

ANGEWANDTE CHEMIE

96. Jahrgang 1984
Heft 8
Seite 525–628

Cobalt-vermittelte [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen: eine ausgereifte Synthesestrategie

Neue synthetische
Methoden (43)

Von K. Peter C. Vollhardt*

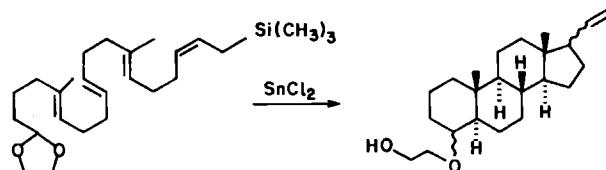
Dicarbonyl(η^5 -cyclopentadienyl)cobalt wirkt als Matrize, an der eine Vielzahl ungesättigter organischer Spezies miteinander Bindungen bildet. Auf diese Weise können α,ω -Diine mit Monoalkinen zu anellierten Benzolderivaten cocyclisieren, α -Diethylbenzol liefert Biphenylene, und α,ω -Enine ergeben komplexierte bi- und tricyclische Diensysteme. Nitrile cocyclisieren mit Alkinylgruppen zu Pyridinen und anderen Heterocyclen, Isocyanate führen zu anellierten 2-Pyridonen, während die Inkorporation von Kohlenmonoxid den Zugang zu komplexierten Cyclopentadienonen eröffnet. In vielen Fällen verlaufen diese Reaktionen mit bemerkenswerter Chemo-, Regio- und Stereoselektivität, die zum Teil durch Trimethylsilylsubstituenten als kontrollierende und dirigierende Gruppen ermöglicht werden. Anwendungsbereich und Ausgereifttheit dieser Methode werden an der Synthese bisher nicht zugänglicher, neuartiger und theoretisch interessanter Moleküle und darüber hinaus einer Vielfalt von Naturstoffen demonstriert, z. B. Protoberberinen, Steroiden, Vitamin B₆ und Camptothecin.

1. Einleitung

Das Auffinden neuer Möglichkeiten zur Bindungsbildung und die gezielte Durchführung solcher Reaktionen gehören zu den wichtigsten Aufgaben des synthetisch arbeitenden organischen Chemikers. Das Arsenal der bekannten Synthesemethoden ermöglicht bereits die Konstruktion höchst komplizierter Naturstoffe und äußerst bemerkenswerter „unnatürlicher“ Moleküle. Trotz dieser Fortschritte bleibt noch viel Raum für Verbesserungen und insbesondere Vereinfachungen der bestehenden Verfahren. Dies kann entweder durch geschickte Manipulation der bekannten Methoden oder – möglicherweise sogar noch erfolgversprechender – durch die Konzeption neuer Strategien geschehen, durch welche einfache Ausgangsstoffe in kompliziertere Verbindungen umgewandelt werden. In diesem Zusammenhang halten wir es für besonders wich-

tig, neue Reaktionstypen zu entwerfen, die eine maximale Änderung der topologischen Komplexität^[1] bei höchstmöglicher Effizienz und Selektivität ermöglichen. In diese Kategorie gehören viele Cycloadditionen, da hier mindestens zwei neue Bindungen in einem Schritt gebildet werden, wobei sterische und elektronische Faktoren in den Substraten die Anzahl der Reaktionsprodukte einschränken. Ein eindrucksvolles Beispiel ist die Cyclisierungsreaktion von Johnson et al.^[2], bei der ein stereospezifisch konstruiertes Polyen durch mehrfachen Ringschluß das Steroidgerüst bildet (Schema 1).

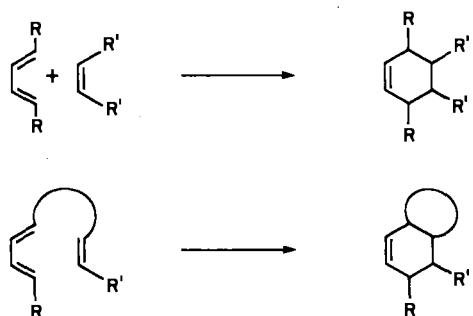
Die wohl am breitesten angewendeten Cycloadditionen dürften die Diels-Alder-Cyclisierungen (Schema 2) und deren mannigfaltige Modifikationen sein^[3]. Charakteri-



Schema 1. Polyencyclisierung nach Johnson et al. [2].

[*] Prof. Dr. K. P. C. Vollhardt
Department of Chemistry, University of California, Berkeley
Materials and Molecular Research Division,
Lawrence Berkeley Laboratory
Berkeley, CA 94720 (USA)

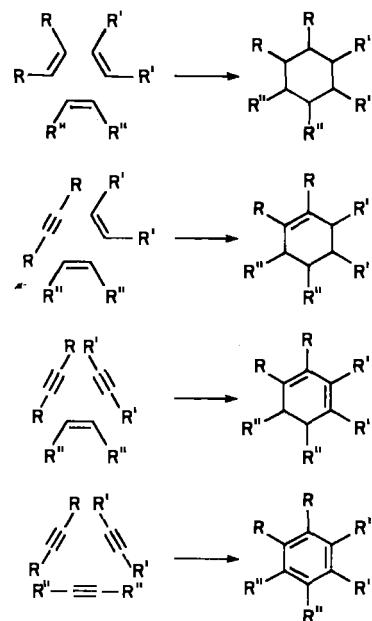
stisch ist die Bildung sechsgliedriger Ringe, die durch Knüpfung zweier neuer CC-Bindungen erhalten werden, wobei vier Chiralitätszentren erzeugt werden können. Komplizierte topologische Änderungen können sich bei der intramolekularen Variante ergeben (Schema 2)^[4]. Die Stärke dieser Methode liegt in ihrer außerordentlichen Spezifität: Sie ist chemoselektiv oder, mit anderen Worten, das Dienophil reagiert bevorzugt mit dem Dien, und keiner der Ausgangsstoffe reagiert mit sich selbst; sie ist regioselektiv, denn unsymmetrische Diene bilden mit unsymmetrischen Dienophilen fast immer nur eines der möglichen Cycloaddukte; und sie ist stereoselektiv, wobei in den meisten Fällen die *endo*-Regel beachtet wird.



Schema 2. Inter- und intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen.

Eine einfache Analyse macht deutlich, daß eine potentiell wirksamere Strategie von der [2 + 2 + 2]-Cycloaddition dreier ungesättigter Teilstrukturen ausgeht (Schema 3). In diesem Fall würden in einem Schritt drei neue Bindungen geknüpft, und zugleich würde eine größere Änderung der molekularen Komplexität bewirkt, da bis zu sechs Chiralitätszentren aus völlig achiralen Ausgangsstoffen erzeugt werden könnten.

Die Anwendung von Cycloaddenden mit Doppel- und Dreifachbindungen würde den Zugang von teilweise oder



Schema 3. Möglichkeiten der [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen.

vollständig ungesättigten sechsgliedrigen Ringen ermöglichen. In Analogie zu den Diels-Alder-Reaktionen könnte man sich auch hier eine Fülle teilweise oder vollständig intramolekularer Varianten wie auch den Gebrauch heteroatomarer ungesättigter Einheiten vorstellen, die zu einer Vielfalt heterocyclischer Systeme führen würden^[5].

Überraschenderweise ist nur eine geringe Zahl rein thermisch verlaufender [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen bekannt, obwohl diese symmetrieerlaubt^[6] und in den meisten Fällen stark exotherm sind^[7]. Möglicherweise kann die Seltenheit dieser Umwandlungen auf entropische Faktoren sowie in einigen Fällen auf Beiträge der Aktivierungsenthalpie^[8, 9] zurückgeführt werden.

In diesem Beitrag wird berichtet, wie die Verwendung eines Übergangsmetalls eine Vielzahl von [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen des in Schema 3 gezeigten Typs ermöglicht. Geeignet ist insbesondere Cobalt als Dicarbonyl(η^5 -cyclopentadienyl)-Derivat, CpCo(CO)₂, und zwar sowohl als Katalysator als auch als Reagens. Die vielen auf diesem Weg erzeugten, vorher nicht zugänglichen Moleküle haben als Edukte für die Herstellung von Naturstoffen und „unnatürlichen“ Produkten, die von theoretischem und/oder medizinisch-synthetischem Interesse sind, Anwendung gefunden.

2. Cyclisierungen von α,ω -Diinen bei der Synthese anellierte Benzol-Derivate: Steuerung des Substitutionsmusters

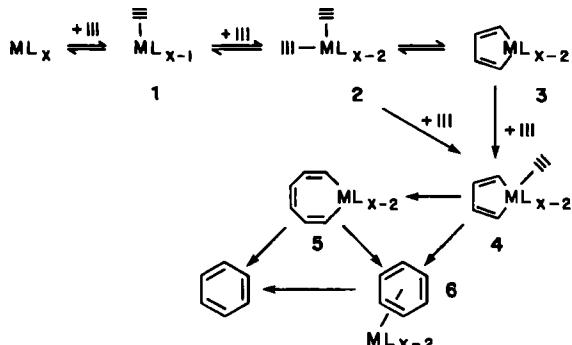
2.1. Hintergrund

Berthelot berichtete 1866 erstmals über die thermische Cyclisierung von Acetylen zu Benzol^[10]. Hohe Temperaturen (ca. 400 °C) sind dabei erforderlich, und es entsteht ein Produktgemisch^[11]. Reppe et al. beschrieben 1949 die erste Übergangsmetall(Nickel)-katalysierte Umwandlung dieser Art, welche unter bestimmten Bedingungen überwiegend zu Cyclooctatetraen führt^[12]. In der Folgezeit wurden sehr viele Übergangsmetallkomplexe gefunden, die die Cyclotrimmerisierung substituierter und häufig auch funktionalisierter Alkine zu Benzol-Derivaten katalysieren^[13].

Obwohl solche Reaktionen ein beträchtliches Potential für den Aufbau komplizierter Moleküle haben, wußte man zu Beginn der hier beschriebenen Arbeiten verhältnismäßig wenig über die nutzbringende Anwendung dieses Reaktionstyps – insbesondere unter Beteiligung von Oligoalinen – in der organischen Synthese. Der Wert dieser Reaktionen war in der Tat schon früher erkannt worden, als man fand, daß eine Vielzahl oligocyclischer Systeme durch Cyclisierung von α,ω -Diinen erhältlich ist^[14]. Darüber hinaus zeigten Müller et al. in über vierzig Veröffentlichungen, daß mit stöchiometrischen Anteilen von Rhodiumkomplexen durch die „Dienreaktion“ Rhodacylen mit abgestufter Reaktivität hergestellt werden können, die sich in Chinoine, Carbo- und Heterocyclen umwandeln lassen^[15]. Obwohl diese Methode bezüglich Anwendungsbreite, Allgemeingültigkeit und Kostenaufwand Grenzen hat, wies sie doch auf zukünftige Möglichkeiten hin. Seit kurzer Zeit interessieren sich auch andere Arbeitsgruppen für diese Probleme^[16].

2.2. Allgemeine mechanistische Betrachtungen

Der Mechanismus der Übergangsmetall-katalysierten Cyclotrimerisierung von Acetylen zu Benzol^[17] kann nach den Befunden mehrerer Arbeitsgruppen wie in Schema 4 gezeigt formuliert werden. Der Prozeß wird durch schrittweisen Ligandenaustausch unter Bildung der Alkinkomplexe 1 und 2 eingeleitet. Oxidative Kupplung führt dann zum koordinativ ungesättigten Metallacyclopentadien 3, in dem das Metallatom eine um zwei Einheiten höhere formale Oxidationsstufe als in der Vorstufe 2 hat. Diese Än-



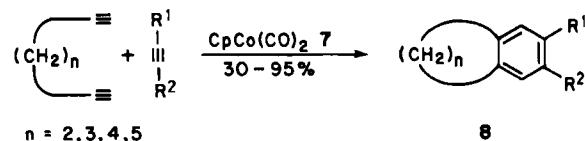
Schema 4. Mechanismus der Cyclotrimerisierung von Acetylen.

derung scheint die Chemoselektivität in gewissen Fällen zu erhöhen. Der Komplex 3 kann dann ein drittes Alkinmolekül unter Bildung von 4 assoziieren. Aus Berechnungen folgt jedoch, daß die direkte Umwandlung von 2 in 4 kinetisch günstiger sein sollte^[18], da koordinativ ungesättigte Zwischenstufen vermieden werden. Die Spezies 4 scheint sehr reaktiv zu sein, denn anders als 2 , 3 , 5 und 6 , von denen bereits Derivate charakterisiert wurden, konnte sie bisher nicht isoliert werden. Dies ist bedauerlich, da sie entscheidende Hinweise auf den nächsten Schritt des Katalysezyklus liefern könnte: entweder eine Alkineinschiebung unter Bildung des Metallacycloheptatriens 5 oder eine Diels-Alder-Addition unter Bildung des Benzolkomplexes 6 . Für Umwandlungen beider Spezies zum freien Aren liegen Hinweise vor^[17]; vielleicht werden beide Wege begangen.

2.3. Cobalt-katalysierte Cocyclisierungen zu Benzocycloalkenen

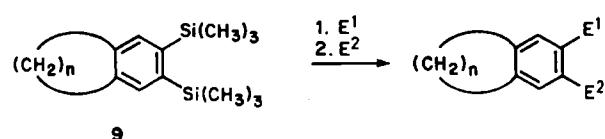
Vor etwa zehn Jahren entdeckte man, daß $CpCo(CO)_2$ 7 eine Vielfalt von $[2+2+2]$ -Cycloadditionen katalysiert. Wie Schema 5 zeigt, schließen diese auch die Beteiligung von α,ω -Diinen ein, die zu anellierten Benzol-Derivaten 8 reagieren. Optimal erweist sich diese Reaktion für $n=3$ und 4 , wobei sie sehr verschiedenartige Substituenten toleriert, z. B. $R=H$, Alkyl, Aryl, Vinyl, CO_2R' , CH_2OH , CH_2OR' , COR' , $C=NOR'$, NR'_2 , SR' und $Si(CH_3)_3$. In einigen Fällen ergeben sich jedoch Chemoselektivitätsprobleme, da Alkine mit ähnlichen sterischen oder elektronischen Verhältnissen willkürlich cyclisieren. Auch voluminöse Substituenten, z. B. Trimethylsilylgruppen in den Positionen α und $\omega+1$ der Diine, können die Ausbeute verringern^[20]. Obwohl sich Benzocycloheptene 8 , $n=5$, durch

diese Reaktion nur mit unbefriedigenden Ausbeuten herstellen lassen, erweist sie sich als sehr brauchbar für die Erzeugung gespannter viergliedriger Ringsysteme und ermöglicht einen allgemeinen Zugang zur Stoffklasse der 1,2-Dihydrocyclobutabenzole (Benzocyclobutene) 8 , $n=2$, die als wertvolle Zwischenstufen (siehe Abschnitt 3.1) bekannt sind. Funktionelle Gruppen, z. B. NO_2 sowie Alkylhalogenide, reaktive Vinyl- und Arylhalogenide, schaden dem Katalysator, wahrscheinlich infolge leicht verlaufender oxidativer Additionen^[17]. Chlorphenylalkine lassen sich dagegen ohne weiteres nach Schema 5 cyclisieren^[20].



