.88 (P:MTBE 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ = 1.02 (s, 3 H, 18-H), 1.05 (s, 9 H, 17-OtBu), 1.06-1.90 (m, 7 H, 7-H₂, 14-H, 15-H₂, 16-H₂), 2.08-2.18 (dddd, J = 12.5, 6.1, 3.4, 2.9 Hz, 1 H, 8-H), 2.51-2.62 (m, 2 H, 6-H₂), 3.22 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1 H, 17-H), 3.27-3.35 (m_c, 1 H, 9-H), 5.84 (dd, J = 9.8, 4.0 Hz, 1 H, 11-H), 6.08 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1 H, 12-H), 6.79 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 6.83 (d, J = 5.4 Hz, 1 H, 3-H).

¹³C-NMR (75.3 MHz, C₆D₆): δ = 15.46 (13-CH₃), 21.03, 23.24, 25.85 (C-6, C-7, C-15), 28.79 (CO(CH₃)₃), 31.45 (C-8), 32.19 (C-16), 39.04 (C-3), 41.12 (C-14), 45.14 (C-13), 72.20 (CO(CH₃)₃), 76.95 (C-17), 122.2 (C-11), 127.1 (C-3), 134.1 (C-10), 135.2 (C-7, C-12), 136.9 (C-5).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 316.3 (10) [M⁺], 259.2 (74) [M⁺ - C₄H₉], 241.1 (84) [M⁺ - C₄H₉ - H₂O], 57.0 (100) [C₄H₉⁺], 41.0 (26) [C₃H₅⁺].

C₂₀H₂₈OS (316.2)

17 Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|-------------|---|----------------|---|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift | Kap. | Kapitel |
| Abb. | Abbildung | Kat. | Katalysator |
| Ac | Acetyl | KHMDS | Kaliumhexamethyldisilazid |
| AIBN | Azobis(iso)-butyronitril | L | Ligand |
| APT | Attached Proton Test | LDA | Lithiumdi(iso)-propylamin |
| Äq. | Äquivalente | Lsg. | Lösung |
| Ber. | Berechnet | Lsm. | Lösungsmittel |
| BINAP | 2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthyl | M | Metall oder Molar |
| Bn | Benzyl | Me | Methyl |
| <i>c</i> | Konzentration | MeCN | Acetonitril |
| Cbz | Carboxybenzyloxy | MeOH | Methanol |
| dba | Dibenzylidenaceton | MS | Massenspektrometrie |
| DC | Dünnschichtchromato- graphie | MTBE | Methyl-tert-butylether |
| DCI | Direkte Chemische Ionisa- tion | NaHMDS | Natriumhexamethyldisilazid |
| ddd | Dublett vom Dublett vom Dublett | NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| DIBAH | Di(iso)-butylaluminiumhydrid | NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| DMA | Dimethylacetamid | <i>o</i> | ortho |
| DMF | Dimethylformamid | <i>o</i> -Tol | ortho-Tolyl |
| DMG | Dimethylglycin | P | Pentan |
| DMSO | Dimethylsulfoxid | PE | Petrolether (Siedebereich 40-80 °C) |
| dppb | 1,4- Bis(diphenyl- phosphino)-butan | Ph | Phenyl |
| dppe | 1,2- Bis(diphenyl- phosphino)-ethan | Py | Pyridin |
| dppp | 1,3- Bis(diphenyl- phosphino)-propan | R _f | Retentionswert |
| dpppe | 1,5-Bis(diphenylphosphino)- pentan | RT | Raumtemperatur |
| <i>ee</i> | enantiomeric excess | Sdp. | Siedepunkt |
| EE | Essigester | Smp. | Schmelzpunkt |
| EI | Elektronenstoßionisation | <i>t</i> Bu | tert-Butyl |
| Et | Ethyl | TBAOAc | Tetra-nbutylammonium- acetat |
| GC | Gaschromatographie | TBACl | Tetra-nbutylammonium- chlorid |
| Gef. | Gefunden | THF | Tetrahydrofuran |
| ges. | gesättigt | TMS | Tetramethylsilan |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography | TMSI | Trimethylsilyliodid |
| HRMS | High Resolution Mass- Spectroscopy | Ts | Toluolsulfonyl |
| Hz | Hertz | <i>tert</i> | tertiär |
| Im | Imidazol | ÜZ | Übergangszustand |
| <i>i</i> Pr | iso-Propyl | UV | UV-Spektroskopie |
| IR | Infrarot-Spektroskopie | | |

