

Von Barry M. Trost *

Die historische Entwicklung der Chemie von Carbo- und Heterocyclen ist eng verknüpft mit ihrer Zugänglichkeit. Übergangsmetallkatalysierte Cyclisierungsreaktionen eröffnen neue Möglichkeiten zur einfachen Darstellung carbo- und heterocyclischer Verbindungen. Unter diesen Methoden nehmen Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen wegen ihrer außerordentlichen Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität sowie den sich abzeichnenden Möglichkeiten zur Entwicklung enantioselektiver Reaktionen einen hohen Stellenwert ein. Da der Ringschluß anderen Gesetzen unterliegt als in Reaktionen, die nicht übergangsmetallkatalysiert sind, lassen sich anstelle normaler (d. h. fünf-, sechs- und siebengliedriger) Ringe bevorzugt mittlere (d. h. acht-, neun-, zehn- und elfgliedrige) und große Ringe aufbauen. Mit geeigneten Substraten kann man sogar Makrocyclen unter normalen Konzentrationsbedingungen darstellen. Ein weiterer Vorteil der übergangsmetallkatalysierten Substitution ist die – im Vergleich zu Reaktionen, die nicht übergangsmetallkatalysiert sind (Inversion der Konfiguration) – komplementäre Stereochemie (Retention der Konfiguration). Durch den vorübergehenden Einbau des Substrats in den Übergangsmetallkomplex kann im Übergangszustand eine stereochemische Anordnung erzwungen werden, die – unabhängig von der Stereochemie des Ausgangsmaterials – die Bildung des thermodynamisch weniger stabilen Produkts begünstigt. Während sich die meisten bisherigen Arbeiten auf die Synthese von Carbocyclen konzentrieren, stecken die Möglichkeiten zur Darstellung von Heterocyclen noch in den Anfängen. Heterocyclen können nicht nur durch C-C-Verknüpfung aufgebaut werden, sondern es können auch Heteroatome wie Sauerstoff und Stickstoff als Nucleophile bei der Cyclisierung fungieren; die Verwendung weiterer Heteroatome als Nucleophile bleibt zu untersuchen. Neue Anwendungsbereiche für Cyclisierungen durch allylische Alkylierung eröffnen sich, wenn man das benötigte π -Allylpalladium-Zwischenprodukt auf andere Weise als über Palladium(0)-initiierte allylische Ionisierung erzeugt. Auch die Verwendung anderer Metalle anstelle von Palladium könnte weitere Möglichkeiten bieten.

1. Einleitung

Cyclische Verbindungen haben schon immer eine besondere Faszination auf den Organiker ausgeübt. Wegen ihrer großen Verbreitung kam den normalen, d. h. den fünf-, sechs- und siebengliedrigen Ringen, von Anfang an eine besondere Bedeutung zu. Das Jahr 1985 markiert den hundertsten Geburtstag der Ringspannungstheorie von *Adolf von Baeyer*, die die Existenzfähigkeit drei- und viergliedriger Ringe beschreibt^[1]. Die Chemie der mittleren und großen Ringe hat sich erst später entwickelt; Meilensteine waren beispielsweise *Willstätters* Synthese achtegliedriger Ringe^[2] und *Ružičkas* Arbeiten zur Chemie von Muscon und Zibeton^[3, 4].

Das besondere Interesse an cyclischen Verbindungen erklärt sich zum großen Teil aus ihrer biologischen Bedeutung. So löste die Strukturaufklärung der Steroide eine Welle von Untersuchungen zur Darstellung sechsgliedriger Ringe aus. Die Robinson-Anellierung ist ein früher Höhepunkt dieser Arbeiten^[5]. Etwa fünfzig Jahre später erreichte die Steroidsynthese mit der Cyclisierung von Polyolefinen ihren Höhepunkt, und kationisch induzierte Cyclisierungen erwiesen sich bei Wahl des richtigen Starters und Terminators als gute Methode zum Aufbau cyclischer Verbindungen^[6].

Die Entdeckung und Strukturaufklärung der Prostaglandine regte die Entwicklung einer Fülle von Methoden zur Darstellung fünfgliedriger Ringe an^[7, 8]. Diese Untersuchungen brachten neue Erkenntnisse über die Chemie freier Radikale^[9], die übergangsmetallgesteuerte Carben-Insertion^[10], [3 + 2]-Cycloadditionen^[11] und intramolekulare Carbametallierungen^[12].

Mit der Isolierung des ersten Makrolid-Antibiotikums, des Pikromycins, im Jahre 1950 gewannen die Makrocyclen an Bedeutung^[13]. Natürlich vorkommende Makrolide lassen sich auf einfache Weise nach ihrem Strukturtyp klassifizieren^[14]. Es gibt Polyoxo- (z. B. Pikromycin^[15], Erythromycin^[16]), Polyen- (z. B. Amphotericin B^[17], Tetrin A^[18]), Spiroketal- (z. B. Avermectin^[19], Milbemycin^[20]), Ionophor- (z. B. Nonactin^[21], Boromycin^[22]) und Lactamgruppen (z. B. Maytansin^[23], FK 506^[24]) enthaltende Makrolide. Makrocyclische Sesquiterpene^[25] (z. B. Caryophyllene, Humulene, Bazzarene, Cyclogermacrane und Germacrane), Diterpene (z. B. Jatrophane^[26], Taxane^[27], Fusicoccine^[28]), Sesterpene (z. B. Ophioboline^[29, 30]) und andere Makrocyclen (z. B. Cytochalasine, Esperamycin^[31]/Caliche-mycin^[32]) zeigen ein breites Aktivitätsspektrum, das von der Pheromon- bis hin zur Antitumoraktivität reicht.

Die Untersuchung der genannten Verbindungsklassen war und ist immer abhängig von den Synthesemöglichkeiten. Somit spielt die Entwicklung neuer Cyclisierungsmethoden eine entscheidende Rolle für das Verständnis und die Suche nach Anwendungsmöglichkeiten carbo- und heterocyclischer Verbindungen. Da sich mit Übergangsmetallkatalysa-

[*] Prof. Dr. Barry M. Trost
Department of Chemistry
Stanford University
Stanford, CA 94305 (USA)

toren Bindungen unter sehr milden Reaktionsbedingungen knüpfen lassen, bieten sich diese auch für Ringschlußreaktionen an. Eine wichtige Entwicklung auf diesem Gebiet war die Cyclooligomerisierung ungesättigter Verbindungen, wie die Nickel-katalysierte Oligomerisierung von Dienen^[33] und die Cooligomerisierung von Dreifach- und/oder Doppelbindungen enthaltenden Verbindungen^[34]. Definierte Cycloadditionen, wie die Palladium-katalysierten [3 + 2]-^[11], [3 + 4]-^[35] und [3 + 6]-Cycloadditionen^[36], bei denen eine Trimethylenmethan-Einheit übertragen wird, eröffneten einen weiteren wichtigen Zugang zu cyclischen Verbindungen.

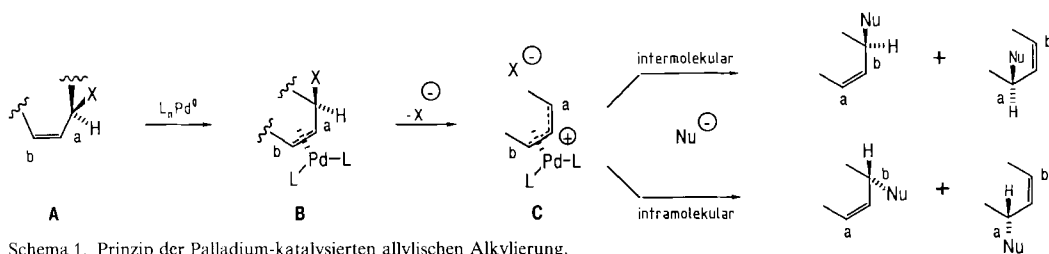
Während derartige Prozesse, bei denen in einem Reaktionsschritt mehrere Bindungen geknüpft werden, einen besonders effizienten Aufbau von Ringsystemen gestatten, bieten Cyclisierungen, bei denen nur eine Bindung geknüpft wird, größere Flexibilität und vielseitigere synthetische Möglichkeiten. Die letztgenannte Strategie sollte daher weiter ausgebaut werden. In diesem Aufsatz berichten wir über die Verwendung Palladium-katalysierter allylischer Alkylierungen zum Aufbau cyclischer Verbindungen.

2. Reaktionsverlauf

Ersetzt man in Verbindungen funktionelle Gruppen hoher Reaktivität, die diese häufig instabil und gefährlich in der Handhabung machen, durch weniger reaktive funktionelle Gruppen, die erst nach Aktivierung chemische Reaktionen

Geeignete Abgangsgruppen sind beispielsweise Carboxylate (auch Carbonate), Phenolate, Iminoether, Sulfinat, Phosphonate, Amine, Sulfone und die Nitrogruppe. Das Substrat **A** wird über den Olefin-PdL₂-Komplex **B** unter Inversion der Konfiguration zum Salz **C** ionisiert^[37]. Nucleophile können mit dem Kation **C** entweder am Kohlenstoffatom Ca oder am Kohlenstoffatom Cb reagieren, und zwar unabhängig davon, in welcher Position sich zuvor die Abgangsgruppe befunden hat. Bei direktem Angriff des Nucleophils auf das Kohlenstoffatom (d. h. bei intermolekularem Angriff des Nucleophils) verläuft die Substitution an **C** unter Inversion der Konfiguration. Demgemäß verläuft die Gesamtreaktion mit „weichen Nucleophilen“ (d. h. mit stabilisierten Kohlenstoff- und den meisten Heteroatom-Nucleophilen) unter Retention der Konfiguration. Erfolgt die Substitution dagegen durch Angriff des Nucleophils auf das Metallatom und anschließende reduktive Eliminierung zum Produkt (d. h. intramolekularer Angriff des Nucleophils), so verläuft die Gesamtreaktion mit „harten Nucleophilen“ (d. h. nicht-stabilisierten Kohlenstoff- und einigen Heteroatom-Nucleophilen) unter Inversion der Konfiguration).

Die Regioselektivität hängt in erster Linie von folgenden vier Faktoren ab: 1) der Ladungsverteilung, die im π -Allylpalladium-Kation den Angriff am höher substituierten Allylende begünstigt; 2) der sterischen Hinderung, die den Angriff bevorzugt auf das weniger substituierte Allylende lenkt; 3) dem Einfluß elektronischer Substituenteneffekte an der Allyleinheit im S_N2-Übergangszustand, die je nach Art



Schema 1. Prinzip der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung.

eingehen, so sollte sich einerseits die Selektivität dieser Substanzen erhöhen und andererseits der Umgang mit ihnen vereinfachen lassen. Bei Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen können Substrate **A** mit wenig reaktiven Abgangsgruppen eingesetzt werden (Schema 1).

des Substituenten entweder das eine oder andere Allylende begünstigen; 4) der Stabilität des bei der Abspaltung des Produkts vom Katalysator primär entstehenden Olefinpalladium(0)-Komplexes, der den Angriff auf das höher substituierte Allylende begünstigt. Bei Cyclisierungsreaktionen wird



Barry M. Trost erhielt seinen B. A. 1962 von der University of Philadelphia und seinen Ph. D. 1965 vom Massachusetts Institute of Technology. Im gleichen Jahr begann er eine Professorenkarriere am Department of Chemistry an der University of Wisconsin in Madison, wo er bis 1987 blieb, als er einen Ruf an die Stanford University akzeptierte. Im Zentrum seiner Forschung stand immer das Selektivitätsproblem: Chemo-, regio-, diastereo- und enantioselektive Synthesemethoden zu entwickeln war das Ziel. Dabei halfen vor allem Organometall-, Schwefel- und Kleinringverbindungen. Die Leistungsfähigkeit der neuen Methoden wurde bei der Synthese vieler Naturstoffe erprobt. Die herausragenden Leistungen von Barry Trost brachten ihm viele Auszeichnungen, darunter den Senior Award der Alexander-von-Humboldt-Stiftung und zuletzt (1989) den Arthur C. Cope Scholar Award der American Chemical Society. Seit 1980 ist er Mitglied der US National Academy of Sciences.

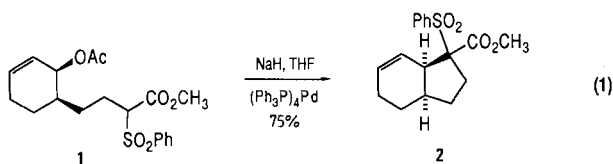
durch die Regioselektivität die Ringgröße des Produkts festgelegt. Neben den eben beschriebenen Faktoren ist in diesem Fall auch der Einfluß der Kettenlänge für die Produktbildung von Bedeutung. Die vielen konkurrierenden Effekte machen es möglich, den Ringschluß so zu steuern, daß das Produkt mit der gewünschten Ringgröße entsteht.

Diese Vielfalt an Mechanismen eröffnet viele Wege zur Entwicklung neuer Cyclisierungsmethoden. Zusätzlich kann man über andere Reaktionen, z. B. durch Heck-Addition an Allene und Diene, in die π -Allylpalladium-Chemie einsteigen, und auf diese Weise zu noch anderen Cyclisierungsmethoden gelangen.

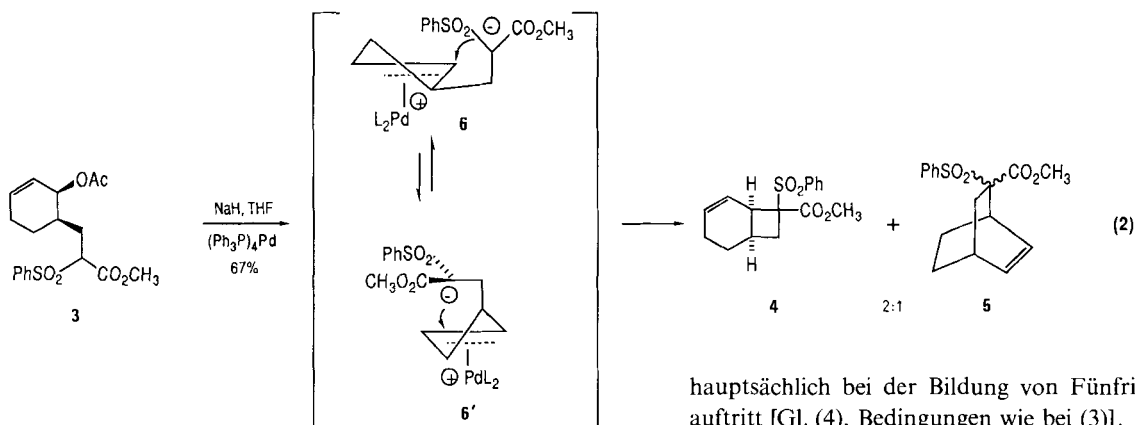
3. Cyclisierungen über Kohlenstoff-Nucleophile

3.1. Darstellung carbocyclischer Verbindungen unter Verwendung stabilisierter (weicher) Carbanionen als Nucleophile

Das erste Beispiel für einen Pd^0 -katalysierten Ringschluß ist die Cyclisierung des Allylacetats **1** [38] [Gl. (1)]. Mit Natriumhydrid wird zunächst in situ das Nucleophil erzeugt



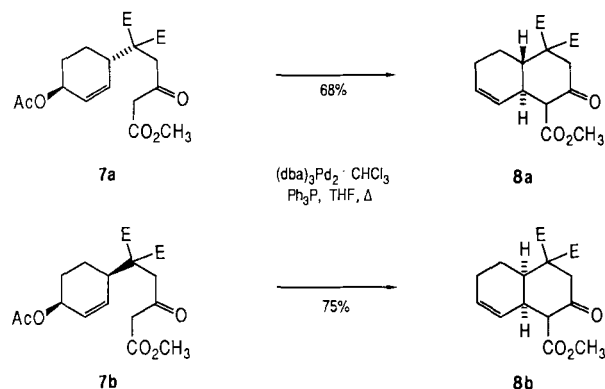
und durch Zugabe von 2 Mol-% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium erfolgt unter milden Bedingungen der Ringschluß zum fünfgliedrigen Ring unter Bildung von **2**. Das zu **1** analoge Substrat **3**, das in der Seitenkette ein Kohlenstoffatom weniger enthält, ergibt unter den gleichen Bedingungen ein 2:1-Gemisch der Vierring-Verbindung **4**



und der Sechsring-Verbindung **5** [Gl. (2)]. Die bevorzugte Bildung des von der Ringgröße her ungünstigen Cyclobutan-Derivats ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß die Cyclisierung bevorzugt über den Komplex **6** verläuft, bei dem die Seitenkette pseudo-äquatorial angeordnet ist, und nicht über Komplex **6'** mit pseudo-axialer Seitenkette. Dieses Beispiel macht deutlich, daß in erster Linie andere Faktoren als die Ringgröße die Regioselektivität des intramolekularen

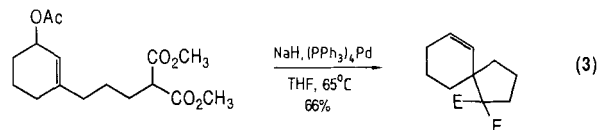
nucleophilen Angriffs auf die beiden Enden des π -Allylpalladium-Komplexes bestimmen.

Mit dieser Umsetzung, die unter vollständiger Retention der Konfiguration abläuft, lassen sich das *trans*-Substrat **7a** in das *trans*-Octalin **8a** und das *cis*-Substrat **7b** in das *cis*-Octalin **8b** überführen (dba = Dibenzylidenacetone) [39].



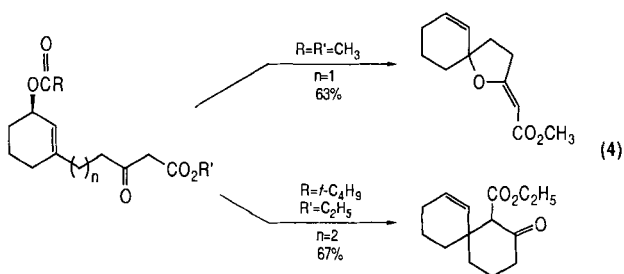
Diese metallkatalysierte Anellierung verhält sich somit komplementär zu herkömmlichen Reaktionen, bei denen man die entgegengesetzte Stereochemie erhält.

