

ANGEWANDTE CHEMIE

100. Jahrgang 1988

Heft 9

Seite 1147–1268

Synthese und Funktionalisierung von Indolen mit Übergangsmetallreagentien

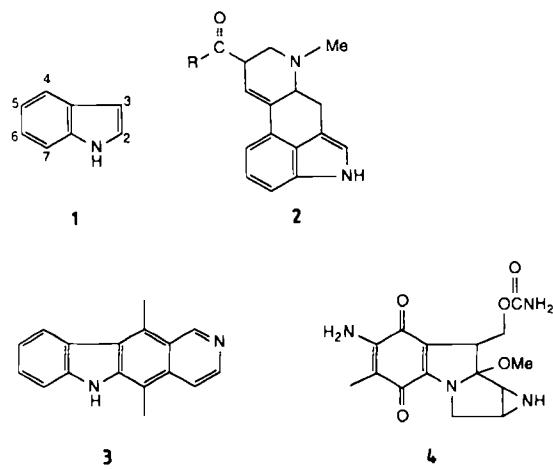
Neue synthetische
Methoden (72)

Von Louis S. Hegedus*

Die Problematik der Anwendung von Übergangsmetallreagentien bei der Synthese komplizierter organischer Verbindungen wird schon jahrzehntelang bearbeitet, und viele außergewöhnliche organische Reaktionen konnten bereits auf diese Weise realisiert werden. Dennoch haben die Organiker diese Chemie nur sehr zögernd akzeptiert; erst in letzter Zeit beginnen die Übergangsmetallkomplexe einen angemessenen Platz unter den Werkzeugen der organischen Synthese einzunehmen. Die anfängliche Abneigung der synthetisch arbeitenden Organiker gegenüber Organometallreagentien geht auf mehrere Faktoren zurück. Zum einen waren metallorganische Prozesse für Organiker aufgrund fehlenden Wissens und mangelnder Erfahrung im Umgang mit d-Elektronen enthaltenden Elementen häufig etwas Mysteriöses und Unvorhersehbares, zum anderen haben sich die Metallorganiker dadurch keinen Dienst erwiesen, daß sie ihre neuesten Fortschritte als nützliche synthetische Methoden anpriesen, die Untersuchungen jedoch auf sehr einfache organische Systeme ohne ernstzunehmende Funktionalität beschränkten. (Im Englischen läßt sich dies treffend als „methyl, ethyl, butyl, futile syndrome“ beschreiben.) Glücklicherweise haben sich die Dinge geändert. So befassen sich die Metallorganiker inzwischen mit komplizierteren Systemen, und die jüngere Generation der Organiker profitiert bereits davon, daß sie während des Studiums auch mit Übergangsmetallen und deren Chemie Bekanntschaft gemacht hat. Dieser Beitrag zeigt am Beispiel der Verwendung von Übergangsmetallen bei der Synthese von Indolen, was heute auf diesem Gebiet möglich ist.

1. Einleitung

Das Indolgerüst 1 ist unter Naturstoffen und synthetischen Verbindungen mit biologischer Aktivität weit verbreitet^[1]. Synthese und Funktionalisierung von Indolen werden schon seit über hundert Jahren bearbeitet; am Anfang standen Untersuchungen an Indolfarbstoffen^[2]. Zu den in jüngerer Zeit synthetisierten Zielmolekülen gehören die pharmakologisch aktiven Ergot-Alkaloide vom Typ 2^[3], die Antitumormittel Ellipticin 3^[4] und Mitomycin C 4^[5] sowie die noch beträchtlich komplizierteren „dimeren“ Indolalkaloide wie Vincristin und Vinblastin^[6].



[*] Prof. Dr. L. S. Hegedus

Department of Chemistry, Colorado State University
Fort Collins, CO 80523 (USA)

Bis vor kurzem wurden Indole in erster Linie nach altbekannten Methoden hergestellt. Dazu zählen die Fischer-sche Indolsynthese, die Madelung-Cyclisierung von *N*-Acyl-*o*-toluidinen, die reduktive Cyclisierung von *o*-Nitrobenzylketonen, die Batcho-Leimgruber-Indolsynthese, die von *o*-Nitrotoluol-Derivaten und Dimethylformamidacetal ausgeht, und die Gassman-Indolsynthese über *N*-Halogen-aniline^[7]. Bei allen diesen Synthesen werden „klassische“ organische Methoden angewendet, und es sind daher typisches „organisches“ Reaktionsverhalten und entsprechende Selektivitäten zu beobachten. In ähnlicher Weise wurden auch vorhandene Indolsysteme vorwiegend über wohlbekannte, elektrophile Substitutionsreaktionen funktionalisiert, wie sie für π -elektronenreiche Systeme typisch sind^[8].

Die Entwicklung und die ständige Verbesserung der Methoden zur Übergangsmetall-unterstützten organischen Synthese^[9] haben auch zu neuen und möglicherweise recht vielseitigen Methoden für Synthese und Funktionalisierung von Indolen geführt. Diese neuen Methoden werden im folgenden besprochen.

Praktisch alle organischen funktionellen Gruppen lassen sich an ein Übergangsmetall koordinieren; dabei bilden sich entweder stabile Komplexe oder nicht stabile, reaktive, metallorganische Zwischenprodukte. Eine solche Komplexierung verläuft im allgemeinen sehr spezifisch, so daß die Aktivierung einer bestimmten funktionellen Gruppe in Gegenwart ähnlicher Gruppen möglich ist und dadurch teilweise auf die Anwendung von Schutzgruppen verzichtet werden kann. Die Reaktivität der komplexierten funktionellen Gruppe wird durch die Chemie des Metalls gesteuert und unterscheidet sich daher in vielen Fällen drastisch von der Reaktivität der freien funktionellen Gruppe. Die meisten Übergangsmetalle binden noch zusätzliche Liganden, sogenannte „Zuschauer-Liganden“, die an den Umsetzungen der koordinierten funktionellen Gruppe zwar nicht direkt teilnehmen, jedoch die Gesamtreaktivität des Systems beeinflussen. Mit diesen Liganden lässt sich häufig eine Feinabstimmung der Reaktivität der komplexierten Spezies erreichen. Diese Eigenschaften ermöglichen den Einsatz unkonventioneller Edukte mit ungewöhnlichem Reaktionsverhalten, um komplizierte organische Verbindungen mit hoher Effizienz und Selektivität zu erzeugen. Dieses soll im folgenden anhand Übergangsmetall-unterstützter Indolsynthesen verdeutlicht werden.

2. Synthesen von Indolen mit Palladiumkomplexen

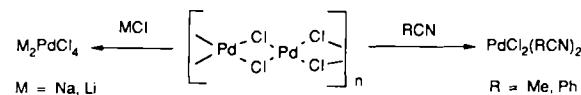
Schon seit über zwanzig Jahren werden Palladiumkomplexe zur Synthese organischer Verbindungen verwendet. Diese Entwicklung hat mit dem kommerziell bedeutenden Wacker-Prozeß zur Oxidation von Ethylen zu Acetaldehyd begonnen^[10]. Mehrere handelsübliche Palladiumkomplexe können direkt als Katalysatoren oder Katalysator-Vorstufen verwendet werden. Dies hat dazu beigetragen, daß eine Vielzahl Palladium-unterstützter organischer Reaktionen entwickelt und zur Synthese komplizierter organischer Verbindungen, darunter auch Indolen, eingesetzt worden sind.

Palladium tritt in zwei stabilen Oxidationszuständen – Pd^{II} und Pd^0 – auf, deren Chemie sich erwartungsgemäß

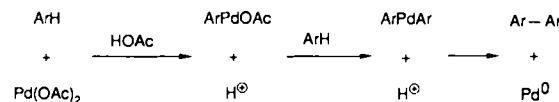
sowohl in Hinblick auf die Substratspezifität als auch in Hinblick auf den geförderten Reaktionstyp grundlegend unterscheidet.

2.1. Die Chemie von Palladium(II)-Komplexen

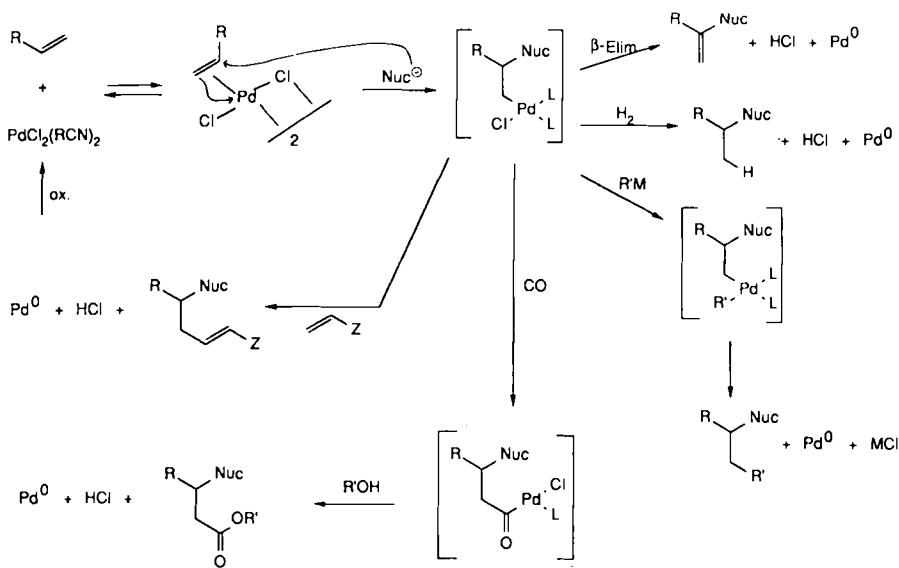
Palladium(II)-Salze sind je nach Gegenion mäßige bis starke Elektrophile. Von den drei käuflichen Salzen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ und $[\text{PdCl}_2]_n$ lösen sich die beiden ersten recht gut in organischen Lösungsmitteln, während das chloroüberbrückte Polymer darin quasi unlöslich ist. Es bildet jedoch lösliche Solvate mit Nitrilen und lösliche „at“-Komplexe mit Lithium- oder Natriumchlorid; diese löslichen Spezies werden üblicherweise für die organische Synthese verwendet.



Als Elektrophile dienen Palladium(II)-Komplexe zur Koordination und Aktivierung π -elektronenreicher organischer Verbindungen. So werden Arene durch $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ in einer typischen elektrophilen aromatischen Substitution zu σ -Arylpalladium(II)-Komplexen metalliert. Außerdem können Arene mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Essigsäure zu Biphenyl-Derivaten gekuppelt werden. Man nimmt an, daß diese Reaktion über zwei aufeinanderfolgende Substitutionen verläuft, denen sich eine reduktive Eliminierung anschließt. Leider konnten für diesen Prozeß bisher noch keine effizienten katalytischen Bedingungen gefunden werden ($\text{Ar} = \text{Aryl}$).



