

Kleider machen Leute: Heck-Reaktion im neuen Gewand

Armin de Meijere* und Frank E. Meyer

Professor Wolfgang Lüttke zum 75. Geburtstag gewidmet

Die von Richard F. Heck Ende der sechziger Jahre entdeckte Palladium-katalysierte Kupplung von Aryl- und Alkenylhalogeniden mit Alkenen hat sich nach gelegentlichem Auf- und Abschwelen des darauf gerichteten Interesses in den letzten sechs Jahren nachhaltig gemauert. Durch geschickte Auswahl der Substrate und sorgfältige Anpassung der Reaktionsbedingungen gelingen beeindruckende Sequenzen auch unterschiedlicher Reaktionstypen nicht nur nacheinander, sondern vielfach in einem einzigen Verfahrensschritt. Die mittlerweile etablierte Heck-Reaktion – und eine Reihe mit ihr mechanistisch ver-

wandter Palladium-katalysierter Umwandlungen an Aren-, Alken- und Alkinderivaten – bietet ungezählte Möglichkeiten, elegant und hochkonvergent komplexe Moleküle aufzubauen; dabei bereiten Sauerstoff- und Stickstoffatome (mit Einschränkungen auch Schwefel- und Phosphoratome) in den Reaktionen keine Probleme. Das Spektrum der neueren Erfolge beginnt mit den chem- und regioselektiven Einfachkupplungen hochfunktionalisierter Substrate mit unsymmetrisch mehrfach substituierten Reaktionspartnern. Es reicht allerdings viel weiter über Kaskadenreaktionen mit Knüpfung von drei, vier,

fünf oder gar acht neuen C-C-Bindungen unter Bildung von oligofunktionellen und oligocyclischen Produkten von beeindruckender Molekülkomplexität bis hin zum enantioselektiven Aufbau von anspruchsvollen Naturstoffmolekülen mit quartären stereogenen Zentren, wie die Beispiele Crinan, Picrotoxinin, Morphin und viele mehr belegen. Zweifellos läßt sich schon heute die Heck-Reaktion aus dem Methodenarsenal der präparativen Organischen Chemie nicht mehr wegdenken; abzuwarten bleibt lediglich, wann sie Einzug in ein industrielles Produktionsverfahren halten wird.

1. Einleitung

Moden entwickeln sich in allen Bereichen, so auch in der Organischen Chemie. Eine der neuesten mit großer Ausstrahlung ist die Chemie der Fullerene^[1]. Doch ähnlich wie Moden nach kurzer Zeit verschwinden und später einmal wieder auftauchen können, versinken so manches Mal auch wichtige Entdeckungen der Organischen Chemie nach einer kurzen Zeit der Blüte fast in Vergessenheit oder finden jedenfalls nicht fortwährend die breite Beachtung, die ihrem Entwicklungspotential entspräche. Ein Beispiel für einen bedeutenden neuen Reaktionstyp, dem ein solches Auf und Ab in der Beachtung widerfuhr, ist die als Heck-Reaktion bekannt gewordene Palladium-katalysierte Arylierung und Alkenylierung von Alkenen. Obwohl bereits Ende der sechziger Jahre von R. F. Heck entdeckt^[2] und als neue C-C-Verknüpfung anfangs stark aufgefallen, wurde sie im Laufe der siebziger und Anfang der achtziger Jahre bei weitem nicht in dem Maße angewendet und weiterentwickelt wie ver-

gleichbar wichtige synthetische Reaktionen. Nur in einigen Arbeitsgruppen wurde stetig weiter daran gearbeitet, die Grenzen der Methode auszuloten^[3].

Im Hinblick auf eine zunehmend auf Effizienz und Stereoselektivität ausgerichtete Syntheseplanung wurden im letzten Jahrzehnt Konzepte entwickelt, wonach in einem Verfahrensschritt sequentiell gleich mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen – möglichst sogar diastereo- und enantioselektiv – geknüpft werden^[4]. Die ersten überzeugenden Erfolge brachten radikalisch initiierte Kaskaden-Cyclisierungen^[5], doch bald wurden auch Metall-vermittelte und -katalysierte Reaktionen gezielt eingesetzt^[6]. Mitte der achtziger Jahre erkannte man in mehreren Arbeitsgruppen, daß die Heck-Reaktion immer noch unterentwickelt und bei weitem nicht ausgeschöpft war. Als bald setzte eine Renaissance dieses Klassikers ein, und nach Klärung wichtiger Fragen zum Verständnis des Mechanismus, zur Steuerung der Substrat-, Regio- und Stereoselektivität sowie zur Steigerung der Effizienz kam es zu einem regelrechten Boom. Mittlerweile vergeht kaum eine Woche ohne interessante neue Veröffentlichungen auf diesem Gebiet. Wegen dieser rasanten Entwicklung ist es sicher angebracht, einmal das zusammenzustellen, was in den letzten Jahren hinter zahlreichen Labortüren ausge-, heckt“ wurde.

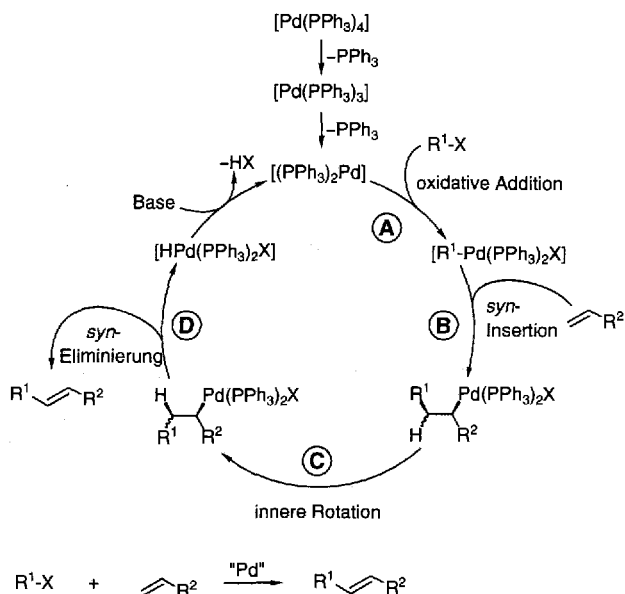
[*] Prof. Dr. A. de Meijere, Dr. F. E. Meyer
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, D-37077 Göttingen
Telefax: Int. + 551/39 94 75

2. Der Klassiker: Mechanismus, Methodik und neue Möglichkeiten

2.1. Zum Mechanismus

Bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung der Heck-Reaktion zu einer bequemen Methode zur Herstellung alkenyl- und arylsubstituierter Alkene gab es zumindest als Arbeitshypothesen brauchbare Vorstellungen über den Mechanismus dieses katalytischen Prozesses (Schema 1)^[13].

Als katalytisch wirksamer Komplex wird heute eine koordinativ ungesättigte 14-Elektronen-Palladium(0)-Spezies ange-



Schema 1. Mechanismus der Heck-Reaktion. R^1 = Alkenyl, Aryl; R^2 = Aryl, Alkyl, Alkenyl, CO_2R' u.a.; R' = Alkyl; X = I, Br, (Cl), OSO_2CF_3 .

nommen, die in der Regel von Liganden mit schwachen Donoreigenschaften (tertiäre Phosphane) koordiniert wird. Üblicherweise wird dieser Komplex in situ generiert. Hierzu verwendet man häufig Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)^[17], das in Lösung als Tris(triphenylphosphan)palladium(0) vorliegt^[8]; durch endergonischen Verlust eines Phosphanliganden^[9] kann die katalytisch wirksame Spezies Bis(triphenylphosphan)palladium(0) gebildet werden. Weitaus gebräuchlicher sind Palladium(II)-Salze, z.B. Palladiumacetat und Bis(triphenylphosphan)palladiumdichlorid, die im Reaktionsmedium reduziert werden^[10]. Bis(triphenylphosphan)palladium(0) ist mittlerweile eine gut charakterisierte Verbindung, die sowohl auf chemischem^[11] als auch auf elektrochemischem Weg^[12] zugänglich ist.

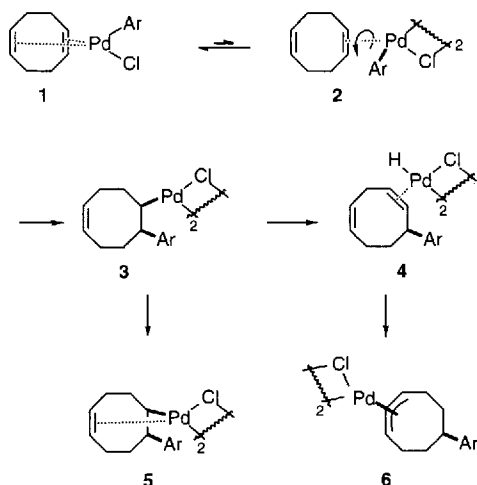
Es wird allgemein angenommen, daß sich im ersten Schritt (Schema 1, A) des Katalysezyklus ein Alkenyl- oder Arylhalogenid oxidativ an Bis(triphenylphosphan)palladium(0) unter Bildung eines σ -Alkenyl- bzw. σ -Arylpalladium(II)-Komplexes addiert^[12, 13]. Diese Reaktion dürfte in mehreren Schritten^[14a, 15, 16] zum thermodynamisch stabilen^[14b, 15] *trans*- σ -Alkenyl- bzw. -Arylpalladium(II)-Komplex ablaufen, vermutlich über eine intermediäre *cis*- σ -Alkenyl- bzw. -Arylpalladium(II)-Spezies^[15a, c, d].

Im nächsten Schritt folgt die Koordination des Alkens an diesen Komplex, nachdem zunächst ein Phosphanligand herausgetreten sein dürfte^[17]. Nach Einnahme der für die Insertion des Alkens in die σ -Alkenyl- bzw. -Aryl-C-Pd-Bindung nötigen *cis*-Anordnung der beiden Liganden schließt sich eine Rotation des Alkens an, die zu einer In-plane-Koordination des Alkens führt. Über einen Vierzentren-Übergangszustand schiebt sich das Alken dann unter Bildung eines σ -Alkylpalladium-Komplexes in die σ -Alkenyl- bzw. Aryl-C-Pd-Bindung ein^[18] (Schritt B).

