

# Eine allgemeine und vielseitige Methode zur C-C-Kreuzkupplungssynthese konjugierter Enine: eine Eintopfsynthese, ausgehend von Carbonylverbindungen\*\*

Ilya M. Lyapkalo\* und Michael A. K. Vogel

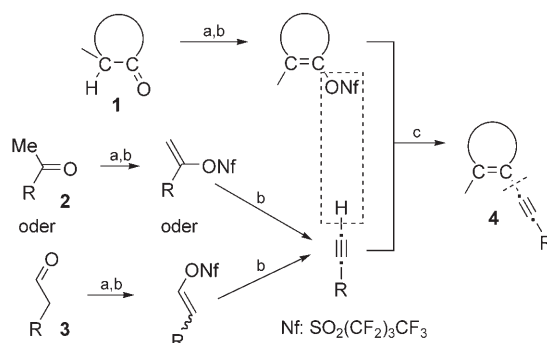
Angesichts der zentralen Rolle der Carbonylgruppe in der organischen Synthese sind neue, allgemeine Transformationen von Carbonylverbindungen immer von besonderem Interesse.<sup>[1]</sup> Dies ist auch der Grund, warum eine erst vor kurzem entdeckte, Übergangsmetallkatalysierte Reaktion von Alkenyltriflaten, die leicht aus Carbonylvorstufen erhalten werden können, umgehend breite Anwendung in der modernen organischen Synthese gefunden hat.<sup>[2]</sup> Diesem Ansatz folgend wurden Alkenyl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonate eingeführt (im Folgenden als Alkenylnonaflate abgekürzt) und als eine nützliche Alternative zu Triflaten für C-C-Bindungsknüpfungen durch Heck-,<sup>[3]</sup> Negishi-,<sup>[4]</sup> Stille-<sup>[5]</sup> und Sonogashira-Reaktionen<sup>[6]</sup> eingesetzt.

Im Allgemeinen besteht die Kupplung aus zwei Stufen, nämlich der *ortho*-Sulfonylierung der Carbonylausgangsverbindungen, gefolgt von der Pd-katalysierten C-C-Kreuzkupplung der isolierten Alkenylperfluoralkansulfonate, die dann zu den gewünschten Produkten führt. Reißig und Mitarbeiter haben festgestellt, dass Isolierung und Reinigung für die Kupplung nicht zwingend notwendig sind, sofern die Nonaflate von Trimethylsilylethern und dem milden Sulfonylierungsreagens Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid (NfF)<sup>[7]</sup> durch Katalyse von Fluoridonen gewonnen werden. Dies mündete in der Entwicklung einer allgemeinen Eintopftransformation von Trimethylsilylenolethern in 1,3-Diene über In-situ-Generierung der Alkenylnonaflate mit anschließender Heck-Reaktion.<sup>[8]</sup> Allerdings wird eine zusätzliche Synthesestufe benötigt, um die erforderlichen Trimethylsilylenolether aus Ketonen und Aldehyden, den letzt-

lichen Synthesestufen, zu erhalten. Diese Einschränkung macht die Schwierigkeit deutlich, eine allgemeine und einfache Kupplungsmethode zu entwickeln, die eine direkte Umsetzung der Carbonylverbindungen in ihre Nonaflate mit einer nachfolgenden C-C-Kreuzkupplung in einer Eintopfreaktion ermöglicht.

Hier berichten wir von einer allgemeinen Methode zur Synthese von konjugierten Eninen auf Basis der Sonogashira-Reaktion, in der beide Kupplungskomponenten aus leicht verfügbaren Carbonylverbindungen stammen und in der die generierten Alkenylnonaflate und Alkinintermediate glatt unter Pd<sup>0</sup>-Katalyse in einer Eintopfreaktion die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte ergeben.