18 Röntgenstrukturdaten

Kristalldaten, Aufnahmeparameter, Intensitätsmessungen und Verfeinerung für die Verbindung **186**.

| | | |
|---|--|---------------------|
| Summenformel | $C_{20}H_{26}OS$ | |
| Molmasse | 314.47 | |
| Temperatur | 133(2) K | |
| Wellenlänge | 0.71073 Å | |
| Kristallsystem | Orthorhombisch | |
| Raumgruppe | $P2_12_12_1$ | |
| Zelldimensionen | $a = 6.4442(13)$ Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | $b = 10.812(2)$ Å | $\beta = 90^\circ$ |
| | $c = 25.175(5)$ Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| Zellvolumen | $1754.1(6)$ Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Berechnete Dichte | 1.191 Mg/m ³ | |
| Absorptionskoeffizient | 0.185 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 680 | |
| Kristallgröße | $0.30 \times 0.30 \times 0.30$ mm ³ | |
| Gemessener θ -Bereich | 2.48 bis 26.99°. | |
| Indexgrenzen | $-8 \leq h \leq 8, 0 \leq k \leq 13, 0 \leq l \leq 32$ | |
| Anzahl der gemessenen Reflexe | 32717 | |
| Unabhängige Reflexe | 3816 [$R_{int} = 0.0389$] | |
| Vollständigkeit zu $\theta = 26.99^\circ$ | 99.8% | |
| Absorptionskorrektur | Empirisch | |
| Max. und min. Transmission | 0.9466 and 0.9466 | |
| Strukturverfeinerung | Full-matrix least-squares on F^2 | |
| Daten / restraints / Parameter | 3816 / 0 / 203 | |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.061 | |
| Endgültige R Werte [$l > 2\sigma(l)$] | $R1 = 0.0272, wR2 = 0.0714$ | |
| R-Werte (sämtliche Daten) | $R1 = 0.0285, wR2 = 0.0727$ | |
| Absoluter Strukturparameter | 0.12(5) | |
| Größtes Minimum und Maximum | 0.233 und -0.193 e.Å ⁻³ | |

