

ANGEWANDTE CHEMIE

98. Jahrgang 1986

Heft 1

Seite 1-114

Fünfgliedrige Ringe durch [3 + 2]-Cycloaddition mit Trimethylenmethan und Syntheseäquivalenten

Neue synthetische
Methoden (55)

Von Barry M. Trost*

Die Bildung von Ringen durch Cycloaddition ist aufgrund ihres Potentials für Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität von besonderem Wert. Trimethylenmethan (TMM) und seine Syntheseäquivalente ermöglichen es, diese Vorteile bei der Synthese fünfgliedriger Ringe zu nutzen. Drei Typen von Reagentien sind aussichtsreiche Kandidaten: 1. Ausgewählte 4-Alkyliden-4,5-dihydro-3H-pyrazole, 2. 2-[(Trimethylsilyl)methyl]allyl-ester und -halogenide sowie 3. Alkylidencyclopropane. Die Cycloaddition der Pyrazole an (elektronenarme) Olefine gelingt durch thermische, speziell intramolekulare Reaktionen. Für die beiden anderen Vorstufen benötigt man Katalysatoren, vorzugsweise Palladium-Komplexe. Bei den 2-(Silylmethyl)allylester führt eine allgemeine chemo-, regio- und diastereoselektive Cycloaddition an typische Diels-Alder-Dienophile zu Methylencyclopentanen. Mit einem Zinn-Analogon lassen sich aus Carbonylverbindungen und Iminen mit hervorragender Diastereoselektivität 3-Methylen-tetrahydrofurane bzw. -pyrrolidine herstellen. Die 2-(Silylmethyl)allylester ermöglichen auch die Anellierung einer Methylencyclopentan-Einheit an cyclische Enole. Solche Addukte kann man unter C_3 -Einschiebung oder unter kombinierter Ringverengung und Spiroanellierung umsetzen, indem man ein nucleophiles bzw. ein elektrophiles Steuerreagens anwendet. Bei Alkylidencyclopropanen, die mit elektronenreichen wie mit elektronenarmen Olefinen reagieren, ist die Regioselektivität komplementär zu derjenigen der Silylreagentien. – Alle diese Cycloadditionen haben es ermöglicht, neue Strategien für Naturstoffsynthesen zu entwickeln.

1. Einleitung

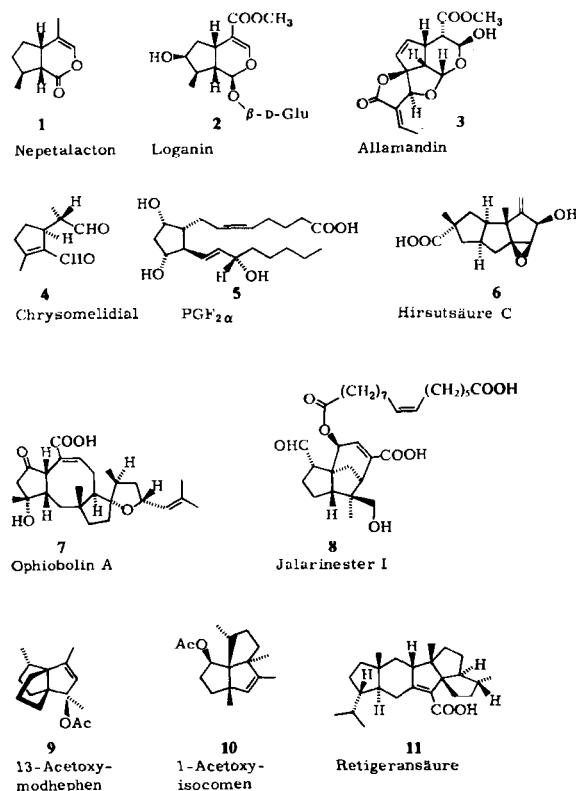
Cyclopentanoide, auch Quinane genannt, bilden ein explosionsartig wachsendes Gebiet der Naturstoffe und Syntheseprodukte^[1]. Wenn auch der Fünfring in Steroiden vor Jahren einiges Interesse an Methoden zu seiner Synthese weckte, so zwangen doch Probleme der Stereokontrolle häufig zu Sechsring-Synthesen mit anschließender Ringkontraktion.

Eine früh entdeckte, wichtige Klasse von cyclopentanoïden Monoterpenen sind die Iridoide^[2]. Tabelle 1 zeigt als Beispiele Nepetalacton **1**^[3], das aktive Prinzip der Katzenminze, Loganin **2**^[4], ein Schlüsseldukt der Biosynthese von Alkaloiden, Allamandin **3**^[5], ein Antibioticum mit Antitumor-Aktivität, und auch enge Verwandte der Iridoide wie Chrysomelidial **4**^[6], einen Bestandteil des Abwehrsekrets der Käfer *Gastrophysa cyanea* und *Plagioder versicolora*. Als bedeutendes Merkmal von Naturstoffen erwiesen sich Cyclopentansysteme auch bei der Strukturaufklärung der Prostanoiden^[7], z. B. PGF_{2α} **5**, und des Triquinan-Antibiotikums Hirsutsäure **6**^[8], dessen ungewöhnlicher Bau zusammen mit einer recht unüblichen Gerüstumlagerung

[*] Prof. Dr. B. M. Trost
S. M. McElvain Laboratories of Organic Chemistry,
Department of Chemistry, University of Wisconsin – Madison,
Madison, WI 53706 (USA)

im Röntgen-Diffraktometer die Strukturanalyse auf das äußerste erschwerte. Eine Fülle von Naturstoffen wurde in den letzten Jahren isoliert und identifiziert, einige mit einem oder mehreren Fünfringen wie Ophiobolin A **7**^[9], einige als Derivate wohl bekannter Verbindungen wie etwa Jalarinester I **8**^[10], ein Verwandter der Cedrene, und einige mit außergewöhnlichen Strukturen wie 13-Acetoxy-modhephen **9**^[11], 1-Acetoxyisocomen **10**^[12] und Retigeransäure **11**^[13] (Tabelle 1).

Tabelle 1. Repräsentative Cyclopentanoid-(Quinan-)Naturstoffe.

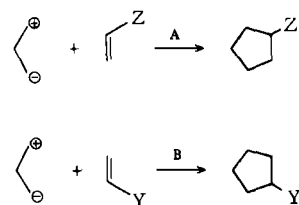


Außer Naturstoffen bauen auch einige theoretisch reizvolle Systeme auf fünfgliedrigen Ringen auf. Zum Beispiel sind die Pentalene potentiell antiaromatisch mit besonderen elektronischen Eigenschaften. Dodecahedran steht für eine Klasse von Molekülen mit ungewöhnlicher Geometrie, die schon oft in interessanten Eigenschaften zum Ausdruck kam.

Die Möglichkeit zur Erforschung der Cyclopentanoide hängt letztlich von deren Zugänglichkeit ab. Wägt man die Synthesestrategien ab, so erweist sich das Konzept der Cycloaddition als sehr attraktiv. Die Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität der Diels-Alder-Reaktion hat die Strategie der Sechsring-Synthese von Grund auf beeinflusst. Die Nützlichkeit dieser Reaktion regt dazu an, aus den Addukten Ringe anderer Größe herzustellen.

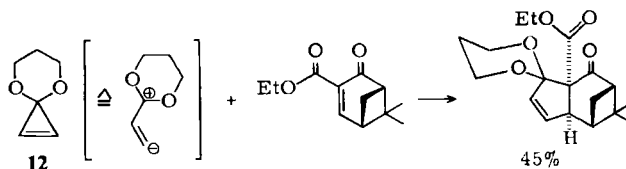
Um alle Vorzüge von Cycloadditionen zu nutzen, wäre jedoch die direkte Bildung von Fünfringen sinnvoller. In der Tat ist die 1,3-dipolare Cycloaddition eine etablierte Methode zur Synthese von Heterocyclen und, durch deren Umwandlung, vieler anderer Struktureinheiten^[14]. Fünfgliedrige Carbocyclen konnten aber bis vor kurzem nicht allgemein durch Cycloaddition gewonnen werden.

In enger Analogie zu Diels-Alder-Reaktionen läßt sich eine [3+2]-Strategie für die Bildung von Fünfringen entwerfen (skizziert in Schema 1).



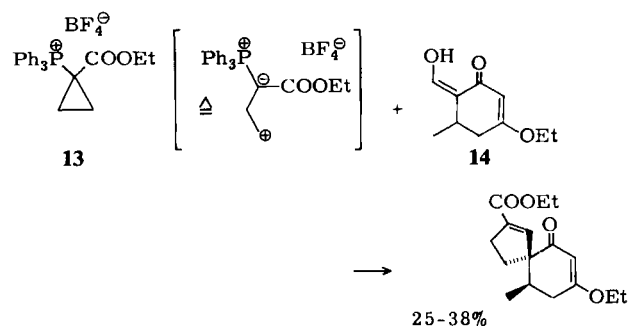
Schema 1. Prinzip der 1,3-dipolaren Bildung von Cyclopentanen. Z = Elektronenacceptor, Y = Elektronendonator.

Einen gewissen Fortschritt brachten polarisierte Cyclopropane als 1,3-dipolare Synthone^[15]. Zum Beispiel addiert sich das Cyclopropenon-Ketal **12** thermisch an besonders elektronenarme Doppelbindungen (Schema 2); dies ist eine Addition des Typs A nach Schema 1.



Schema 2. Bedingungen: 75 °C, 13 h, C₆H₆, N₂.

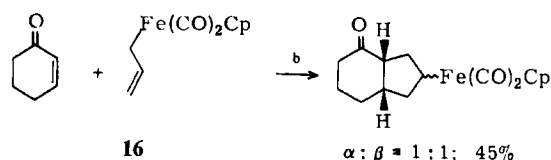
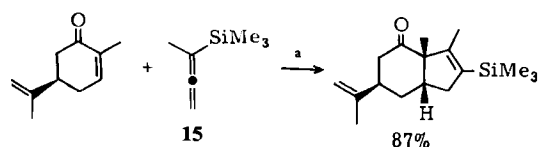
Dagegen addiert sich das Cyclopropylphosphonium-Salz **13** an Enole wie etwa das Hydroxymethylen-Derivat **14** (Schema 3). Diese Reaktion entspricht formal einer Addition des Typs B (Schema 1) an eine elektronenreiche Doppelbindung^[16].



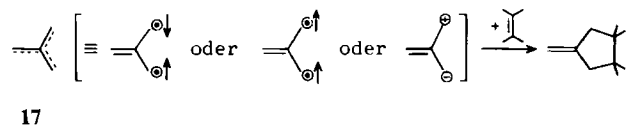
Schema 3. Bedingungen: RT, 1-2 d, NaH/Hexamethylphosphorsäure-tri-amid (HMPA).

Metalle können bei solchen Reaktionen eine wichtige Rolle spielen. Ein Beispiel aus der Hauptgruppenchemie ist die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Allenylsilanen, z. B. **15**, an Enone – eine höchst ungewöhnliche Cyclopenten-Anellierung (Schema 4)^[17]. Eine Übergangsmetall-Version mit der Eisenverbindung **16** liefert mäßige bis geringe Ausbeuten^[18]. Beide Reaktionen sind Beispiele für Typ A in Schema 1, bei denen ein elektronenarmes Olefin als Acceptor fungiert. In all diesen Fällen handelt es sich höchstwahrscheinlich um mehrstufige Prozesse.

Ein alternativer Weg geht von dem auch theoretisch interessanten Trimethylenmethan **17** aus (Schema 5). Die Produkte einer solchen Cycloaddition hätten auch ein



Schema 4. Bedingungen: a) TiCl_4 , -78°C , 1 h, CH_2Cl_2 ; b) AlBr_3 , -78°C , 10 min; CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h. Cp = η^5 -Cyclopentadienyl.



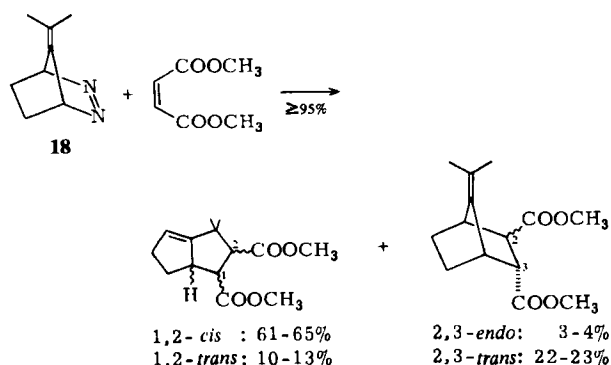
Schema 5. Das Trimethylenmethan-Synthon (TMM) 17 und seine [3+2]-Cycloaddition an Olefine.

recht brauchbares Substitutionsmuster für Folgereaktionen. Bemühungen, solch einen Syntheseweg mit der Stammverbindung zu beschreiten, scheiterten zunächst am Fehlen geeigneter Methoden zur Erzeugung dieser reaktiven Zwischenstufe und/oder an ihrer unkontrollierten Reaktivität^[19]. Die Zähmung von Trimethylenmethan durch Bildung des Tricarbonylisen-Komplexes führte zu weit in die umgekehrte Richtung^[20,21]: Dieser Spezies fehlt fast jede Reaktivität. Die Attraktivität dieses Weges animierte jedoch zu weiteren Studien, um einen synthetisch brauchbaren Zugang zu TMM oder seinen Syntheseäquivalenten zu entwickeln. Die vorliegende Übersicht faßt diese Unternehmungen zusammen.

2. Trimethylenmethane (2-Methylen-1,3-propandiyle)

Während sich Trimethylenmethan durch Olefine nur in dürftigen Ausbeuten abfangen läßt, führt das gespannte Analogon 18 zu guten Ausbeuten an Cycloaddukt-Gemischen (Schema 6)^[22].

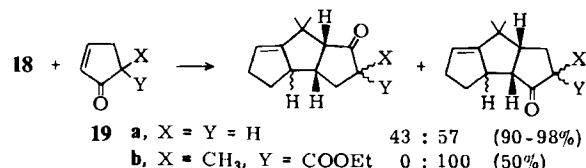
Aus 18 und Dimethyl-acetylendicarboxylat entsteht das entsprechende Pentalen-Derivat in 76% Ausbeute. Diese anellierten Cycloaddukte bilden sich hauptsächlich durch



Schema 6. Bedingungen: 60°C , 2-8 h, CH_3CN .

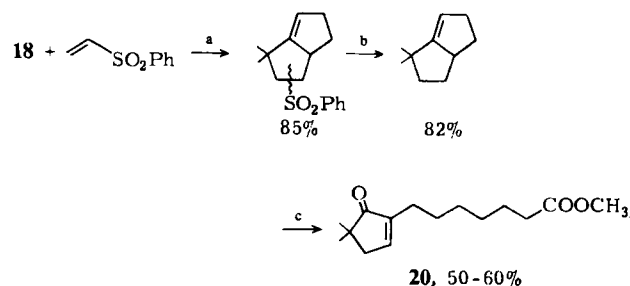
Abfangen von Singulett-Trimethylenmethan – das Triplett-Diradikal ergibt eine andersartige Produktpalette.

Die Diylphilie einer Reihe von Olefinen gegenüber dem aus 18 erhaltenen Singulett-Diradikal läuft etwa parallel zu ihrer Dienophilie^[23]. Es ist bemerkenswert, daß die Cyclopentenone 19a und 19b gut reagieren^[24], obgleich solche Acceptoren normalerweise schlechte Dienophile sind. Während 19a nur schwach regioselektiv reagiert, führt der substituierte Acceptor 19b zu hervorragender Regioselektivität, wenn auch bei mäßiger Ausbeute. Sterische Faktoren mögen diese Selektivität erklären (Schema 7).



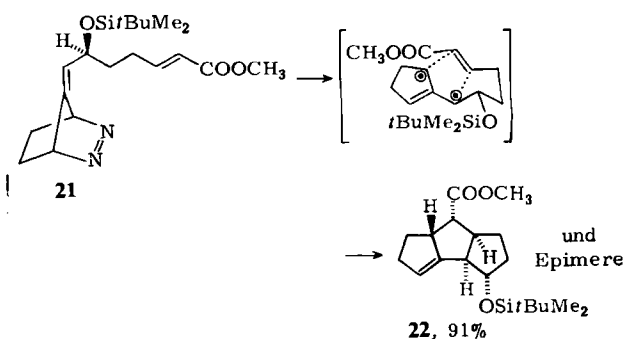
Schema 7. Bedingungen: $65-70^\circ\text{C}$, 1 h.

Erster Schritt einer Synthese der Dimethylprostaglandin-Vorstufe 20 ist eine intermolekulare Abfangreaktion mit Phenyl-vinyl-sulfon (Schema 8)^[25].



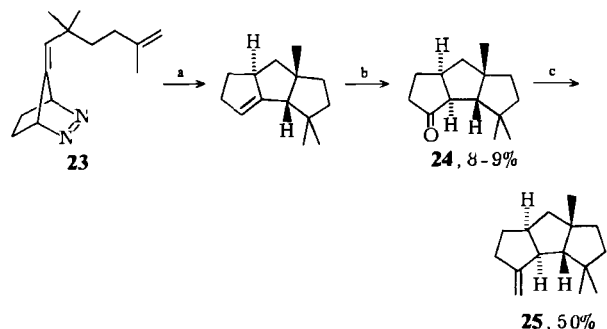
Schema 8. Bedingungen: a) Δ , CH_3CN ; b) 6% Natriumamalgam, Na_2HPO_4 , RT, 2.5 h, CH_3OH ; c) etwa zehn Stufen.

Probleme mit der Regio- und Diastereoselektivität schränken die Brauchbarkeit der intermolekularen Reaktion ein. Intramolekulare Abfangreaktionen solcher Spezies erweisen sich jedoch als höchst nützlich. Zum Beispiel führt thermischer (siedendes Acetonitril) oder photochemischer Zerfall der Azoverbindung 21 bevorzugt (11:1 bis 26:1) zum Triquinan 22^[26], vermutlich weil der Siloxy-Rest in der Diyl-Zwischenstufe eine quasi-äquatoriale Stellung einnimmt (Schema 9).