Ein illustratives Beispiel für diese Insertion einer Doppelbindung in eine σ -Aryl-C-Pd-Bindung ist die Umlagerung des

Armin de Meijere, geboren 1939 in Homburg (Niederrhein), studierte Chemie an den Universitäten Freiburg und Göttingen und promovierte 1966 an der Universität Göttingen mit einem Thema über „Die Konformationen der niederen Bicycloalkyle“ bei Prof. Dr. Wolfgang Lüttke. Er verbrachte zwei Jahre als Postdoktorand bei Prof. Kenneth B. Wiberg an der Yale University in New Haven, CT, USA und habilitierte sich 1971 an der Universität Göttingen. Er folgte 1977 einem Ruf als ordentlicher Professor an die Universität Hamburg. Im Oktober 1989 kehrte er als Professor für Organische Chemie an die Universität Göttingen zurück. Er war Mitglied im Senat der Universität Göttingen, Dekan des Fachbereichs Chemie der Universität Hamburg und Geschäftsführender Direktor des Instituts für Organische Chemie. Im Laufe der Jahre war er Gastprofessor an der Universität von Wisconsin in Madison, Wisconsin, den IBM-Forschungslaboratorien in San José, CA, am Technion in Haifa, Israel, an der Princeton University in Princeton, NJ und an der Universität von Aix-Marseille III. Er war Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes, wurde 1972 mit dem Dozentenstipendium des Fonds der Chemischen Industrie ausgezeichnet und 1992 zum Mitglied der Norwegischen Akademie der Wissenschaften gewählt. Er ist Herausgeber oder Mitherausgeber einer Reihe von Zeitschriften und Büchern. Seine wissenschaftlichen Ergebnisse sind in mehr als 280 Originalarbeiten, Übersichtsartikeln und Buchkapiteln veröffentlicht. Seine gegenwärtigen Forschungsinteressen sind die Entwicklung von neuen Kleinring-Synthesebausteinen und ihre Anwendung in der Synthese natürlicher und nicht-natürlicher Verbindungen; neue hochgespannte polycyclische Verbindungen mit interessanten Eigenschaften, die Anwendung metallorganischer Komplexe und Katalysatoren in der organischen Synthese, Palladium-katalysierte sequentielle Reaktionen sowie Kohlenstoffverbindungen und metallorganische Komplexe mit unkonventionellen chemischen und physikalischen Eigenschaften.



Schema 2. Ar = C₆F₅.

Komplexes **1** über den σ -Komplex **3** zum σ,π -Komplex **5** und zum π -Allylkomplex **6** (Schema 2)^[19].

Die abschließende β -Hydrideliminierung^[20] kann in der Regel erst nach einer inneren Rotation (Schritt C) der nach der *cis*-Addition des Alkens erhaltenen Alkylpalladiumspezies erfolgen, wodurch die zur Eliminierung nötige *syn*-Stellung von β -ständigem Wasserstoffatom und Palladiumatom gegeben ist. Nach der *syn*-Eliminierung (Schritt D) wird der Katalysator durch die anwesende Base^[21] unter Abspaltung von HX regeneriert.

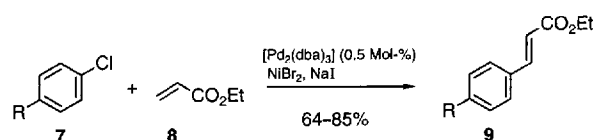
2.2. Methodische Weiterentwicklungen

Obwohl die Heck-Reaktion bis vor kurzem^[22, 24f] die wichtigste Methode für die Arylierung und Alkenylierung von Alkenen war, hielt sich ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese sehr in Grenzen^[23]. Dies lag sicherlich unter anderem an der häufig mangelnden Regioselektivität bei der Kupplung an unsymmetrische Alkene sowie an Isomerisierungen der nach der β -Eliminierung gebildeten Produkte. Ein weiteres Handicap war die Beschränkung auf Aryl- und Alkenylbromide sowie -iodide als Kupplungspartner. Deshalb bestand ein großes Interesse, sowohl ökonomisch interessantere als auch präparativ leichter zugängliche Kupplungspartner einzusetzen, und das möglichst bei niedrigeren Reaktionstemperaturen.

Da die oxidative Addition des Aryl- oder Alkenylhalogenids an Palladium(0) in vielen Fällen der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist^[12b, 24], entscheidet die Art der Abgangsgruppe X über die Geschwindigkeit dieser Addition (ArI > ArBr >> ArCl)^[24, 25]. Übliche Reaktionstemperaturen liegen im Bereich 70–100 °C, wobei allerdings Chlorarene unter diesen Bedingungen praktisch überhaupt nicht reagieren^[25a, 26].

Mittlerweile können Heck-Reaktionen bereits bei Raumtemperatur mit Aryldiazoniumsalzen^[27], *N*-Nitroso-*N*-arylacetoniden^[28] und hypervalenten Iodverbindungen^[29] durchgeführt werden. Interessanterweise reagieren jedoch auch Aryl- und Alkenylhalogenide bereits bei Raumtemperatur, wenn unter hohem Druck^[30] oder unter Zusatz von Phasentransferkatalysatoren wie Tetrabutylammoniumchlorid^[31] (Jeffery-Bedingungen)

gearbeitet wird. Auch Benzylhalogenide^[32] und Benzoylchloride^[33] wurden in Kupplungen mit Alkenen eingesetzt. Weitere Entwicklungen zielen darauf, die im allgemeinen nicht zur oxidativen Addition an Palladium(0) unter Heck-Bedingungen neigenden, aber kostengünstigen Chlorarene einzusetzen. Erste Erfolge sind mit der Anwendung hohen Drucks^[30], durch Verwendung von basischen Liganden, die die oxidative Addition erleichtern^[34], durch die unmittelbare Herstellung der katalytisch aktiven Palladiumspezies^[35] und durch die Aktivierung substituierter Chlorarene mit Nickeldibromid/Natriumiodid (Schema 3)^[36] zu verzeichnen.



Schema 3. R = H, COMe, OMe, Me, CN; dba = Dibenzylidenacetone.

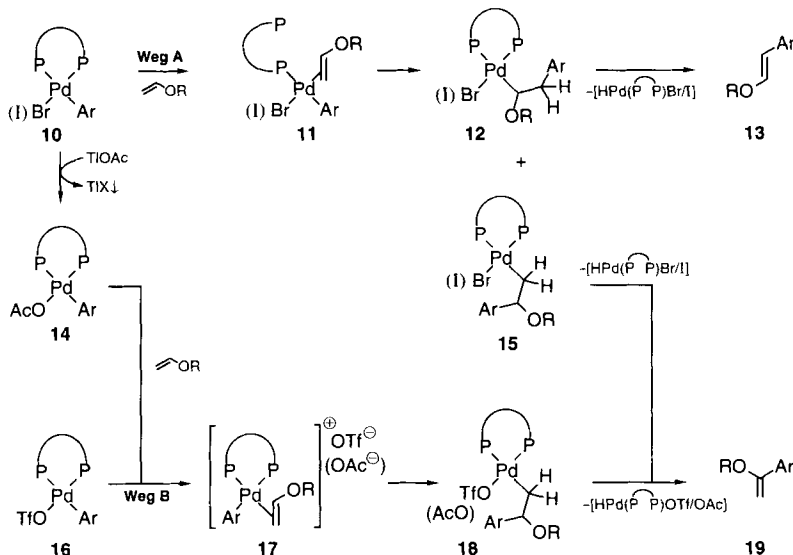
Besondere Bedeutung als Ersatz für Alkenylhalogenide haben Alkenylsulfonate erlangt, die sich im allgemeinen leicht aus entsprechenden Carbonylverbindungen herstellen lassen^[37]. Während die Nutzung von Alkenylmesylaten und -tosylaten noch in den Anfängen steckt^[38], haben seit den ersten Arbeiten von Cacchi et al.^[39] und Stille et al.^[40] viele erfolgreiche Reaktionen mit Alkenyltrifluormethansulfonsäureestern (Alkenyltriflaten) die Vorzüge dieser Abgangsgruppe deutlich gemacht^[23m, 41]. Der anfängliche Nachteil, daß gelegentlich nach der leichten oxidativen Addition von Alkenyltriflaten an Palladium(0) keine Weiterreaktion stattfand, konnte durch Zusatz von Lithiumchlorid zur Reaktionsmischung behoben werden^[40]. Der Zusatz von Metall- oder Tetrabutylammoniumhalogeniden kann auch Heck-Kupplungen positiv beeinflussen^[23h, 31, 41a, 42]. Ausführliche Studien von Amatore et al.^[12a, 43] bestätigten die bereits früh^[40b, c] geäußerte Vermutung, daß Halogenid-Ionen die koordinativ ungesättigten, niedervalenten Palladiumspezies stabilisieren. Auch der Zusatz von Silber(I)-^[44] und Thallium(I)-Salzen^[23a, 45] wirkt sich in vielen Fällen beschleunigend auf die Heck-Reaktion aus.

Während anfangs vorwiegend dipolare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid (DMF), *N*-Methylpyrrolidon (NMP), Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Acetonitril üblich waren, weiß man seit den Pionierarbeiten von Beletskaya et al.^[46], daß viele Arylierungen von Alkenen hervorragend auch in wäßriger Lösung funktionieren. Ausgezeichnete Ergebnisse wurden dementsprechend in wasserhaltigem Acetonitril mit wasserlöslichen Triarylphosphanliganden erzielt^[47a]; in Gegenwart von quartären Ammoniumsalzen wirkt Wasser stark reaktionsbeschleunigend^[47b].

Die in der Regel homogene Reaktion kann nach Arbeiten von Hallberg et al.^[48], Teranishi et al.^[49], Choudary et al.^[50] und Zhuangy et al.^[51a–d] auch mit polymergebundenen Palladium-Katalysatoren durchgeführt werden.

In frühen Untersuchungen zur intermolekularen Arylierung von unsymmetrisch substituierten Alkenen wurden häufig nur geringe Regioselektivitäten^[3a, 52] besonders mit acyclischen Enolethern erhalten^[53]. Doch wurden in den letzten Jahren Bedingungen auch für die selektive α - oder β -Arylierung von Enol-

ethern^[54] und Enamiden^[55] entwickelt. Die Regiochemie solcher Arylierungen wird dadurch bestimmt, ob aus dem π -Komplex **11** (Schema 4, Weg A)^[19] einer der σ -Komplexe **12** und **15**



Schema 4. Ar = Aryl; Tf = Triflat = CF_3SO_2 ; P = Diphosphanligand.

oder eine Mischung beider gebildet wird. Obwohl man bei der Insertion das Metallzentrum als Elektronenacceptor und das wandernde Kohlenstoffatom als Nucleophil ansehen kann, tritt in der Regel nur eine geringe Ladungstrennung auf, und die Regioselektivität der Insertion wird meist mit sterischen Argumenten erklärt^[56, 87b]. Doch spielen bei der Arylierung von acyclischen Enolethern auch elektronische Effekte eine wesentliche Rolle^[54b, 57].

So werden mit acceptorsubstituierten Arylchloriden gute Ausbeuten an β -Arylalkenylethern erhalten^[58a, d]. Hohe β -Selektivitäten werden auch bei der Arylierung von modifizierten Alkenylethern, z.B. 2-(Dimethylaminoethyl)-^[58b], 2-(Diphenylphosphanoethyl)- oder 2-(Diphenylphosphanophenyl)alkenylethern^[58c], erzielt. Andererseits ließ sich der Anteil der α -Alkenylierung mit Alkenyltriflaten^[59] erheblich erhöhen. Im Unterschied zu früheren Befunden^[60] konnten Cabri et al.^[45d, 61] zeigen, daß mit zweizähligen Liganden wie 1,3-Bis(diphenylphosphano)propan (DPPP)^[45d, 61b, d] und 2,2'-Dipyridylen^[61c] exzellente α -Regioselektivitäten erzielt werden. Auch Aryl- und Arylhalogenide geben in Gegenwart von Thallium(I)-acetat ausschließlich die α -Regioisomere^[61a, d].

