

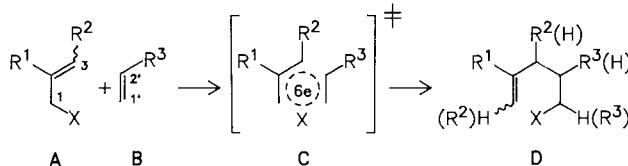
Von Wolfgang Oppolzer*

Professor Elias J. Corey zum 60. Geburtstag gewidmet

Metallo-En-Reaktionen waren bis vor wenigen Jahren kaum bekannt. Ihre intramolekularen Varianten entwickelten sich nun in jüngster Zeit auf beeindruckende Weise. Der strategische Einsatz stereoselektiver Magnesium-En-Cyclisierungen ermöglicht ergiebige Synthesen zahlreicher, strukturell sehr verschiedener Naturstoffe (z. B. Sesquiterpene marinens und pflanzlichen Ursprungs, Alkaloide, Riechstoffe, insekteneigene Abwehrstoffe, Fungitoxine). Ein brillantes Beispiel ist die Synthese des olfaktisch interessanten, aber schwer zugänglichen Tricyclovetivens (+)-Khusimon, die 20 Jahre Arbeit zum Aufbau dieser Substanzklasse in den Schatten stellt. Palladium-, Platin- und Nickel-katalysierte Versionen befinden sich noch im Anfangsstadium der Erforschung, zeigen aber bereits ein faszinierendes Spektrum von Möglichkeiten. Ein nahezu 100% stereospezifischer C-O → C-Pd → C-C-Chiralitäts-Transfer erschließt einfache und selektive *cis*- und *trans*-Anellierungen. Die milden Reaktionsbedingungen sind mit vielen funktionellen, u. a. stickstoffhaltigen Gruppen kompatibel; damit eröffnen sich interessante Perspektiven zur Herstellung von Heterocyclen (z. B. Alkaloiden). Afsangreaktionen der cyclisierten σ-Metall-Zwischenprodukte unter Einschiebung von Kohlenstoffmonoxid führen zu anellierten Cyclopantanonen und Cyclopentenonen, wobei „gleichzeitig“ und stereokontrolliert vier CC-Bindungen gebildet werden. Die hier und im folgenden vorgestellten Beobachtungen bieten eine Grundlage zur weiteren Erforschung und Anwendung dieser leistungsfähigen Methode in der Organischen Synthese.

1. Einführung

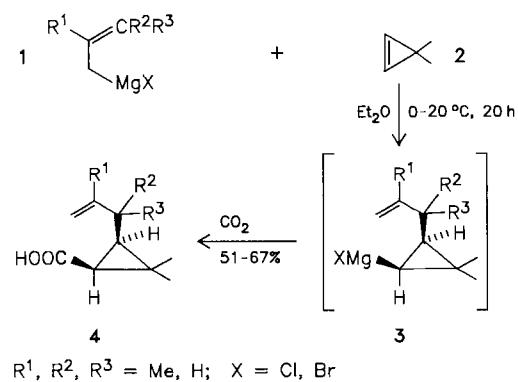
Als En-Reaktion, vor etwa 45 Jahren von Alder et al. entdeckt^[1], bezeichnet man im allgemeinen die thermische Bildung von 1:1-Addukten aus einem Alken (En), das ein allylisches Wasserstoffatom enthält, und einer elektronenarmen ungesättigten Verbindung (Enophil). Dabei wird ein cyclischer 6e-Übergangszustand durchlaufen (zum Beispiel $A + B \rightarrow C^+ \rightarrow D$, X = H, Schema 1).



Schema 1. X = H: En-Reaktion; X = M: Metallo-En-Reaktion.

Lehmkuhl et al.^[2] untersuchten seit 1970 die analoge Addition von allylischen Grignard-Reagentien A, X = MgCl, an Alkene oder Alkine. Kinetische Messungen zeigten negative Aktivierungsentropien ΔS^+ von -18 bis -24 cal K⁻¹ mol⁻¹^[2b]. Weitere Hinweise auf einen konzertierten, suprafacialen Reaktionsverlauf über einen Übergangszustand C⁺, X = MgL_n, lieferte die Addition von 2-Alkenylmagnesiumhalogeniden 1 an 3,3-Dimethylcyclopropen 2;

anschließende Carboxylierung mit CO₂ ergab die *cis*-2-Allylcyclopropancarbonsäuren 4^[2c] (Schema 2). Angesichts der Erfahrung, daß die Konfiguration einer Cyclopropyl-Magnesium-Bindung relativ stabil ist und unter Retention carboxyliert wird^[3], kann man schließen, daß sich die Allyleinheit und das Metallatom an die gleiche Seite des Cyclopropens 2 addieren, wobei primär die Zwischenprodukte 3 entstehen.



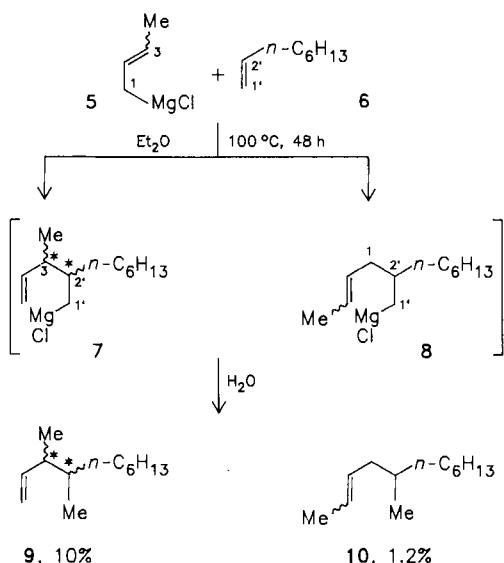
Schema 2.

Diese nicht nur formale Analogie mit dem klassischen En-Prozeß veranlaßte uns, Umsetzungen vom Typ A + B → D, X = Metall, als Metallo-En-Reaktionen zu bezeichnen. In der Tat wurden verwandte Additionen von Allylzink^[4], -aluminium^[5] und -bor-Reagentien^[6] an (gespannte) Alkene, Alkine, Allene und Enolether beschrieben. Ungeachtet der umfangreichen Arbeit Lehmkuhls stieß die Magnesium-En-Reaktion bei syntheseorientierten

[*] Prof. Dr. W. Oppolzer

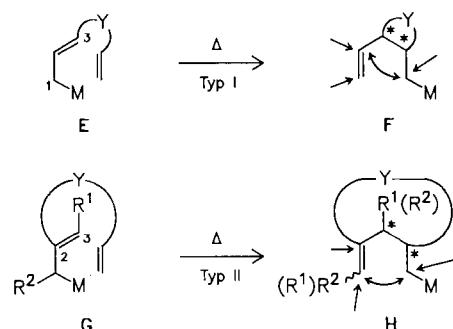
Département de Chimie Organique, Université de Genève
30, quai E. Ansermet, CH-1211 Genève 4 (Schweiz)

Organikern auf wenig Interesse. Dies mag auf die niedrige Regio- und Stereoselektivität und die niedrigen Ausbeuten mancher bimolekulärer Reaktionen zurückzuführen sein, wie die Addition von Crotylmagnesiumchlorid an 1-Octen veranschaulicht^[2d] (Schema 3).



Schema 3.

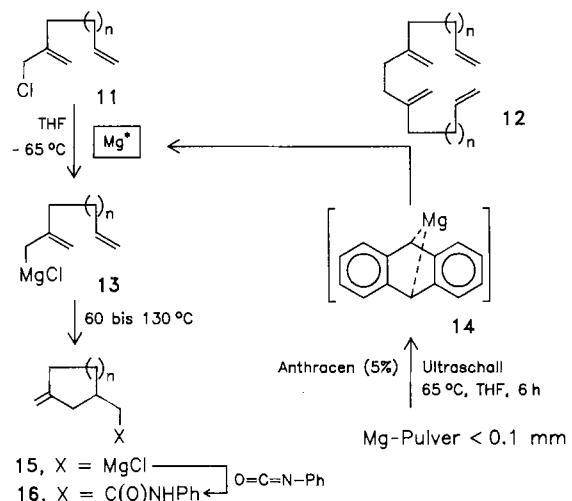
Im Gegensatz dazu, und ähnlich wie bei intramolekularen [4+2]-Cycloadditionen^[7] und En-Reaktionen^[8], können die entropisch günstigeren intramolekularen Varianten der Metallo-En-Reaktion regio- und stereoselektiver sowie ergiebiger sein. Wie Schema 4 zeigt, betrifft dies zwei Arten des Ringschlusses, wobei das Enophil über eine geeignete Brücke entweder mit dem endständigen (C-3, Typ I) oder dem zentralen Kohlenstoffatom (C-2, Typ II) der Metallo-En-Einheit verknüpft ist.



Schema 4. Typ I: Die Brücke Y verbindet Enophil und C-3 des Metallo-Ens.
 Typ II: Die Brücke Y verbindet Enophil und C-2 des Metallo-Ens.

Wesentlich für die Durchführbarkeit solcher Prozesse war außerdem ein bequemer Zugang zu den 2-Alkenyl-Metall-Vorläufern E und G. Besonders die konventionelle Behandlung von Allylhalogeniden mit Mg-Spänen in Ether führte oft zu unerwünschten Kupplungsprodukten, z.B. 11 → 12 (Schema 5).

Aktiviert man Magnesium durch Verdampfung^[9] oder, wesentlich bequemer, durch Ultrabeschallung in Gegenwart von 5% Anthracen^[10], so gelingt zumeist die Metallierung von 2-Alkenylchloriden wie 11 bei -65°C in THF



Schema 5. Die Ausbeute an 16, n = 2, beträgt 69% bezogen auf 11.

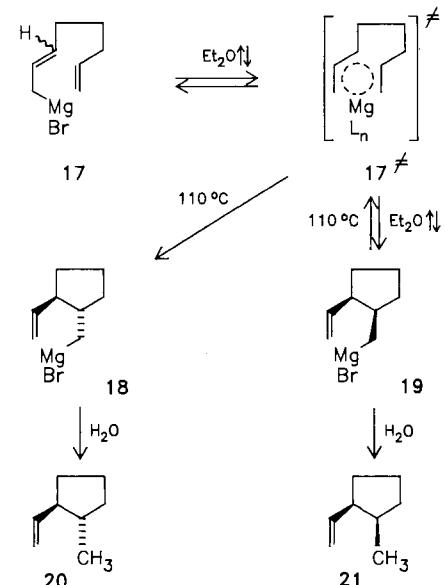
ohne nennenswerte Kupplung. Die so erhaltenen, sauberen, alkalimetall- und halogenidfreien Lösungen der Grignard-Reagentien 13 eignen sich hervorragend zur thermischen Ringschluß/Absang-Sequenz 13 → 15 → 16^[11]. Dank dieser verbesserten, einfachen Herstellung der 2-Alkenyl-magnesium-Verbindungen E und G sowie der Fähigkeit der cyclisierten Alkylmagnesium-Derivate F und H zur weiteren Funktionalisierung und Cyclisierung – unter Beteiligung des metallierten und der beiden olefinischen Zentren – ergibt sich ein bemerkenswertes Synthesepotential.

2. Intramolekulare Magnesium-, Zink- und Lithium-En-Reaktionen

2.1. Typ-I-Reaktionen

2.1.1. Erste Untersuchungen

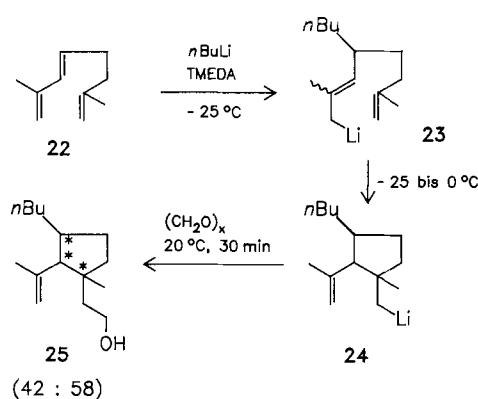
Das erste ermutigende Beispiel einer intramolekularen Typ-I-Magnesium-En-Reaktion wurde 1972 von Felkin et al. beschrieben^[12a]. 2,7-Octadienylmagnesiumbromid 17 cyclisierte in siedendem Et₂O und gab, nach wäßriger Auf-



Schema 6.

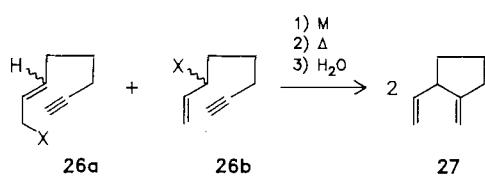
arbeitung, nahezu ausschließlich *cis*-1-Methyl-2-vinylcyclopentan **21** in 67% Ausbeute. Wurde die Lösung des nicht isolierten Grignard-Produktes **19** in einem geschlossenen Rohr 24 h auf 110°C erhitzt, so erhielt man nach Hydrolyse vorwiegend das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer **20** (**20**:**21** = 11:1) in Einklang mit einer reversiblen Reaktion $17 \rightleftharpoons 19$ bei der höheren Temperatur^[12b]. Der Ausgangsstoff **17** wurde *in situ* aus 1,3-Butadien, *n*PrMgBr und $[(PPh_3)_2NiCl_2]$ (2 Mol-%) hergestellt; die Grignard-Produkte **18** und **19** ließen sich auch mit D₂O oder Aceton abfangen. Die Umsetzung $17 \rightarrow 19 \rightarrow 21$ ist auch in einer Patentschrift publiziert^[12c] (Schema 6).