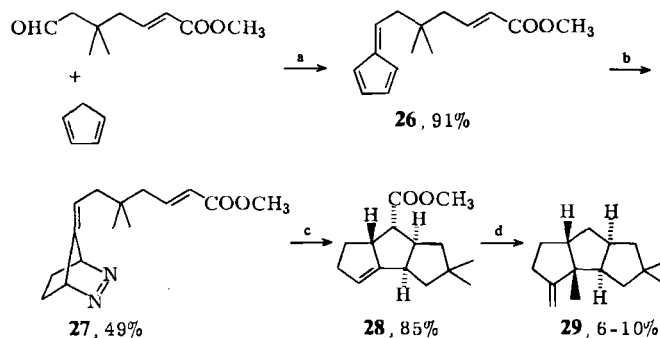
Schema 9. Bedingungen: Δ , 2.5 h, CH_3CN .

Acceptoren ohne elektronenziehende Gruppe ergeben normalerweise viel geringere Ausbeuten. Bei einer Synthese von (\pm) - $\Delta^9(12)$ -Capnellen **25** wird das Keton **24** nur in 8–9% Gesamtausbeute aus der Diyl-Vorstufe **23** erhalten (Schema 10)^[24b, 27].

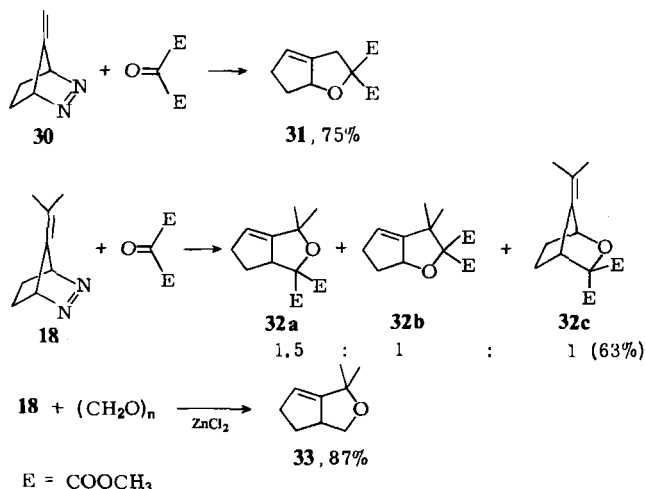


Schema 10. Synthese von (\pm) - $\Delta^9(12)$ -Capnellen **25**. Bedingungen: a) Δ , 66 h, Tetrahydrofuran (THF); b) 1. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 2. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^-$, 3. Pyridiniumchlorochromat (PCC), Kieselgur, c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$.

Eine Synthese von (\pm) -Hirsuten **29** baut auf dieser Strategie auf^[28]. Die erforderliche Diyl-Vorstufe **27** entsteht aus dem Fulven **26** in dreistufiger Reaktion (Schema 11). Das Diyl läßt sich mit der Acrylester-Gruppe in vorzüglicher Ausbeute abfangen; es entsteht das Triquinan **28**, das nur unbedeutende Strukturänderungen zum Abschluß der Synthese verlangt.



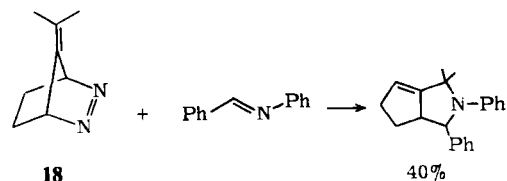
Schema 11. Synthese von (\pm) -Hirsuten **29**. Bedingungen: a) 5–10 $^\circ\text{C}$ – R_1 , Et_2NH ; b) 1. Bis(2,2,2-trichlorethyl)diazodicarboxylat, 0°C ; 2. Kaliumdiazodicarboxylat/ AcOH ; 3. elektrolytische Deblockierung, 4. $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, 0°C ; c) Δ , 6 h, CH_3CN ; d) elf Stufen.



Schema 12. Addition von 2-Alkyliden-1,3-cyclopentadienylen an Carbonylgruppen.

Auch Mehrfachbindungen mit Heteroatomen können sich als Diylophile eignen^[29]. Reaktive Carbonylgruppen wie in Dimethyl-mesoxalat fangen die Diyle von **18** und seinem unsubstituierten Analogon **30** ab. Die Bildung von **31** aus **30** ist in Einklang mit Grenzorital-Betrachtungen, während anscheinend sterische Einflüsse diese elektronische Begünstigung ausbalancieren, so daß beim Edukt **18** das Produkt **32a** dominiert. Bei weniger reaktiven Carbonyl-Partnern fördert die Zugabe einer Lewis-Säure die Cycloaddition; Formaldehyd liefert **33** in sehr guter Ausbeute (Schema 12).

Sogar ein substituiertes Imin kann als Diylophil dienen, wenn auch die Ausbeuten mäßig sind (Schema 13).

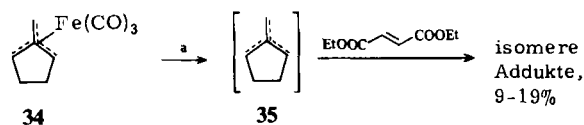


Schema 13. Addition eines 2-Alkyliden-1,3-cyclopentandiyls an Benzylidenanilin.

Die Möglichkeiten zur erweiterten Anwendung selektiver Trimethylenmethan(TMM)-Systeme erscheinen vielversprechend. Die Saat für angepaßte Strategien mit solchen Systemen – intramolekulare Varianten – ist bereits gesät. Jedoch scheinen die strukturellen Voraussetzungen für gute Ausbeuten an Abfangprodukten mit hoher Regio- und Stereoselektivität und die Möglichkeiten zur Synthese geeigneter Vorstufen dem noch Grenzen zu setzen^[30].

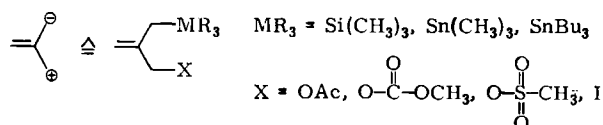
3. Übergangsmetall-substituierte Zwischenstufen: Anwendung 1,3-difunktioneller Anellierungsreagentien

Die Freude über die Isolierung stabiler TMM-Metallkomplexe verschwand bald, als man die geringe Reaktivität dieser Spezies bei Cycloadditionen erkannte. Während sich beispielsweise das aus der Azo-Vorstufe **30** erzeugte Diyl **35** mit hohen Ausbeuten abfangen ließ, ergaben dieselben Reaktionen bei Freisetzung von **35** aus dem Komplex **34** nur 9–19% Cycloadditionsausbeute^[20] (Schema 14).



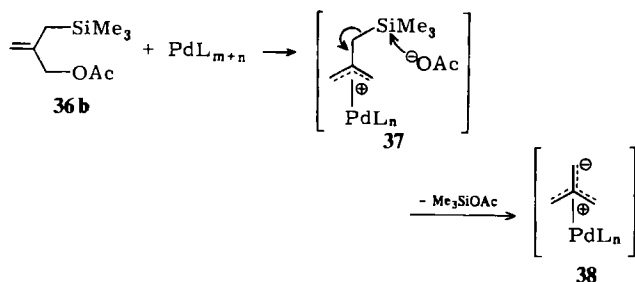
Schema 14. Bedingungen: a) $\text{Me}_3\text{N}^+-\text{O}^-$, 60°C , C_6H_6 .

Erwägt man ein zwitterionisches TMM-Syntheseäquivalent, so benötigt man 1,3-difunktionelle Carbanion-Carbokation-Synthone, die sich nicht selbst zerstören. Silyl- und Stannyl-Gruppen dienen als Carbanion-Äquivalente; Acetat und auch reaktivere Abgangsgruppen wie Methansulfonat oder Halogenid können als Carbokation-Äquivalente verwendet werden (Schema 15). Die gegenseitige Verträglichkeit der Reaktionszentren in solchen Strukturen kommt in einem Mangel an Reaktivität zum Ausdruck, so daß ein Aktivator erforderlich wird. Palladium(0)-Komplexe sind dafür nützlich, weil sie die Dissoziation sogar bei schlech-



Schema 15. TMM-Syntheseäquivalente.

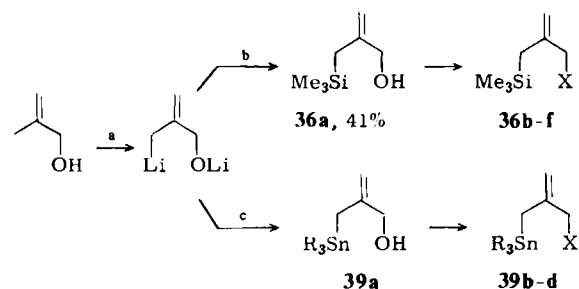
ten Abgangsgruppen leicht bewirken können^[31]. In der π -Allylpalladium-Zwischenstufe **37** (Schema 16) löst sich die durch die benachbarte positive Ladung geschwächte C–Si-Bindung, und es entsteht ein Palladium-Komplex **38** von TMM als kurzlebige, reaktive Zwischenstufe.



Schema 16. Aktivierung des TMM-Syntheseäquivalents **36b** durch Palladium(o)-Komplexe.

3.1. Herstellung der Anellierungsreagentien

Die Synthese der in Schema 15 skizzierten Reagentien gelingt durch Lithiierung und anschließende Silylierung oder Stannylierung von Methallylalkohol gemäß Schema 17^[32].

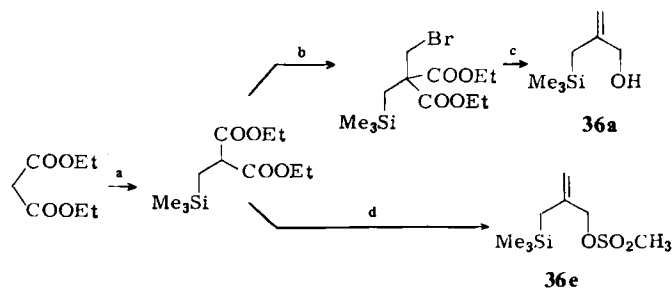


36: b, X = OAc; c, X = OCOOCH₃; d, X = OCOPh;
 e, X = OSO₂CH₃; f, X = I
39: b, R = Me, X = OAc; c, R = Bu, X = OAc;
 d, R = Bu, X = OSO₂CH₃

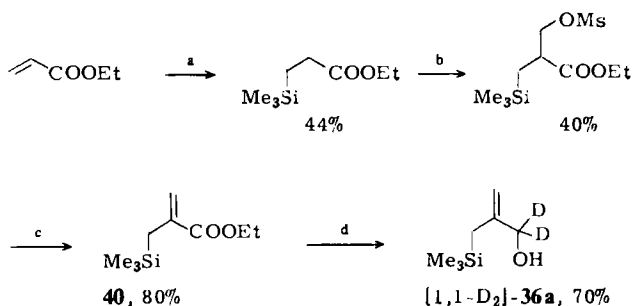
Schema 17. Bedingungen: a) 2BuLi/Tetramethylethylen-diamin (TMEDA), 0°C, 4 h; RT, 40 h, Hexan/Et₂O/THF; b) Me₃SiCl, H₃O⁺; c) R₃SnCl, H₃O⁺.

Alternativ führen zwei von Diethyl-malonat und den teuren Verbindungen (Chlormethyl)- oder (Iodmethyl)trimethylsilan ausgehende Wege zu Reagentien des Typs **36** (Schema 18)^[33,34].

Das leicht erhältliche Ethyl-acrylat dient ebenfalls als Edukt für eine Synthese, in der wieder das billige Chlortrimethylsilan die Silicium-Quelle ist. Schema 19 skizziert diese Synthese für das 1,1-Dideuterio-Derivat von **36a**; sie ist gleichermaßen auf **36a** anwendbar^[35].



Schema 18. Bedingungen: a) 1. NaOEt/EtOH, Δ ; 2. Me₃SiCH₂Cl oder Me₃SiCH₂Cl, Δ ; b) 1. NaH, C₆H₆; 2. CH₂Br₂, Δ ; c) 1. KOH/H₂O, Δ , EtOH; 2. LiAlH₄; d) 1. NaH/LiAlH₄, Δ , THF; 2. CH₃SO₂Cl/Collidin, 0°C, Dimethylformamid (DMF).



Schema 19. Bedingungen: a) Me₃SiCl/Li; b) 1. LiN(*i*Pr)₂, THF; 2. (CH₃O)_n, 3. CH₃SO₂Cl/Et₃N; c) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), RT, Et₂O; d) LiAlD₄, -25°C, Et₂O.

Die direkte Metallierung (vgl. Schema 17) wird allgemein zur Synthese der Anellierungsreagentien aus gut zugänglichen Alkoholen herangezogen. Wie Tabelle 2 zeigt,

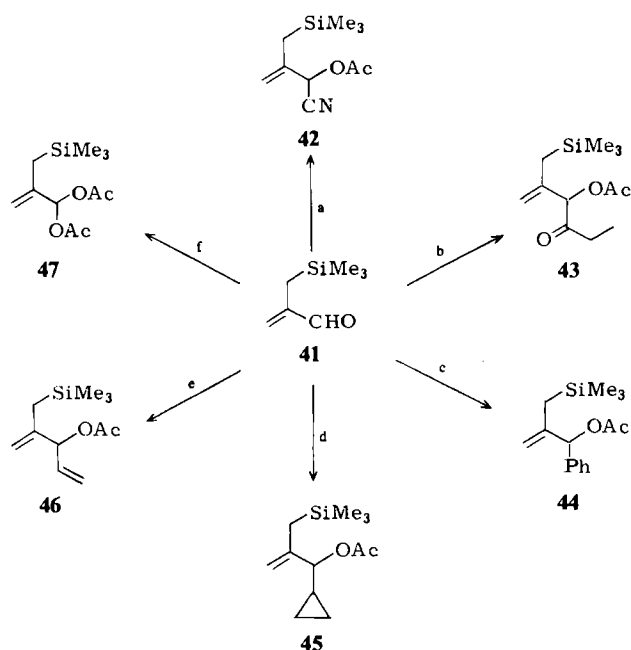
Tabelle 2. C-Silylierung dilithierter Methallylalkohole.

Nr.	Alkohol	silyliertes Produkt	Ausb. [%]	Lit.
1			67	[36]
2			75	[37]
3			37	[38]
4			> 51	[39]
5			98	[39]

werden einige Alkohole unter diesen Bedingungen an der Methylgruppe silyliert. Bei diesem sehr effektiven Verfahren ist die Auswahl an funktionellen Gruppen allerdings durch die Verwendung von Butyllithium eingeschränkt.

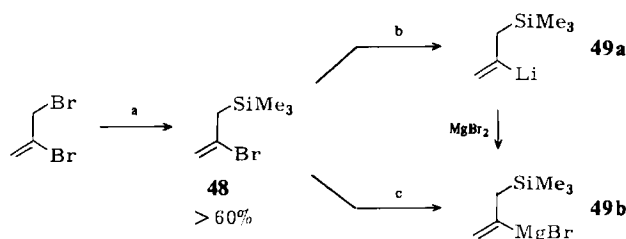
Die leichte Zugänglichkeit des Aldehyds **41** durch Swern-Oxidation (Dimethylsulfoxid (DMSO)/Oxalylchlorid) des Alkohols **36a** eröffnet einen sehr allgemeinen Zu-

gang zu substituierten TMM-Vorstufen (42–47), wie in Schema 20 illustriert^[38,40]. Das Acceptor-Reagens 41 erschließt die ganze Vielfalt der Organometall-Verbindungen als mögliche Reaktionspartner.



Schema 20. Herstellung substituierter 1,3-difunktionaler Anellierungsreagentien aus dem Aldehyd 41. a) 1. Me_3SiCN , ZnI_2 , ohne Solvens, 83%; 2. Ac_2O , 9 Mol-% FeCl_3 , ohne Solvens, 0°C , 81%; b) 1. $\text{EtCH}(\text{SiMe}_3)_2/\text{BuLi}$, $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 65%; 2. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pyridin}/4\text{-Dimethylaminopyridin}$ (DMAP), RT, 95%; 3. AgNO_3 , 95% $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 50°C , 83%; c) 1. PhLi , Et_2O , $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 82%; 2. $\text{AcCl}/\text{Pyridin}$, DMAP, CH_2Cl_2 , 90%; d) 1. $(\text{cyclo-C}_3\text{H}_5)\text{MgBr}$, THF, 89%; 2. $\text{AcCl}/\text{Pyridin}$, DMAP, CH_2Cl_2 , 72%; e) 1. LiCH_2CH_2 , Et_2O , $-60 \rightarrow +20^\circ\text{C}$; 2. $\text{AcCl}/\text{Pyridin}$, DMAP, CH_2Cl_2 , 73% (Gesamtausbeute); f) Ac_2O , 5 Mol-% FeCl_3 , ohne Solvens, 0°C , 71%.

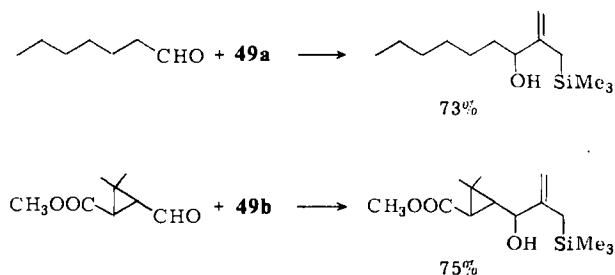
Eine Erweiterung auf Carbonylverbindungen als Reaktionspartner ist mit einem Donor-Anellierungsreagens möglich. Das Isopropenylbromid 48^[41], das sich leicht aus käuflichem 2,3-Dibrompropen gewinnen läßt, geht mit *tert*-Butyllithium einen glatten Halogen-Metall-Austausch zu 49a ein. Zugabe von wasserfreiem Magnesiumbromid ergibt die Grignard-Verbindung 49b (Schema 21).



Schema 21. Bedingungen: a) $(2 \text{ Me}_3\text{SiLi} + 3 \text{ CuCN})$, 0°C , THF/HMPA oder 1. $\text{HSiCl}_3/\text{Et}_3\text{N}$, CuCl , 2. $3 \text{ CH}_3\text{MgBr}$, Et_2O ; b) $t\text{BuLi}$, -78°C , Et_2O ; c) Mg -Späne.