Um eine glatte Umsetzung der Ausgangsverbindungen **1–3** zu einer Mischung von cyclischem Nonaflat und terminalem Alkin zu gewährleisten (Schema 1), mussten wir eine Base



**Schema 1.** Eintopfsynthese des Enins **4**, ausgehend vom cyclischen Keton **1** und Methylketonen **2** oder Aldehyden **3**. a) NfF; b) Base; c) *i*Pr<sub>2</sub>NH (Überschuss), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 Mol-%), PPh<sub>3</sub> (10 Mol-%), CuI (10 Mol-%), LiCl, 24 h bei 25 °C oder 17 h bei 45–47 °C oder 5–6 h bei 60 °C.

finden, die einerseits unreaktiv gegen NfF ist, zum anderen aber stark genug ist, um die gewünschte  $\alpha$ -Deprotonierung des Carbonylsubstrates zu erreichen, und gleichzeitig eine E2-Eliminierung von NfOH aus dem intermediären Alkenylnonaflat bei Raumtemperatur oder gar niedrigeren Temperaturen ermöglicht. Da bekannt ist, dass Lithiumamidbasen selbst bei tiefen Temperaturen bereitwillig mit NfF reagieren,<sup>[9]</sup> wandten wir unsere Aufmerksamkeit metallfreien Stickstoffbasen zu. Im Rahmen umfangreicher Experimente<sup>[10]</sup> fanden wir, dass (*tert*-Butylimino)tris(1-pyrrolidinyl)phosphoran<sup>[11]</sup> (hiernach P<sub>1</sub>-Base genannt) und 1-(*tert*-Butylimino)-1,1,3,3,3-pentakis(dimethylamino)-1 $\lambda^5$ ,3 $\lambda^5$ -diphosphazen (hiernach P<sub>2</sub>-Base genannt),<sup>[12]</sup> käufliche Vertreter der Familie der Phosphazenenbasen, besonders effizient waren (Abbildung 1).

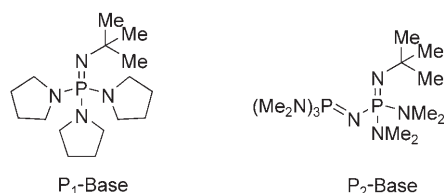
In Kombination mit NfF bewirken die Phosphazenenbasen in einem trockenen, aprotischen Lösungsmittel die glatte und vollständige Umsetzung von cyclischen und offenkettigen Ketonen zu den cyclischen Nonaflaten und den entsprechenden Alkinintermediaten, was mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie der Reaktionslösung beobachtet werden kann. Die Eintopfreaktionsfolge mündet in der Sonogashira-Kupplung dieser Intermediate und liefert die gewünschten Produkte **4a–e** in hohen Ausbeuten (Tabelle 1, Nr. 1–5).

[\*] Dr. I. M. Lyapkalo  
Institute of Chemical & Engineering Sciences  
1 Pesek Road, Jurong Island, Singapur 627833 (Singapur)  
Fax: (+65) 6316-6184  
E-mail: ilya\_lyapkalo@ices.a-star.edu.sg

M. A. K. Vogel  
Freie Universität Berlin  
Institut für Chemie – Organische Chemie  
Takustraße 3, 14195 Berlin (Deutschland)

[\*\*] Wir danken Prof. H.-U. Reißig (FU Berlin) und Prof. B. Cox (Astra-Zeneca, Macclesfield) für fruchtbare Diskussionen sowie der Agency for Science, Technology and Research (A\*STAR, Singapur) und der Alexander von Humboldt-Stiftung für finanzielle Unterstützung. Wir danken der Bayer AG für die großzügige Schenkung von Nonafluorbutan-1-sulfonylfluorid.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.



**Abbildung 1.** Phosphazenenbasen, die für die Herstellung von Alkenylnonaflaten und terminalen Alkinen aus den Carbonylverbindungen 1–3 verwendet wurden.