Eine entsprechende Lithium-En-Variante ist durch die Umwandlung des Isopren-Dimers **22** in **25** dokumentiert^[13]. Diese Reaktion wird offensichtlich durch eine konjugate Addition von *n*BuLi an das Dien **22** eingeleitet (\rightarrow **23**), was eine erstaunlich glatt verlaufende Lithium-En-Reaktion **23** \rightarrow **24** auslöst (Schema 7).



Schema 7. Die Ausbeute an **25** beträgt 58% bezogen auf **22** (zwei Stereoisomere).

Eine vergleichende Untersuchung zeigte, daß bei den Eninylbromiden und -phenylethern **26a** und **26b** die Reaktionssequenz Metallierung/Cyclisierung/Hydrolyse mit relativ guter Ausbeute zum Dien **27** führt^[14]. Diese Reaktionen verlaufen offenbar über intramolekulare Zink-, Magnesium- und Lithium-En-Additionen an eine endständige Acetylenbindung (Schema 8, Tabelle 1).



Schema 8.

Tabelle 1. Cyclisierung der Alkine **26a** und **26b** zu **27** über intramolekulare Metallo-En-Reaktionen.

X	Metall M	Lösungs- mittel	T [°C]	t [h]	Ausb. 27 [%]
Br	Zn	THF	20	2	43
Br	Mg	Et ₂ O	[a]	2	15
OPh	Li	THF	50	2-24	50

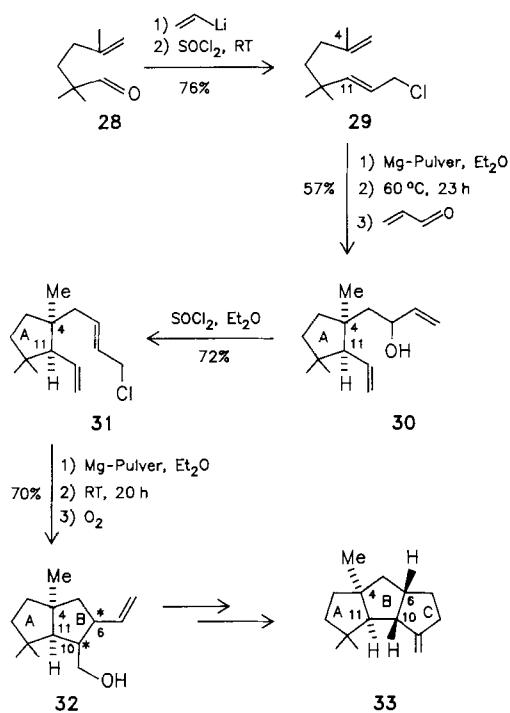
[a] Erhitzen unter Rückfluß.

Auch die Cyclisierung der 1:2-Addukte von Allyl-Grignard-Verbindungen an 1,3-Butadien oder Isopren zu Di-vinylcyclohexylmethylmagnesiumhalogeniden (Stereoisomeren-Gemische) entspricht einer intramolekularen Mg-En-Reaktion^[2c].

2.1.2. Anwendungen zur Synthese von Naturstoffen

Nach diesen mehr oder weniger vereinzelten Untersuchungen gab der Reiz der Naturstoff-Synthese den entscheidenden Anstoß zur Weiterentwicklung der intramolekularen Magnesium-En-Reaktion. Die folgenden Beispiele mögen die strategische Rolle dieser Methode bei der Synthese veranschaulichen.

Die 1982 veröffentlichte Synthese von $\Delta^{9(12)}$ -Capnellen **33**^[15] illustriert die Möglichkeit, durch iterative Magnesium-En-Cyclisierungen Polycyclopentanoid-Systeme aufzubauen (Schema 9).

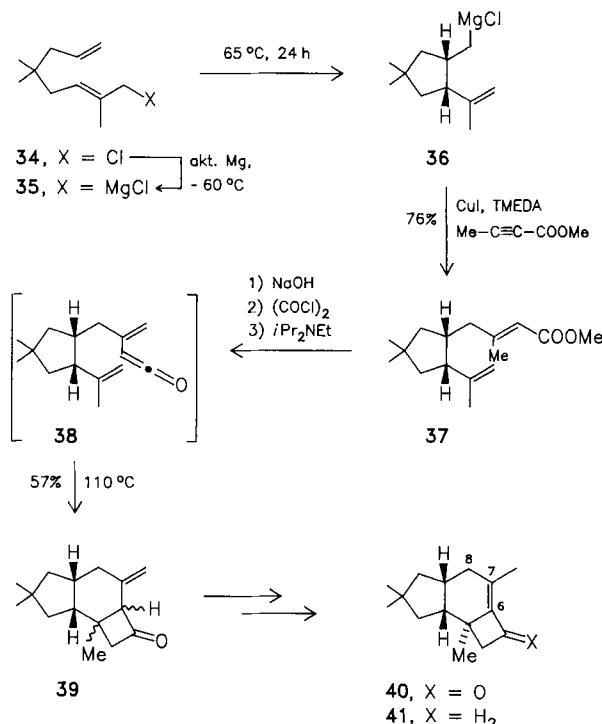


Schema 9.

Im ersten Schlüsselschritt **29** \rightarrow **30** wurde mit ausgeprägter sterischer Kontrolle die räumlich anspruchsvolle Bindung zwischen C-4 und C-11 gebildet. Danach schuf die Addition des cyclisierten Grignard-Zwischenproduktes an Acrolein die Voraussetzung für den zweiten Magnesium-En-Ringschluß, der bei Raumtemperatur ablief. Oxidation des bicyclischen Magnesium-En-Produktes mit Sauerstoff ergab den Alkohol **32** als 3:2-Gemisch von Stereoisomeren. Dieser kinetisch bedingte Mangel an Diastereoselektivität fiel hier kaum ins Gewicht, da der restliche Ring C durch eine intramolekulare Aldolisierung unter thermodynamischer Kontrolle über die Konfiguration an C-6 und/oder an C-10 geschlossen wurde. Damit ließ sich das Gemisch **32** praktisch vollständig in das reine *cis-anti-cis*-Trquinan **33** überführen.

Wie aus Schema 10 hervorgeht, ist der Schlüsselschritt **35** \rightarrow **36** einer Synthese von (\pm)-6-Protoilludin **41** wie-

derum durch die diastereoselektive Bildung eines *cis*-1,2-disubstituierten fünfgliedrigen Ringes charakterisiert^[16].

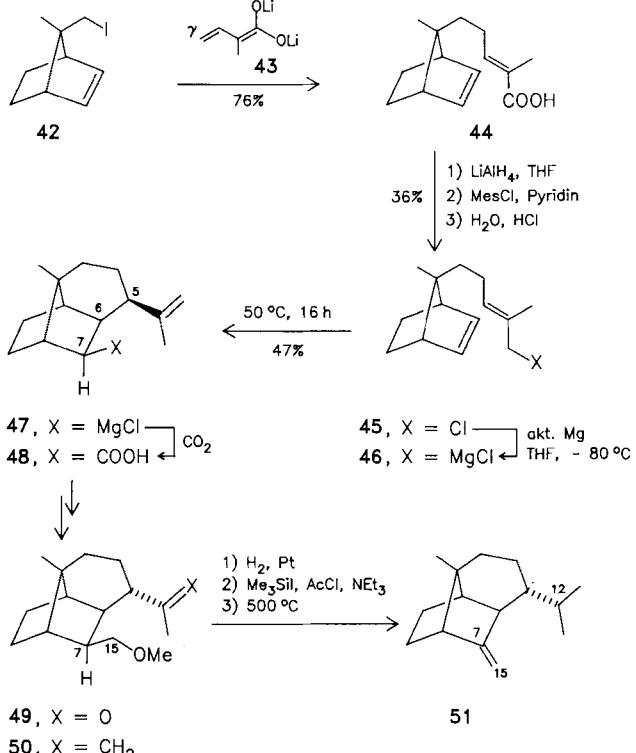


Schema 10.

Die Umsetzung des Dienylchlorids **34** führt in einer Syntheseoperation über eine kupferinduzierte 1,4-Addition des cyclisierten Grignard-Zwischenprodukts **36** an Methyl-2-butinoat zum konjugierten Ester **37** (76%). Die so erhaltenen 1,2-*cis*-ständigen funktionellen Gruppen in **37** eignen sich vortrefflich, um die restlichen sechs- und viergliedrigen Ringe gleichzeitig durch eine intramolekulare Vinylketen/Alken-Cycloaddition **38** → **39** zu schließen. Die Carbonylgruppe in **39** (chromatographisch gereinigt) dirigierte außerdem anschließend die olefinische Bindung in die gewünschte 6(7)-Position (anstelle der sonst bevorzugten 7(8)-Lage). Obwohl sich die [2 + 2]-Cycloaddition (**38** → **39**) nicht durch hohe Stereoselektivität auszeichnet, so demonstriert dieser direkte Zugang zum Protoilludengerüst in nur zwei bis drei Schritten aus dem leicht zugänglichen offenkettigen Dienylchlorid **34** doch das generelle Potential von Kombinationen der Magnesium-En-Cyclisierung mit Cycloadditionsreaktionen.

Der Synthese eines anderen ungewöhnlichen Sesquiterpens, Sinularen **51**^[17], liegt die diastereokontrollierte Bildung eines sechsgliedrigen Ringes durch einen intramolekularen Magnesium-En-Prozeß zugrunde (Schema 11).

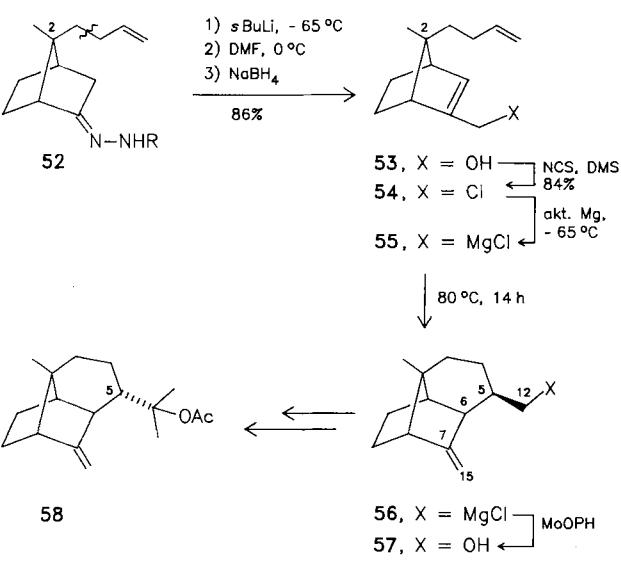
So führte die selektive γ -Alkylierung des „Dianions“ **43** durch das Iodid **42** über die (*E*)-Carbonsäure **44** zum Allylchlorid **45**. Durch aufeinanderfolgende Behandlung mit aktiviertem Magnesium, Erhitzen auf 50°C und Einleiten von CO₂ wurden die Bindungen zwischen C-5 und C-6 sowie C-7 und C-15 geschlossen; dadurch entstand die kristalline Carbonsäure **48** in 47% Gesamtausbeute in einer einzigen Syntheseoperation. In diesem Fall war jedoch die kinetisch kontrollierte *cis*-Beziehung der Magnesium-Donor- und -Acceptor-Zentren in **47** unerwünscht und erforder-



Schema 11.

derte eine nachträgliche Epimerisierung an C-5 (KOH-Behandlung von **49**). Schließlich wurde über eine Esterpyrolyse das Zielmolekül **51** erhalten.

Eine ähnliche Synthese von 12-Acetoxyxinsularen **58**^[18] unterscheidet sich davon insbesondere durch den Einbau der Magnesium-En-Einheit in das Norbornen-Skelett, das an C-2 die enophile Kette trägt (Schema 12).



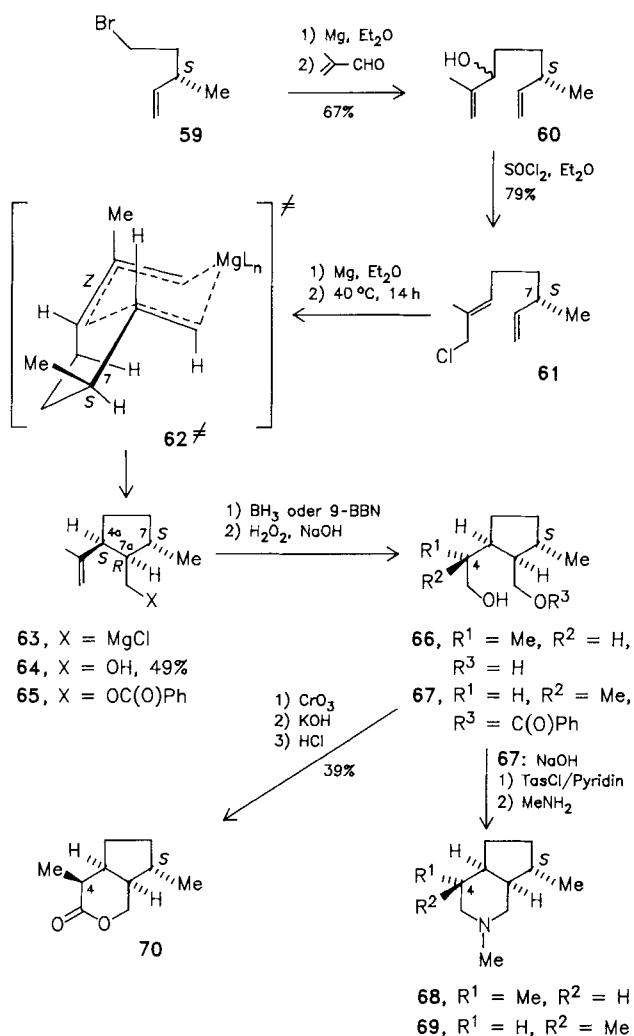
R = 2,4,6-*i*Pr₃C₆H₂SO₂

Schema 12. NCS = *N*-Chlorsuccinimid, DMS = Dimethylsulfid, MoOPH = MoO₅-Pyridin-Hexamethylphosphorsäuretriamid-Komplex.