Diese wirkungsvolle Beeinflussung der Regioselektivität durch die Abgangsgruppe im Aren sowie den Zusatz von Silber(I)- oder Thallium(I)-Salzen wird von Cabri et al.^[61a, d] und Hayashi et al.^[62] mit der Konkurrenz zweier unterschiedlicher Koordinations-Insertions-Schritte bei der Heck-Reaktion erklärt. Mit Halogenid als Gegenion im Komplex **10** nach der oxidativen Addition wird zunächst ein Phosphoratom des zweizähligen Liganden vom Palladiumatom abgespalten und ein Alkenmolekül zum neutralen Komplex **11** angelagert (Weg A in Schema 4). Darin ist das π -Elektronen-System des koordinierenden Enolethers nur gering polarisiert und der elektronische Einfluß auf

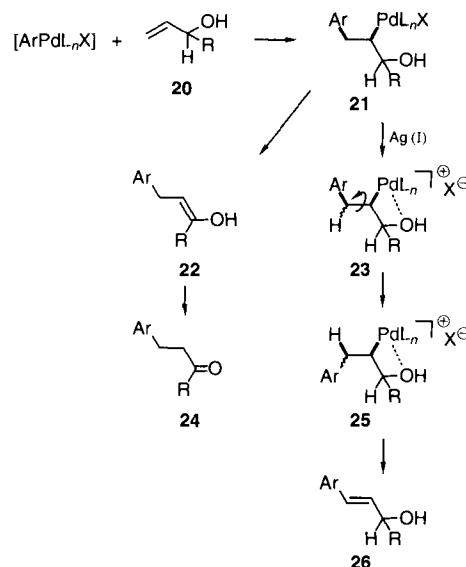
die nachfolgende Insertion nur schwach, was zu einer höheren Präferenz für den β -Angriff führt. Beim Zusatz von Thallium(I)-acetat oder Silbersalzen zur Reaktionsmischung wird vermutlich das Halogenid im Komplex **10** gegen schwächere Liganden wie Acetat (Bildung von **14**) ausgetauscht^[63].

Labile Liganden^[64] wie Triflat oder Acetat in den Palladium(II)-Komplexen **16** bzw. **14** können leicht abgespalten werden, so daß der kationische Komplex **17** entsteht (Weg B in Schema 4). Die Koordination des Enolethers in diesem kationischen Komplex führt zu einer deutlichen Polarisierung seines π -Systems, so daß die Richtung der Wanderung des Arylrestes erheblich stärker beeinflußt wird und der Anteil des α -substituierten Produkts erhöht wird.

Durch gezielte Variation der Komponenten im Katalysator-Cocktail kann man demnach den regioselektiven Verlauf der Heck-Reaktion an unsymmetrischen Alkenen manipulieren. Die Bedeutung von Silber(I)- und Thallium(I)-Salzen in Pd-katalysierten Reaktionen geht jedoch über die Steigerung von Regioselektivitäten und Reaktionsgeschwindigkeiten hinaus^[44a, b, 65]. Ohne solche Zusätze entstehen bei der Arylierung von Allylalkoholen **20** nicht die β -Arylallylalkohole **26**, sondern die entsprechenden Aldehyde und Ketone **24** (Schema 5)^[66]. Dies kann mit einer schnellen

oder auch bevorzugten β -Hydrideliminierung im Intermediat **21** zum Enol **22** erklärt werden oder damit, daß nach Eliminierung zum Allylalkohol **26** die Hydridopalladiumspezies wieder an die Doppelbindung addiert^[67] und dann unter Bildung des stabilen Enols **22** eliminiert wird. Dieser Typ von Isomerisierung in einer Sequenz von β -Hydrideliminierung, Addition und Eliminierung ist dabei nicht auf Allylalkohole beschränkt^[68].

Bei Zusatz von Silber(I)-Salzen werden diese Palladium-katalysierten Isomerisierungen unterdrückt^[44]. So lassen sich in Gegenwart von Silbercarbonat auch Allylalkohole Palladium-katalysiert arylieren und alkenylieren^[69]. Triflate kann man sogar



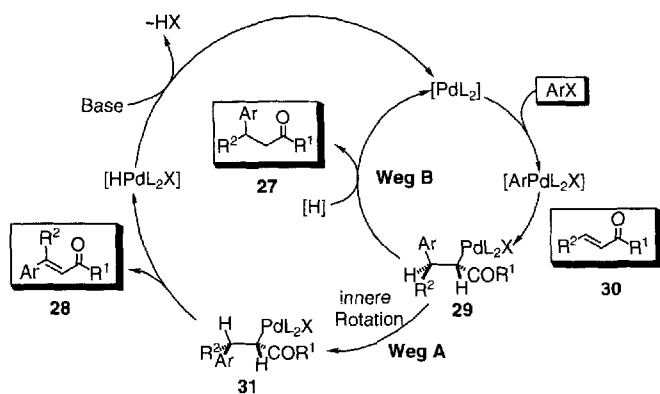
Schema 5. Ar = Aryl; L = Ligand; X = Halogen; R = Alkyl.

ohne Zusatz von Silbersalzen isomerisierungsfrei kuppeln^[70]. Es wird vermutet, daß in beiden Fällen durch Dissoziation von **21** – Silber-Ionen-assistiert oder mit Triflat als Abgangsgruppe spontan – der kationische Palladium-Komplex **23** entsteht und in diesem wegen der Chelatisierung durch die Hydroxygruppe die β -Eliminierung zum Enol **22** verhindert wird^[69c, 70]. Wegen der kürzeren Lebensdauer der eliminierten Hydridopalladiumspezies unterbleibt auch dessen Addition an **26**.

Beeindruckend ist auch an diesem Beispiel die vollständige Kontrolle der Regiochemie. Während man mit Aryliodiden in Gegenwart von Phasentransferkatalysatoren ausschließlich das β -Regioisomer **22** (**24**) erhält^[69], kann man komplementär dazu mit Aryltriflaten und DPPP als zweizähnigem Liganden α -Arylallylalkohole herstellen^[61d].

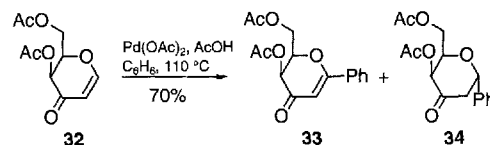
Auch die unter klassischen Heck-Bedingungen stattfindende Desilylierung bei der Alkenylierung von Alkenyltrimethylsilanen läßt sich mit Alkenyltriflaten oder Alkenyliodiden unter Zusatz von Silbersalzen vermeiden^[65, 71].

Die Arylierung von β -substituierten α,β -ungesättigten Enonen **30** führt ebenfalls häufig in wechselnden Anteilen zu Produkten, die aus zwei, auf der Stufe der Alkylpalladiumspezies **29** konkurrierenden Prozessen hervorgehen (Schema 6). Über eine



Schema 6. X = Br, I; R¹ = Alkyl, Aryl, H; R² = Alkyl, Aryl.

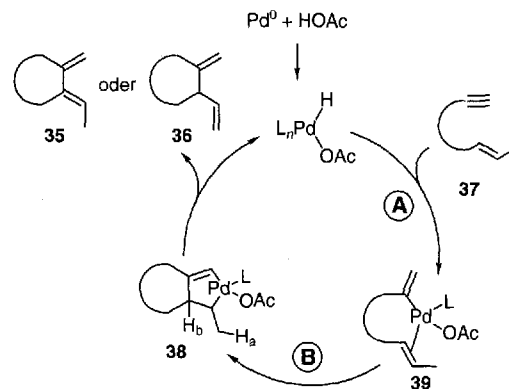
syn- β -Eliminierung von [HPdL_nX] (Substitution in der Vinyl-Position) kann zwar einerseits das erwartete Produkt **28** einer Heck-Reaktion entstehen (Weg A), doch wesentlich häufiger wird der Palladiumrest aus **29** protolytisch abgespalten und das Produkt **27** einer 1,4-Addition an **30** isoliert (Weg B)^[72]. Da auf diesem Weg das Palladiumatom den Katalysezyklus als Pd^{II} verläßt, wird ohne geeignete Reduktionsmittel nur ein geringer Umsatz festgestellt. Dagegen wird in Gegenwart von Trialkylammoniumformiat die Substitution in der Vinyl-Position vollständig durch 1,4-Addition verdrängt^[73]. Zumindest bei acyclischen α,β -ungesättigten Enonen gelingt die β -Arylierung unter den von Jeffery entwickelten Bedingungen in Gegenwart von Natriumacetat^[74], doch lassen sich diese Ergebnisse nicht auf cyclische α,β -ungesättigte Enone übertragen, wie die Arylierung des Dihydro- γ -pyrons **32** mit Benzol und Palladiumacetat in äquimolaren Mengen^[75] ergab: Unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wurden jeweils das Produkt der 1,4-Addition, **34**, und das der Substitution in der Vinyl-Position, **33**, in wechselnden Anteilen erhalten (Schema 7).



Schema 7.

Zwar sind bereits einige wesentliche Probleme aus der Anfangszeit der Heck-Reaktion – mangelnde Regioselektivität, Produktisomerisierungen, hohe Reaktionstemperaturen und die Beschränkung auf Bromide und Iodide als Substrate – überwunden oder nahezu überwunden, doch ist nicht zu übersehen, daß einige dieser Erfolge im wahrsten Sinne teuer erkaufte werden müssen: Denn die vielfach in äquimolaren Mengen eingesetzten Silber- oder Thalliumsalze sind nicht gerade preisgünstig.

Einen ebenso einfachen wie genialen Ausweg aus dieser Zwickmühle präsentierten Trost et al. Mitte der achtziger Jahre^[76a] mit der Entwicklung der Palladium-katalysierten Enin-Cyclisierungen^[76] (Schema 8). Diese in bezug auf Atom-Öko-



Schema 8.

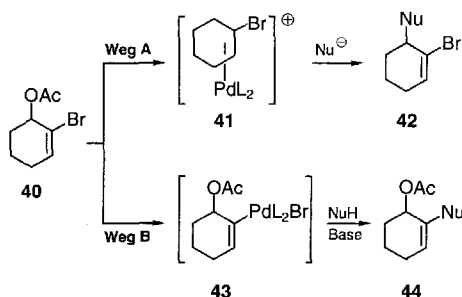
nomie^[77] der Diels-Alder-Reaktion^[78] ebenbürtige Reaktion ist eine durch Palladiumacetat und Essigsäure in Gegenwart von Phosphanliganden katalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen **37** zu 1,2-Dimethylcycloalkanen **35** oder 1-Methylen-2-ethenylcycloalkanen **36**. Anders als bei der Heck-Reaktion ist dabei der initiierende Schritt nicht die Insertion einer Pd⁰-Spezies in eine Alkenylkohlenstoff-Halogen-Bindung, sondern die Bildung einer Hydridopalladiumspezies durch oxidative Addition von Essigsäure an Palladium(0)^[79]. Mit einer erstaunlichen Regio- und Chemoselektivität addiert sich dieser Katalysator an das terminale Alkin im Enin **37** und wird sogleich durch die Alkenylgruppe koordiniert (Schritt A). Unklar ist, wie es zur Bildung der nächsten Zwischenstufe, des σ -Komplexes **38**, kommt (Schritt B), aus dem durch β -Eliminierung von H_a oder H_b das 1,2-Dimethylcycloalkan **35** bzw. das Alder-En-Produkt **36** entsteht und der Katalysator [HPdOAc] regeneriert wird^[80]. Obwohl Produkte und Einzelschritte des Mechanismus der Heck-Reaktion denen der Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen entsprechen, ist diese vor allem vom ökonomischen Standpunkt her eine interessante Alternative. Die teilweise mühsame Einführung von Halogen- oder Pseudohalogenalken-

nylgruppen ist nicht nötig, und ebenso entfallen die Probleme, die sich aus der Koordination von Halogenid-Ionen an die katalytisch wirksamen Palladium-Komplexe ergeben. Doch ist diese Reaktion leider bislang auf intramolekulare Fälle beschränkt, und der regioselektive Angriff von [HPdOAc] an das terminale Alkin als erster Schritt des Katalysezyklus führt primär stets zur Bildung von Exomethylen-cycloalkanen.