Die metallfreie, nicht koordinierende P<sub>1</sub>-Base gewährleistete optimale Regioselektivität zugunsten der Deprotonierung der am weitesten vom Ringstickstoffatom<sup>[14]</sup> entfernten Position von **1c**, was ausschließlich zu dem Produkt **4d** führt (Tabelle 1, Nr. 4). Es zeigte sich allerdings, dass die P<sub>1</sub>-Base bei der Deprotonierung von **1d** keine Regioselektivität bezüglich der  $\alpha$ -Methin- und der  $\alpha$ -Methylenstellung aufweist (Tabelle 1, Fußnote [e]). Die Regioselektivität konnte allerdings deutlich verbessert werden, wenn die wesentlich stärkere P<sub>2</sub>-Base unter kinetisch kontrollierten Bedingungen verwendet wurde, wodurch die Enine **4e** und **4h** mit der geringer substituierten Doppelbindung erhalten wurden (Tabelle 1, Nr. 5 und 8).

Aldehyde erwiesen sich als eine vielversprechende Quelle für terminale Alkine. In allen Fällen wurde eine glatte Umsetzung beobachtet (Tabelle 1, Nr. 6–8 und Tabelle 2, Nr. 3). Überdies sind Aldehyde deutlich acider und reagieren erheblich schneller als Ketone. Dies ermöglicht die hochselektive Transformation der Aldehydfunktion in der Gegenwart einer ungeschützten Ketofunktion in **3b** (Tabelle 1, Nr. 7 und 8). Nach unserem Wissen ist dies die erste Reaktion zur Knüpfung einer C-C-Dreifachbindung, die in einem Schritt durch die Eliminierung über H<sub>2</sub>O aus Aldehyden verläuft.<sup>[15,16]</sup>

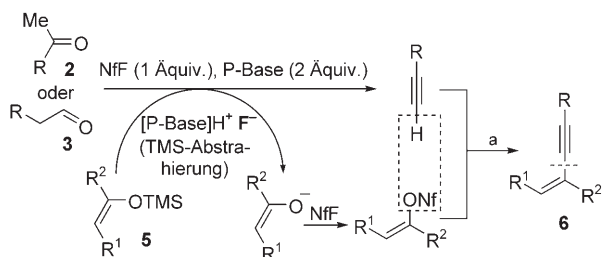
Wegen ihrer einfachen Eliminierung zu Alkinen sind offenkettige Nonaflats keine brauchbaren Kreuzkupplungskomponenten, wenn sie direkt aus den Carbonylverbindungen unter Einsatz von Phosphazenenbasen hergestellt werden.<sup>[17]</sup> Eine Modifikation der Vorschrift ermöglichte es uns jedoch, Kupplungsprodukte aus offenkettigen Vorstufen beider Komponenten zu erhalten. Wir stellten fest, dass die während der Umsetzung von **2** und **3** zum Alkin generierten Phosphazenumsalze [P-Base]H<sup>+</sup>F<sup>−</sup> lösliche und hochreaktive Fluoridquellen sind, die zur selektiven Synthese des geeigneten, offenkettigen Nonaflats<sup>[7b]</sup> verwendet werden können (Schema 2). Folglich wurden die Nonaflats, die für das Kupplungsprodukt **6** benötigt wurden, routinemäßig *in situ* hergestellt, indem die Trimethylsilylenolether **5** einfach zu den Reaktionslösungen gegeben wurden, die den entsprechenden Überschuss an NfF, aber – *nach* vollständiger Umsetzung zum Alkin – keine freie Phosphazenenbase mehr enthielten (Tabelle 2). Bemerkenswerterweise bewirkt unter diesen Bedingungen das Fluorid die hochselektive Desilylierung und Nonaflierung von Trimethylsilylenolethern, ohne nennenswerten Einfluss auf empfindliche Trimethylsilylalkohol-Schutzgruppen zu nehmen (Tabelle 2, Nr. 2 und 3).<sup>[18]</sup> Die nachfolgende Sonogashira-Kupplung führt in guten

**Tabelle 1:** Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Produkte **4** aus Schema 1.

Nr.	cyclisches Keton <b>1</b>	Keton <b>2</b> oder Aldehyd <b>3</b>	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>	Produkt <b>4</b> (Ausb. [%])
1			A, 17 h	
2	<b>1a</b>		A, 24 h	
3			A, 24 h	
4			A, 24 h	
5			1) B, dann 2) A, 17 h	
6			A, 24 h	
7			1) A, 36 h, dann 2) A, 17 h	
8		<b>3b</b> <sup>[c,d]</sup>	1) B, dann 2) A, 17 h	