Bedingt durch die ausgetauschten Positionen der Reaktionspartner wurde im entscheidenden Schritt **55** → **56** die Bindung zwischen C-5 und C-6 gleichzeitig mit der Methy-

lengruppe und der C-12-Mg-Funktionalität gebildet. Dabei erhielt man aus **54** in einer Syntheseoperation den Alkohol **57** (62% Ausbeute). Wiederum wurde die ursprüngliche *cis*-Relation von C-12 und C-7 durch eine spätere Epimerisierung an C-5 korrigiert.

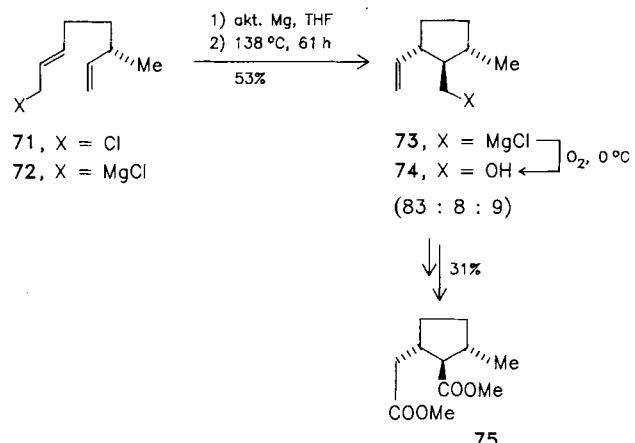
Der räumlich dirigierende Einfluß eines vorgegebenen stereogenen Zentrums auf die intramolekulare Magnesium-En-Reaktion kennzeichnet die enantioselektiven Synthesen von (+)- α -Skytanthin **68**, (+)- δ -Skytanthin **69** sowie (+)-Iridomyrmecin **70**^[19] (Schema 13).



Schema 13. 9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan.

Das Bromid **59**, leicht zugänglich in 94% optischer Reinheit durch eine asymmetrische 1,4-Addition von Vinylkupfer an ein chirales *O*-Crotylenoat, wurde in das Allylchlorid **61** überführt. Metallierung von **61** mit käuflichem Mg-Pulver, Erhitzen der Lösung unter Rückfluß und Oxidation von **63** mit dem Komplex MoOPH bei -78°C ergab ein 88.4/5.9/3.0/1.4-Gemisch cyclisierter Alkohole (58%). Das Hauptprodukt **64**, in 49% Ausbeute (bezogen auf **61**) isoliert durch „Flash“-Chromatographie, hat die erwünschte (4a*S*,7a*R*)-Konfiguration. Dieses Resultat entspricht einem bevorzugten Übergangszustand **62**⁺ (mit nach außen orientierter C-7-Methylgruppe), vorausgesetzt, daß 2,3-disubstituierte 2-Alkenylmagnesiumhalogenide in der (*Z*)-Form reagieren (vgl. Abschnitt 2.2.1). Der stereokon-

vergende Aufbau des letzten Zentrums C-4 gelang durch Hydroborierung/Oxidation entweder des freien Alkohols **64** (\rightarrow **66**) oder des Benzoats **65** (\rightarrow **67**). Schlußendlich wurden die C-4-Epimere **66** oder **67** zu (+)-Skytanthin **68** bzw. zu (+)- δ -Skytanthin **69** und (+)-Iridomyrmecin **70** umgesetzt.



Schema 14.

Während alle vorhin angeführten Anwendungen auf einer kinetisch verursachten Stereoselektivität von Magnesium-En-Reaktionen beruhen, wird der Ringschluß **72** \rightarrow **73** bei 138°C (61 h) vermutlich thermodynamisch kontrolliert, wobei das Abfangen von **73** mit O_2 ein 83:8:9-Gemisch von Stereoisomeren ergab. Der überwiegend gebildete all-trans-Alkohol **74** wurde in den Dimethylester der trans,trans-Boschniasäure **75** überführt (Schema 14)^[20].

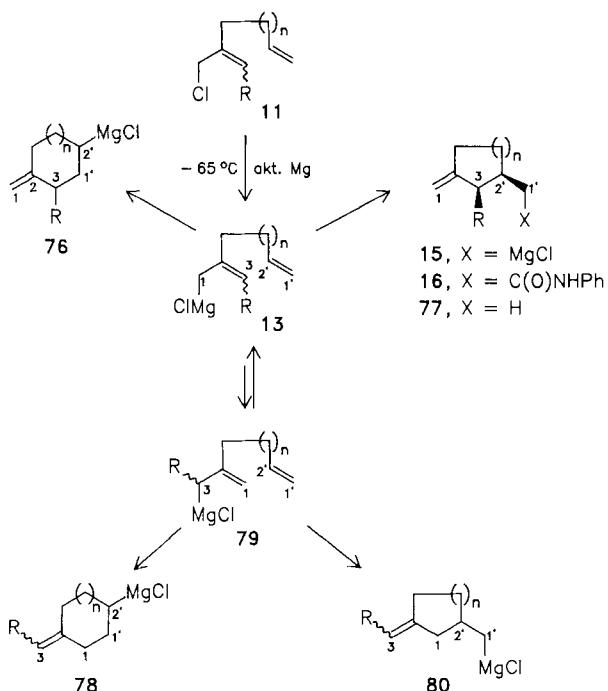
2.2. Typ-II-Magnesium-En-Cyclisierungen

2.2.1. Systematische Untersuchungen

Diese Variante, bei der die enophile Kette am zentralen Atom C-2 der Magnesium-En-Komponente angeheftet ist, wurde erst 1982 beschrieben (siehe Schema 15). Eine systematische Studie zur Effizienz, Regio- und Stereoselektivität der Reaktion^[21] umfaßte das Erhitzen von 2-Alkenylallylmagnesiumchloriden **13** und nachfolgende Behandlung der cyclisierten Grignard-Derivate mit Phenylisocyanat (Tabelle 2, Beispiele Nr. 1–5) oder Wasser (Beispiel Nr. 6).

Bemerkenswerterweise schloß sich ein sechsgliedriger Ring (Beispiele Nr. 2, 5, 6) leichter als ein fünf- (Beispiel Nr. 1) oder siebgliedriger Ring (Nr. 3, 4), was das Gengenspiel von entropischen und Winkelspannungs-Einflüssen widerspiegelt.

Diese Untersuchung wies auch eine erstaunliche *Regioselektivität* nach: Es fielen ausschließlich die Produkte **16** oder **77** (aber keine von **76** oder **78** abgeleiteten Isomere) an, unabhängig vom Abstand der Reaktionspartner. Daraus folgt, daß das Magnesium an das entferntere Ende C-1' des *Enophils* übertragen wurde und daß das näherte C-2' die neue CC-Bindung einging. Bei Typ-II-Ringschlüssen von nicht-symmetrisch substituierten Magnesium-En-Komponenten (Beispiele Nr. 4–6) läßt eine rasche 1,3-Metall-Wanderung **13** \rightleftharpoons **79**^[22] zwei Möglichkeiten offen: CC-



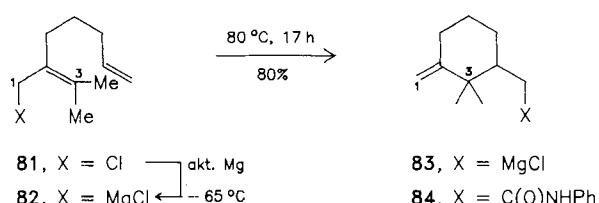
Schema 15.

Tabelle 2. Intramolekulare Typ-II-Magnesium-En-Reaktionen 11 \rightarrow [13 \rightarrow 15] \rightarrow 16 oder 77.

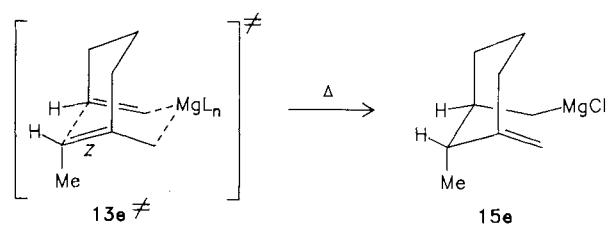
Nr.	n	R	T [°C]	t [h]	Produkt	Ausb. [%]
1	a	H	130	23	16a	71
2	b	H	80	17	16b	72
3	c	H	130	17	16c	71
4	d	CH ₃	130	23	16d	40 [a]
5	e	CH ₃	80	17	16e	86
6	f	n-C ₆ H ₁₃	80	17	77f	81

[a] 20% nicht-cyclisiertes Dienylanilid isoliert.

Bindungsbildung mit dem höher oder niedriger substituierten En-Terminus C-3 (13 \rightarrow 15) oder C-1 (79 \rightarrow 80); beobachtet wurde lediglich die erstgenannte Regioselektivität. Auch die 3,3-dimethylsubstituierte Magnesium-En-Einheit von 81 bildet die neue CC-Bindung (und damit ein quartäres Zentrum) ausschließlich an C-3, so daß man 84 (80%) erhielt (Schema 16).



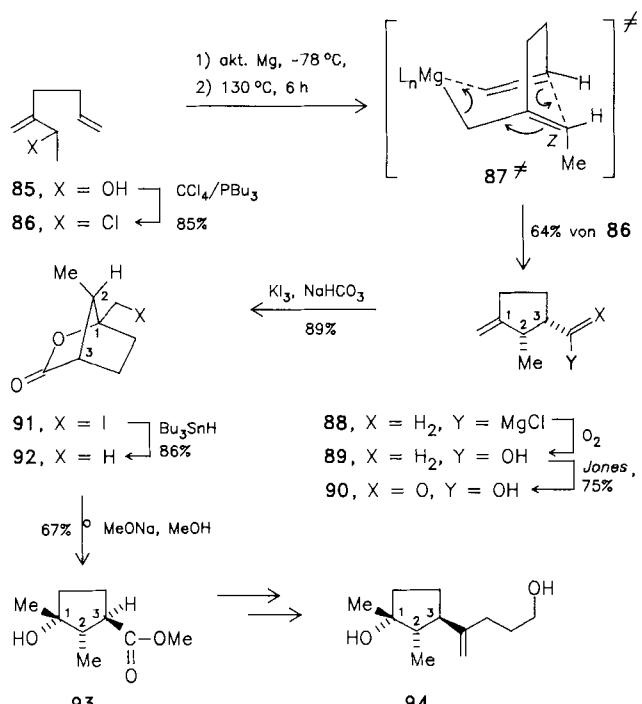
Hinsichtlich der Stereochemie fällt auf, daß nur *cis*-Isomere 16 und 77 gefunden wurden – in Einklang mit einer selektiven Alken-„Insertion“ in eine (Z)-En-Komponente 13 (Schema 17), die sich im Gleichgewicht mit (E)-13 befindet (über eine rasche 1,3-Mg-Wanderung 13 \rightleftharpoons 79 siehe Schema 15).



Schema 17.

2.2.2. Anwendungen zur Synthese von Naturstoffen

Gerade von der zuletzt beschriebenen Art räumlicher Kontrolle profitiert die Synthese des Fungitoxins (\pm)-Chokol-A 94^[23] (Schema 18).



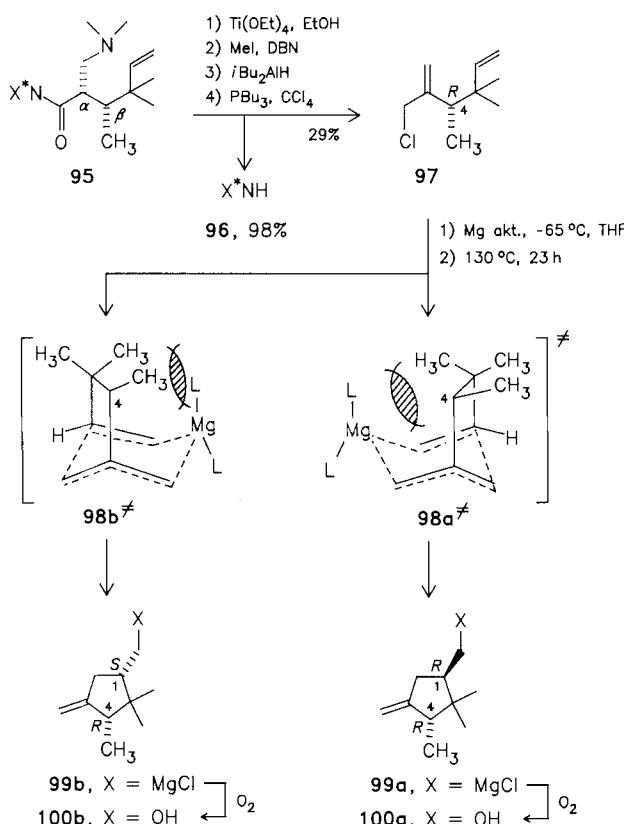
Schema 18.