Tab. 1. Kristalldaten und Strukturverfeinerung

| | | | |
|------------------|------------|-------------------|------------|
| S(1)-C(3) | 1.7140(16) | C(7)-C(8)-C(14) | 110.17(11) |
| S(1)-C(5) | 1.7278(13) | C(7)-C(8)-C(9) | 113.67(10) |
| O(1)-C(17) | 1.4267(13) | C(14)-C(8)-C(9) | 108.34(9) |
| O(1)-C(20) | 1.4481(14) | C(11)-C(9)-C(10) | 110.40(10) |
| C(2)-C(3) | 1.360(2) | C(11)-C(9)-C(8) | 112.97(10) |
| C(2)-C(10) | 1.4226(18) | C(10)-C(9)-C(8) | 112.18(11) |
| C(5)-C(10) | 1.3641(18) | C(5)-C(10)-C(2) | 111.99(12) |
| C(5)-C(6) | 1.4542(19) | C(5)-C(10)-C(9) | 120.82(11) |
| C(6)-C(7) | 1.332(2) | C(2)-C(10)-C(9) | 126.95(12) |
| C(7)-C(8) | 1.5145(18) | C(12)-C(11)-C(9) | 125.64(11) |
| C(8)-C(14) | 1.5283(16) | C(11)-C(12)-C(13) | 121.63(11) |
| C(8)-C(9) | 1.5602(17) | C(12)-C(13)-C(14) | 108.87(10) |
| C(9)-C(11) | 1.5165(17) | C(12)-C(13)-C(17) | 116.09(10) |
| C(9)-C(10) | 1.5222(17) | C(14)-C(13)-C(17) | 99.36(9) |
| C(11)-C(12) | 1.3291(17) | C(12)-C(13)-C(18) | 109.52(10) |
| C(12)-C(13) | 1.4969(16) | C(14)-C(13)-C(18) | 113.50(10) |
| C(13)-C(14) | 1.5331(16) | C(17)-C(13)-C(18) | 109.30(9) |
| C(13)-C(17) | 1.5386(16) | C(8)-C(14)-C(15) | 120.78(10) |
| C(13)-C(18) | 1.5395(15) | C(8)-C(14)-C(13) | 112.50(10) |
| C(14)-C(15) | 1.5308(16) | C(15)-C(14)-C(13) | 103.44(9) |
| C(15)-C(16) | 1.5522(17) | C(14)-C(15)-C(16) | 102.74(9) |
| C(16)-C(17) | 1.5545(16) | C(15)-C(16)-C(17) | 106.30(9) |
| C(20)-C(22) | 1.5220(17) | O(1)-C(17)-C(13) | 111.18(10) |
| C(20)-C(21) | 1.5233(19) | O(1)-C(17)-C(16) | 113.81(9) |
| C(20)-C(23) | 1.523(2) | C(13)-C(17)-C(16) | 103.51(9) |
| C(3)-S(1)-C(5) | 91.68(7) | O(1)-C(20)-C(22) | 103.68(10) |
| C(17)-O(1)-C(20) | 117.43(9) | O(1)-C(20)-C(21) | 110.62(11) |
| C(3)-C(2)-C(10) | 113.20(13) | C(22)-C(20)-C(21) | 109.62(11) |
| C(2)-C(3)-S(1) | 111.53(11) | O(1)-C(20)-C(23) | 110.90(10) |
| C(10)-C(5)-C(6) | 123.53(12) | C(22)-C(20)-C(23) | 110.21(12) |
| C(10)-C(5)-S(1) | 111.59(10) | C(21)-C(20)-C(23) | 111.54(12) |
| C(6)-C(5)-S(1) | 124.61(11) | | |
| C(7)-C(6)-C(5) | 118.66(13) | | |
| C(6)-C(7)-C(8) | 122.90(12) | | |

Tab. 2: Bindungslängen [Å] und -winkel [°] für **186**.

Symmetrietransformationen, die zum Generieren äquivalenter Atome benutzt wurden:

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|----------|----------|----------|--------------|
| H(2) | -8837 | -2788 | -1335 | 36 |
| H(3) | -6668 | -4609 | -1380 | 40 |
| H(6) | -2373 | -1757 | -113 | 37 |
| H(7) | -3669 | 125 | 116 | 36 |
| H(8) | -6844 | 828 | -211 | 26 |
| H(9) | -8687 | -873 | -399 | 26 |
| H(11) | -10033 | -664 | -1282 | 26 |
| H(12) | -9459 | 1142 | -1680 | 24 |
| H(14) | -4706 | 454 | -1190 | 22 |
| H(15A) | -2176 | 1608 | -790 | 27 |
| H(15B) | -3836 | 2510 | -507 | 27 |
| H(16A) | -2422 | 2660 | -1564 | 28 |
| H(16B) | -3709 | 3699 | -1247 | 28 |
| H(17) | -5313 | 1793 | -1915 | 21 |
| H(18A) | -9015 | 3239 | -1046 | 32 |
| H(18B) | -6879 | 3371 | -727 | 32 |
| H(18C) | -8596 | 2401 | -534 | 32 |
| H(21A) | -6812 | 1786 | -2664 | 54 |
| H(21B) | -7357 | 2734 | -3131 | 54 |
| H(21C) | -8974 | 2515 | -2658 | 54 |
| H(22A) | -9099 | 4730 | -2429 | 44 |
| H(22B) | -7601 | 5007 | -2922 | 44 |
| H(22C) | -6994 | 5489 | -2342 | 44 |
| H(23A) | -3592 | 4405 | -2353 | 52 |
| H(23B) | -4074 | 3989 | -2951 | 52 |
| H(23C) | -3486 | 2974 | -2513 | 52 |

Tab. 3: H-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für **186**.