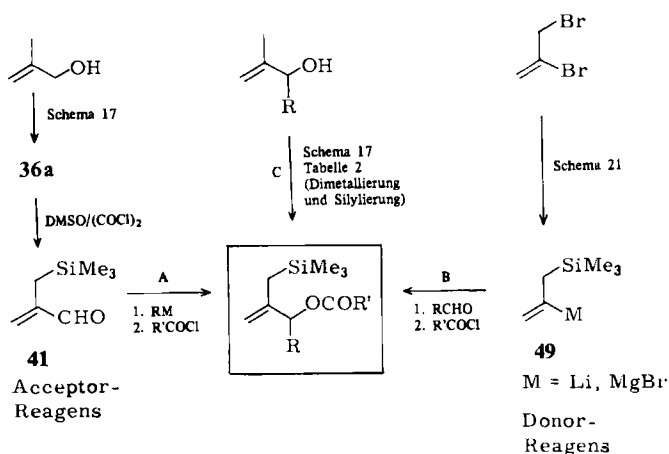
Das Vinyl lithium-Reagens 49a addiert sich leicht an Aldehyde und Ketone, z. B. an Heptanal^[38]. Die Grignard-Verbindung 49b zeigt bei ihren Additionen an Aldehyde oder Ketone gute Chemoselektivität (Schema 22)^[42].

Abschließend werden in Schema 23 die Möglichkeiten zusammengefaßt, mit denen sich die zur Cycloaddition benötigten 1,3-difunktionalen Anellierungsreagentien herstellen lassen. Abgesehen von der direkten Metallierung



Schema 22. Beispiele für die Verwendung von 49a und 49b.

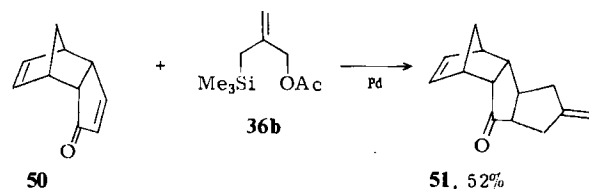
(Weg C) wird bei den brauchbarsten allgemeinen Verfahren die Verknüpfung mit 2-[(Trimethylsilyl)methyl]propenal 41 (Weg A) oder 1-[(Trimethylsilyl)methyl]ethenyllithium 49a oder -magnesiumbromid 49b (Weg B) herangezogen.



Schema 23. Hauptsynthesewege A, B und C zu 1,3-difunktionalen Anellierungsreagentien vom Typ 42–47.

3.2. Cycloadditionen mit dem unsubstituierten TMM-System

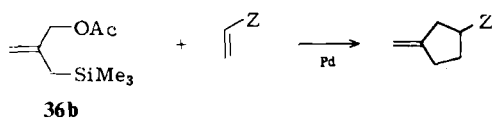
Da Informationen über Durchführbarkeit oder Art der Reaktion von TMM-Palladiumkomplexen fehlten, wurde das difunktionelle Abfangreagens 50 eingesetzt, das eine elektronenreiche und eine elektronenarme olefinische Bindung enthält. Beim Erhitzen einer Mischung aus diesem Dienon und dem Silyl-Acetat-Edukt 36b in Gegenwart katalytischer Mengen eines Palladium(0)-Komplexes entstand das Addukt 51 durch Cycloaddition an die elektronenarme Doppelbindung (Schema 24)^[43]. Produkte eines Angriffs an der elektronenreichen Doppelbindung ließen sich nicht nachweisen.



Schema 24. Bedingungen: $\approx 5 \text{ Mol-\% } [(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, $\approx 2.5 \text{ Mol-\% } (\text{Ph}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2)$ (DPPE), Δ , THF.

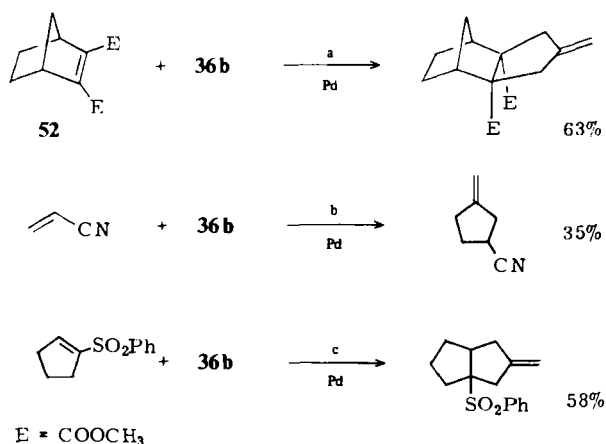
Diese Reaktion ist in Schema 25 verallgemeinert dargestellt. Der Acceptor braucht demnach einen elektronenzie-

henden Rest Z – ähnlich wie ein Dienophil bei einer Diels-Alder-Reaktion. Zu den geeigneten, bisher geprüften aktivierenden Resten gehören Ester- **52**^[45], Cyan-^[43, 44] und



Schema 25. Z = elektronenziehender Rest.

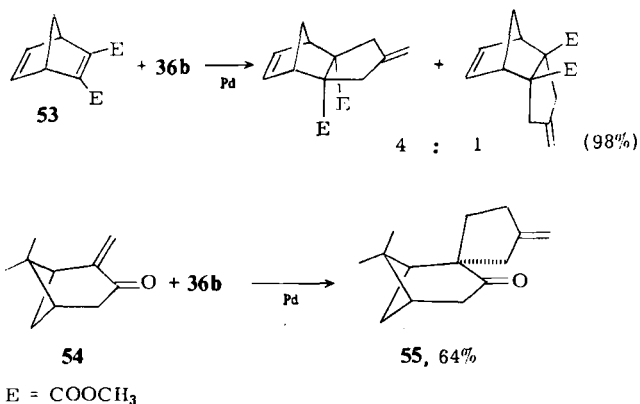
Sulfonyl-Gruppen^[43, 44] (Schema 26) sowie Keto-Gruppen (Schema 24). Jede elektronenziehende Gruppe, die ein Olefin im Sinne einer Michael-Reaktion aktiviert, sollte hier ähnlich wirken. Wie bei der Diels-Alder-Reaktion führt der Einsatz von 2-Cycloalkenonen zu geringen Ausbeuten; 2-Cyclopentenone (z. B. **50**, Schema 24) bilden jedoch eine Ausnahme.



Schema 26. Bedingungen: a) $(i\text{PrO})_3\text{P-Pd}(\text{OAc})_2$ (6 : 1), Δ , 3,5 h, THF; b) 6 Mol-% $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, 60°C, 6 d, Toluol; c) ≈ 5 Mol-% $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, ≈ 1.5 mol-% DPPE, Δ , 40 h, THF.

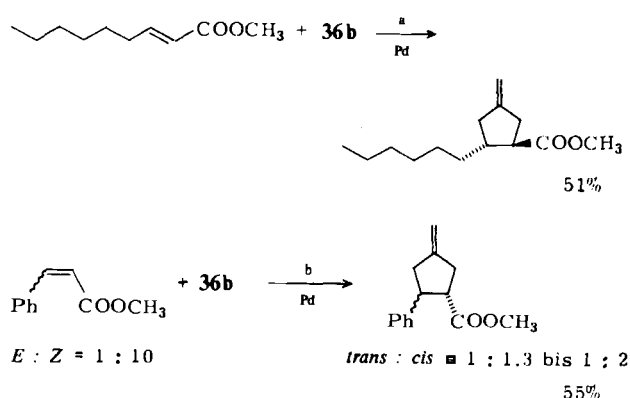
Die Wahl des Katalysators kann die Ausbeute dieses Prozesses wesentlich beeinflussen. Ein hervorragender Katalysator entsteht durch Mischen von Palladiumacetat mit Triisopropylphosphit (Molverhältnis 1 : 6 bis 1 : 8), das sowohl Palladium(II) reduziert als auch das gebildete Palladium(0) komplexiert. Der Katalysator kann als $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_n\text{Pd}$ formuliert werden, wobei n wahrscheinlich 3 oder 4 beträgt^[39, 45]. Er erhöht die Ausbeute der Cycloaddition von **36b** an den Diester **53** von 78 auf 98%^[46] und fördert die Bildung des Cycloaddukts **55** aus dem Enon **54**^[47] (Schema 27). Die Wechselzahlen (noch nicht bestimmt) sind wahrscheinlich hoch. Für eine typische Reaktion im Laboratoriumsmaßstab wurden je nach Größe des Ansatzes 0.1–10 Mol-% Katalysator eingesetzt (je größer der Ansatz, desto kleiner der Katalysatoranteil). Für Reaktionen im größeren Maßstab dürften noch geringere Katalysatoranteile ausreichen.

Auch die Zinn-Analoga von **36b**, die Ester **39b** und **39c**, können diese Cycloadditionen eingehen^[48, 49]. Im Gegensatz zum normalen Befund, daß das Zinn-Derivat den Umsatz verbessert, führt die höhere Reaktivität der C–Sn-Bindung aber zu geringeren Ausbeuten, weil der Zerfall des Anellierungsreagens **39** mit der Cycloaddition konkurriert.



Schema 27. Katalysator: $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_n\text{Pd}$.

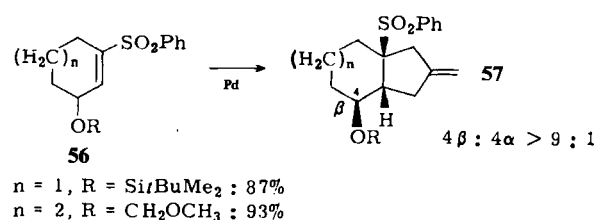
Die Stereoselektivität der Cycloaddition ist normalerweise sehr gut. Bei (E)-Olefinen bleibt die Geometrie im Produkt vollständig, bei (Z)-Olefinen zum größten Teil erhalten (Schema 28)^[43, 44].



Schema 28. Bedingungen: a) $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]/\text{DPPE}$, Δ , 12 h, THF; b) wie a), aber nur 3 h.

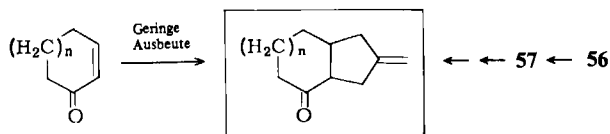
Die Diastereoselektivität ist ebenfalls meist hoch. Zum Beispiel bilden die Acceptoren **50** (Schema 24), **52** (Schema 26) und **54** (Schema 27) nur ein Diastereomer; die TMM-Einheit hat sich demnach von der weniger gehinderten Seite addiert. Ein gewisser Selektivitätsverlust wird beim Norbornadien **53** beobachtet (Schema 27). Er könnte durch sekundäre Koordination des Palladiums an die zweite Doppelbindung entstehen, doch sind auch einfache sterische Gründe nicht auszuschließen^[43, 50].

Die Diastereoselektivität bei der Reaktion von Acceptoren mit Sulfonyl-Gruppen hat wegen der Vielseitigkeit der Addukte besondere Bedeutung. Als günstig erweisen sich einfache Ether-Substituenten im Sechs- oder Siebenring (Schema 29)^[51].



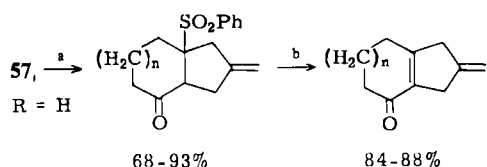
Schema 29. Bedingungen: $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_n\text{Pd}$, Toluol.

Aufgrund der Leichtigkeit der Desulfonylierung dienen diese Addukte als Äquivalente für Produkte stereokontrollierter Additionen an 2-Cyclohexenon und 2-Cycloheptonon, denn diese beiden Acceptoren reagieren mit TMM kaum oder gar nicht (Schema 30).



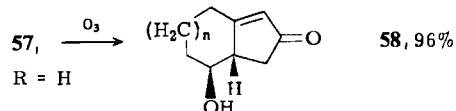
Schema 30. $n = 1, 2$.

Da der Sulfonylrest unter Eliminierung entfernt werden kann, läßt sich die Reaktion auch als Äquivalent für die Addition an die hypothetischen 2-Cycloalkinone betrachten (Schema 31). Eine höchst nützliche Abwandlung dieser



Schema 31. Bedingungen: a) DMSO, $(\text{COCl})_2$; b) Al_2O_3 .

Reaktionsfolge ist die Ozonolyse der Addukte zu den Cyclopentenonen **58** (Schema 32). Dies entspricht einer Cyclopentenon-Anellierung.

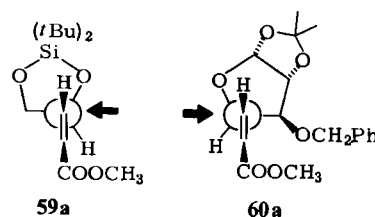
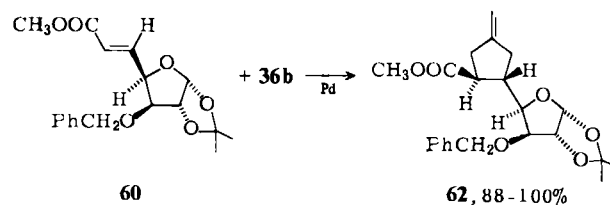
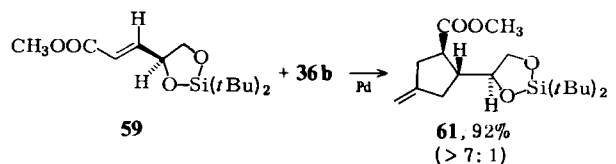


Schema 32. Cyclopentenon-Anellierung.

Auch offenkettige Systeme zeigen hervorragende Diastereoselektivitäten. Bei der Umsetzung des Acrylesters **59** beträgt sie $> 7:1$, und bei der des komplizierteren Acrylesters **60** läßt sich nur ein Diastereomer nachweisen (Schema 33)^[47]. Die Minimierung der Dipol-Dipol- und der sterischen Wechselwirkungen legt nahe, daß die Konformere **59a** und **60a** begünstigt sind. Die unabhängige Bestätigung der Stereochemie im Fall von **61** stützt diese Behauptung.

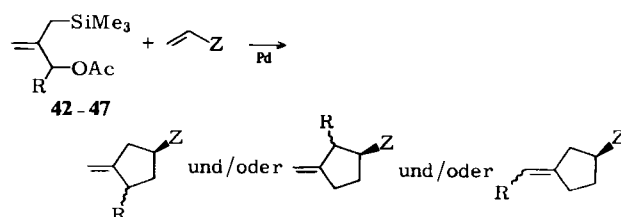
3.3. Cycloadditionen mit substituierten TMM-Systemen

Die Allgemeingültigkeit dieser Cycloadditionsmethode hängt sowohl von der Bandbreite der Donoren (d. h. der substituierten TMM-Vorstufen) als auch von der der Acceptoren ab. Es erheben sich sofort regiochemische Fragen, da die Symmetrie des Stammsystems zerstört ist. Die



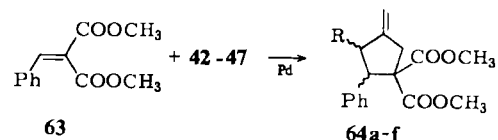
Schema 33. Katalysator: $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_n\text{Pd}$.

Kombination von drei Regioisomeren und jeweils zwei Diastereomeren führt theoretisch zu insgesamt sechs Produkten (Schema 34).



Schema 34. Z = elektronenziehender Rest.

Dimethyl-(benzylidenmalonat) **63** dient als Standard-Acceptor zur Prüfung der Kompatibilität von Substituenten sowie der Regioselektivität. Die Anellierungsreagentien **42-47** (Schema 20) verbinden sich alle mit diesem Acceptor, wenn $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ oder häufiger $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_3\text{Pd}$ als Katalysator dient, vorzugsweise in heißem Dioxan (Schema 35)^[40]. Die Kompatibilität reaktiver funktioneller Gruppen wie Cyan-, Keto- und Estergruppen und das Ausbleiben der Doppelbindungsverschiebung in die thermodynamisch stabilere endocyclische, konjugierte Position bestätigen die Milde der Reaktionsbedingungen. Der Fall der *gem*-Diacetat-Vorstufe **47** ist besonders ein-

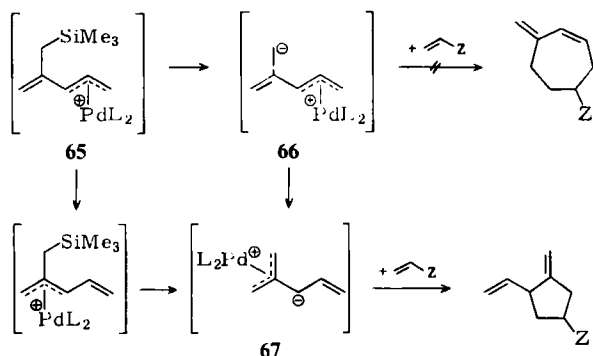


Schema 35. Zur Synthese von **64a-f**.

Reagens	Produkt	R	Ausb. [%]
42	64a	CN	54 <i>trans</i>
43	64b	COEt	59 <i>trans</i>
44	64c	Ph	<i>cis + trans</i>
45	64d	Cyclopropyl	61 <i>cis + trans</i>
46	64e	$\text{CH}=\text{CH}_2$	89 <i>cis + trans</i>
47	64f	OAc	86 <i>cis + trans</i>

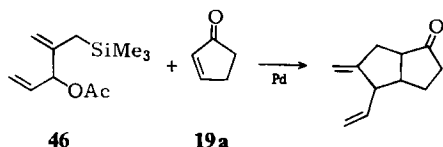
drucksvoll, wenn man bedenkt, daß das Produkt **64f**, ein Allylacetat, potentiell sehr labil gegenüber Palladium(0)-Katalysatoren ist.