Umsetzung des Alkohols 85 (in zwei Stufen aus 5-Hexen-2-on hergestellt) mit $\text{CCl}_4/\text{PBU}_3$ ergab das Allylchlorid 86 (85%). Der entscheidende (detailliert beschriebene) Metallierungs/Cyclisierungs/Oxidations-Schritt 86 \rightarrow 87 $^{+}$ \rightarrow 88 \rightarrow 89 lieferte ein *cis*-Cyclopentylmethanol 89 (64% aus 86 zusammen mit 2% seines *trans*-Epimers und 6% eines von 80 abgeleiteten Regiosomers), das zur *cis*-Carbonsäure 90 oxidiert wurde. Die Iodlactonisierung/Reduktion 90 \rightarrow 91 \rightarrow 92 sicherte die gewünschte *cis*-Anordnung der 1-Hydroxy- und der 2-Methylgruppe in 93. Basische Methanolysen des Lactons 92 ergab, unter gleichzeitiger C-3-Epimerisierung, den *trans*-ständigen 3-Methoxycarbonyl-Substituenten, der in die Pentenol-Seitenkette von 94 überführt wurde.

Keine Diastereoselektivität zeigte dagegen die Typ-II-Magnesium-En-Cyclisierung/Oxidation 97 \rightarrow 98 $^{+}$ \rightarrow 99 \rightarrow 100, die den insekteneigenen Abwehrstoff β -Necrodol 100a und sein C-1-Epimer 100b lieferte (61%, 1:1-Mischung)^[24]. Dies kam nicht überraschend, treten doch in beiden Übergangszuständen 98a $^{+}$ (\rightarrow 100a) und 98b $^{+}$

(→ 100b) infolge der *gem*-Dimethylgruppe ähnliche räumliche Abstoßungseffekte auf (Schema 19).

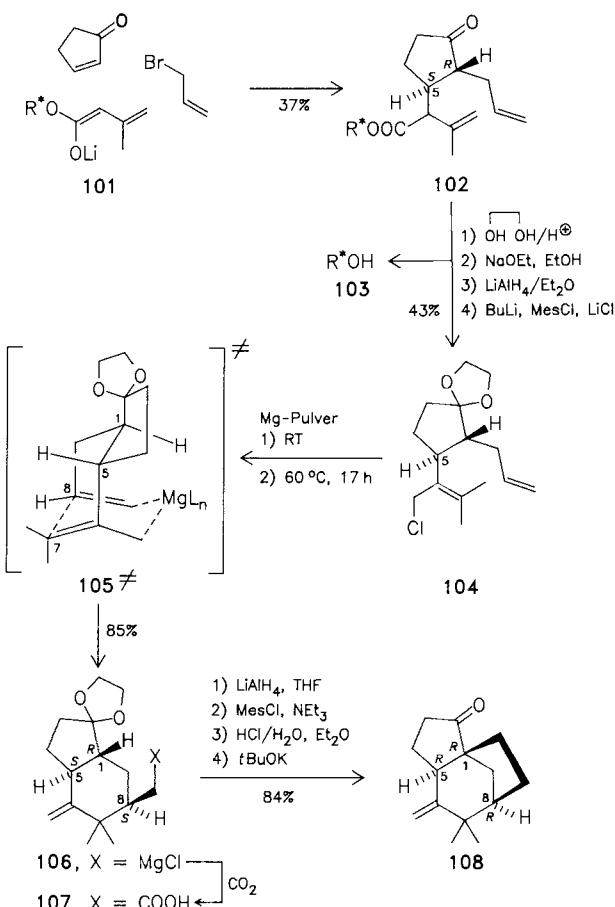
Sehr nützlich war jedoch der Einsatz von optisch reinem 95. Das Acylderivat 95, aus einem chiralen N-Crotonoylsultam durch Methylkupfer-Addition/Mannich-Reaktion erhalten, ergab das reine Allylchlorid (4*R*)-97, dessen Überführung in enantiomerenreines β-Necrodol 100a die Zuordnung der absoluten Konfiguration des Naturstoffes ermöglichte.



Schema 19. DBN = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en.

Ein Höhepunkt der intramolekularen Typ-II-Magnesium-En-Methodologie ist ihre Anwendung zur regio-, diastro- und enantioselektiven Synthese des sonst schwer zugänglichen, olfaktisch interessanten Norsesquiterpens (+)-Khusimon 108^[25] (Schema 20).

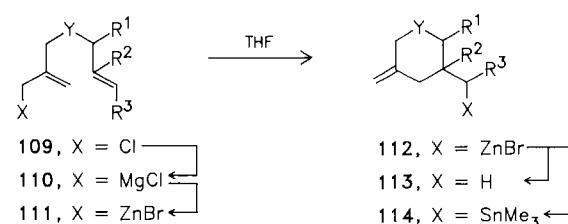
1,4-Addition eines chiralen Dienolats 101 an Cyclopentenon, kombiniert mit dem Auffangen des Enolats durch Allylbromid, Chromatographie und Kristallisation ergeben direkt enantiomerenreines 102 (37% aus Cyclopentenon), das in das Allylchlorid 104 überführt wurde. Langsame Zugabe von 104 zu einer Suspension von Mg-Pulver (Merck) in THF, 17 h Erhitzen der Lösung auf 60°C und Einleiten von CO₂ führten, nach Umkristallisation, zur bicyclischen Carbonsäure 107 (85% aus 104). Selbst in der Mutterlauge konnten keine Regio- oder Stereoisomere von 107 nachgewiesen werden. Dieser bemerkenswerte Einfluß der vorgegebenen Zentren C-5 und C-1 in 104 auf die Bildung des stereogenen Zentrums C-8 entspricht dem räumlich am wenigsten anspruchsvollen Übergangszustand 105⁺. Folglich erzielte der Magnesium-En-Schritt den Aufbau der thermodynamisch instabilen, sterisch gehinderten 7,7-Dimethyl-6-methylen-Gruppierung unter perfekter Kontrolle der Chiralität an C-8.



Schema 20.

2.3. Typ-II-Zink-En-Cyclisierungen

Thermische Typ-II-Cyclisierungen von olefinischen Alkylzinkbromiden 111, *in situ* aus den Chloriden 109 über die Transmetallierung der Grignard-Zwischenprodukte 110 mit ZnBr₂ (1.5 Äquiv.) erhältlich, versprechen interessante Möglichkeiten. Afsangreaktionen der cyclisierten Alkylzink-Derivate 112 mit Wasser (→ 113) oder ClSnMe₃ (→ 114) ermöglichen den Aufbau von sauerstoff- und stickstoffhaltigen Heterocyclen^[26] (Schema 21, Tabelle 3).



Schema 21.

Tabelle 3. Intramolekulare Typ-II-Zink-En-Reaktionen 111 → 112 → 113 oder 114 in THF.

Nr.	Y	R ¹	R ²	R ³	T [°C]	t [h]	Produkt	Ausb. [%]
1	a	O	H	H	80	23	114a	57
2	b	O	H	H	80	45	113b	80
3	c	O	H	CH ₃	130	22	113c	50
4	d	O	C ₆ H ₅	H	80	48	113d	76 [b]
5	e	OCH ₂	H	H	80	24	114e	62
6	f	O	-(CH ₂) ₃ -	H	130	22	113f	0
7	g	NCH ₃	H	H	80	24	114g	64

[a] Bezogen auf 109. [b] 2:1-*trans/cis*-Gemisch.

Ähnliche Versuche, die Allylmagnesiumchloride **110** zu cyclisieren, blieben erfolglos, außer der Umsetzung **110g** → **114g** (76%). Dagegen cyclisierten die weniger nucleophilen Zink-Derivate **111** glatt bei 80°C und selbst unter Beteiligung einer endständig methylsubstituierten Alkenbindung (allerdings erst bei 130°C, Beispiel Nr. 3), aber nicht mit einem Cyclohexenyl-Enophil (Beispiel Nr. 6).

2.4. Schlußfolgerungen

Die folgenden Tendenzen und Charakteristika lassen sich aus den vorhandenen Daten ableiten:

Ringgröße: Die Leichtigkeit eines Ringschlusses nimmt je nach Größe des zu bildenden Ringes in der folgenden Reihenfolge ab:

Typ I: 5 > 6 > 7

Typ II: 6 > 5 ≈ 7 > 8

Regioselektivität: CC-Bindungen bilden sich im Typ-I-Prozeß bevorzugt zwischen den am engsten benachbarten Enden der Reaktionspartner und in der Typ-II-Variante zwischen dem höher substituierten En- und dem nächsten Enophil-Terminus.

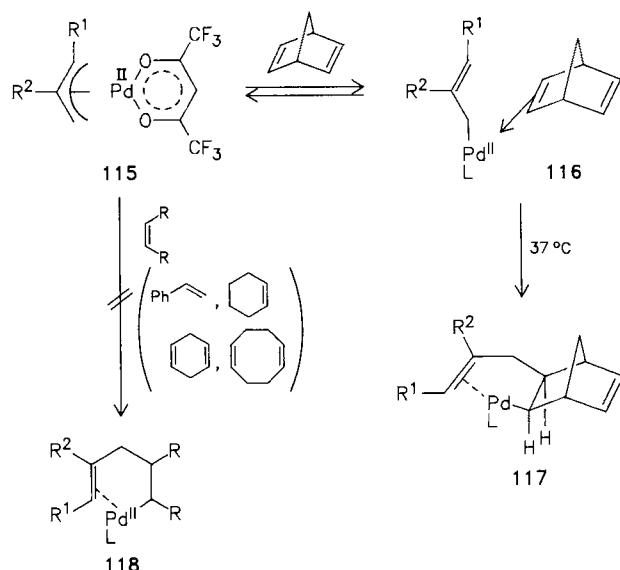
Stereoselektivität: Typ-I-Ringschlüsse führen, im allgemeinen kinetisch kontrolliert, vorwiegend zu fünf- und sechsgliedrigen Ringen mit *cis*-ständigen Magnesium-Donor- und -Acceptor-Zentren, selbst wenn dabei ein quartäres Zentrum entsteht. 2,3-Dialkylsubstituierte Allylmagnesium-Komponenten reagieren bevorzugt in der (*Z*)-Konfiguration, wobei in den Typ-II-Varianten eine *cis*-Beziehung zwischen dem 3-Substituenten und dem Magnesium-Acceptor-Zentrum resultiert. Vorsicht ist jedoch bei sterisch gehinderten Verbindungen geboten, z.B. bei Anwesenheit von kritisch plazierten *gem*-Dimethylgruppen (vgl. **31**, **97**). In solchen Fällen kann die Stereoselektivität von Typ-I- und Typ-II-Magnesium-En-Reaktionen drastisch sinken.

Grenzen: Die vorgestellten Anwendungen umfassen nur endständige (oder gespannte, vgl. **46**) olefinische Enophile, da intramolekulare Einschiebungen von Allylmagnesium-Derivaten in 1,2-Dialkylalken-, Trialkylalken- und endocyclische Alken-Bindungen nicht erzielt werden konnten. Versuche zum entsprechenden Aufbau von Pyrrolidinen scheiterten bisher. Allerdings sollten es Typ-II-Reaktionen von Allylzink-Derivaten in Zukunft ermöglichen, einige dieser Schwierigkeiten zu umgehen.

3. Palladium-, Nickel- und Platin-katalysierte intramolekulare Metallo-En-Reaktionen

3.1. Palladium-katalysierte Metallo-En-Reaktionen

Als ein interessanteres Konzept, diese und andere Einschränkungen der Magnesium-En-Ringschlüsse zu überwinden, zogen wir die Erforschung *katalytischer* Palladium-En-Reaktionen in Betracht. Stöchiometrische Mengen von Allylpalladium-Komplexen **115** und Norbornadien bilden bekanntlich schnell und reversibel σ -Allyl-Komplexe **116**, die bei 37°C die *cis*-Einschiebungsprodukte **117** ergeben^[27] (Schema 22).

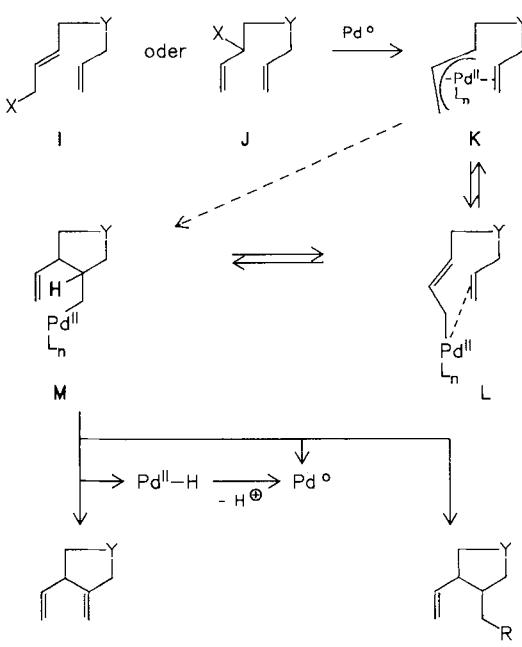


Schema 22. L = Hexafluoracetylacetonat.