Neben einfachen und anellierten Ringsystemen lassen sich unter den gleichen Bedingungen auch Spiroverbindungen darstellen [40] [Gl. (3)]. Verwendet man anstelle von Malonat

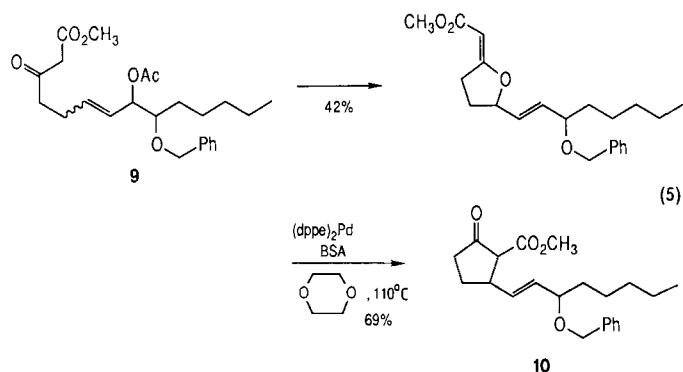


β -Ketoester als Nucleophile, so stellt sich das klassische Alkylierungsproblem der *O*- oder *C*-Alkylierung, welches

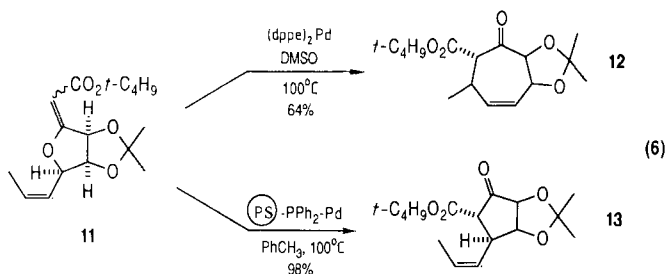
hauptsächlich bei der Bildung von Fünfringverbindungen auftritt [Gl. (4), Bedingungen wie bei (3)].



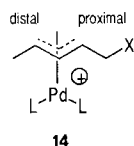
Mit Hilfe der hier beschriebenen Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ist eine Steuerung von C- und O-Alkylierung möglich. So setzt sich der β -Ketoester **9**, eine Vorstufe für Prostaglandine, mit dem Katalysator $(PPh_3)_4Pd$, ausschließlich zum O-alkylierten Produkt um [Gl. (5), Bedingungen wie bei (1)]. Mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Katalysator $(dppe)_2Pd$ **10** ($dppe$ = 1,2-Diphenyl-



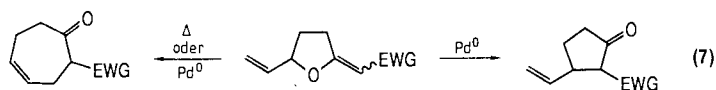
phosphinoethan) erfolgt eine Art [1,3]-Umlagerung zum gewünschten Cyclopentanon (BSA = *O,N*-Bis(trimethylsilyl)acetamid)^[41]. Diese Pd-katalysierte Umlagerung von Allylvinythern läßt sich verallgemeinern und bietet eine Ergänzung zur bekannten thermischen Umlagerung^[42]. Betrachtet man den Allylvinyler **11**, so erhält man mit dem Katalysator $(dppe)_2Pd$ ausschließlich das Siebenring-Produkt **12**^[43]. Diese Regioselektivität wird durch den



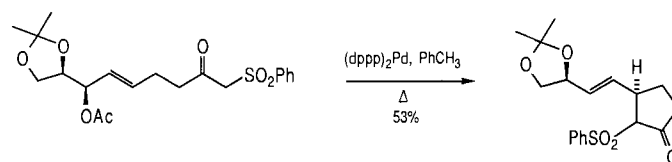
induktiven Effekt des Sauerstoffatoms in Nachbarschaft zur π -Allylpalladium-Einheit bewirkt, der das eintretende Nucleophil auf die dem Substituenten entferntere Seite lenkt (siehe auch **14**, X = OR). Erhöht man dagegen die sterischen



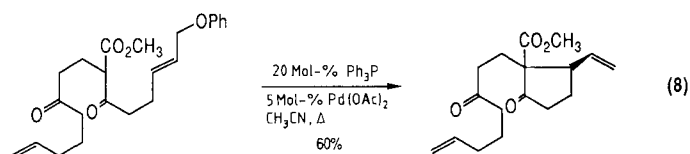
Anforderungen des Katalysators, indem man polymergebundenes Pd^0 verwendet, so bildet sich das Fünfring-Produkt **13** [Gl. (6)], da die Eigenschaft des Palladiumkomplex-Fragments, am weniger substituierten Produkt-Olefin zu binden, den Reaktionsverlauf bestimmt. Die Produkte **12** und **13** werden vollständig stereokontrolliert (Retention der Konfiguration) gebildet. Wie Gleichung (7) zeigt, ist dies eine neue Methode, um Allylvinyler gezielt zu fünf- oder siebengliedrigen Carbocyclen umzulagern (EWG = elektronenziehende Gruppe).



Im Gegensatz zu β -Ketoestern neigen β -Ketosulfone als nucleophile Reaktionspartner weniger zur O-Alkylierung. Die folgende Cyclopentanon-Synthese ($dppp$ = 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan) verläuft hochdiastereoselektiv^[44].

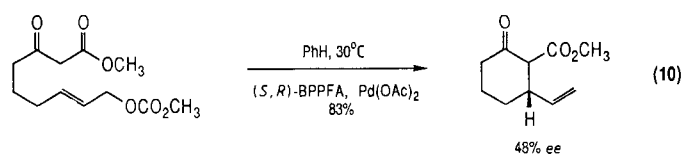
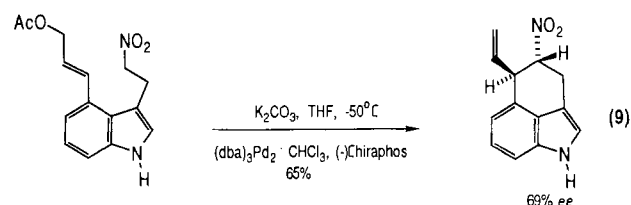


Auf dieser Pd-katalysierten Cyclisierung basiert ein Syntheseweg für den D-Ring in Steroiden [Gl. (8)]^[45], wobei als

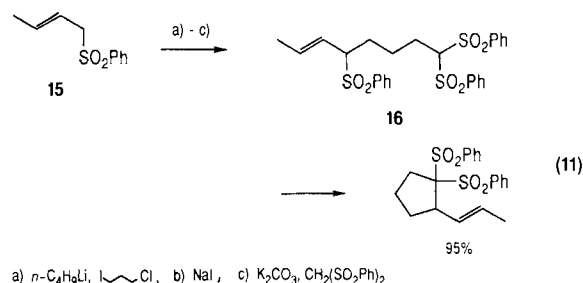


Abgangsgruppe Phenoxid dient. Bei dieser Umsetzung wird nach einer für Pd-katalysierte Reaktionen üblichen Arbeitsweise vorgegangen, bei der der katalytisch aktive Pd^0 -Komplex in situ aus einem besser zu handhabenden und käuflichen Pd^{II} -Salz erzeugt wird. Es kann sowohl Palladiumchlorid als auch Palladiumacetat verwendet werden; aufgrund der leichteren Reduktion ist letzterem jedoch der Vorzug zu geben.

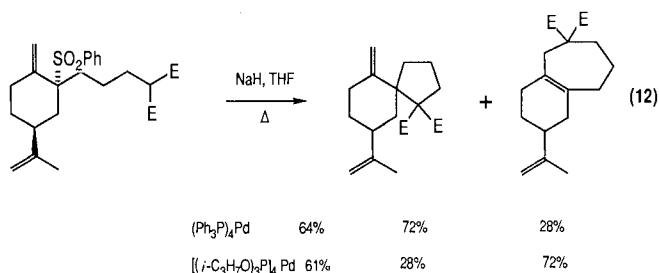
Ein besonderer Anreiz metallkatalysierter Reaktionen ist die Möglichkeit der katalytischen asymmetrischen Induktion. Die Vorstellung, mit Hilfe chiraler Liganden am Metallatom allylische Alkylierungen enantioselektiv zu gestalten, ist jedoch nicht einfach in die Tat umzusetzen, da die Bindungsbildung in größtmöglicher Entfernung zur chiralen Umgebung stattfindet. Dennoch sind bei Ringschlußreaktionen erste kleine Erfolge erzielt worden [Gl. (9), chiraphos = 2,3-Bis(diphenylphosphino)butan^[46] und (10), BPPFA = 1-[1,2-Bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyldimethylamin^[47]]. Gleichung (9) zeigt einen asymmetrischen Syntheseweg zu Ergot-Alkaloiden.



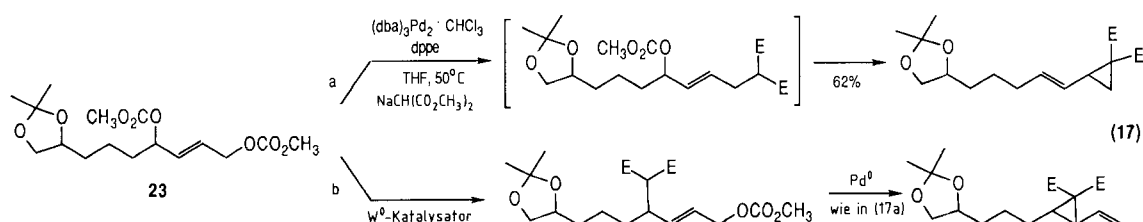
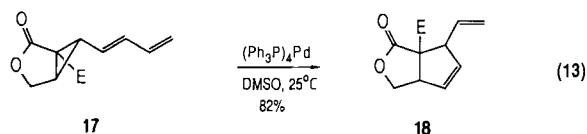
Die Wahl der Abgangsgruppe kann für den Ablauf der Cyclisierung von Bedeutung sein. In einigen Fällen ist es notwendig, reaktivere Abgangsgruppen als Acetat zu verwenden, um die Umsetzung unter milderen Bedingungen durchführen zu können. Ein anderer Aspekt ist eine möglichst vielseitige Verwendbarkeit der Abgangsgruppe. So zeichnen sich Sulfone dadurch aus, daß sie sowohl nucleophile als auch elektrophile Eigenschaften auf das benachbarte Kohlenstoffatom übertragen können, weshalb wir sie als „chemische Chamäleons“ bezeichnet haben^[48]; Reaktion (11) erläutert diesen Gesichtspunkt^[49]. Das für den



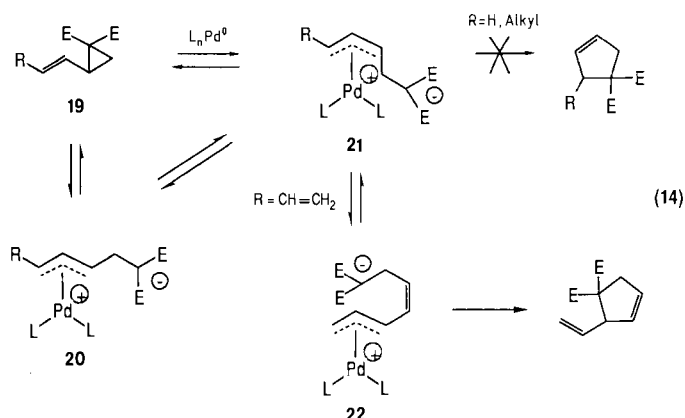
Ringschluß benötigte Substrat **16** ist über Sulfon-stabilisierte Carbanionen aus **15** leicht zugänglich. Die anschließende Pd-katalysierte Cyclisierung verläuft unter den Standardbedingungen von Reaktion (1) und führt selektiv zum Cyclopentan-Derivat. Die Zugänglichkeit der beiden Allylenden kann die Produktverteilung beeinflussen. Reaktion (12) demonstriert den Übergang von einer ladungskontrollierten Cyclisierung, bei der der Angriff auf das höher substituierte Allylende bevorzugt ist, zu einer sterisch kontrollierten Cyclisierung mit Angriff auf das weniger substituierte Allylende, verursacht durch Wahl eines anderen Katalysators ($\text{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$).



Eine höchst ungewöhnliche Abgangsgruppe ist ein Kohlenstoffatom einer elektronenarmen Cyclopropylgruppe. Ein Beispiel dafür ist die Isomerisierung (13) des Dienylcyclopropan **17** zum Vinylcyclopenten **18**^[50]. Diese Reaktion

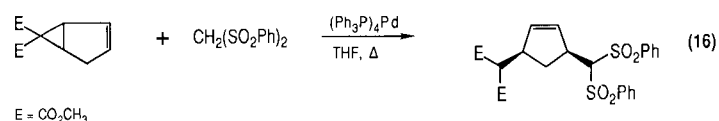
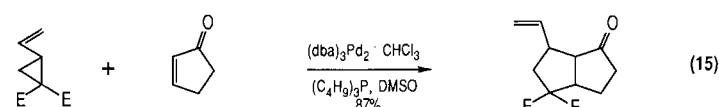


zeigt auch einen stereochemischen Aspekt dieser metallkatalysierten Cyclisierung, denn Vinylcyclopropan-Analoga von **17** geben keine vergleichbare Reaktion. Aus dem Vinylcyclopropan **19** sollte bevorzugt der *syn*-Komplex **20** entstehen



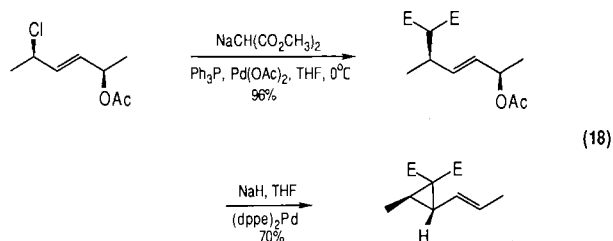
[Gl. (14)]. Der *anti*-Komplex **21** kann direkt aus **19** oder durch Isomerisierung von **20** gebildet werden. Die Cyclisierung von **21** erfordert einen geometrisch ungünstigen 5-*endo*-trig-Prozeß^[51]. Das Dienylsubstrat **21** ($\text{R} = \text{Vinyl}$) kann aber zu einem neuen π -Allylpalladium-Kation **22** isomerisieren, welches über einen geometrisch begünstigten 5-*exo*-trig-Prozeß cyclisiert.

Da sich die Pd-Komplexe **20** und/oder **21** ($\text{R} = \text{H}$, Alkyl) tatsächlich bilden, aber in diesem Fall nur zum Cyclopropan zurückreagieren können, wird eine neue Anellierungsreaktion möglich, die sich die doppelte Reaktivität der Zwitterionen **20** und **21** zunutze macht [Gl. (15)]^[52]. Einfache diastereoselektive Alkylierungen sind ebenfalls möglich [Gl. (16)]^[53].

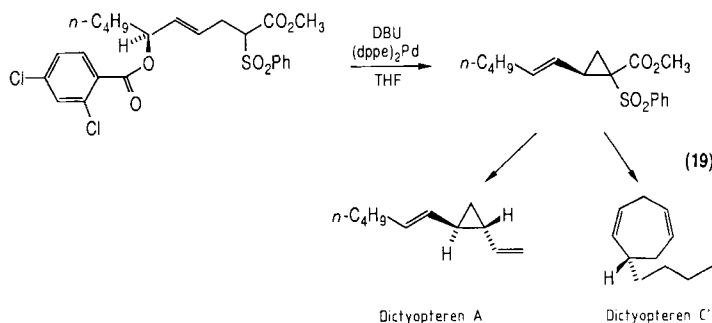


Die benötigten elektronenarmen Cyclopropane sind selbst auch wieder durch Pd-katalysierte allylische Alkylierung zugänglich. Die Cyclopropanierung verläuft ohne Schwierigkeiten gemäß Gleichung (17), Weg a. Am difunktionellen Alkylierungsreagens **23** wird dabei chemoselektiv eine primäre Abgangsgruppe in Gegenwart einer sekundären (oder einer tertiären) ausgetauscht^[54]. Gleichzeitig erfolgt der

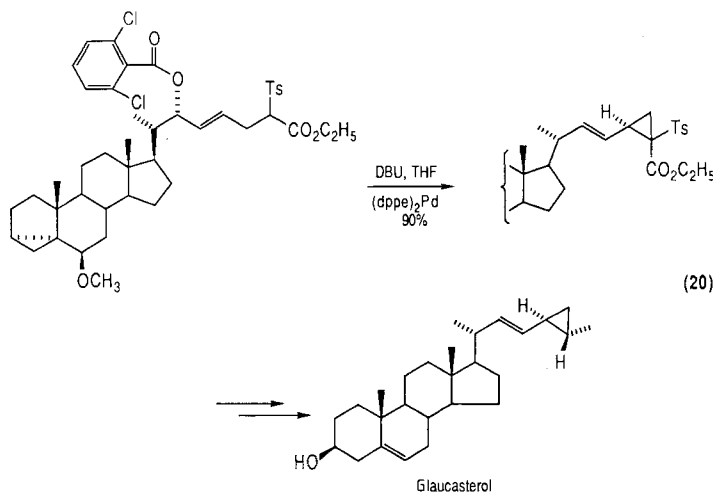
Pd^0 -katalysierte Ringschluß zum endständigen Cyclopropan. Ein regioisomeres Cyclopropan erhält man, wenn man für die erste Substitution der Abgangsgruppe einen Wolfram(0)-Katalysator verwendet, mit dem chemoselektiv die sekundäre Abgangsgruppe ausgetauscht wird [Gl. (17b)]; die anschließende Cyclisierung gelingt auch in diesem Fall Pd -katalysiert. Berücksichtigt man, daß Pd^0 -katalysierte Reaktionen unter Retention der Konfiguration verlaufen, so läßt sich diese Reaktionsfolge zur diastereoselektiven Darstellung von Cyclopropanen verwenden [Gl. (18)]^[55]. In



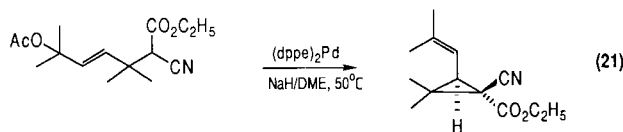
dem Maße, in dem man die absolute Konfiguration des C-Atoms, das die Abgangsgruppe trägt, kontrollieren kann, kann man auch die absolute Konfiguration des Cyclopropanrings kontrollieren. Dieses Prinzip macht man sich im Schlüsselschritt der Synthese der Dictyopteren A und C' zunutze [Gl. (19)]^[56]. Mit Dichlorbenzoat als Abgangsgruppe konnten bei dieser Reaktion die besten Ergebnisse hinsichtlich der Retention der Konfiguration erzielt werden.



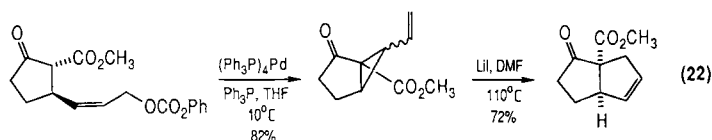
Über einen ähnlichen Weg wurde die Cyclopropyl-Seitenkette des Steroids Glaucasterol dargestellt [Gl. (20)]^[57]. Verwendet man für diese Cyclopropanierung achirale Substrate und chirale Pd -Katalysatoren, so kommt man ebenfalls zu Cyclopropanen, doch ist der Enantiomerenüberschuß gering^[58].