2.3. Öfter mal was Neues: Ideen und neue Konzepte

Palladium-Komplexe haben wegen der mannigfachen durch sie katalysierten chemischen Umformungen eine große Bedeutung für die organische Synthese. Über die Heck-Reaktion und die Hydrierung ungesättigter Verbindungen^[8,11] hinaus sind Reaktionen wie die nucleophile Substitution über π -Allylpalladium-Komplexe^[8,21], die Chloracetoxylierung von Dien^[8,31], die Kupplung mit terminalen oder heteroatomsubstituierten Acetylenen^[8,41] und stereoselektive Kreuzkupplungen^[2,21] heutzutage aus dem Repertoire des synthetisch arbeitenden Chemikers nicht mehr wegzudenken.

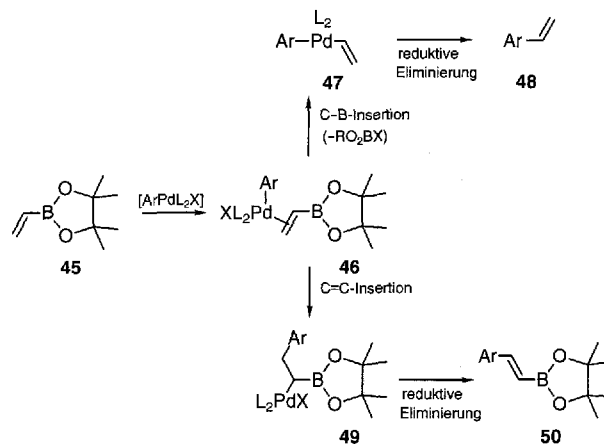
Zwischen den Mechanismen dieser Reaktionen bestehen zahlreiche Parallelen in Einzelschritten, was interessante Fragen aufwirft. Wie verhalten sich beispielsweise Substrate wie das Cyclohexen **40**, das sowohl eine Vinylbromid- als auch eine Allylacetatgruppierung enthält und in Gegenwart eines Palladium(0)-Komplexes einen π -Allylpalladium-Komplex **41** bzw. eine σ -Alkenylpalladiumspezies **43** bilden kann, bei der Umsetzung mit Nucleophilen (Schema 9)^[8,51]? Wie reagieren Arylhalo-



Schema 9.

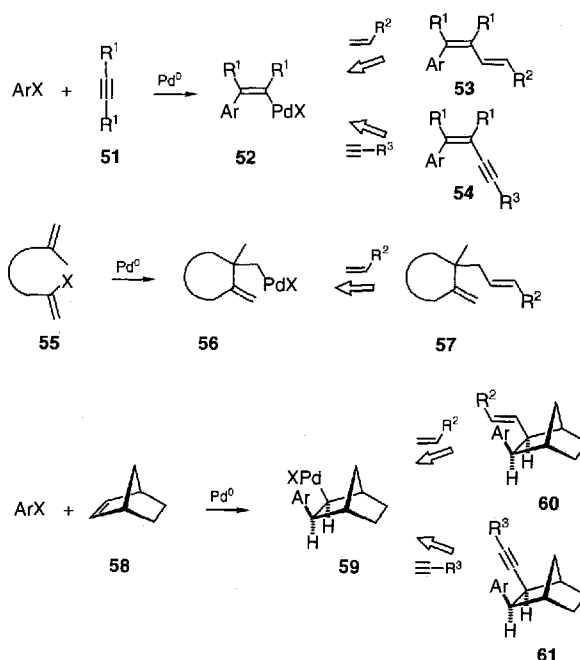
gene in Gegenwart von Palladium(0)-Komplexen mit Substraten wie dem Ethenylboronat **45**, die potentiell sowohl im Sinne einer Heck- wie auch einer Suzuki-Reaktion^[2,28] kuppeln können (Schema 10)^[8,61]? Wie sich zeigte, reagiert das Cyclohexen **40** chemoselektiv über den Cyclohexenylpalladium-Komplex **43** (Weg B), und das Ethenylboronat **45** gibt Mischungen des Styrols **48** und des Styrylboronats **50**. Unter den immer populärer werdenden sequentiellen Reaktionen, bei denen in Reaktionskaskaden mehrere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen in einem einzigen Verfahrensschritt gebildet werden^[41], spielen mittlerweile auch Palladium-katalysierte Reaktionen eine wesentliche Rolle.

Ein besonders hohes Potential für die Neuentwicklung solcher Reaktionskaskaden haben Heck-Reaktionen und in Einzelschritten verwandte Transformationen mit Substraten, bei denen die den üblichen Katalysezyklus abschließende β -Hydrideliminierung aus strukturellen Gründen nicht möglich ist



Schema 10.

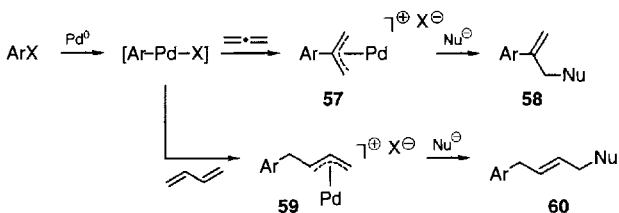
(Schema 11). Eine solche Situation tritt beispielsweise auf, wenn ein Arylhalogenid in Gegenwart von Palladium(0) an ein disubstituiertes Alkin **51** addiert wird^[8,71]; das Produkt dieser Addition ist eine hinsichtlich der β -Hydrideliminierung ausreichend stabile und daher zur Weiterreaktion befähigte Alkenylpalladiumspezies **52**, die auch durch oxidative Addition eines entsprechenden Alkenylhalogenids an Palladium(0) entstanden sein könnte. Die β -Hydrideliminierung ist ebenfalls in einer Alkylpalladiumhalogenid-Zwischenstufe des Typs **56** unterbunden, die durch eine intramolekulare Addition eines Alkenylhalogenids an eine 1,1-disubstituierte Doppelbindung wie im Dien **55** entsteht^[3,21]. Nützlich ist häufig auch, daß [HPdX] normalerweise nur dann reaktiv eliminiert wird, wenn das Palladiumatom eine *syn*-Stellung zu dem zu eliminierenden Wasserstoffatom einnehmen kann. So bildet sich bei der Addition eines Arylpalladiumhalogenids an die Doppelbindung des starren Bicyclus Norbornen **58** die Alkylpalladiumspezies **59**, die wie die Zwischenstufen **52** und **56** in Folgereaktionen intra- oder inter-



Schema 11. Palladium-katalysierte sequentielle Reaktionen I. R^1 = Aryl, (Alkyl)₂COH, SiMe₃; R^2 ≠ Alkyl; R^3 = Alkyl, Aryl, CO₂Alkyl, SiMe₃.

molekular mit Kohlenstoffnucleophilen oder Alkenen reagieren kann^[88]. Dies sind nur drei Beispiele für eine simple zweistufige Sequenz mit der Knüpfung von zwei neuen C-C-Bindungen.

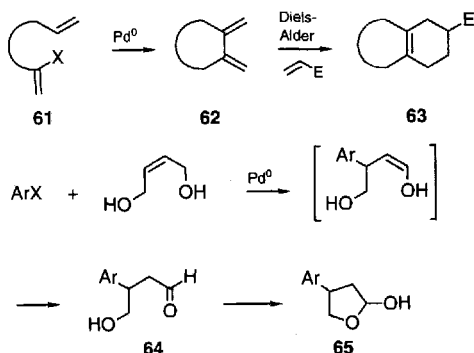
Ein anderer Typ einer Reaktionskaskade mit zwei aufeinanderfolgenden Bindungsknüpfungen beginnt mit der Addition von Arylpalladium-Komplexen an mehrfach ungesättigte Systeme wie Allene^[89] oder 1,3-Diene^[90]; die dabei entstehenden π -Arylpalladium-Komplexe **57** bzw. **59** reagieren, wie für solche Intermediate hinlänglich bekannt^[82], mit allen möglichen Nucleophilen zu den Substitutionsprodukten **58** bzw. **60** (Schema 12).



Schema 12. Palladium-katalysierte sequentielle Reaktionen II.

In beiden Kaskadentypen beginnt die Umformung genau wie eine Heck-Reaktion, nimmt aber im weiteren Verlauf den Charakter eines anderen Reaktionstyps an. Darin offenbart sich zugleich das Potential Palladium-katalysierter sequentieller Reaktionen. Durch geschickte Abstimmung von Substrateigenschaften und Reaktionsbedingungen können mehrere, in ihrem Profil unterschiedliche Reaktionen – auch in einem einzigen Verfahrensschritt – aufeinanderfolgend durchgeführt werden.

Nach einem weiteren Konzept werden mit Palladium-katalysierten Reaktionen Strukturelemente aufgebaut, die in einer darauffolgenden Reaktion die Knüpfung weiterer Bindungen ermöglichen (Konsekutiv-Reaktion^[14a])^[91]. Dabei bietet es sich an, durch Heck-Reaktionen mit einem Bromdien **61** ein 1,3-Dien **62** zu bilden, das sogleich Partner in einer Diels-Alder-Reaktion sein kann (Schema 13)^[92], die in einem nachfolgenden



Schema 13. X = Br, I; E = CO₂Alkyl.

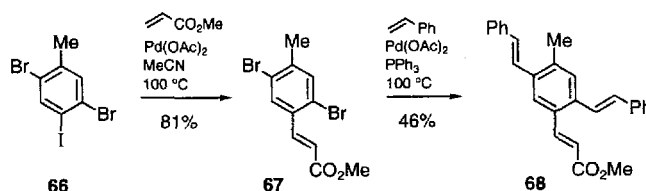
oder aber auch im selben Verfahrensschritt durchgeführt werden kann. Bei der Palladium-katalysierten Verknüpfung von Arylhalogeniden mit 1,4-Butandiol entstehen γ -Hydroxyaldehyde **64**, die intramolekular zu den entsprechend substituierten Halbacetallen **65** weiterreagieren^[93].

Diese verblüffend einfachen Konzepte eröffneten Palladium-katalysierten Reaktionen völlig neue Perspektiven, die sich in

den letzten sechs Jahren in einer Fülle synthetischer Anwendungen niedergeschlagen haben. Die vor 25 Jahren eingeführte Heck-Reaktion hat sich damit nachhaltig gewandelt von einer einfachen Alkenylierung oder Arylierung von Alkenen zu einem integralen Bestandteil einer abstimmbaren Sequenz mehrerer aufeinander folgender Reaktionen einer Kaskade.