Analoge stöchiometrische Additionen von Allylpalladium-Derivaten an Norbornen^[28] und 1,3-Diene^[29] sind beschrieben; einfache Olefine (z.B. Styrol, Cyclohexen, 1,4-Cyclohexadien und 1,5-Cyclooctadien) gingen diese Reaktion nicht ein^[27].

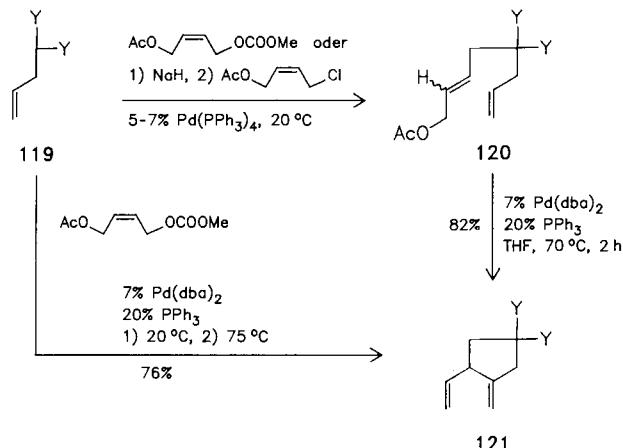
3.1.1. Typ-I-Cyclisierungen

Nichtsdestoweniger nahmen wir an, daß die *intramolekulare* En-Reaktion **L** → **M** entropisch begünstigt sei und daß eine anschließende irreversible β -Eliminierung **M** → **N** das En-Produkt **M** aus dem Gleichgewicht **L** ↔ **M** entfernen könnte^[30a]. Weitere Perspektiven sollten Prozesse unter Insertion und reduktiver Eliminierung (**M** → **O**) eröffnen^[30b]. Das dadurch regenerierte Pd^0 sollte durch oxidative Addition an Allyl-Derivate **I** oder **J** (z.B. X = OR) in situ die olefinischen Allylpalladium-Zwischenprodukte **K** erzeugen und so den katalytischen Kreislauf aufrechterhalten (Schema 23).



Schema 23.

Acetoxydiene **120** sind leicht zugänglich, vorwiegend als (*E*)-Isomere, und zwar durch $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -katalysierte Alkylierung^[31] der Disulfone **119a** ($\text{Y} = \text{SO}_2\text{Ar}$) oder Malonate **119b** ($\text{Y} = \text{COOMe}$) mit 4-Acetoxy-2-butenoylethylcarbonat. Erhitzte man die Diene **120a** ($\text{Y} = \text{Tos}$) mit $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.07 Äquiv.)/ PPh_3 (0.2 Äquiv.) in THF 2 h auf 70°C, so entstand das erwartete Produkt **121a** in 82% Ausbeute. Noch bequemer erhielten wir **121a** in einem Schritt aus **119a** in 76% Ausbeute durch Pd^0 -katalysierte Alkylierung/Cyclisierung^[30] (Schema 24, Tabelle 4, Beispiel Nr. 2).



Schema 24. dba = Dibenzylidenaceton.

Tabelle 4. $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$ -katalysierte Cyclisierungen **120** → **121**.

Nr.	Y	Lösungs-mittel	T [°C]	t [h]	Ausb. 121 [%]
1	a	Tos	THF	70	2
2 [a]	a	Tos	THF	Eintopf [a]	76
3	b	COOMe	THF	80	40
4	b	COOMe	MeOH	80	8
5	b	COOMe	AcOH	80	1.5

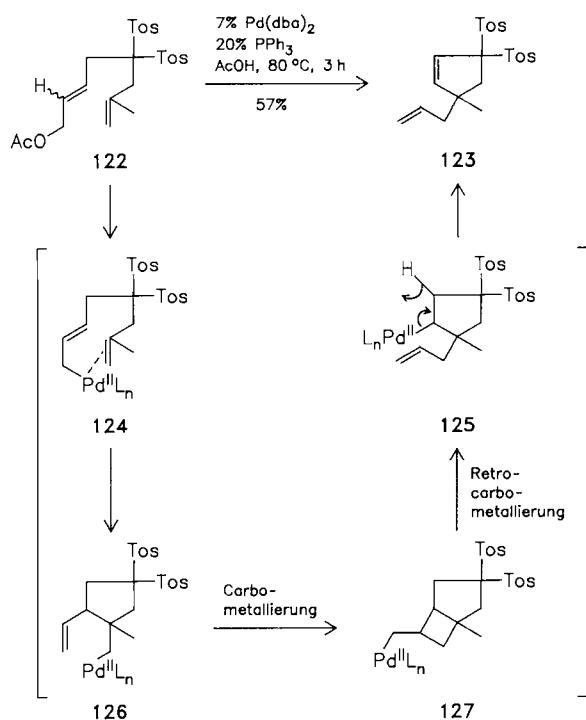
[a] „Eintopf-Schritt“ aus **119a**.

Durch Lösungsmittel lässt sich dieser neuartige En-Prozeß außerordentlich stark beeinflussen, wie der Ringschluß des Malonats **120b** → **121b** zeigt. Während in Toluol, Dichlormethan oder *N,N*-Dimethylformamid keine Reaktion stattfand, stiegen Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute in der Reihenfolge THF (20%), Methanol (65%), Essigsäure (77%, Beispiele Nr. 3–5)^[30]. Interessanterweise erwies sich die Anwesenheit eines Phosphans als wesentlich für die Umsetzung **120b** → **121b**.

Unter den üblichen Bedingungen gelang auch die intramolekulare Insertion eines 1,1-Dialkylalkens in eine Allylpalladium-Einheit (**124** → **126**), wie die Cyclisierung **122** → **123** belegt^[32] (Schema 25).

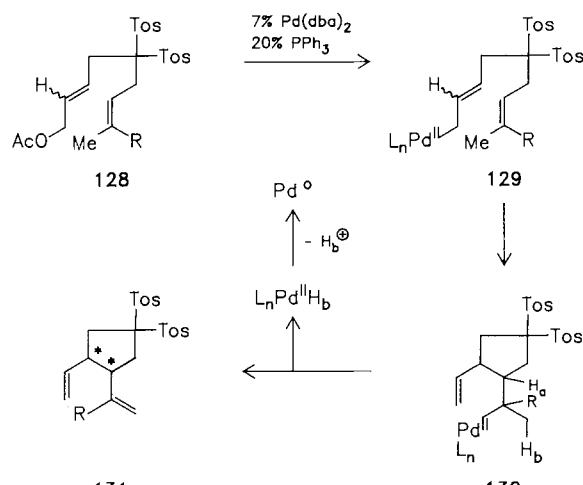
Das cyclisierte Alkylpalladium-Zwischenprodukt **126**, unfähig zur β -Eliminierung, ergab offensichtlich durch Carbometallierung der benachbarten Vinylgruppe das instabile Cyclobutan **127**, das eine Retro-Carbometallierung **127** → **125** → **123** einging.

Im Gegensatz zu den 8-alkylsubstituierten 2,7-Dienylmagnesiumhalogeniden, die nicht cyclisieren (vgl. Abschnitt 2.1), addiert sich die Allylpalladium-Einheit von **129** glatt nach Schema 26 an endständig mono- und sogar



Schema 25.

dimethylsubstituierte olefinische Bindungen zu **130** (Tabelle 5)^[30].



Schema 26.

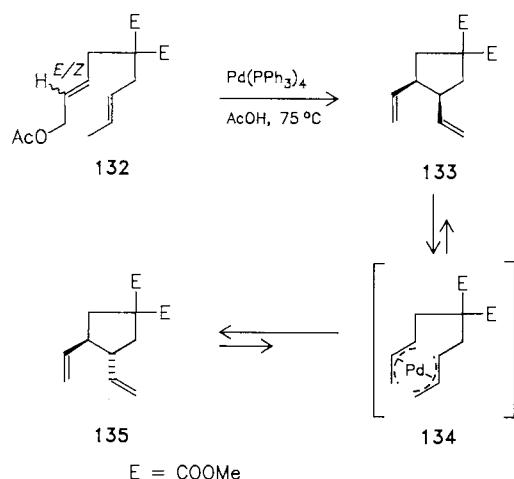
Tabelle 5. $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$ -katalysierte Cyclisierungen **128** → **131**.

Nr.	R	Lösungs-mittel	T [°C]	t [h]	Ausb. 131 [%]
1	a	H	THF	75	15
2	a	H	AcOH	75	1.5
3	b	Me	THF	85	40
4	b	Me	AcOH	75	1.5

Die Pd^0 -katalysierten Ringschluß-Reaktionen (AcOH, 75°C, 1.5 h) der Acetoxydiene **128a** und **128b** ergaben jeweils ein einziges 1,5-Dien-Produkt **131a** (91%) bzw. **131b** (71%). Daraus folgt, daß das cyclisierte Alkylpalladium-Derivat **130** das exocyclische H_b bevorzugt gegenüber H_a eliminiert, in Einklang mit den konformationellen Ein-

schränkungen einer *syn*- β -Eliminierung. Wiederum führte Essigsäure als Lösungsmittel in kürzerer Zeit zu höheren Ausbeuten als THF (vgl. Beispiele Nr. 1, 2 und 3, 4)^[30].

Bei der Ringschluß-Reaktion $132 \rightarrow 133 + 135$ entsteht, kinetisch bedingt, das *trans*-Divinylcyclopentan **135** gegenüberg bevorzugt (unabhängig von der En-E/Z-Konfiguration, vgl. Schema 34); das Verhältnis stieg jedoch auf 9 : 1, als mehr Katalysator und längere Reaktionszeiten angewendet wurden^[32] (Schema 27, Tabelle 6).

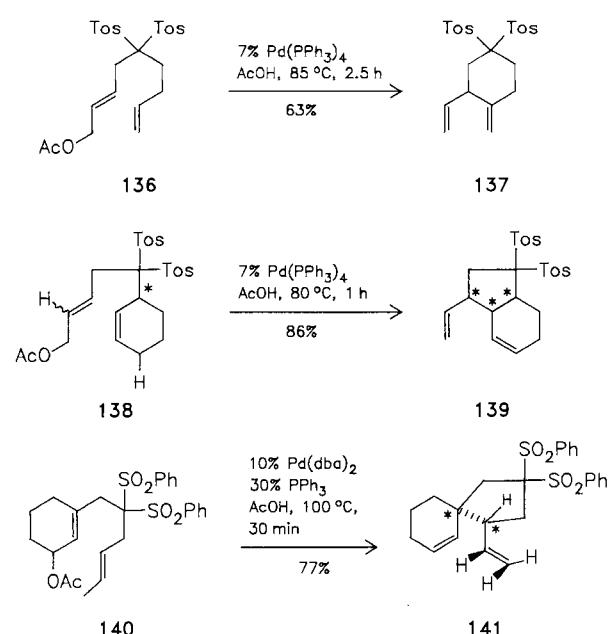


Schema 27.

Tabelle 6. Stereochemie der $Pd(PPh_3)_4$ -katalysierten Cyclisierungen $132 \rightarrow 133 + 135$.

Nr.	132	$E : Z$	Äquiv. $Pd(PPh_3)_4$	t [h]	Ausb. [%]	133 + 135	133 : 135
1		0 : 100	0.05	5	70	36 : 64	
2		60 : 40	0.05	5	67	36 : 64	
3		60 : 40	0.07	2	26 (80) [a]	32 : 68	
4		60 : 40	0.10	24	52	10 : 90	

[a] Ausbeuten in Klammern beziehen sich auf eingesetzte minus zurückgewonnene Ausgangsverbindung **132**.



Schema 28.

Dieses präparativ nützliche Überwiegen des thermodynamisch stabileren *trans*-Produktes **135** beruht wahrscheinlich auf einer Palladium-katalysierten Äquilibrierung vom „Cope-Typ“ ($133 \rightarrow 134 \rightarrow 135$).

Wie erwartet, erwies sich auch $Pd(PPh_3)_4$ als geeigneter Katalysator (Schema 28).

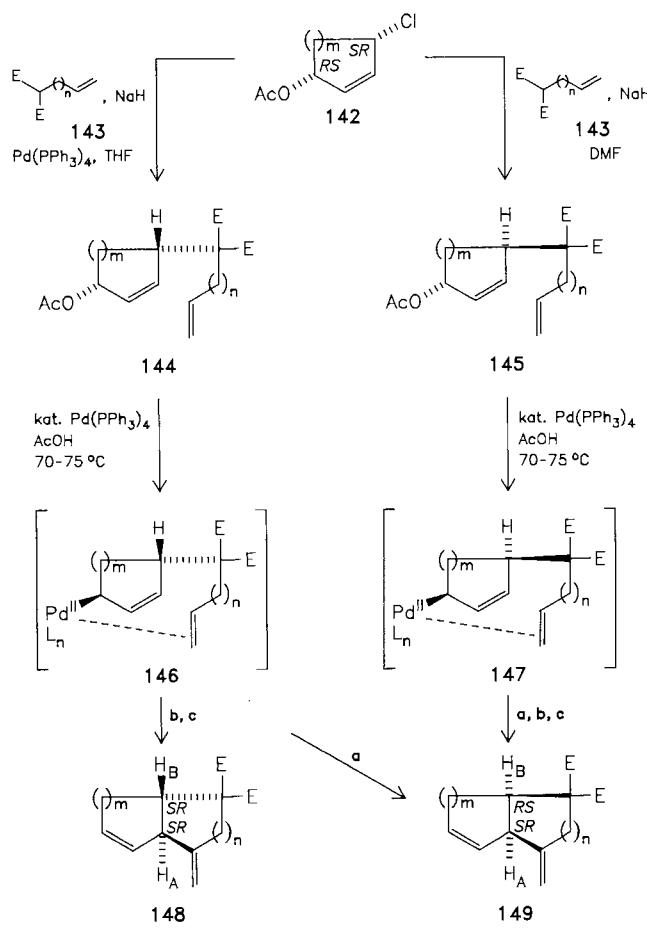
Die Umsetzung $136 \rightarrow 137$ belegt die Möglichkeit, nach dieser Methode sechsgliedrige Ringe zu schließen. Das Acetoxydien **138**, das eine cyclische enophile Einheit enthält, ergab ein einziges Stereoisomer des bicyclischen Produkts **139** (86%)^[30].