19 Literaturverzeichnis

- ¹ F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- ² Ein guter Überblick über Naturstoffsynthesen: K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim **1996**.
- ³ a) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 137-170; c) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry*, M. Shibasaki, J. F. Stoddart, F. Vögtle (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **2000**, 39-64.
- ⁴ a) B. M. Trost, *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg. M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 3-13; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285-307.
- ⁵ W. A. Herrmann, B. Cornils, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim **1996**.
- ⁶ a) J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *RÖMPP Chemie Lexikon*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1997**; b) J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *RÖMPP Lexikon Naturstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1997**; c) P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart **1997**.
- ⁷ a) E. J. Corey, S. P. T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8172-8174; b) E. J. Corey, S. C. Virgil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1524-1525; c) R. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 596-598; d) I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2189-2206; d) G. D. Brown, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 15, 653-696.
- ⁸ D. H. Barton, T. R. Jarman, K. C. Watson, D. A. Widdowson, R. B. Boar, K. Damps, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1134-1138.
- ⁹ a) E. E. van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6479-6480; b) E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8171-8172; c) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim **1992**.
- ¹⁰ E. E. van Tamelen, D. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 950-952.
- ¹¹ Y. Arai, M. Hirohara, H. Ageta, H. Y. Hsü, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1325-1328.
- ¹² E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4025-4026.
- ¹³ a) W. S. Johnson, S. J. Telfer, S. Cheng, U. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2517-2518; b) W. S. Johnson, R. A. Buchanan, W. R. Bartlett, F. S. Tham, R. Kullnig, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 504-515.
- ¹⁴ E. Breitmeier, G. Jung, *Organische Chemie II*, Georg Thieme Verlag, 2. Aufl., Stuttgart **1995**.
- ¹⁵ P. Sitte (Hrsg.), *Die Moleküle des Lebens*, Spektrum der Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, 2. Aufl., Heidelberg **1988**.
- ¹⁶ H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, *Taschenatlas der Pharmakologie*, Thieme Verlag, 3. Aufl., Stuttgart **1996**.
- ¹⁷ Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wissen. Verlagsgesellschaft, 7. Aufl., **1996**.
- ¹⁸ a) G. R. Pettit, M. Inoue, D. L. Harald, C. Arm, C. Dufresne, N. D. Christie, J. M. Schmidt, D. L. Doubek, T. S. Krupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2006-2007; b) G. R. Pettit, J. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd, *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 2260-2267; c) G. R. Pettit, R. Tan, J. Xu, Y. Ichihara, M. D. Williams, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 955-958.

- ¹⁹ S. Fukuzawa, S. Matsunaga, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4484-4491.
- ²⁰ Y. Li, J. R. Dias, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 283-304.
- ²¹ a) A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 667-673; b) A. Ganesan, *When two steroids are better than one: the dimeric steroid-pyrazine marine alkaloid in studies in natural product chemistry*, Vol. 18, Atta-ur-Rahman (Ed.), Elsevier Science, Amsterdam **1996**, S. 875-906.
- ²² G. R. Pettit, J. P. Xu, M. D. Williams, N. D. Christie, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 53-63.
- ²³ J. U. Jeong, C. Guo, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2071-2084.
- ²⁴ a) M. Drögemöller, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1669-1671; b) M. Drögemöller, T. Flessner, R. Jautelat, U. Scholz, E. Winterfeldt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2811-2831.
- ²⁵ G. F. Kahl, *Kurs Allgemeine Pharmakologie, WS2000/01*, pers. Mitteilung.
- ²⁶ A. Kurup, R. Garg, C. Hansch, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 909-924.
- ²⁷ A. Guarna, E. G. Occhiato, F. Machetti, D. Scarpi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4111-4115.
- ²⁸ a) M. A. Valverde, P. Rojas, J. Amigo, D. Cosmelli, P. Orio, M. I. Bahmonde, G. E. Mann, C. Vergara, R. Latorre, *Science* **1999**, 285, 1929-1931; b) M. P. Meyers, J. Yang, P. Stampe, *Electronic Journal of Biotechnology* **1999**, 2, 140-151.
- ²⁹ W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974-975.
- ³⁰ a) W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 33-41; b) W. S. Johnson, J. D. Elliot, G. J. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1138-1139; c) D. Guay, W. S. Johnson, U. Schubert, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4731-4732; d) P. V. Fish, W. S. Johnson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1469-1472.
- ³¹ a) K. P. C. Vollhardt, *A Nonbiomimetic Approach to the Total Synthesis of Steroids: the Transition Metal-catalyzed Cyclization of Alkenes and Alkynes in Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, T. Lindberg (Ed.), Academic Press, New York **1984**, S. 299-324; b) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525-541; c) K. P. C. Vollhardt, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1819-1826.
- ³² a) T. Kametami, H. Nemeto, H. Ishikawa, K. Shiroyama, H. Matsumoto, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3461-3466; b) T. Kametami, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 747-768.
- ³³ a) W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 1945-1947; b) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 1062-1063; c) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1463-1470; d) G. H. Posner, M. Hulce, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 379-382; e) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2873-2889; f) T. Doi, K. Shimizu, T. Takahashi, J. Tsuji, K. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3313-3316.
- ³⁴ T. Takahashi, K. Shimizu, T. Doi, J. Tsuji, Y. Fukazawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2674-2676.
- ³⁵ Übersicht über TADDOLe: D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 96-142.
- ³⁶ a) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Buchner, J. W. Bats, G. Dürner, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3357-3360; b) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Buchner, M. Bauch, W. Döring,