3. Heck-Kupplungen mit Oligohalogenarenen: Wieviele auf einen Streich?

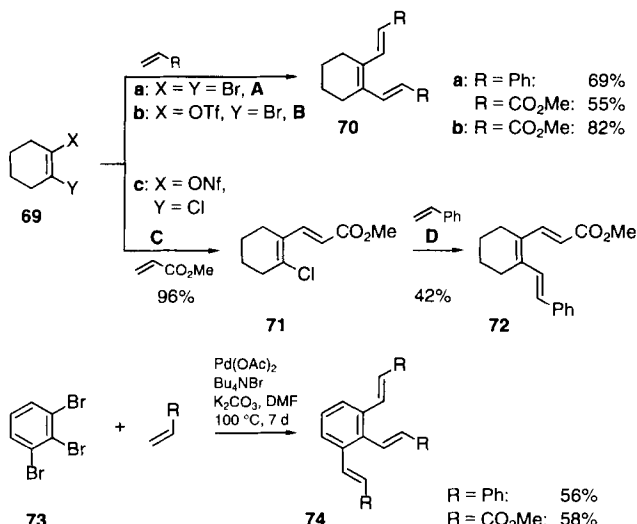
Da die Palladium-katalysierte Alkenylierung von Alkenyl- und Arylhalogeniden vielfach mit hervorragenden Ausbeuten gelingt, sollte diese Kupplung auch auf entsprechende Oligohalogenenderivate^[94] anzuwenden sein. Bereits früh berichteten Heck et al.^[95] über die zweifache Kupplung von *ortho*- sowie *para*-Diiodbenzol und Alkenen. An Bromiodbenzole lassen sich nacheinander auch zwei unterschiedliche Alkene kuppeln, wie durch die sequentielle Reaktion von 2,5-Dibrom-3-iodtoluol **66** mit Acrylsäuremethylester und Styrol gezeigt wurde (Schema 14)^[96]. Dabei wird die Differenzierung durch die Anpassung der Bedingungen zusätzlich gesteuert: Ohne Triphenylphosphan wird zunächst nur das Iodid ausschließlich durch das Acrylat ersetzt, und das Dibromderivat **67** reagiert erst nach Zusatz von Triphenylphosphan mit Styrol zu **68**.



Schema 14.

Die Steuerung der Selektivität solcher Mehrfachkupplungen sollte sich mit Triflat als Abgangsgruppe in multifunktionellen Substraten noch weiter ausbauen lassen. Ein charakteristisches Beispiel hierfür ist die sukzessive Kupplung des 2-Chlorcyclohexenylnonaflats **69c** und Acrylsäuremethylester sowie Styrol zu **72**; das Dibromid **69a** und das Bromtriflat **69b** reagieren mit dem Acrylat oder mit Styrol unter analogen Bedingungen gleich zweifach unter Bildung von **70** (Schema 15)^[97].

Während die Synthese von Hexaalkenylbenzolen **75** aus Hexabrombenzol **76a** bereits seit längerem beschrieben ist (siehe Schema 16)^[98], waren Hexaalkenylbenzole bis auf Hexaethenylbenzol^[99] bislang unbekannt. Unter den ursprünglich von Heck ausgearbeiteten Bedingungen gelang der Austausch von mehr als zwei vicinalen Halogensubstituenten am Aren mit Alkenylgruppen nicht^[95]. Unter den modifizierten Bedingungen von Jeffery^[31] lassen sich jedoch auch drei, vier, fünf oder gar sechs benachbarte Halogenatome gegen Styrylreste austauschen^[97, 100]. So gelingt die Kupplung von 1,2,3-Tribrombenzol **73** und drei Molekülen Styrol glatt zum 1,2,3-Tristyrylbenzol **74** (Schema 15). Während aus Hexaiodobenzol **76b** als Hauptprodukt (40% Ausbeute) lediglich das Pentastyrylbenzol **77** entstand^[100] – offenbar tritt als Nebenreaktion eine Protiodopalladierung des (Aryl)iodopalladium-Intermediats auf – lieferte Hexabrombenzol **76a** mit Styrol sowie anderen *para*-substituierten Styrolen in guten Ausbeuten die Sechsfach-Kupplungs-

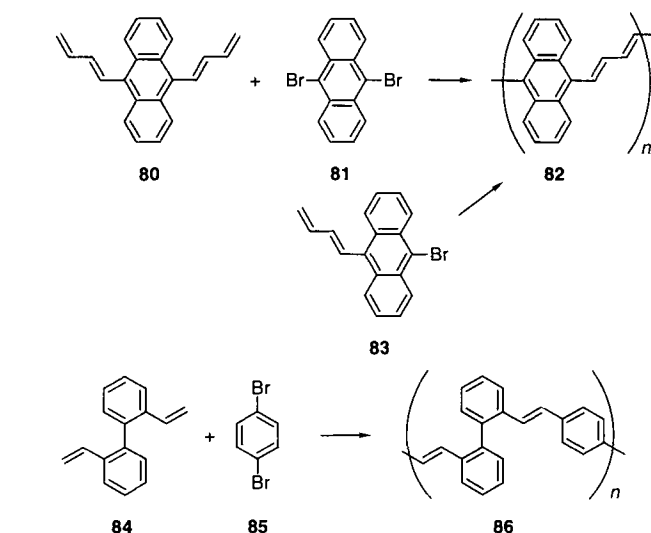


Schema 15. A: Pd(OAc)₂, PPh₃, Et₃N, DMF, 90 °C, 40 h; B: wie A, jedoch 65 °C, 4 h; C: wie A, jedoch 60 °C, 24 h; D: Pd(OAc)₂, PPh₃, MeCN/THF(3/1), 10 kbar, 60 °C, 3 d. Nf = C₄F₉SO₂.

produkte **78** (Schema 16). Allerdings war es äußerst schwierig, die Hexasterylbenzole **78** von den durch eine ebenfalls Palladium-katalysierte Folgereaktion der *ortho*-Dialkenylbenzole^[101] gebildeten Isomeren **79** zu trennen.

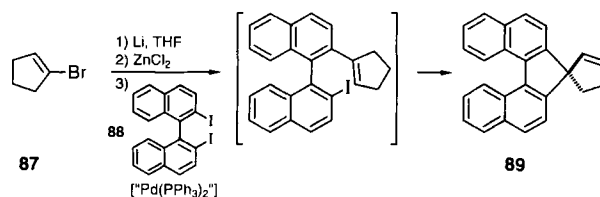
Die Vielfachkupplung von *para*-Dibromarenen mit Dialkenylarenen bietet sich auch zur Synthese ausgedehnter π -Systeme an. So gibt 9,10-Dibromanthracen **81** mit 9,10-Bis(butadienyl)anthracen **80** Oligomere **82** mit einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von 12, die auch aus dem bifunktionellen Monomer **83** gebildet werden können (Schema 17)^[102].

Die analoge Kupplung von 2,2'-Diethenylbiphenyl **84** und *para*-Dibrombenzol **85** führte zu oligomeren Stilbenen **86** mit einem durchschnittlichen Polymerisationsgrad von 15, die für nachfolgende photochemisch induzierte Reaktionen interessant sind^[102].

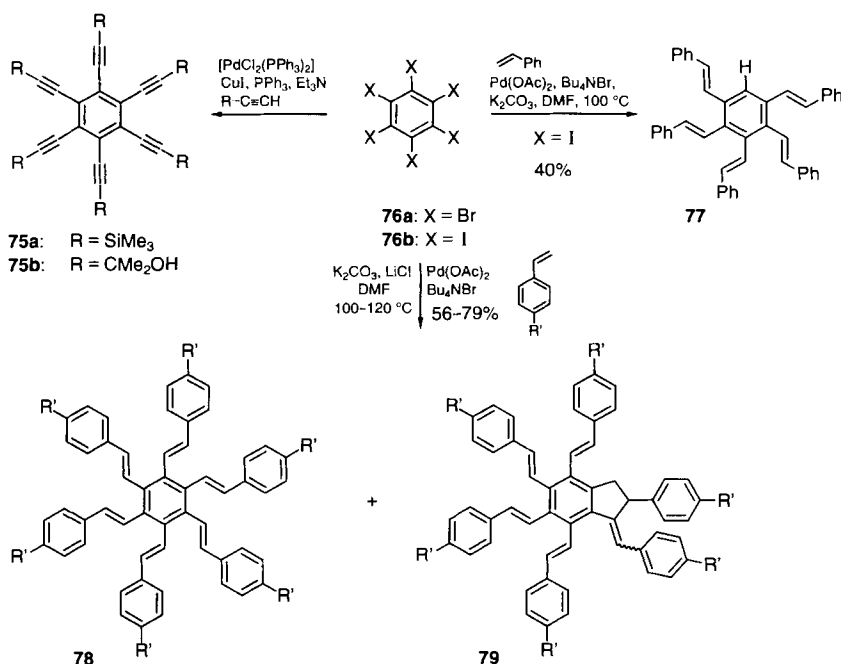


Schema 17.

Ein noch unausgeschöpftes Potential bietet die Kombination einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung von Dihalogenarenen und ungesättigten Organozinkverbindungen mit einer sich anschließenden intramolekularen Heck-Reaktion. So entsteht beispielsweise aus 2,2'-Diiod-1,1'-binaphthyl **88** und 1-Bromcyclopenten **87** die interessante Spiroverbindung **89** (Schema 18)^[103].



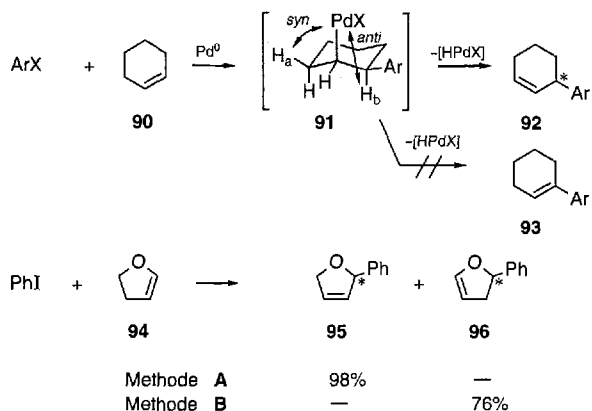
Schema 18.



Schema 16. R' = H, F, CH₃, OCH₃, OC₇H₁₅, OC₁₆H₃₃.

4. Heck-Reaktionen mit cyclischen Alkenen: Schlüssel zum Aufbau stereogener Zentren

Die intermolekulare Carbopalladierung cyclischer Alkene war lange Zeit eher ein Stiefkind der Palladium-Chemiker, da bei den nötigen hohen Reaktionstemperaturen häufig Mischungen von Doppelbindungsisomeren erhalten wurden^[104]. Man verlor diese Reaktion jedoch nicht völlig aus den Augen, denn immerhin bietet sie die Möglichkeit, über die formale Verknüpfung zweier sp²-Zentren neue stereogene Zentren aufzubauen. Durch die *cis*-Addition einer Arylpalladiumspezies beispielsweise an Cyclohexen **90**, gefolgt von der *syn*-Eliminierung des Wasserstoffatoms H_a im Intermediat **91** entsteht das 3-Arylcyclohexen **92** und nicht das 1-Arylcyclohexen **93**, denn das *anti*-ständige Wasserstoffatom H_b wird nicht eliminiert (Schema 19).