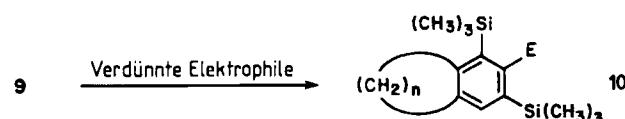
Schema 5. $CpCo(CO)_2$ -katalysierte Cocyclotrimerisierung von α,ω -Diinen mit Alkinen.

Um die Probleme der Chemoselektivität zu umgehen, können voluminöse Alkine eingesetzt werden, insbesondere trimethylsilylsubstituierte Derivate, die zwar aufgrund sterischer Hinderung nicht mit sich selbst cyclisieren, aber nicht zu stark gehindert sind, um Cocyclisierungen einzugehen. Ihre Anwendung (normalerweise im Überschuß) führt häufig zu ausgezeichneten Ausbeuten an anellierten Arenen^[19-21]. In den Produkten wirkt die Trimethylsilylgruppe als exzellente Austrittsgruppe bei elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen^[22]. Besonders vorteilhaft ist die Verwendung von Bis(trimethylsilyl)acetylen (BTMSA), da die resultierenden *o*-Bis(trimethylsilyl)benzol-Derivate 9 selektiv und schrittweise in hohen Ausbeuten substituiert werden können (Schema 6)^[19, 20]. Selbst bei der Deuteriodesilylierung ist die erste Trimethylsilylgruppe etwa 40mal reaktiver als die zweite^[19c].



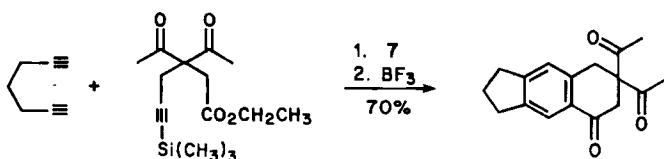
Schema 6. Selektive elektrophile aromatische Substitution von *o*-Bis(trimethylsilyl)arenen.

Ein anderes interessantes Charakteristikum der Verbindung 9 ist ihre Fähigkeit, sich in Gegenwart verdünnter Elektrophile in die *m*-Bis(trimethylsilyl)-Derivate 10 umzulagern (Schema 7)^[19c, 23]. Dieses Phänomen scheint dadurch hervorgerufen zu werden, daß die Desilylierung der während der elektrophilen aromatischen Substitution gebildeten kationischen Zwischenstufe langsamer als die 1,2-Silylwanderung verläuft, durch die die sterische Spannung herabgesetzt wird; eine schnelle Deprotonierung schließt sich an.



Schema 7. Umlagerung von *o*-Bis(trimethylsilyl)arenen ($E=H, Br$).

Die Anwendung der Cobalt-katalysierten Cocyclisierung zusammen mit einer Silicium-kontrollierten regioselektiven Friedel-Crafts-Acylierung^[21] wird am Beispiel der Synthese eines linear anellierten tricyclischen Systems in Schema 8 vorgestellt.



Schema 8. Bildung eines linear anellierten tricyclischen Systems durch $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -katalysierte Cyclisierung mit Silicium-kontrollierter intramolekularer Friedel-Crafts-Acylierung.

2.4. Spezielle mechanistische Betrachtungen

Wenn wir das Ergebnis der Diskussion in Abschnitt 2.2 auf $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ übertragen, so müssen wir zwei Cobaltacyclopentadien-Zwischenstufen berücksichtigen: **11** und **12** (Schema 9). Der Mechanismus der Reaktion von $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ mit Alkinen unter Bildung von Cobaltacyclopentadienen und letzten Endes von Benzol-Derivaten ist intensiv untersucht worden^[17, 24, 25]. Man hat Zwischenstufen vom Typ **11** (aber nicht **12**) isoliert^[26], jedoch nicht mit $n=2$, obwohl ein ähnlicher Eisenkomplex bekannt ist^[27]. Bei Anwendung von α,ω -Diinen werden aus **11** und **12** als Nebenprodukte katalytischer Reaktionen Cyclobutadienkomplexe erhalten^[19, 20, 28], die eine Konzentrationsabnahme des Katalysators bewirken, da sie als Vorstufen katalytischer Zwischenprodukte ungeeignet sind^[29, 30]. Nach den bisherigen Befunden ist keines der beiden möglichen Zwischenprodukte auszuschließen; in Abhängigkeit von Reaktionsbedingungen und Substratstrukturen können **11** und/oder **12** entstehen.

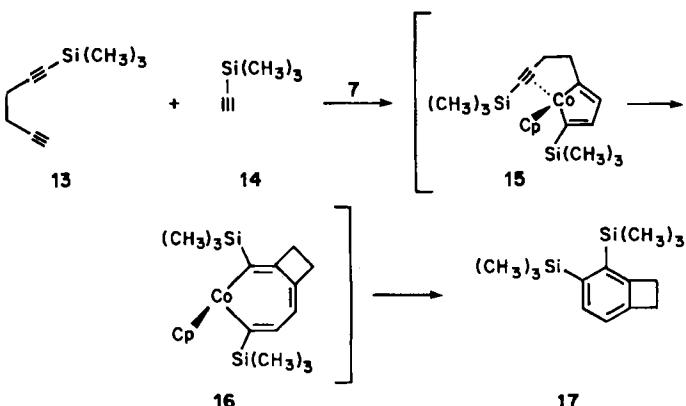


Schema 9. Vorgeschlagene Cobaltacyclopentadien-Zwischenstufen bei der Cocyclisierung von α,ω -Diinen mit Alkinen.

Die Struktur von **12** mit der Alkinylgruppe in α -Position entspricht Erwartungen, die auf sterischen Argumenten basieren^[24a]. Nach diesen Argumenten sollte R^1 auch größer sein als R^2 . Elektronische Faktoren, besonders die Polarisation der Alkin- π^* -Orbitale, sollten jedoch Alkylgruppen in β -Stellung begünstigen, während Trimethylsilylgruppen nach beiden Vorstellungen die α -Position besetzen sollten^[31]. Die Unvereinbarkeit einiger Vorhersagen mit den experimentellen Ergebnissen^[24a] könnte einfach auf thermodynamischen Faktoren beruhen. Da die oxidative Kupplung von zwei komplexierten Alkinen zu einem Cobaltacyclopentadien endotherm verläuft (schätzungsweise 14 kcal/mol), könnte dieser Schritt reversibel sein; die beobachtete Regioselektivität der Cyclisierung muß also keineswegs den ursprünglichen Verlauf der Reaktion widerspiegeln. Bei Systemen vom Typ **12** könnte es auch

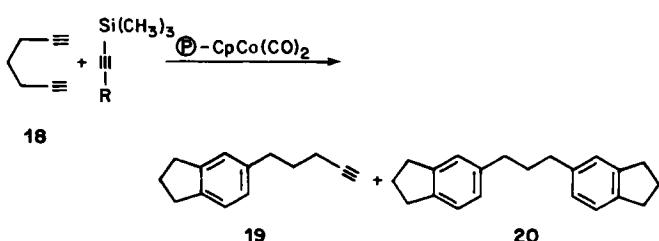
sein, daß die Alkinylgruppe zusätzlich den Übergangszustand der oxidativen Kupplung (siehe Modell in Schema 4: **2** → **4**) beeinflußt und somit das Ergebnis des Prozesses bestimmt.

Die Trimethylsilylgruppe, die ausgiebig zur Kontrolle der Chemo- und Regioselektivität angewendet wird, hat eine ausgeprägte Neigung zur α -Selektivität im Metalla-cyclus (siehe unten), wie aus den isolierten Folgeprodukten geschlossen werden kann. Schema 10 zeigt ein Beispiel, wie weit sich dieser Effekt bei der Cocyclisierung von 1-Trimethylsilyl-1,5-hexadiin **13** und Trimethylsilylacetylen **14** auswirkt: Es bildet sich nur das Isomer **17**^[19c]. Aus sterischen Gründen ist **15** als kinetisch begünstigter Metalla-cyclus zu erwarten, der nach Einschiebung des komplexierten Alkins unter Bildung von **16** nur zu **17** führen kann.



Schema 10. Ausschließliche Bildung des Regiosomers **17** bei der Cocyclisierung von **13** mit **14**.

Ein mechanistisch merkwürdiges und synthetisch bisher wenig genutztes Ergebnis wurde erhalten, als man versuchte, Cocyclisierungen der in Schema 5 gezeigten Art durch Polystyrol-gebundenes $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ zu katalysieren^[32] (Schema 11). Die monosubstituierten Acetylene wurden nicht in die aromatischen Produkte eingebaut, sondern es wurden ausschließlich Diindimere, z. B. **19** (Hauptprodukt), und -trimere, z. B. **20**, isoliert. In homogener Phase wird **18** von $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ nur in **20** umgewandelt. Dies deutet auf die intramolekulare Übertragung des Katalysators vom Benzolring in **19** zur Alkinyleinheit hin, die anschließend cyclisiert wird. Da $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ ebenfalls Trimethylsilylalkine cocyclisiert, könnte man mit Polystyrol-gebundenen oder ähnlichen Katalysatoren bei einigen dieser Reaktionen möglicherweise eine interessante „Form-Selektivität“ (shape-selectivity) erreichen.



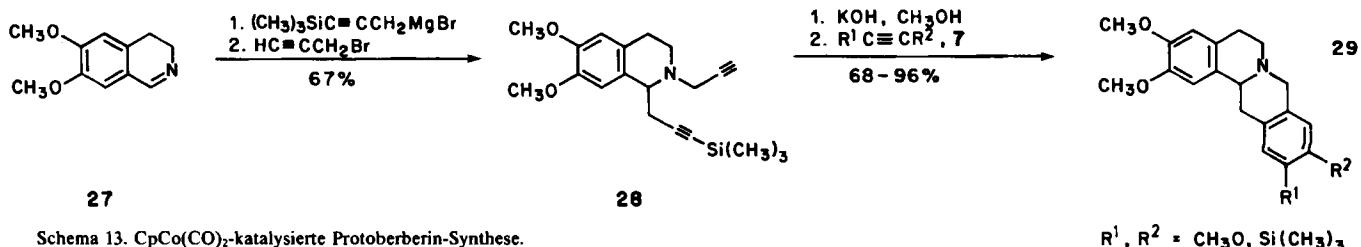
Schema 11. Katalytische Cyclisierung von 1,6-Heptadiin durch Polystyrol-gebundenes $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. \textcircled{P} = Polystyrol.

2.5. Anwendungen in der Synthese:

Anthracyclin-Antibiotica und Protoberberin-Alkaloide

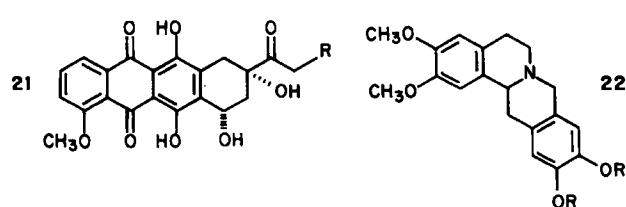
Die $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -katalysierte [2+2+2]-Cycloaddition dreier Alkineinheiten könnte prinzipiell für Totalsynthesen einer Fülle von Naturstoffen mit anellierten Benzolringen dienen. Zwei Zielmoleküle, die 1,7-Octadiinstrukturen als Cooligomerisierungsvorstufen erfordern, sind die antitumoraktiven Anthracyclinaglycone **21**^[33] und die Protober-

Die Protoberberine **29** sind durch die Reaktionssequenz in Schema 13 zugänglich^[36]. Zum Beispiel wird **29**, $R^1=R^2=Si(CH_3)_3$, durch Cyclyisierung von **28** mit Bis(trimethylsilyl)acetylen (BTMSA) gebildet und in 96% Ausbeute isoliert. Unglücklicherweise, doch vielleicht nicht unerwartet, cyclisieren unsymmetrische Alkine [$R^1=OCH_3$, $R^2=Si(CH_3)_3$] nicht regioselektiv. Jedoch kann diese Selektivität erreicht werden, wenn man von **28** ausgeht, welches ausschließlich das sterisch anspruchsvol-

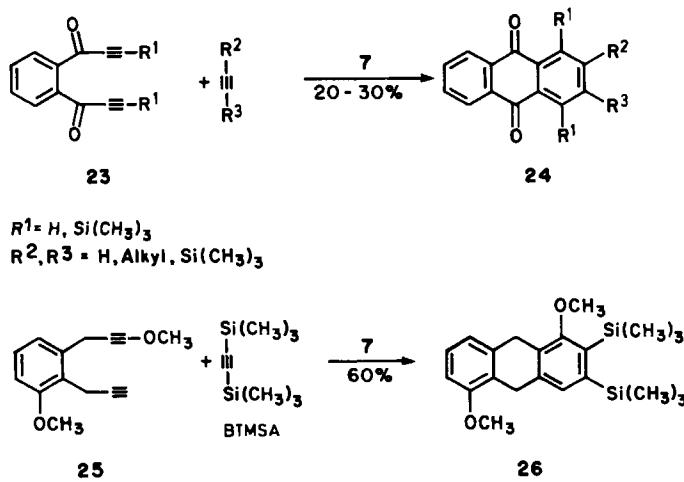


Schema 13. CpCo(CO)₂-katalysierte Protoberberin-Synthese.

berin-Alkaloide 22^[34]. Beide Systeme sind bereits auf außerordentlich vielen Wegen synthetisiert worden, jedoch noch nicht unter Berücksichtigung eines retrosynthetischen „Cobalt-Wegs“.