Die überraschende ausschließliche Fünfringbildung mit dem Vinyl-Derivat **46** deutet darauf hin, daß das kinetisch begünstigte π -Allylpalladium-Kation **65**, das über das Zwitterion **66** Cycloheptene bilden sollte, nicht produktbestimmend ist^[38,40] (Schema 36). Somit fließen alle Zwischenstufen über die – wohl produktbestimmende – Zwischenstufe **67** ab.



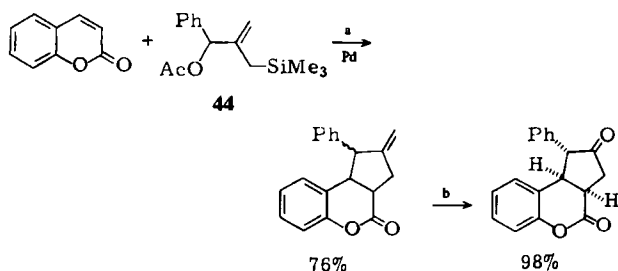
Schema 36. Z = elektronenziehender Rest.

Wie beim Stammsystem kann die Wahl des Katalysators auch diese Reaktionen verbessern. Die Ausbeute der Cycloaddition von **46** an 2-Cyclopentenon **19a** steigt von 50 auf 60%, wenn man den Katalysator $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ durch $[(i\text{PrO})_3\text{P}]_3\text{-Pd}]$ ersetzt^[38,40] (Schema 37).



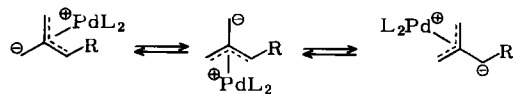
Schema 37. Katalysatoren und Ausbeuten siehe Text.

In allen Fällen (Schema 35 und 37) entsteht ein einziges Regioisomer. Die TMM-Vorstufen mit elektronenziehenden Resten (**42** und **43**) liefern auch jeweils nur ein einziges Stereoisomer (**64a** bzw. **64b**), dem die *trans*-Geometrie zugeordnet wird. Alle übrigen Reaktionen führen zu Gemischen. Da man die exocyclische Methylengruppe bei Synthesen häufig oxidativ zum Keton spalten wird, das sich leicht epimerisieren läßt, ist das Stereoselektivitätsproblem nicht ernst. Zum Beispiel läßt sich das Addukt von **44** an Cumarin, ein 7:3-Epimerengemisch, zu einem einzigen Cyclopentanonepimer ozonolysieren (Schema 38)^[39,40].



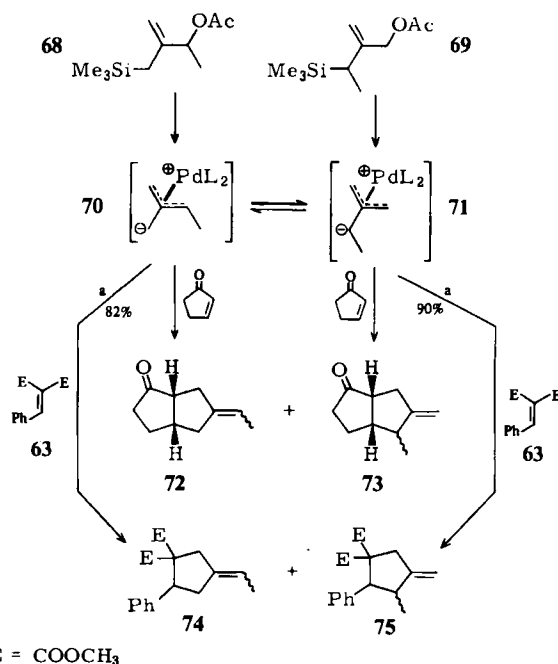
Schema 38. Bedingungen: a) $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, Δ , Toluol; b) 1. Ozon, 2. Dünnschichtchromatographie.

Rührt die Regioselektivität nun von der regioselektiven Reaktion der TMM-Vorstufe her? Unter der Annahme einer η^3 -Struktur des TMM-Palladium-Komplexes (Schema 39) kann man die Frage auch umformulieren: Isomerisieren die unsymmetrischen TMM-Komplexe schneller als sie cycloaddiert werden?



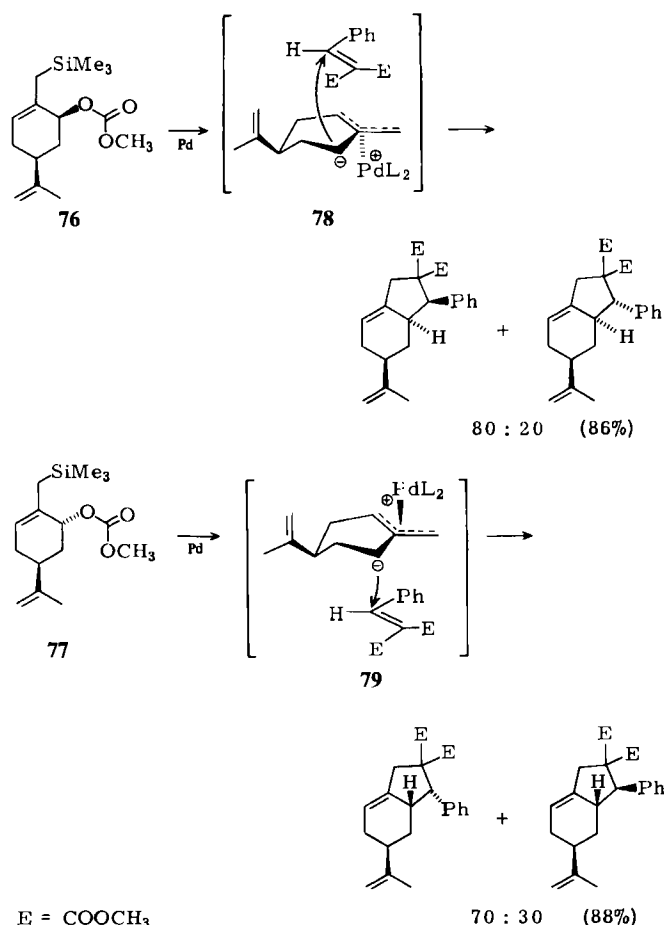
Schema 39. Zur Regioselektivität von Pd⁰-katalysierten Cycloadditionen: η^3 -Struktur.

Mit den isomeren Methyl-TMM-Vorstufen **68** und **69** läßt sich diese Vorstellung prüfen, denn **68** sollte bei kinetischer Kontrolle den Komplex **70** bilden, **69** den Komplex **71**^[52] (Schema 40). Mit 2-Cyclopentenon, das weniger reaktiv ist, ergeben beide Vorstufen gleiche Produktgemische, in denen das Addukt **73** gegenüber dem Addukt **72** bei weitem überwiegt ($>20 : <1$)^[36]. Das reaktivere Dimethyl-(benzylidenmalonat) **63** ermöglicht es jedoch, die TMM-Spezies vor Einstellung des Gleichgewichts teilweise abzufangen. So bildet sich aus **68** ein etwas größerer Anteil des Addukts **74** ($74 : 75 = 1 : 3.3$) als aus **69** ($74 : 75 = 1 : 6.7$)^[52], doch sind in beiden Fällen die von Stufe **71** stammenden Addukte begünstigt (vgl. Abschnitt 5). Somit folgt das Methyl-Derivat **68** bei der Regioselektivität demselben Trend wie alle anderen Derivate: Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Regioselektivität der Cycloaddition weitgehend unabhängig von der Regiochemie der Vorstufen ist. Die Wahl der substituierten TMM-Vorstufe braucht also nur nach deren Zugänglichkeit getroffen zu werden.



Schema 40. Zur Regioselektivität von Pd⁰-katalysierten Cycloadditionen: Test mit **68** und **69**. In **73** beträgt das Verhältnis $\alpha : \beta$ 1 : 1, in **75** 1 : 1.4. Bedingungen: a) $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$, Δ , THF.

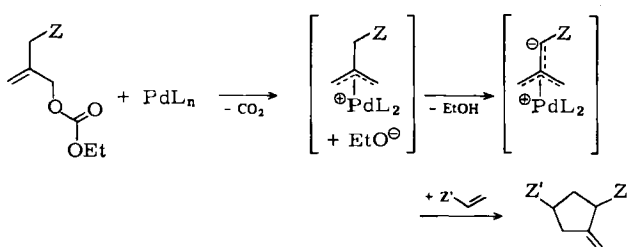
Edukte	Produkte	Ausb.	Anteile
68 + Cyclopentanone	72 + 73		<5 : >95
69 + Cyclopentanone	72 + 73		<5 : >95
68 + 63	74 + 75	82%	23 : 77
69 + 63	74 + 75	90%	13 : 87



Schema 41. Bedingungen: [(Ph₃P)₄Pd], Δ, THF. Es entstehen Racemate.

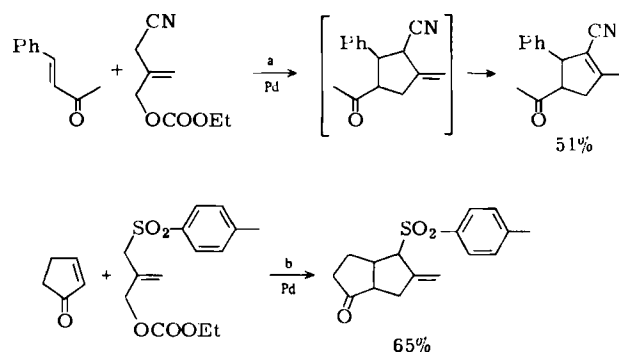
Die substituierten TMM-Systeme ermöglichen die Prüfung der Stereochemie bezüglich der TMM-Einheit. Die Additionen in Schema 41 verlaufen regio- und *cis/trans*-stereospezifisch, aber wie erwartet unter vollständiger Racemisierung^[53]. Überraschenderweise bleibt bei der Gesamtreaktion die *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der Edukte 76 und 77 erhalten – ein Befund, der im Gegensatz zu fast allen metallkatalysierten Olefin-Oligomerisierungen eine Annäherung des Olefins von der dem Metall abgewandten (distalen) Seite, wie in 78 und 79, nahelegt. Ferner zeigt die Reaktion eine Selektivität vom „*endo*-Typ“ – eine weitere Analogie zur Diels-Alder-Reaktion. Aber anders als bei der Diels-Alder-Reaktion ist dieser Befund auf die Minimierung der sterischen Wechselwirkung im ersten „*endo*“-CC-Verknüpfungsschritt zurückzuführen (siehe 78 und 79). Die hervorragende Regioselektivität verbunden mit der Diastereoselektivität macht diese Anellierungsreaktion attraktiv.

Im Sonderfall von TMM-Substituenten Z, die Anionen gut stabilisieren können, eignen sich auch TMM-Derivate ohne Silylrest als Substrat (Schema 42). Wenn sich die An-



Schema 42. Z, Z' = elektronenziehende Reste.

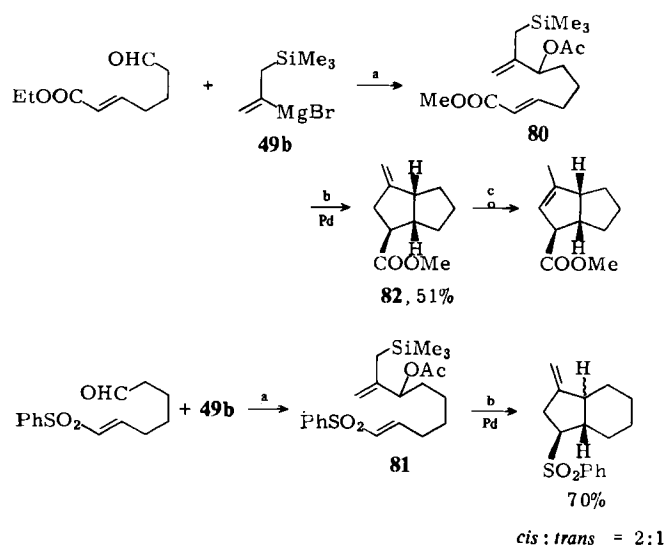
ion-stabilisierende Gruppe an dem zu deprotonierenden C-Atom befindet, kann eine genügend basische Abgangsgruppe die Deprotonierung zum TMM-Derivat bewirken. Als geeignete Gruppen Z haben sich bisher Cyan und Sulfonyl erwiesen (Schema 43)^[54].



Schema 43. DBA = Dibenzylidenacetone [31c]. Bedingungen: a) DPPE, [Pd₂(dba)₃(CHCl₃)], Δ, 1 h, THF; b) wie a), jedoch 10 h.

3.4. Intramolekulare Cycloadditionen

Die außerordentliche Nützlichkeit der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion ermutigt zur Erforschung ihres [3 + 2]-Gegenstücks. Die Donor-Reagentien 49 (vgl. Schema 21) verschaffen leichten Zugang zu den Edukten, wie Schema 44 zeigt^[41]. Für die intramolekulare Cycloaddition wird der sterisch weniger gehinderte Katalysator (dppe)₂Pd bevorzugt. Erhitzt man die Edukte 80 und 81 in Gegenwart dieses Katalysators in THF oder 1,2-Dimethoxyethan (DME), wird Trimethylsilyl-acetat eliminiert und das Octahydropentalen- bzw. -inden-Gerüst gebildet. Als Beispiel für Reaktionen der exocyclischen Methylene-Gruppe sei die säurekatalysierte Isomerisierung des diastereomerenreinen Bicyclus 82 erwähnt.



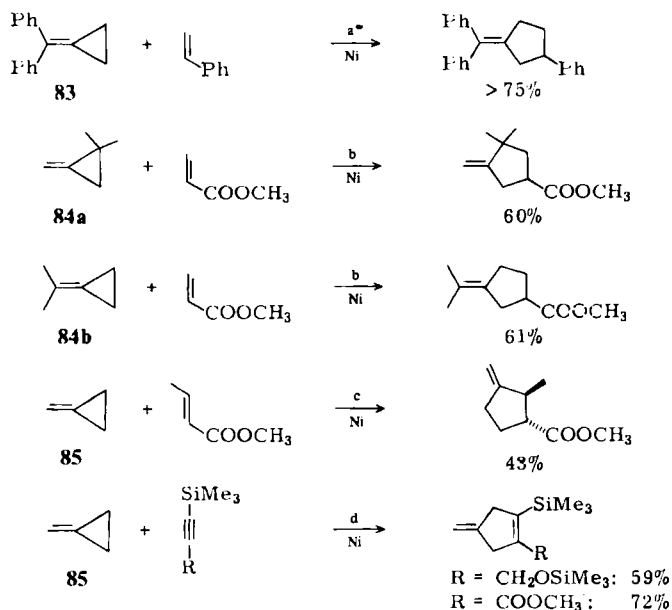
Schema 44. Bedingungen: a) 1. Grignard-Reaktion, 2. AcCl/Pyridin, DMAP; b) [(Ph₃P)₄Pd], DPPE, Δ, THF oder DME; c) TosOH, 55 °C, CHCl₃.

4. Die Methylencyclopropan-Strategie

Die thermische Isomerisierung von Methylencyclopropanen verläuft über Trimethylenmethane^[19,55], doch haben

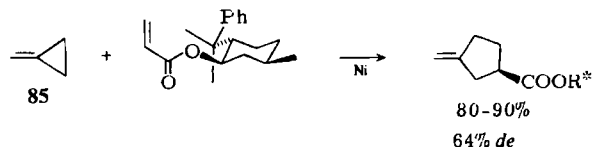
sich diese reaktiven Zwischenstufen dabei nur in wenigen Fällen abfangen lassen. Im Sonderfall von 5-Alkylidenbicyclo[2.1.0]pentan gelangen Abfangreaktionen bei tiefen Temperaturen; für Synthesezwecke erscheinen solche Methoden jedoch ziemlich aussichtslos. Die Möglichkeit, daß Übergangsmetalle Cycloadditionen von Methylencyclopropan fördern könnten, wird durch die Beobachtung nahegelegt, daß Nonacarbonyldieisen die glatte disrotatorische Öffnung dieser reaktiven gespannten Ringe zu isolierbaren Tricarbonyl(trimethylenmethan)eisen-Komplexen bewirkt^[56-58]. Analog bildet sich ein Molybdän-Komplex^[59]. Über weitere Reaktionen solcher komplexierter TMM-Derivate wurde nichts berichtet.

Bekannt ist dagegen, daß niedervalentes Nickel die Codimerisierung von Methylencyclopropanen mit elektronenreichen^[60] wie mit elektronenarmen Olefinen katalysiert^[60-64] (Schema 45). Außerdem codimerisieren elektronenreiche und elektronenarme Alkine mit solchen Katalysatoren zu 4-Methylencyclopenten^[64b]. Für die Stammverbindung **85** sind die Ausbeuten nur bei Reaktionen mit elektronenarmen Acceptoren annehmbar. Methylencyclopropane mit zwei Substituenten an der Methylengruppe ergeben befriedigende Ausbeuten mit beiden Olefintypen. Die hohe Regioselektivität dieser Reaktionen zeigt an, daß TMM-Spezies als Zwischenstufen unwahrscheinlich sind.



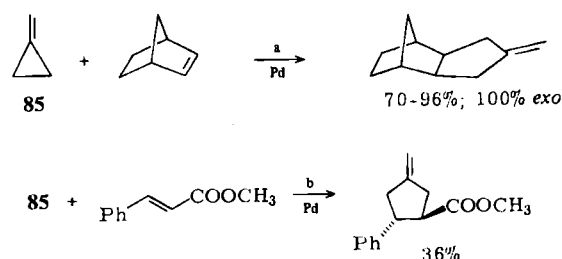
Schema 45. COD = 1,5-Cyclooctadien; TOPP = Tris(*o*-biphenyl)phosphit. Bedingungen: a) Ni(cod)₂, 40–60°C, Toluol; b) Ni(acrylonitril)₂, 60°C, 48 h, Bombenrohr; c) Ni(cod)₂, 35°C, 20 h; d) Ni(cod)₂/TOPP 1:1, 80°C, 5–8 h, Autoklav.