Die Palladium-En-Komponente kann auch Teil eines Ringes sein, wie der stereoselektive Aufbau eines Spirosystems bezeugt ($140 \rightarrow 141$)^[32a, 33].

Stereochemisch noch bemerkenswerter sind die Ringschluß-Reaktionen, die in Schema 29 und Tabelle 7 angeführt sind.

Ein Vergleich der Beispiele Nr. 1 und 2 zeigt, daß die *trans*- oder *cis*-olefinischen Cyclohexenylacetate **145a** bzw. **144a** zum gleichen *cis*-anellierten Hexahydroinden **149a** führen.

Allerdings verlief die Umsetzung $144a \rightarrow 149a$ wesentlich langsamer; sie beruht vermutlich auf einer relativ langsamem *trans/cis*-Isomerisierung **146** \rightarrow **147**. Es scheint, daß im ursprünglich gebildeten **146a** eine Koordination des Pd-Atoms mit dem *trans*-ständigen Enophil nicht möglich ist, was dessen Umsetzung zu **148a** verhindert^[30]. Ver-



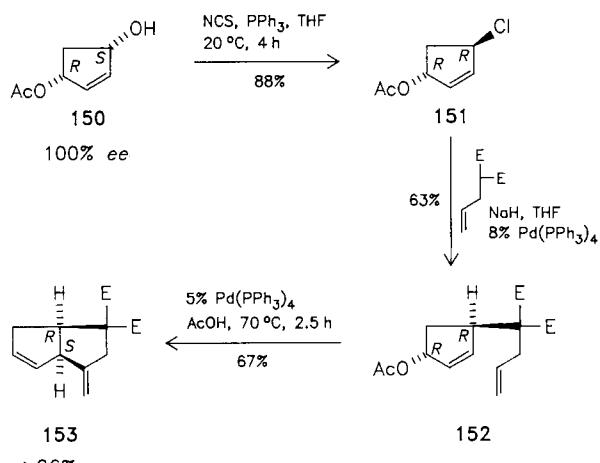
Schema 29.

Tabelle 7. Stereokontrollierte Synthese von Bicyclo[4.3.0]-, -[4.4.0]- und -[5.3.0]-Systemen durch Pd-katalysierte Cyclisierungen von Acetoxydienen 144 und 145 (in AcOH).

Nr. [a]	Ausgangsverbindung	m	n	t [h]	Ausb. [%]	
					149 + 148	149 : 148
1	145a	2	1	1.1	84	≥ 98 : ≤ 2
2	144a	2	1	4	55	≥ 98 : ≤ 2
3	145b	2	2	3	60	> 99 : < 1
4	144b	2	2	3	69	5 : 95
5	145c	3	1	4	73	99 : 1
6	144c	3	1	1.8	80–92	2 : 98

[a] Nr. 1–4: 7 Mol-% Pd(PPh₃)₄, 75 °C; Nr. 5: 10 Mol-% Pd(PPh₃)₄, 70 °C; Nr. 6: 5 Mol-% Pd(PPh₃)₄, 70 °C.

längert man jedoch die Brücke oder vergrößert den vorgegebenen Ring, so sollte eine Allylpalladium/Alken-Koordination selbst in den *trans*-Zwischenprodukten 146 zu standekommen. In der Tat ergab das *trans*-Acetoxydien 145b ausschließlich das *cis*-anellierte Octahydronaphthalin 149b, und das *cis*-Acetoxydien 144b setzte sich mit 95% Stereospezifität zum *trans*-anellierten Produkt 148b um^[33,34] (Beispiele Nr. 3, 4). Diese interessante C-O→C-Pd→C-C-Chiralitäts-Übertragung bietet auch selektive Zugänge sowohl zum *cis*- als auch zum *trans*-anellierten Octahydroazulen 149c bzw. 148c (Beispiele Nr. 5, 6)^[32,34]. Diese Resultate bestätigen somit, daß sich die Alkenbindung vorwiegend *cis* zum Palladiumatom (d. h. suprafacial) in eine σ-(oder π-)Allylpalladium-Komponente einschiebt.

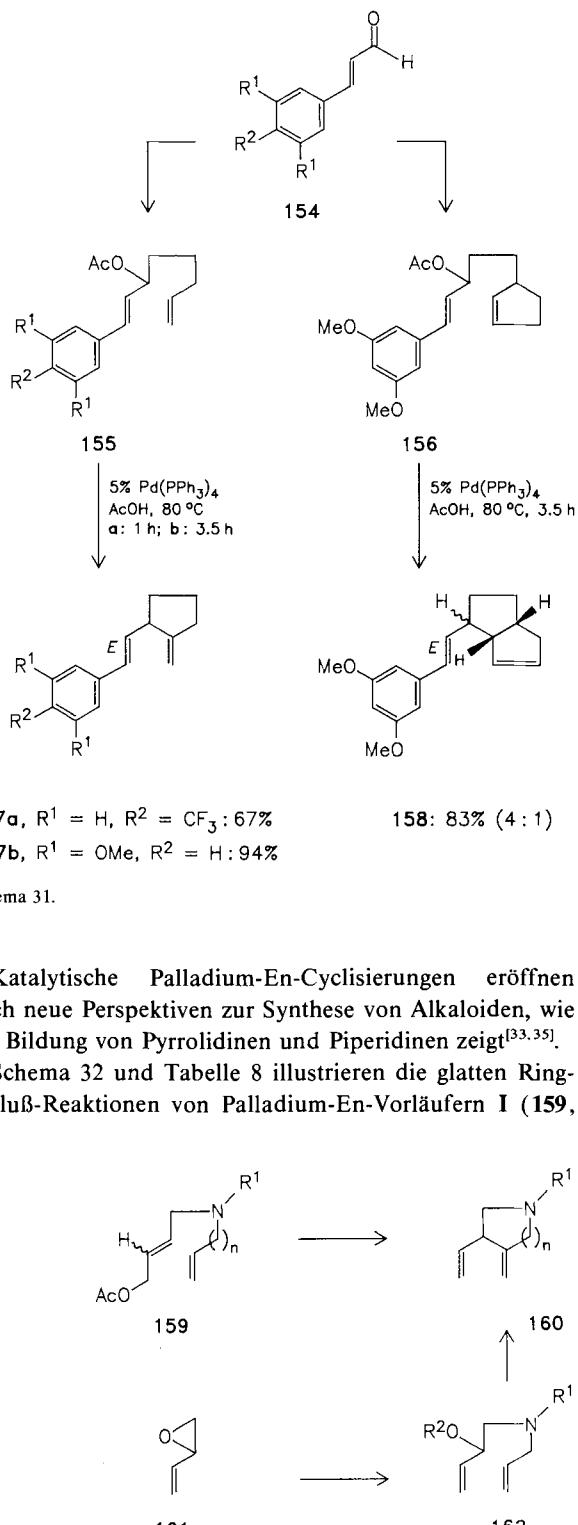


Schema 30.

Schema 30 erläutert die analoge enantiospezifische Herstellung des Hexahydropentalens 153 aus einem leicht zugänglichen, optisch reinen Hydroxyacetat 150^[32,34].

Die oben vorgestellten *gem*-Disulfon- und Malonat-Funktionen erleichtern zwar die Herstellung der Palladium-En-Vorläufer I (siehe Schema 23) und können zwangslässig entfernt oder modifiziert werden, aber sie sind *nicht wesentlich* für den Ringschluß. So sind 3-Acetoxy-substituierte 1,7-Octadiene J (z. B. 155, 156), die eine einfache Kohlenstoff-Brücke enthalten, sehr leicht zugänglich und cyclisieren unter den üblichen Pd-katalysierten Bedingungen (Schema 31)^[32].

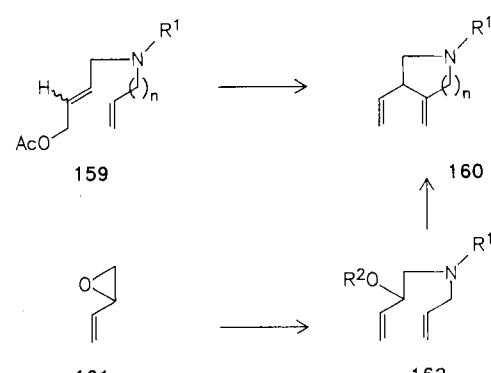
Es wurden dabei ausschließlich die Produkte 157 bzw. 158 mit einer (*E*)-Doppelbindung erhalten, in Einklang mit einer En-Typ-Reaktion von (*E*)-Allylpalladium-Komplexen.



Schema 31.

Katalytische Palladium-En-Cyclisierungen eröffnen auch neue Perspektiven zur Synthese von Alkaloiden, wie die Bildung von Pyrrolidinen und Piperidinen zeigt^[33,35].

Schema 32 und Tabelle 8 illustrieren die glatten Ringschluß-Reaktionen von Palladium-En-Vorläufern I (159,



Schema 32.

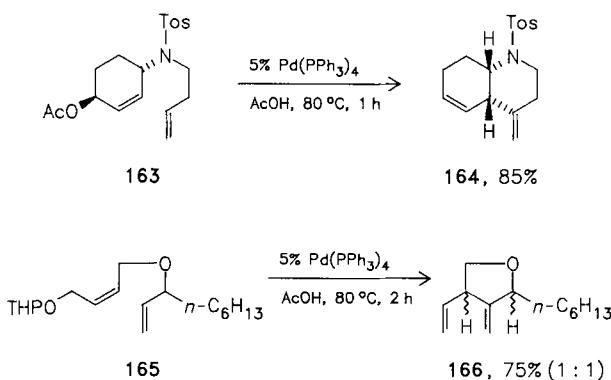
Tabelle 8. Synthese von Pyrrolidinen und Piperidinen durch Pd⁰-katalysierte Cyclisierungen 159→160 und 162→160 (in AcOH, 80 °C, 5 Mol-% Pd(PPh₃)₄).

Nr.	Ausgangsverbindung	R ¹	R ²	n	t [h]	Ausb. 160 [%]
1	159a	CH ₂ Ph	—	1	3	72
2	159b	COOCH ₂ Ph	—	1	1	69
3	159c	Tos	—	1	0.5	72
4 [a]	159d	Tos	—	2	4	77
5	162e	C(O)Ph	C(O)Ph	1	0.5	81
6	162f	Tos	H	1	3.5	78

[a] Es wurden 7 Mol-% Pd(PPh₃)₄ eingesetzt.

Beispiele Nr. 1–4) und J (162, Beispiele Nr. 5, 6), bei denen ein Stickstoffatom in die Brücke eingebaut ist. Als Abgangsgruppe eignet sich selbst eine einfache Hydroxygruppe (Beispiel Nr. 6).

Im Schema 33 sind der stereospezifische Aufbau des *cis*-anellierten Octahydrochinolins 164 (85%) dargestellt sowie die Überführung des Diallylethers 165 in ein 1:1-*cis/trans*-Gemisch der Tetrahydrofurane 166 (75%)^[35].

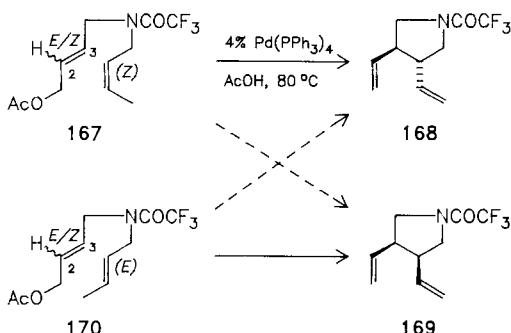


Schema 33. THP = Tetrahydropyranyl.

Auffallenderweise fand die oxidative Addition von Pd^0 an 165 unter selektiver Substitution der Allylacetalgruppe statt, während die allylischen Etherbindungen intakt blieben.

Die Palladium(0)-katalysierten Ringschluß-Reaktionen der (*E/Z*)-, (*Z,Z*)-, (*E,E*)- und (*Z,E*)-*N*-Trifluoracetamide 167 und 170 demonstrieren wiederum die Insertion von endständig methylsubstituierten Alken-Bindungen in Allylpalladium-Komponenten mit anschließender β -Eliminierung eines Methylwasserstoffatoms^[35] (Schema 34, Tabelle 9).

Die Beispiele Nr. 2 und 5 illustrieren den Einsatz eines Polymer-gebundenen Palladium(0)-Phosphan-Katalysa-



Schema 34.