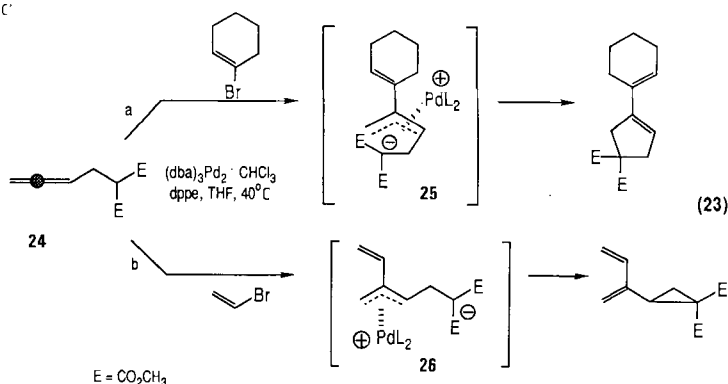
Die Stereochemie am nucleophilen Kohlenstoffatom ist weniger untersucht, da dieses Zentrum häufig achiral ist oder seine einheitliche Konfiguration verliert. Bei der Cyclopropan-Synthese (21) wurde jedoch beobachtet, daß unter Pd -



Katalyse die kleinere CN-Gruppe ausschließlich auf der Seite des Cyclopropanrings lag, auf der sich die sperrigen Gruppen befinden, während diese Diastereoselektivität bei der Reaktion ohne Metallkatalyse nicht auftritt^[59]. Durch Kombination einer Pd -katalysierten Cyclopropanierung mit einer Vinylcyclopropan-Umlagerung ist eine Cyclopenten-Synthese entwickelt worden [Gl. (22)]^[60].

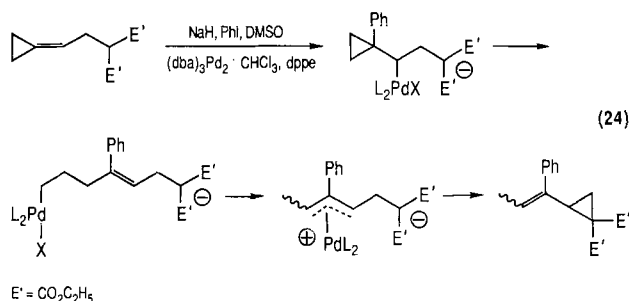


In allen bisher beschriebenen Beispielen wurde das reaktive Pd -Electrophil durch die Addition einer Allyl-X-Gruppe an einen Pd^0 -Komplex dargestellt. Grundsätzlich kann jeder π -Allylpalladium-Komplex, wie immer er entsteht, mit einem Kohlenstoff-Nucleophil kombiniert werden. Stöchiometrisch entstehen π -Allylpalladium-Komplexe auch durch Addition von C-Pd- σ -Bindungen an konjugierte und nicht-konjugierte Diene und an ungesättigte Cyclopropane und Cyclobutane. Durch eine derartige Addition an ein geeignetes Allen wie **24** wird eine Cyclisierung möglich, bei der in einem Schritt sowohl eine C-C-Bindung zu einem Substituenten als auch der Ring geknüpft werden [Gl. (23)]^[61]. Bei



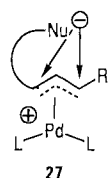
dieser Umsetzung hängt die Ringgröße des Produkts vom eingesetzten Halogenid ab. Ein sterisch anspruchsvolles Halogenid begünstigt die Bildung des *anti*-Komplexes **25** als reaktive Zwischenstufe. Aus **25** entsteht überraschenderweise das Cyclopenten, obwohl es sich bei diesem Ringschluß um einen geometrisch ungünstigen 5-*endo-trig*-Prozeß handelt. Das weniger anspruchsvolle Vinylbromid reagiert dagegen über den stabileren *syn*-Komplex **26** zur Cyclopropan-Verbindung. Gleichung (24) zeigt eine ähn-

liche Reaktionsfolge, an der ein Alkylidencyclopropan beteiligt ist. Bei dieser Umsetzung entsteht das benötigte π -Allylpalladium-Zwischenprodukt erst nach einer Reihe von Umlagerungsschritten^[62].

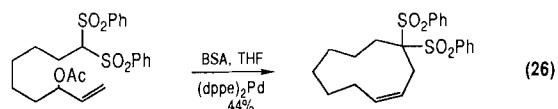
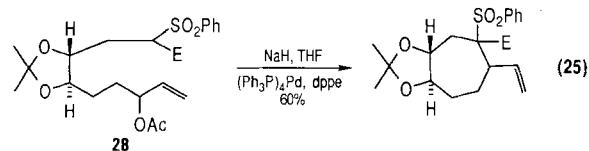


3.1.1. Carbocyclisierungen zu mittleren und großen Ringen

Bei der Pd-katalysierten Cyclisierung wird durch die Regioselektivität des nucleophilen Angriffs die Ringgröße des Produkts festgelegt. Können z. B. aus dem π -Allylpalladium-Komplex **27** drei- oder fünf- bzw. sechs- oder acht-



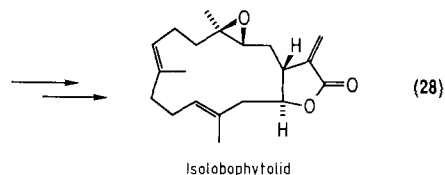
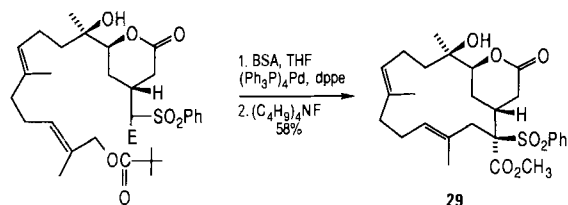
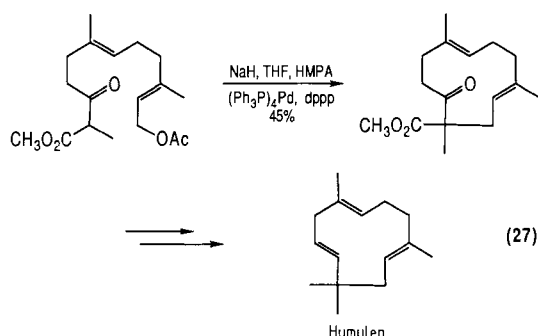
gliedrige Ringe entstehen, so ist in der Regel die Bildung des kleineren Rings bevorzugt. Konkurrieren vier- und sechs- oder fünf- und siebengliedrige Ringe miteinander, so können anscheinend jeweils beide Ringgrößen entstehen. Die Cyclisierung eines reinen Kohlenstoffsystems, bei der ein sieben- oder neungliedriger Ring gebildet werden kann, verdeutlicht, wie fein abgestimmt diese übergangsmetallkatalysierte Reaktion ist. Bei der Cyclisierung von **28** zeigt sich die gewohnte Bevorzugung siebengliedriger- gegenüber neungliedrigen Ringen [Gl. (25)]^[63]. Erhöht man jedoch den Raumbedarf des Nucleophils, so ist die Bildung des neungliedrigen Rings begünstigt [Gl. (26)]^[64].



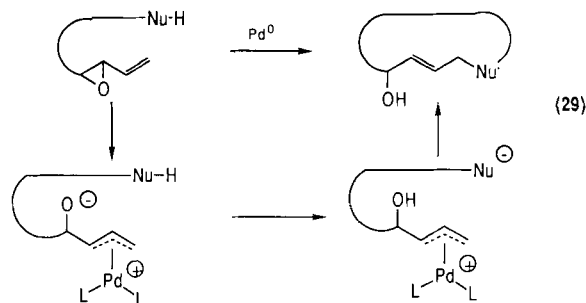
Die Auftragung der Ausbeute einer Reaktion gegen die Ringgröße ergab bisher fast immer ein Minimum für neungliedrige Ringe. Bei übergangsmetallkatalysierten Reaktionen ist hingegen der neungliedrige Ring gegenüber dem siebengliedrigen bevorzugt.

Die überraschend leichte Bildung neungliedriger Ringe ließ erwarten, daß größere Ringe noch einfacher zu knüpfen

sind. Diese Erwartung konnte bestätigt werden. Sowohl der elfgliedrige Ring des Biosynthese-Zwischenprodukts Humulen [Gl. (27)]^[65] als auch der vierzehngliedrige Ring des Cembranolids Isolobophytolid [Gl. (28)]^[66] können durch Pd⁰-katalysierte Cyclisierung synthetisiert werden. Die zuletzt genannte Cyclisierung verläuft außerdem mit hoher Diastereoselektivität am nucleophilen Zentrum, so daß nur ein Diastereomer des Makrocyclus **29** erhalten wurde.

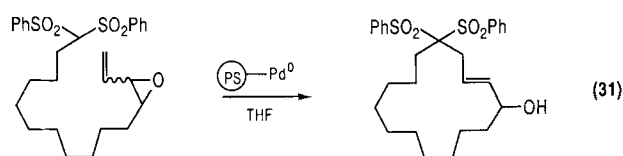
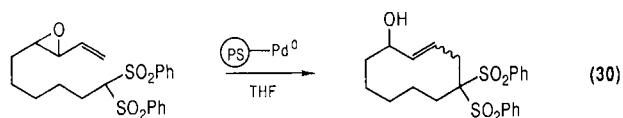


Verwendet man bei der Cyclisierung Vinylepoxyde als elektrophile Reaktionspartner, so wird dadurch eine enorme Verbesserung der Makrocyclisierung bewirkt. Wie Gleichung (29) zeigt, entsprechen diese Cyclisierungen nun simplen Isomerisierungen. Ein derartiger Reaktionstyp ist besonders dazu geeignet, Makrocyclisierungen bei „hoher“ Konzentration unter Ausnutzung des Pseudo-Verdünnungs-

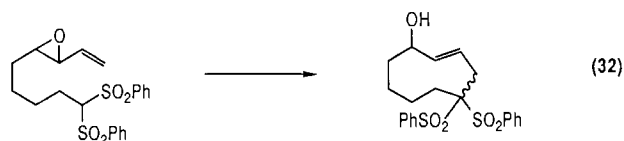


effekts^[67] durchzuführen. Das Reaktionsmedium wird dabei unterteilt in eine Lagerzone, die der Lösung des Substrats entspricht, und eine Reaktionszone, die aus dem ungelösten, polymergebundenen Pd⁰-Katalysator besteht. Das Substrat, das in Abwesenheit des Katalysators weder nucleophil noch elektrophil ist, muß zunächst zum polymeren Träger diffundieren und dort ein aktives Zentrum finden, bevor

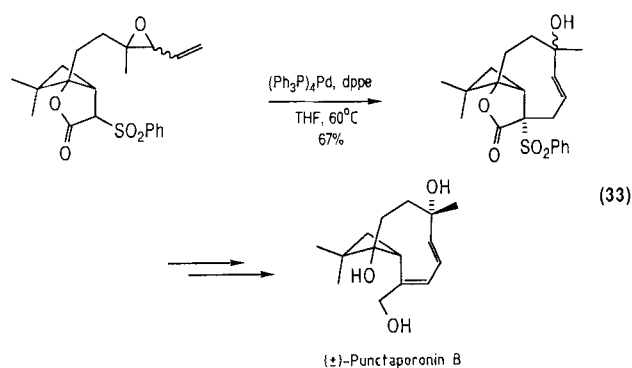
es reagieren kann. Da nur relativ wenige aktive Zentren existieren, von denen wiederum nur einige wenige besetzt sind, wird auf diese Weise der intramolekulare Ablauf der Reaktion gefördert. Durch die Ionisierung wird zum einen das reaktive Elektrophil in Form des π -Allylpalladium-Komplexes und zum anderen eine Base erzeugt [siehe Gl. (29)]. Zur Freisetzung des Nucleophils muß sich das Pronucleophil der Base nähern, damit ein Proton übertragen werden kann. Da sich das Alkoxid in unmittelbarer Nähe zum kationischen π -Allylpalladium-Komplex befindet, entsteht somit auch das Nucleophil in unmittelbarer Nähe zur Allyleinheit. Verwendet man ein unpolares Medium, z. B. eine Polystyrolmatrix, so verhindert die Anziehung der Ladungen, daß Nucleophil und Elektrophil voneinander wegdiffundieren. Durch einfache Neutralisation der Ladungen wird schließlich die Cyclisierung bewirkt. Auf diese Weise sind zehn- und fünfzehngliedrige Ringe bei Substratkonzentrationen von 0.1 bis 0.5 M mit 71 % bzw. 82 % Ausbeute dargestellt worden [Gl. (30) bzw. (31)].



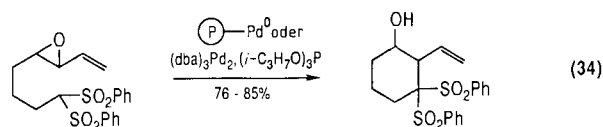
Während sich dieses Verfahren problemlos auf noch größere Ringe übertragen ließ, traten bei kleineren Ringen Schwierigkeiten auf. So wurde der neungliedrige Ring in Gleichung (32) mit der Pseudo-Verdünnungsmethode nur in



geringer Ausbeute erhalten. Unter Verwendung von Tetraakis(triisopropylphosphit)palladium bei einer Substratkonzentration von 0.01 M wurde das gewünschte Produkt dagegen in 73 % Ausbeute gebildet^[68]. Mit dieser Methode konnte auch das ungewöhnliche Ringsystem des Pilzmetaboliten Punctaporonin B in racemischer Form aufgebaut werden [Gl. (33)]^[69].

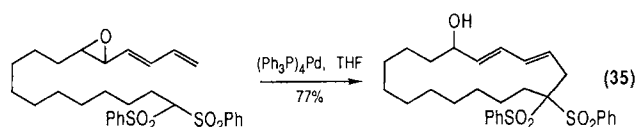


Bei den eben beschriebenen Beispielen zur Darstellung von Verbindungen mit mittleren und großen Ringen erfolgt der Angriff des Nucleophils immer am weniger substituierten Ende der π -Allylpalladium-Einheit. Die Beeinflussung der Regioselektivität der Cyclisierung durch den Raumbedarf des Nucleophils wird durch den induktiven Effekt der Hydroxygruppe in Nachbarschaft zum Pd-Komplex verstärkt; das Nucleophil wird zu dem Ende der Allyleinheit gelenkt, das von der OH-Gruppe weiter entfernt ist. Diese stereochemischen Steuerungsfaktoren erreichen ihre Grenze bei Substraten, die ein Kohlenstoffatom weniger enthalten als die oben beschriebenen Verbindungen. Mit dem Substrat in Gleichung (34) bildet sich sowohl bei polymergebunde-



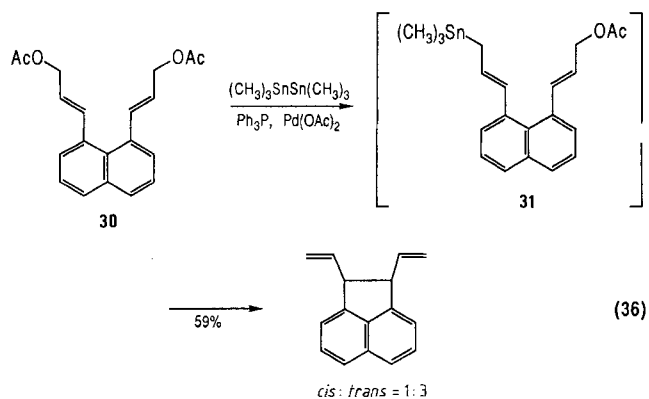
nem Katalysator als auch bei homogener Katalyse ausschließlich das Sechsring-Produkt^[68]. Dieses einfache Substrat könnte jedoch auch eine Ausnahme sein. Neuere Befunde lassen vermuten, daß bei Substraten mit modifizierter Kohlenstoffkette bevorzugt Produkte mit achtgliedrigen Ringen entstehen.

Verwendet man anstelle von Vinyloxyden Dienylepoxide, so erhöht sich die Zahl der möglichen regioisomeren Produkte. Die Kombination des induktiven Effekts der Hydroxygruppe mit dem sterischen Effekt, der den Angriff des Nucleophils auf das weniger substituierte Ende der Allylgruppe lenkt, bewirkt, daß auch in diesem Fall nur ein einziges Produkt, das mit dem größeren Ring, gebildet wird [Gl. (35)]^[70].

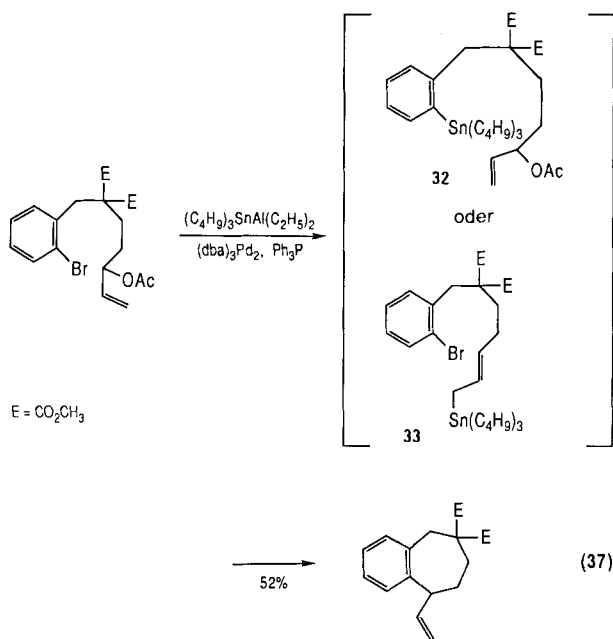


3.2. Darstellung carbocyclischer Verbindungen mit anderen Kohlenstoffnucleophilen

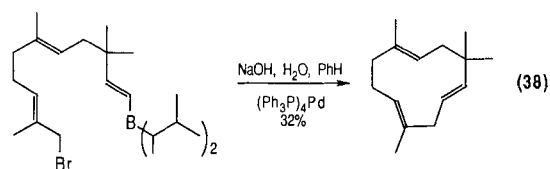
Ein wichtiges, noch zu bearbeitendes Gebiet ist die Verwendung anderer Kohlenstoff-Nucleophile (anderer als stabilsierter Carbanionen). Die in Gleichung (36) beschriebene reduktive Cyclisierung des Bis(allylacetats) **30** könnte durch



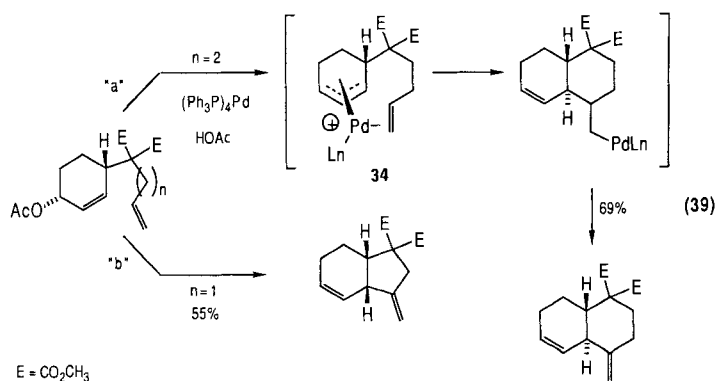
intramolekulare Kupplung eines in situ gebildeten Allylstannan-allylacetats **31** erklärt werden^[71]. Auch die reduktive Cyclisierung (37) könnte durch Pd⁰-katalysierte Kupplung des in situ gebildeten Organostannanallylacetats **32** ablaufen, doch ist in diesem Fall der Weg über das Allylstannan **33**



wahrscheinlicher^[72]. Ein eindeutigeres Beispiel für eine intramolekulare Kupplung unter Beteiligung einer π -Allylpalladium-Einheit benutzt Organoborane als Nucleophile. Organoborane sind normalerweise ausgezeichnete Nucleophile für Kupplungsreaktionen, dennoch konnte der elfgliedrige Ring des Humulens nach Gleichung (38) nur in mittelmäßiger Ausbeute erhalten werden^[73].