Derartige Codimerisierungen, bei denen Acceptor und Donor gleichzeitig am Metall gebunden sind, scheinen gute Möglichkeiten zu asymmetrischer Induktion zu bieten, wie der Diastereomerenüberschuß von 64% bei der einfachen Reaktion von **85** mit (8-Phenylmenthyl)acrylat zeigt (Schema 46)^[65a]. Die absolute Konfiguration wurde in Analogie zur Diels-Alder-Reaktion desselben Acryl-esters sowie anhand von Organocuprat-Additionen^[65b] zugeordnet. Leider wurden bisher nur sehr einfache Acceptoren verwendet. Die schwierige Herstellung und Handhabung der Katalysatoren ist ein Nachteil des Verfahrens.



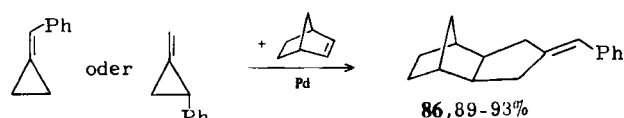
Schema 46. R* = (1*R*,3*R*,4*S*)-8-Phenylmenthyl. Bedingungen: Ni(cod)₂, RT, 4 h, Toluol.

Palladium katalysiert ähnliche Reaktionen, wie in Schema 47 an der Codimerisation von **85** mit Norbornen^[66,67] und mit Methyl-cinnamat^[67,68] gezeigt wird. Die besten Katalysatoren sind Trialkylphosphan-palladium(0)-Komplexe wie etwa [(iPr₃P)_nPd], die aus Palladium-bis(acetylacetonat) oder Bis(dibenzylidenacetone)palladium oder (η³-Allyl)(η⁵-cyclopentadienyl)palladium erzeugt werden.



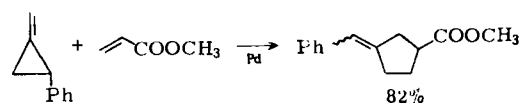
Schema 47. Hacac = Acetylaceton. Bedingungen: a) Pd(hacac)₂/iPr₃P/Et₂AlOEt (1:1:2), 100°C, 1 h, C₆H₆, Bombenrohr; b) [(allyl)CpPd]/iPr₃P (1:1), 100–140°C, Toluol, Bombenrohr.

Anders als bei den Nickel-katalysierten Reaktionen erweist sich die Regioselektivität als unabhängig von der Struktur des Methylencyclopropan-Edukts^[69]. Bei der Codimerisation von Norbornen mit jeweils einem der beiden Phenyl-Derivate in Schema 48 entsteht dasselbe Produktgemisch mit **86** als Hauptprodukt.



Schema 48. Bedingungen: (dba)₂Pd/iPr₃P (1:1), 70–90°C.

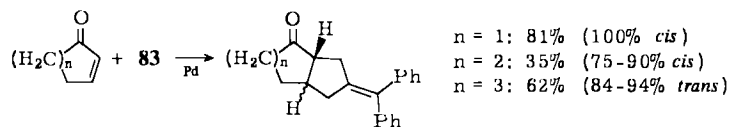
1-Methylen-2-phenylcyclopropan reagiert mit Methylacrylat zu einem einzigen Regioisomer mit der Phenylgruppe am exocyclischen Methylen-C-Atom (Schema 49)^[70]. An dieser Stelle sei auf die völlig verschiedene Regiochemie der Pd-katalysierten Additionen von 1,3-difunktionellen Acetat-Silyl-Anellierungsreagentien wie **36b** und von Methylencyclopropanen verwiesen.



Schema 49. Bedingungen: (dba)₂Pd/iPr₃P (1:1).

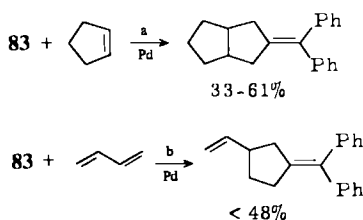
Die Effizienz dieser Cycloadditionen scheint stark von der Natur der Substituenten des Methylencyclopropan abzuhängen und sinkt in der ungefähren Reihenfolge Vinyl > Alkyl > H > Aryl. Methylencyclopropan addiert

sich an einfache Acrylate; von Reaktionen mit anderen Acceptoren wurde nur sehr wenig berichtet. So sind 2-Cycloalkenone besonders schlechte Acceptoren. Zum Beispiel reagiert 2-Cyclohexenon eher unter Alkylierung als unter Cycloaddition^[71]. (Diphenylmethyl)cyclopropan **83** bildet dagegen mit 2-Cycloalkenonen regiochemisch reine Produkte (Schema 50)^[72].



Schema 50. Bedingungen: [(allyl)CpPd]/iPr₃P (1:1), 80–130°C, Toluol.

Dieses Diphenyl-Derivat **83** reagiert auch mit einer Vielfalt einfacher elektronenreicher Olefine, einschließlich 1-Buten und Cyclopenten, sowie mit konjugierten Olefinen wie Styrol und 1,3-Butadien. Schema 51 zeigt Beispiele.

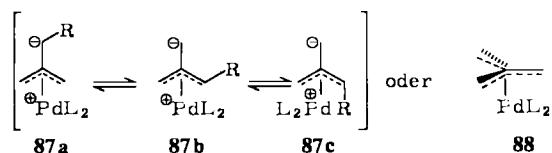


Schema 51. Bedingungen: a) [(allyl)CpPd]/iPr₃P (1:1), 130°C, 6 h, Toluol; b) wie a), jedoch 120°C, 8 h.

Die Stellung der Substituenten scheint bei den Methylencyclopropanen ebenfalls wichtig zu sein. Von den *gem*-Dimethyl-Isomeren **84a** und **84b** (Schema 45) codimerisiert nur das Isopropyliden-Derivat **84b** mit Norbornen^[72]; das Methylen-Derivat **84a** isomerisiert. In der Regel codimerisieren 2-Alkyl- und 2,3-Dialkyl-1-methylencyclopropane nicht oder nur schlecht, während Alkyldencyclopropane mehr oder weniger glatt reagieren. Die Ausnahme ist die Reihe der Phenyl-Derivate, welche ohne Rücksicht auf die Stellung der Substituenten cycloaddieren.

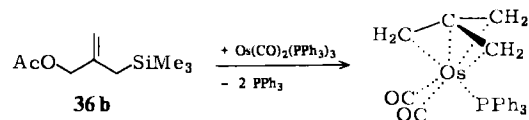
5. Mechanismen

Die Palladium(0)-katalysierten Cycloadditionen von 2-[(Trimethylsilyl)methyl]allyl-estern scheinen mit polaren (η^3 -TMM)PdL₂-Formen wie **87a–c** als Zwischenstufen in Einklang zu sein (Schema 52)^[35, 73]. Die alternative η^4 -koordinierte Form **88** ist ebenfalls in Betracht zu ziehen (vgl. auch Schema 39).



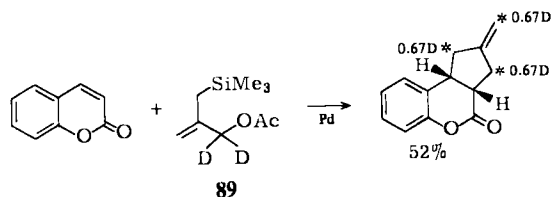
Schema 52. Mögliche TMM-Pd-Komplexstrukturen.

Hinweise auf die Bildung eines η^3 - oder η^4 -TMM-Komplexes gibt die Isolierung eines TMM-Metallkomplexes aus den 1,3-difunktionellen Acetat-Silyl-Reagentien im Fall von Osmium (Schema 53) und Iridium^[74].



Schema 53. Ein (η^4 -TMM)-Os-Komplex.

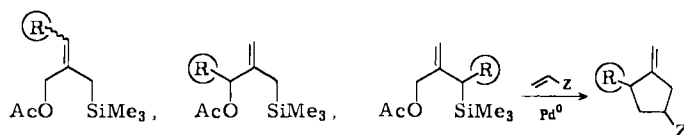
Aus Deuterium-Markierungsstudien mit dem Reagens **89** geht vollständige Gleichverteilung des Deuteriums bei der Cycloaddition mit Cumarin hervor (Schema 54)^[35, 50].



Schema 54. Bedingungen: 5 Mol-% [(Ph₃P)₃Pd], 2 Mol-% DPPE, Δ , THF.

Die nach diesem Befund zu fordernde Symmetrie der Zwischenstufe wäre im Einklang mit einer raschen Gleichgewichtseinstellung zwischen **87a**, **b**, **c** oder mit der η^4 -Struktur **88**. Eine Entscheidung zugunsten der η^3 -Struktur **87** ergibt sich aus dem Fehlen jeglicher Deuterium-Gleichverteilung bei Reaktionen von **89** mit CH-Säuren in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren – ein klarer Hinweis auf die kinetische Bildung einer η^3 -Form. Außerdem hängt das Ausmaß der Isomerisierung substituierter TMM-Pd-Anellierungsreagentien bei der Cycloaddition von der Art des Acceptors ab: Während die beiden Methyl-substituierten TMM-Vorstufen **68** und **69** mit 2-Cyclopenten das gleiche Produktgemisch liefern (siehe Abschnitt 3.3)^[36, 52], führt das reaktivere Abfangreagens Dimethyl-(benzyliden-malonat) **63** zu partieller Isomerisierung (Schema 40). Daß aus **68** ein größerer Anteil an **74** entsteht als aus **69**, ist mit der Konkurrenz zwischen Abfangen und Isomerisierung von **70** vereinbar.

Die Regioselektivität der Reaktionen ist bemerkenswert: Alle bisher geprüften Substituenten, seien sie elektronenziehend oder elektronenschiebend, treten vorzugsweise benachbart zum β -C-Atom des Acceptors in das Produkt ein (Schema 55). Somit ist die Zwischenstufe **87a** (vgl. Schema 52) die reagierende Form, unabhängig vom elektronischen Charakter des Restes R.

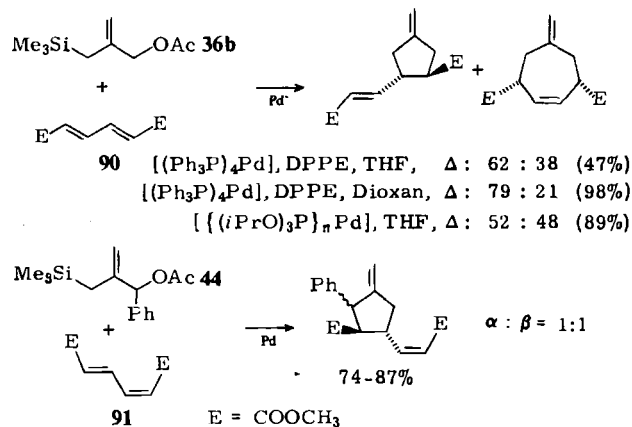


Schema 55. Zur Regioselektivität der [3+2]-Cycloadditionen.

Berechnungen stützen diese Schlußfolgerungen^[75, 76]. Die η^3 -Struktur **87a–c** ist demnach stabiler als die η^4 -Struktur **88**. Erstaunlicherweise ergeben die Rechnungen auch, daß **87a** stabiler als **87b** oder **87c** ist, unabhängig vom Substituenten. Es ist klar, daß elektronenziehende Gruppen wie Cyan oder Carbonyl den Platz am elektronenreichsten C-Atom der TMM-Einheit bevorzugen; es ist verständlich, daß konjugierte Gruppen wie Vinyl und Phenyl diesen Platz bevorzugen; es ist aber Ketzerei, daß eine elektronenschiebende Gruppe wie Methyl oder Acetoxy

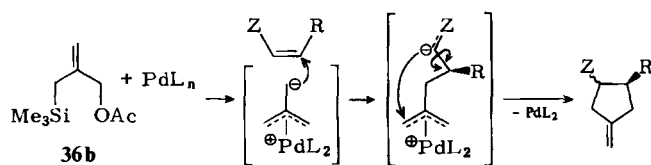
(+ M, - I) diesen Platz bevorzugt. Urheber dieser Verletzung der üblichen Stabilitätsregeln ist das Metall. Die Abstoßung der Elektronen durch den elektronenschiebenden Substituenten in **87a** wird offenbar energetisch durch die erhöhte Energie der Metallbindung kompensiert.

Verläuft die Reaktion konzertiert oder schrittweise? Der partielle Verlust der Olefin-Geometrie (vgl. Schema 28)^[43] und die Siebenring-Bildung bei der Reaktion von Dimethyl-*trans,trans*-muconat **90** mit **36b** stützen die Annahme eines schrittweisen Prozesses^[77]. Dimethyl-*cis,trans*-muconat **91** addiert **44** dagegen bevorzugt an der *trans*-Doppelbindung (Schema 56).



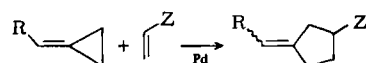
Schema 56. Cycloadditionen an *cis/trans*-Isomere.

Huisgen stellt fest, daß „im *trans/cis*-Geschwindigkeitsverhältnis ein hübsches und theoretisch klares Kriterium für Mehrzentren-Additionen zu fünf- oder sechsgliedrigen Ringen liegt“^[14c]. Dieses Kriterium deutet auf eine konzertierte Reaktion. Die beste Interpretation scheint zur Zeit eine abgestufte Reaktion zu sein, die durch nucleophilen Angriff eingeleitet wird und bei welcher der Ringschluß mit Bindungsrotationen konkurriert (Schema 57).



Schema 57. Zum Mechanismus der [3 + 2]-Cycloaddition.

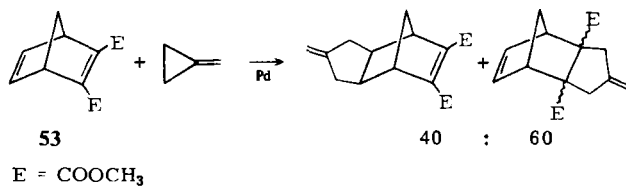
Diese Ergebnisse sind völlig anders als bei der Palladium-katalysierten Codimerisierung mit Methylencyclopropanen. Die dort beobachtete Regioselektivität ist in Schema 58 zusammengefaßt. Mit den Voraussagen für $(\eta^3\text{-TMM})\text{PdL}_2$ stimmt sie nicht überein. Bei den Acetat-Silyl-



Schema 58. Regioselektivität bei Codimerisierungen mit Alkylidencyclopropanen.

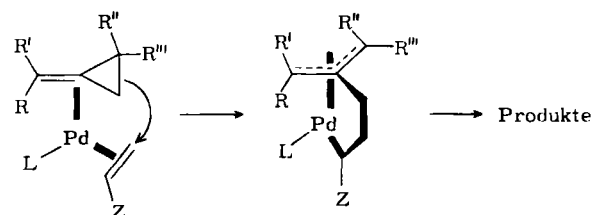
Reagentien sind dagegen die experimentellen Befunde völlig mit der Theorie in Einklang; dies verleiht der theoretischen Beschreibung von $(\eta^3\text{-TMM})\text{PdL}_2$ Glaubwürdigkeit. Ein weiterer drastischer Unterschied tritt bei der Chemoselektivität auf. Methylencyclopropan **85** cycloaddiert sich

an beide Doppelbindungen des Norbornadiens **53** (Schema 59)^[78], während das Acetat-Silyl-Reagens **36b** ausschließlich mit der elektronenarmen Doppelbindung reagiert (vgl. Schema 27). Wie kann man denn da die Reaktionen der Alkylidencyclopropane erklären? Das Bild wird noch dadurch verdüstert, daß ihre Reaktionen mit CH-Säuren wie Dimethyl-malonat^[69] den Reaktionen der Acetat-Silyl-Edukte entsprechen^[35].



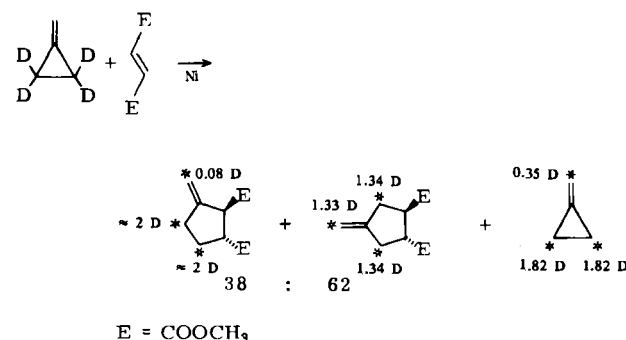
Schema 59. Bedingungen: $[(\text{allyl})\text{CpPd}]$, $i\text{Pr}_3\text{P}$.

Ein Schlüssel zum Verständnis könnten Ligandeneffekte sein: Bei der Codimerisierung mit Alkylidencyclopropanen sind ein P: Pd-Verhältnis von 1 : 1 und die Verwendung von Trialkylphosphanen wie Triisopropylphosphan optimal. Für die Acetat-Silyl-Reagentien werden P: Pd-Verhältnisse von $\geq 2 : 1$ bevorzugt, und Triisopropylphosphan versagt als Ligand. Möglicherweise findet die Codimerisierung mit Alkylidencyclopropanen direkt am Metall statt (Schema 60), und die vorherige Öffnung zum TMM-Pd-Komplex unterbleibt.



Schema 60. Direkte Codimerisierung mit Alkylidencyclopropanen.

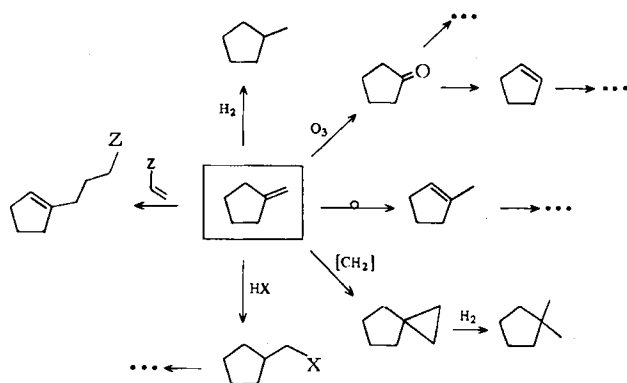
Durch einen solchen Mechanismus lassen sich auch die Nickel-katalysierten Codimerisierungen mit Methylencyclopropan **85** deuten. In diesen Fällen wird die Öffnung der 1,2- ebenso wie der 2,3-Bindung von **85** beobachtet^[62, 79, 80]. Außerdem können Nickel(0)-Komplexe von Methylencyclopropan isoliert werden^[62, 81]. Dennoch ist nach Markierungsstudien anscheinend auch eine TMM-Nickel-Stufe an der Codimerisierung von Methylencyclopropan mit Dimethyl-fumarat beteiligt (Schema 61)^[80].