[a] Nonaflierungs/Eliminierungs-Bedingungen: A (P<sub>1</sub>-Base, NfF, DMF, 0°C–25°C, B (P<sub>2</sub>-Base, NfF, THF, –78–25°C, 4.5 h); für die Sonogashira-Kupplung siehe (c), Schema 1. [b] >95: <5-Selektivität zugunsten des kinetisch kontrollierten, hier gezeigten Doppelbindungsregioisomers. [c] Die Komponente wurde unter den Bedingungen (2) zur Reaktionsmischung gegeben, *nachdem* die vollständige Umsetzung des cyclischen Ketons **1** zum Nonaflat (<sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Kontrolle) unter den Bedingungen (1) erfolgt war. [d] Zugegeben bei –10°C. [e] Eine 1.2:1-Mischung des tri- (**4h**) und tetrasubstituierten C-C-Doppelbindungsregioisomers wurde unter den in Nr. 7 angegebenen Bedingungen erhalten.

Ausbeuten zu den gewünschten Produkten **6a–c**. Es ist beachtenswert, dass bei der Umsetzung des Enolethers **5a** zu **6a** die *Z*-Konfiguration der Doppelbindung fast vollständig erhalten bleibt.<sup>[19]</sup>



**Schema 2.** Eintopfreaktion der offenkettigen Enine **6** unter Verwendung von Trimethylsilylenoläther **5**. a)  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (Überschuss),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 Mol-%),  $\text{PPh}_3$  (10 Mol-%),  $\text{CuI}$  (10 Mol-%),  $\text{LiCl}$ , 17–24 h bei 25 °C.

**Tabelle 2:** Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der Produkte **6** aus Schema 2.

Nr.	Keton <b>2</b> oder Aldehyd <b>3</b>	Reaktionsbedingungen <sup>[a]</sup>	TMS-Enol-ether <b>5</b>	Produkt <b>6</b> (Ausb. [%])
1		A, 17 h		 <b>6a</b> (65), Z/E > 40 : 1
2		B		 <b>6b</b> (58) <sup>[b]</sup>
3		B		 <b>6c</b> (70) <sup>[b]</sup>

[a] Für die Umsetzung zu den Alkinen gilt: A ( $\text{P}_1$ -Base,  $\text{NfF}$ , DMF, 0–25 °C), B ( $\text{P}_2$ -Base,  $\text{NfF}$ , THF, –78–25 °C, 4.5 h); für die Sonogashira-Kupplung siehe (a), Schema 2. [b] Als freie Alkohole nach Abspaltung der Trimethylsilyl (TMS)-Schutzgruppe erhalten und charakterisiert.

Die vorgestellte Methode bietet einen direkten, allgemeinen und vielseitigen Zugang zu einer Vielzahl konjugierter Enine, ausgehend von einfach zugänglichen Carbonylvorstufen. Die relativ geringe Nucleophilie in Kombination mit einer hohen Basizität macht die Phosphazenenbasen mit  $\text{NfF}$  kompatibel und ermöglicht dadurch die glatte Synthese von Alkenylonafaten unter „internal quench“-Bedingungen.<sup>[20]</sup> Weiterhin behindern weder die Phosphazenenbasen noch ihre Salze den bimetalischen Katalysezyklus der nachfolgenden Sonogashira-Kupplung. Das hier beschriebene, einfache Eintopfverfahren eröffnet in Verbindung mit einer großen Auswahl an käuflichen Carbonylverbindungen einen flexiblen, konvergenten Zugang zu einer Reihe konjugierter Enine. Dieses Verfahren sollte neue Synthesemöglichkeiten für Zielstrukturen bieten, die konjugierte Enin-<sup>[21]</sup> oder

Endien-Fragmente enthalten und vielversprechende antibiotische, Antitumor- und andere biologische Aktivität aufweisen.<sup>[2d,22]</sup>