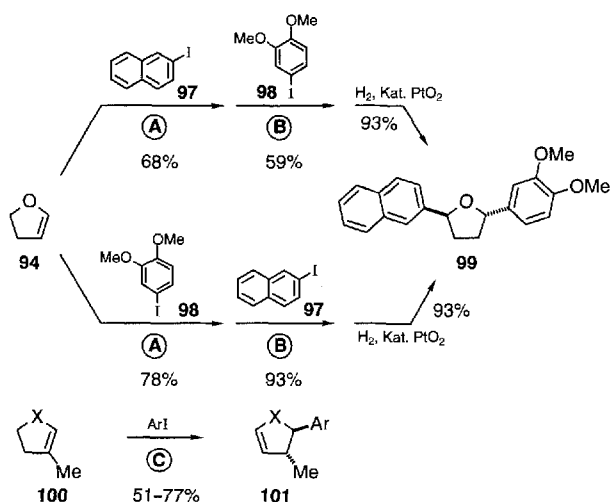


Schema 19. X = I, Br, OSO₂CF₃. A: 3–4% Pd(OAc)₂, 9% PPh₃, 2 Äquiv. Ag₂CO₃, MeCN, 80 °C; B: 2.5% Pd(OAc)₂, 1 Äquiv. nBu₄NCl, 3 Äquiv. KOAc, 2.5% PPh₃, DMF.

Ausführliche Studien von Larock et al.^[42c–f, l, n, 105] führten zur Entwicklung mehrerer experimenteller Verfahren, bei denen durch sehr milde Reaktionsbedingungen die unerwünschte Bildung von Regioisomeren vermieden wird^[106]. Besonders eindrucksvoll ist dies bei der Phenylierung von 2,3-Dihydrofuran **94**, die in Gegenwart von Silbercarbonat^[44, 65] zum 2-Phenyl-2,5-dihydrofuran **95** führt, während unter den Bedingungen von Jeffery^[31] ausschließlich das thermodynamisch stabilere 2-Phenyl-2,3-dihydrofuran **96** entsteht (Schema 19)^[42n].

Durch sukzessive Anwendung dieser beiden Bedingungen A und B können zwei unterschiedliche Arylgruppen z.B. mit 2-Iodnaphthalin **97** und 3,4-Dimethoxyiodbenzol **98** *trans*-stereoselektiv in Dihydrofuran **94** eingeführt werden. Das Produkt lieferte nach katalytischer Hydrierung in ausgezeichneten Gesamtausbeuten das *trans*-Diaryltetrahydrofuran **99** (Schema 20)^[105b].

Diese dreistufige Reaktionsfolge ist somit ein attraktiver und äußerst effizienter Zugang zu potentiellen Antagonisten des Plaquelet-aktivierenden Faktors^[107]. Entsprechende doppelte Heck-Arylierungen an Cyclopenten wurden ebenfalls durchgeführt^[108].



Schema 20. X = O, NCO₂Et. A: 3–4% Pd(OAc)₂, 9% PPh₃, 2 Äquiv. Ag₂CO₃, MeCN, 80 °C, 24 h; B: 2.5% Pd(OAc)₂, 1 Äquiv. nBu₄NCl, 3 Äquiv. KOAc, 2.5% PPh₃, DMF, 80 °C, 24 h; C: 2–6% Pd(OAc)₂, 4–12% PPh₃, Et₃N, DMF, 60–80 °C, 3–4 d.

Der diastereoselektive Aufbau von zwei stereogenen Zentren gelingt auch bei der Kupplung von 4-substituierten 2,3-Dihydrofuranen **100** (X = O) sowie 2,3-Dihydropyrrolen **100** (X = NCO₂Et), bei der ausschließlich die *trans*-konfigurierten Produkte **101** (X = O, NCO₂Et) in guten Ausbeuten gebildet werden (Schema 20)^[109].

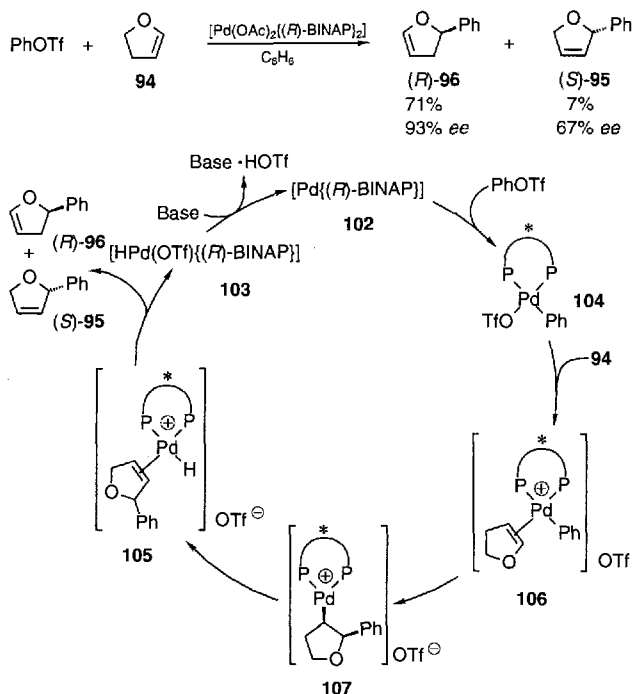
4.1. Der Feinschliff der Veredelung: Heck-Reaktionen mit intermolekularer asymmetrischer Induktion

Heutzutage ist es kaum mehr nötig, die Bedeutung der asymmetrischen Synthese von chiralen Verbindungen besonders herauszustellen. Unter den zahlreichen Methoden, die zur enantioselectiven Bildung neuer asymmetrischer Zentren führen, spielen die Übergangsmetall-induzierten Reaktionen eine zunehmend bedeutende Rolle. Besonders katalytische Prozesse, bei denen die chirale Information von einer geringen Menge an chiralem Auxiliar im Katalysator auf große Mengen an prochiralem Substrat übertragen wird, entwickeln sich rasant zu äußerst wertvollen Methoden^[110]. Darunter gibt es jedoch erst wenige Beispiele für Reaktionen, bei denen katalytisch und enantioselectiv Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geknüpft werden^[110].

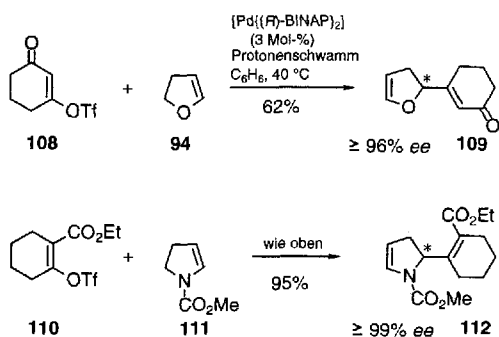
Nach ersten Berichten von Overman et al.^[111] und Shibasaki et al.^[112] über intramolekulare asymmetrische Heck-Reaktionen untersuchten Hayashi et al. systematisch die ligandeninduzierte asymmetrische Arylierung von Dihydrofuranen^[10, 113]. Während mit Aryliodiden in Gegenwart des C₂-symmetrischen Phosphanliganden (*R*)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylbis(diphenylphosphan) ((*R*)-BINAP) keine hohen Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden, gab die Kupplung von 2,3-Dihydrofuran **94** und Phenyltriflat in 71 % chemischer Ausbeute und mit 93 % Enantiomerenüberschuß das (*R*)-2-Phenyl-2,3-dihydrofuran (*R*)-**96** (Schema 21). Mit Phenyltriflat wird auf der Stufe des Phenylpalladiumiodids offenbar partiell der BINAP-Ligand, mit Phenyltriflat aus dem Intermediat **104** hingegen leichter der labile Triflatrest abgespalten, was zur Bildung des kationischen Komplexes **106** führt; darin ist der BINAP-Ligand fester gebunden, so daß er im Additionsschritt zu **107** wirkungsvoll asymmetrisch induzieren kann.

Das Nebenprodukt 2-Phenyl-2,5-dihydrofuran **95** weist interessanterweise die entgegengesetzte, d. h. (*S*)-Konfiguration auf. Es entsteht jedoch mit deutlich geringerem Enantiomerenüberschuß. Möglicherweise kommt es auf der Stufe des Alken-Komplexes **105** zu einer kinetischen Enantiomerentrennung, wobei sich das π -koordinierte Palladiumhydrid in dem zu **96** führenden Komplex anders als in dem zu **95** führenden wieder an die Doppelbindung addiert (Schema 21). Bemerkenswert ist auch der Einfluß der Base, wobei mit 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin („Protonenschwamm“) die höchsten Enantiomerenüberschüsse erzielt wurden^[113c].

Mit noch besserer Regio- und Enantioselectivität verliefen die Reaktionen von 2,3-Dihydrofuran **94** und 2,3-Dihydropyrrolen wie **111** mit Alkenyltriflaten; unter optimierten Bedingungen wurden aus **108** und **110** ausschließlich die Regioisomere **109** bzw. **112** mit Enantioselectivitäten von >96 bzw. 99 % erhalten (Schema 22).



Schema 21. BINAP = $\text{P}=\text{P}$ = 1,1'-Binaphthalin-2,2'-diylbis(diphenylphosphan).



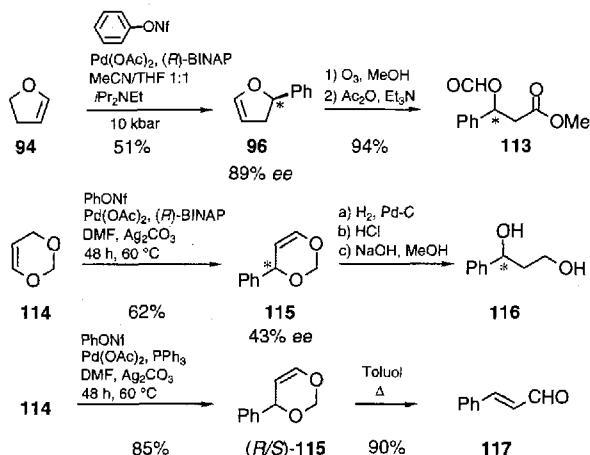
Schema 22.

Während Hayashi et al. bei den intermolekularen Reaktionen lediglich mit Triflaten gute Erfolge erzielen, konnten Shibasaki et al. in intramolekularen Reaktionen entsprechende Induktionen auch mit Alkenyliodiden unter Zusatz von Silbersalzen erreichen^[112, 114]. Dies stützt die Hypothese, daß sich die Bildung eines kationischen Alkenylpalladium-Komplexes **106** (Schema 21) günstig auf die Enantioselektivität auswirkt. Allerdings gelang es Ashimori und Overman^[115], selbst mit neutralen intermediären Komplexen und Halogenid als Liganden in Gegenwart tertiärer Amine gute Enantioselektivitäten zu erzielen. Diese und andere Ergebnisse^[21] lassen es sinnvoll erscheinen, den Einfluß tertiärer Amine, der sicherlich nicht nur auf den einer Base beschränkt ist, näher zu untersuchen.