- J. W. Bats, G. Dürner *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3617-3620; c) G. Quinkert, M. Del Grosso, A. Döring, W. Döring, R. I. Schenkel, M. Bauch, G. T. Dambacher, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1345-1391.
- ³⁷ Y. Zhang, G. Wu, G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8590-8592.
- ³⁸ a) L. F. Tietze, T. Nöbel, M. Spescha, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2385-2386; b) L. F. Tietze, T. Nöbel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8971-8977; c) T. Nöbel, Dissertation, Göttingen **1998**.
- ³⁹ a) L. F. Tietze, S. Petersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1827-1830; b) L. F. Tietze, S. Petersen, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1619-1624.
- ⁴⁰ a) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5526; b) K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581; c) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322; d) R. F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345-390; e) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, New York **1985**; f) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473-2506; g) W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 2-7; h) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, Cichester **1995**; i) E. Negishi, C. Coperet, S. Ma, S.-Y. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 365-393; j) T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113-10130; k) J.-L. Malleron, J.-C. Fiaud, J.-Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalyzed Reactions*, Academic Press, London **1997**; l) S. Bräse, A. de Meijere, *Palladium-catalyzed Couplings Of Organyl Halides to Alkenes - The Heck-Reaktion in Metal - Catalyzed Cross Coupling Reactions*, F. Diedrich, P. J. Stang (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 99-166; m) M. Beller, T. H. Riermeier, G. Stark, *Palladium-catalyzed Olefinations of Aryl Halides (Heck Reaction) and Related Transformations in Transition Metals for Organic Syntheses*, M. Beller, C. Bolm (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 209-240; n) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.
- ⁴¹ a) C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254-278; b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321.
- ⁴² B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics* **1985**, 4, 1143-1145.
- ⁴³ R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 36, 7047-7050.
- ⁴⁴ a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, 11, 3009-3013; b) T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 421-427; c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177-2180.
- ⁴⁵ a) C. M. Andersson, K. Karabelas, A. Hallberg, C. Andersson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3891-3895; b) F. Zhao, B. M. Bhanage, M. Shirai, M. Arai, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 843-848.
- ⁴⁶ L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, Wiley-VCH, Weinheim **1995**.
- ⁴⁷ R. H. Crabtree, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 828-845.
- ⁴⁸ C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner Verlag, Stuttgart **1993**.
- ⁴⁹ a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417-1419; b) W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5796-5800.