## Experimentelles

Eine repräsentative Vorschrift zur Eintopfsynthese von Eninen: Vorgetrocknetes  $\text{LiCl}$ <sup>[23]</sup> (0.127 g, 3.00 mmol) wird in einem Reaktionskolben mit Dreiwegehahn und Magnetrührstab mit Teflonbeschichtung vorgelegt und einige Minuten bei etwa 250–300 °C mit der Heizpistole unter Vakuum erhitzt. Nach Abkühlen des Salzes auf Raumtemperatur in einer trockenen Argonatmosphäre werden nacheinander DMF (2 mL), *N*-Ethoxycarbonyltropinon (0.395 g, 2.00 mmol), 2-Fluoracetophenon (0.345 g, 2.50 mmol) und  $\text{NfF}$  (1.495 g, 4.95 mmol) zugegeben. Die Mischung wird auf 10 °C gekühlt, und unter intensivem Rühren wird innerhalb von 2–3 min tropfenweise  $\text{P}_1$ -Base (2.406 g, 7.70 mmol) zugegeben. Nach Ende der Nonaflierungs-Eliminierungs-Schritte (17 h bei RT,  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Kontrolle) wird in einer Argonatmosphäre  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (3 mL) zugegeben; anschließend werden gleichzeitig  $\text{PPh}_3$  (0.052 g, 0.20 mmol),  $\text{CuI}$  (0.038 g, 0.20 mmol) und  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.022 g, 0.10 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei 60 °C 5.5 h gerührt und anschließend wässrig aufgearbeitet (in diesem Falle Benzol in  $\text{H}_2\text{O}$ , in anderen Fällen üblicherweise  $t\text{BuOMe}$  oder Hexan und  $\text{H}_2\text{O}$ ). Die zweiphasige Mischung wurde vorsichtig durch eine Fritte mit einer dünnen Auflage Celite filtriert und die wässrige Phase wiederholt mit Benzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{NaSO}_4$  getrocknet, anschließend wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Gradient: 1. Hexan; 2. Benzol/Hexan (1:4); 3. Benzol/Hexan (1:1); 4. Benzol), um reines **4a** (0.579 g, 97% Ausbeute) als ein gelbes Öl zu erhalten.  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 500 MHz, 75 °C):  $\delta$  = 1.05 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, Me), 1.29–1.36 (br. m, 1H), 1.55 (ddd,  $J$  = 11.8, 9.0, 2.8 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.77 (dddd,  $J$  = 12.5, 12.5, 8.0, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 1.83 (br. d,  $J$  = 17 Hz, 1H), 2.99 (br. d,  $J$  = 17 Hz, 1H) (alle  $\text{CH}_2$ ), 4.06 (dq,  $J$  = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.09 (dq,  $J$  = 10.8, 7.1 Hz, 1H) (beide  $\text{OCH}_2$ ), 4.29 (br. s, 1H, CHN), 4.37 (br. s, 1H, CHN), 6.29 (ddd,  $J$  = 5.3, 1.9, 1.8 Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 6.68 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (ddd,  $J$  = 9.5, 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.78–6.73 (m, 1H), 7.25 ppm (td,  $J$  = 7.4, 1.8 Hz, 1H) (alle  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 125.8 MHz, 75 °C):  $\delta$  = 14.8 (q, Me), 29.9, 34.5, 38.2 (alle br. t,  $\text{CH}_2$ ), 52.4, 53.7 (beide d, CHN), 61.0 (t,  $\text{OCH}_2$ ), 82.8 (s,  $\text{C}=\text{C}$ ), 95.0 (d,  $^3J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 3.2 Hz,  $\text{C}=\text{C}$ ), 112.8 (d,  $^2J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 15.7 Hz,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 115.7 (dd,  $^2J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 21.0 Hz), 124.1 (dd,  $^3J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 3.8 Hz), 129.9 (dd,  $^3J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 7.9 Hz), 133.6 (dd,  $^4J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 1.3 Hz) (alle  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.6 (br. s,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 139.7 (br. d,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 154.4 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 163.2 ppm (d,  $^1J_{^{13}\text{C},^{19}\text{F}}$  = 251.6 Hz, C-F); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060–3035 ( $\text{C}=\text{H}$ ), 2980–2835 ( $\text{C}-\text{H}$ ), 2210 ( $\text{C}=\text{C}$ ), 1700 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1620–1490  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{C}$ ); MS (EI, 80 eV):  $m/z$  (%) = 300 ( $[\text{M}^+ + 1]$ , 21), 299 ( $[\text{M}^+]$ , 100), 271 ( $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4]$ , 37), 270 ( $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5]$ , 91), 242 ( $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CO}]$ , 45), 226 ( $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CO}_2]$ , 28), 198 ( $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et} - \text{C}_2\text{H}_4]$ , 85), 183 ( $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et} - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{NH}]$ , 10), 29 ( $\text{C}_2\text{H}_5^+$ , 44); C,H,N-Analyse (%): ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$  (299.4): C 72.22, H 6.06, N 4.68; gef.: C 71.91, H 5.95, N 4.64.