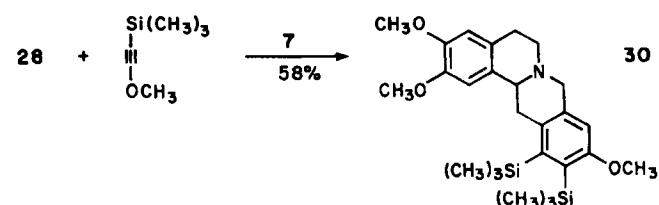


Für Anthrachinon-Antibiotica kommen gegenwärtig zwei Synthesestrategien zur Anwendung (Schema 12): die Cyclyisierung aromatischer Bis(alkinylketone) **23**, die direkt das gewünschte Grundgerüst **24** in allerdings nur mäßigen Ausbeuten ergibt^[19c], und die Cyclyisierung von Dipropargylbenzol-Derivaten **25**, die zunächst zu einem Dihydroanthracenskelett **26** führt^[35].



Schema 12. Zwei Cyclisierungsstrategien für die Herstellung von Anthrachinonen.

lere Aren, z. B. **30**, bildet (Schema 14)^[36]. Schließlich können die Trimethylsilylsubstituenten in den Verbindungen **24**, **26**, **29** und **30** als Austrittsgruppen bei elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktionen dienen.

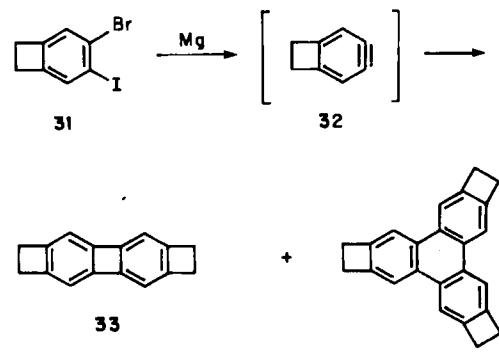


Schema 14. Regioselektive Protoberberin-Synthese.

3. Theoretisch interessante Moleküle

3.1. 1,2-Dihydrocyclobutabenzole (Benzocyclobutene)

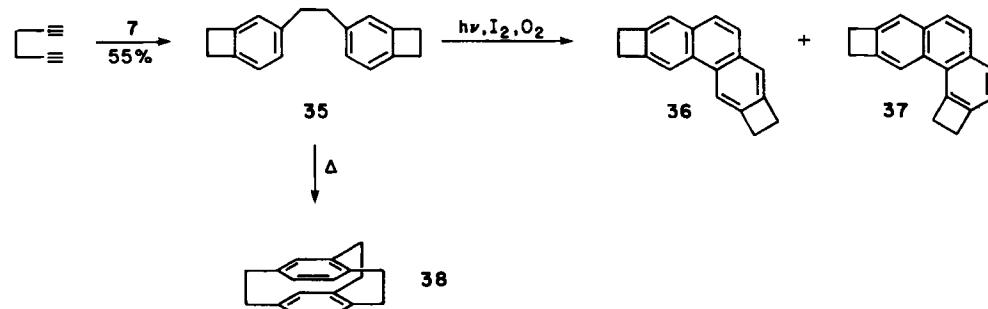
Der leichte Zugang zu funktionalisierten 1,2-Dihydrocyclobutabenzolen nach Schema 5 ermöglichte ihre Anwendung für den Aufbau einer Fülle theoretisch interessanter und durch Ringspannung aktiverter benzoider Kohlenwasserstoffe^[37]. So ist 4-Brom-5-iod-1,2-dihydrocyclobutabenzol **31** Vorstufe von **33**^[38] und **34**^[39] mit 1,2-Dihydro-4,5-didehydrocyclobutabenzol **32** als Zwischenstufe (Schema 15). Der aktivierende Effekt des viergliedrigen



Schema 15. Erzeugung und Oligomerisierung von 1,2-Dihydro-4,5-didehydrocyclobutabenzol.

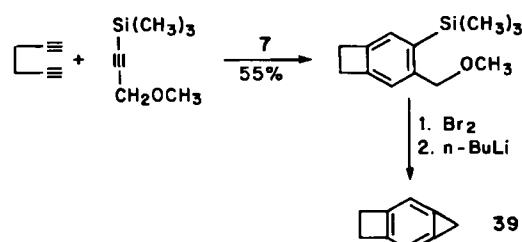
gen Ringes spiegelt sich in den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Produkte wider. So lassen sich z. B. sowohl **33** als auch **34** bei Normaldruck in Gegenwart von Platin hydrieren. Verbindung **17** lieferte in einer ähnlichen Reaktionssequenz 1,2-Dihydro-3,4-didehydrocyclobutabenzol, das reaktiver als **32** zu sein scheint, wie bereits aufgrund von Bindungsfixierungsargumenten vorhergesagt wurde^[40].

Der in einer Stufe durch Trimerisierung von 1,5-Hexadiin leicht zugängliche Kohlenwasserstoff **35** ergibt bei oxidativer Photocyclisierung die beiden isomeren Dicyclobutaphenanthrene **36** und **37** (Schema 16)^[41]. Das reaktivere **37** ist im Gegensatz zu **36** und Phenanthren im Ames-Test mutagen und ist somit die erste Substanz, bei der die physiologische Aktivität durch Ringspannung erhöht wird. Bei der Vakuum-Blitzpyrolyse^[42] von **35** entsteht^[43] durch diastereoselektive Cycloaddition das Cyclophan **38**; das ebenfalls denkbare Isomer (\pm)-[2.2.2](1,2,4)(1,2,5)Cyclophan^[44] konnte nicht nachgewiesen werden. Diese Synthese von **38** ist ohne Zweifel die Methode der Wahl^[45].



Schema 16. Synthesen gespannter Ringsysteme aus **35**.

Das am stärksten gespannte einfache anellierte Benzol-Derivat ist derzeit vermutlich^[46] **39**, das nach Schema 17 schnell hergestellt werden kann^[47]. Diese Sequenz ist trotz der geringen Ausbeute im letzten Schritt ($\approx 5\%$) aufgrund des schnellen Zugangs ähnlich effektiv wie ein alternativer Syntheseweg^[48].

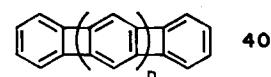


Schema 17. $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -katalysierte Synthese von 3,4-Dihydro-1*H*-cyclobuta[a]cyclopropa[d]benzol.

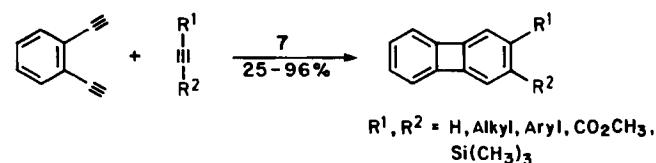
3.2. Multiphenylene und verwandte Kohlenwasserstoffe

Die Cobalt-Katalyse hat einen iterativ verlaufenden Zugang zu einer neuartigen Reihe cyclobutadienoider^[49] aromatischer polycyclischer Kohlenwasserstoffe **40** eröffnet, die in Analogie zu den Multiphenyl-Derivaten (Biphenyl, Terphenyl usw.) als Multiphenylene (Biphenylene, Terphenylene usw.) bezeichnet werden. Seltsamerweise sind die

Glieder dieser Sequenz abwechselnd formal antiaromatisch und formal aromatisch. Nach theoretischen Betrachtungen^[50] nimmt der HOMO-LUMO-Abstand in **40** mit

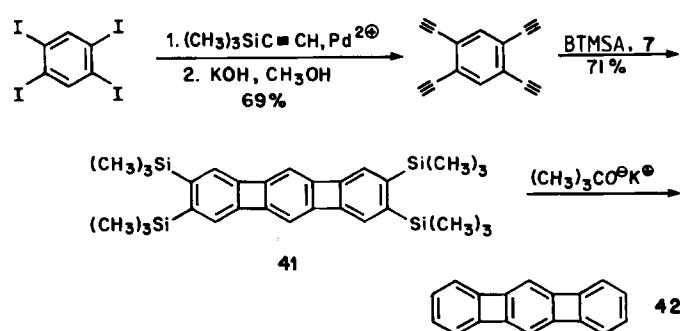


zunehmendem *n* schnell ab. Aus diesem Grunde könnten diese Verbindungen eine neue Stoffklasse mit potentieller Leitfähigkeit repräsentieren^[51].



Schema 18. Eine $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ -katalysierte Biphenylen-Synthese.

Die Synthesestrategie basiert auf der Palladium-katalysierten Ethinylierung von Iod- und Brombenzolen^[52], der Cobalt-katalysierten Cocyclotrimerisierung von *o*-Diethinylbenzolen mit Alkinen zu Biphenylenen (Schema 18)^[53] und der Fähigkeit der Trimethylsilylgruppe, als maskiertes Halogen zu wirken. Schema 19 zeigt den schnellen Aufbau von Terphenylen **42**, dem ersten neuen Glied der Reihe^[54].

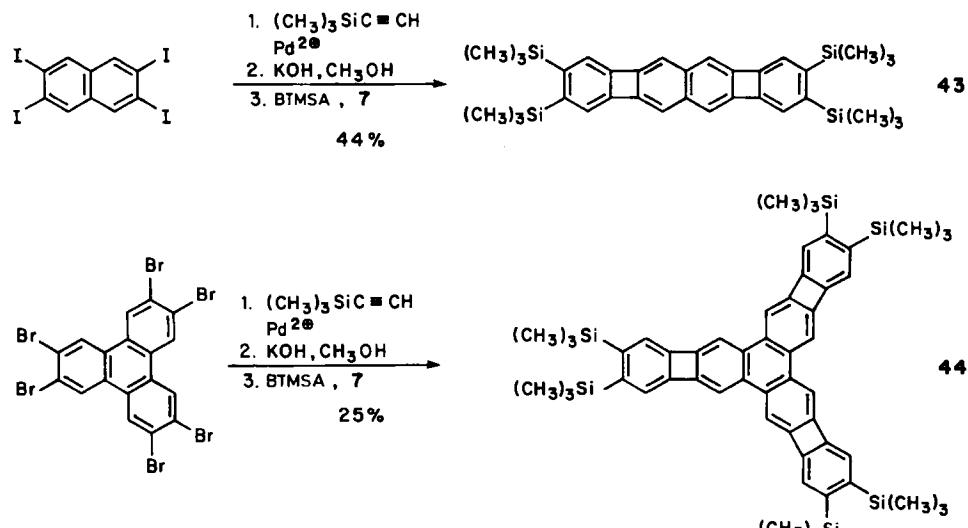


Schema 19. Synthese von Terphenylen.

Die Reaktion von 1,2,4,5-Tetraethinylbenzol zu **41** ist die erste Cyclisierung, bei der in einem Schritt vier Ringe gebildet werden. Obwohl Terphenylen 18 π -Elektronen hat, verhält es sich physikalisch und chemisch nicht wie ein [18]Annulen. Die beiden äußeren Benzolringe sind

zwar, wie eine Röntgen-Strukturanalyse zeigte, durch bedeutend größere Bindungsalternanz als der mittlere Ring gekennzeichnet, doch ist es das mittlere „Cyclohexatrien“, das eine ungewöhnliche Reaktivität aufweist: Es wird schneller hydriert (*all-cis*) als ein normales Olefin, und es addiert sowohl Elektrophile als auch Alkyllithium-Reagentien. Die Diatropie des Dianions^[55] lässt vermuten, daß das System antiaromatischen Ringströmen ausweicht^[56].

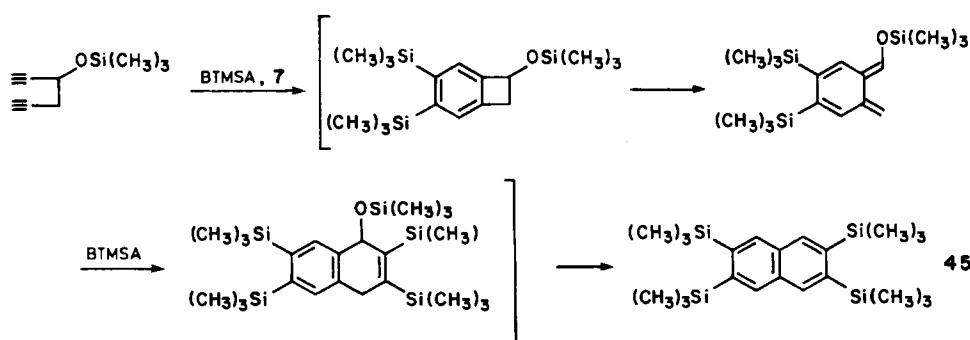
ihre Fähigkeit zur thermischen Ringöffnung zu *o*-Chinodimethanen ausgenutzt, die ausschließlich unter Diels-Alder-Reaktion weiterreagieren^[19c, 20]. Ein besonders interessantes Beispiel ist in Schema 21 abgebildet: Fünf CC-Bindungen des Naphthalins **45** werden in einem Schritt geknüpft^[58]. Das Produkt **45** ermöglicht nicht nur eine einfache Synthese von anders nur sehr schwer oder gar nicht zugänglichen 2,3,6,7-tetrasubstituierten Naphthalin-Deriva-



Schema 20. Eine neuartige Synthese von Kohlenwasserstoffen mit Biphenyleneinheiten.

Die Methodik zur Herstellung von **42** ist, wie die Beispiele in Schema 20 zeigen, allgemein anwendbar^[57]. Ihre Stärke wird deutlich, wenn man bedenkt, daß sechs der Bindungen in **43** Cobalt-katalysiert gebildet werden; die Vorstufe von **43**, 2,3,6,7-Tetraiodonaphthalin, erhält man durch Iododesilylierung von **45** (Schema 21). Bei der Cyclisierung zu **44** entsteht die Rekordzahl von sechs neuen Ringen in einem Schritt.

ten^[57, 59], sondern es demonstriert auch die Kopplung von Cyclisierungs- und Cycloadditionsreaktionen („Tandemprinzip“). Bei intramolekularen Reaktionen dieser Art^[58b, 60] werden polycyclische Systeme mit erstaunlicher Leichtigkeit chemo-, regio- und stereoselektiv aufgebaut. Schema 22 zeigt zwei von mehreren Beispielen. Die beobachtete Stereochemie scheint von einem intermediär gebildeten *o*-Chinodimethan bestimmt zu werden, das durch

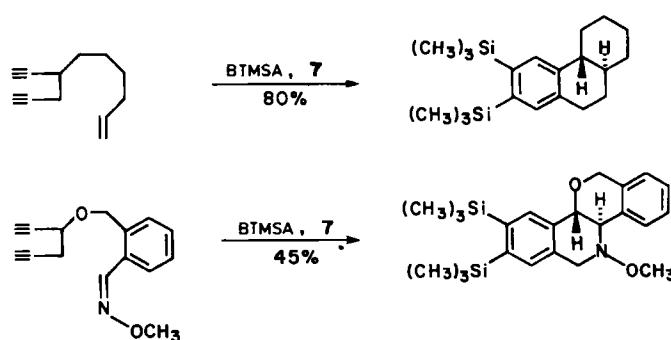


Schema 21. Eine Eintopf-Synthese von Naphthalinen nach dem „Tandemprinzip“.