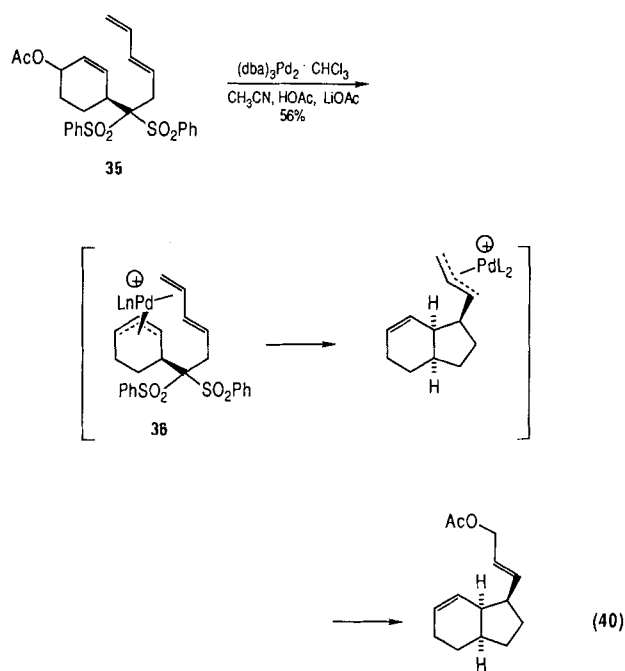


Olefine sind besonders interessante Nucleophile für Allylpalladium-Komplexe. So lassen sich Allylacetate mit nahegelegenen Doppelbindungen unter Pd⁰-Katalyse zu fünf- und sechsgliedrigen Ringen cyclisieren [Gl. (39)]^[74]. Bei dieser

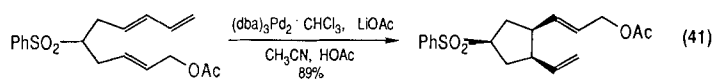


Reaktion wird zunächst das Nucleophil (die Doppelbindung) am Metallatom koordiniert (**34**). Die Ringgröße und die Stereochemie des Ringschlusses werden dadurch festgelegt, daß das Olefin die Allylgruppe *syn* zum Palladiumatom angreift. Da die Ionisierung des Allylacetats unter Inversion verläuft, verläuft auch die Gesamtreaktion unter vollständiger Inversion und führt damit zur entgegengesetzten Konfiguration wie die Cyclisierung mit weichen Nucleophilen. Ist die Kette – wie in Gleichung (39), Weg b – für eine *trans*-Anordnung der beiden Ringe zu kurz, so bildet sich unabhängig von der Konfiguration des Ausgangsmaterials ausschließlich der *cis*-verknüpfte Bicyclus^[75]. Diese Beobachtung läßt sich durch eine schneller als die Cyclisierung verlaufende Äquilibrierung des Edukts erklären.

Bei dem in Gleichung (40) präsentierten Beispiel einer Cyclisierung durch Isomerisierung nutzt man die Fähigkeit von π -Allylpalladium-Kationen, an Diene zu addieren.



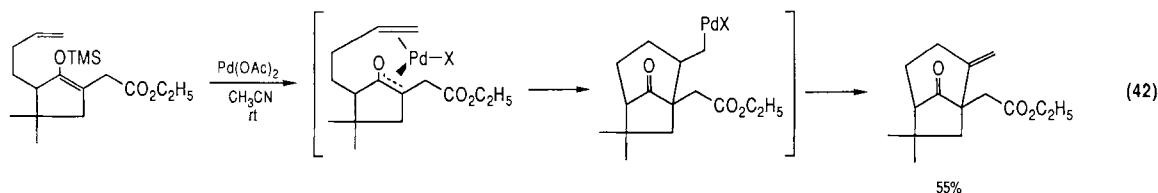
Durch diese Addition entsteht ein neuer π -Allylpalladium-Komplex, der seinerseits durch Acetat abgefangen werden



kann, so daß man ein neues, zur Ausgangssubstanz **35** isomeres Allylacetat erhält^[76]. Während nur der (*Z*)-Komplex **36**, der aus dem (*E*)-Allylacetat entsteht, cyclisieren kann, ermöglicht eine schnelle Äquilibrierung der Ausgangssubstanz auch dem leichter zugänglichen (*Z*)-Isomer an der Reaktion teilzunehmen. Selbst mit einer konformativ nicht fixierten Verbindung wie dem acyclischen Substrat **37** erhält man bei der Pd⁰-katalysierten Cyclisierung unter Standardbedingungen nur ein einziges Diastereomer [Gl. (41)]. Durch die notwendige Koordination des Diens an den kationischen π -Allylpalladium-Komplex ist diese Form der Cyclisierung jedoch auf die Darstellung fünfgliedriger Ringe beschränkt.

Die in Gleichung (42) dargestellte Pd^{II}-gesteuerte Cyclisierung von Silylenolethern könnte in Analogie zu den oben

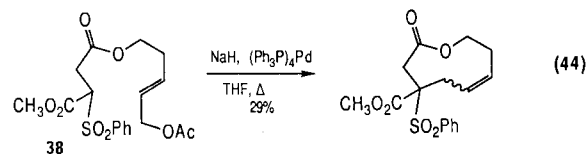
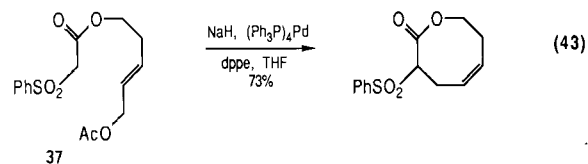
Makrocyclen geeignet ist: diese Vermutung bestätigte sich. Die Synthesen der natürlich vorkommenden Makrolide



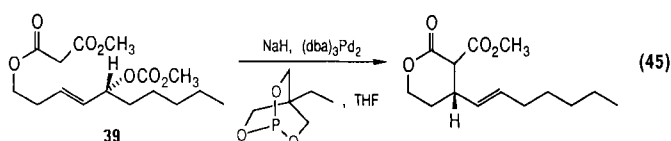
beschriebenen Reaktionen über ein kationisches Oxa- π -allylpalladium-Zwischenprodukt verlaufen^[77–79]. Diese neuartige Cyclisierung wurde bei der Synthese des Antitumormittels Quadron angewendet [Gl. (42)]^[80]. In diesem speziellen Fall gibt es allerdings Anhaltspunkte für einen alternativen Reaktionsmechanismus, bei dem ein nucleophiler Angriff auf einen Olefinpalladium-Komplex erfolgt^[80].

3.3. Darstellung von Heterocyclen durch C-C-Verknüpfung

Führt man in die zu cyclisierende Kette Heteroatome ein, so haben diese großen Einfluß auf die Konformation des Substrats und seine Koordinationsfähigkeit. Frühe Hinweise auf dieses Phänomen lieferten die Cyclisierungen der Substrate **37** [Gl. (43)] und **38** [Gl. (44)], die bevorzugt bis

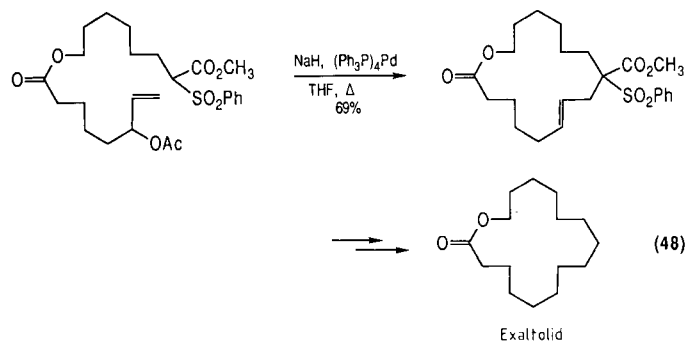
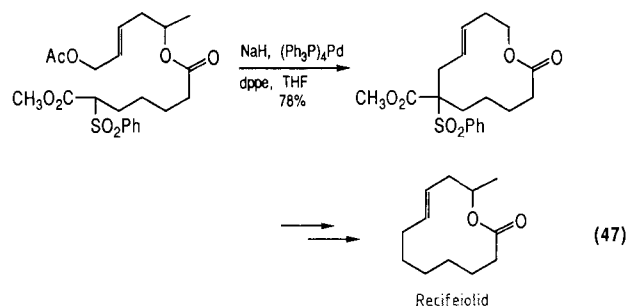
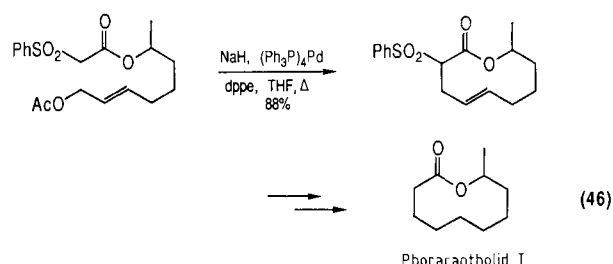


ausschließlich zu acht- bzw. neungliedrigen Ringen führen^[39, 64]. Die bevorzugte Bildung des achtegliedrigen Rings in Gleichung (43) ist zum Teil auf den bevorzugten Angriff des Nucleophils am weniger substituierten Ende des Allylsystems zurückzuführen. Weisen wie in **39** beide Enden des Allylsystems ähnliche Substitutionsmuster auf, so entsteht dagegen wieder bevorzugt der sechsgliedrige Ring [Gl. (45)]^[81]. Dieses Beispiel zeigt außerdem die hohe Chiralitätsübertragung, die mit diesen übergangsmetallgesteuerten Reaktionen möglich ist, ein Phänomen, das zuvor schon

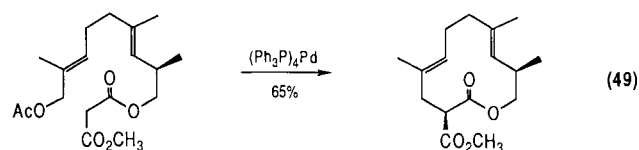


bei den noch komplizierteren bimolekularen metallkatalysierten Reaktionen gefunden wurde^[82]. Die einfache Herstellung der sonst nur schwer zugänglichen mittleren Ringe ließ vermuten, daß diese Methode auch zur Synthese von

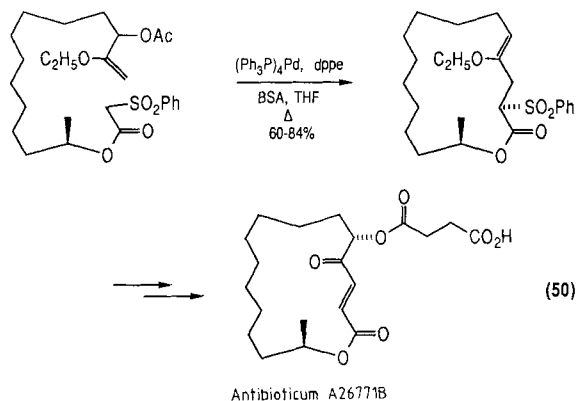
Phoracantholid I [Gl. (46)] und J^[39, 64], Recifeiolid [Gl. (47)]^[39, 83] und Exaltolid [Gl. (48)]^[39, 84] demonstrieren das Potential der Methode. Diese Reaktion verläuft mit hoher



Diastereoselektivität am nucleophilen Kohlenstoffatom, wie die Synthese einer Vorstufe zu einem Polyether-Ionophor dokumentiert [Gl. (49)]^[85].

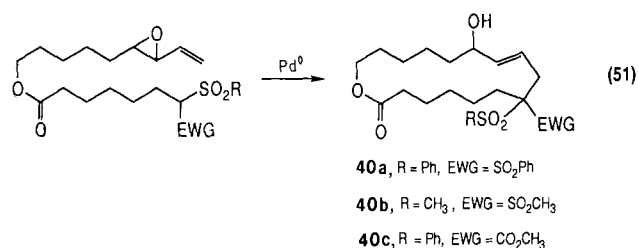


Bei der Darstellung des Antibiotikums A 26771B erwies sich die Erzeugung der richtigen Konfiguration des stereogenen Zentrums an C6 relativ zu dem an C16 durch eine derartige Transformation der stereochemischen Information als

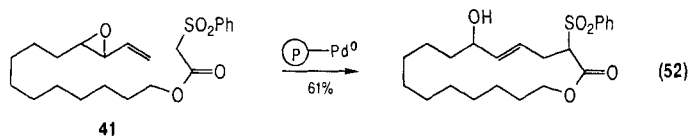


schwierig [Gl. (50)]^[86]. Deshalb wurde der Sulfonrest als stereochemische Hilfsgruppe eingesetzt. In beiden Fällen konnte nicht geklärt werden, ob die Diastereoselektivität durch kinetische oder thermodynamische Kontrolle herbeigeführt wird. Bei der Synthese des Antibiotikums A 26771B genügte schon BSA als Base. Da Hydrid-Basen immer Hydroxid-Verunreinigungen enthalten, die zu Ausbeuteverlusten führen, ließen sich möglicherweise durch die Verwendung von BSA als Base die Ausbeuten generell verbessern.

Geht man bei der Darstellung der Makrolide von Vinyloxyden aus, so kann man den in Gleichung (29) bereits erwähnten Pseudo-Verdünnungseffekt nutzen^[87]. Mit dieser Technik sind in der Tat spektakuläre Ergebnisse erzielt worden. So konnten beispielsweise die siebzehngliedrigen Ringe der Makrolide **40a** und **40b** in 74–87% Ausbeute bei Substratkonzentrationen von 0.1–0.5 M dargestellt werden [Gl. (51)]! Ein kritischer Punkt dieser Cyclisierung ist die

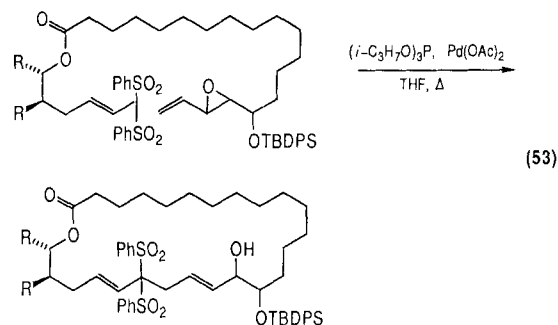


Acidität des zu übertragenden Wasserstoffatoms. So konnte der kinetisch weniger acide Sulfonester mit dem polymeren Katalysator nicht zum Makrolid **40c** cyclisiert werden, während das gleiche Substrat mit dem homogenen Pd⁰-Katalysator unter Standardbedingungen problemlos reagierte. Wählt man als Pronucleophil anstelle einer Methingruppe eine Methylengruppe wie in **41** [Gl. (52)], so läuft die Cycli-

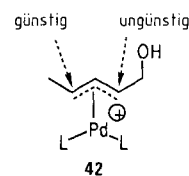


sierung wiederum mit dem polymeren Katalysator bei hohen Konzentrationen ab. Diese Beobachtung führte zu der Erkenntnis, daß die kinetische Acidität des zu abstrahierenden Protons für Makrocyclisierungen bei hoher Konzentration von großer Bedeutung ist.

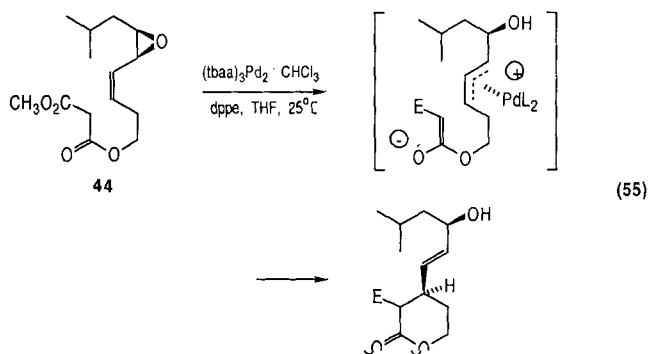
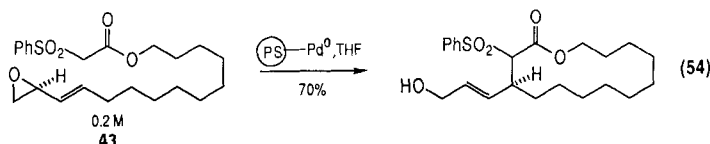
Auch die Wahl der Liganden kann den Ablauf einer derartigen Makrocyclisierung beeinflussen. So verläuft die homogene katalysierte Cyclisierung zu einer Modellverbindung für das 26gliedrige Tetrin A mit dem besseren Acceptor-Liganden Triisopropylphosphit in 92% Ausbeute [Gl. (53)]^[88].