Eingegangen am 27. Dezember 2005  
Online veröffentlicht am 9. Mai 2006

**Stichwörter:** C-C-Kupplungen · Enine · Homogene Katalyse · Kreuzkupplungen · Phosphazenenbasen

[1] „The chemistry of carbonyl compounds is virtually the backbone of synthetic organic chemistry“: J. D. Roberts, M. C. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, Benjamin, New York, 1965, S. 426.

- [2] a) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47–54; b) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735–762; c) S. Cacchi, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 45–52; d) R. Brückner, J. Suffert, *Synlett* **1999**, 657–679.
- [3] a) K. Voigt, P. von Zezschwitz, K. Rosauer, A. Lansky, A. Adams, O. Reiser, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1521–1534; b) S. Bräse, *Synlett* **1999**, 1654–1656.
- [4] F. Bellina, D. Ciucci, R. Rossi, P. Vergamini, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2103–2112.
- [5] A. Wada, Y. Ieki, M. Ito, *Synlett* **2002**, 1061–1064.
- [6] a) J. Suffert, A. Eggers, S. W. Scheuplein, R. Brückner, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4177–4180; b) T. Okauchi, T. Yano, T. Fukamachi, J. Ichikawa, T. Minami, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5337–5340.
- [7] a) R. Zimmer, M. Webel, H.-U. Reißig, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 274–277, zit. Lit.; b) I. M. Lyapkalo, M. Webel, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1015–1025.
- [8] a) M. Webel, H.-U. Reissig, *Synlett* **1997**, 1141–1142; b) I. M. Lyapkalo, M. Webel, H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3646–3658; c) I. M. Lyapkalo, J. Hogermeier, H.-U. Reissig, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7721–7729.
- [9] Die Reaktion führt zu den erwarteten Nonafluorbutan-1-sulfonamiden: I. M. Lyapkalo, H.-U. Reissig, A. Schaefer, A. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4206–4215.
- [10] Trialkylamine sind nicht basisch genug, um die Nonafluorierung zu ermöglichen, während DBU wegen Nebenreaktionen mit NfF zu geringen Umsätzen führt. Diese Ergebnisse sollen Thema einer nachfolgenden Publikation sein.
- [11] R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435–2454. Diese P<sub>1</sub>-Base hat die höchste Basizität (pK<sub>S</sub> = 28.35 in MeCN) unter den kommerziell erhältlichen P<sub>1</sub>-Basen.
- [12] a) Käuflich als 2 M Lösung in THF (pK<sub>S</sub> = 33.49 in MeCN); b) gemäß der ersten Klassifikation durch R. Schwesinger bezeichnet das Subskript die Zahl der P-Atome im Molekül. Für die Synthese und die Eigenschaften der P<sub>2</sub>-Base oder Basen höherer Ordnung siehe: R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G. Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Walz, *Liebigs Ann.* **1996**, *7*, 1055–1081, zit. Lit.
- [13] S. Chang, S. H. Yang, P. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4833–4836.
- [14] T. Imahori, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8082–8083.
- [15] Für die bis heute bekannten, relevanten Mehrstufenmethoden siehe: a) M. Shibasaki, Y. Torisawa, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4607–4610; b) L. A. Paquette, S. Hormuth, C. J. Lovely, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4813–4821; c) T. Matsuura, S. Yamamura, Y. Terada, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2189–2192.