- ⁵⁰ G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. Leuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598-1603.
- ⁵¹ a) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130-4133; b) R. C. Larock, W. H. Gong, E. Baker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2603-2606; c) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1753-1756; d) R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridharan, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687-690; e) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481-1486.
- ⁵² A. Ashimori, L. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571-4572.
- ⁵³ L. E. Overman, D. J. Poon, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 536-538.
- ⁵⁴ M. Oestreich, P. R. Dennison, J. J. Kodanko, L. E. Overman, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1485-1489.
- ⁵⁵ T. Suagihara, C. Coperet, Z. Owczarczyk, L. S. Haring, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7923-7924.
- ⁵⁶ L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138-1139.
- ⁵⁷ a) L. F. Tietze, T. Raschke, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1981-1988; b) L. F. Tietze, T. Raschke, *Synlett* **1995**, 597-598.
- ⁵⁸ a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, M. Beller, H. Fischer, *J. Mol. Cat. A Chemical* **1995**, *103*, 133; b) P. E. Garrou, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 171-185.
- ⁵⁹ C. Gürtler, S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107-3112.
- ⁶⁰ a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1989-1992; b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1992-1993; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357-1364; d) M. Beller, T. H. Riermeier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29-36; e) W. A. Herrmann, V. P. W. Böhm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41.
- ⁶¹ a) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2602-2605; b) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 772-780; c) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2256-2282; d) W. A. Herrmann, J. Fischer, K. Öfele, G. R. J. Artus, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *530*, 259-262.
- ⁶² a) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 492-495; b) M. T. Reetz, E. Westermann, R. Lohmer, G. Lohmer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8449-8452.
- ⁶³ a) B. L. Shaw, *New J. Chem.* **1998**, 77-79; b) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83-90; c) A. Sundermann, O. Uzan, J. M. L. Martin, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1703-1711; d) Isolierung eines Pd(IV)-Cyclus: J. M. Brunel, M.-H. Hirlemann, A. Heumann, G. Buono, *Chem. Commun.* **2000**, 1869-1871.
- ⁶⁴ J. Schwarz, V. P. W. Böhm, M. G. Gardiner, M. Grosche, W. A. Herrmann, W. Hieringer, G. Raudaschl-Sieber, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773-1780.
- ⁶⁵ a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421-7426; b) A. Togni, L. M. Venanzi, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 517-547.
- ⁶⁶ a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11; b) Suzuki Cross-Coupling: A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3586-3587; A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J.*

- Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028; c) *Negishi-Cross-Coupling*: C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719-2724.
- ⁶⁷ a) C-O-Kupplung: G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225; b) Pd-katalysierte Aminierung: B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369-7370.
- ⁶⁸ a) J. P. Stambuli, S. R. Stauffer, K. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2677-2678; b) Detektionssystem auf polymerem Träger: K. H. Shaughnessy, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123-2132.
- ⁶⁹ a) J. T. Link, L. E. Overman, *Intramolecular Heck Reactions in Natural Product Chemistry in Metal - Catalyzed Cross Coupling Reactions*, F. Diedrich, P. J. Stang (Hrsg.), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, S. 231-269; b) vgl. auch: L. E. Overman, M. D. Rosen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4768-4771; c) L. E. Overman, P. V. Rucker, *Heterocycles* **2000**, *52*, 1297-1314.
- ⁷⁰ L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423-1430.
- ⁷¹ C. Y. Hong, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3453-3456.
- ⁷² L. F. Tietze, H. Schirok, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10264-10269.
- ⁷³ Übersichtsartikel: M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371-7395.
- ⁷⁴ Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
- ⁷⁵ N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.
- ⁷⁶ Aktuelle Übersicht zur asymmetrischen *Heck*-Reaktion: Y. Donde, L. E. Overman in *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), 2. Aufl., Wiley, New York **2000**.
- ⁷⁷ A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Synthesis* **1998**, 581-589.
- ⁷⁸ L. F. Tietze, K. Thede, R. Schimpf, F. Sannicolò, *Chem. Commun.* **2000**, 583-584.
- ⁷⁹ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419.
- ⁸⁰ a) S. Hillers, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5265-5268; b) S. Hillers, O. Reiser, *Chem. Commun.* **1996**, 2197-2198; c) S. Hillers, S. Sartori, O. Reiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2087-2088.
- ⁸¹ a) O. Loiseleur, P. Meier, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 218-220; b) O. Loiseleur, M. Hayashi, N. Schmees, A. Pfaltz, *Synthesis* **1997**, 1338-1345; c) A. Pfaltz, *Synlett* **1999**, 835-842.
- ⁸² A. J. Henessy, Y. M. Malone, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9163-9166.
- ⁸³ S. R. Gilbertson, Z. Fu, D. Xie, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 365-368.
- ⁸⁴ a) L. F. Tietze, P. S. V. Subba Rao, *Synlett* **1993**, 291-292; b) S. Doye, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, *35*, 62-63; c) Für die großzügige Schenkung des Hexahydroindens **95** möchte ich mich herzlich bei der Schering AG Berlin bedanken.
- ⁸⁵ a) T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5483-5493; b) J. Tsuji, T. Mandai, *Synthesis* **1996**, 1-24.
- ⁸⁶ M. Ihara, I. Sudow, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1986**, 117-124.
- ⁸⁷ Dissertation T. Nöbel, Göttingen **1998**.
- ⁸⁸ S.-O. Lawesson, *Arkiv Kemi* **1957**, *11*, 373-384.
- ⁸⁹ a) S. Gronowitz, P. Moses, A.-B. Hörnfeldt, R. Hakansson, *Arkiv Kemi* **1961**, *17*, 165-177; b) P. Fournari, R. Guillard, M. Person, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 4115-4120.