Schema 61. Bedingungen: $\text{Ni}(\text{acrylonitril})_2$, 60°C , 2.5 h, C_6H_6 , $\approx 1\%$ Umsatz.

6. Anwendungen metallkatalysierter TMM-Additionen

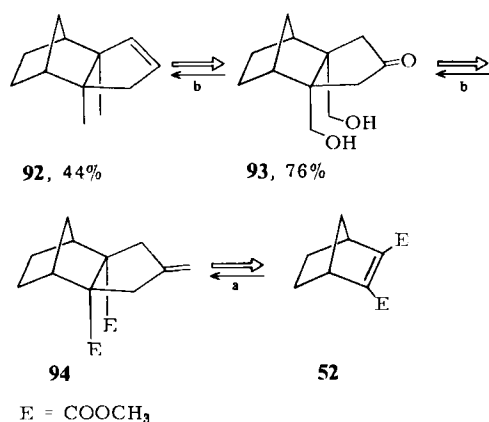
Die direkte Cycloaddition zu Fünfringen ermöglicht neuartige Synthesestrategien. Die exocyclische Methylen-Gruppe, die bei Synthesen mit Trimethylenmethanen entsteht, läßt sich vielfältig umwandeln (Schema 62). Am wichtigsten ist ihre leichte oxidative Spaltung zum Keton. Die Umwandlung in Methyl- oder *gem*-Dimethyl-Gruppen liegt auf der Hand. En-Reaktionen ermöglichen auch Kettenverlängerungen. Im folgenden sind einige Beispiele aus der Naturstoffchemie zusammengestellt.



Schema 62. Folgereaktionen der exocyclischen Doppelbindung.

6.1. (±)-Alben

Alben **92** illustriert die Art von Problemen, die durch solche Cycloadditionen zu lösen sind, da ein Fünfring mit einem Norbornen-System *exo*-verknüpft ist. Der Angriff von der weniger gehinderten Seite des Norbornens **52** führt direkt zur erforderlichen Stereochemie (Schema 63). In der Tat reagieren sowohl das Acetat-Silyl-Reagens **36b** als auch Methylencyclopropan **85** mit dem leicht erhältlichen Dimethyl-2-norbornen-2,3-dicarboxylat **52** zum gewünschten Addukt, das durch eine Fünfstufen-Synthese in Alben umgewandelt wurde^[45].

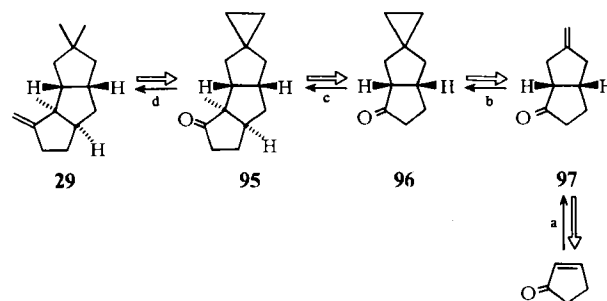


Schema 63. (±)-Alben **92**. a) Umsetzung mit **36b** nach Schema 26 (Ausbeute 63%) oder Umsetzung mit **85**, [(allyl)CpPd]/iPr₃P (Ausbeute 80%); b) zwei Stufen.

6.2. (±)-Hirsuten

Die leichte Erzeugung einer *gem*-Dimethyl-Gruppe schafft einen Zugang zu Hirsuten **29**^[82]. Ein Schlüsselschritt ist die alkylierende Cyclopentanone-Anellierung mit

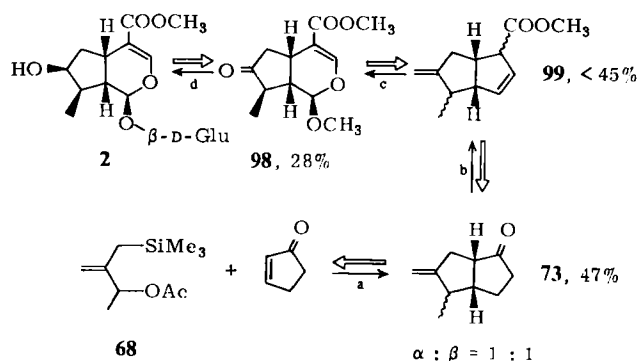
Diphenylsulfoniocyclopropanid^[83], die **95** bei der retrosynthetischen Analyse zu **96** vereinfacht (Schema 64). Die leichte Cyclopropanierung von **97** zu **96** deutet auf die Anwesenheit einer Trimethylenmethan-Einheit und auf die offensichtliche Entstehung von **97** durch Cycloaddition an 2-Cyclopentenon. Tatsächlich cycloaddiert sich das Acetat-Silyl-Edukt **36b**^[43] ebenso wie Methylencyclopropan **85**^[82] an 2-Cyclopentenon – eine Reaktion, die die Verwirklichung dieser Strategie zur Synthese von Hirsuten gemäß Schema 64 ermöglicht^[82].



Schema 64. (±)-Hirsuten **29**. a) Cycloaddition mit **36b** oder **85**; b) Li_2Zn , CH_2I_2 ; c) vier Stufen; d) zwei Stufen.

6.3. (±)-Loganin

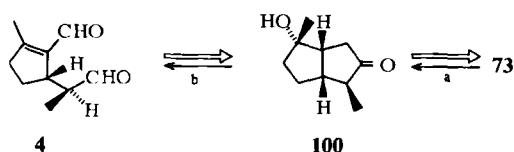
Die Iridoide bilden eine komplexe Familie von Cyclopentanoiden. Loganin **2**, eine Schlüssel-Zwischenstufe von Alkaloid-Biosynthesen, leitet sich in vier Stufen vom Keton **98** ab. Die Anwesenheit einer versteckten 1,5-Dial-Gruppierung in **98**, die leichte Zugänglichkeit solch einer Gruppierung durch oxidative Spaltung eines Cyclopentenrings und die Synthon-Verwandtschaft zwischen einem Keton und einer exocyclischen Methylengruppe vereinfachen das Syntheseproblem auf das Dien **99**, das sich in einem einzigen Oxidationsschritt zu **98** umwandeln lassen sollte (Schema 65). Beim Durchlaufen der Keton-Stufe wird außerdem die Konfiguration der Methylgruppe in den früheren Synthesestadien irrelevant, weil diese sich leicht zur thermodynamisch bevorzugten, angestrebten Konfiguration von **98** epimerisieren läßt. Die Zugänglichkeit des β,γ -ungesättigten Esters **99** durch Standardmethoden vom Cyclopentanon-System **73** aus weist auf die Anwesenheit einer Methyl-TMM-Einheit hin. Die Cycloaddition des methylierten Acetat-Silyl-Reagens **68** an 2-Cyclopentenon zu **73** (Schema 40) ermöglicht die Übertragung dieser Analyse auf eine Loganin-Synthese gemäß Schema 65



Schema 65. (±)-Loganin **2**. Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{tPrO})_2\text{P}$; b) drei Stufen; c) 1. Ozonolyse; 2. $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}^+$; 3. NaOCH_3 ; d) vier Stufen.

6.4. (±)-Chrysomelidial

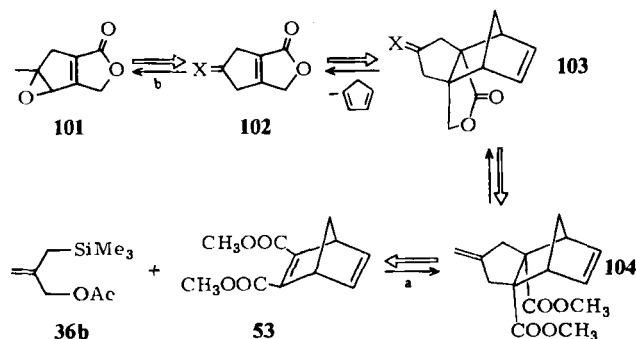
Strukturell verwandt mit Loganin ist das *seco*-Iridoid Chrysomelidial **4**, ein Bestandteil des Abwehrsekrets von Blattkäfer-(*Chrysomelidae*-)Larven. Das Stereochemie-Problem der Seitenkette wird gelöst, indem man vom Bicyclus **100** ausgeht. Da man auf die thermodynamische Epimerisierung der Methylgruppe in die richtige Konfiguration vertrauen kann, muß dieser Aspekt in den ersten Synthesestufen nicht berücksichtigt werden. Einmal mehr vereinfacht das Erkennen der Synthons-Verwandschaft zwischen Keton und exocyclischer Methylengruppe – verbunden mit der naheliegenden Möglichkeit, den tertiären Alkohol durch Methyllithium-Addition zu erzeugen – die Aufgabe zur Synthese des Addukts **73**! (siehe Schema 40 und 65). Der Cycloadditionsweg liefert den Schlüssel-Bicyclus **100** in nur vier Stufen; mit konventionellen Methoden sind 14 Stufen erforderlich^[84]. Im vorliegenden Fall spaltet man schließlich den Fünfring, um die Substituenten von **4** zu erzeugen (Schema 66).



Schema 66. (±)-Chrysomelidial **4**: a) drei Stufen, b) sieben Stufen.

6.5. Vorstufe zu (±)-2β-Hydroxyjatrophon

Eine geplante Synthese von 2β-Hydroxyjatrophon faßt das hochfunktionalisierte Cyclopenten **101** als Schlüssel-Zwischenstufe ins Auge. Da ein Epoxid wie **101** mit einfachen Mitteln aus **102** zugänglich ist, empfiehlt sich das TMM-Synthon. Als Syntheseäquivalent für die Doppelbindung von **102** wurde das Cyclopentadien-Addukt **103** gewählt – ein Alkin kann hier nicht als Substrat verwendet werden. Wenn man so verfährt, legt die einfache Diester-Lacton-Umwandlung das Addukt **104** als logische Vorstufe nahe (siehe Schema 27). Die Effizienz dieses Weges (Schema 67) wird durch die Gesamtausbeute von fast 60% an **101** bezogen auf den Norbornadien-Diester **53** betont^[46].

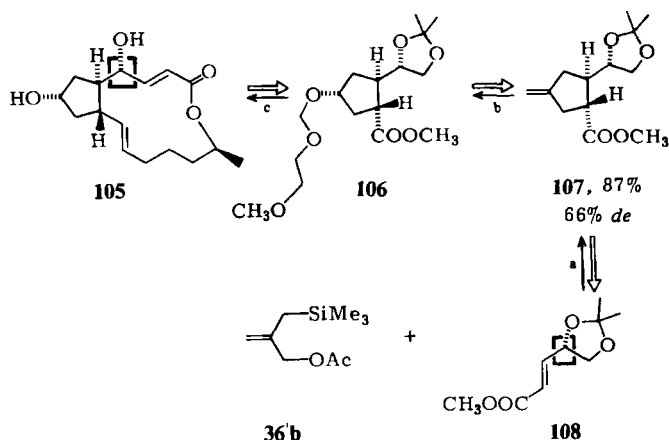


Schema 67. X = Methyl- oder (geschützte) Ketogruppe. a) vgl. Schema 27; b) zwei Stufen.

6.6. (+)-Brefeldin A

Die Synthese von Brefeldin A **105** ist angesichts der funktionellen Gruppen, des Makrorings und der absoluten

Konfiguration eine schwierige Aufgabe. Vier der fünf Chiralitätszentren bleiben im Cyclopentan **106** erhalten (Schema 68). Wegen der Beziehung zwischen Keton und exocyclischer Methylengruppe läßt sich **106** zu **107** abwandeln. Die in **107** erkennbaren Merkmale des Trimethylenmethan-Synthons zeigen wiederum die weitgefächerte Anwendbarkeit der TMM-Methode. In diesem Fall erhebt sich die kritische Frage nach der Diastereoselektivität bei der TMM-Addition an das Edukt **108**. Die Zugänglichkeit von **108** aus D-Mannose macht diesen Syntheseweg enantioselektiv; aus dem einen Chiralitätszentrum von **108** werden vier (in **106**), während das letzte in **105** aus einer unabhängigen Synthese der „unteren“ Seitenkette stammt. Unter unseren Standardbedingungen verläuft die Cycloaddition mit guter Diastereoselektivität (4:1) zum Methylencyclopentan **107**. Nach sechzehn weiteren Stufen ist eine Synthese von optisch reinem (+)-Brefeldin A **105** abgeschlossen^[85].



Schema 68. (+)-Brefeldin A **105**. Bedingungen: a) $\text{Pd}(\text{OAc})_2/(i\text{PrO})_3\text{P}$; b) drei Stufen; c) dreizehn Stufen. Eingerahmt; C-4 im Edukt **108** und entsprechendes C-Atom im Produkt **105**.

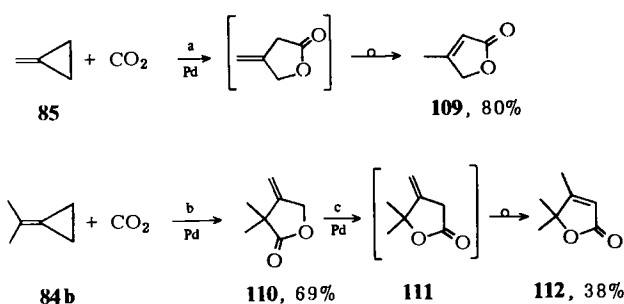
Die [3+2]-Cycloadditionsstrategie für Carbocyclen steckt zwar noch in den Kinderschuhen, doch zeichnen sich anhand der bisher ausgeführten Synthesen wirkungsvolle Lösungen für Selektivitätsprobleme ab. Eine Hauptrolle spielt die exocyclische Methylengruppe, da sie einen Ansatzpunkt für weitere Reaktionen bietet. Die Möglichkeiten dieser Methode sind bisher noch kaum untersucht.

7. Additionen an C=O- und C=N-Bindungen

Stereokontrollierte Heterocyclensynthesen durch Hetero-Diels-Alder-Additionen mit Carbonylgruppen sind bekannt. Könnte eine analoge [3+2]-Cycloaddition zu fünfgliedrigen Heterocyclen führen? Das Vorkommen von Tetrahydrofuran- und γ -Lacton-Teilstrukturen in so vielen biologisch wichtigen Naturstoffen betont die Bedeutung dieser Frage.

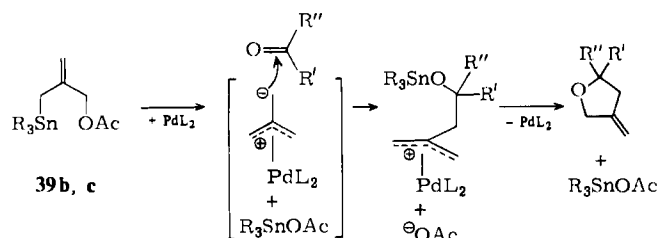
Die Codimerisierung von Methylencyclopropanen mit Kohlendioxid führt zu γ -Lactonen (Schema 69)^[86, 87]. Falls das Primäraddukt ein leicht enolisierbares α -H-Atom enthält, findet eine Isomerisierung zum γ -Butenolid statt. Die Cycloaddition ist in Gegenwart geeigneter Katalysatoren anscheinend reversibel: Beim γ -Lacton **110** ordnet sich der CO_2 -Baustein um, wenn man einen Katalysator mit DPPE-

Liganden (nicht mit Ph_3P) benutzt, so daß zunächst **111** entsteht, das wie erwartet zum γ -Butenolid **112** isomerisiert^[88].



Schema 69. Bedingungen: a) 40 bar CO_2 bei RT, $[(\text{allyl})\text{CpPd}]/\text{Ph}_3\text{P}$ (1:4), DMF, 165–170°C, 2 h; b) 40 bar CO_2 bei RT, $(\text{dba})_2\text{Pd}/\text{Ph}_3\text{P}$ (1:4), C_6H_6 , 130°C, 20 h; c) 60 bar CO_2 , $(\text{dppf})_2\text{Pd}$, C_6H_6 , 110°C, 1.5 h.

Bedenkt man den nucleophilen Charakter der $(\text{TMM})\text{PdL}_2$ -Spezies, so erschiene die Addition an Carbonylgruppen von Aldehyden und Ketonen gemäß Schema 70 möglich. Weil die Nucleophilie des Sauerstoffs gegenüber π -Allylpalladium-Zwischenstufen allgemein gering ist, Stannylether aber glatter reagieren sollten^[89], dürften die Zinn-Derivate **39b**, **c** aussichtsreichere 1,3-difunktionelle Anellierungsreagentien sein.

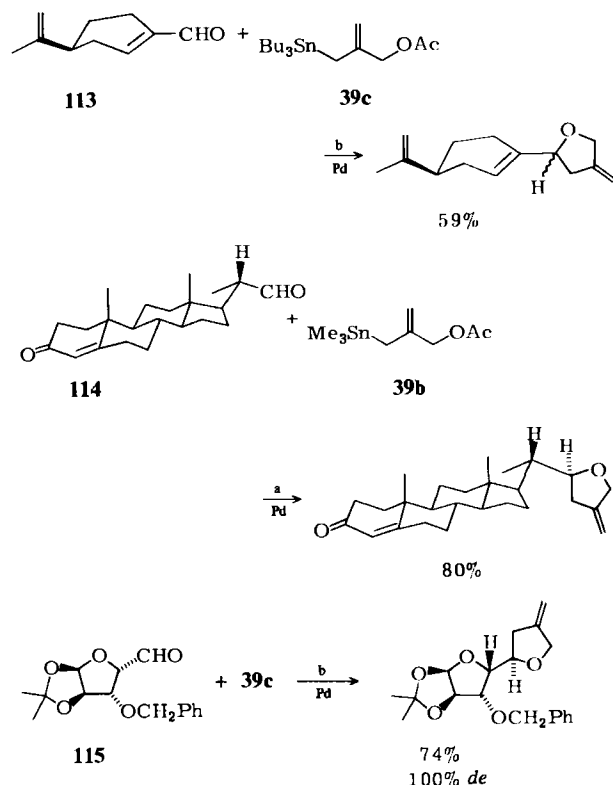


Schema 70. Zum Mechanismus der Hetero-[3+2]-Cycloaddition (vgl. Schema 57).