Die Nachbarschaft der elektronegativen Hydroxygruppe im π -Allylpalladium-Komplex begünstigt den Angriff des Nucleophils auf die der OH-Gruppe weiter entfernte Allylposition (siehe **42**). Daraus resultiert eine weitere Möglichkeit

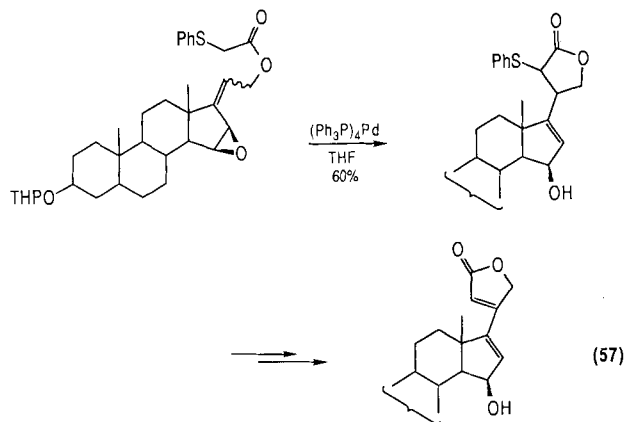
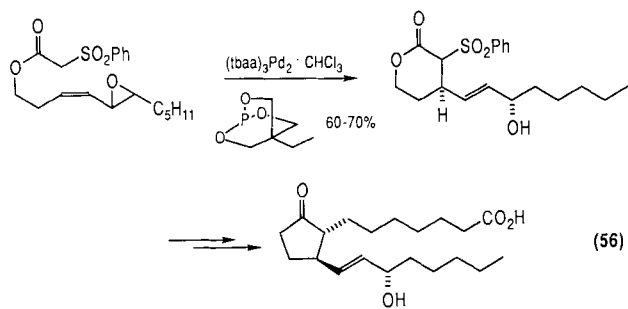


den Ringschluß zu steuern. Die Cyclisierung der Substrate **43** [Gl. (54)]^[89] und **44** [Gl. (55)]^[90] führte demnach zu vierzehn- bzw. sechsgliedrigen Ringen. In letztgenanntem Fall

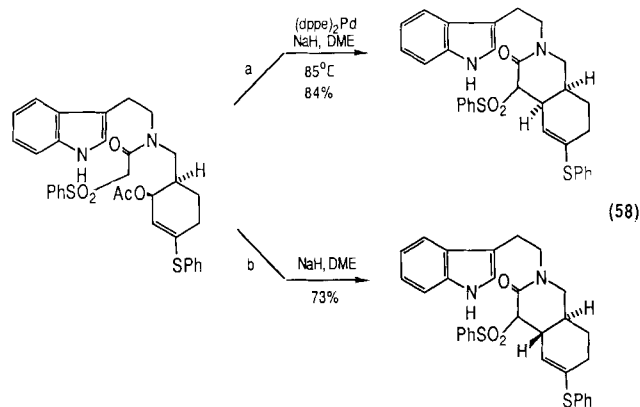


(tbaa = Tris(benzyliden)acetylaceton) wurde durch die Bindung an das Übergangsmetall eine zuverlässige Übertragung der stereochemischen Information auf das neugebildete stereogene Zentrum bewirkt. Auf die gleiche Weise gelingt auch eine Steuerung der Stereochemie an C15 in Prostaglandinen [Gl. (56)]^[91] sowie der Aufbau des Butenolidrings in Cardenoliden [Gl. (57)]^[92].

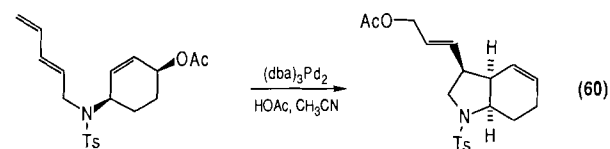
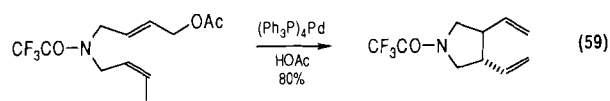
Ersetzt man die Ester- durch eine Amidfunktion, so lassen sich mit dieser Methode Yohimbane synthetisieren



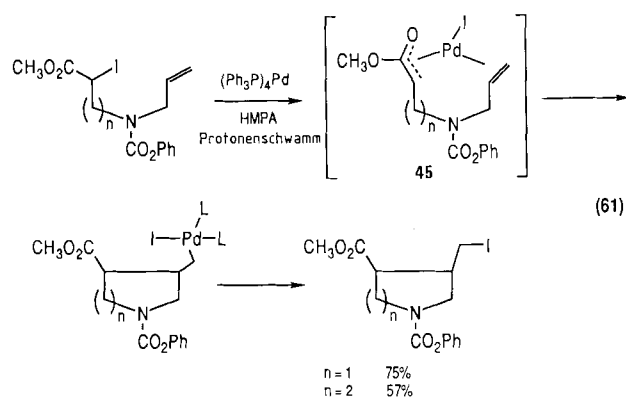
[Gl. (58)]^[93]. Ein Vergleich der Pd-katalysierten mit der nicht-katalysierten Reaktion [Gl. (58), Weg a bzw. b], zeigt, daß die metallkatalysierte Reaktion zum entgegengesetzten Stereoisomer führt (DME = Dimethoxyethan).



Sowohl die Metallo-En-Reaktion der aus Allylacetaten hergestellten π -Allylpalladium-Komplexe [Gl. (59)]^[94] als auch der Ringschluß durch Isomerisierung [Gl. (60)]^[95] eignen sich zur Darstellung von Stickstoff-Heterocyclen. Des

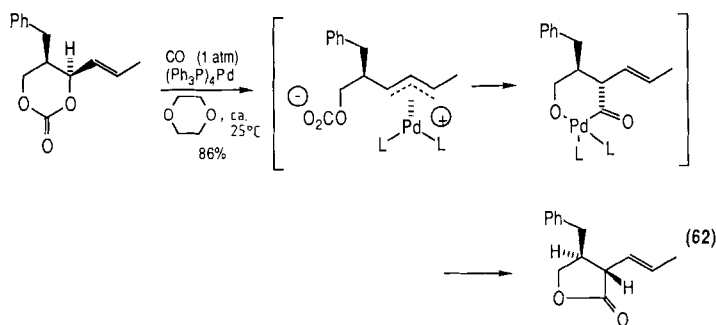


weiteren ist eine Variante der Metallo-En-Reaktion über Oxa- π -allylpalladium-Komplexe beschrieben^[96, 97]. Das benötigte Zwischenprodukt **45** bildet sich in diesem Fall durch



oxidative Addition eines Pd^0 -Komplexes an einen α -Iodester [Gl. (61)]. Olefininsertion und anschließende reduktive Eliminierung erzeugen Pyrrolidin- und Piperidinprodukte über einen Reaktionsweg, der auch als Cyclisierung via Isomerisierung („Cycloisomerisierung“) angesehen werden kann.

Fängt man das π -Allylpalladium-Zwischenprodukt durch Kohlenmonoxid ab, so führt dies zu einer neuen Lacton-Synthese [Gl. (62)]^[98]. Bei dieser Reaktion wird zunächst das

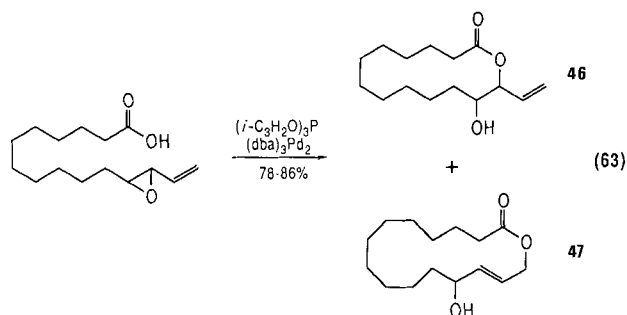


Kohlenmonoxid am Palladium koordiniert und anschließend bildet sich unter Retention der Konfiguration die neue C-C-Bindung. Da der Ionisierungsschritt unter Inversion und die Carbonylierung unter Retention verläuft, wird für die Gesamtreaktion eine Inversion der Konfiguration beobachtet.

4. Cyclisierungen über Heteroatom-Nucleophile

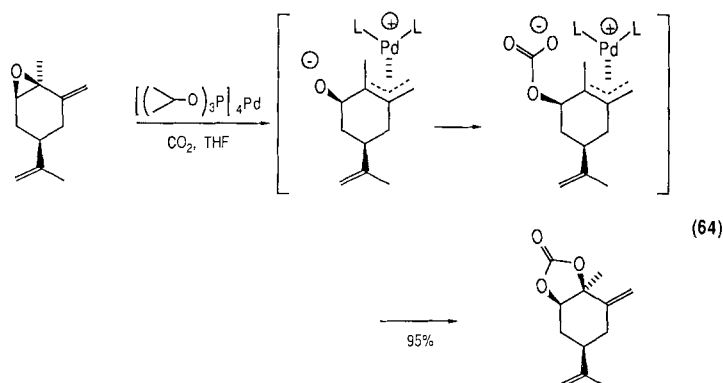
4.1. Sauerstoff-Nucleophile

π -Allylpalladium-Kationen sind „weiche“ Elektrophile und reagieren demnach am besten mit „weichen“ Nucleophilen. Folglich sind stabilisierte Sauerstoff-Nucleophile bessere Reaktionspartner als einfache Alkoxide. Zu den „weichen“ O-Nucleophilen zählen auch Carboxylat-Ionen, die sich mit π -Allylpalladium-Komplexen zu Allylcarboxylaten umsetzen, welche selbst wiederum Substrate für Pd^0 sind. Carboxylate können daher nur dann als Nucleophile verwendet werden, wenn das Substrat sehr viel schneller mit Pd^0 reagiert als das Allylcarboxylat-Produkt. So lassen sich makrocyclische Lactone ausgehend von Vinyloxyden mit Carboxylat-Ionen als Nucleophil problemlos darstellen [Gl. (63)]^[68]. Unter kinetischer Kontrolle erhält man bei dieser Reaktion die Makrolide **46** und **47** zu gleichen Teilen. Da

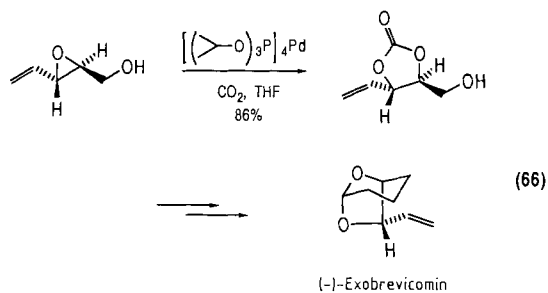
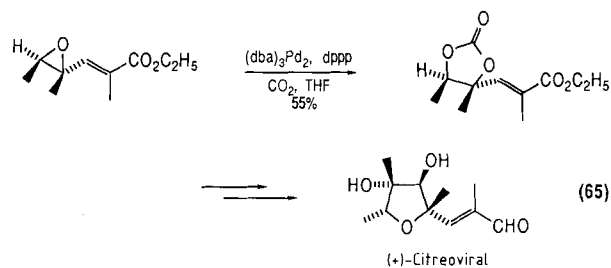


das Produkt jedoch auch durch den für die Cyclisierung benötigten Katalysator ionisiert werden kann, erfolgt unter Rückfluß Äquilibrierung, und das größere Makrolid **47** entsteht im Überschuß (Verhältnis 9:1).

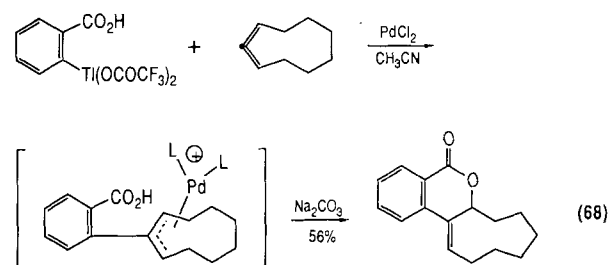
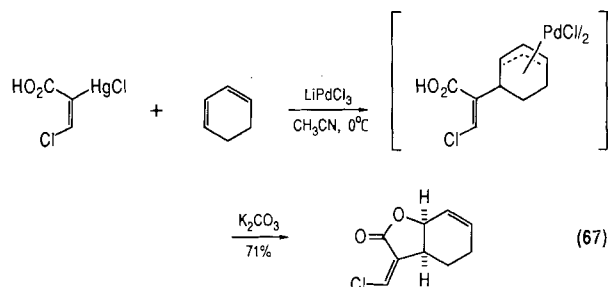
Das Carboxylat-Nucleophil kann auch auf einem ungewöhnlichen Weg in situ erzeugt werden, indem man die Sauerstoff-Abgangsgruppe in Vinylepoxid-Substraten mit Kohlendioxid abfängt [Gl. (64)]^[99]. Die Anbindung des



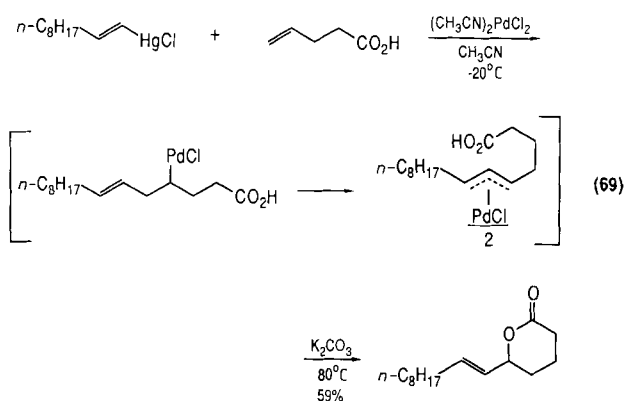
Carboxylat-Nucleophils an die Sauerstoff-Abgangsgruppe bewirkt, daß anstelle der normalen 1,4-Addition von Nucleophilen an Vinylepoxide unter Pd-Katalyse eine 1,2-Addition stattfindet. Da derartige Epoxide leicht enantiomerenrein zugänglich sind, ist dies eine aussichtsreiche Methode zur asymmetrischen Synthese vicinaler Dirole. Beispiele dafür sind die Synthesen von (+)-Citreo-viral [Gl. (65)]^[100] und (-)-Exobrevicommin [Gl. (66)]^[101].



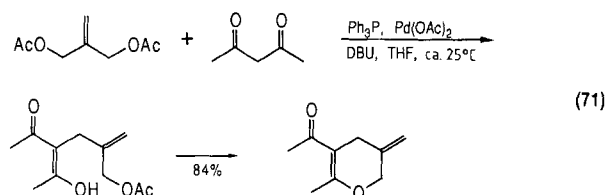
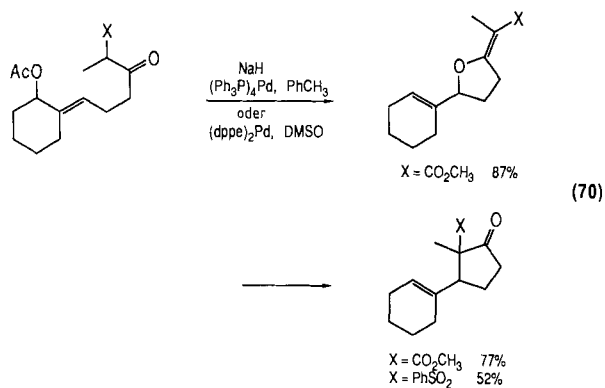
Der Ringschluß zu Lactonen mit Hilfe von Carboxylat-Nucleophilen ist auch dann möglich, wenn der π -Allylpalladium-Komplex auf andere Weise erzeugt wird als durch Ionisierung allylischer Abgangsgruppen. So führt die Addition von σ -Organopalladium-Verbindungen, die durch Transmetallierung aus Organomercur- oder Organothallium-Verbindungen erzeugt werden, an 1,3-Diene [Gl. (67)]^[102] und Allene [Gl. (68)]^[103] zu π -Allylpalladium-Komplexen,



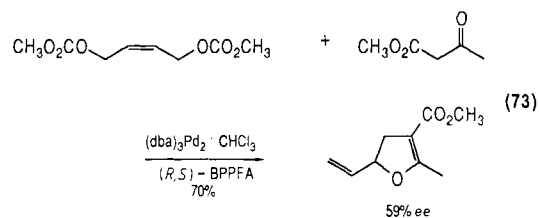
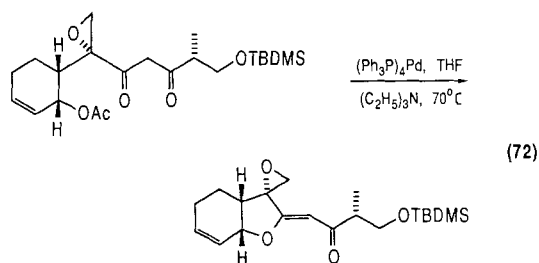
die – bei Verwendung stöchiometrischer Mengen an Palladium – in situ mit guten Ausbeuten zu Lactonen cyclisieren. Die Pd-katalysierte Addition von Alkenylquecksilberchloriden an ungesättigte Säuren führt ebenfalls zu Lactonen. Auch in diesem Fall greift ein Carboxylat einen π -Allylpalladium-Komplex, der sich nach Umlagerung des „kinetischen“ Addukts bildet, nucleophil an [Gl. (69)]^[104].



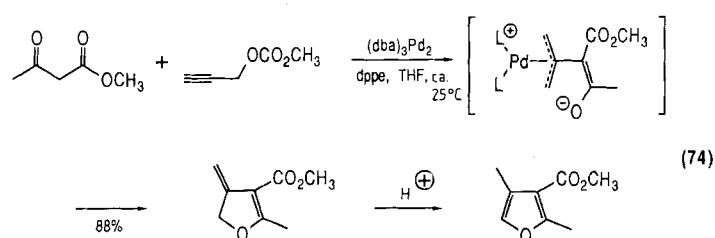
Enolate von β -Ketoestern und β -Ketosulfonen [Gl. (70)]^[42, 43] sowie 1,3-Diketonen [Gl. (71)]^[105] können bevorzugt unter O- statt C-Alkylierung reagieren. Bei den beiden in Gleichung (70) beschriebenen Umsetzungen lagert sich das primär entstehende O-alkylierte Produkt bei längeren Reaktionszeiten zum C-alkylierten Produkt um. Über diesen Weg ist auch das Ringsystem des Aglucons des Antitumormittels Phyllanthosid hergestellt worden [Gl. (72), TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl]^[106]. Gleichung (73) zeigt



eine asymmetrische Synthese von Dihydrofuranen unter Verwendung eines Pd-Katalysators mit chiralen Liganden^[58]. Die Pd-katalysierte Alkylierung von β -Keto-

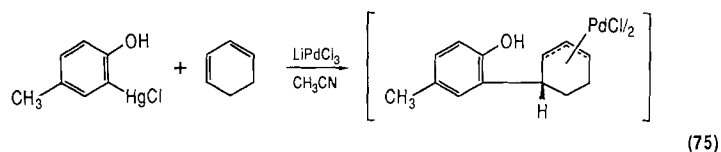


estern und 1,3-Diketonen mit Methylpropargylcarbonat eröffnet einen neuen Weg zu Furanen^[107]. Der Schlüsselschritt dieser Reaktion, der Ringschluß des Sauerstoff-Nucleophils mit dem π -Allylpalladium-Komplex, der durch eine ungewöhnliche metallgesteuerte C-C-Bindungsknüpfung in Kombination mit Wasserstoffverschiebungen entstanden sein muß, entspricht einem 5-*endo-trig*-Prozeß, der geometrisch „verboten“ ist [Gl. (74)]. Da die Cyclisierung jedoch problemlos abläuft, könnte sie möglicherweise auch als electrocyclicche Reaktion analog zum Ringschluß von



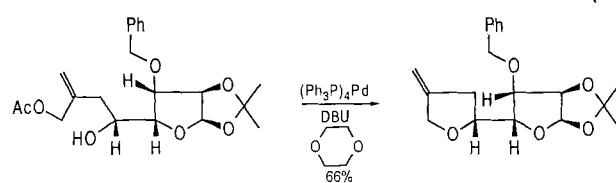
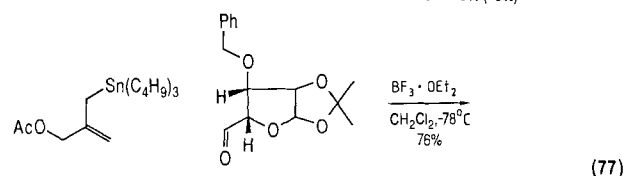
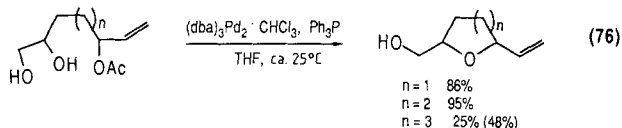
Pentadienyl-Anionen zu Cyclopentenyl-Anionen verstanden werden.