- 90 a) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769-3772; b) G. J. Hollingworth, J. B. Sweeney, *Synlett* **1993**, 463-465; c) J. Morris, D. G. Wishka, *Synthesis* **1994**, 43-46; d) H. Monti, P. Charles, *Synlett* **1995**, 193-194.
- 91 a) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5716-5717; b) J. Uenishi, R. Kawahama, Y. Shiga, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6759-6762; c) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, A. Wada, M. Ito, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 334-336.
- 92 J. E. Leibner, J. Jakobus, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 449-450.
- 93 Vgl. Dissertation T. Buck, April **2001**.
- 94 D. W. Hawkins, B. Iddon, D. S. Longthorne, P. J. Roysk, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2735-2743.
- 95 U. Dahlmann, R. Neidlein, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 755-766.
- 96 P. Michel, A. Rassat, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8579-8581.
- 97 R. Antonioletti, M. D'Auria, F. D'Onofrio, G. Piancatelli, A. Scettri, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1755-1758.
- 98 S. Gronowitz, V. Vilks, *Ark. Kem.* **1963**, 21, 191-199.
- 99 P. Reynaud, M. Robba, R. C. Moreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1735-1738.
- 100 S. Athmani, A. Bruce, B. Iddon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 215-219.
- 101 M. Kishi, T. Komeno, *Tetrahedron* **1971**, 27, 1527-1543.
- 102 W. Eberbach, Houben-Weyl, IV. Aufl., E6a, *Hetarene I*, Teil 1, **1994**.
- 103 P. Bury, G. Hareau, P. Kocienski, D. Dhanak, *Tetrahedron* **1994**, 50, 8793-8808.
- 104 D. J. Chadwick, J. Chambers, G. D. Meakins, R. L. Snowden, D. Perrins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 1766-1773.
- 105 A. J. Carpenter, D. J. Chadwick, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4362-4368.
- 106 A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *Synthesis* **1999**, 306-311.
- 107 P. Björk, T. Aakermann, A.-B. Hörnfeldt, S. Gronowitz, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, 32, 751-754.
- 108 Mein herzlicher Dank gilt Dr. H. Evers für das Überlassen einer Probe des geschützten Aldehyds.
- 109 V. N. Kalinin, *Synthesis* **1992**, 413-432.
- 110 T. Buck, mündliche Mitteilung.
- 111 H. Muratake, K. Okabe, M. Takahashi, M. Tonegawa, M. Natsume, *Chem. Bull. Pharm.* **1997**, 45, 799-806.
- 112 M. Beller, A. Zapf, *Synlett* **1998**, 792-793.
- 113 W. C. Frank, Y. C. Kim, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2947-2949.
- 114 Vgl. L. Lücke, Diplomarbeit **1998**.
- 115 T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667-2670.
- 116 Dissertation S. Petersen, Göttingen **2000**.
- 117 G. Jacob, D. Cagniant, *C. R. Acad. Sc. Paris* **1977**, 999-1001.
- 118 P. S. Jogdeo, G. V. Bhide, *Steroids* **1979**, 33, 601-615.
- 119 Für die Messung der Röntgenstruktur möchte ich mich bei P. Müller (Abt. Prof. Sheldrick) herzlich bedanken.
- 120 Reaktionsbedingungen vgl. D. L. Boger et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4796-4807.