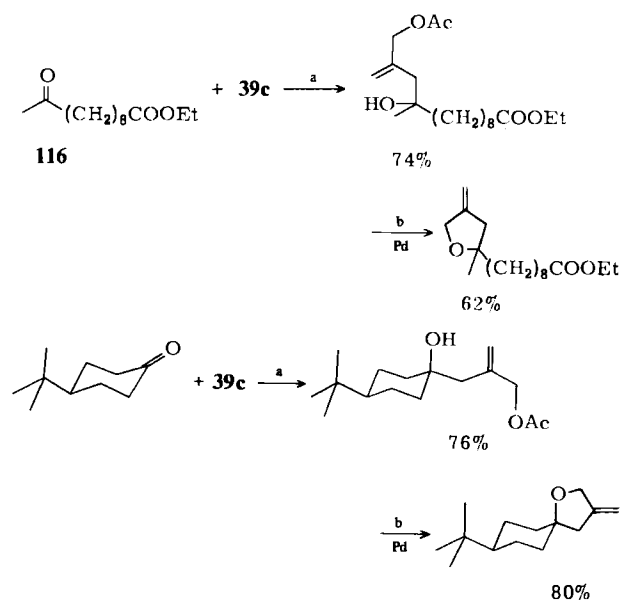
Erste Studien mit dem Silyl-Reagens **36b** führten nicht zur Cycloaddition^[43]. Dagegen finden vorzügliche chemo-selektive Additionen sogar bei Raumtemperatur statt, wenn man das Trimethylstannyl-Reagens **39b** mit Aldehyden mischt (Schema 71)^[49]. Bemerkenswerterweise bevorzugen selbst α,β -ungesättigte Aldehyde wie **113** die Cycloaddition an der Carbonylgruppe vor derjenigen an der CC-Doppelbindung.

Die folgenden Reaktionen verlaufen mit hervorragender Diastereoselektivität. Nicht nur 3-Oxo-23,24-bisnor-4-chole-22-al **114**, sondern auch der *xylo*-Aldehyd **115**, ein Modell für eine Ionophor-Synthese, bildet nur ein Diastereomer.

Ketone ergeben bei diesen Cycloadditionen keine befriedigenden Ausbeuten. Lewis-Säure-induzierte Additionen von Allylstannanen an Ketone ließen jedoch vermuten, daß eine zweistufige Reaktionsfolge den Anwendungsbereich dieser Cycloaddition erweitern könnte. In der Tat addiert sich das Stannan **39c** glatt und chemoselektiv an den Ketoester **116** in Gegenwart von Bortrifluorid bei -78°C (Schema 72)^[48]. Das Primäraddukt cyclisiert reibungslos mit dem in situ bereiteten Palladium-Katalysator. Bei 4-*tert*-Butylcyclohexanon überwiegt der äquatoriale Angriff unter diesen Bedingungen bei weitem.

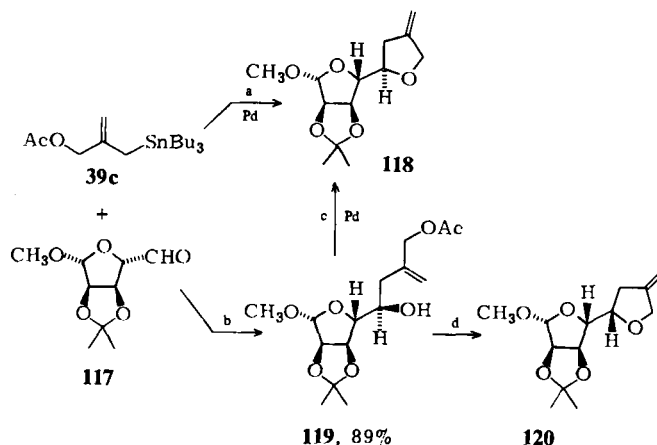


Schema 71. Bedingungen: a) 3 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ph_3P , 40°C, Dioxan; b) wie a), jedoch Δ .



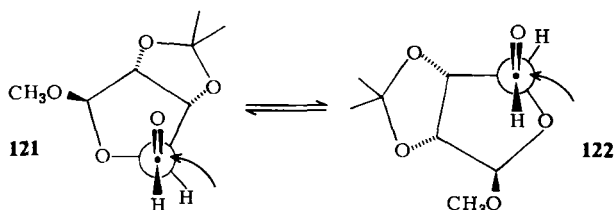
Schema 72. Bedingungen: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -78°C , 1 h, CH_2Cl_2 ; b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Ph}_3\text{P}/\text{BuLi}$ (1:6:2), in situ; DBU, Δ , 16–36 h, Dioxan.

Führt man die Reaktion in zwei Stufen durch, kann die Stereochemie des Endprodukts beeinflusst werden. So ergibt der *ribo*-Aldehyd **117** bei der einstufigen Addition nur das Cyclisierungsprodukt **118**. Dieselbe Verbindung entsteht auch bei der Palladium-katalysierten Cyclisierung des Zwischenprodukts **119** in der Zweistufensequenz^[48]. Alternativ wandelt eine Mesylierung die OH-Gruppe am α -C-Atom des Zwischenprodukts **119** in eine Abgangsgruppe um, so daß es bei der Cyclisierung mit Basen zur Inversion dieses Chiralitätszentrums im Endprodukt **120** kommt^[49] (Schema 73). Aus dem Aldehyd **117** sind also



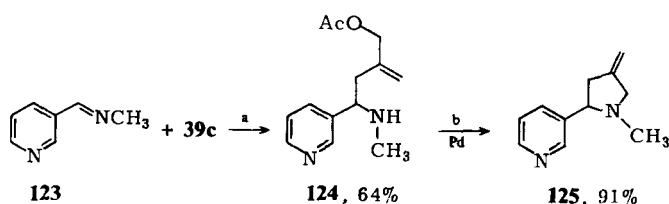
Schema 73. Bedingungen: a) 3 Mol-% Pd(OAc)₂/Ph₃P, Dioxan; b) BF₃·Et₂O, -78°C, CH₂Cl₂; c) [(Ph₃P)₄Pd], DBU, Δ, Dioxan; d) 1. CH₃SO₂Cl, Et₃N; 2. KOH, H₂O, CH₃OH. Ausbeuten an 118 nach a: 81%; nach c: 60%.

beide diastereomeren Anellierungsprodukte 118 und 120 herstellbar. Die beobachtete Stereochemie folgt den üblichen Felkin-Anh-Regeln, die eine Reaktion über das Rotamer 121 fordern, obwohl auch das Rotamer 122, das nichtbindende Wechselwirkungen besser minimiert, diese Ergebnisse erklärt (Schema 74).



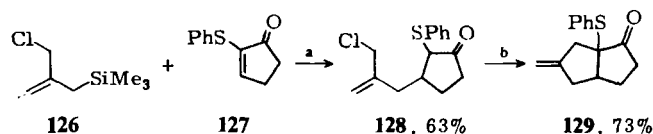
Schema 74. Zwei Rotamere des Edukts 117.

Die Lewis-Säure-katalysierte Reaktion erweitert diese Strategie der Heterocyclensynthese auf Pyrrolidine. So reagiert das Nicotinaldehyd-imin 123 mit Allylstannanen in Gegenwart einer Lewis-Säure. Amine sind hervorragende Nucleophile für Palladium-katalysierte Alkylierungen, und so cyclisieren diese Addukte glatt zu 3-Methylenpyrrolidinen, wie Schema 75 am Beispiel der Synthese des Nicotin-Derivats 125 zeigt^[48].



Schema 75. Bedingungen: a) BF₃·Et₂O, -78°C, CH₂Cl₂; b) [(Ph₃P)₄Pd], DBU, Δ, Dioxan.

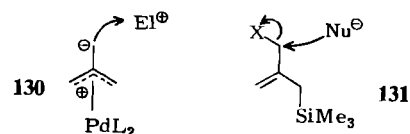
Eine derartige Strategie wurde auch auf Enone als Acceptoren angewendet, bevorzugt auf solche, die besonders reaktive Michael-Acceptoren sind. [2-(Chlormethyl)allyl]trimethylsilan 126 addiert sich in Gegenwart von Lewis-Säuren an 2-Cyclopentenon mit unbefriedigender Ausbeute (8%), an 2-(Phenylthio)-2-cyclopentenon 127 aber mit guter Ausbeute (Schema 76)^[34]. Diese Methode kann bei Verbindungen wie 2-Cycloalkenonen an die Stelle der direkten metallkatalysierten Cycloaddition treten.



Schema 76. Bedingungen: a) EtAlCl₂, -78→0°C, CH₂Cl₂; b) KOtBu, tBuOH, RT, 3 h.

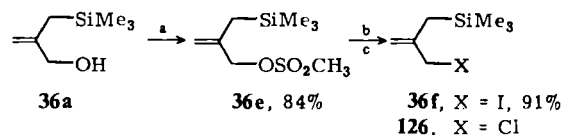
8. Hilfsstrategien zum Einbau der TMM-Struktureinheit

Die Anwendbarkeit von (TMM)PdL₂-Komplexen als Zwischenstufen für den Einbau einer TMM-Einheit beruht, wie in 130 skizziert, auf den Reaktionen, die durch die Nucleophilie dieser Einheit induziert werden. Eine Methode zur Umpolung der TMM-Einheit, so daß sie nun wie in 131 gezeigt mit Nucleophilen reagierte, würde die Anwendungsmöglichkeiten dieser 1,3-difunktionellen Reagentien erheblich erweitern (Schema 77).



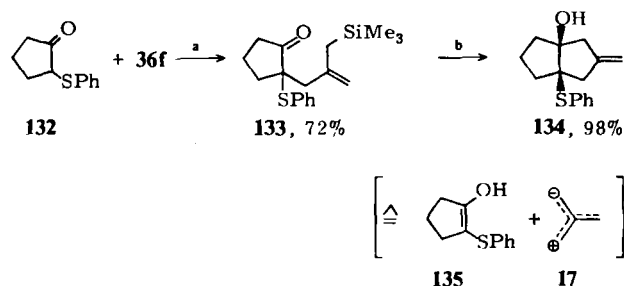
Schema 77. Normale 130 und umgepolte TMM-Reagentien 131.

Ein solches elektrophiles Synthons ist im Mesylat 36e und in den Halogeniden 36f und 126, die sich vom Alkohol 36a ableiten, verwirklicht (Schema 78)^[90,91].



Schema 78. Bedingungen: a) CH₃SO₂Cl, Et₃N, 0°C, CH₂Cl₂; b) NaI, Δ, Aceton (→ 36f); c) LiCl, 0°C, DMF (→ 126).

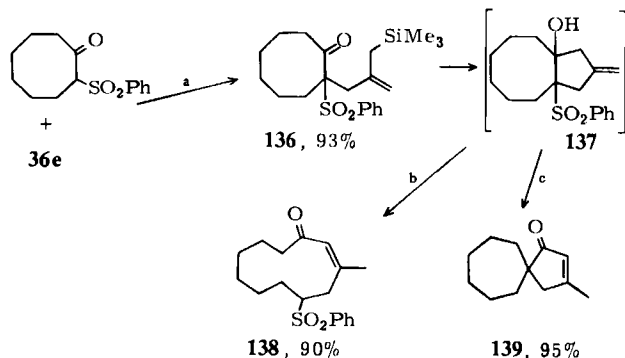
Der Trimethylsilyl-Rest hemmt die Alkylierung, obwohl er vom Ort der Substitution weit entfernt ist^[91]. Gleichwohl reagieren stabilisierte Anionen glatt zu den normalen Alkylierungsprodukten (Schema 79). Das entstandene Allylsilan, z. B. 133, wird durch Fluorid-Ionen effizient zu 134 cyclisiert, so daß man formal eine Methylen-cyclopentan-Anellierung an einer elektronenreichen Doppelbindung bewirkt (Enol 135). Setzt man 2-(Phenylsulfonyl)cyclo-



Schema 79. Bedingungen: a) KH, DME; b) Bu₄NF, Δ, 1 h, THF.

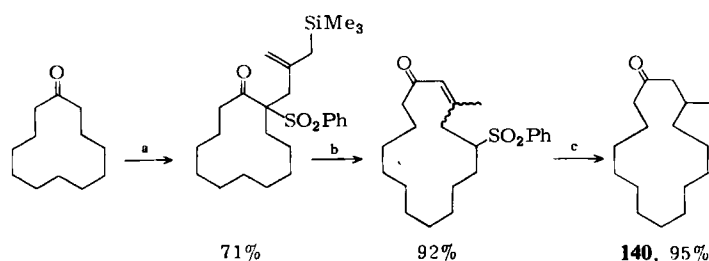
octanon ein, so cyclisiert das alkylierte Zwischenprodukt 136 zu einem reaktiven Methylen-cyclopentan 137. In Gegenwart von Fluorid-Ionen öffnet sich die Nullbrücke, und das ringerweiterte Produkt isomerisiert zum stabileren konjugierten Enon 138^[90,92]. Werden dagegen Lewis-Säu-

ren zur Cyclisierung angewendet, so findet in **137** unter Abspaltung von Phenylsulfinat eine Pinacol-Umlagerung statt; nach Verschiebung der Doppelbindung in die konjugierte Stellung entsteht das spiro-verknüpfte Cyclopentenon **139**^[93]. Die Methylencyclopentan-Zwischenstufe **137** kann bei Einsatz von Ethylaluminium-dichlorid bei -78°C in 70% Ausbeute isoliert werden. Vom Zwischenprodukt **136** ausgehend bewirkt also ein nucleophiles Steuerreagens insgesamt eine C_3 -Einschiebung (\rightarrow **138**), ein elektrophiles Steuerreagens dagegen eine Ringkontraktion mit Spiroanellierung (\rightarrow **139**) (Schema 80).



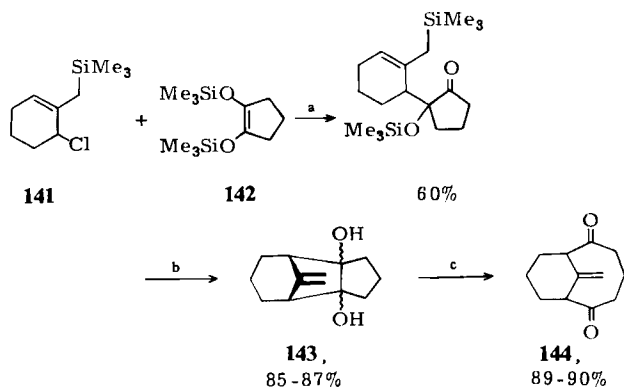
Schema 80. Bedingungen: a) KOH, KI, $(\text{Bu}_4\text{N})_2\text{SO}_4$, CH_2Cl_2 , H_2O ; b) Bu_4NF , 55°C , 0.5 h, THF; c) EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , RT $\rightarrow \Delta$, 3 h.

Die C_3 -Einschiebung ermöglicht eine sehr wirkungsvolle Synthese von Muscon **140** aus Cyclododecanon (62% Gesamtausbeute; Schema 81)^[90].



Schema 81. (\pm)-Muscon **140**. Bedingungen: a) 1. $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$; 2. PhSO_2Na ; 3. $\text{NaH}/\mathbf{36e}$; b) Bu_4NF , 55°C , 0.5 h, THF; c) 1. H_2/Pd ; 2. Na/Hg .

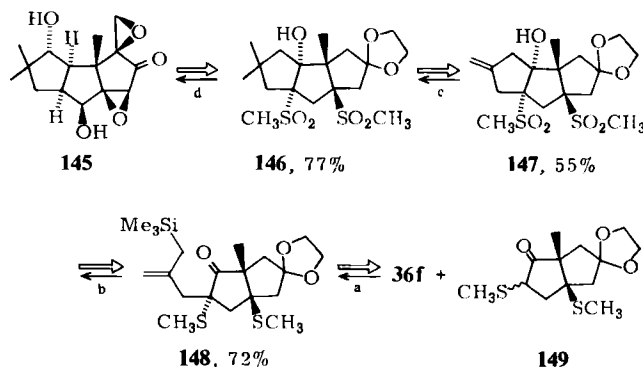
Eine geringfügige Abwandlung dieser Reaktionsfolge dient als Zugang zum Bicyclo[5.3.1]undecan-System der antitumoraktiven Taxane^[37] (Schema 82). Bei vorsichtiger Behandlung mit Lewis-Säure wird der Endiol-bis(si-



Schema 82. Bedingungen: a) ZnCl_2 , 0°C , 2 h, CH_2Cl_2 ; b) 1. EtAlCl_2 , -78°C , Toluol; 2. H_3O^+ ; c) NaIO_4 , RT, 1-3 d, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$.

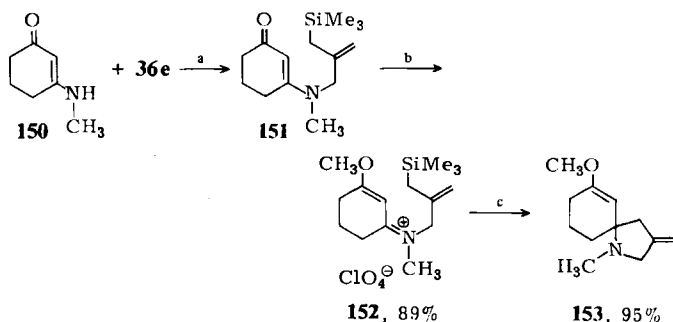
lyl)ether **142** mit dem cyclischen TMM-System **141** alkyliert^[94]. Eine Cyclisierung wie in Schema 79-81 erzeugt den Methylencyclopentan-Kern in **143**, das oxidativ zu **144** aufgespalten wird.