Olefine reagieren schnell und reversibel mit PdCl_2 zu relativ stabilen, aber reaktiven π -Olefin-Komplexen. Durch die Komplexierung wird das Olefin umgepolzt, das heißt, es kann nun durch *nucleophile* Reagenzien unter Bildung einer Kohlenstoff-Nucleophil-Bindung und einer Palladium(II)-Kohlenstoff- σ -Bindung angegriffen werden (Schema 1). Die Palette der reagierenden Nucleophile reicht von Cl^- bis Ph^\ominus und erstreckt sich damit über einen Basizitätsbereich in der Größenordnung von 10^{36} . Die meisten Nucleophile greifen das Olefin an der höher substituierten Position an. Der σ -Alkylpalladium(II)-Komplex ist im allgemeinen nicht stabil und kann nur in ungewöhnlichen Fällen isoliert werden. Er ist aber sehr reaktiv und setzt sich – unabhängig von der Art der Erzeugung – wie ein typischer σ -Alkylpalladium(II)-Komplex um. So findet oberhalb etwa 0°C β -Wasserstoff-Eliminierung statt, die formal zum Produkt der nucleophilen Substitution führt. Oberhalb -20°C und bei einem Wasserstoffdruck von 1 atm erhält man durch Hydrogenolyse das Produkt der nucleophilen Addition. Organometallverbindungen mit einem Metall wie Zinn, Quecksilber, Kupfer oder Thallium reagieren mit σ -Alkylpalladium(II)-Komplexen unter Um-

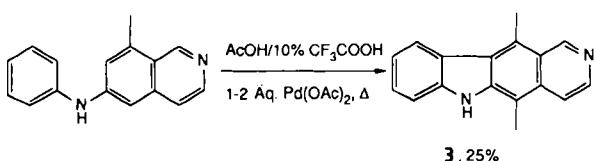


Schema 1. Reaktionen von Nucleophilen mit Palladium(II)-Komplexen. Nuc = Cl, OH, AcO, R₂N (aus R₂NH), HC(CO₂R)₂, Ph; Z = H, R, Ph, CN, CO₂Me, OR, NHAc; L = RCN (nicht immer eingezeichnet).

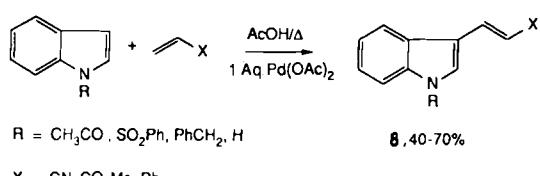
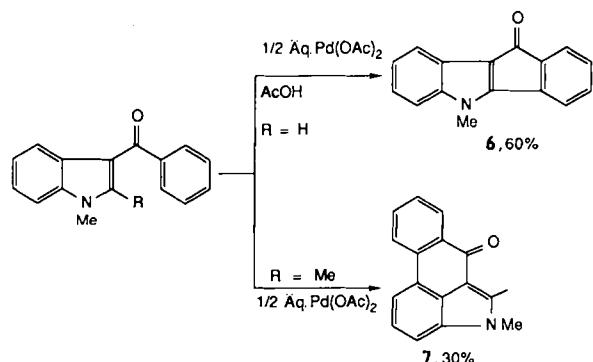
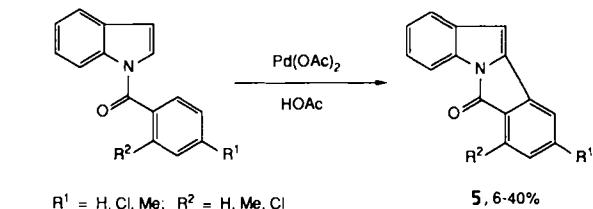
metallierung zu Dialkylpalladium(II)-Komplexen, deren reduktive Eliminierung insgesamt zur Difunktionalisierung des Olefins führt. Eine Difunktionalisierung des komplexierten Olefins wird auch durch Insertion von Kohlenmonoxid oder Olefinen erreicht. Die Regiochemie der Olefininsertion wird durch sterische und nicht durch elektronische Faktoren gesteuert, so daß bei intermolekularen Insertionen die weniger substituierte Position des Olefins alkyliert wird. Bei allen hier aufgeführten Reaktionswegen bildet sich im letzten Schritt Pd⁰, während für die Olefinaktivierung Pd^{II} gebraucht wird. Für einen katalytischen Reaktionsverlauf ist somit eine Rückoxidation von Pd⁰ zu Pd^{II} erforderlich. Die gebräuchlichsten Reagentien dafür sind CuCl₂/O₂, Benzochinon und K₂S₂O₈, die je nach Verträglichkeit mit Reaktanten und Produkten eingesetzt werden. Im folgenden wird die Anwendung der soeben beschriebenen Prozesse zur Synthese und Funktionalisierung von Indolen diskutiert.

2.1.1. Kupplung von Arenen durch Palladiumverbindungen

Die Kupplung von Arenen durch direkte Palladierung ist kein wirkungsvoller Prozeß; dennoch sind in einigen Fällen auf diesem Weg funktionalisierte Indolsysteme hergestellt worden. In frühen Arbeiten hat man substituierte Diphenylamine untersucht, die für die Kupplung zwar 1-2 Äquivalente Palladium(II)-acetat benötigen, jedoch brauchbare Ausbeuten an Carbazolen liefern^[11]. Über diesen Reaktionsweg ist beispielsweise Ellipticin 3 synthetisiert worden^[12]. Trotz geringer Ausbeuten bei der Kupplung kann dieses Verfahren wegen des direkten Zugangs zum Indolsystem mit anderen Synthesewegen konkurrieren.



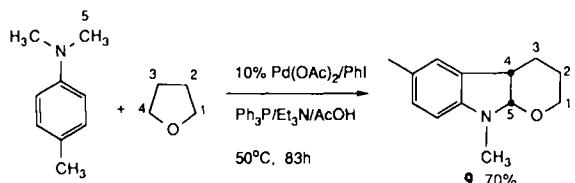
Indole lassen sich durch Palladium(II) in 2- und 3-Position metallieren. Auf diese Weise wurden sowohl anellierte Indolsysteme erhalten, z. B. 5^[13], 6 und 7^[14], als auch olefinische Seitenketten in die 3-Position von Indolen (vgl. 8) oder die 2-Position von 3-Methylindol^[15-17] eingeführt. In 3-Position carbonylierte Indole werden erhalten, wenn



Kohlenmonoxid anstelle eines Olefins eingeschoben wird^[18]. Leider benötigt man für alle diese Umsetzungen – selbst in Gegenwart eines geeigneten Reoxidationsmittels – praktisch stöchiometrische Mengen an Pd(OAc)₂; bisher

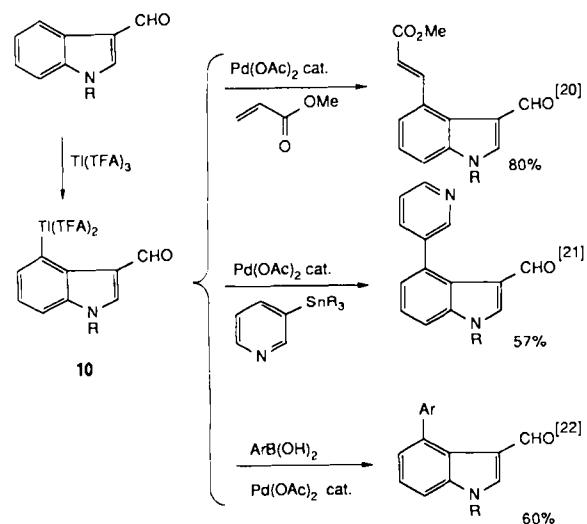
sind noch keine effizienten katalytischen Bedingungen für diese Systeme gefunden worden.

Schließlich kann $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ eine Ein-Elektronen-Übertragung katalysieren. In einer bemerkenswerten Reaktion wurde 4,N,N-Trimethylanilin mit Tetrahydrofuran in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zum Dihydroindol **9** umgesetzt^[19].



Als Reoxidationsmittel fungierte Iodbenzol. Diese ungewöhnliche Reaktion ließ sich jedoch nicht verallgemeinern.

Wenn auch die direkte Palladierung von Arenen katalytisch nicht möglich ist, erweist sich Palladium(II) doch als effizienter Katalysator für die Olefinierung und Alkylierung thallierter Indole. Der Mechanismus umfaßt Ummetallierung, Insertion und Eliminierung (vgl. Schema 1). So werden z. B. Indol-3-carbaldehyde zunächst in 4-Position mit Thallium metalliert ($\rightarrow \mathbf{10}$). In Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator findet eine Ummetallierung zum Palladium(II)-Komplex statt, der durch Olefininsertion oder reduktive Eliminierung in brauchbaren Ausbeuten zu 4-alkylierten Indolen reagiert ($\text{R} = \text{CO}_2\text{Me}, \text{H}$). Thallium(III) dient dabei vermutlich als Reoxidationsmittel für

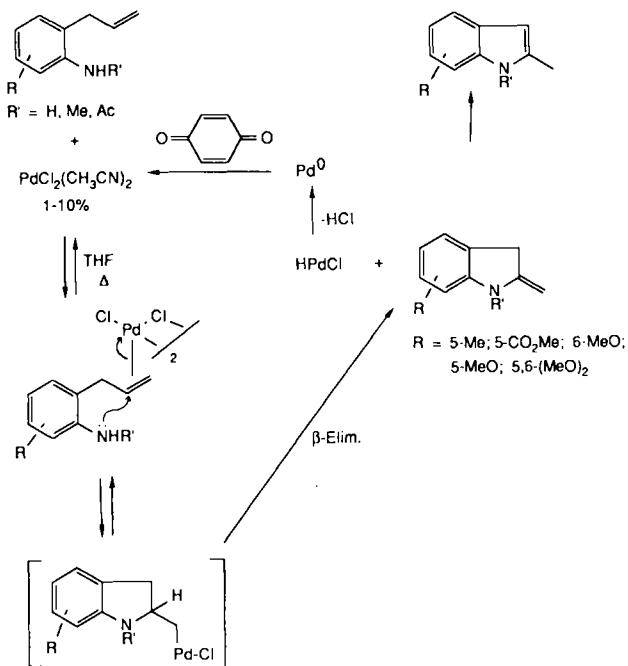


Palladium(0). Diese Reaktionsfolge hat Bedeutung für die Synthese von Ergot-Alkaloiden, die in der normalerweise unreaktiven 4-Position des Indolsystems substituiert sind (TFA = Trifluoracetyl, cat. = katalytische Menge).

2.1.2. Palladium(II)-katalysierte Aminierung von Olefinen

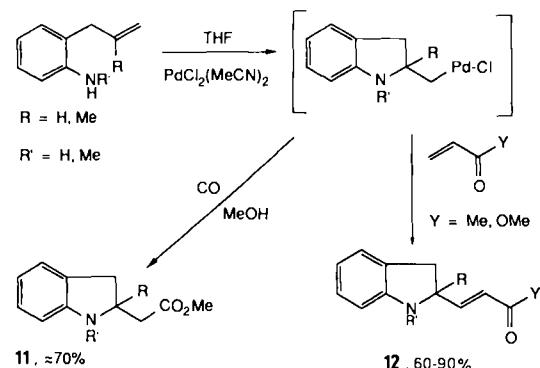
Die Aminierung von Olefinen wird durch Palladium(II)-chlorid katalysiert (vgl. Schema 1). Befinden sich bei dieser Umsetzung die Aminfunktion und die Doppelbindung im selben Molekül, so führt ein intramolekularer Ringschluß zu Stickstoff-Heterocyclen. Unter Palladium(II)-Katalyse

mit Benzochinon als Reoxidationsmittel konnten 2-Methylindole vorteilhaft aus *o*-Allylanilinen hergestellt werden^[23,24] (Schema 2). Diese Reaktion verläuft vermutlich

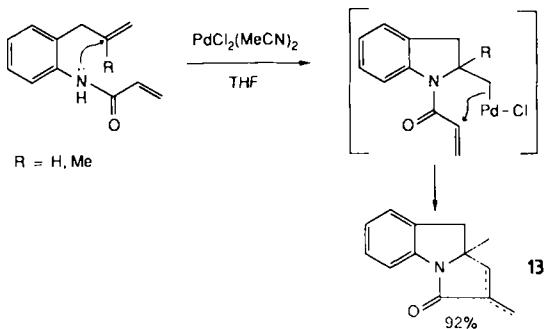


Schema 2. Palladium(II)-katalysierte Cyclisierung von Allylanilinen zu 2-Methylindolen.