- ¹²¹ a) 5-Aza-Steroide: W. J. Rodewald, B. Achmatowicz, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5467-5473; W. J. Rodewald, J. R. Jazczynski, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2977-2980; b) 10-Aza-Steroide: D. Bertin, J. Perronnet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 117-122.
- ¹²² a) 2-Aza-Steroide: R. J. Chovat, R. Pappo, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 623-626; R. J. Chovat, J. R. Palmer, R. Pappo, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 966-972; b) 3-Aza-Steroide: C. Haffner, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1349-1352; c) 4-Aza-Steroide: A. Frankowski, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 47-432; A. Frankowski, J. Streith, *C. R. Acad. Sc. Paris* **1973**, 959-962.
- ¹²³ a) M. Kotowski, R. van Eldik, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *93*, 19-57; b) N. S. Isaacs, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8463-8497.
- ¹²⁴ K. Voigt, U. Schick, F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 189-190.
- ¹²⁵ CS Chemdraw Pro[®] 4.5, Cambridge Soft Corporation, Cambridge (USA) **1997**.

Danksagung

An erster Stelle sei der NMR-Abteilung des Institutes und stellvertretend für diese Herrn Machinek gedankt. Für die Aufnahme von Massenspektren danke ich Frau Udvarnoki, Herrn Frauendorf und Herrn Remberg. Die Drehwerte sowie die IR- und UV-Spektren hat Frau E. Pfeil gemessen, ich danke ihr besonders für die last-minute-Messungen. Frau M. Pretor stand stets zur Seite, wenn Computerprobleme auftraten. Ihr herausragendes Engagement sei hier gedankt.

Bei der gesamten Abteilung Tietze möchte ich mich für den kollegialen Umgang im Institut und die zahlreichen Aktivitäten außerhalb des Instituts bedanken. Besonders hervorzuheben sind die Besetzungen des Labors 434, mit A. Modi, W. Hees und K. Lohmann sowie des Praktikumlabor P125, mit den Herren K. Kahle, G. Nordmann und E. Töpken. Gerade im Praktikumslabor war die offene und herzliche Atmosphäre untereinander angenehm.

Den Herren T. Feuerstein, T. Herzig, K. Kahle, G. Nordmann, K. Lohmann, J. Taube und E. Töpken danke ich für das sorgfältige und kritische Korrekturlesen.

Meiner Familie danke ich für die Ermöglichung des Studiums und die Unterstützung während dieser Zeit. Mein ganz besonderer Dank gilt natürlich Annett, sie ist in allen Belangen die wichtigste und größte Unterstützung gewesen.

Meine akademischen Lehrer waren u.a. die Herren Professoren und Dozenten R. Brückner, U. Groth, A. de Meijere, H. Gründig, G. F. Kahl, H. Laatsch, H. Lackner, K. Luther, A. Meller, G. von Minnigerode, E. Puschmann, O. Reiser, H. W. Roesky, E. Schwarzmann, J. Schröder, G. M. Sheldrick, L. F. Tietze, J. Troe und H. G. Wagner.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Lars Lücke
Geburtsdatum/-ort: 28. August 1972/ Hildesheim
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1978-1982 Grundschule Böhlhorst/ Häverstädt der Stadt Minden
1982-1991 Ratsgymnasium der Stadt Minden (gegr. 1530)
18/06/1991 Abitur

Zivildienst

08/91-12/92 Zivildienst beim Diakonischen Werk Minden

Studium

10/92-05/98 Chemie-Diplom an der Georg-August-Universität in Göttingen
30/06/95 Diplom-Chemiker-Vorprüfung
03/97-03/98 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze über das Thema *Inter- und intramolekulare Palladium-katalysierte Kupplungen und ihre Anwendungen in Domino-Reaktionen*

15/05/98 Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
07/98-05/01 Dissertation am Institut für Organische Chemie der Georg-August-Universität Göttingen unter Leitung von Prof. Dr. Dr. h. c. L. F. Tietze über das Thema *Stereoselektive Synthese von heterocyclischen Steroiden- ein neuartiger Zugang durch doppelte Heck-Reaktion*

27. Juni 2001 Mündliche Promotionsprüfung