Das Analogon zur Cycloaddition an Enole (vgl. **135**) bildet die Grundlage für eine Synthese von Coriolin **145**, einem Antitumor-Wirkstoff und Antibioticum, dem kompliziertesten Mitglied der Hirsuten-Familie (Schema 83)^[95]. Wegen der möglichen Abwandlung der funktionellen Gruppen läßt sich **146** bei der Synthesepaltung als gangbare Zwischenstufe ansehen. Die Möglichkeit, eine *gem*-Dimethyl- aus einer exocyclischen Methylene-Gruppe zu erzeugen, vereinfacht das Zielmolekül weiter zu **147**. Die Methylencyclopentan-Einheit von **147** kann durch Anellierung eines Enols mit den elektrophilen Varianten des 1,3-difunktionellen Anellierungsreagens hergestellt werden. Als Edukt für das Enol wurde das β -Ketosulfid **149** gewählt und als nucleophiler Partner mit dem Iodid **36f** umgesetzt; das entsprechende β -Ketosulfon läßt sich schlecht alkylieren. In Gegenwart von Fluorid cyclisiert das Produkt **148** quantitativ. Da man aber am Schluß ein Sulfon benötigt, wurde **148** erst oxidiert und anschließend zur anellierten Stufe **147** cyclisiert. Einfache Cyclopropanierung und katalytische Hydrogenolyse wandeln die exocyclische Methylengruppe in die *gem*-Dimethyl-Einheit von **146** um. Mit diesem wirksamen Anellierungskonzept für das Enol des β -Ketosulfids **149** waren die Weichen für die Vollendung der Synthese gestellt, die hauptsächlich noch die Anpassung des Oxidationsmusters verlangte.



Schema 83. (\pm)-Coriolin **145**. Bedingungen: a) KH , DME, RT; b) 1. *m*-Chlorperbenzoesäure (63% Ausbeute); 2. Bu_4NF , THF (87% Ausbeute); c) 1. $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$; 2. H_2/PtO_2 ; d) zwölf Stufen.

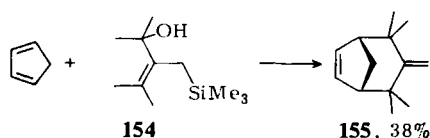
Anellierungsreagentien mit inverser Polarität wurden auch zum Aufbau von Heterocyclen benutzt. In einer neuartigen Reaktionsfolge wird das vinyloge Amid **150** mit dem Mesylat **36e** alkyliert^[96] (Schema 84). Durch *O*-Alky-



Schema 84. Bedingungen: a) NaH/THF ; b) CH_3I , AgClO_4 ; c) *hv*, $\lambda > 280 \text{ nm}$, CH_3CN .

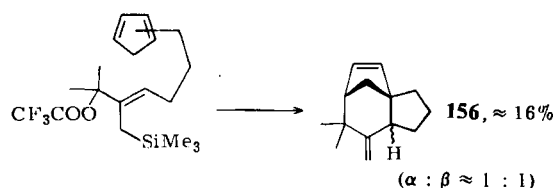
lierung von **151** entsteht das Iminium-Salz **152**, dessen intramolekulare photochemische Cyclisierung (unter nucleophiler Addition des Allylsilans) zum gewünschten Spiropyrrolidin **153** führt.

Diese elektrophilen TMM-Varianten nehmen auch an einer Cycloaddition vom [4+3]-Typ teil, die man als Cycloaddition eines Allyl-Kations an ein Dien ansehen kann und die als suprafaciale Reaktion symmetrieeerlaubt ist^[97]. Zum Beispiel erfordert der hochsubstituierte 1,3-difunktionelle Silylalkohol **154** nur Behandlung mit einer Lewis-Säure, um ein reaktives Elektrophil zu bilden und die Cycloaddition einzugehen (Schema 85)^[98]. Zwar sind die Ausbeuten mäßig, doch versagten andere Methoden.



Schema 85. Bedingungen: TiCl_4 , PhNHCH_3 , -20°C , 3 h, CH_2Cl_2 .

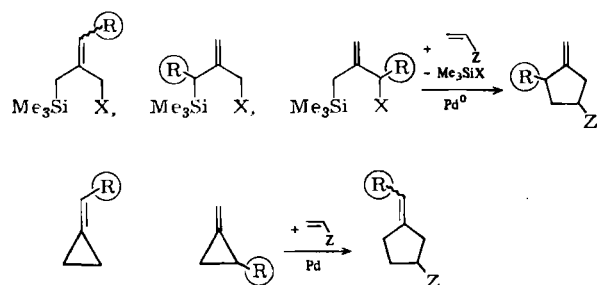
Eine intramolekulare Version dieser Reaktion führt zum tricyclischen Stammsystem der Zizaene (Schema 86), wenn auch nur in 16% Ausbeute^[99].



Schema 86. Bedingungen: $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{SiO}_2$, -30°C , CH_2Cl_2 , Pentan.

9. Schlußbetrachtung

Trimethylenmethane von akademischen Kuriositäten zu Werkzeugen der Synthese umzugestalten, bleibt eine reizvolle Aufgabe. Eine Möglichkeit zu ihrer Lösung bot die Entdeckung, daß Palladium einen Ausgleich zwischen Stabilität und Reaktivität erzielt und somit das Synthesepotential dieser reaktiven Zwischenstufen erschließt. Dieses Prinzip – Übergangsmetallkomplexe als Überträger reaktiver Zwischenstufen –, das früher nur bei physikalischen Untersuchungen angewendet wurde, hat sich bei TMM als äußerst wirkungsvoll erwiesen. Sehr nützlich für die Synthese sind die komplementären Regioselektivitäten je nach Wahl des Edukts (Schema 87), auch wenn sich dieser Befund noch nicht befriedigend erklären läßt.



Schema 87. Regioselektivität in Abhängigkeit vom Edukt.

Die Funktionalisierungen der Addukte und die Selektivität dieser Cycloadditionen bieten ungewöhnliche Möglichkeiten für effektive Cyclopentanoid-Synthesen.

Ich möchte meinen Mitarbeitern danken, die alle in den Literaturzitate aufgeführt sind und die eine so entscheidende Rolle bei den hier beschriebenen Untersuchungen aus unserem Laboratorium gespielt haben. Die Unterstützung dieser Arbeiten durch die National Science Foundation und die National Institutes of Health sei dankbar hervorgehoben. Auch danke ich den Professoren Daniel Little und Paul Binger, die mich über unveröffentlichte Arbeiten aus ihren Laboratorien informierten.

Eingegangen am 4. Juni 1985 [A 560]
Übersetzt von Dr. Gustav Penzlin, Berlin

- [1] Übersichten: L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **119** (1984) 1; B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* **11** (1982) 141; W. I. Taylor, A. R. Battersby (Hrsg.): *Cyclopentanoid Terpene Derivatives (Organic Substances of Natural Origin, Vol. 2)*, M. Dekker, New York 1969.
- [2] L. J. El-Naggar, J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* **43** (1980) 649.
- [3] E. J. Eisenbraun, C. E. Browne, R. L. Irvin-Willis, D. J. McGurk, E. L. Eliel, D. L. Harris, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3811, zit. Lit.
- [4] A. R. Battersby in J. E. Saxton (Hrsg.): *Alkaloids (London)* [Specialist Periodical Reports] **1** (1971) 31.
- [5] Struktur: S. M. Kupchan, A. L. Dessertine, B. T. Blaylock, R. F. Bryan, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2477; Synthese: B. M. Trost, J. M. Balkovec, M. K.-T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 6755; B. M. Trost, J. M. Balkovec, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 1807.
- [6] Struktur: J. Meinwald, T. H. Jones, T. Eisner, K. L. Hicks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74** (1977) 2189; Synthese: J. Meinwald, T. H. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 1883.
- [7] Übersichten: B. Samuelsson, *Recent Prog. Horm. Res.* **34** (1978) 239; K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* **90** (1978) 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 293.
- [8] F. W. Comer, F. McCapra, I. H. Qureshi, J. Trotter, A. I. Scott, *Chem. Commun.* **1965**, 310; F. W. Comer, F. McCapra, I. H. Qureshi, A. I. Scott, *Tetrahedron* **23** (1967) 4761; Synthese: H. Hashimoto, K. Tsuzuki, F. Sakan, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3745; B. M. Trost, C. D. Shuey, F. DiNanno, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1284; M. Shibasaki, M. Yamazaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 5311; A. E. Greene, M.-J. Luche, J.-P. Deprés, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 2435.
- [9] S. Nozoe, M. Morisaki, K. Tsuda, Y. Iitaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibashi, M. Shirasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 4968.
- [10] A. N. Singh, V. V. Mhaskar, S. Dev, *Tetrahedron* **34** (1978) 595; G. B. V. Subramanian, U. Majumdar, R. Nuzhat, V. K. Mahajan, K. N. Ganesh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 2167.
- [11] F. Bohlmann, C. Zdero, R. Bohlmann, R. M. King, H. Robinson, *Phytochemistry* **19** (1980) 579.
- [12] F. Bohlmann, C. Zdero, *Phytochemistry* **20** (1981) 2529.
- [13] M. Kameda, R. Takahashi, Y. Iitaka, S. Shibata, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4609.
- [14] Übersichten: a) A. P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 410; b) J. J. Tufariello, *ibid.* **12** (1979) 396; W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **89** (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 10; c) R. Huisgen, *ibid.* **75** (1963) 604, 742 bzw. **2** (1963) 565, 633; d) V. Jäger, H. Grund, V. Buss, W. Schwab, I. Müller, R. Schohe, R. Franz, R. Ehrler, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **92** (1983) 1039; e) 1,3-Cycloadditionsartige Reaktionen von Allyl- und Heteroallyllithiumreagentien siehe T. Kauffmann, *Angew. Chem.* **86** (1974) 715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 627.
- [15] D. L. Boger, C. E. Brotherton, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 805.
- [16] P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 1607; W. G. Dauben, D. J. Hart, *ibid.* **99** (1977) 7307.
- [17] R. L. Danheiser, D. J. Carini, A. Basak, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1604.
- [18] A. Bucheister, P. Klemarczyk, M. Rosenblum, *Organometallics* **1** (1982) 1679; siehe auch: R. Baker, R. B. Keen, M. D. Morris, R. W. Turner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 987.
- [19] Übersichten: P. Welzel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **31** (1983) 638; J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.* **11** (1978) 446; P. Dowd, *ibid.* **5** (1972) 242; F. Weiss, *Q. Rev. Chem. Soc.* **24** (1970) 278.
- [20] J. A. Mondo, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 3340.
- [21] a) K. Ehrlich, G. F. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2464; b) R. Pettit, J. S. Ward, *Chem. Commun.* **1970**, 1419.
- [22] L. R. Corwin, D. M. McDaniel, R. J. Bushby, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 276.
- [23] C. D. Duncan, L. R. Corwin, J. H. Davis, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 2350.

- [24] a) R. D. Little, A. Bukhari, M. G. Venegas, *Tetrahedron Lett.* 1979, 305; b) R. D. Little, G. W. Muller, M. G. Venegas, G. L. Carroll, A. Bukhari, L. Patton, K. Stone, *Tetrahedron* 37 (1981) 4371.
- [25] R. D. Little, L. Brown, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2203.
- [26] K. J. Stone, R. D. Little, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2495.
- [27] R. D. Little, G. L. Carroll, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4389.
- [28] R. D. Little, G. W. Muller, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2744.
- [29] R. D. Little, H. Bode, K. J. Stone, O. Wallquist, R. Dannecker, *J. Org. Chem.* 50 (1985), im Druck.
- [30] Siehe aber: K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1849.
- [31] Übersichten: a) B. M. Trost, *Tetrahedron* 33 (1977) 2615; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 385; c) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford 1982, S. 799; d) J. Tsuji: *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin 1980.
- [32] B. M. Trost, D. M. T. Chan, T. N. Nanninga, *Org. Synth.* 62 (1984) 58.
- [33] A. Hosomi, H. Hashimoto, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 951.
- [34] S. Knapp, U. O'Connor, D. Mobilio, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4557.
- [35] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2326.
- [36] B. M. Trost, T. N. Nanninga, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1293.
- [37] B. M. Trost, H. Hiemstra, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 886.
- [38] D. M. T. Chan, *Ph. D. Thesis*, University of Wisconsin, Madison, WI 1982.
- [39] T. N. Nanninga, *Ph. D. Thesis*, University of Wisconsin, Madison, WI 1985.
- [40] B. M. Trost, T. N. Nanninga, T. Satoh, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 721.
- [41] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3733; B. M. Trost, B. P. Coppola, *ibid.* 104 (1982) 6879; H. Nishiyama, H. Yokoyama, S. Narimatsu, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1267.
- [42] B. M. Trost, H. Morton, unveröffentlicht.
- [43] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2315.
- [44] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6429.
- [45] B. M. Trost, P. Renaut, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6668.
- [46] B. M. Trost, J. Balkovec, S. R. Angle, unveröffentlicht.
- [47] B. M. Trost, J. Lynch, P. Renaut, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [48] B. M. Trost, P. J. Bonk, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1778.
- [49] B. M. Trost, P. J. Bonk, unveröffentlicht.
- [50] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6359.
- [51] B. M. Trost, P. R. Seoane, unveröffentlicht.
- [52] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5972.
- [53] B. M. Trost, T. N. Nanninga, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1075.
- [54] I. Shimizu, Y. Ohashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5183.
- [55] J. J. Gajewski, *Mech. Mol. Migr.* 4 (1971) 1; siehe auch M. Rule, J. A. Mondo, J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2209; M. Rule, R. F. Salinaro, D. R. Pratt, J. A. Berson, *ibid.* 104 (1982) 2223.
- [56] R. Noyori, T. Nishimura, H. Takaya, *Chem. Commun.* 1969, 89.
- [57] A. R. Pinhas, B. K. Carpenter, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 17.
- [58] Siehe auch W. E. Billups, L. P. Lin, B. A. Baker, *J. Organomet. Chem.* 61 (1973) C55; W. E. Billups, L.-P. Lin, O. A. Gansow, *Angew. Chem.* 84 (1972) 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 637.
- [59] S. G. Barnes, M. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 267.
- [60] P. Binger, P. Bentz, *J. Organomet. Chem.* 221 (1981) C33.
- [61] R. Noyori, T. Odagi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 5780.
- [62] Siehe auch P. Binger, M. Cetinkaya, M. J. Doyle, A. Germer, U. Schuchardt, *Fundam. Res. Homogeneous Catal.* 3 (1979) 271.
- [63] P. Binger, A. Brinkmann, P. Wedemann, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2920.
- [64] a) P. Binger, P. Wedemann, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5847; b) P. Binger, Q.-H. Lü, P. Wedemann, *Angew. Chem.* 97 (1985) 333; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 316.
- [65] a) P. Binger, A. Brinkmann, W. J. Richter, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3599; b) W. Oppolzer in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity, A Goal for Synthetic Efficiency*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 137–167.
- [66] P. Binger, U. Schuchardt, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3334.
- [67] P. Binger, U. Schuchardt, *Angew. Chem.* 89 (1977) 254; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 249.
- [68] P. Binger, U. Schuchardt, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3313.
- [69] P. Bentz, *Dissertation*, Universität Kaiserslautern 1982.
- [70] A. Germer, *Dissertation*, Universität Bochum 1978.
- [71] G. Balavoine, C. Eskenazi, M. Guillemot, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1109.
- [72] P. Binger, P. Bentz, *Angew. Chem.* 94 (1982) 636; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 622; *Angew. Chem. Suppl.* 1982, 1385.
- [73] B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6432.
- [74] M. D. Jones, R. D. W. Kemmitt, A. W. G. Platt, D. R. Russell, L. J. S. Sherry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 673.
- [75] D. J. Gordon, R. F. Fenske, T. N. Nanninga, B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5974.
- [76] T. A. Albright, *J. Organomet. Chem.* 198 (1980) 159.
- [77] B. M. Trost, T. N. Nanninga, D. M. T. Chan, *Organometallics* 1 (1982) 1543.
- [78] P. Binger, persönliche Mitteilung.
- [79] R. Noyori, Y. Kumagai, I. Umeda, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 4018.
- [80] R. Noyori, M. Yamakawa, H. Takaya, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4823.
- [81] L. S. Isaeva, T. A. Peganova, P. V. Petrovskii, D. B. Furman, S. V. Zotova, A. V. Kudryashev, O. V. Bragin, *J. Organomet. Chem.* 258 (1983) 367; P. Binger, M. J. Doyle, R. Benn, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1.
- [82] P. Binger, Vortrag, gehalten an der University of Wisconsin, Madison, WI, am 10. Juni 1983.
- [83] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 5311; B. M. Trost, S. Kurozumi, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3299.
- [84] K. Kon, S. Ise, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3399.
- [85] B. M. Trost, J. Lynch, P. Renaut, D. J. Steinman, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [86] a) Y. Inoue, T. Hibi, M. Satake, H. Hashimoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 982; b) vgl. Aufbau von α -Methylen- γ -lactonen mit α -(Brommethyl)acrylsäureestern; E. Öhler, K. Reininger, U. Schmidt, *Angew. Chem.* 82 (1970) 480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 457.
- [87] P. Binger, H.-J. Weintz, *Chem. Ber.* 117 (1984) 654.
- [88] Y. Inoue, T. Hibi, Y. Kawashima, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* 1980, 1521.
- [89] E. Keinan, M. Sahai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 648.
- [90] B. M. Trost, J. E. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5680.
- [91] B. M. Trost, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 5023.
- [92] B. R. Adams, *Ph. D. Thesis*, University of Wisconsin, Madison, WI, 1984.
- [93] B. M. Trost, B. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 4849.
- [94] B. M. Trost, M. J. Fray, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4605.
- [95] B. M. Trost, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5699; 103 (1981) 7380.
- [96] T. Tiner-Harding, J. W. Ullrich, F.-T. Chiu, S.-F. Chen, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3360.
- [97] Übersicht: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 29; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 1.
- [98] H. M. R. Hoffmann, A. Weber, R. J. Giguere, *Chem. Ber.* 117 (1984) 3325.
- [99] H. M. R. Hoffmann, R. Henning, O. R. Lalko, *Angew. Chem.* 94 (1982) 464; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 442.