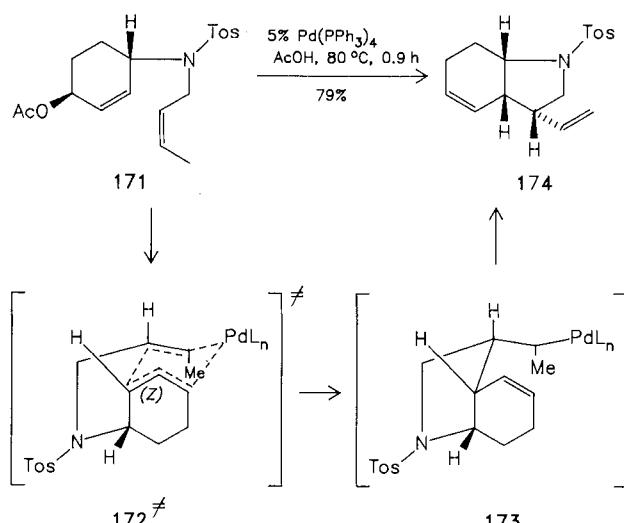
Tabelle 9. Pd^0 -katalysierte Cyclisierungen 167 → 168 + 169 und 170 → 168 + 169.

Nr.	Ausgangs-verb.	<i>E/Z</i> C-2-C-3	<i>t</i> [h]	Ausb. [%]	
				168 + 169	168 : 169
1	167	<i>E</i>	0.6	76	88 : 12
2 [a]	167	<i>E</i>	20	75	88 : 12
3	167	<i>Z</i>	1.9	59	91 : 9
4	170	<i>E</i>	2	67	28 : 72
5 [a]	170	<i>E</i>	52	62	30 : 70
6	170	<i>Z</i>	2.5	51	30 : 70

[a] 10 Mol-% [Polymer- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Pd}$ (Fluka)].

tors, der generell praktische Vorteile bei der Durchführung von Pd -katalysierten En-Reaktionen bietet kann^[36]. Eine systematische Verfolgung der *Stereochemie* zeigte, daß die Diene 167 mit (*Z*)-Enophil-Einheit, kinetisch kontrolliert, vorwiegend ($\approx 8 : 1$) das *trans*-Divinylpyrrolidin 168 ergaben (Beispiele Nr. 1–3). Dagegen lieferten die Diene 170 mit (*E*)-Enophil-Einheit, weniger selektiv (2.5 : 1), das *cis*-Produkt 169 (Beispiele Nr. 4–6). Dieses Ergebnis war unabhängig von der *E/Z*-Konfiguration der Allyl-Komponenten, in Einklang mit einer der Insertion vorgelagerten (*Z*) → (*E*)-Allylpalladium-Isomerisierung. (Unter den Reaktionsbedingungen wurden tatsächlich die Isomerisierungen (*Z*) → 167 → (*E*) → 167 und (*Z*) → 170 → (*E*) → 170 beobachtet.)

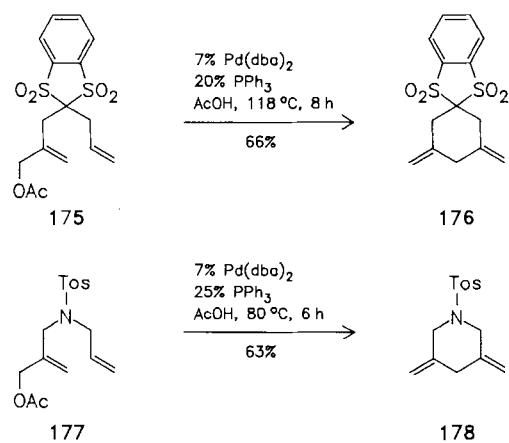
Wird dagegen die (*Z*)-Konfiguration der Allylpalladium-Einheit (z. B. in 172⁺) durch den Einbau in einen Ring eingefroren, dann sollten nur entsprechende *cis*-substituierte Einschiebungsprodukte entstehen, wie die Anellierung 171 → 174 bezeugt^[35] (Schema 35).



Schema 35.

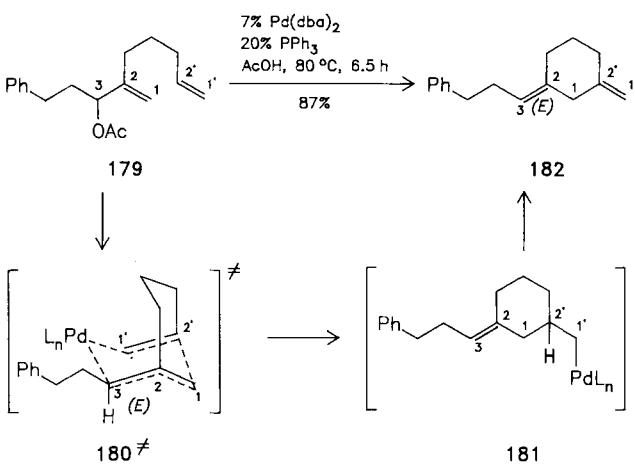
3.1.2. Typ-II-Cyclisierungen

Schema 36 illustriert die Durchführbarkeit katalytischer Typ-II-Palladium-En-Cyclisierungen; ein Beispiel ist die Umsetzung 175 → 176 (118 °C, 66%)^[33,37]. Der Ringschluß von 177 zum Piperidin 178 (63%) fand unter milderden Bedingungen statt (80 °C, 6 h)^[37] (Schema 36).



Schema 36.

Auch das Dienylacetat **179** (ohne Disulfongruppe und leicht herstellbar aus 6-Hepten-2-on) cyclisierte reibungslos und überraschend ausschließlich zum (*E*)-1,4-Dien **182** (87%)^[33,37] (Schema 37).



Schema 37.

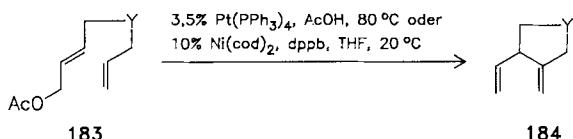
Die beobachtete Regiochemie gleicht derjenigen der stöchiometrischen Additionen von Allylpalladium-Komplexen an Norbornadien^[27], war aber unvorhersehbar angesichts der relativ schnellen 1,3-Metall-Wanderung^[31] (formal analog zum Gleichgewicht **13** \rightleftharpoons **79**, Schema 15, Abschnitt 2.2.1). Dieses Resultat ist also konform mit einer CC-Bindungsbildung am weniger substituierten Allylpalladium-Terminus und zeigt damit sowohl eine Regio- als auch eine Stereoselektivität, die *gegenläufig* zu denjenigen beim Typ-II-Magnesium-En-Prozeß sind (Schema 15, **13** \rightarrow **15**). Es ist übrigens erwähnenswert, daß die Umsetzung **179** \rightarrow **182** einen neuartigen stereokontrollierten Weg zu exocyclischen, trisubstituierten Alkenen aufzeigt.

3.2. Platin- und Nickel-katalysierte Metallo-En-Reaktionen

Das oben vorgestellte Konzept intramolekularer katalytischer Metallo-En-Reaktionen (Schema 23) sollte sich auch auf Platin und Nickel übertragen lassen. Es ist bereits bekannt, daß Norbornen sowohl eine stöchiometrische Menge eines Allylnickel-Komplexes addiert^[28a] als auch eine Nickel-katalysierte Allylierung/Umlagerung/Eliminierung eingeht^[38]. Allylnickel/Olefín-Einschiebungen sind offensichtlich an Ni-katalysierten Polymerisierungen und Oligomerisierungen von Butadien beteiligt^[39], wie beispielsweise der Dimerisierung zu 1-Methylen-2-vinylcyclopentan^[40].

In der Tat: Erhitzte man das Dienylacetat **183a** mit 3.5 Mol-% $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ in Essigsäure 2 h auf 80°C , so resultierte das erwartete Cyclopentan **184a** in 85% Ausbeute^[33,41] (Schema 38, Tabelle 10, Beispiel Nr. 1).

Die Katalyse intramolekularer Metallo-En-Reaktionen durch Ni⁰-Komplexe war trotz der ermutigenden Präzedenz nicht problemlos und erwies sich als abhängig von der Natur der Liganden. Systematische Studien zeigten, daß 10 Mol-% einer 1:1-Mischung von $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{dppb}$ die Allylierung/Eliminierung **183** \rightarrow **184** bei 20°C in THF in präparativ nützlichen Ausbeuten (76–92%, Beispiele Nr. 2–4) katalysiert^[41].

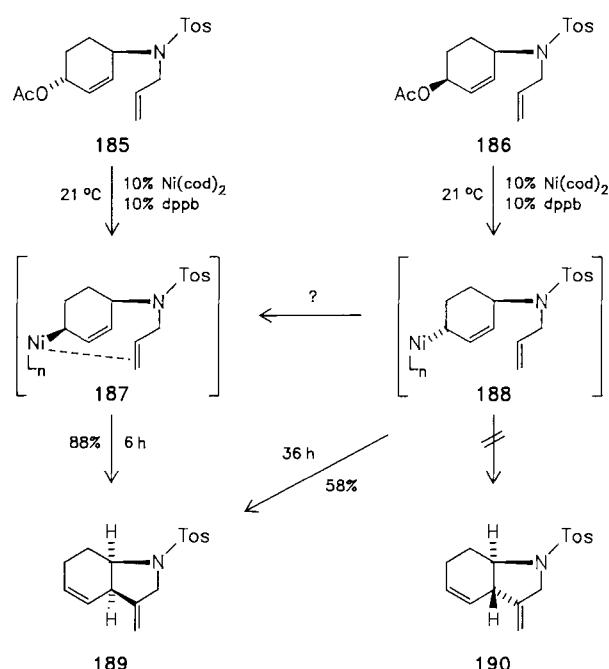


Schema 38. cod = 1,5-Cyclooctadien; dppb = *P,P'*-Tetramethylenbis(diphenylphosphoran).

Tabelle 10. Pt⁰- und Ni⁰-katalysierte Cyclisierungen **183** \rightarrow **184**. Pt⁰-Katalyse: 3.5 Mol-% $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$, AcOH , 80°C ; Ni⁰-Katalyse: 10 Mol-% $\text{Ni}(\text{cod})_2$, dppb, THF, 20°C .

Nr.	Y	Kat.	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausb. [%]
1	a	Pt ⁰	AcOH	80	5	85
2	a	Pt ⁰	THF	20	3	83
3	b	N-Tos	THF	20	12	76
4	c	N-CPh ₃	THF	20	0.7	92

Der *in situ* gebildete Katalysator [$\text{Ni}(\text{cod})\text{dppb}$] induzierte auch glatt die Überführung des monocyclischen *trans*-Acetoxydiens **185** in das *cis*-anellierte 3-Methylenhexahydroindol **189** (88%), das auch, wenn auch wesentlich langsamer, aus dem *cis*-Vorläufer **186** entsteht (58%)^[41] (Schema 39).



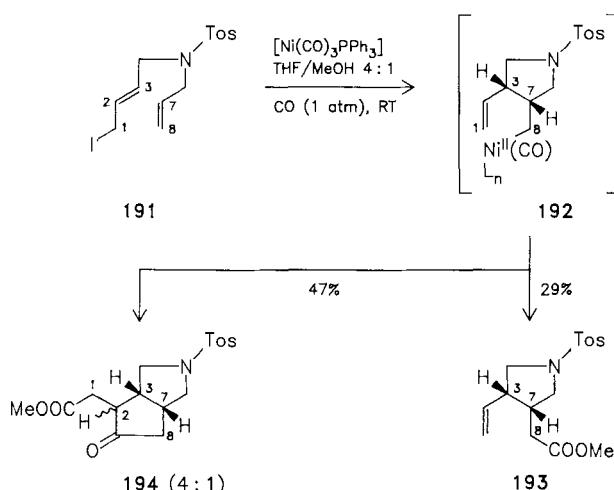
Schema 39.

Dies spricht für eine bevorzugte *cis*-Allylnickel/Olefín-Einschiebung **187** \rightarrow **189** analog zu den verwandten Palladium-katalysierten Anellierungen **146a** oder **147a** \rightarrow **149a**.

Die Kombination der intramolekularen Nickel-En-Reaktion mit einer Methoxycarbonylierung sollte ein Ni⁰-Derivat regenerieren und damit den katalytischen Cyclus aufrechterhalten, gemäß der ursprünglich anvisierten Sequenz **I** oder **J** \rightarrow **K** \rightarrow **L** \rightarrow **M** \rightarrow **O** (Schema 23).

Tricarbonyl(triphenylphosphoran)nickel^[42], ein stabiler, einfach zu handhabender Feststoff (im Vergleich zum flüchtigen und toxischen $\text{Ni}(\text{CO})_4$), katalysierte (25 Mol-%) tatsächlich die Umwandlung des Dienyliodids **191** (in THF/MeOH 4:1, 1 atm CO, Raumtemperatur) in das mo-

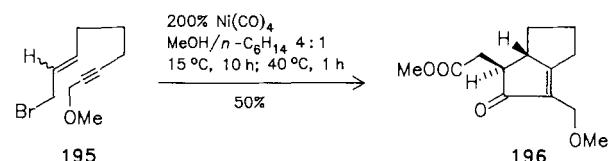
nocyclische *cis*-substituierte Pyrrolidin **193** (29%) und den Bicyclus **194** (47%, 4 : 1-Isomerengemisch, Schema 40)^[41].



Schema 40.