Auch Aryloxide eignen sich als Sauerstoff-Nucleophile für π -Allylpalladium-Komplexe, wie eine Synthese von Dihydrobenzofuranen demonstriert [Gl. (75)]^[102]. Für diese Reaktion werden allerdings stöchiometrische Pd-Mengen benötigt. Um eine *cis*-Verknüpfung der Ringe zu erreichen,

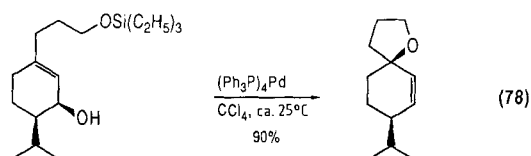


muß der Sauerstoff auf derselben Seite des π -Allylsystems angreifen, auf der das Pd-Komplexfragment gebunden ist.

Während einfache Alkohole bei intermolekularen Reaktionen in der Regel schlechte Nucleophile für π -Allylpalladium-Komplexe sind, setzen sie sich in intramolekularen Reaktionen ohne Schwierigkeiten um [Gl. (76)]^[108]. Dieser Reaktionstyp wurde für die Synthese eines 3-Methylentetrahydrofurans angewendet [Gl. (77), DBU = 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en]^[109a].

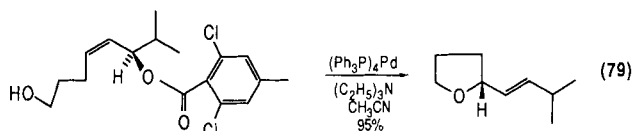


Silylether sind ebenfalls als Nucleophile eingesetzt worden, doch findet unter den Reaktionsbedingungen wahrscheinlich eine Desilylierung unter Freisetzung eines nucleophilen Alkoxids statt [Gl. (78)]^[110]. Außerdem erfolgt durch

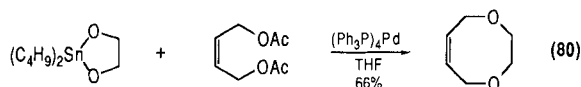


das Tetrakis(triphenylphosphan)palladium und Tetrachlorkohlenstoff eine Aktivierung der allylischen OH-Gruppe, so daß diese als Abgangsgruppe dienen kann. Die Stereochemie dieser Alkylierung entspricht der der Reaktionen mit

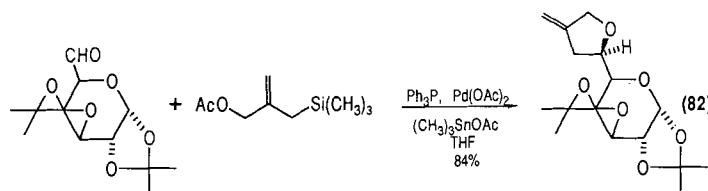
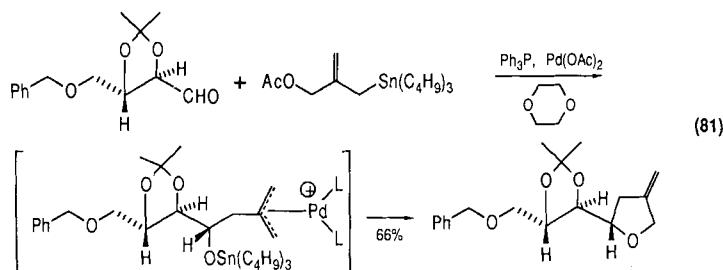
„weichen“ Nucleophilen, das heißt, das Nucleophil tritt von derselben Seite ein, auf der die Abgangsgruppe stand [siehe Gl. (78)]. Die Stereochemie ist damit genau entgegengesetzt der von Reaktion (75). Die gleiche Stereochemie wie bei Reaktion (78) wurde auch bei einem nicht gespannten acyclischen Substrat beobachtet [Gl. (79)]^[111].



Stannylether sind ausgezeichnete Nucleophile für π -Allylpalladium-Komplexe und ermöglichen die Darstellung makrocyclischer Polyether in sehr guten Ausbeuten [Gl. (80)]^[112]. Diese Nucleophile werden auch bei einer



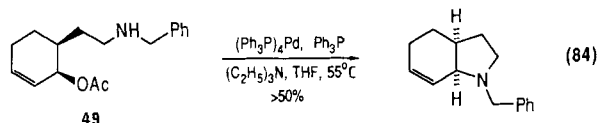
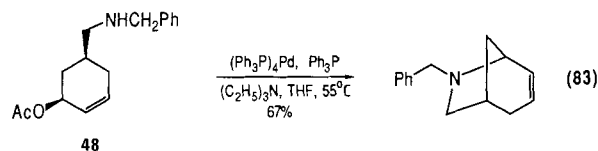
[3 + 2]-Cycloaddition zu 3-Methylen-tetrahydrofuranen verwendet [Gl. (81)]^[109b]. Diese Umsetzung ist so wirkungsvoll,



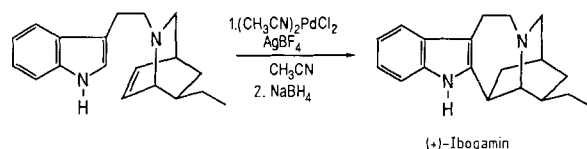
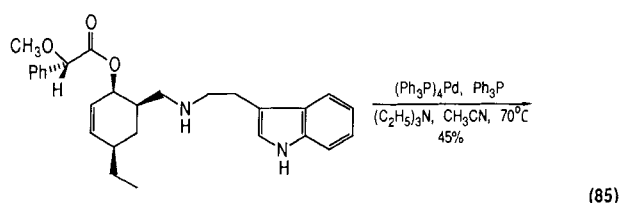
daß bei der diastereoselektiven Cycloaddition von Aldehyden an 2-(Trimethylsilylmethyl)allylacetat eine Zinnverbindung als Kokatalysator eingesetzt wird [Gl. (82)]^[113]. Das Potential dieser Cycloadditionsstrategie zur stereoselektiven Synthese fünfgliedriger Sauerstoff-Heterocyclen wird durch die zusätzlich geschaffene funktionelle Gruppe noch erweitert.

4.2. Stickstoff-Nucleophile

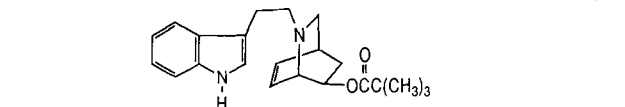
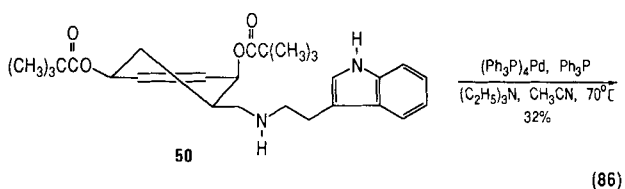
Amine gehören zu den besten Nucleophilen für π -Allylpalladium-Komplexe. Ihre Nützlichkeit zeigte sich beim Aufbau typischer Alkaloidgerüste wie 6-Azabicyclo[3.2.1]oct-3-en [Gl. (83)] und 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydro-1*H*-indol [Gl. (84)]^[114]. Da Substrate wie **48** und **49**, bei denen die Seitenkette mit der NH-Funktion und die OAc-Gruppe „cis“ zueinander stehen, leicht zugänglich sind, benötigt man eine Cyclisierungsmethode, die – wie es bei der Pd-katalysierten



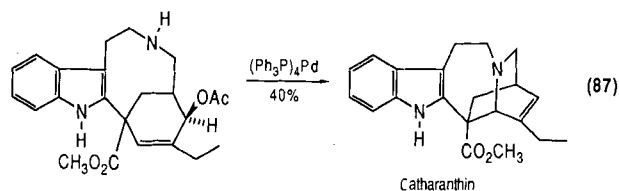
Cyclisierung der Fall ist – unter Retention der Konfiguration verläuft. Geeignete Substrate lassen sich leicht durch Diels-Alder-Reaktionen darstellen. Auf diesem Weg gelang eine äußerst einfache Synthese von (+)-Ibogamin [Gl. (85)], die sich die asymmetrische Induktion der vorgelagerten Diels-Alder-Reaktion zunutze macht^[115]. Auch das biologisch



bedeutsame Catharanthin-System läßt sich mit Hilfe der Pd-katalysierten Cyclisierung darstellen [Gl. (86)]^[116]. Das für diesen Ringschluß verwendete En-dicarboxylat **50** wird

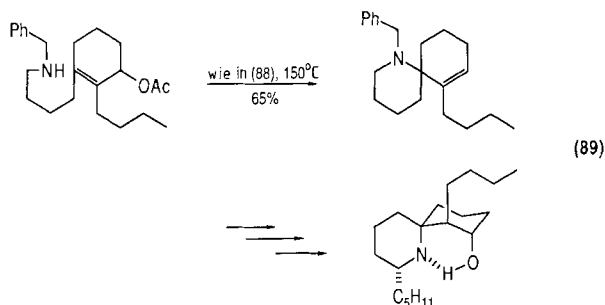
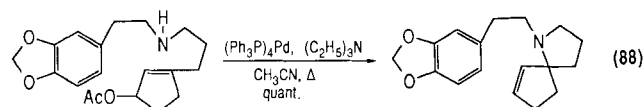


dabei – aufgrund der sterisch bevorzugten axialen Ausrichtung der Pivaloyloxy-Gruppe an C3 – durch Pd⁰ chemoselektiv ionisiert. Bei einer anderen Catharanthin-Synthese erfolgt die Cyclisierung zum Endprodukt durch Pd-Katalyse [Gl. (87)]^[117].

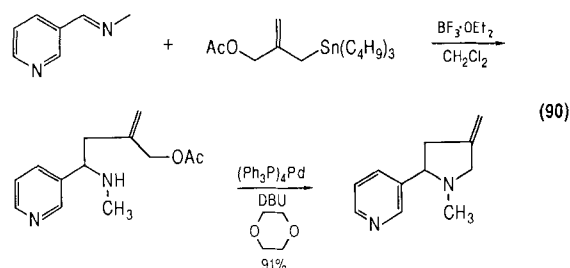


Auch biologisch bedeutende Alkaloidklassen wie Cephalotaxine und Histronicotoxine, die als Hauptstrukturele-

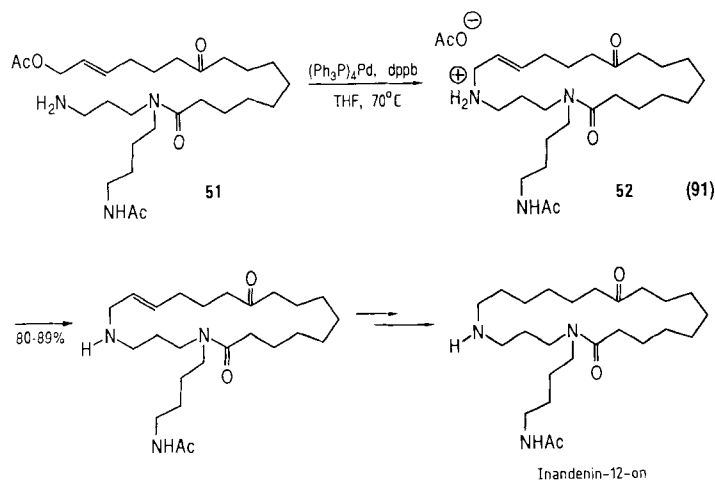
ment Pyrrolidin- bzw. Piperidin-Spiroheterocyclen enthalten, können durch Pd-katalysierte Cyclisierung hergestellt werden. Gleichung (88) zeigt die Synthese einer Modellverbindung für Cephalotaxine^[118] und Gleichung (89) die Synthese des Perhydrohistrionicotoxins, eines Derivats der



Histrionicotoxine^[119, 120]. Eine derartige Cyclisierung ist auch Schlüsselschritt einer Synthese ([3 + 2]-Cycloaddition) von 3-Methylenpyrrolidinen^[108]. Die Addition des difunktionellen 2-(Tri-*n*-butylstannylmethyl)allylacetats an Imine führt zu einer Verbindung, bei der das Stickstoff-Nucleophil in gewünschter Nachbarschaft zum Elektrophil angeordnet ist [Gl. (90)]; Pd⁰-katalysiert findet dann Cyclisierung zum Nicotin-analogen fünfgliedrigen Ring statt.

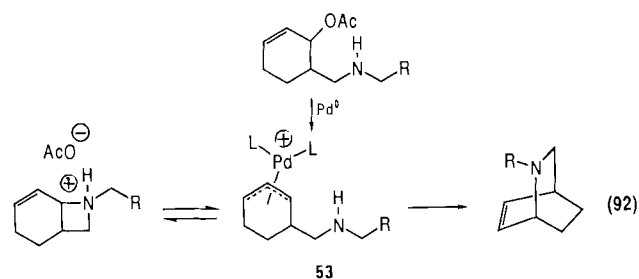


Der Ringschluß über Stickstoff-Nucleophile entspricht einer Isomerisierung und ist daher auch zur Herstellung von Makroheterocyclen geeignet. Das Aminoacetat **51** isomerisiert bei mäßiger Verdünnung (0.02 M) unter Verwendung ei-



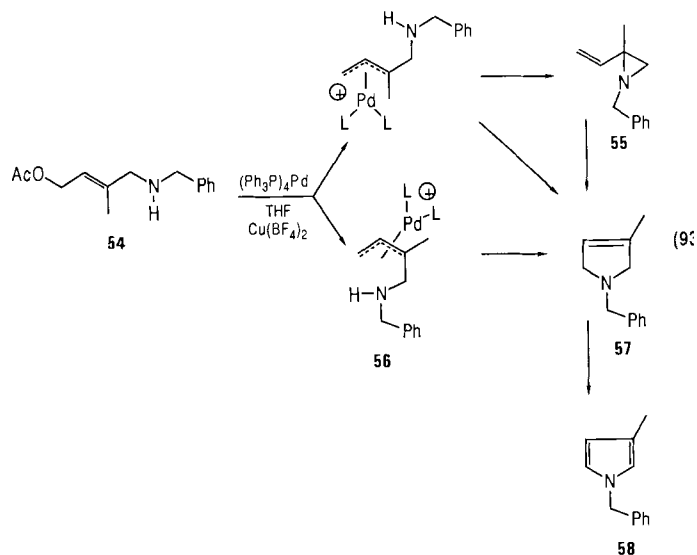
nes Katalysators, der sich aus Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (dppb) bildet, in ausgezeichneter Ausbeute zum 21gliedrigen Ring **52** [Gl. (91)]^[121]. Nach Neutralisation, Hydrierung und Hydrolyse des Acetamids entsteht daraus das Spermidin-Alkaloid Inandenin-12-on.

Bei allen bisher betrachteten Beispielen für Cyclisierungen mit Stickstoff-Nucleophilen werden – anders als bei Cyclisierungen mit Kohlenstoff- und Sauerstoff-Nucleophilen – die Regioselektivität und damit auch die Ringgröße vermutlich durch thermodynamische Kontrolle bestimmt. Dies macht ein Vergleich der Reaktionen (2) und (85) deutlich: Während sich mit einem Kohlenstoff-Nucleophil bevorzugt die Bicyclo[4.2.0]octyl-Verbindung bildet, entsteht mit einem Stickstoff-Nucleophil die Bicyclo[2.2.2]octyl-Verbindung. Der π -Allyl-Komplex **53** in Gleichung (92) cyclisiert unter kinetischer Kontrolle – analog der entsprechenden Reaktion mit Kohlenstoff-Nucleophilen [Gl. (2)] – bevorzugt zum Azeti-

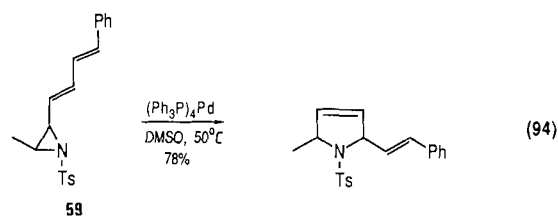


din. Das auf diese Weise entstehende Allylammoniumsalz kann jedoch mit Palladium(0)^[122] zum Komplex **53** zurückreagieren, der schließlich zum thermodynamisch günstigeren Isochinolidin abreagiert. Dieser Reaktionsmechanismus wird durch die bekannte Isomerisierung eines *N*-Tosyl-2-vinylazetidins zum sechsgliedrigen Ring gestützt^[123]. Während mit Carboxylat-Nucleophilen sowohl Produkte der kinetischen als auch der thermodynamischen Kontrolle erhalten werden konnten, werden mit Amin-Nucleophilen ausschließlich die einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion beobachtet.