- [16] Erste Untersuchungen zeigten, dass das Nonafluorierungs-Eliminierungs-Verfahren auf ein breites Spektrum von Carbonylverbindungen angewendet werden kann und in Abhängigkeit von den stereoelektronischen Effekten der Substituenten in den Carbonylsubstraten zu terminalen oder internen Alkinen und Allenen führt. Von diesen Ergebnisse soll in einer späteren Veröffentlichung berichtet werden.
- [17] Bei unseren Versuchen, die Nonafluorierung unter kinetischen Bedingungen mithilfe von P<sub>2</sub>-Base (1 Äquiv.) und NfF aus Isopropylmethylketon oder Benzylmethylketon zu gewinnen, konnten wir ausschließlich Gemische aus Alkin und Ausgangsverbindung nachweisen, was wiederum belegt, dass die Nonafluorierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.
- [18] <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Analysen der Reaktionslösungen gegen Ende des abschließenden Kupplungsschrittes zeigen, dass die Me<sub>3</sub>SiO-Gruppe an den sp<sup>3</sup>-hybridisierten Kohlenstoffzentren der Kupplungsprodukte intakt bleibt, was die Stabilität der meisten gängigen Silyl-Alkoholschutzgruppen wie *t*BuMe<sub>2</sub>Si, *t*BuPh<sub>2</sub>Si oder Et<sub>3</sub>Si unter unseren Bedingungen gewährleisten sollte.
- [19] **5a** wurde durch die Silylierung von frisch destilliertem Pentanal mit Me<sub>3</sub>SiCl/NaI/*i*Pr<sub>2</sub>NEt in MeCN bei –45–5 °C als eine 8:92-*E*/*Z*-Mischung erhalten; danach folgte die Isolierung des reinen *Z*-Isomers durch präparative HPLC in 68 % Ausbeute.
- [20] E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 495–498.
- [21] Das vielleicht prominenteste Beispiel eines weitverbreiteten Wirkstoffes, der eine Eninstruktur enthält, ist das Fungizid Terbinafin (Lamisil), produziert von Novartis Pharmaceuticals; für andere interessante, biologisch aktive Substanzen siehe: a) L. Garlaschelli, E. Magistrali, G. Vidari, O. Zuffardi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5633–5636; b) H.-J. Zhang, K. Sydara, G. T. Tan, C. Ma, B. Southavong, D. D. Soejarto, J. M. Pezzuto, H. H. S. Fong, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 194–200.
- [22] J. W. Grissom, G. U. Gunawardena, D. Klingberg, D. Huang, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453–6518, zit. Lit.
- [23] LiCl wurde als Additiv eingesetzt, um zu Beginn des Kreuzkupplungsschrittes aus Pd(OAc)<sub>2</sub>, das bei unserer Methode als alleinige Quelle katalytischen Palladiums verwendet wurde, und PPh<sub>3</sub> in situ [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] zu generieren. [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] ist einer der am häufigsten genutzten Prækatalysatoren für die Sonogashira-Reaktion von Alkenylsulfonaten: a) S. W. Scheuplein, K. Harms, R. Brückner, J. Suffert, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 271–278; b) L. Castedo, A. Mourino, L. A. Sarandeses, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1523–1526; c) L. Castedo, J. L. Mascareñas, A. Mourino, L. A. Sarandeses, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1203–1206; d) M. Moniatte, M. Eckhardt, K. Birckmann, R. Brückner, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1965–1968; e) J. Suffert, E. Abraham, S. Raeppl, R. Brückner, *Liebigs Ann.* **1996**, *4*, 447–456; f) A. L. Braga, D. J. Emmerich, C. C. Silveira, T. L. C. Martins, O. E. D. Rodrigues, *Synlett* **2001**, 369–370; g) P. E. Tessier, N. Nguyen, M. D. Clay, A. G. Fallis, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 767–770. Allerdings haben wir den LiCl-Effekt nicht im Detail untersucht.