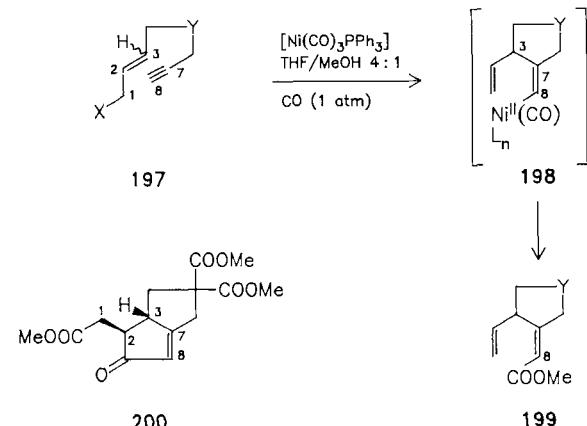
Demnach scheint es, daß der Nickel-En-Prozeß **191** → **192** stereoselektiv ist und daß **192** einen C-Acylnickel-Komplex bildet, der sich entweder in Methanol (→ **193**) oder in die interne olefinische Bindung einschiebt; in diesem Fall liefert er nach Methoxycarbonylierung den Ketoester **194**. Bemerkenswerterweise sind beide Insertions-Reaktionen gegenüber einer β-Eliminierung von **192** bevorzugt.

Dagegen kann eine β -Eliminierung nicht direkt mit einer Allylnickel/Alkin-Insertion/Carbonylierungs-Sequenz interferieren. Vor kurzem wurde die Bicyclisierung (*E*- und (*Z*)-**195** \rightarrow **196** (40°C, 50%) mit 200 Mol-% Ni(CO)₄ beschrieben^[43] (Schema 41).



Schema 41.

Die Verwendung von 25 Mol-% des wesentlich günstigeren Katalysators $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PPh}_3]$ unter CO (1 atm, THF/MeOH 4:1, RT) ergab ausschließliche Monocyclisierung des Eninyliodids $\mathbf{197a} \rightarrow \mathbf{199a}$ ^[41] (Schema 42, Tabelle 11, Beispiel Nr. 1).



Schema 42.

Tabelle 11. $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PPh}_3]$ -katalysierte intramolekulare Allylierung/Carbo-nylierung von Alkinen **197** – **199** (+ **200**). 20–25 Mol-% Katalysator, 1 atm. CO.

[a] 48 h bei RT, danach 12 h bei 50°C.

Dieser ungewöhnliche stereokontrollierte Zugang zu einer exocyclischen, trisubstituierten olefinischen Bindung ist in Einklang mit einer suprafacialen Allynickel/Acetylen-Insertion **197** → **198**. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen ergab das Malonat **197b** stereospezifisch den monocyclischen Ester **199b** (41%) und den bicyclischen Diester **200** (36%, Beispiel Nr. 2). Die Bicyclisierung (→ **200**, 62%) überwog, als das Bromid **197c** bei höherer Temperatur umgesetzt wurde (Beispiel Nr. 3)^[41].

3.3. Schlußfolgerungen

Intramolekulare Metallo-En-Reaktionen lassen sich nicht nur durch Pd^0 -Komplexe, sondern auch durch Komplexe der anderen d¹⁰-Übergangsmetalle Pt⁰ und Ni⁰ katalysieren. Ni⁰ erfordert eine inerte Atmosphäre und eine strengere Auswahl von Liganden, induziert offenbar einen *cis*-diastereoselektiven Ringschluß bei Raumtemperatur in THF und bietet interessante Synthesemöglichkeiten in Kombination mit CO-Insertions-Reaktionen. Die stereochemischen Befunde sprechen gegen Radikale (vgl. Schema 29) und Metallocyclen (vgl. Schema 34) als Zwischenprodukte zugunsten eines suprafacialen σ -Allyl-Metalloc-En-Prozesses, wenn auch eine direkte π -Allylmetall/Alken(Alkin)-Insertion nicht ausgeschlossen werden kann. Die Verträglichkeit der Reaktion mit Stickstoff und Sauerstoff als Teil der Brücke eröffnet vielversprechende Perspektiven für die Synthese von Heterocyclen (z. B. Alkaloiden).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Stöchiometrische, intramolekulare Metallo-En-Reaktionen ($M = Li, Mg, Zn$) unter Beteiligung endständiger oder gespannter Alken-Enophile spielten bei der selektiven und ergiebigen Synthese vieler Naturstoffe eine entscheidende Rolle. Die Arbeiten konzentrierten sich zum größten Teil auf Allylmagnesium/Alken-Cyclisierungen – dank der verbesserten Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe, der Diastereoselektivität des Ringschlusses und der Reaktivität der cyclisierten Grignard-Produkte gegenüber einer enormen Vielfalt von Elektrophilen. Wegen dieser Reaktivität ist die Magnesium-En-Variante allerdings in Gegenwart zahlreicher funktioneller Gruppen nicht anwendbar, so z. B. mancher Heteroatome im offenkettigen Edukt. Gleiches gilt für die Lithium-En-Variante. Zink-En-Reaktionen könnten helfen, diese Probleme mindestens teilweise zu umgehen.

Mit d^{10} -Übergangsmetall-katalysierten Metallo-En-Reaktionen liegen erst wenige Erfahrungen vor, doch deuten sie sogar noch bessere Möglichkeiten an. Die Aufrechterhaltung des katalytischen Kreislaufs durch kontinuierliche

Regeneration des Katalysators begrenzt allerdings die Funktionalisierung der cyclisierten Zwischenprodukte. Die Ausgangsverbindungen sind sehr leicht zugänglich und können viele funktionelle Gruppen enthalten, die mit den Reaktionsbedingungen kompatibel und beispielsweise nützlich zur Synthese komplexer Heterocyclen sind. Die suprafaciale Natur der Reaktion erlaubt einen spezifischen C-O → C-Pd → C-C-Chiralitäts-Transfer.

Die Erforschung des Gebietes befindet sich noch ganz am Anfang und konzentrierte sich hauptsächlich auf den Palladium-katalysierten Prozeß, der experimentell leichter auszuführen ist als die preiswerte Nickel-katalysierte Variante. Schon jetzt läßt sich erkennen, daß Regio- und Stereoselektivität der intramolekularen Magnesium-, Palladium- und Nickel-En-Reaktionen komplementär sein können – ein zusätzlicher Vorteil.

Die Zukunft wird weitere Einblicke in die Reaktionsmechanismen gewähren; bereits heute ermöglichen die postulierten Modelle korrekte Voraussagen. Die Auswahl an präparativ wertvollen Insertions-Reaktionen, bei denen sich der Katalysator regeneriert, wird sicher erweitert werden, wie auch die Variation von Metallen, Liganden und Ausgangsverbindungen. Entwicklung und Anwendung chiraler Liganden mit dem Ziel, die Metallo-En-Reaktionen asymmetrisch zu gestalten, dürften für den Synthetiker eine besondere Herausforderung sein. Nicht zuletzt wird die strategische Anwendung der Reaktion zur Synthese natürlich vorkommender oder neuer Strukturen, die auf anderem Weg nur schwierig zugänglich sind, den Wert der Übergangsmetall-katalysierten Versionen für die Praxis erkennen lassen.

Es ist mir ein besonderes Anliegen, die entscheidenden Beiträge meiner Mitarbeiter dankend anzuerkennen; ihre Namen sind in den entsprechenden Literaturzitaten angeführt. Die in diesem Aufsatz erwähnten eigenen Arbeiten wurden in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung und von den Firmen Sandoz AG, Basel, und Givaudan SA, Vernier, finanziell unterstützt.

Eingegangen am 28. September 1988 [A 706]

- [1] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 76 (1943) 27.
- [2] a) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, *J. Organomet. Chem.* 25 (1970) C47; Übersicht: H. Lehmkuhl, *Bull. Soc. Chim. Fr. Part II* 1981, 87; b) H. Lehmkuhl, E. Janssen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1854; c) H. Lehmkuhl, K. Mehler, *ibid.* 1978, 1841; d) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, D. Henneberg, G. Schomburg, G. Schroth, *ibid.* 1975, 119; H. Lehmkuhl, W. Bergstein, D. Henneberg, E. Janssen, O. Olbrysich, D. Reinehr, G. Schomburg, *ibid.* 1975, 1176; e) H. Lehmkuhl, D. Reinehr, K. Mehler, G. Schomburg, H. Kötter, D. Henneberg, G. Schroth, *ibid.* 1978, 1449.
- [3] H. M. Walborsky, A. E. Young, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3288; 88 (1966) 3437; H. G. Richey, Jr., R. M. Bension, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 5036.
- [4] H. Lehmkuhl, N. Nehl, *J. Organomet. Chem.* 60 (1973) 1; Y. Frangin, M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 1173; F. Bernadou, L. Migniac, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3083; E. Negishi, J. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6761; G. A. Molander, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 5409; P. Knobelch, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1043.
- [5] A. Stefani, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1192.
- [6] B. M. Mikhailov, Yu. N. Bubnov, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2127; Yu. N. Bubnov, O. A. Nesmeyanova, T. Yu. Rudashevskaya, B. M. Mikhailov, B. A. Kazansky, *ibid.* 1971, 2153.
- [7] W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 89 (1977) 10; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 10; E. Ciganek, *Org. React.* 32 (1984) 1; A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 183; D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* 16 (1987) 187.
- [8] W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* 90 (1978) 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 476.
- [9] W. Oppolzer, E. P. Kündig, P. M. Bishop, C. Perret, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3901.
- [10] H. Bönnemann, B. Bogdanović, R. Brinkmann, D.-W. He, B. Spliethoff, *Angew. Chem.* 95 (1983) 749; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 728.
- [11] W. Oppolzer, P. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3305.
- [12] a) H. Felkin, J. D. Umpleby, E. Hagaman, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2285; b) H. Felkin, L. D. Kwart, G. Swierczewski, J. D. Umpleby, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 242; c) H. Fukutani, M. Takizawa, H. Okada, *Jpn. Pat.* 7239, 034 (1972); *Chem. Abstr.* 78 (1973) 111498.
- [13] A. D. Josey, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 139.
- [14] G. Courtois, A. Masson, L. Migniac, *C. R. Séances Acad. Sci. Ser. C* 286 (1978) 265.
- [15] W. Oppolzer, K. Bättig, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4669.
- [16] W. Oppolzer, A. Nakao, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5471.
- [17] W. Oppolzer, H. F. Strauss, D. P. Simmons, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4673.
- [18] W. Oppolzer, T. Begley, A. Ashcroft, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 825.
- [19] W. Oppolzer, E. J. Jacobsen, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1141.
- [20] W. Oppolzer, T. Inokuchi, unveröffentlicht.
- [21] W. Oppolzer, R. Pitteloud, H. F. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6476.
- [22] J. E. Nordlander, W. G. Young, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 83 (1961) 494.
- [23] W. Oppolzer, A. F. Cunningham, Jr., *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5467.
- [24] W. Oppolzer, P. Schneider, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1817.
- [25] W. Oppolzer, R. Pitteloud, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6578; W. Oppolzer, R. Pitteloud, G. Bernardinelli, K. Bättig, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4975.
- [26] J. van der Louw, J. L. van der Baan, H. Stieltjes, F. Bickelhaupt, G. W. Klumpp, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5929.
- [27] R. P. Hughes, J. Powell, *J. Organomet. Chem.* 30 (1971) C45.
- [28] a) M. C. Gallazzi, T. L. Hanlon, G. Vitulli, L. Porri, *J. Organomet. Chem.* 33 (1971) C45; b) R. C. Larock, J. P. Burkhardt, K. Oertle, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1071.
- [29] Y. Takahashi, S. Sakai, Y. Ishii, *J. Organomet. Chem.* 16 (1969) 177; *Inorg. Chem.* 11 (1972) 1516; R. P. Hughes, T. Jack, J. Powell, *J. Organomet. Chem.* 63 (1973) 451; J. Kiji, Y. Miura, J. Furukawa, *ibid.* 140 (1977) 317.
- [30] a) W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1477; b) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 39.
- [31] Bildung und andere Reaktionen von Allylpalladium-Derivaten, Übersichten: J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* 53 (1981) 371; 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; J. Tsuji, *Tetrahedron* 42 (1986) 4361; J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organometallic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1987, S. 881.
- [32] a) W. Oppolzer, J. M. Gaudin, R. E. Swenson, J.-P. Barras, vorgetragen (W. O.) am 3^e Congrès national de la Société Française de Chimie, Nizza, 5. Sept. 1988; b) W. Oppolzer, R. E. Swenson, W. Pachinger, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- [33] W. Oppolzer, *Chimia* 42 (1988) 6.
- [34] W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, T. N. Birkinshaw, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4705.
- [35] W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, M. Bedoya-Zurita, J. Hueso-Rodriguez, T. M. Raynham, C. Robyr, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4709.
- [36] W. Oppolzer, D. Kuo, unveröffentlicht.
- [37] W. Oppolzer, R. E. Swenson, J.-M. Gaudin, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 5529.
- [38] M. Catellani, G. P. Chiusoli, E. Dradi, G. Salerno, *J. Organomet. Chem.* 177 (1979) C29.
- [39] Übersicht: G. Wilke, *Angew. Chem.* 100 (1988) 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 185.
- [40] J. Kiji, K. Masui, J. Furukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 1956.
- [41] W. Oppolzer, M. Bedoya-Zurita, C. Y. Switzer, *Tetrahedron Lett.*, im Druck.
- [42] R. A. Schunn, *Inorg. Synth.* 15 (1974) 5.
- [43] F. Camps, J. Coll, J. M. Moreto, J. Toras, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4745.