Ein eindrucksvoller Fall ist die Cyclisierung des Aminoacetats **54**, bei der man als Produkt das Vinylaziridin **55** erwarten könnte. Statt dessen bildet sich jedoch ausschließlich das Pyrrol **58**, das durch Oxidation des Primärprodukts

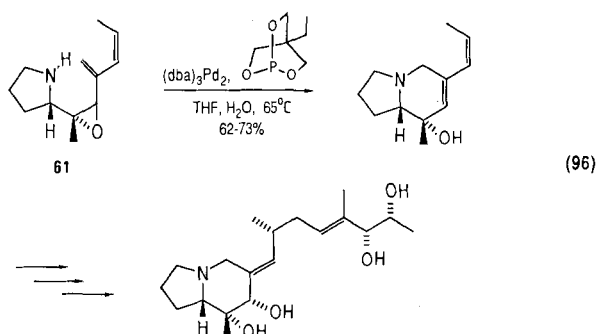
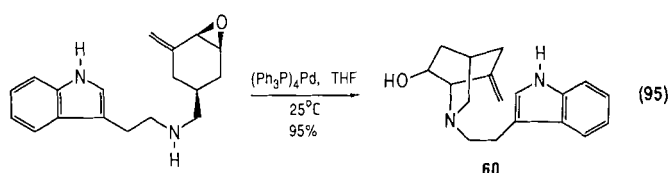


57 entsteht [Gl. (93)]^[124]. Während *N*-Tosyl-2-vinylaziridine nicht zu 2,4-Dihydropyrronen isomerisieren, isomerisiert das Dienyl-Analogon **59** glatt [Gl. (94)], vermutlich aufgrund des Unterschieds zwischen einer 5-*endo*- und einer 5-*exo-trig*-



Reaktion^[125]. Daß im Fall von **56** eine 5-*endo-trig*-Cyclisierung abläuft, könnte durch einen Wechsel im Reaktionsmechanismus erklärt werden: die Aminogruppe koordiniert zunächst am Palladium, und anschließend entsteht das Produkt **57** durch reduktive Eliminierung (siehe unten).

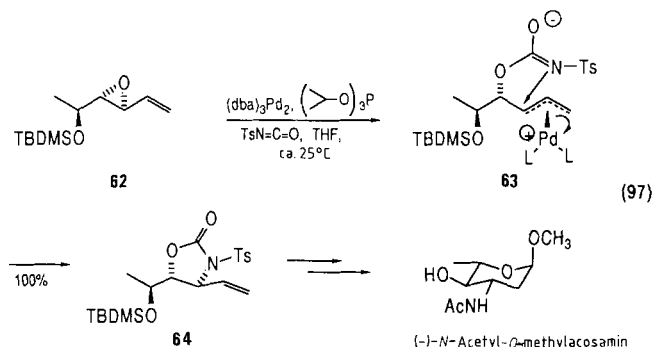
Untersucht man Vinylepoxide mit dem Ziel der analogen Isomerisierung, so werden die Vorhersagen schwierig, da die der Alleinheit benachbarte Hydroxygruppe den Angriff des Nucleophils auf das dem Substituenten entferntere Ende der Alleinheit lenkt. Dennoch scheinen auch in diesem Fall die thermodynamischen Gesichtspunkte zu überwiegen, wie die Synthese des enantiomerenreinen Isochinulidins **60**, eines möglichen Zwischenprodukts auf dem Weg zu Catharantinen, deutlich macht [Gl. (95)]^[126]. Obwohl das Amin an dem Kohlenstoffatom angreifen muß, das der OH-Gruppe benachbart ist, bildet sich **60** fast quantitativ. Die erfolgreiche Cyclisierung des Vinylepoxids **61** beweist, daß auch der geometrisch schwierige 6-*endo-trig*-Prozeß abläuft [Gl. (96)]^[127]. Interessanterweise werden durch den Zusatz



von Wasser die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht und Nebenreaktionen zurückgedrängt. Die Wirkung des Wassers könnte darauf zurückzuführen sein, daß einerseits das Epoxid-Sauerstoffatom durch Solvatisierung zu einer besseren Abgangsgruppe wird und andererseits der π -Allylpalladium-Komplex durch Protonierung des Alkoxids stabilisiert wird. Bei Vinylepoxid-Substraten liegt die Grenze für eine *endo*-Cyclisierung zwischen fünf- und sechsgliedrigen Ringen. Alle Versuche, auf diesem Weg über einen 5-*endo-trig*-Prozeß

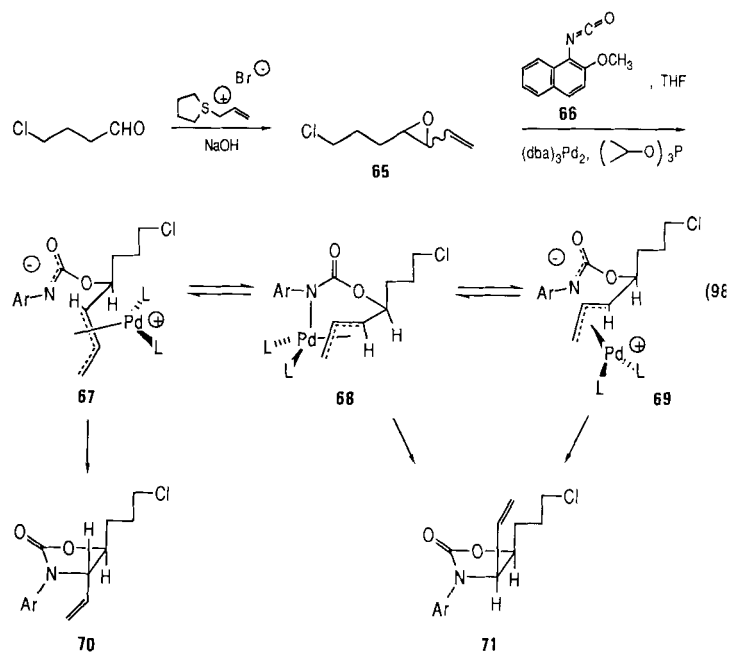
ein Pyrrolizidin-Gerüst [entsprechend Gl. (93)] aufzubauen, sind fehlgeschlagen^[127].

Bei Vinylepoxiden als Substrat kann man die Ringgröße der Produkte auch durch Anbindung des Nucleophils an den Epoxid-Sauerstoff kontrollieren, und zwar wie bei der Darstellung cyclischer Carbonate aus Vinylepoxiden und Kohlendioxid [Gl. (64)–(66)]. Wie Gleichung (97) zeigt, kann

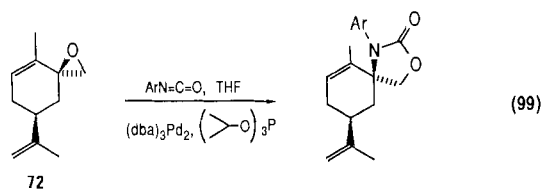


man mit Isocyanaten auf diese Weise Oxazolidin-2-on-Systeme aufbauen^[128]. Dabei erfolgt der nucleophile Angriff des Stickstoffs ausschließlich auf die dem Sauerstoff benachbarte Position der Alleinheit. Die Synthese des Aco-samin-Zwischenprodukts **64** macht deutlich, daß die Substitution mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat wie erwartet unter vollständiger Retention verläuft.

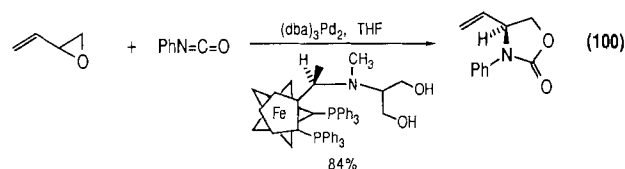
Die Umsetzung von Vinylepoxiden mit Arylisocyanaten verläuft stereochemisch höchst ungewöhnlich; die Reaktion konnte mit 2-Methoxy-1-naphthyl-isocyanat **66** optimiert werden [Gl. (98), Ar = 2-Methoxy-1-naphthyl]^[129]. Setzt man ein 1:1-Gemisch des Vinylepoxids **65** und des Isocyanats **66** den üblichen Reaktionsbedingungen aus, so erhält man die Oxazolidin-2-one **70** und **71** im Verhältnis 1:10. Für die bevorzugte Bildung des thermodynamisch ungünstigeren (*Z*)-Isomers **71** bieten sich zwei Erklärungen an. Beim ersten denkbaren Reaktionsweg wird angenommen, daß durch kinetische Kontrolle der in der Regel bevorzugte *syn*-Komplex **67** erzeugt wird, der bei normalem Substitutionsweg



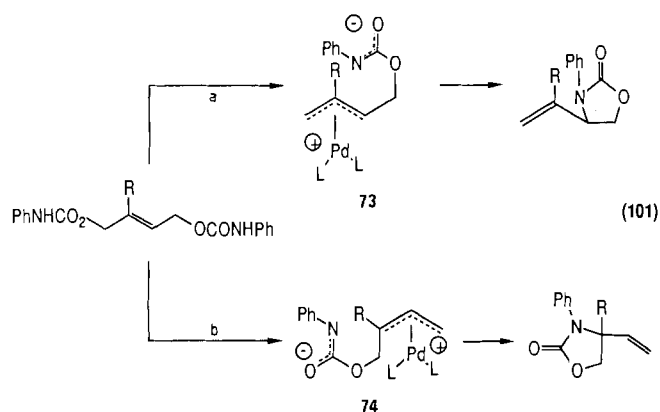
zum (*E*)-Oxazolidin-2-on führt. Wird das Stickstoff-Nucleophil dagegen zunächst an Palladium koordiniert wie in **68**, so erhält man nach reduktiver Eliminierung das (*Z*)-Isomer. Als Beweis für diesen Reaktionsmechanismus wurde das Vinylepoxid **72** [Gl. (99)] unter den üblichen katalytischen



Bedingungen mit Arylisocyanaten (Aryl = Ar) umgesetzt. Die Tatsache, daß vollständige Retention der Konfiguration beobachtet wurde, schließt die Beteiligung eines Zwischenprodukts wie **68** an der Reaktion aus^[130]. Eine andere mögliche Erklärung für die bevorzugte Bildung von **71** in Reaktion (98) ist, daß ein schnelles Gleichgewicht zwischen den diastereomeren π -Allylpalladium-Komplexen **67** und **69** vorliegt. Übergangszustände, die sich vom Komplex **69** ableiten, sind zwar aufgrund der ecliptischen Wechselwirkung zwischen Vinyl- und Chlorpropylgruppe destabilisiert, doch kann die starke Wechselwirkung der Chlorpropylgruppe mit dem Übergangsmetall in **67** letztendlich entscheidend sein für die Produktbildung. So könnte die bevorzugte Bildung des (*Z*)-Isomers **71** ein Beispiel dafür sein, wie durch Minimierung nichtbindender Wechselwirkungen zum Übergangsmetall ein Produkt entsteht, das nach Freisetzung aus dem Komplex das thermodynamisch weniger stabile ist. Daß sich die diastereomeren Komplexe **67** und **69** schnell ineinander umwandeln, wird durch die Beobachtung belegt, daß racemisches Butadienmonoepoxid mit Phenylisocyanat in Gegenwart enantiomerenreiner Liganden mit 43% *ee* zum Oxazolidin-2-on reagiert [Gl. (100)]^[131].

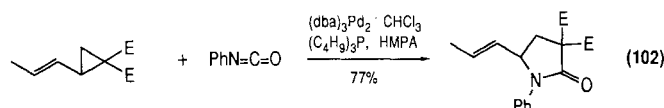


Oxazolidin-2-one bilden sich auch bei der Pd-katalysierten [(dba)₃Pd₂, dppe, THF, Rückfluß] Cyclisierung von Dicarbamaten, die sich von 1,4-Dihydroxy-2-alkenen ableiten [Gl. (101)]. Unsymmetrische Substrate zeigen dabei eine auf-

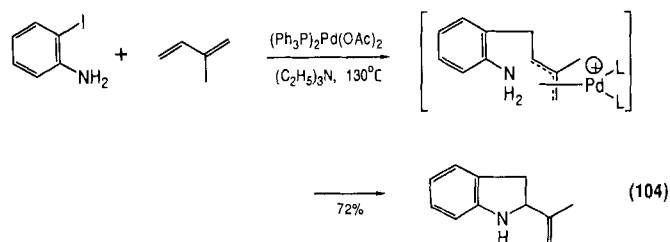
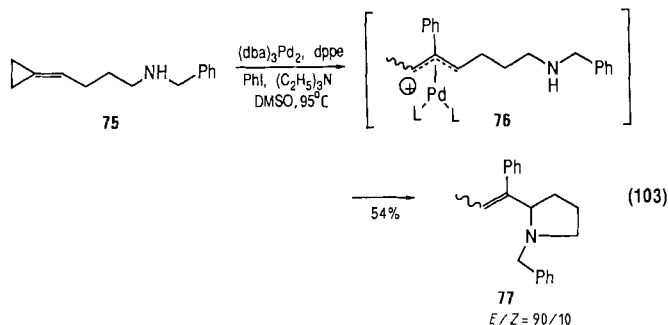


fallend hohe Chemoselektivität zugunsten des Reaktionswegs a ($R = i\text{-C}_3\text{H}_7$, $a:b = 96:4$), denn im Zwischenprodukt **73** treten geringere destabilisierende Wechselwirkungen auf als in **74**^[132]. Die gleiche Reaktion mit chiralen Liganden ergab eine asymmetrische Induktion von 73% *ee*.

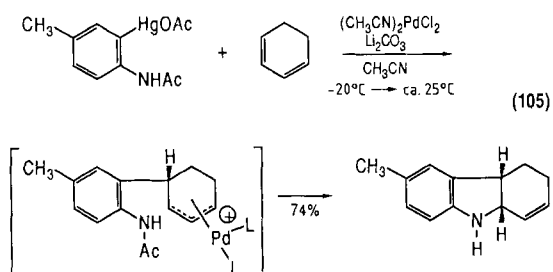
Setzt man anstelle eines Vinylepoxids ein Vinylcyclopropan, das in Gegenwart von Palladium reversibel ionisiert wird, mit Isocyanaten um, so wird das entstehende zwitterionische Primärprodukt [vgl. Gl. (14) und (15)] durch Isocyanat unter Bildung eines Heterocyclus abgefangen [Gl. (102)]^[133]. Erzeugt man π -Allylpalladium-Komplexe in



Nachbarschaft zu einem nucleophilen Stickstoffatom durch andere Methoden als durch allylische Ionisierung, so lassen sich auch auf diesem Weg Stickstoff-Heterocyclen herstellen. So führt beispielsweise die Arylierung des Alkylidencyclopropan **75** über den Palladium-Komplex **76** zum Pyrrolidin **77** [Gl. (103)]^[62]. Indoline sind durch Heck-Arylierung eines



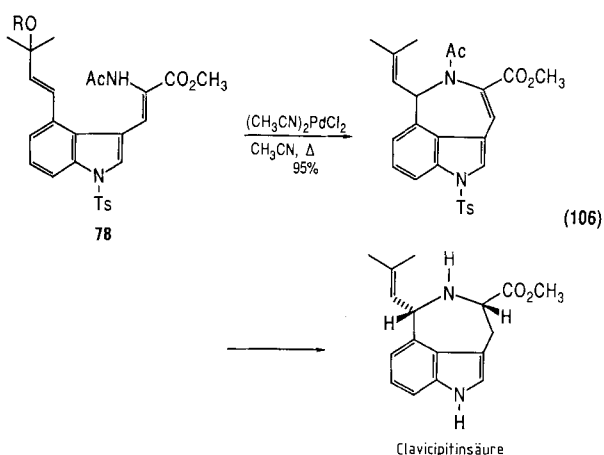
Diens mit einem difunktionalen Arylierungsreagens auf direktem Weg zugänglich [Gl. (104)]^[134] und (105)^[135]. Bei (105) ergibt sich die *cis*-Verknüpfung der Ringe durch



Angriff des Sauerstoffatoms auf der Seite der Allyleinheit, an der das Metallatom gebunden ist. Es hat demnach den Anschein, als ob *N*-Nucleophile beim Angriff auf die Allyl-

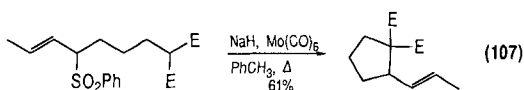
einheit die gleiche Selektivität zeigen wie *O*-Nucleophile. Auch wenn das *N*-Nucleophil die Allyleinheit in einigen Fällen tatsächlich von der Seite angreift, auf der auch das Metallatom gebunden ist, so erfolgt doch im allgemeinen der Angriff des Nucleophils von der entgegengesetzten Seite.

Zum Schluß soll noch erwähnt werden, daß nicht alle Pd-katalysierten allylischen Cyclisierungen über π -Allylpalladium-Zwischenprodukte verlaufen müssen. In der Synthese des Ergot-Alkaloids Clavicipitinsäure kommt mit **78** ein Substrat vor, das für eine Cyclisierung über einen π -Allylpalladium-Komplex prädestiniert erscheint. Alle Cyclisierungsversuche mit Pd⁰-Katalysatoren schlugen bei **78** (R = Ac oder H) jedoch fehl oder führten nur in geringer Ausbeute zum gewünschten Produkt. Mit Pd^{II}-Komplexen gelang dagegen die Cyclisierung bei **78** (R = H) problemlos nahezu quantitativ [Gl. (106)]. Diese Reaktion verläuft offenbar über eine Pd-initiierte Aminierung des Olefins mit anschließender Eliminierung von Palladiumhydroxid^[135].