über die Koordination des Olefins an Pd^{II} und die anschließende intramolekulare Aminierung des komplexierten Olefins. Wie erwartet greift die Aminfunktion die höher substituierte Position der Doppelbindung an, so daß sich der Indolring als Teil eines instabilen σ -Alkylpalladium-Komplexes bildet. β -Wasserstoff-Eliminierung und anschließende Umlagerung der Doppelbindung führen zum Indol. Verhindert man die Abspaltung eines β -Wasserstoffs

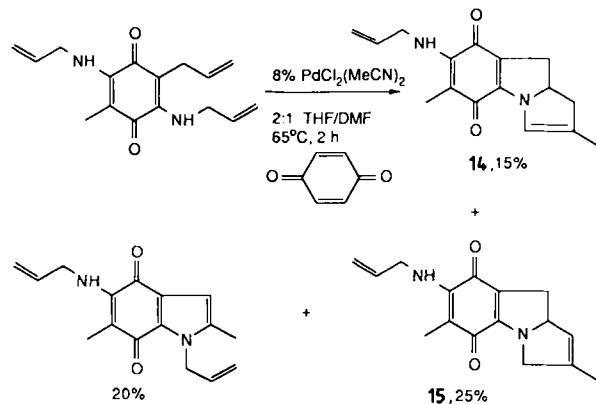


durch Blockierung der β -Position mit einer Alkylgruppe oder durch sorgfältige Kontrolle der Reaktionsbedingungen, so kann eine anschließende Insertion von Kohlenmonoxid oder Olefinen zu komplizierteren Indolsystemen wie **11** oder **12** führen^[25]. Ist das einzuschließende Olefin schon in das Ausgangsanilin eingebaut, so lassen sich auf diese Weise mit hoher Ausbeute Pyrroloindole wie **13** herstellen^[25,26]. Diese Reaktion wurde für die Synthese der

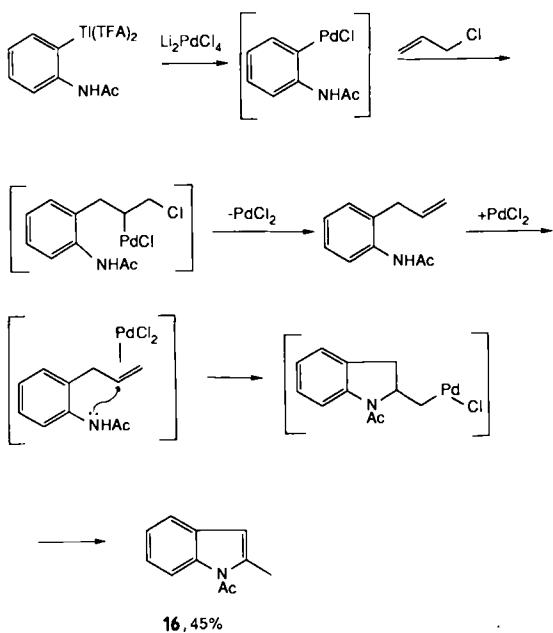


3-(1-Indolyl)propionsäureester erhalten wurden^[29]. Diese Reaktionen verlaufen stöchiometrisch; sie ließen sich nicht katalytisch durchführen, da keine Reaktionsbedingungen für die erforderlichen Redoxprozesse zwischen Pd^0 und Pd^{II} in Gegenwart von Indol-Anionen gefunden werden konnten. Das stark elektrophile $Pd(CH_3CN)_4(BF_4)_2$ beschleunigt eine der Ritter-Reaktion ähnende Umsetzung zwischen *N*-Allyl-3-methylindol und Nitrilen, die zu Pyrazino[1,2-*a*]indolen vom Typ 17 führt^[30]. Diese interessante Reaktion ist jedoch nicht besonders effizient und ließ sich nicht verallgemeinern.

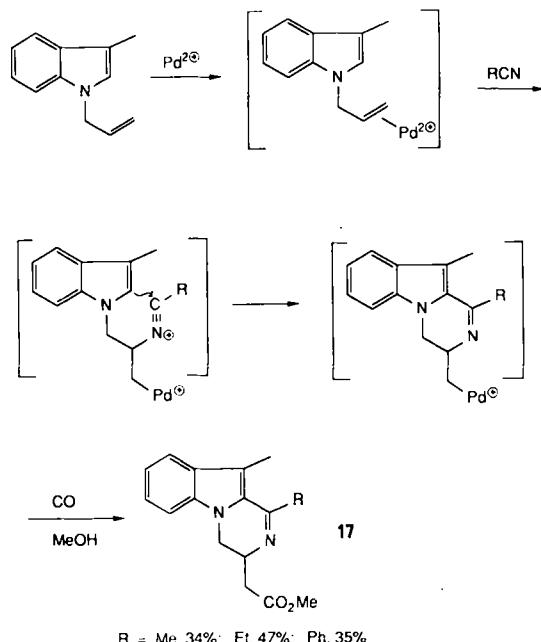
Pyrroloindolchinone 14 und 15 herangezogen, die Mitomycin C 4 ähneln^[27].



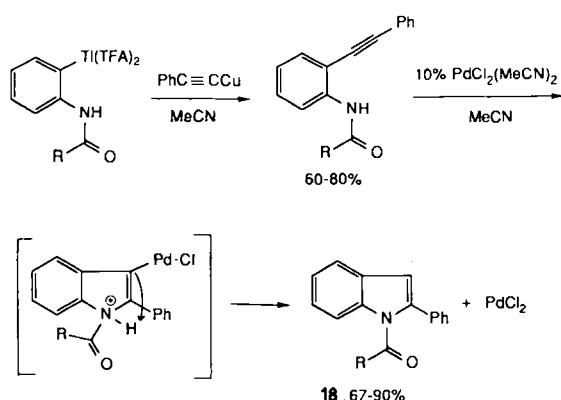
Indole der Art 16 konnten auch in einer stöchiometrischen Reaktion unter Anwendung der meisten in Schema 1 aufgeführten Prozesse erhalten werden – Ummetallierung, Insertion, Eliminierung und Aminierung von Olefinen^[28].



Die Palladium-unterstützte Aminierung von Olefinen wurde auch zur *N*-Alkylierung von Indolen mit Olefinen benutzt, wobei aus den primär gebildeten σ -Alkylpalladium-Komplexen durch Reduktion *N*-Alkylinole, durch β -Eliminierung *N*-Vinylindole und durch Carbonylierung



Die Palladium-unterstützte Aminierung von Alkinen ist – vorwiegend wegen der leichten Oligomerisierung der Alkine – weit weniger verbreitet als die Aminierung von Alkenen. Dennoch konnten *o*-alkylierte Anilide mit $PdCl_2(CH_3CN)_2$ zu Indolen wie 18 cyclisiert werden^[31].

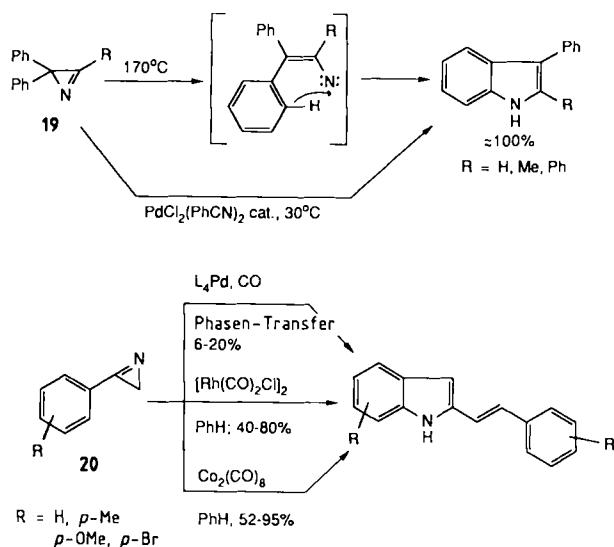


Da das σ -Vinylpalladium(II)-Zwischenprodukt keinen β -Wasserstoff eliminieren kann, muß – anders als bei der Umsetzung von Olefinen – eine protolytische Spaltung der Pd-C-Bindung angenommen werden. In einer Elektronen-Transfer-Reaktion mit stöchiometrischen Mengen Palla-

dium konnten Acetylendicarboxylate an Aniline unter Bildung von Indol-2,3-dicarbonsäuren anelliert werden^[32].

2.1.3. Palladium(II)- und generell metallkatalysierte Reaktion von Azirinen

Die Thermolyse von Phenylazirinen **19** oberhalb 170°C führt – vermutlich über ein Nitren – zu Indolen. Unter Palladium(II)-chlorid-Katalyse gelingt diese Reaktion schon bei 30°C^[33]. Rhodium(I)-, Palladium(0)- und Cobalt(0)-



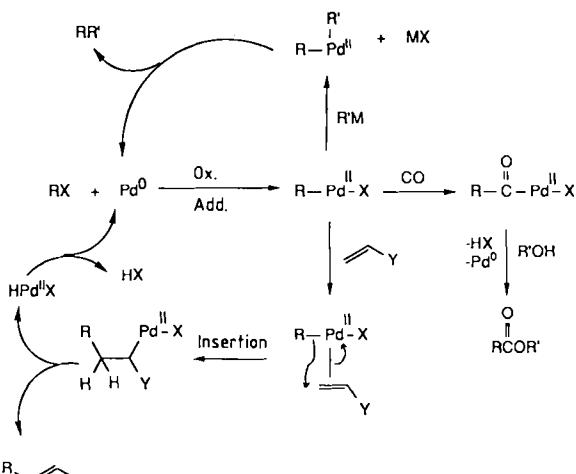
Komplexe katalysieren eine verwirrende Umsetzung von Azirinen **20**, die mit unterschiedlicher Ausbeute (annähernd unter Dimerisierung) zu Indolen führt^[34-36].

2.2. Die Chemie von Palladium(0)- und Nickel(0)-Komplexen

Im Gegensatz zu Palladium(II)-Salzen, die als starke Elektrophile mit Olefinen und Arenen reagieren, sind Palladium(0)-Komplexe starke Nucleophile, die sich bevorzugt mit organischen Halogeniden umsetzen. Die beiden gebräuchlichsten, käuflichen Palladium(0)-Komplexe sind $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (dba = Dibenzylidenaceton), das sich in Gegenwart von Triphenylphosphan zu $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ umsetzt. Beide Reagentien sind in großem Umfang als Katalysatoren für die organische Synthese eingesetzt worden. Dennoch ist es häufig günstiger, Palladium(0)-Katalysatoren *in situ* aus Palladium(II)-Vorstufen zu erzeugen. So erhält man aus $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und Diisobutylaluminiumhydrid, Kohlenmonoxid oder Triethylamin (siehe unten) die katalytisch aktive Pd^0 -Spezies „ PdL_n “. Die vermutlich am häufigsten verwendete Vorstufe für Palladium(0)-Katalysatoren ist jedoch Palladium(II)-acetat, das durch eine Vielzahl von Verbindungen ohne Schwierigkeiten *in situ* reduziert werden kann, z. B. durch Kohlenmonoxid, Olefine, Phosphane und tertiäre aliphatische Amine wie Triethyl- oder Tri-*n*-butylamin^[37]. Dies stiftet einige Verwirrung in der Literatur, da in den Reaktionsgleichungen Palladium(II)-acetat erscheint, obwohl es sich um eine Palladium(0)-Katalyse handelt. In der Tat wirkt Palladium(0) im-

mer dann als Katalysator, wenn ein Reduktionsmittel im Reaktionsgemisch vorhanden ist.