4. Die Kopplung von Alkin-Cooligomerisierungen und Cycloadditionen an *o*-Chinodimethane: das „Tandemprinzip“

4.1. Eintopf-Synthese von Polycyclen

Neben der Anwendung zur Synthese gespannter Ringsysteme eignen sich die durch Cocyclisierung von 1,5-Hexadienen mit Alkinen erzeugten 1,2-Dihydrocyclobutabenzoole auch zum Aufbau komplizierter Moleküle; dabei wird

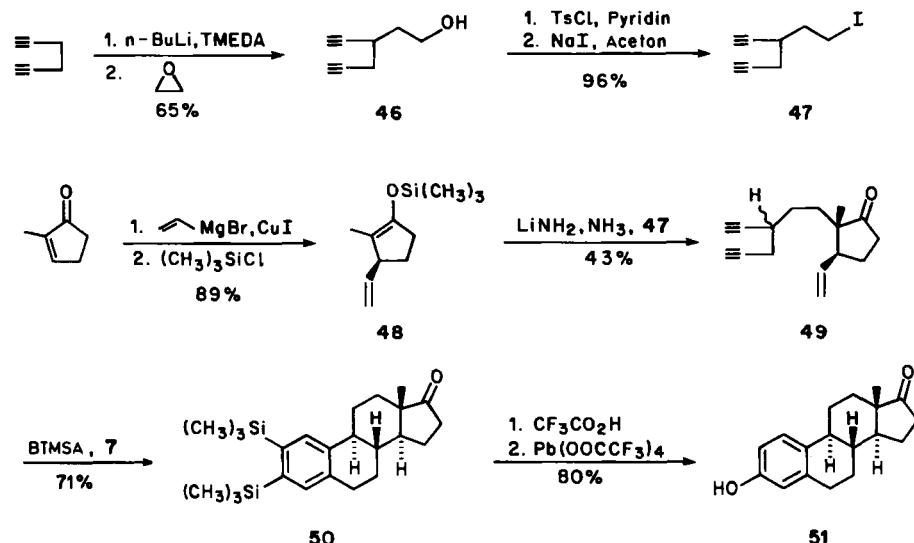


Schema 22. Eintopf-Synthesen polycyclischer Verbindungen nach dem „Tandemprinzip“.

konrotatorische Ringöffnung nach außen aus dem zuerst gebildeten 1,2-Dihydrocyclobutabenzol entsteht. Die abschließende Cyclisierung erfolgt durch *exo*-Diels-Alder-Addition^[58b,60]. Kontrollexperimente zeigen, daß das Metall am letzten Schritt nicht beteiligt ist.

4.2. Der Cobalt-Weg zu (\pm)-Östron: der D \rightarrow ABCD-Zugang

Schema 23^[61] skizziert eine auf den bisher genannten Modellreaktionen aufbauende CpCo(CO)₂-katalysierte Steroid-Synthese, bei der im Schlüsselschritt der ABC-Teil des Steroidgerüsts dem vorhandenen D-Ring angehängt



Schema 23. Eine CpCo(CO)₂-katalysierte Synthese von (\pm)-Östron.

wird. Die wichtigsten Merkmale dieser Synthese sind 1. die regiospezifische Alkylierung von 1,5-Hexadiin zu 46 und letztlich 47, 2. die stereoselektive Alkylierung des aus 48 gebildeten Lithiumenolats mit 47 zu 49 (zwei Diastereomere), 3. die stereokonvergente Cocyclisierung von 49 unter stereospezifischer Bildung des Steroids 50, 4. die regiospezifische Protodesilylierung an C-2 von 50 und 5. die Oxidation von Ring A zum racemischen Östron.

Das Zielmoleköl 51 wird dabei ausgehend von 2-Methylcyclopentenon in 21% Gesamtausbeute und ausgehend von 1,5-Hexadiin in 14% Gesamtausbeute gebildet. Ketaliertes 49 liefert sogar noch bessere Ausbeuten im Cyclisierungsschritt. Der kürzere Weg zum Ring-A-Phenol durch Cocyclisierung von 49 mit Alkoxyalkinen ist leider nicht regioselektiv, und darüber hinaus wird ein Teil des Katalysators durch die Bildung Cobalt-komplexierter Cyclobutadiene, die selbst katalytisch inaktiv sind, verbraucht.

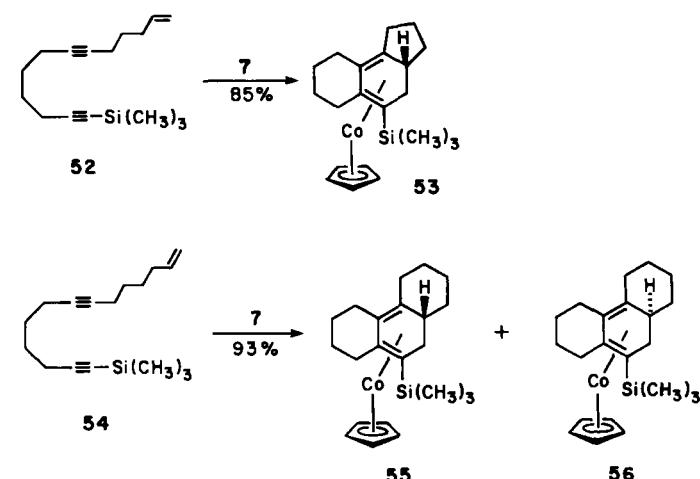
5. [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen von Endiinen: stereospezifische Eintopf-Synthese tri- und tetracyclischer Dienkomplexe

5.1. Intramolekulare Cyclisierungen von Endiinen mit terminaler Doppelbindung

Die dritte Gleichung in Schema 3 deutet den potentiellen Nutzen einer Cocyclisierung unter Beteiligung von Al-

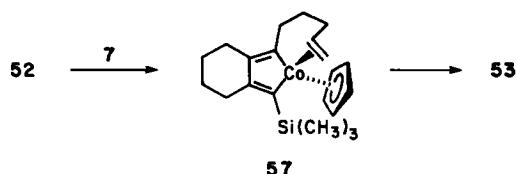
kenen an. Die Vielseitigkeit einer solchen Reaktion wird besonders deutlich, wenn man die stereochemischen Konsequenzen einer stereochemisch definierten Doppelbindung bedenkt. Es gibt in der Tat Organometall-Verbindungen, die solche Prozesse katalysieren^[29]; einer davon basiert auf der stöchiometrischen Umsetzung von CpCo(CO)₂ zu Cyclohexadienkomplexen^[62]. Um die Brauchbarkeit einer solchen Methode zu prüfen, wurden zunächst ausschließlich intramolekulare Cyclisierungen unter Beteiligung terminaler Alkene ausgewählt. Schema 24 zeigt zwei Beispiele^[29,63]. Interessanterweise wird in einigen Fällen vollständige, in anderen überhaupt keine Stereoselektivität beobachtet.

So gibt 52 nur das Diastereomer 53, während aus dem Homologen 54 ein äquimolares Gemisch von 55 und 56 entsteht. Der Grund dafür ist unbekannt. Es ist attraktiv,



Schema 24. Intramolekulare Cyclisierungen von Endiinen mit terminaler Doppelbindung.

einen *exo*-Diels-Alder-artigen Mechanismus an einem Metallacyclus 57 zu formulieren, der dann zu 53 führt (Schema 25), doch können Einschiebungsschritte und die kinetisch gesteuerte Metallacyclopenten-Bildung^[64] als alternative Wege nicht ausgeschlossen werden. Es ist ferner nicht klar, warum die Verlängerung der Seitenkette um nur

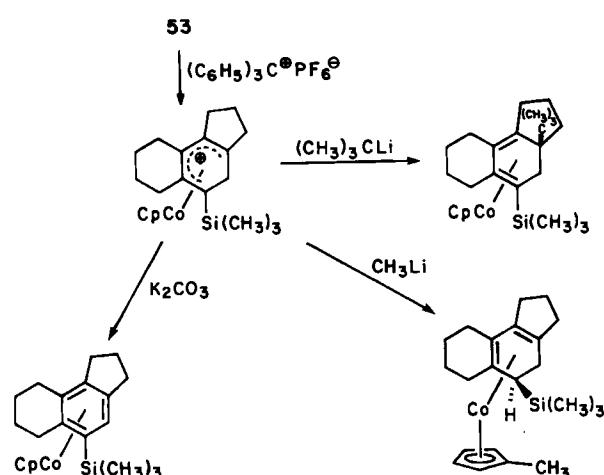


Schema 25. Diels-Alder-analoger Mechanismus für die Reaktion 57→53.

eine CH₂-Gruppe die Selektivität völlig aufhebt. Noch verwirrender ist der Befund, daß desilyliertes 52 ebenfalls unselektiv cyclisiert.

Die Methode ermöglicht sehr effiziente Synthesen bisher kaum zugänglicher polycyclischer Diene, die oxidativ aus den Komplexen nahezu quantitativ freigesetzt werden können^[63]. Es gibt Anzeichen dafür, daß Dienylsilan-Einheiten, wie sie etwa in den Cyclisierungsprodukten 53, 55 und 56 vorliegen, als maskierte funktionelle Gruppen, z. B. α,β-ungesättigte Ketone, von Nutzen sein könnten^[63].

Die Anwesenheit des Metalls dürfte von Vorteil sein. Es schützt das Dien vor Umlagerungen, Polymerisation und gegebenenfalls Protodesilylierung. Wie bei den analogen, isoelektronischen Tricarbonyleisen-Systemen^[65] gelingt die Hydridabspaltung mit Tritethylhexafluorophosphat unter Bildung von Kationen, die nucleophil angegriffen werden können (Schema 26). Eine Vorhersage der Regioselektivität scheint jedoch noch nicht möglich zu sein^[66].

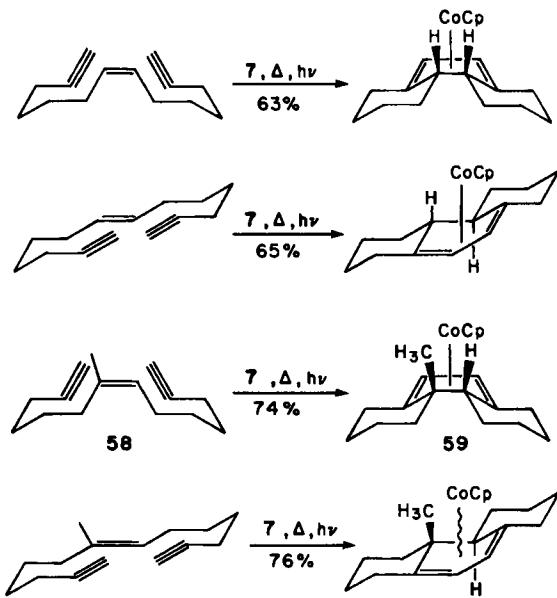


Schema 26. Nucleophiler Angriff an CpCo-Cyclohexadienyl-Kationen.

5.2. Intramolekulare Cyclisierungen von Endiinen mit interner Doppelbindung: Stereochemie der Doppelbindung

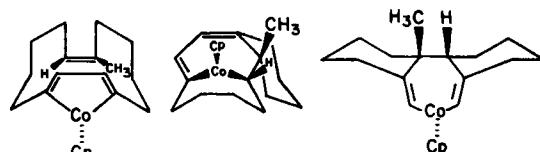
Nach den erfolgreichen Cyclisierungen von Endiinen mit terminaler Doppelbindung war es an der Zeit, auch höher substituierte Systeme zu prüfen, insbesondere solche, bei denen sich das stereochemische Schicksal der Doppelbindung verfolgen ließ. Zu diesem Zweck wurde eine Serie von Endiinen mit interner Doppelbindung cyclisiert, wobei die CO-Dissoziation zusätzlich photochemisch beschleunigt wurde (Schema 27)^[67]. Diese Umwandlungen verlaufen relativ effizient und bemerkenswert stereoselektiv bezüglich des Cobalts und der ursprünglichen Stereochemie der Doppelbindung. Von vier möglichen Diastereomeren bildet z. B. das Endiin 58 nur eines, nämlich 59. Die beob-

achtete Selektivität ist mit Mechanismen in Einklang, nach denen zuerst die En- mit einer In-Einheit oder die beiden In-Einheiten miteinander reagieren. Anschließend wird die dritte ungesättigte Gruppe entweder durch Diels-Alder-Reaktion oder Einschiebung aufgenommen. Einige mögliche Schlüsselzwischenstufen bei der Reaktion von 58 sind in Schema 28 vorgestellt und verdeutlichen die Vielfalt der Möglichkeiten. Anscheinend kann die beobachtete Stereochemie in allen Fällen mit sterischen Argumenten erklärt



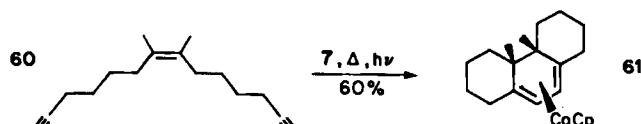
Schema 27. Intramolekulare Cyclisierungen von Endiinen mit interner Doppelbindung.

werden. Deutlich wird ebenfalls, daß – anders als bei der Diels-Alder-Reaktion sowie zahlreichen anderen Cycloadditionsreaktionen – die sterische Belastung der Doppelbindung nur wenig Einfluß auf den Erfolg der Reaktion hat. Die Cyclisierung ist daher für eine wichtige und auf traditionelle Art nur sehr schwierig durchführbare Aufgabe geeignet: die Herstellung von Polycyclen mit quartären Kohlenstoffatomen, insbesondere mit angulären Methylgrup-



Schema 28. Mögliche Zwischenstufen bei der Cyclisierung von 58.

pen^[68]. Die eindrucksvollste Demonstration dieses Potentials ist zur Zeit die Umsetzung des Substrats 60, das eine tetrasubstituierte Doppelbindung enthält und unter den Standardbedingungen (siehe Schema 29) das tricyclische Dien 61 mit zwei benachbarten quartären Kohlenstoffatomen liefert^[69]. Überraschenderweise führt die Filtration von 61 durch Silicagel in hoher Ausbeute zum freien Dienliganden – eine Beobachtung, die möglicherweise die relativ hohe (sterisch induzierte?) Empfindlichkeit des Komplexes bestätigt.