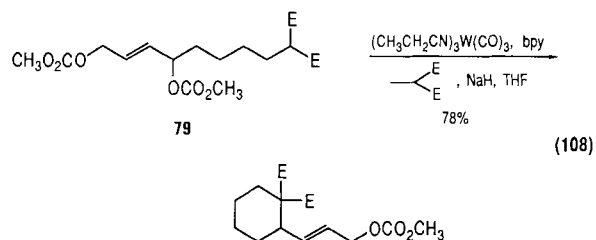


5. Schlußbemerkungen

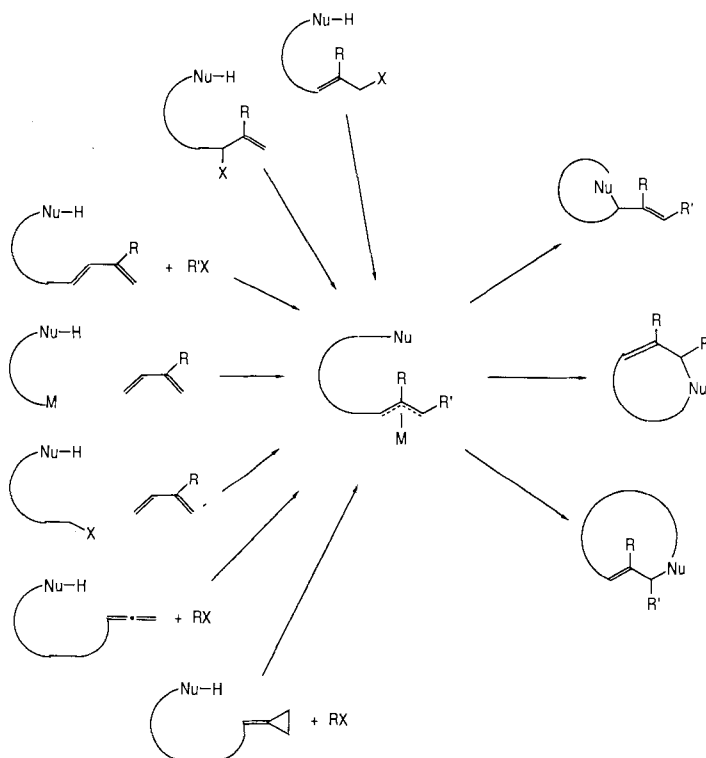
Übergangsmetallkatalysierte allylische Alkylierungen eröffnen neue Wege zur Steuerung von Cyclisierungsreaktionen, die auf diese Weise zu einer völlig veränderten Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität führen können. So bilden sich in Gegenwart des Übergangsmetalls beispielsweise bevorzugt acht- und neungliedrige Ringe anstelle der normalerweise begünstigten sechs- und siebengliedrigen Ringe. Die Substitution verläuft bei übergangsmetallkatalysierten Reaktionen unter vollständiger Retention der Konfiguration, während bei nicht-katalysierten Reaktionen Inversion beobachtet wird. Die Anzahl der verwendeten Nucleophilklassen ist noch begrenzt, doch sollten auch andere als die hier erwähnten stabilisierten Carbanionen sowie *O*- und *N*-Nucleophile genutzt werden können. Allylische Alkylierungen können auch durch andere Metalle als Palladium katalysiert werden, wodurch weitere Cyclisierungen ermöglicht werden sollten. So lassen sich allylische Sulfone mit einem Molybdänkatalysator cyclisieren [Gl. (107)]^[49]. Während das Di-



carbonat **79** mit Palladium nicht cyclisiert werden konnte, gelang der Ringschluß mit einem Wolframkatalysator problemlos [Gl. (108)]^[136]. Erzeugt man das π -Allylpalladium-



Zwischenprodukt nicht durch allylische Ionisierung, so eröffnen sich vollkommen neue Synthesewege zu Ringsystemen. Die bisher realisierten Kombinationen (Schema 2) bieten schon heute viele Möglichkeiten, doch noch viel mehr harren der Entwicklung. Durch die Beteiligung des π -Allyl-übergangsmetall-Komplexes an der Reaktion entscheiden letztendlich das Metall und seine Liganden darüber, welches Produkt bei der Cyclisierung entsteht. Ein besonderer Anreiz übergangsmetallkatalysierter Reaktionen besteht in der Möglichkeit, durch chirale Liganden eine asymmetrische Induktion zu erzielen. Dieses Gebiet ist bisher nur wenig untersucht worden, bietet aber aussichtsreiche Möglichkeiten für die Zukunft.



Schema 2. Zusammenfassung der Cyclisierungsreaktionen über allylische Alkylierungen.

Ich danke meinen zahlreichen Mitarbeitern, die mich bei den Untersuchungen, neue selektive Synthesen durch Anwendung von Übergangsmetallkatalysatoren zu entwickeln, unterstützt haben. Ihre wissenschaftliche Neugier, ihre intellektuellen und experimentellen Fähigkeiten sowie ihr Enthusiasmus haben

unsere Beiträge auf diesem Gebiet ermöglicht. Unsere Arbeiten sind zum größten Teil durch die National Institutes of Health und die National Science Foundation finanziert worden. Die Merck, Sharp and Dohme Research Laboratories haben unser Programm ebenfalls finanziell unterstützt. Viele meiner Mitarbeiter waren Stipendiaten der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, des NATO/SERC-Programms in England und des CNRS in Frankreich.

Eingegangen am 23. März 1989 [A732]

Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Bergisch-Gladbach

- [1] A. von Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 18 (1885) 2269; siehe auch A. de Meijere (Hrsg.): *Small Ring Compounds in Organic Synthesis I, II, III (Top. Curr. Chem. 133)* (1986), 135 (1987), 144 (1988).
- [2] R. Willstätter, H. Veraguth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 38 (1905) 1975. Übersicht: J. Sicher, *Prog. Stereochem.* 3, (1962) 202; A. C. Cope, M. M. Martin, M. A. McKervey, *Q. Rev. Chem. Soc.* 20 (1966) 119.
- [3] L. Ružička, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 715, 1008.
- [4] S. Coffey, (Hrsg.): *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 1. Aufl., Bd. II, Teil A und B, Elsevier, Amsterdam 1968; M. F. Ansell, (Hrsg.): *Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Bd. II, Teil A und B, Elsevier, Amsterdam 1974.
- [5] E. C. du Feu, F. J. McQuillin, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 1937, 53.
- [6] W. S. Johnson, S. J. Telfer, S. Cheng, U. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2517 und dort zitierte frühere Arbeiten. Übersicht: W. S. Johnson, *Bioorganic Chem.* 5 (1976) 51; *Angew. Chem.* 88 (1976) 33; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 9.
- [7] A. Mitra: *The Synthesis of Prostaglandins*, Wiley, New York 1977; S. M. Roberts, F. Scheinmann: *New Synthetic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes*, Academic, New York 1982; R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* 96 (1984) 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 847; R. J. K. Taylor, *Synthesis* 1985, 364; J. E. Pike, D. R. Morton: *Chemistry of Prostaglandins and Leukotrienes*, Raven, New York 1985.
- [8] Siehe auch B. M. Trost, *Chem. Soc. Rev.* 11 (1982) 1419; L. Paquette, A. M. Doherty: *Polyquinane Chemistry, Syntheses and Reactions*, Springer, Berlin 1987.
- [9] D. P. Curran, *Synthesis* 1988, 417, 489.
- [10] Als weiterführende Literatur siehe D. F. Taber, R. E. Ruckle, Jr., M. J. Hennessy, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 4077.
- [11] B. M. Trost, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1; *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1615.
- [12] E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 65; H. Yasuda, A. Nakamura, *Angew. Chem.* 99 (1987) 745; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 723; B. M. Trost, *Phil. Trans. R. Soc., Ser. A*, 326 (1988) 511. Als weiterführende Literatur zur Pauson-Khand-Reaktion siehe M. E. Krafft, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 968.
- [13] H. Brockmann, W. Henkel, *Naturwissenschaften* 37 (1950) 138.
- [14] S. Masamune, G. S. Bates, J. W. Corcoran, *Angew. Chem.* 89 (1977) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 585.
- [15] C. Tsai, J. J. Stezowski, R. E. Hughes, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 7286; H. Ogura, K. Furuhashi, H. Kuwano, N. Harada, *ibid.* 97 (1975) 1930.
- [16] R. S. Egan, T. J. Perun, J. R. Martin, L. A. Mitscher, *Tetrahedron Lett.* 29 (1973) 2525; J. G. Nourse, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975), 4548; R. S. Egan, J. R. Martin, T. J. Perun, L. A. Mitscher, *ibid.* 97 (1975) 4578.
- [17] P. Ganis, G. Avitable, W. Mechlinski, C. P. Schaffner, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 4560; C. N. Chang, R. W. Richards, *Tetrahedron Lett.* 1972, 5053.
- [18] R. C. Pandey, V. F. German, Y. Nishikawa, K. L. Rinehart, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3738; K. L. Rinehart, Jr., W. P. Tucker, R. C. Pandey, *ibid.* 93 (1971) 3747.
- [19] G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, J. C. Chabala, A. W. Douglas, P. Eskola, M. H. Fisher, A. Lusi, H. Mroczk, J. L. Smith, R. L. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4216; W. C. Campbell, M. H. Fisher, E. D. Stapley, G. Albers-Schönberg, T. A. Jacob, *Science* 221 (1983) 823.
- [20] H. Mishima, M. Kurabayashi, C. Tamura, *Tetrahedron Lett.* 1975, 711.
- [21] K. Neupert-Laves, M. Dobler, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 614; M. Dobler, *ibid.* 55 (1972) 1371.
- [22] W. Marsh, J. D. Dunity, D. N. J. White, *Helv. Chim. Acta* 57 (1974) 10.
- [23] S. M. Kupchan, Y. Komoda, W. A. Court, G. J. Thomas, R. M. Smith, A. Karim, C. J. Gilmore, R. C. Haltiwanger, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 1354.
- [24] H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5031.
- [25] J. R. Hanson, (Hrsg.): *Terpenoids and Steroids*, Bd. 12, The Chemical Society, London 1983 und frühere Bände in dieser Reihe.
- [26] S. M. Kupchan, C. W. Sigel, M. J. Matz, C. J. Gilmore, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2295.
- [27] B. Lythgoe: *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, Bd. X, Academic Press, New York 1968, S. 598.
- [28] K. D. Barrow, D. H. R. Barton, E. Chain, U. F. W. Ohnsorge, R. P. Sharma, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1973, 1590.
- [29] S. Nozoe, M. Morisaki, K. Tsuda, Y. Iitaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibashi, M. Shirasaka, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 4968.
- [30] W. W. Tanenbaum, (Hrsg.): *Cytochalasins, Biochemical and Cell Biological Aspects*, North Holland, Amsterdam 1978.
- [31] J. Golik, G. Dubary, G. Groenewold, H. Kawaguchi, M. Konishi, B. Krishnan, H. Ohkuma, K. Saito, T. W. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3462.
- [32] M. D. Lee, T. S. Dunne, C. C. Chang, G. A. Ellestad, M. M. Siegel, G. O. Morton, W. J. McGahren, D. B. Borders, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3466.
- [33] P. W. Jolly, *Compr. Organomet. Chem.* 8 (1982) 671.
- [34] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 96 (1984) 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 539.
- [35] B. M. Trost, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3483; B. M. Trost, S. Schneider, *Angew. Chem.* 101 (1989) 215; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 213.
- [36] B. M. Trost, P. R. Seoane, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 615.
- [37] Übersichten: B. M. Trost, *Tetrahedron* 33 (1977) 2615; *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 385; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Compr. Organomet. Chem.* 8 (1982) 799; J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin 1980; *Tetrahedron* 42 (1986) 4361; J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 140.
- [38] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3867; 102 (1980) 4743.
- [39] J.-E. Bäckvall, J.-O. Vägberg, K. L. Granberg, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 617.
- [40] S. A. Godleski, R. S. Valpey, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 381.
- [41] B. M. Trost, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7910; B. M. Trost, T. A. Runge, L. N. Jungheim, 102 (1980) 2840.
- [42] B. M. Trost, T. A. Runge, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7550.
- [43] B. M. Trost, T. A. Runge, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2485, 7559.
- [44] B. M. Trost, A. D. Patten, unveröffentlicht.
- [45] J. Tsuji, Y. Kobayashi, H. Kataoka, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3393.
- [46] J. P. Genet, S. Grisoni, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4543.
- [47] K. Yamamoto, R. Deguchi, Y. Ogimura, J. Tsuji, *Chem. Lett.* 1984, 1657.
- [48] B. M. Trost, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988) 107.
- [49] B. M. Trost, C. A. Merlic, unveröffentlicht.
- [50] Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 2871.
- [51] Vgl. J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 736.
- [52] J. Tsuji, Y. Ohashi, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3825.
- [53] K. Burgess, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2046.
- [54] B. M. Trost, G. B. Tometzki, M.-H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2176.
- [55] J.-E. Bäckvall, J.-E. Vägberg, C. Zercher, J. P. Genet, A. Dennis, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5430; J.-E. Bäckvall, J.-E. Vägberg, J. P. Genet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 159.
- [56] F. Colbert, J. P. Genet, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2779.
- [57] J. P. Genet, J. M. Gaudin, *Tetrahedron* 43 (1987) 5315.
- [58] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 669.
- [59] J. P. Genet, M. Balabane, F. Charbonnier, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5027; J. P. Genet, F. Piau, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2414. Siehe auch Y. Hanzawa, S. Ishizawa, Y. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* 36 (1988) 4209.
- [60] S. Hashimoto, T. Shinoda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2885.
- [61] M. Ahmar, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron* 43 (1987) 3453; *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 3795.
- [62] G. Fournet, G. Balme, J. J. Barieux, J. Gore, *Tetrahedron* 44 (1988) 5821.
- [63] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, unveröffentlicht.
- [64] B. M. Trost, D. Martina, unveröffentlicht; siehe auch B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1595.
- [65] Y. Kitagawa, A. Itoh, S. Hashimoto, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3864.
- [66] J. A. Marshall, R. C. Andrews, L. Lebrada, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2378.
- [67] B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6112.
- [68] B. M. Trost, C. Brzezowski, unveröffentlicht.
- [69] A. S. Kende, I. Kaldor, R. Aslanian, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6265.
- [70] B. M. Trost, C. J. Urch, M. H. Hung, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4949.
- [71] B. M. Trost, K. M. Pietrusiewicz, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4039.
- [72] B. M. Trost, R. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3487.
- [73] N. Muyaara, H. Sugimoto, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 761.
- [74] W. Oppolzer, J. M. Gaudin, T. N. Birkinshaw, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4705. Siehe auch: W. Oppolzer, R. E. Swenson, W. Pachinger, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 14; E. Negishi, S. Iyer, C. J. Rousset, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 291.
- [75] W. Oppolzer, J. M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1477.
- [76] B. M. Trost, J. I. Luengo, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 8239.
- [77] Y. Ito, H. Aoyama, T. Hirao, A. Mochizuki, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 494; Y. Ito, H. Aoyama, T. Saegusa, *ibid.* 102 (1980) 4519.
- [78] A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1784.
- [79] L. E. Torres, G. L. Larson, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2223.

- [80] A. S. Kende, B. Roth, P. J. Sanfilippo, T. Balcklock, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5808; A. S. Kende, R. A. Battista, S. B. Sandoval, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1341.
- [81] T. Takahashi, Y. Jinbo, K. Kitamura, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5821.
- [82] B. M. Trost, T. P. Klun, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6756; 103 (1981) 1864; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *ibid.* 98 (1976) 630; 100 (1978) 3435.
- [83] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2275.
- [84] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3867.
- [85] S. L. Schreiber, T. Sammakia, B. Hulin, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2106.
- [86] B. M. Trost, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 568.
- [87] B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5940.
- [88] B. M. Trost, J. T. Hane, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5695.
- [89] B. M. Trost, A. dallaCort, unveröffentlicht.
- [90] T. Takahashi, M. Miyazawa, H. Veno, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 3881.
- [91] T. Takahashi, H. Kataoka, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 147.
- [92] J. Wicha, M. M. Kabat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 1601; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 985.
- [93] S. A. Godleski, E. B. Villhauer, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 486.
- [94] W. Oppolzer, J. M. Gaudin, M. Bedoya-Zurita, J. Hueso-Rodriguez, T. M. Raynham, C. Robyr, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4709; siehe auch Übersicht: W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 101 (1989) 39; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 38.
- [95] B. M. Trost, J. I. Luengo, unveröffentlicht.
- [96] M. Mori, N. Kanda, I. Oda, Y. Ban, *Tetrahedron* 41 (1985) 5465; M. Mori, N. Kanda, Y. Ban, K. Ave, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 12.
- [97] M. Mori, Y. Kubo, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1519.
- [98] Y. Tamaru, T. Bando, M. Hojo, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 3497.
- [99] B. M. Trost, S. R. Angle, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6123; T. Fujinami, T. Suzuki, M. Kamiya, S. Fukuzawa, S. Sakai, *Chem. Lett.* 1985, 199. Siehe auch: S. Suzuki, Y. Fujita, Y. Kobayashi, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 69.
- [100] B. M. Trost, J. K. Lynch, S. R. Angle, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 375.
- [101] S. Wershofen, H.-D. Scharf, *Synthesis* 1988, 854.
- [102] R. C. Larock, L. W. Harrison, M. H. Hsu, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3664.
- [103] R. C. Larock, S. Varaprath, H. H. Lau, C. A. Fellows, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5274.
- [104] R. C. Larock, D. J. Leuck, L. W. Harrison, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4977.
- [105] Y. Huang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6219.
- [106] S. Burke, Seminar an der University of Wisconsin, Madison, 19. April 1984.
- [107] I. Minami, M. Yuhara, H. Watanabe, J. Tsuji, *J. Organomet. Chem.* 334 (1987) 225.
- [108] B. M. Trost, A. Tenaglia, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2927.
- [109] a) B. M. Trost, P. J. Bonk, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1778; b) *ibid.* 107 (1985) 8277.
- [110] S. A. Stanton, S. W. Felman, C. S. Parkhurst, S. A. Godleski, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1964.
- [111] G. Stork, J. M. Poirier, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1073.
- [112] E. Keinan, M. Sahai, Z. Roth, A. Nudelman, J. Herzig, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3558.
- [113] B. M. Trost, S. A. King, unveröffentlicht; siehe auch B. M. Trost, S. A. King, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5971.
- [114] B. M. Trost, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 8516.
- [115] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3930.
- [116] B. M. Trost, S. A. Godleski, J. L. Belletire, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 2052.
- [117] B. Z. Andriamialisoa, N. Langlois, Y. Langlois, *Heterocycles* 14 (1980) 1457.
- [118] S. A. Godleski, J. D. Meinhardt, D. J. Miller, S. Van Wallendaal, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2247.
- [119] S. A. Godleski, D. J. Heacock, J. D. Meinhardt, S. Van Wallendaal, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2101.
- [120] W. Carruthers, S. A. Cumming, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2383; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 360; W. Carruthers, R. C. Moses, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2255.
- [121] B. M. Trost, J. Cossy, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6881.
- [122] B. M. Trost, E. Keinan, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2741.
- [123] K. Fugami, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 857.
- [124] J. P. Genet, M. Balabane, J.-E. Bäckvall, J. E. Nystrom, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2745.
- [125] K. Fugami, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 857.
- [126] B. M. Trost, A. G. Romero, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2332.
- [127] B. M. Trost, T. S. Scanlan, unveröffentlicht.
- [128] B. M. Trost, A. R. Sudhakar, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3792.
- [129] B. M. Trost, A. R. Sudhakar, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7933.
- [130] B. M. Trost, R. Hurnaus, unveröffentlicht.
- [131] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 99.
- [132] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4837.
- [133] K. Yamamoto, T. Ishida, J. Tsuji, *Chem. Lett.* 1987, 1157.
- [134] J. M. O'Connor, B. J. Stallman, W. G. Clark, A. Y. L. Shu, R. G. Spada, T. M. Stevenson, H. A. Dieck, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 807.
- [135] P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4335.
- [136] B. M. Trost, G. B. Tometzki, unveröffentlicht.