Die für Pd^0 -Komplexe charakteristische Reaktion ist die „oxidative Addition“ organischer Halogenide. Dabei wird ein Pd^0 -Komplex formal durch Addition von RX an das Metall zu einem σ -Alkylpalladium(II)-halogenid-Komplex oxidiert (Schema 3). Diese Reaktion ist auf Halogenide

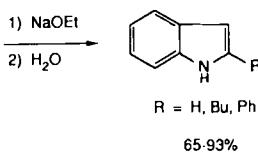
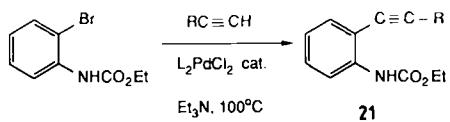


Schema 3. Palladium(0)-katalysierte Reaktionen organischer Halogenide.

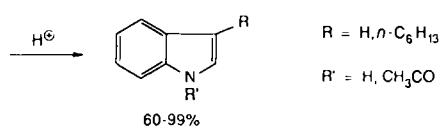
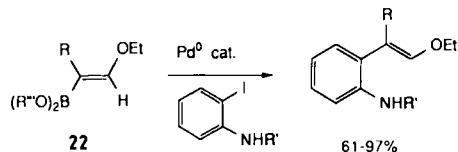
ohne β -Wasserstoff beschränkt, da ansonsten der β -Wasserstoff eliminiert werden würde (vgl. Schema 1). Die gebräuchlichsten Substrate sind daher Aryl-, Vinyl-, Benzyl- und Allylhalogenide. Die Halogenide setzen sich gemäß der Reihe $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ um, wobei Iodide häufig in Abwesenheit von Phosphan-Liganden reagieren, während bei Bromiden Phosphan erforderlich ist; die Verwendung von Chloriden ist im allgemeinen nicht günstig. Die durch die „oxidative Addition“ gebildeten σ -Alkylpalladium(II)-Komplexe gehen alle Reaktionen ein, die in Schema 1 für die durch nucleophilen Angriff auf Olefine erzeugten σ -Alkylpalladium(II)-Spezies angegeben sind. Am häufigsten werden Ummetallierungen von Organometallverbindungen der Hauptgruppenmetalle und Insertionen von Kohlenmonoxid oder Olefinen angewendet. Diese Reaktionen sind in Schema 3 zusammengefaßt. In jedem Fall wird Pd^0 zurückgewonnen, das direkt wieder in den katalytischen Cyclus eintritt – im Gegensatz zu den Pd^{II} -katalysierten Reaktionen, die ein Reoxidationsmittel erfordern. Diese Eigenschaft sowie hohe Cyclenzahlen^[38] und sehr milde Reaktionsbedingungen^[39] erklären die umfangreiche Verwendung von Pd^0 -Katalysatoren in Synthesen und Funktionalisierungen, auf die wir im folgenden näher eingehen werden.

2.2.1. Palladium(0)-katalysierte Alkylierung von Halogenanilinen

o-Alkylierung von **21**, die durch Kupplung von Alkinen mit *o*-Halogenanilinen in Gegenwart von Palladium(0)-Katalysatoren erhalten werden können, cyclisieren in guten Ausbeuten zu Indolen^[40,41]. (Man beachte, daß ein Pd^{II} -Komplex eingesetzt wird, der durch Triethylamin zu Pd^0



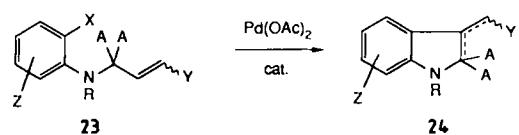
reduziert wird.) Durch Hydroborierung von Ethoxyacetylen erhält man ein Vinylboran **22**, aus dem man in



ähnlicher Weise durch Pd^0 -katalysierte oxidative Addition und nachfolgende Ummetallierung Indolvorstufen und schließlich Indole erhalten kann^[42].

2.2.2. Palladium(0)-katalysierte Cyclisierung von 2-halogenierten N-Allyl-, N-Vinyl- oder N-Arylanilinen zu Indolen

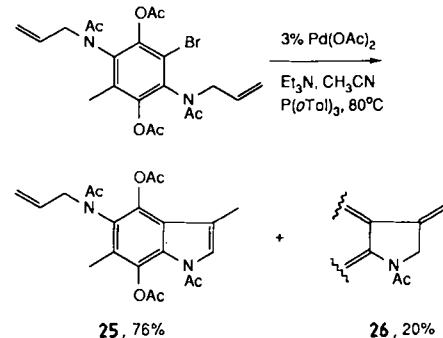
o-Bromaniline lassen sich am Stickstoff problemlos allylieren; dadurch entstehen ideale Substrate, um Indolsysteme durch Palladium(0)-katalysierte Oxidation und anschließende Insertion von Olefinen aufzubauen. Dieser



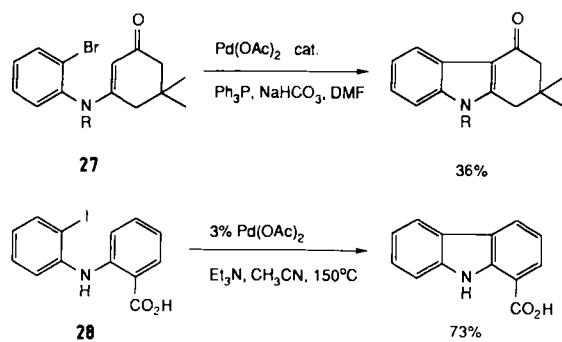
A	R	X	Y	Z	24, Ausb. [%]
1/2O=	PhCH ₂	Br	Ph CO ₂ Me}	H	50-73
H	Ac	Br	CO ₂ Me	H	73
H	H	I	H	S-Me S,6-(MeO) ₂ S-CO ₂ Me H	50-87

Reaktionsweg ist eingehend untersucht worden, und sowohl aktivierte^[43, 44] als auch einfache Olefine^[45] ließen sich wirkungsvoll einschieben. Das Insertionsprodukt **23**

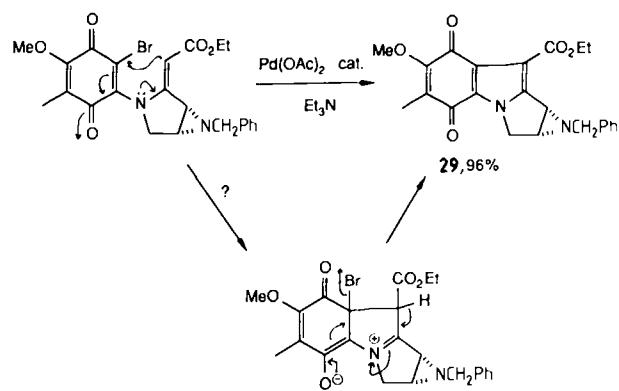
der einfachen Olefine reagierte mit katalytischen Mengen an Palladium(0) in guten Ausbeuten zu Indolen **24**. Die Cyclisierung gelingt sogar mit hochsubstituierten Aren-Substraten und ist zur Synthese von Indolchinonen via **25** und **26** angewendet worden^[46]. Durch oxidative Addition



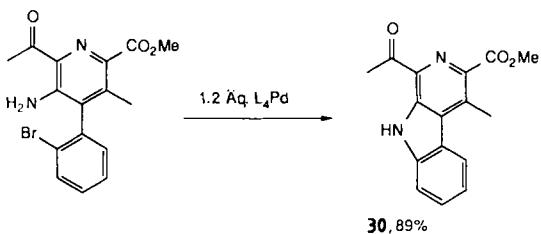
mit nachfolgender Insertion wurden auch Carbazole hergestellt, und zwar in geringen Ausbeuten aus 3-Anilinocyclohexenonen wie **27**, R = H, Et^[47], und in guten Ausbeuten aus Diphenylaminen wie **28**^[48]. Über denselben Reak-



tionsweg konnten auch Mitomycin-Analoga vom Typ **29** synthetisiert werden^[49, 50]; die Cyclisierung gelang in diesem Fall allerdings auch ohne Pd-Katalysator. Eine wei-



tere Methode zur Herstellung von Carbazolen der Art **30** ist die intramolekulare Aminierung von Arylhalogeniden^[51-53]. Für diese Reaktion sind 1,2 Äquivalente an Palladium(0)-Komplex erforderlich ($L = Ph_3P$). Der Mechanismus dieser Umsetzung konnte noch nicht aufgeklärt werden.

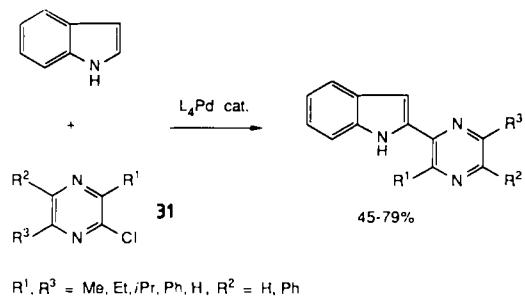


Während sich Nickel(II)- und Palladium(II)-Salze in ihrem Verhalten drastisch unterscheiden, reagieren Nickel(0)- und Palladium(0)-Komplexe sehr ähnlich. So kann man für die Cyclisierung von *N*-Allyl-2-halogenanilinen zu Indolen auch Nickel(0)-Komplexe einsetzen; die Ausbeuten sind jedoch etwas geringer^[54–59].

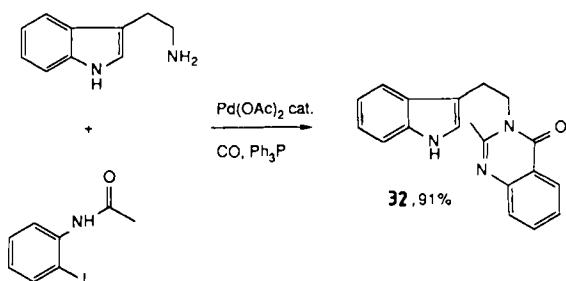
Wie bereits in Abschnitt 2.1 erwähnt, wird die Regioselektivität der intermolekularen Olefin-Insertion hauptsächlich durch sterische und nicht durch elektronische Faktoren gesteuert, und die Alkylierung findet – unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten des Olefins – immer am weniger substituierten Ende des Olefins statt. In intramolekularen Prozessen können dagegen Ringspannungseffekte den Einfluß der Substituenten des Olefins überspielen, so daß es schwierig wird, den Angriffspunkt für die Alkylierung (und damit die Ringgröße des Produkts) vorherzusagen.