Schema 29. Cyclisierung von **60** zu **61** mit zwei benachbarten quartären Zentren.

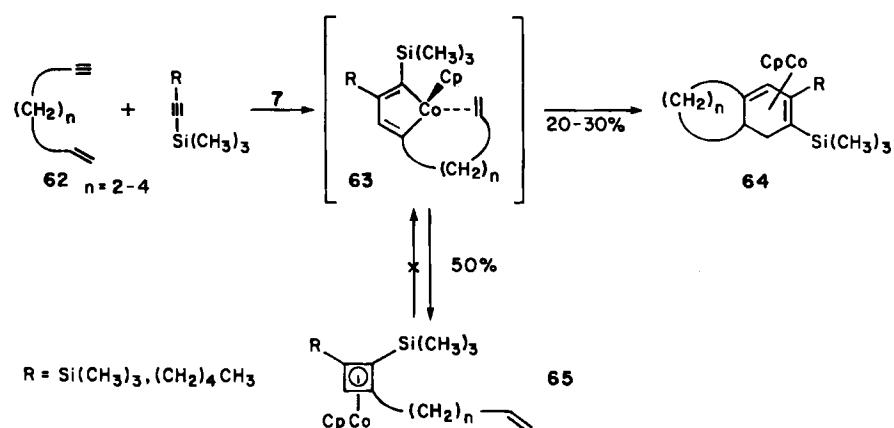
5.3. Intermolekulare Cyclisierungen von Eninen

Während intramolekulare [2+2+2]-Cycloadditionen von Endiinen bereits recht häufig angewendet wurden, ist das bei der intermolekularen Variante kaum der Fall. Dies mag zum Teil darauf beruhen, daß eine schnelle Valenztautomerisierung des intermediär gebildeten Metallacyclopentadiens zum Cyclobutadienkomplex mit der Cyclisierung konkurriert. Beispielsweise führte die Cooligomericierung des α,ω -Enins **62** mit BTMSA zu **65** als Hauptprodukt und nur zu geringen Mengen des gewünschten Bicyclus **64**^[29, 70] (Schema 30). Darüber hinaus wurde nur bei **64**, $n=2$, Stereoselektivität beobachtet. Leider konnten die Cyclobutadiene **65** weder durch photochemischen oder thermischen noch durch oxidativen Abbau wieder in die

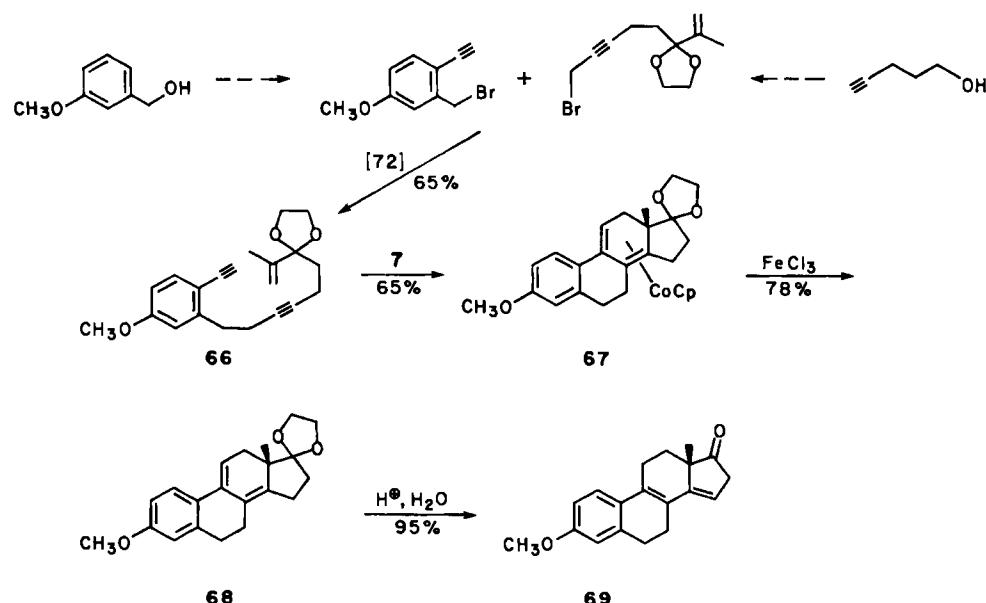
Cyclisierungsreaktion eingeschleust werden. Anscheinend verläuft die intramolekulare Alkenaufnahme in **63** relativ langsam. Vollständige Regioselektivität wird bei der Co-cyclisierung von 1-Trimethylsilyl-1-heptin mit **62**, $n=3, 4$, beobachtet; dies macht deutlich, daß die Trimethylsilylgruppe bei der oxidativen Kupplung zum Metallacyclus **63** wie erwartet die α -Position zum Metall einnimmt. Nach Ausbeuteverbesserung kann man weiteren Experimenten entgegensehen, die Aufschlüsse über die stereoelektronischen Aspekte dieser Reaktion geben sollen.

5.4. Der Cobalt-Weg zu (\pm)-Östron: der A \rightarrow ABCD-Zugang

Die Effizienz der in Schema 24 dargestellten Cycloadditionen legt eine Totalsynthese von Steroiden nahe, bei der das BCD-Teilgerüst an den bereits vorhandenen aromatischen Ring A anelliert wird. Dieses Verfahren eröffnet auch die Möglichkeit, die [2+2+2]-Cycloadditionen eines 1,1-dialkierten Olefins zu testen. Mit diesem Ziel vor Augen wurde die Endiinvorstufe **66**^[71] unter Anwendung einer Dihydrothiazol-vermittelten Kupplung von Benzyl-



Schema 30. Cocco-cyclisierungen von α,ω -Eninen mit Alkinen.



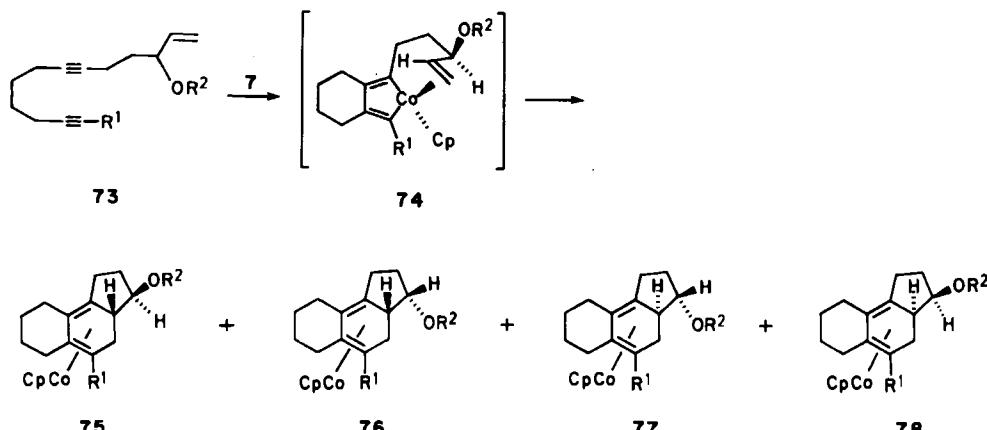
Schema 31. Steroid-Synthese durch Endiin-Cyclisierung.

und Propargylhalogeniden im Schlüsselschritt^[72] synthetisiert (Schema 31). **66** reagierte mit **7** stereospezifisch zum Dienkomplex **67**, in dem die Methylgruppe an C-13 *exo* zum Metall angeordnet ist. Überraschenderweise war der steroidale Pentaenligand **68** noch nicht beschrieben worden. Das hat vermutlich zwei Gründe: Erstens ist der durch oxidative Entmetallierung von **67** erhältliche Ligand **68** sehr empfindlich und ergibt an der Luft ein farbloses, flockiges, unlösliches Material, und zweitens ist die Lage der Dieneinheit in **68** thermodynamisch ungünstiger als in **69**, das aus **68** mit Säure gebildet wird. Verbindung **69** ist die Torgov-Zwischenstufe bei der Synthese von Östron^[73]; der in Schema 31 dargestellte neuartige Zugang zu **69** begründet eine weitere formale Totalsynthese des racemischen Naturstoffs. Um die Stereoselektivität zu erklären, könnte man wiederum eine Diels-Alder-ähnliche Cycloaddition analog wie in **57** formuliert heranziehen. Die voluminöse Ketalgruppe würde sicherstellen, daß die Kette zwischen Dien und Dienophil *exo* zum Metall angeordnet ist.

das Keton **70** ($X = O$) zu einem Gemisch von **71** und (überwiegend) **72** führt. Dieser Befund ist möglicherweise eine Konsequenz der bevorzugten *endo*-Anordnung der Carbonylgruppe im Additionsübergangszustand.

5.5. Diastereoselektive Cyclisierungen chiraler Substrate

Da die [2+2+2]-Cycloaddition achiraler Endiine zu Liganden mit zwei neuen Chiralitätszentren führt, war es von Interesse, die potentielle Diastereoselektivität eines solchen Prozesses mit chiralen Substraten zu untersuchen. Man hoffte insbesondere durch die Reaktion von **73** einen Einblick in den Mechanismus zu bekommen: Bei Diels-Alder-artigem Verlauf unter Beteiligung von **74** müßte nach sterischen Argumenten der Substituent OR^2 in *exo*-Position dirigiert werden (wie gezeigt und wie im allgemeinen bei intramolekularen Reaktionen dieses Typs beobachtet), was schließlich auf Kosten der drei anderen Diastereomere **76–78** nur zur Bildung von **75** führen sollte (Schema 33).

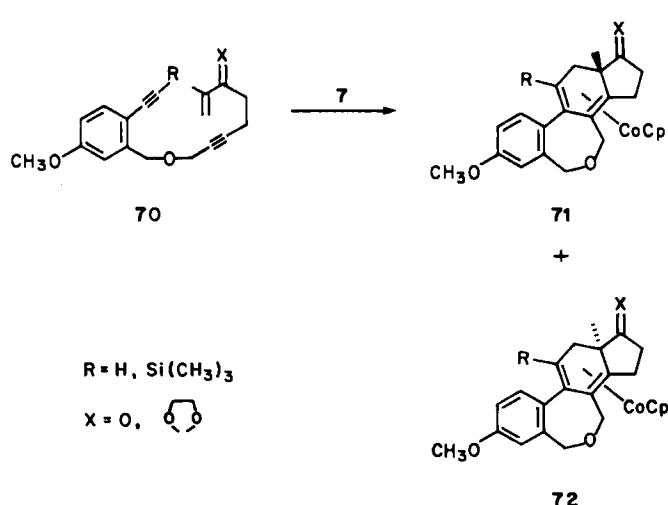


Schema 33. Diastereoselektive Cyclisierungen von Endiinen.

Mit ähnlichen Argumenten ließen sich die Änderungen der Selektivität erklären, die bei den Umwandlungen von **70** in die Reihe der 7-Oxa-B-homosteroid-Komplexe **71** und **72** gefunden werden (Schema 32)^[71]. Im Fall von $R = (CH_3)_3Si$ produziert katalysiertes **70**, $X = OCH_2CH_2O$, nur **71** (analog zur Umwandlung von **66** in **67**), während

Die Befunde in Tabelle 1^[74,75] wirken jedoch eher verwirrend als klärend. Die drei ersten Umsetzungen bestätigen zwar die Annahmen in Schema 33, doch wird durch voluminösere OR^2 -Gruppen die Wahrscheinlichkeit der Bildung einer Zwischenstufe vom Typ **74** – und damit die Ausbeute an **75** – nicht wie erwartet erhöht, sondern verringert.

Ob dieses Phänomen generell für Substituenten ohne Silicium gilt, bleibt noch zu prüfen. Die Ergebnisse, die mit dem einfachen Bild der Diels-Alder-Reaktion nicht in Einklang zu bringen sind, können recht gut erklärt werden, wenn man **79** als Zwischenstufe einbezieht, die zu Anfang



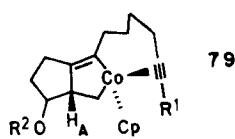
Schema 32. Eine 7-Oxa-B-homosteroid-Synthese.

Tabelle 1. Ausbeuten der Komplexe **75–78**.

R^1	R^2	Relative Ausb. [%]				Isol. Ausb. [%]	t [h]
		75	76	77	78		
$Si(CH_3)_3$	CH_3	71	26	—	3	88	4
$Si(CH_3)_3$	$C_6H_5CH_3$	73	23	—	4	85	4
$Si(CH_3)_3$	CH_3OCH_3	69	24	—	7	91	4
$Si(CH_3)_3$	$tBuSi(CH_3)_2$	36	52	—	12	94	6
$Si(CH_3)_3$	$Si(iPr)_3$	37	39	6 [b]	18 [b]	88	24
$Si(CH_3)_3$	$tBuSi(C_6H_5)_2$	33 [b]	47 [b]	—	20 [b]	[a]	[a]
$tBuSi(CH_3)_2$	$tBuSi(CH_3)_2$	35	50	—	15	91	6

[a] 44% Umsatz nach 24 h. [b] Nicht isoliert; Existenz durch NMR-Spektren nachgewiesen.

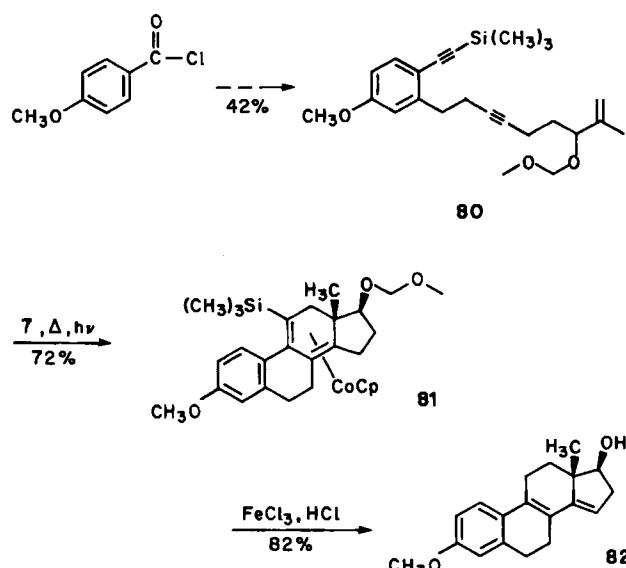
durch Enin-Kupplung entsteht. Modellbetrachtungen ergeben, daß **79** in Pseudo-Sesselform vorliegt, in der der OR²-Substituent eine zunächst günstige äquatoriale Lage einnimmt. Bei der oxidativen Kupplung steht diese



Gruppe jedoch genau ekliptisch zu H_A. Dieser Effekt würde bewirken, daß sich OR²-Gruppen mit zunehmendem Volumen bevorzugt axial anordnen, oder daß sich ein bootförmiger Übergangszustand bildet, in dem das prochirale Vinylwasserstoffatom zum Metall zeigt (so daß, wie beobachtet, neben **75** und **76** beträchtliche Anteile an **77** und **78** entstehen).