4.2. Abbau zum Aufbau – ein interessantes Konzept

Kürzlich konnten Reiser et al. zeigen^[116], daß die Kupplung von Arylnonaflaten und 2,3-Dihydrofuran **94** unter hohem Druck mit deutlich höherer Enantioselektivität als unter Nor-

maldruck verläuft. Die so erhaltenen homochiralen 2-Phenyl-2,3-dihydrofurane **96** lassen sich ohne Verlust der enthaltenen chiralen Information durch Ozonolyse zu den Aldolderivaten **113** spalten (Schema 23)^[117]. Eine ähnliche Reaktionsse-



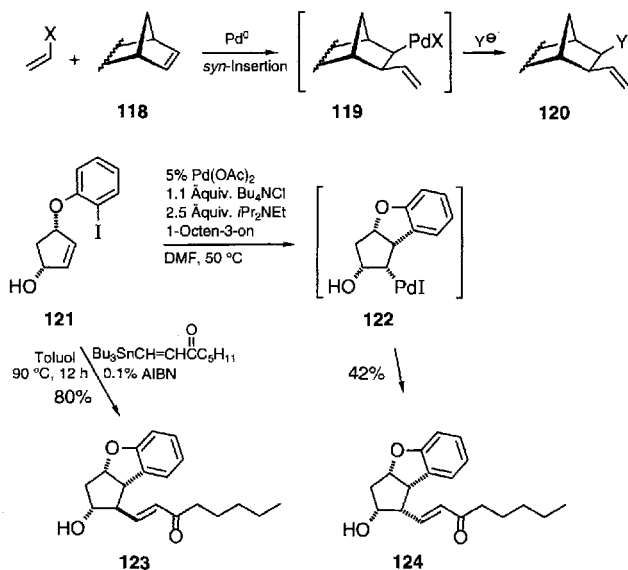
Schema 23. Nf = Nonaflat = $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2$.

quenz^[118] ist die enantioselektive Heck-Arylierung von 4*H*-1,3-Dioxin **114** mit anschließender katalytischer Hydrierung des 4-Phenyldioxins **115** und saurer Spaltung zum Diol **116** (Schema 23). Zwar sind die dabei erzielten Enantiomerenüberschüsse^[118b] erst mäßig, doch sollten sie erfahrungsgemäß gesteigert werden können. Eine weitere Facette liefert die thermische [4 + 2]-Cycloreversion des Phenyldioxins **115** zum Zimtaldehyd **117**; durch diese mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Sequenz besteht die formale Möglichkeit zur β -Formylvinylierung eines Arylhalogenids und damit eine Alternative zur direkten Arylierung von α, β -ungesättigten Aldehyden unter Jeffery-Bedingungen^[31].

4.3. Mehrkomponentenreaktionen: nur die Entropie als Gegenspieler

Das Konzept des stereoselektiven Aufbaus stereogener Zentren durch Heck-Reaktionen wird noch effizienter und eleganter, wenn die Carbopalladierungen mit verbrückten Cycloalkenen des Typs **118** durchgeführt werden. Das primär entstehende Halogeno(β -vinylbicycloalkyl)palladium **119** enthält kein zum Palladiumsubstituenten *syn*-ständiges Wasserstoffatom, so daß dieser σ -Komplex länger als andere vorliegt und daher intermolekular von einem nucleophilen Kupplungspartner abgefangen werden kann (Schema 24).

So entstehen diastereoselektiv zwei neue stereogene Zentren in einem einzigen Verfahrensschritt. Derartige Drei-Komponenten-Kupplungen sind für die Synthese von Prostaglandinen geeignet. Im Unterschied zu den bereits früher entwickelten Domino-Reaktionen aus γ -Addition von Cupraten an Cyclopentenone und anschließende Alkylierung der entstehenden Enolate^[119] oder auch zu den radikalischen Domino-Cyclisierungen^[120] lassen sich über die Sequenz Carbopalladierung-Alkylierung zwei Substituenten selektiv *cis*-ständig einführen.

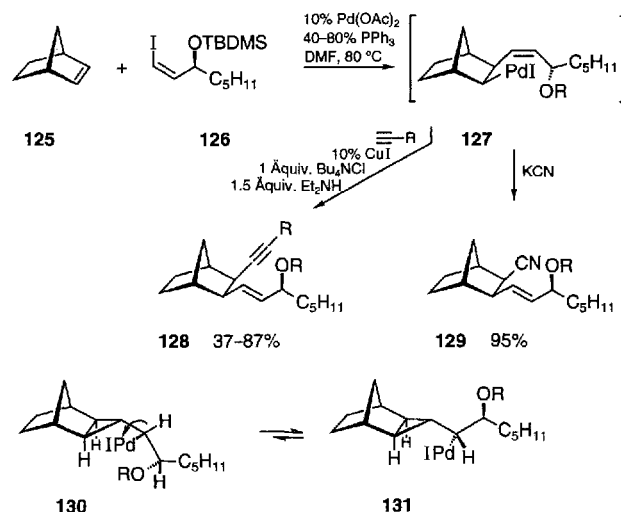


Schema 24. X = I, Br, OSO₂CF₃; Y = Nucleophil (z. B. CN); AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril.

Eine imponierende Anwendung dieses Prinzips ist die Palladium-induzierte asymmetrische Synthese des Benzoprostacyclins **124** aus dem Arylether **121** und 1-Octen-3-on. Komplementär hierzu führt die radikalisch induzierte Reaktion zu dem epimeren Benzoprostacyclin **123** (Schema 24)^[121].

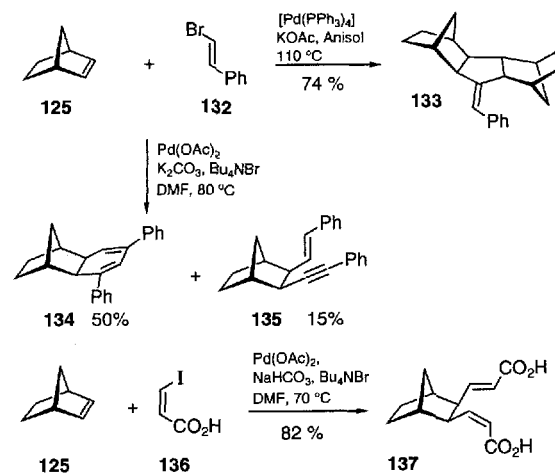
Richtungsweisende Untersuchungen zu stereoselektiven intermolekularen Drei-Komponenten-Kupplungen unter Palladium-Katalyse wurden von Torii, Okumoto et al. berichtet^[122]. Im Hinblick auf die Synthese von Prostaglandin-H (PGH)-Analoge mit 2,3-disubstituierten Norbornangerüsten beschäftigten sie sich schwerpunktmäßig mit der diastereoselektiven Addition an das C₅-symmetrische Norbornen **125** (Schema 25). Aufbauend auf die frühen Arbeiten von Catellani und Chiusoli^[123] sowie Larock et al., die noch Halogeno(alkenyl)quecksilber-Verbindungen als Kupplungspartner verwendeten^[88a, c, 124], setzten Torii, Okumoto et al. chirale Alkenyliodide **126** ein und fingen nach der Addition an Norbornen **125** die Alkylpalladium-Zwischenstufe **127** mit Cyanid oder terminalen Alkinen ab^[122]. Dabei wurde nicht nur eine *cis*-diastereoselektive *Bis-exo*-Kupplung, sondern auch eine Enantio-Seitendifferenzierung des *meso*-Substrats Norbornen nachgewiesen. Diese asymmetrisch induzierte Dissymmetrisierung bei der sequentiellen Bildung zweier Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen geht einher mit einer *cis/trans*-Isomerisierung der Doppelbindung in der Seitenkette. Dabei wird für die Bildung des stabileren *trans*-Alkens eine Cyclopropylmethylpalladium-Zwischenstufe **130** postuliert; der Cyclopropylring des bevorzugten Konformers **131** öffnet sich dann unter Bildung des thermodynamisch stabileren *trans*-Alkenylderivats. Von Tricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octan-Zwischenstufen des Typs **130/131** abgeleitete Cyclopropanderivate mit Norbornangerüst sind mittlerweile auch isoliert und charakterisiert worden (Schema 25)^[88d, 125].

Nach Alkenylierung oder Arylierung von Norbornen gebildete Halogeno(norbornyl)palladium-Zwischenstufen des Typs **119** (Schema 24) wurden auch durch Reduktion mit Formiat^[42b, 125] oder durch Kupplung mit Organozinnverbindungen^[126] sowie Boronaten^[127] abgefangen.



Schema 25. R = TBDMS = *t*BuMe₂Si.

Mindestens im ersten Schritt analog verlaufen die Domino-Kupplungen von Norbornen **125** und β -Bromstyrol **132** zu **133** und **134** (Schema 26). Dabei ist schwer verständlich, warum abhängig von den Bedingungen zum einen aus zwei Molekülen Norbornen sowie einem Molekül Bromstyrol der Pentacyclus **133** mit einem neuen Fünfring^[128] und zum anderen aus einem Molekül Norbornen sowie zwei Molekülen Bromstyrol das Cyclohexadien **134** entsteht^[129].



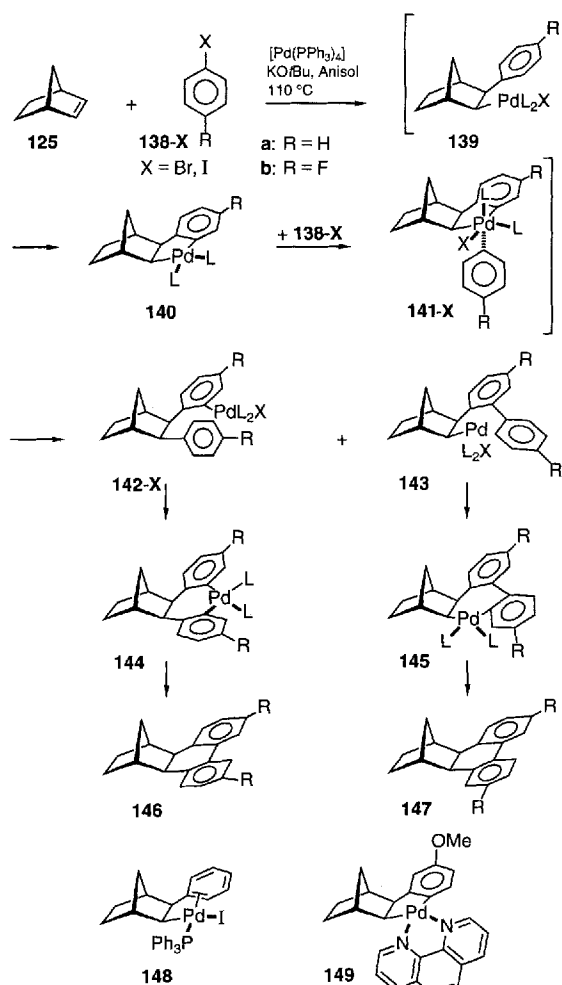
Schema 26.