2.2.3. Palladium(0)-katalysierte Funktionalisierung von Indolen

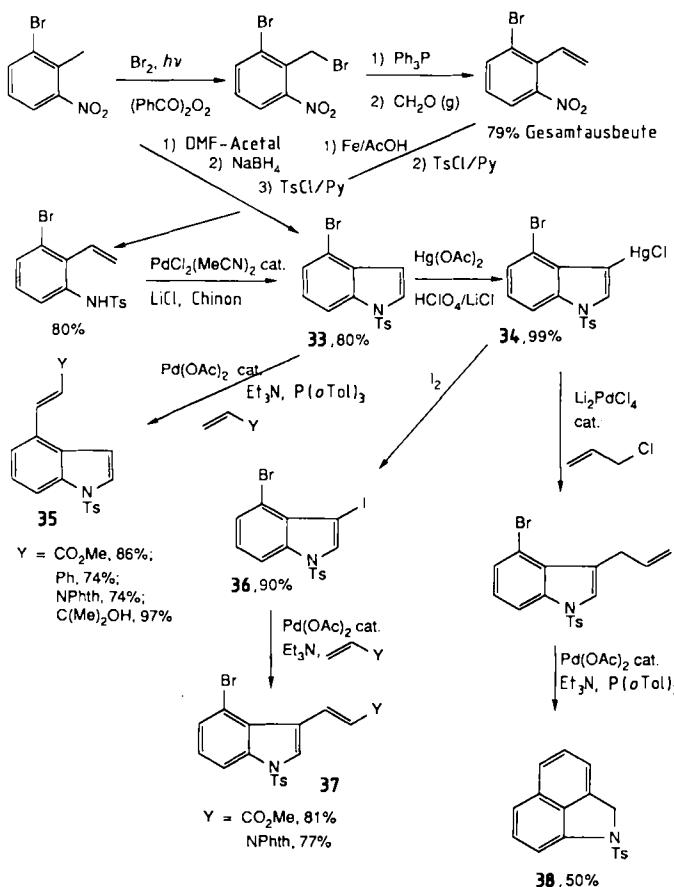
Palladium(0)-Katalysatoren sind vielfach auch zur Funktionalisierung von Indolen verwendet worden. So lassen sich Chlorpyrazine 31 in Gegenwart von Pd⁰ an die 2-Position von Indolen kuppeln^[60]. Diese Reaktion verläuft



vermutlich über oxidative Addition mit anschließender Insertion. Durch Palladium(0)-katalysierte Carbonylierung kann die 3-(Aminoethyl)-Seitenkette des Indols ihrerseits substituiert werden, z. B. unter Ringschluß zu 32^[61].



Palladium(0)-katalysierte Reaktionen von Halogenindolen gehören zu den präparativ nützlichsten Prozessen. Sie sind besonders für die Synthese 3,4-disubstituierter Indole, zu denen auch die Ergot-Alkaloide gehören (siehe Abschnitt 2.2.4), ausgearbeitet worden. Die Funktionalisierung der 4-Position von Indolen mit Hilfe der konventionellen „elektrophilen“ Indolchemie ist schwierig, da Indole in 1-, 2- und 3-Position erheblich reaktiver sind. Schema 4 zeigt einen möglichen Ansatz für die Einführung



Schema 4. Palladium-katalysierte Synthese 3- und 4-substituierter Indole. NPht (vgl. 35 und 37) = Phthalylimido, Py = Pyridin.

funktionaler Gruppen in 3- und 4-Stellung von Indolen^[62]. Die Schlüsselverbindung für alle diese Umsetzungen ist 4-Brom-*N*-tosylindol 33, das man in guten Ausbeuten entweder durch Palladium(II)-katalysierte Cyclisierung des entsprechenden *N*-Tosyl-*o*-vinylanilins erhält oder – in neuerer Zeit – durch sukzessive DMF-Acetal-Addition, Reduktion und Tosylierung. Verbindung 33 setzt sich als typisches Arylhalogenid durch Palladium(0)-katalysierte oxidative Addition/Insertion mit exzellenten Ausbeuten zu 4-alkylierten Indolen 35 um. Direkte elektrophile Mercurierung von 33 führt zu Verbindung 34, welche mit Iod zum 4-Brom-3-iodindol 36 reagiert. Palladium(0)-katalysierte Umsetzung von 36 ergibt auf einfache Weise 3-alkylierte Indole vom Typ 37. Durch geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen kann man festlegen, ob die Bromid- oder die Iodidfunktion reagiert, denn für die Umsetzung des Bro-mids ist ein Phosphan erforderlich, für die des Iodids

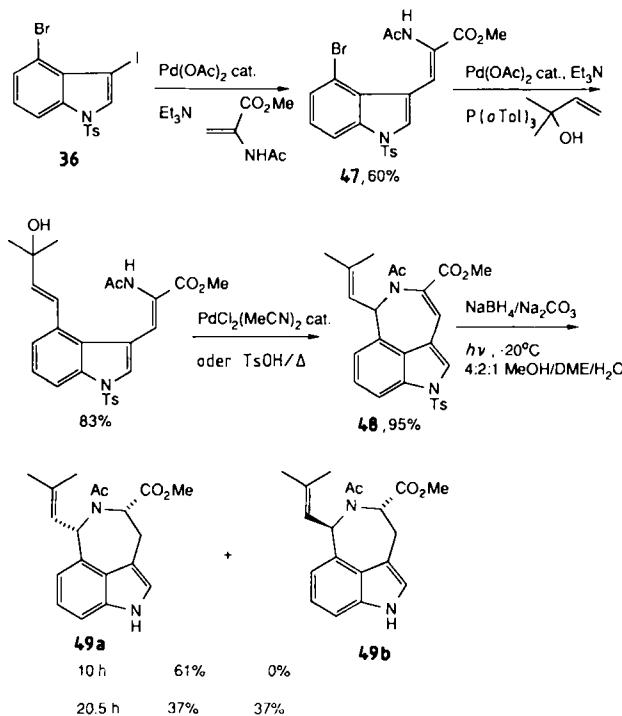
nicht. Über eine einfache Palladium(II)-katalysierte Ummetallierung mit nachfolgender Insertion kann aus dem Mercurioindol **34** auch das 3-Allyl-4-bromindol erhalten werden, das Palladium(0)-katalysiert den Ring zum Tricyclus **38** schließt. Obwohl dieses Ringsystem in den Ergot-Alkaloiden vorkommt, ist Verbindung **38** kaum von präparativem Interesse. – Über einen ähnlichen Reaktionsweg können Indole auch in Position 7 funktionalisiert werden, nämlich durch Thallierung, Iodierung und anschließende Palladium(0)-katalysierte oxidative Addition mit nachfolgender Olefininsertion^[63, 64].

2.2.4. Palladium-Katalyse in der Synthese von Ergot-Alkaloiden

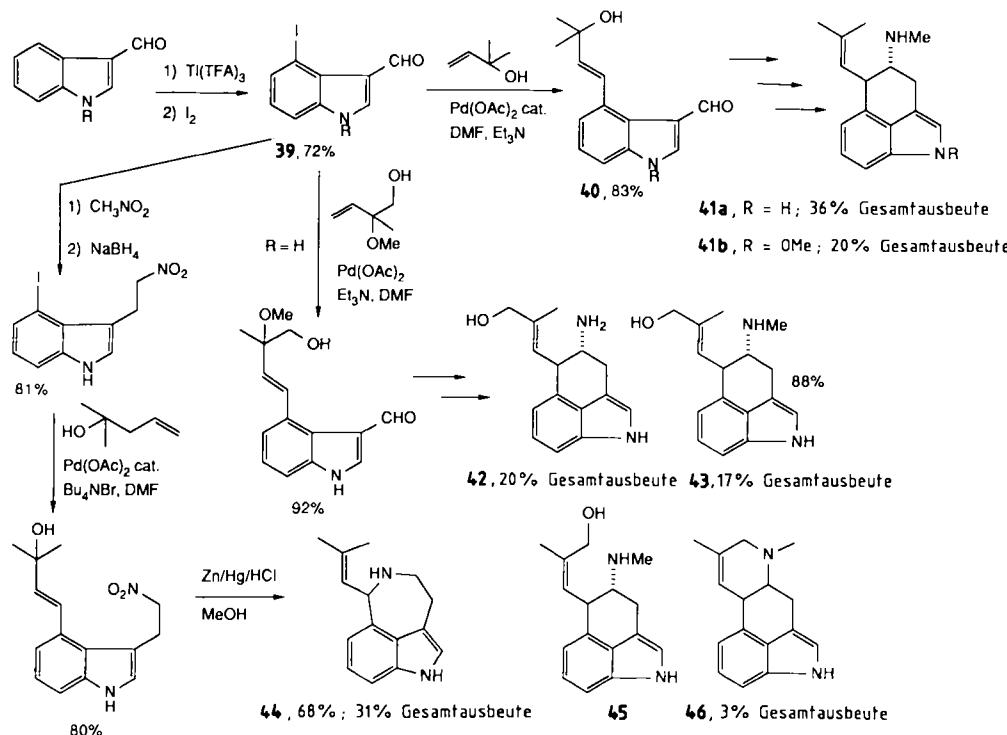
Nach vielen Jahren der Entwicklung hat die Palladium-Katalyse schließlich auch Einzug in die Hauptgebiete der organischen Synthese gehalten. Nutzen und Grenzen dieser Methode sollen im folgenden anhand der Synthesen von Ergot-Alkaloiden verdeutlicht werden. Bei geeigneter Reaktionsführung können komplizierte organische Verbindungen durch Palladium-Katalyse auf sehr kurzen und effizienten Wegen aufgebaut werden. Schema 5 zeigt ein gutes Beispiel: Durch Palladium(0)-katalysierte Funktionalisierung der 4-Position des Indolkerns erhält man die Schlüsselverbindung **39** einer Reihe von Ergot-Alkaloiden wie (\pm)-6,7-Secoagroclavin **41a**^[65], (\pm)-1-Methoxy-6,7-secoagroclavin **41b**^[66], (\pm)-Norchanoclavin I **42**, (\pm)-Chanooclavin I **43**^[67], (\pm)-Aurantioclavin **44**^[68], (\pm)-Isochanoclavin **45** und (\pm)-Agroclavin **46**^[67]. Alle diese Verbindungen bauen auf der durch die Formylgruppe gesteuerten Thallierung des Indol-3-carbaldehyds auf, an die sich die Umsetzung mit Iod zum Iodid **39** und die Palladium(0)-katalysierte Einführung geeigneter Seitenketten anschlie-

ßen. Die restlichen Schritte sind klassische organische Chemie.

Bei der Totalsynthese von (\pm)-*N*-Acetylclavicipitsäuremethylester **49**^[69] wird noch stärker von der Palladium-Katalyse Gebrauch gemacht. Zu den Schlüsselschritten dieser Synthese zählen die Pd⁰-katalysierte Einführung der Vorstufen der beiden Seitenketten von Ring C sowie die Pd^{II}-katalysierte Bildung dieses siebengliedrigen Ringes (Schema 6). Diese insgesamt zwölfstufige Synthese ist mit



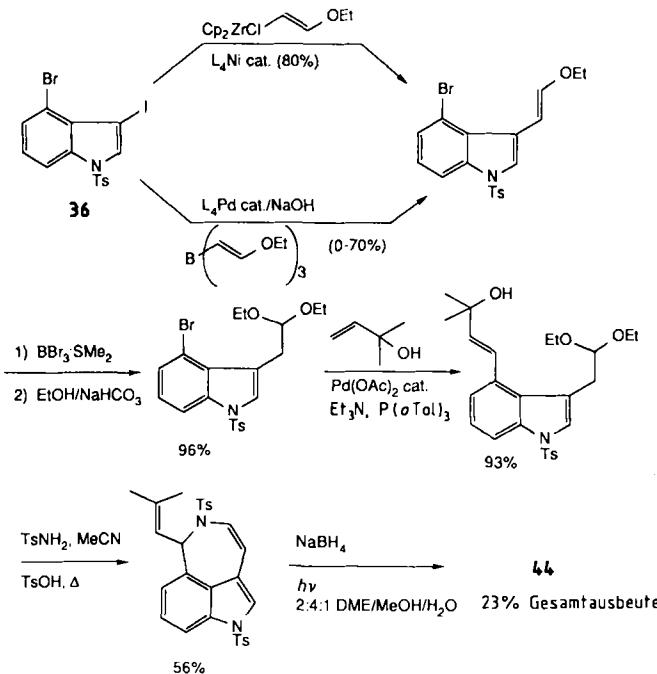
Schema 6. Palladium-katalysierte Synthese von (\pm)-*N*-Acetylclavicipitsäuremethylester **49**. Von Verbindung **47** bildet sich nur das hier gezeigte Isomer.