5.6. Eine diastereoselektive Steroid-Synthese

Der ziemlich selektive Reaktionsverlauf bei zumindest einigen Beispielen in Tabelle 1 kann für eine diastereoselektive Steroid-Synthese ausgenutzt werden (Schema 34)^[75]. Die Vorstufe **80** ist mit guter Gesamtausbeute aus p-



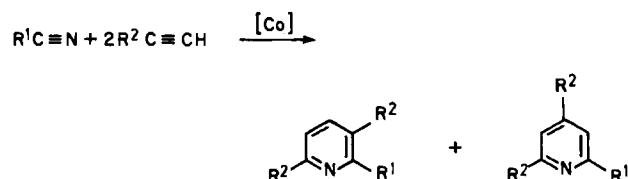
Schema 34. Diastereoselektive Steroid-Synthese.

Methoxybenzoylchlorid zugänglich. Die Cyclisierung ergibt hauptsächlich **81** (72%) und dessen 17 α -Isomer (20%). Bei oxidativer Entmetallierung unter sauren Bedingungen wandelt sich **81** direkt in das bekannte Östrapentaenol **82**^[76] um, und zwar durch (wahrscheinlich in dieser Reihenfolge) Entfernen des Metalls, Dienisomerisierung, Protodesilylierung und Entfernen der Alkoholschutzgruppe. Auch aus **81** ist der freie Ligand erhältlich (81%); er ist im Gegensatz zu **68** an der Luft beständig. Der Komplex **81** – nicht aber der freie Ligand – hat eine merkwürdige Eigenschaft, nämlich gehinderte Rotation der Trimethylsilylgruppe ($\Delta H^+ = 18.8$ kcal/mol) auf der NMR-Zeitskala, die erste derartige Einschränkung der Beweglichkeit bei Vinyltrimethylsilanen^[77]; Ursache ist offenbar das C-1-Wasserstoffatom der „Bay“-Region.

6. Der Cobalt-Weg zu heterocyclischen Systemen

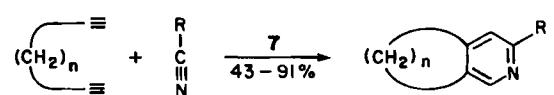
6.1. Cocyclisierung von α,ω -Dienen mit Nitrilen: Synthese von Cycloalka[cl]pyridinen und eine Totalsynthese von Vitamin B₆

Zu Beginn der siebziger Jahre haben mehrere Gruppen unabhängig voneinander entdeckt, daß Cobaltkomplexe fähig sind, Alkine mit Nitrilen unter Bildung von Pyridinen zu cocyclisieren, und zwar sowohl in katalytischen als auch in stöchiometrischen Reaktionen (Schema 35)^[78]. Bönnemann et al. haben Umfang und Grenzen dieser Reaktion umfassend studiert^[79]. Zwar verläuft die Synthese 2-



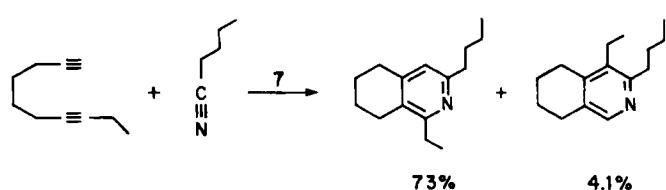
Schema 35. Cobalt-katalysierte Pyridin-Synthese.

substituierter Pyridine chemoselektiv, doch erhält man aus unsymmetrischen Alkinen Produktgemische (Schema 35)^[79]. Dieses Problem kann durch Verwendung von α,ω -Diinen (Schema 36) umgangen werden, bei denen die Re-



Schema 36. Cocyclisierung von α,ω -Diinen mit Nitrilen.

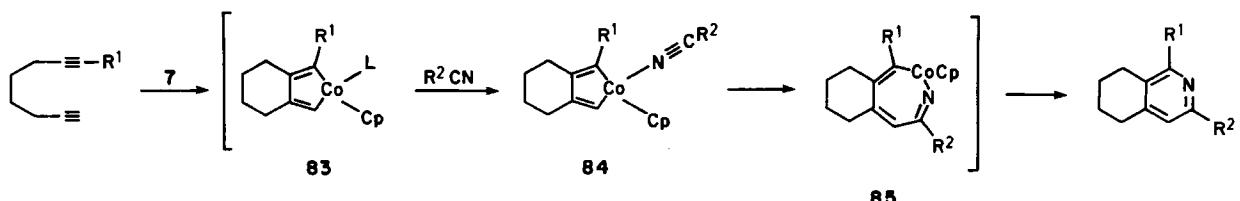
gioselektivität durch den Chelatcharakter der Alkinkomponente und durch sterische Effekte gesteuert wird, während die Chemoselektivität offenbar durch elektronische Faktoren beeinflußt wird^[80]. Unsymmetrische Diine führen hauptsächlich zu Produkten mit dem sterisch günstigeren Substitutionsmuster (Schema 37). Mit elektronenarmen



Schema 37. Regioselektive Cocyclisierung von unsymmetrischen Diinen mit Nitrilen.

Nitrilen erhält man unbefriedigende Ausbeuten an Pyridinen; stattdessen bilden sich Diinoligomere. Andere Nitrile reagieren jedoch bemerkenswert chemoselektiv, und es sind nur äquimolare Mengen der Edukte erforderlich^[80].

Diese Befunde lassen sich gut erklären, wenn man als ersten Schritt die Bildung des Metallacyclus **83** annimmt (Schema 38). Man kann nun postulieren, daß das Nitril über sein freies Elektronenpaar, wie in **84** gezeigt, an das Cobalt(III)-Zentrum assoziiert wird^[81] – eine Wechselwirkung, die bei elektronenarmen Nitrilen nicht mit der Al-

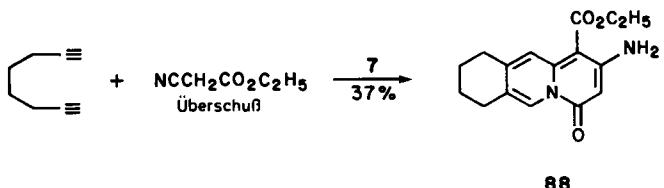


Schema 38. Postulierter Mechanismus für die Bildung anellierter Pyridine.

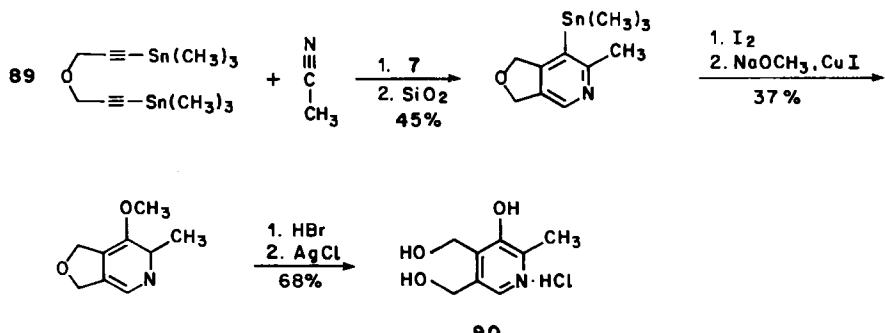
kinkomplexierung konkurriert. Bei der Einschiebung in die sterisch weniger gehinderte Cobalt-Kohlenstoff-Bindung wird das Stickstoffatom in die α -Position zum Cobalt (85) dirigiert, und aus 85 bilden sich schließlich die beobachteten Produkte. Dieser Mechanismus ist in Einklang mit dem Befund, daß isolierte Cobaltacyclopentadiene wie 83 reagieren^[78a] und zu einem Substitutionsmuster führen, das auch bei normaler Pyridinbildung beobachtet wird^[79]. Andere Reaktionswege können aber nicht ausgeschlossen werden.

Ungeachtet der offenen mechanistischen Fragen ist die in Schema 36 gezeigte Cocyclisierung für Synthesen brauchbar. Beispielsweise cotimerisiert das Diin 28 mit Benzonitril regioselektiv zu 86^[36], einer Verbindung mit dem seltenen Isochino[2,1-*b*][2,6]naphthyridinskelett. Ähnlich ist auch das 2-Azaanthracenskelett 87 aus 25 zugänglich^[35].

Fähigkeit ermöglicht eine Eintopf-Synthese anellierter Chinolinizone wie 88^[35, 80].



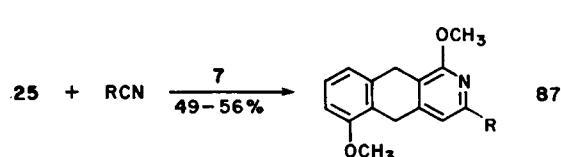
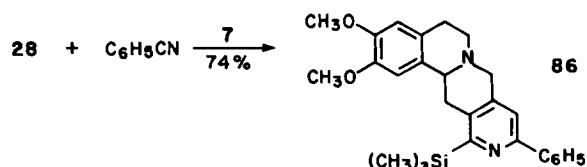
Dipropargylamine^[83] und -sulfide^[83a] konnten mit Nitriten zu den 1,3-Dihydropyrrolo- und -thieno[3,4-*c*]pyridinen umgesetzt werden. Mit dem Dipropargylether 89 als Ausgangsmaterial ermöglichte dieses Prinzip den regioselektiven Aufbau von Vitamin B₆ 90 (Schema 39)^[84]. 89 ist das erste Stannylalkin, das für Cyclisierungen verwendet wur-



Schema 39. Eine Cobalt-katalysierte Vitamin-B₆-Synthese.

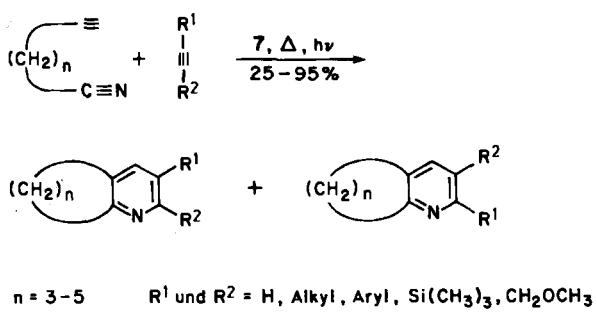
Wenn Diine mit Cyanessigsäure-ethylester im Über- schuß reagieren, ist der intermediär gebildete 2-Pyridylesigsäureester zu weiterer Kondensation imstande^[82]. Diese

de; es sorgte für den gewünschten Verlauf der elektrophilen aromatischen Substitution am resultierenden Stannylpyridin.



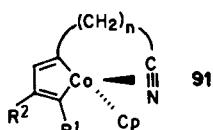
6.2. Cocyclisierung von ω -Alkinylnitriten mit Alkinen: Synthese von Cycloalka[*b*]pyridinen

Schema 40 zeigt eine weitere ergänzende Cyclisierungsstrategie, welche die Herstellung [b]anellierter Pyridine ermöglicht^[85]. Mit unsymmetrischen Alkinen wird auch hier wieder Regioselektivität erreicht, d. h., der voluminösere Substituent ist α -ständig zum Stickstoff. Der erfolgreiche Verlauf dieser Reaktion scheint davon abzuhängen, wie wirkungsvoll die oxidative Kupplung zu 91 verläuft, wobei die größeren Gruppen der beiden Alkine in α -Stellung zum Metall angeordnet sind. Die trimethylsilylierten Pyridin-Derivate können durch elektrophile aromatische Substitution weiter funktionalisiert werden. Erst kürzlich



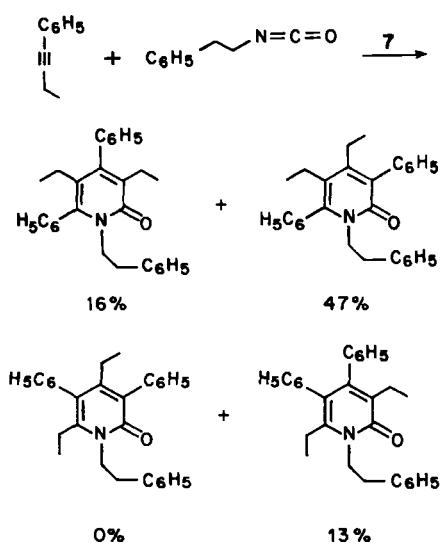
Schema 40. Cocyclisierung von ω -Alkinylnitriilen mit Alkinen.

konnte die Reaktion in Schema 40 auch auf die Cyclodimerisierung von zwei ω -Alkinylnitril-Molekülen angewendet werden; es entstehen Cyanalkyl-substituierte Cycloalka[b]pyridine^[86]. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ anscheinend nicht mehr als eine Nitrilgruppe zu kuppeln vermag – anders als $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$, das die Cocyclisierung von Adiponitrit mit Nitrilen zu 1,2,4-Triazinen ermöglicht^[87].