Schema 5. Palladium-katalysierte Synthese von Clavine-Alkaloiden, die zu den Ergot-Alkaloiden gehören. Die Ausbeuten von **39** und **40** beziehen sich auf R = H, OMe.

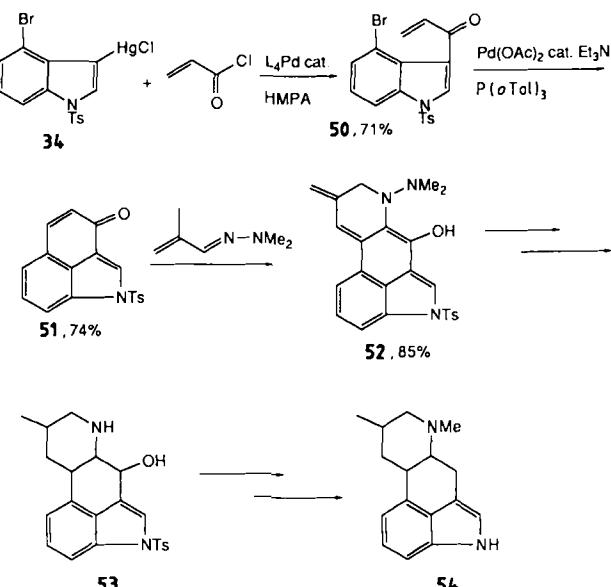
einer Gesamtausbeute von 18% ausgehend von käuflichen Ausgangsmaterialien sehr effizient.

Ein ähnlicher Weg wurde bei der Totalsynthese von (\pm)-Aurantioclavin 44 beschritten (Schema 7)^[70]. Für die



Schema 7. Palladium-katalysierte Synthese von (\pm)-Aurantioclavin 44.

Einführung des Enolethers in die 3-Position des Indols erwies sich in diesem Fall die oxidative Addition an Ni⁰ mit anschließender Ummetallierung mit Zr^{IV} als zuverlässiger als die Pd⁰-katalysierte oxidative Addition mit anschließender Ummetallierung mit Bor. Als weitere Reaktionsschritte folgten die 4-Alkylierung unter Pd⁰-Katalyse, die sauer katalysierte Cyclisierung zum Siebenring sowie die



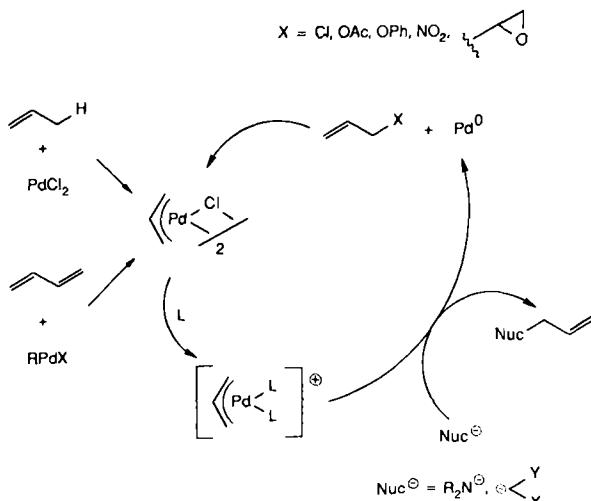
Schema 8. Palladium-katalysierte Synthese tetracyclischer Ergot-Alkaloide wie 54. Die Umsetzung von 51 wird ohne Lösungsmittel durchgeführt.

photochemische reduktive Decarbonylierung zur Zielverbindung 44.

Schema 8^[71] zeigt die Synthese tetracyclischer Ergot-Alkaloide unter Palladium-Katalyse. Das 3-Mercurioindol 34 wird zunächst mit Acrylsäurechlorid über Pd⁰-katalysierte oxidative Addition und Ummetallierung zu 50 acyliert. Pd⁰-katalysierte Cyclisierung führt zum tricyclischen Zwischenprodukt 51, das aufgrund der Carbonylgruppe – anders als Verbindung 38 in Schema 4 – nicht zum Naphthalin-Gerüst umlagern kann. Durch Cycloaddition von 51 an ein Azadien erhält man 52 mit dem gewünschten Ergot-Alkaloidgerüst in einem hoch oxidierten Zustand. Reduktion und Abspaltung von Heteroatomen sind notwendig, um das korrekte Ergot-Ringsystem zu erzeugen.

2.3. π -Allylpalladium-Komplexe in der Synthese und Funktionalisierung von Indolen

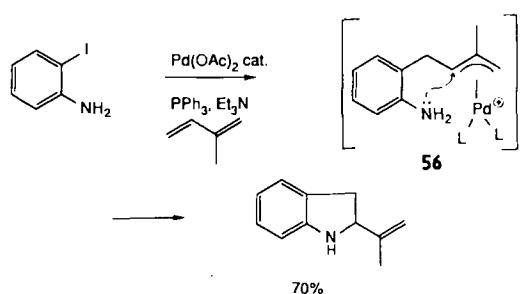
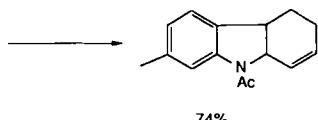
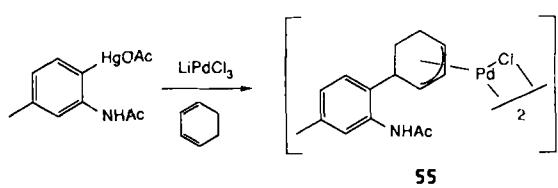
π -Allylpalladium(II)-Komplexe erhält man durch Protonenabstraktion aus Olefinpalladium(II)-Komplexen, durch Insertion von Dienen in σ -Alkylpalladium(II)-Komplexe



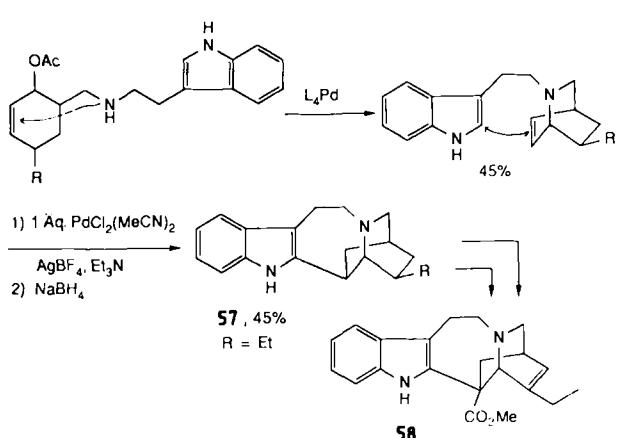
Schema 9. Synthese und Reaktionen von π -Allylpalladium(II)-Komplexen.

oder durch oxidative Addition allylischer Substrate an Palladium(0)-Komplexe. π -Allylpalladium(II)-Komplexe sind gelbe, sauerstoff-beständige, kristalline Feststoffe, die sich gegenüber einer Vielzahl reaktiver Spezies recht inert verhalten. In Gegenwart guter Donorliganden (normalerweise Phosphanen) reagieren die Komplexe jedoch im allgemeinen mit Nucleophilen wie Aminen oder stabilisierten Carbanionen; dabei werden die Nucleophile allyliert, und es entstehen Pd⁰-Spezies (Schema 9). Die hier beschriebene Pd⁰-katalysierte Aktivierung von Allylgruppen hat ein hohes Synthesepotential. Im folgenden werden einige Anwendungen aus der Indolchemie vorgestellt.

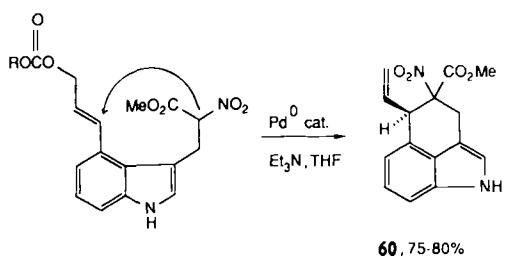
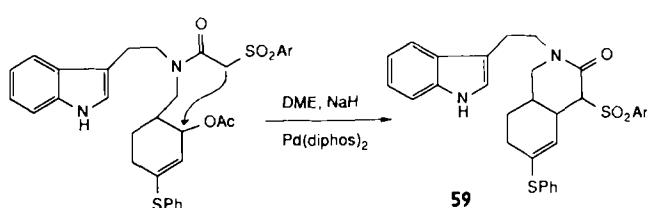
Der Aufbau des Indol-Systems über π -Allylpalladium(II)-Zwischenstufen – z. B. 55^[72] und 56^[73] – ist ziemlich ungewöhnlich. Bei diesen beiden Beispielen werden Diene in σ -Arylpalladium(II)-Spezies eingeschoben. Die π -Allylpalladium(II)-Chemie wird hingegen häufiger zum Ausbau



bestehender Indolsysteme verwendet. So konnte der Isochinuclidin-Ring von Ibobamin **57**^[76] und Cantharantin



58^[77] durch Pd⁰-katalysierte allylische Aminierung hergestellt werden^[74-77]. Die 2-Alkylierung des Indols wurde

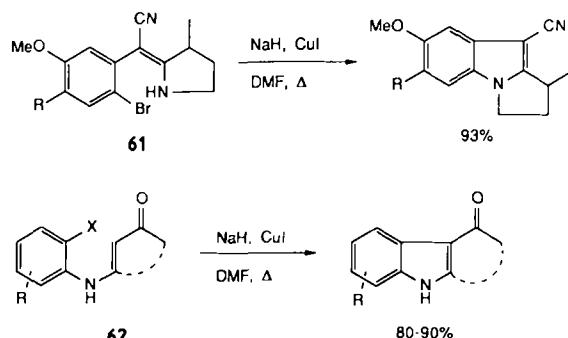


über Palladium(II)-Aktivierung erreicht^[78]. Bei anderen Synthesen von Indol-Alkaloiden sind Pd⁰-katalysierte allylische Alkylierungen zum Aufbau nicht-indolischer Ringe wie in **59** und **60** eingesetzt worden^[79, 80].

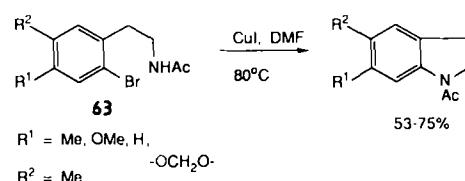
3. Andere Übergangsmetallverbindungen in der Synthese und Funktionalisierung von Indolen

3.1. Kupfer(I)-katalysierte Cyclisierungen und Kondensationen

Wenn auch Palladium das bei weitem am häufigsten verwendete Übergangsmetall für die Synthese und Funktionalisierung von Indolen ist, hat man doch auch viele andere Übergangsmetalle in begrenztem Umfang für diesen Zweck eingesetzt. So ist beispielsweise schon seit langem bekannt, daß Kupfer(I)-Salze Reaktionen zwischen Arylhalogeniden und Nucleophilen – z. B. bei der Hurtley-Reaktion – katalysieren. Mit geeigneten Substraten lassen sich auf diese Weise auch Indole darstellen. So cyclisieren *o*-Halogenaryl-Enamine wie **61**, R = Me, OMe, H^[81], und



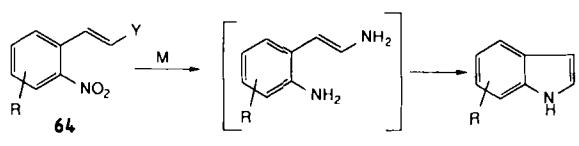
62^[82] in Gegenwart von Kupfer(I)-iodid in exzellenten Ausbeuten zu Indolen. Unter ähnlichen Bedingungen entstehen Indole auch durch Kondensation von *o*-Iodanilin mit Enolaten^[83] oder durch Cyclisierung von *o*-Halogenacetamiden, z. B. **63**^[84]. Kupfer(I)-oxid katalysiert auch die Cyclisierung von *o*-Isocyanophenylacetonen zu Indolen^[85-87].



3.2. Reduktive Cyclisierungen mit niedrigen Übergangsmetallverbindungen

Bei einer Reihe von Indolsynthesen werden Übergangsmetalle in niedriger Oxidationsstufe für die Reduktion aromatischer Nitro- zu Aminogruppen verwendet, die dann mit elektrophilen Gruppen in *ortho*-Stellung zu Indolen

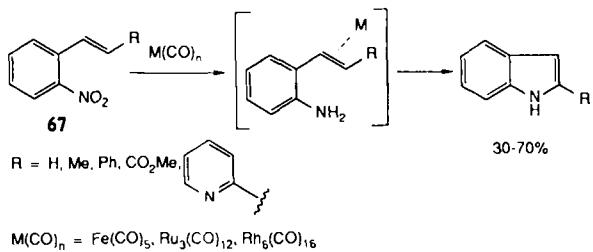
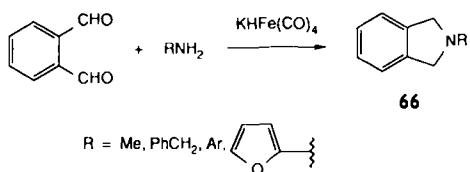
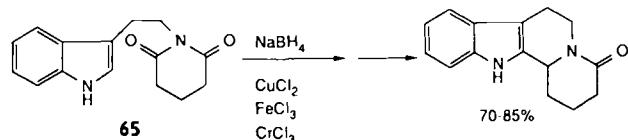
cyclisieren. Für diese Reaktion typische Substrate sind *o*-Nitroaryl-Enamine vom Typ **64** und Reduktionsmittel wie



$Y = \text{NH}_2, \text{NO}_2$

$M = \text{Fe/HOAc/Silicagel}, \text{TiCl}_3, \text{Ni}_2\text{B}/\text{NH}_2\text{NH}_2$

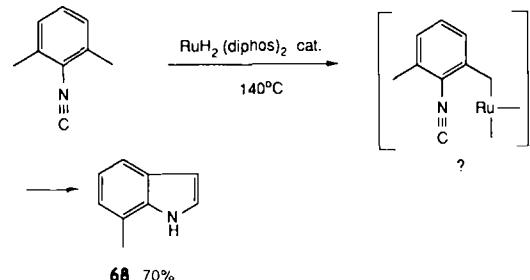
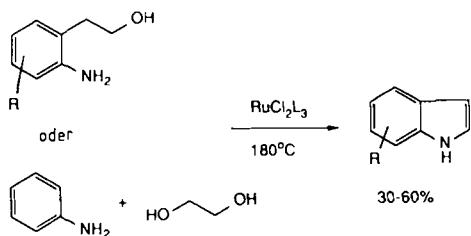
Eisen(0)^[88], Titan(III)-chlorid^[89] oder Nickelborid^[90]. Tryptamin-Derivate **65** können mit NaBH₄, Kupfer(II)-, Eisen(III)- oder Chrom(III)-halogeniden reduktiv zu β -Carbolinen cyclisieren^[91]. Durch KHFe(CO)₄-gesteuerte reduktive Aminierung von *o*-Dialdehyden wurden Dihydroisoindole **66** in vorzüglichen Ausbeuten erhalten^[92]. Zum Schluß sei erwähnt, daß *o*-Nitrostyrole **67** in Gegenwart



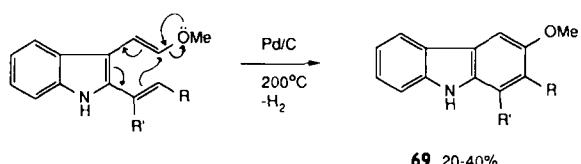
von Carbonylmethylverbindungen reduktiv zu Indolen cyclisieren. Bei dieser Reaktion muß das Metall sowohl die Aktivierung des Olefins als auch die Reduktion der Nitrogruppe bewirken^[93].

3.3. Ruthenium(II)- und Palladium(0)-katalysierte oxidative Cyclisierungen

Durch Ruthenium(II)-chlorid-katalysierte Oxidation von Alkoholen sind Indole in mäßigen Ausbeuten unter recht drastischen Bedingungen hergestellt worden^[94-96]. 2,6-Dimethylphenylisocyanid ließ sich mit einem Rutheniumkomplex in 7-Methylindol **68** überführen; dabei muß das Metall zur C-H-Aktivierung gedient haben (vier katalytische Cycloprozesse pro [RuH₂(diphos)₂])^[97]. Die oxidative Cycli-

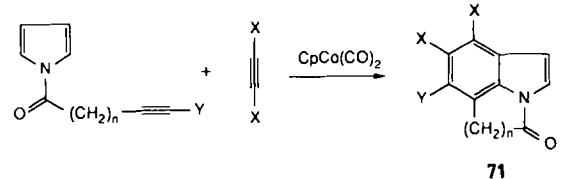
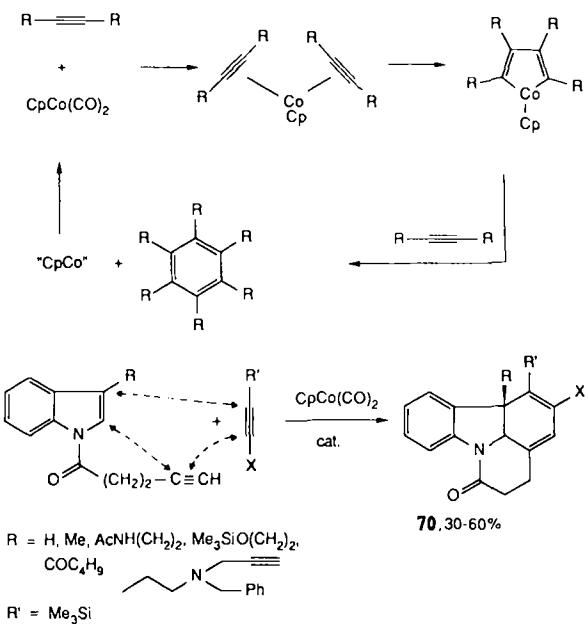


sierung zu **69** wird durch Palladium auf Kohle katalysiert^[98].

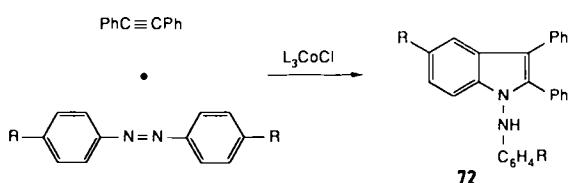


3.4. Cobalt(I)-katalysierte Cyclotrimerisierungen

Die Cobalt(I)-katalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen sowie die Cocyclotrimerisierung von Alkinen und Al-

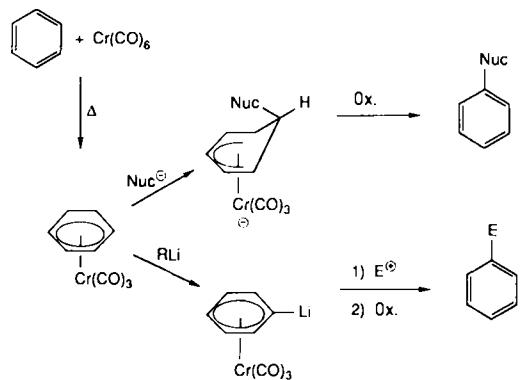


kenen sind gut ausgearbeitete Methoden der organischen Synthese^[99]. Zwei Beispiele für die Anwendung dieses Verfahrens in der Indolsynthese sind der Aufbau der Verbindungen vom Typ 70^[100] und 71^[101]. Cobalt(1)-Komplexe katalysieren darüberhinaus die Addition von Alkinen an Diazene zu *N*-Aminoidolen 72^[102].

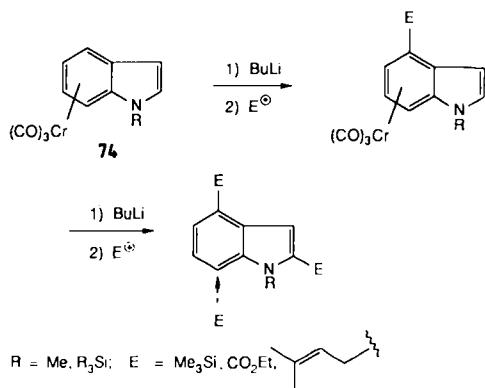
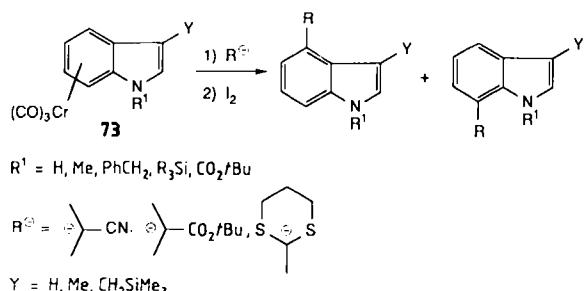


3.5. Aren(tricarbonyl)chrom-Komplexe in der Indolsynthese

Arene lassen sich mit Hexacarbonylchrom normalerweise einfach durch Erhitzen zu η^6 -Komplexen umsetzen. Durch die Komplexierung wird das Aren für nucleophile Substitutionsreaktionen und Lithiierung am Ring zugänglich; der Effekt des $\text{Cr}(\text{CO})_6$ -Fragments ähnelt hierbei



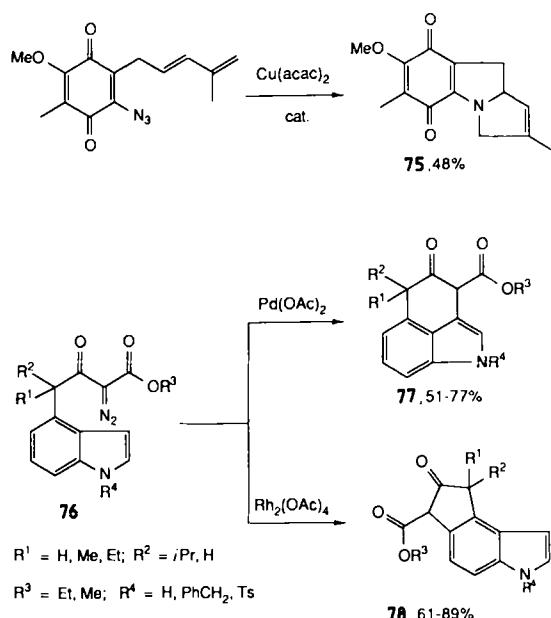
demjenigen einer Nitrogruppe. Diese Eigenschaft hat man sich bei der Einführung funktioneller Gruppen in sonst unreaktive Positionen des Indolrings zunutze gemacht.