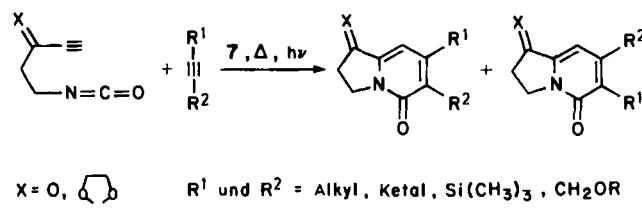
6.3. Cocyclisierungen von ω -Alkinylisocyanaten mit Alkinen: eine Totalsynthese von Camptothecin

In Analogie zur topologischen Änderung beim Übergang von Alkinen zu Alkenen bei den [2+2+2]-Cycloadditionen könnte der Ersatz eines Nitrils durch ein Imin bei den Cocyclisierungen mit Alkinen einen einfachen Zugang zu Dihydropyridinen ermöglichen. Wenn die C=N-Teilstuktur darüber hinaus auch noch in ein α,ω -Dien inkorporiert wäre, könnte dessen Cyclisierung zum schnellen Aufbau polyheterocyclischer Systeme, auch mit Stickstoff im Brückenkopf, führen. Während dieses Ziel mit einfachen Iminen noch nicht erreicht wurde^[88], scheinen Isocyanate geeignete Substrate zu sein^[79,89]. Bei einfachen Cyclisierungen zu substituierten Pyridonen (Schema 41)^[88] er-



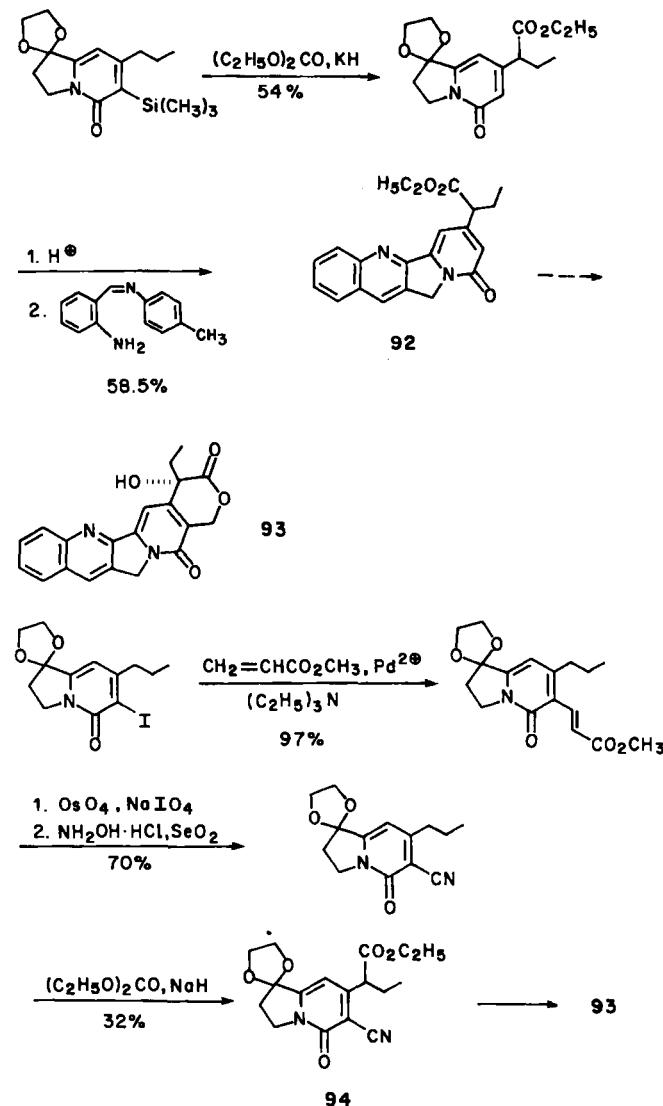
Schema 41. Produktverteilung bei der Cocyclisierung von β -Phenethylisocyanat mit 1-Phenyl-1-butin.

gibt sich möglicherweise ein Regioselektivitätsproblem^[79,88,89], das mit ω -Alkinylisocyanaten jedoch umgangen werden kann (Schema 42)^[90]. Man findet gute Chemo- und Regioselektivität; die sterisch anspruchsvolleren Substituenten (insbesondere Trimethylsilylgruppen) nehmen vorzugsweise die α -Stellung zur Carbonylgruppe ein. Es gibt Anzeichen, daß eine Zwischenstufe vom Typ 91 mit einer komplexierten Isocyanat- anstelle der Nitrilgruppe erforderlich ist. Entgegen sterischen Überlegungen erobert



Schema 42. Cocyclisierung von ω -Alkinylisocyanaten mit Alkinen.

die Trimethylsilylgruppe immer die α -Stellung, selbst wenn eine *tert*-Butylgruppe konkurriert. Dieser Befund weist deutlich darauf hin, daß hier sowohl sterische als auch elektronische Effekte Einfluß nehmen (siehe Abschnitt 2.4). Der Silylsubstituent ermöglicht selektive Halo-



Schema 43. Zwei Totalsynthesen von Camptothecin.

genodesilylierungen an C-6^[90]. Im Gegensatz dazu führt die Halogenierung gewöhnlicher 2-Pyridone zu Gemischen^[91]. Schließlich gelingt auch die CC-Verknüpfung an C-6 durch Palladium-katalysierte Kupplung der 6-Iodiide^[52, 92].

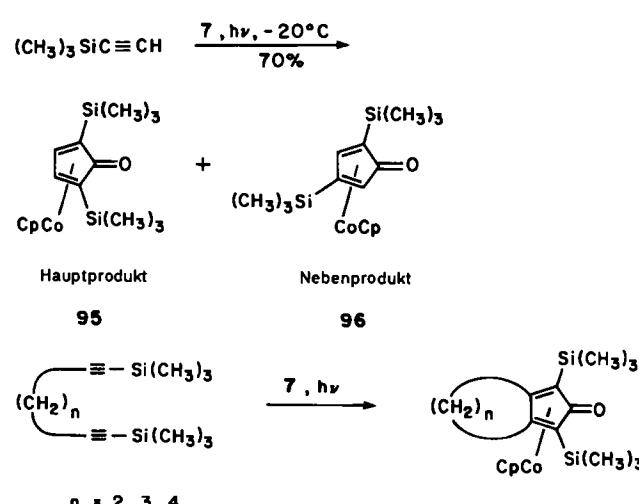
Diese Methodik ermöglichte zwei formale Synthesen (Schema 43)^[90] des antitumoraktiven Alkaloids Camptothecin 93^[93]. Die erste Synthese verläuft über 92^[94], die zweite über 94^[95].

Es ist interessant, daß Bis(η^4 -cyclooctadien)nickel, ein anderer Katalysator für die Herstellung von Pyridonen aus Alkinen und Isocyanaten^[96], bei der Reaktion in Schema 41 nicht nur eine andere Produktverteilung ergibt, sondern in Gegenwart terminaler Alkine auch ein viel schlechterer Katalysator als das Cobaltsystem ist^[88]. Offensichtlich sind die Reaktionsmechanismen verschieden.

7. [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen unter Beteiligung von Kohlenmonoxid: Bildung von Cyclopentadienonen

7.1. Cyclopentadienon-Synthesen

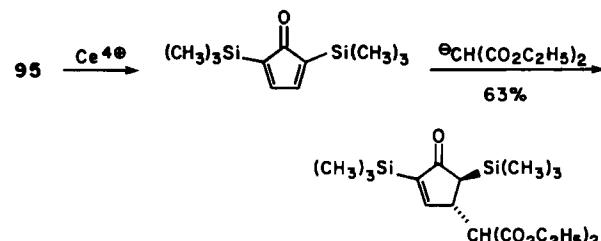
Eine Alternative zu den Cyclisierungen in Schema 3 verläuft unter Beteiligung von Cyclisierungspartnern mit carbenoiden Atomen, z. B. Isocyaniden^[97] und Kohlenmonoxid^[13c, 98]. Wenn Mehrfacheinschiebungen vermieden werden könnten und die Produktselektivität kontrollierbar wäre, sollte die CpCo-Spezies in Gegenwart der Substanz^[13e, 99] eine [2 + 2 + 2]-Cycloaddition zu Fünfring-Systemen ermöglichen. Während sich Isocyanide bisher noch nicht so umsetzen ließen^[100], ergaben Trimethylsilylalkine



Schema 44. Bildung von Cyclopentadienon-Komplexen.

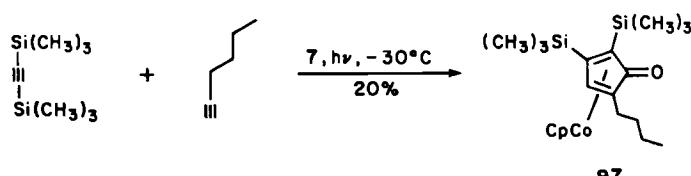
bei tiefen Temperaturen unter photolytischen Bedingungen in Gegenwart stöchiometrischer Anteile an CpCo(CO)₂ 7 komplexierte Cyclopentadienone, und zwar mit erstaunlicher Regioselektivität (Schema 44)^[101].

Der Nutzen dieser Komplexe besteht in ihrer leichten Dekomplexierbarkeit (Ce⁴⁺) zu den freien monomeren Cyclopentadienonen, die sich aufgrund ihrer außerordentlichen Reaktivität für weitere Reaktionen anbieten (Schema 45)^[102].



Schema 45. Nucleophile Additionen an 2,5-Bis(trimethylsilyl)cyclopentadienon.

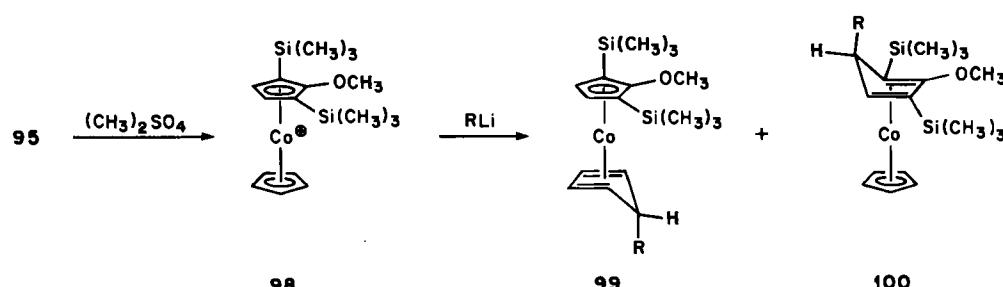
Als Zwischenstufen^[103] für die Reaktion von Alkinen und Carbonylmetall-Verbindungen zu Cyclopentadienonen sind Metallacyclopentadiene^[17, 26], Metallacyclobutene^[98, 103] und noch kompliziertere Verbindungen vorgeschlagen worden. Alle sind mit der beobachteten Regioselektivität in Einklang. Zum Beispiel entsteht 95 als Hauptprodukt bei der Cyclisierung von Trimethylsilylacylen mit 7 (Schema 44). Bei Verwendung von (CH₃)₅C₅Co(CO)₂ dominiert dagegen das 2,4-disilylierte Analogon^[101].



Die Cocyclisierung von 1-Hexin mit BTMSA führt ausschließlich zum Cotrimere 97^[102] und eröffnet weitere Anwendungsmöglichkeiten, obwohl die Ausbeute noch unbefriedigend ist.

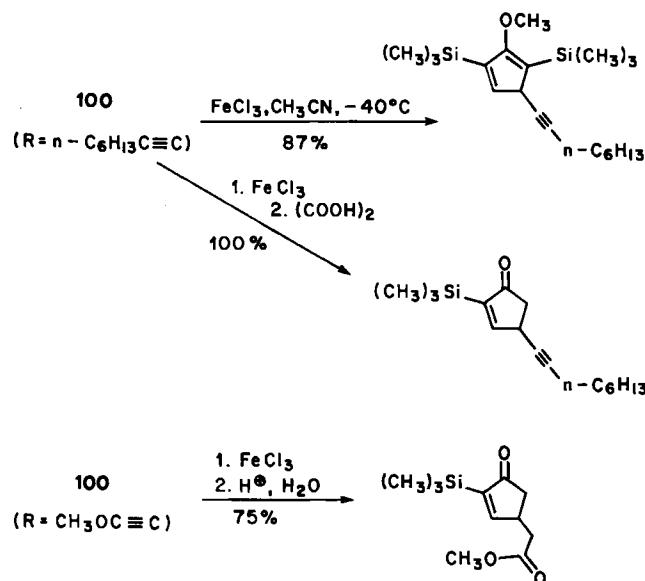
7.2. Cobaltoceniumsalze als Vorstufen substituierter Cyclopentadiene und Cyclopentenone

Cyclopentadienon-Komplexe des Typs 95 lassen sich für Synthesen nutzen, wenn man sie durch Methylierung zu Cobaltoceniumsalzen aktiviert^[104]. Im Fall von 95 kann das resultierende Kation 98 ring- und regioselektiv von



Schema 46. Nucleophile Additionen an Cobaltoceniumsalze.

Organolithium-Reagentien angegriffen werden, wobei entweder **99** ($R = \text{großer Substituent, Alkyl}$) oder **100** ($R = \text{kleiner Substituent, Alkinyl}$) als Hauptprodukte entstehen (Schema 46)^[105]. Die Reaktion zu **100** verdient Beachtung, da hochsubstituierte und funktionalisierte Cyclopentadiene und Cyclopentenone unter milden oxidierenden Bedingungen vom Metall befreit werden können (Schema 47)^[105]. Fünfgliedrige Ringsysteme dieses Typs könnten in der Synthese cyclopentanoider Naturstoffe von Nutzen sein^[106].



Schema 47. Oxidative Freisetzung der substituierten Liganden aus dem Komplex **100**.

8. Schlußfolgerungen und Ausblick

Die in diesem Beitrag beschriebene Synthesestrategie hat bisher nicht nur vereinfachte Synthesen bekannter Naturstoffe und medizinisch wirksamer Substanzen ermöglicht, sondern sie hat auch den Zugang zu neuen Strukturtypen von theoretischem und synthetischem Interesse eröffnet. Durch chemo-, regio- und stereospezifische Cyclisierungen zusammen mit der Anwendung von Hilfsgruppen, z. B. Silyl- und Stannylsubstituenten, gelingt der schnelle Aufbau polycyclischer Systeme bei zugleich weitgehender Kontrolle der Ringsubstitution. Doch es bleibt noch vieles zu tun. Man hat gerade erst begonnen, das Synthesepotential solcher [2+2+2]-Cycloadditionen (siehe Schema 3) zu erschließen. Es könnten sich noch viele weitere ungesättigte organische (und metallorganische?) Verbindungen als Substrate dieser Reaktionen eignen. Die potentielle stereochemische Komplexität von Cyclisierungen, bei denen in steigendem Maße Partner mit Doppelbindungen beteiligt sind, sollte aufgeklärt werden. Es dürfte ferner noch eine ganze Palette anderer Katalysatoren geben, die möglicherweise sehr selektiv wirken. Auch die Anwendung optisch aktiver Liganden bei enantioselektiven Synthesen sollte geprüft werden. Durch die Cycloadditionen werden neue Verbindungen mit ungewöhnlichen spannungsbezogenen und elektronischen Eigenschaften zugänglich werden, und ihre Chemie sollte Bindungs-, Delokalisations- und Aromatizitätstheorien befruchten. Und schließlich – warum aufhören bei [2+2+2]? Es gibt noch

viele Kombinationen ein-, zwei- und mehratomiger Synthone, die sich durch geeignete Katalysatoren zur Bildung mehrerer Bindungen in einem Reaktionsschritt aktivieren lassen könnten. Dadurch sollten zunehmend kompliziertere Strukturen zugänglich werden. Dies wird die Aufgabe zukünftiger Forscher und Mitarbeiter sein.