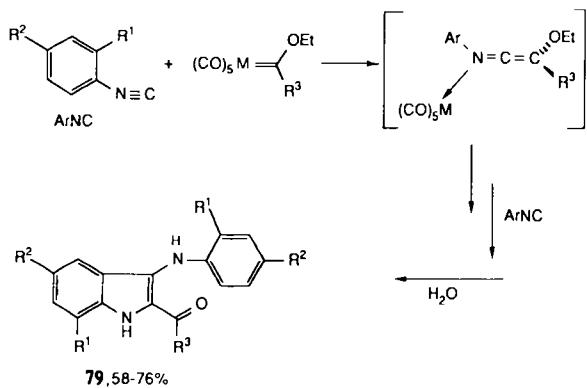
So ließen sich mit Hilfe dieser Chemie 5-Chlor-dihydroindole in 5-Methoxy-dihydroindole umwandeln^[103]. Des weiteren konnten komplexierte Indole 73 durch Carbanionen in 4-Stellung (Hauptprodukt) und 7-Stellung (Nebenprodukt) alkyliert werden^[104, 105]. Komplexierte Indole 74 mit großen N-Substituenten werden ausschließlich in 4-Position, solche mit kleinen N-Substituenten in 2-, 4- und 7-Position lithiiert^[106, 107].

3.6. Andere Metallverbindungen in der Indolsynthese

Über die Kupfer-katalysierte Zersetzung von Arylaziden zu Nitrenen sind das Pyrroloindolchinon **75** und fünf Analoga synthetisiert worden^{108j}. α -Diaoester wie **76** zersetzen



zen sich in Gegenwart von Übergangsmetallen zu Carbenen. Die Richtung der sich anschließenden Carbeninser-
tion - zu **77** oder zu **78** - wird durch die Art des Über-
gangsmetalls gesteuert^[109]. Arylisocyanide reagieren mit
Carben-Komplexen ($M = Cr, Mo, W$) über Ketenimin-
Komplexe zu Indolen **79**^[110, 111].



4. Ausblick

Die meisten grundlegenden metallorganischen Reaktionen für die Indolsynthese kennt man schon seit mindestens zehn Jahren; dennoch sind diese Reaktionen erst in neuerer Zeit ernstlich für Totalsynthesen komplizierter Naturstoffe in Betracht gezogen worden. Diese Übertragung metallorganischer Reaktionen auf komplizierte multifunktionelle Systeme hat Möglichkeiten und Grenzen der Organometallchemie für die organische Synthese in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Noch vor zehn Jahren wagten es nur Anorganiker und „Metallorganiker“, nach brauchbaren organischen Reaktionen mit Übergangsmetallen zu suchen. Heute dagegen sind Übergangsmetalle gebräuchliche Reagenzien für die organische Synthese, und neu entwickelte Übergangsmetall-katalysierte Umsetzungen organischer Substrate werden von den präparativ arbeitenden Organikern vorbehaltlos angenommen. Es ist zu erwarten, daß dieser Trend anhalten wird.

Wir danken der National Science Foundation und den National Institutes of General Medical Sciences of the Public Health Service für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeiten über die Palladium-katalysierte Synthese und Funktionalisierung von Indolen.

Eingegangen am 23. November 1987 [A 687]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Bergisch Gladbach

- [1] a) R. H. F. Manske (Hrsg.): *The Alkaloids*, Vol. 1–17, Wiley, New York 1950–1979; b) M. Hesse: *Indolalkaloide in Tabellen*, Springer, Berlin 1964; c) J. S. Glasby: *Encyclopedia of the Alkaloids*, Plenum Press, New York 1975.
- [2] W. C. Sumpter, F. M. Miller, *Chem. Heterocycl. Compd.* 8 (1954) 171.
- [3] D. C. Horwell, *Tetrahedron* 36 (1980) 3123.
- [4] Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 1479; *J. Org. Chem.* 41 (1976) 1118.
- [5] R. W. Fransk, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 38 (1979) I.
- [6] P. Mangeney, R. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2243.
- [7] a) A. R. Katritzky, C. W. Rees (Hrsg.): *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon, Oxford 1984; b) R. J. Sundberg: *Pyrroles and Their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications* in [7a], S. 313–376.
- [8] R. A. Jones: *Pyrroles and Their Benzo Derivatives: Reactivity* in [7a], S. 201–312.
- [9] J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2. Aufl., University Science Books, Mill Valley, CA (USA) 1987.
- [10] P. M. Henry: *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*. D. Reidel, Dordrecht (Niederlande) 1980.
- [11] B. Akerman, L. Eberson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1365.
- [12] R. B. Miller, T. Moock, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3319.
- [13] T. Itahara, *Synthesis* 1979, 151.
- [14] T. Itahara, T. Sakakibara, *Synthesis* 1978, 607.
- [15] T. Itahara, M. Ikeda, T. Sakakibara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 1361.
- [16] T. Itahara, K. Kawasaki, T. Ouseto, *Synthesis* 1984, 236.
- [17] Y. Murakami, Y. Yokoyama, T. Aoki, *Heterocycles* 22 (1984) 1493.
- [18] T. Itahara, *Chem. Lett.* 1982, 1151.
- [19] T. Sakakibara, S. Karasumaru, I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6417.
- [20] M. Somei, Y. Saida, N. Komura, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 4116.
- [21] M. Somei, F. Yamada, K. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 1322.
- [22] M. Somei, H. Amari, Y. Makita, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 3971.
- [23] L. S. Hegedus, G. F. Allen, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2674.
- [24] L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5800.
- [25] L. S. Hegedus, G. F. Allen, D. J. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3583.
- [26] S. Danishesky, E. Taniyama, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 15.
- [27] P. R. Weider, L. S. Hegedus, H. Asada, S. V. D'Andrea, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4276.
- [28] R. C. Larock, C. L. Liu, H. H. Law, S. Varaprat, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4459.
- [29] L. S. Hegedus, P. M. Winton, S. Varaprat, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2215.
- [30] L. S. Hegedus, T. A. Mulhern, H. Asada, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6224.
- [31] E. C. Taylor, A. H. Katz, H. Salgado-Zamora, A. McKillop, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5963.
- [32] T. Sakakibara, Y. Tanaka, S. Yamasaki, *Chem. Lett.* 1986, 797.
- [33] K. Isomura, K. Uto, H. Taniguchi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 664.
- [34] H. Alper, C. P. Mahatantila, *Heterocycles* 20 (1983) 2025.
- [35] H. Alper, J. E. Prickett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 483.
- [36] H. Alper, J. E. Prickett, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2589.
- [37] R. McCrindle, G. Ferguson, G. J. Arsenault, A. J. McAlees, D. K. Stephenson, *J. Chem. Res. Synop.* 1984, 360.
- [38] A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* 258 (1983) 101; 270 (1984) 115; 265 (1984) 323; 247 (1983) 117.
- [39] T. Jeffrey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1287; *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2667.
- [40] T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* 24 (1986) 31.
- [41] A. Tischler, T. J. Lanza, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1653.
- [42] M. Satoh, N. Miyahra, A. Suzuki, *Synthesis* 1987, 373.
- [43] M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1037.
- [44] M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1133.
- [45] R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2709.
- [46] L. S. Hegedus, T. A. Mulhern, A. Mori, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4282.
- [47] H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2938.
- [48] D. E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* 40 (1984) 1919.
- [49] J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1671.
- [50] K. J. Shaw, J. R. Luly, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4515.
- [51] D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3175.
- [52] D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5782.
- [53] D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5790.
- [54] M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1803.
- [55] M. Mori, Y. Ban, *Heterocycles* 9 (1978) 391.
- [56] M. Mori, S. Kudo, Y. Ban, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 771.
- [57] J. G. Rodriguez, *J. Heterocycl. Chem.* 22 (1985) 1511.
- [58] J. G. Rodriguez, L. Canoira, *J. Heterocycl. Chem.* 22 (1985) 883.
- [59] M. Mori, Y. Hashimoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 631.
- [60] Y. Akita, A. Inoue, K. Yamamoto, A. Ohta, *Heterocycles* 23 (1985) 2327.
- [61] M. Mori, H. Kobayashi, M. Kimura, Y. Ban, *Heterocycles* 23 (1985) 2803.
- [62] P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2657.
- [63] M. Somei, Y. Saida, *Heterocycles* 23 (1985) 3113.
- [64] M. Somei, T. Funamoto, T. Ohta, *Heterocycles* 26 (1987) 1783.
- [65] M. Somei, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 32 (1984) 5064.
- [66] M. Somei, H. Ohnishi, Y. Shokon, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 677.
- [67] M. Somei, Y. Makita, F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 948.
- [68] F. Yamada, Y. Makita, T. Suzuki, M. Somei, *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 2162.
- [69] P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4335.
- [70] L. S. Hegedus, J. L. Toro, W. H. Miles, P. J. Harrington, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3319.
- [71] L. S. Hegedus, P. J. Harrington, E. T. Michaelson, M. Sestruck, *J. Org. Chem.* im Druck.
- [72] R. C. Larock, L. W. Harrison, M. H. Hsu, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3665.
- [73] J. M. O'Conner, B. J. Stallman, W. G. Clark, A. Y. L. Shu, R. E. Spada, T. M. Stevenson, H. A. Dieck, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 807.
- [74] B. M. Trost, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8516.
- [75] B. M. Trost, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7779.
- [76] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3930.
- [77] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. L. Belletire, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2054.
- [78] B. M. Trost, J. M. D. Torrunar, *Organometallics* 1 (1982) 7.
- [79] S. A. Godleski, E. B. Villhauer, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 486.
- [80] J. P. Genet, S. Grisoni, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4165.
- [81] T. Kometani, K. Takahashi, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles* 3 (1975) 691.
- [82] A. Osuka, Y. Mori, H. Suzuki, *Chem. Lett.* 1982, 2031.
- [83] H. Suzuki, S. V. Thiruvikraman, A. Osuka, *Synthesis* 1984, 616.
- [84] T. Kometani, T. Ohsawa, M. Ihara, *Heterocycles* 14 (1980) 277.
- [85] Y. Ito, Y. Inubushi, T. Sugaya, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 1186.
- [86] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1039.

- [87] Y. Ito, K. Kobayashi, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 2030.
[88] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 347.
[89] D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 4561.
[90] D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 4294.
[91] A. U. Rahman, M. Ghazala, N. Sultana, M. Bashir, A. A. Ansari, *J. Chem. Soc. Pak.* **4** (1982) 91.
[92] Y. Watanabe, S. C. Shim, H. Uchida, T. Mitsudo, Y. Takegani, *Tetrahedron* **35** (1979) 1433.
[93] C. Crotti, S. Cenini, B. Rindone, S. Tollari, F. Demartin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 785.
[94] Y. Tsuji, K.-T. Huh, Y. Yokoyama, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1575.
[95] Y. Tsuji, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 377.
[96] Y. Tsuji, K.-T. Huh, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 1673.
[97] W. D. Jones, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 5640.
[98] S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, S. Hibino, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 3836.
[99] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **96** (1984) 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23** (1984) 539.
[100] D. B. Grotjahn, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2091.
[101] G. S. Sheppard, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 5498.
[102] H. Gstach, H. Kischi, *Z. Naturforsch. B* **38** (1983) 251.
[103] T. Oishi, M. Fujui, Y. Endo, *Heterocycles* **7** (1977) 947.
[104] A. P. Kozikowski, K. Isobe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1076.
[105] M. F. Semmelhack, W. Wulff, J. L. Garcia, *J. Organomet. Chem.* **240** (1982) C 5.
[106] G. Nechvatal, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 467.
[107] G. Nechvatal, D. A. Widdowson, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1260.
[108] K. Maruyama, N. Nagai, Y. Naruta, *Chem. Lett.* **1987**, 97.
[109] M. Matsumoto, N. Watanabe, H. Kobayashi, *Heterocycles* **26** (1987) 1479.
[110] R. Aumann, H. Heinen, *Chem. Ber.* **119** (1986) 2289.
[111] R. Aumann, H. Heinen, C. Krüger, Y.-H. Tsay, *Chem. Ber.* **119** (1986) 3141.