Meinen unermüdlichen, treuen und begeisterten Mitarbeitern, die in den Literaturzitaten erwähnt werden, möchte ich für ihre Mühen danken. Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (GM 22479 und zum Teil CA 20713) und teilweise von der National Science Foundation (CHE 76-01783, 79-03954 und 82-00049) unterstützt.

Eingegangen am 25. April 1983 [A 499]
Übersetzt von Dr. Ernst Rudolf F. Gesing, Zürich (Schweiz)

- [1] S. H. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5801.
- [2] P. A. Bartlett in J. D. Morrison: *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, New York 1984, S. 341.
- [3] N. Anand, J. S. Bindra, S. Ranganathan: *Art in Organic Synthesis*, Holden-Day, San Francisco 1970.
- [4] a) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **62** (1984) 183; b) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **80** (1980) 63; c) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **89** (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 23.
- [5] S. M. Weinreb, R. R. Staib, *Tetrahedron* **38** (1982) 3087.
- [6] R. B. Woodward, R. Hoffmann: *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim 1970; *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, New York 1970.
- [7] Diese lassen sich unter Verwendung von Bensons Tabellen berechnen: S. W. Benson: *Thermodynamical Kinetics*, Wiley, New York 1976.
- [8] Die stark exotherme Umwandlung von drei Acetylenmolekülen zu Benzol ($\Delta H^\circ = -142 \text{ kcal/mol}$ [7]; -144.6 kcal/mol [9]) scheint kinetisch verboten zu sein: W. V. Dower, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 6878.
- [9] R. C. Bingham, M. J. S. Dewar, D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 1294.
- [10] M. Berthelot, *C. R. Acad. Sci.* **62** (1866) 905.
- [11] G. M. Badger, G. E. Lewis, I. M. Napier, *J. Chem. Soc.* **1960**, 2825.
- [12] W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager, T. Toepel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **560** (1948) 1.
- [13] a) C. W. Bird: *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*, Logos Press, London 1967; b) F. L. Bowden, A. B. P. Lever, *Organomet. Chem. Rev.* **3** (1968) 227; c) W. Hübel in I. Wender, P. Pino: *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Vol. 1, Wiley, New York 1968, S. 273; d) L. P. Yur'eva, *Russ. Chem. Rev.* **43** (1974) 95; e) R. S. Dickson, P. J. Fraser, *Adv. Organomet. Chem.* **12** (1974) 323.
- [14] a) E. S. Colthup, L. S. Meriwether, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 5169; b) A. J. Hubert, J. Dale, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3160; c) A. J. Hubert, M. Hubert, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5779; d) A. J. Hubert, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 6, 11, 13, 1984; e) R. D. Stephens, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 2260.
- [15] a) E. Müller, *Synthesis* **1974**, 761; b) J. Hambrecht, E. Müller, *Z. Naturforsch. B* **32** (1977) 68, zit. Lit.
- [16] a) R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 2691; b) G. P. Chiusoli, L. Pallini, G. Terenghi, *Transition Met. Chem.* **8** (1983) 189.
- [17] J. P. Colman, L. S. Hegedus: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Menlo Park 1980.
- [18] P. Hofmann, persönliche Mitteilung.
- [19] a) W. G. L. Aalbersberg, A. J. Barkowich, R. L. Funk, R. L. Hillard, III, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 5600; b) R. L. Hillard, III, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **87** (1975) 744; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 712; c) *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4058.
- [20] K. P. C. Vollhardt, *Acc. Chem. Res.* **10** (1977) 1 und unveröffentlichte Ergebnisse.
- [21] E. R. F. Gesing, J. A. Sinclair, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 286.
- [22] E. Colvin: *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, London 1981.
- [23] D. Seyforth, D. L. White, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 3132.
- [24] a) Y. Wakatsuki, O. Nomura, K. Kitaura, K. Morokuma, H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1907; b) H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *J. Organomet. Chem.* **139** (1977) 157; c) H. Yasufuku, H. Yamazaki, *ibid.* **127** (1977) 197.
- [25] D. R. McAlister, J. E. Bercaw, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1666.
- [26] L. P. McDonnell Bushnell, E. R. Evitt, R. G. Bergman, *J. Organomet. Chem.* **157** (1978) 445.
- [27] R. S. Dickson, C. Mok, G. Connor, *Aust. J. Chem.* **30** (1977) 2143.

- [28] E. R. F. Gesing, K. P. C. Vollhardt, *J. Organomet. Chem.* 217 (1981) 105.
- [29] C.-A. Chang, C. G. Francisco, T. R. Gadek, J. A. King, Jr., E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt in B. M. Trost, C. R. Hutchinson: *Organic Synthesis. Today and Tomorrow*, Pergamon Press, Oxford 1981.
- [30] G. Ville, K. P. C. Vollhardt, M. J. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5267.
- [31] A. Stockis, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2952.
- [32] P. Perkins, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3985.
- [33] a) H. S. El Khadem: *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York 1982; b) F. Arcamone, *Med. Chem.* 17 (1981) 31; c) T. R. Kelly, *Annu. Rep. Med. Chem.* 14 (1979) 288.
- [34] a) M. Shamma: *The Isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, New York 1972; b) M. Shamma, J. L. Moniot: *Isoquinoline Alkaloid Research 1972-1977*, Plenum Press, New York 1978; c) Y. Kondo, *Heterocycles* 4 (1976) 197; d) T. Kametani: *The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids*, Vol. 2, Kinkodo, Sendai 1974; e) G. D. Pandey, K. P. Tiwari, *Heterocycles* 14 (1980) 59.
- [35] K. G. Cronin, E. R. F. Gesing, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [36] R. L. Hillard, III, C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron* 39 (1983) 905.
- [37] K. P. C. Vollhardt, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 1645.
- [38] R. L. Hillard, III, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3579.
- [39] R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 88 (1976) 63; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 53.
- [40] R. L. Hillard, III, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 89 (1977) 413; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 399.
- [41] P. Perkins, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 90 (1978) 643; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 615.
- [42] V. Boekelheide, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 65.
- [43] W. G. L. Aalbersberg, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1939.
- [44] M. Nakazaki, K. Yamamoto, Y. Miura, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1041.
- [45] A. El-Fetouh El-Sayed Murad, H. Hopf, *Chem. Ber.* 113 (1980) 2358.
- [46] B. Halton, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 19 (1980) 349.
- [47] C. J. Saward, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4539.
- [48] D. Davalian, P. J. Garratt, W. Koller, M. M. Mansuri, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4183.
- [49] K. P. C. Vollhardt, *Top. Curr. Chem.* 59 (1975) 113.
- [50] In Zusammenarbeit mit J. Wirz, unveröffentlicht.
- [51] a) W. E. Hatfield: *Molecular Metals*, Plenum Press, New York 1979; b) G. Wegner, *Angew. Chem.* 93 (1981) 352; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 361; c) R. H. Baughman, J. L. Bredas, R. R. Chance, R. L. Eisenbaumer, L. W. Shacklette, *Chem. Rev.* 82 (1982) 209; d) W. Wiedemann, *Chem.-Ztg.* 106 (1982) 275, 313.
- [52] E. T. Sabourin, A. Onopchenko, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5135, zit. Lit.
- [53] a) B. C. Berris, Y.-H. Lai, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 953; vgl. auch: b) E. R. F. Gesing, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3192; c) V. Bakthavachalam, M. d'Alarcao, N. J. Leonard, *ibid.* 49 (1984) 289.
- [54] a) B. C. Berris, G. H. Hovakeemian, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 502; b) J. W. Barton, D. J. Rowe, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 299.
- [55] G. H. Hovakeemian, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 95 (1983) 1001; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 994.
- [56] M. Rabinovitz, I. Willner, A. Minsky, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 298.
- [57] H. E. Nelson, D. J. Pernich, K. P. C. Vollhardt, Z.-Y. Yang, unveröffentlicht.
- [58] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 833; b) *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6755; 102 (1980) 5245.
- [59] J. McKinney, P. Singh, L. Levy, M. Walker, R. Cox, M. Bobenrieth, J. Bordner, *J. Agric. Food Chem.* 29 (1981) 183.
- [60] Übersichten siehe a) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* 95 (1983) 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 637; b) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* 9 (1980) 41; c) T. Kametani, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 747; d) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 89 (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 10; *Synthesis* 1978, 793; e) T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocycles* 8 (1977) 519; f) T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* 37 (1981) 3.
- [61] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 5483; 101 (1979) 215; 102 (1980) 5253; b) K. P. C. Vollhardt, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 333 (1980) 241.
- [62] a) Y. Wakatsuki, T. Kuramitsu, H. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* 1974, 4549; b) Y. Wakatsuki, H. Yamazaki, *J. Organomet. Chem.* 139 (1977) 169.
- [63] E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4839; *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1564.
- [64] Y. Wakatsuki, K. Aoki, H. Yamazaki, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1123.
- [65] a) A. J. Birch, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 333 (1980) 101; b) A. J. Pearson, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 463; *Transition Met. Chem.* 6 (1981) 67.
- [66] a) S. G. Davies, M. L. H. Green, D. M. P. Mingos, *Tetrahedron* 36 (1978) 3047; b) S. G. Davies: *Organotransition Metal Chemistry: Applications to Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York 1982.
- [67] T. R. Gadek, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 93 (1981) 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 802.
- [68] S. F. Martin, *Tetrahedron* 36 (1980) 419.
- [69] M. Malacria, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [70] C.-A. Chang, J. A. King, Jr., K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 53.
- [71] E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3447; 49 (1984) 1574.
- [72] K. Hirai, Y. Kishida, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2117.
- [73] a) S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1553; b) A. V. Zakharychev, S. N. Ananchenko, I. V. Torgov, *Steroids* 4 (1964) 31; c) G. H. Douglas, J. M. Graves, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, *J. Chem. Soc.* 1963, 5073.
- [74] J.-C. Clinet, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [75] J.-C. Clinet, E. Duñach, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6710.
- [76] C. Rufer, E. Schröder, H. Gibian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 701 (1967) 206.
- [77] Vgl. gehinderte Rotationen um Silicium-Kohlenstoff-Bindungen in gesättigten Systemen: N. Nakamura, M. Kohno, M. Oki, *Chem. Lett.* 1982, 1809.
- [78] a) H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3383; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 280; b) H. Bönnemann, R. Brinkmann, H. Schenkluhn, *Synthesis* 1974, 575; c) R. A. Clement, US-Pat. 3 829 429 (1974), duPont; d) K. P. C. Vollhardt, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4996.
- [79] H. Bönnemann, *Angew. Chem.* 90 (1978) 517; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 505.
- [80] A. Naiman, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 89 (1977) 758; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 708.
- [81] M. Kilner, *Adv. Organomet. Chem.* 10 (1972) 115.
- [82] M. E. Neubert in R. A. Abramovitch: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 14, Teil 3, Kapitel XI, Wiley, New York 1974, S. 331.
- [83] a) A. Naiman, PhD Thesis, University of California, Berkeley 1979; b) G. P. Chiusoli, L. Pallini, G. Terenghi, *Transition Met. Chem.* 8 (1983) 250.
- [84] C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [85] D. J. Brien, A. Naiman, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 133.
- [86] F. A. Selimov, U. R. Khafizov, U. M. Dzhemilev, *Izv. Akad. Nauk Ser. Khim.* 1983, 1885.
- [87] E. R. F. Gesing, U. Groth, K. P. C. Vollhardt, *Synthesis* 1984, 351.
- [88] R. A. Earl, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht; R. A. Earl, PhD Thesis, University of California, Berkeley 1983.
- [89] P. Hong, H. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1333; *Synthesis* 1977, 50.
- [90] R. A. Earl, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6991.
- [91] a) O. S. Tee, M. Paventi, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4142; b) R. A. Abramovitch, J. G. Saha, *Adv. Heterocycl. Chem.* 6 (1966) 229.
- [92] R. F. Heck, *Org. React.* 27 (1982) 345.
- [93] A. G. Schulz, *Chem. Rev.* 73 (1973) 385; b) C. R. Hutchinson, *Tetrahedron* 37 (1981) 1047.
- [94] R. Volkmann, S. Danishesky, J. Egger, D. M. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 5576.
- [95] a) M. C. Wani, P. E. Rowman, J. T. Lindley, M. E. Wall, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 554; b) Shanghai No. 5 Pharm. Plant, *Sci. Sin. (Engl. Transl.)* 21 (1978) 87.
- [96] a) H. Hoberg, B. W. Oster, *J. Organomet. Chem.* 234 (1982) C35; 252 (1983) 359; b) *Synthesis* 1982, 324.
- [97] a) Y. Yamamoto, H. Yamazaki, *Coord. Chem. Rev.* 8 (1972) 225; b) Y. Yamamoto, *ibid.* 32 (1980) 193.
- [98] P. Pino, G. Braca in I. Wender, P. Pino: *Organic Synthesis via Metal Carbyns*, Vol. 2, Wiley, New York 1977, S. 419.
- [99] a) H. Yamazaki, K. Aoki, Y. Yamamoto, Y. Wakatsuki, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3546; b) H. Yamazaki, Y. Wakatsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52 (1979) 1239.
- [100] R. L. Brainard, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [101] E. R. F. Gesing, J. P. Tane, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1057; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1023.
- [102] H. Kaulen, K. P. C. Vollhardt, unveröffentlicht.
- [103] a) R. Burt, M. Cooke, M. Green, *J. Chem. Soc. A* 1970, 2981; b) P. A. Corrigan, R. S. Dickson, G. D. Fallon, L. J. Michel, C. Mok, *Aust. J. Chem.* 31 (1978) 1937; c) P. A. Corrigan, R. S. Dickson, *ibid.* 32 (1979) 2147; d) P. A. Corrigan, R. S. Dickson, S. H. Johnson, G. N. Pain, M. Yeoh, *ibid.* 35 (1982) 2203.
- [104] J. E. Sheats, *J. Organomet. Chem. Libr.* 7 (1979) 461.
- [105] J. P. Tane, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 94 (1982) 642; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 617; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1360.
- [106] Übersichten und neuere Arbeiten siehe a) A. E. Greene, M.-J. Luche, J.-P. Depres, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2435; b) M. Demuth, K. Schaffner, *Angew. Chem.* 94 (1982) 809; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 820; c) B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* 11 (1982) 141; d) L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* 119 (1984) 1.