Noch ungewöhnlicher ist der Befund, daß *cis*-3-Iodacrylsäure **136** unter analogen Bedingungen weder den einen noch den anderen Produkttyp, sondern das *exo,exo*-Zweifachkupplungsprodukt **137** mit einem *cis*- und einem *trans*-konfigurierten Acrylsäurerest gibt^[129]. Höchstwahrscheinlich spielt auch dabei eine Cyclopropylmethylpalladium-Zwischenstufe analog **131** eine Schlüsselrolle.

Obwohl die Palladium-katalysierten Mehrkomponenten-Kupplungen in ihrer Entwicklung erst am Anfang stehen, zeichnet sich bereits ihr enormes Synthesepotential ab.

4.4. Wenn Heck-Reaktionen nicht mehr weiter wissen: Palladacyclen als Intermediate

Einige der bereits erwähnten Palladium-katalysierten sequentiellen Kupplungen mit Norbornen verlaufen nicht nach dem üblichen Schema der Heck-Reaktion. Selbst Arylhalogenide reagieren mit Norbornen in Abwesenheit von weiteren Reaktionspartnern wie Alkenen oder Reduktionsmitteln zu Domino-Kupplungsprodukten. Catellani und Chiusoli erhielten bei der Umsetzung von Iod- oder Bromarenen **138-X** mit Norbornen **125** (in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, KOtBu und Anisol bei 110°C) die Norbornan-anellierte 9,10-Dihydrophenanthrene **146** und **147** (Schema 27)^[130]. Unter anderen Reaktionsbedin-

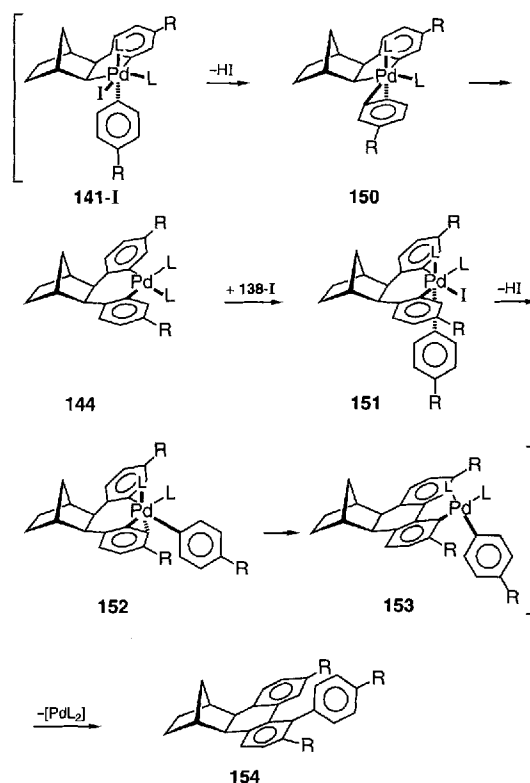


Schema 27.

gungen $(\text{Pd}(\text{OAc})_2, \text{K}_2\text{CO}_3, \text{Bu}_4\text{NBr}, \text{DMF}, 80^\circ\text{C})$ entstanden ausschließlich Norbornan-anellierte 4-Aryl-9,10-dihydrophenanthrene **154**, offenbar durch Anbindung von je drei Molekülen **138-X** an ein Molekül Norbornen **125** (siehe Schema 28)^[131]. Beide Reaktionen verlaufen in den ersten Schritten sicherlich gleich; nach *exo-syn*-Addition des durch oxidative Addition an Palladium gebildeten (Aryl)halogenopalladium-Komplexes an **125** cyclisiert die Norbornenylpalladium-Zwischenstufe **139** in Ermangelung eines Kupplungspartners zu dem Palladacyclus **140** (Schema 27). An dieses Intermediat wird nun ein weiteres Mole-

kül Arylhalogenid zum Palladium(IV)-Komplex **143-X**^[132] oxidativ addiert. Die Identität der Zwischenstufe **139** ist durch eine Kristallstrukturanalyse des Komplexes **148** gesichert^[133]. Durch die η^2 -Aryl-Komplexierung in **148** wird die *ortho*-Aktivierung auf dem Weg zu **141-X** nachgewiesen, und an dem von Chiusoli et al.^[134] charakterisierten Pd^{II} -Komplex **149** wurde überdies demonstriert, daß dieser mit einer Reihe von Reagenzien sehr leicht oxidative Additionen eingeht^[135].

Die reduktive Eliminierung in **141-X** kann zu den beiden Palladium(II)-Komplexen **142-X** und **143** führen, die nach erneuter *ortho*-CH-Aktivierung **144** bzw. **145** und reduktiver Eliminierung die beiden isomeren Produkte **146** bzw. **147** geben. Die zweite *ortho*-CH-Aktivierung kann auch über einen intermediären Dehydroarenpalladium-Komplex **150** formuliert werden (Schema 28). Unter den oben genannten Bedingungen tritt eine

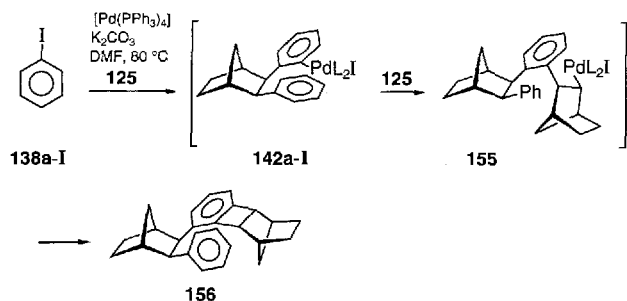


Schema 28.

Vier-Komponenten-Reaktion ein. Dabei wird ein weiteres Molekül Aryliodid **138-I** an den siebengliedrigen Palladacyclus **144** unter Bildung des Pd^{IV} -Komplexes **151** oxidativ addiert, erneut ein Dehydroaren **152** gebildet, und nach reduktiver Eliminierung zum Palladium(II)-Komplex **153** wird die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies regeneriert und das 4-Aryldihydrophenanthren **154** gebildet (Schema 28)^[131c].

Unter wiederum anderen Bedingungen ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, K_2CO_3 , DMF, 80°C) reagiert das Intermediat **142a-I** mit Norbornen **125** und liefert – offenbar über **155** – das Benzocyclobuten **156** als Hauptprodukt (Schema 29)^[136a].

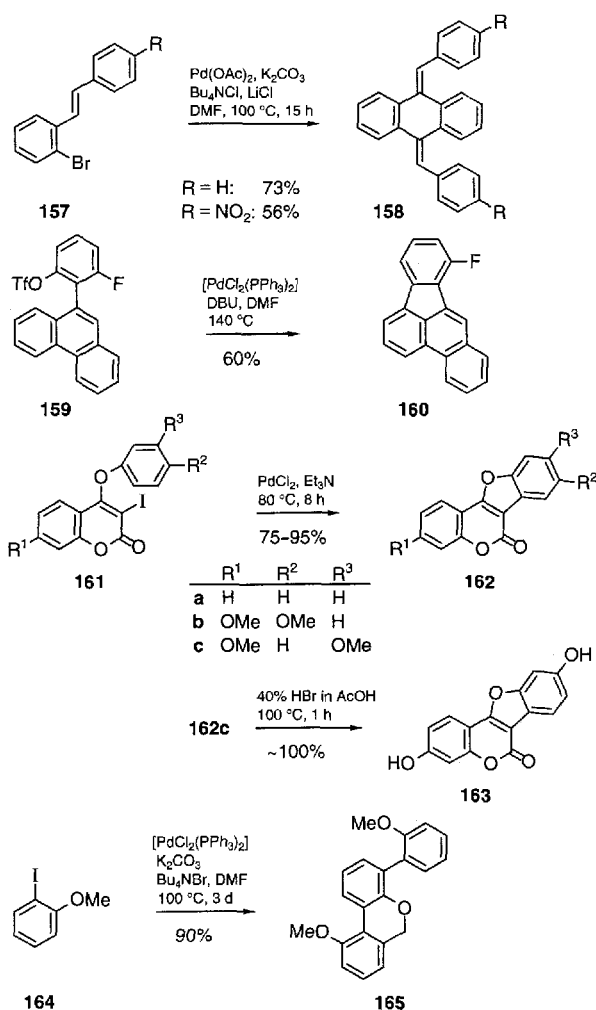
Derartige Domino-Kupplungen lassen sich mit vielen Alkenen und Arylhalogeniden erzielen^[131]. Insbesondere die Kupplungsprodukte mit Norbornen und Dicyclopentadien könnten



Schema 29.

Vorstufen für polycyclische aromatische Verbindungen sein (Schema 30)^[131c].

Die durch geringe Modifikationen in Reaktionsbedingungen und Medium selektiv zu führende Chemie der Palladacyclen bietet reiche und interessante Perspektiven^[136b], wie die Dimerisierung von *ortho*-Bromstilbenen **157** zu (*Z*)-9,10-Dibenzylidendihydroanthracenen **158**^[100], die Synthese von Benzofluoranthenen **160** aus dem Aryltriflat **159**^[137], von Coumestanen **162** und Coumestrol **163** aus den 4-Aryloxy-3-iod-2*H*-1-benzopyran-2-onen **161**^[138] sowie die von Dyker^[139] beschriebene CH-Aktivierung von *ortho*-Methoxygruppen wie in 2-Iodanisol **164**, die zur eleganten Bildung von 6*H*-Dibenzo-*[b,d]*pyranen wie **165** führt (Schema 30).

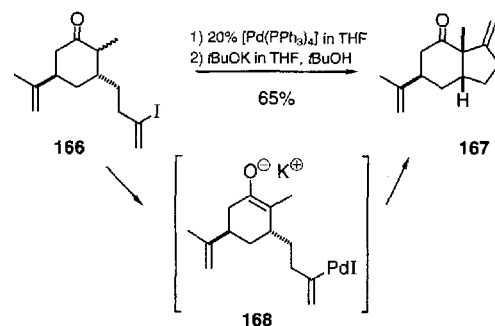


Schema 30. DBU = Diazabicycloundecan.

5. Palladium-katalysierte Reaktionen mit nucleophilen Substraten

5.1. Weiche Nucleophile als Reaktionspartner

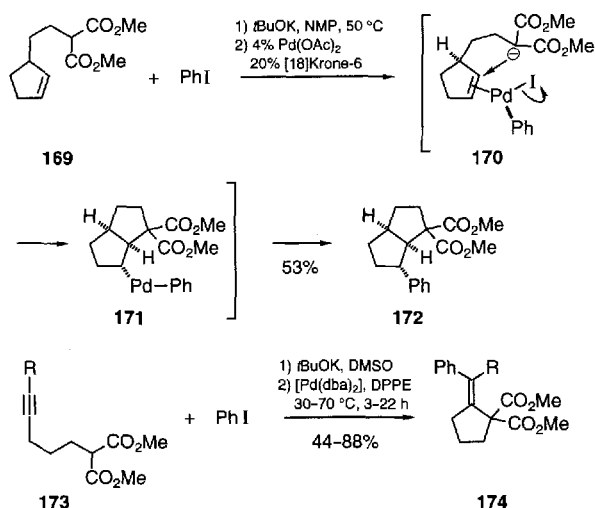
Die durch oxidative Addition von Aryl- oder Alkenylhalogeniden an Palladium(0) gebildeten Komplexe sind am metallsubstituierten Zentrum elektrophil und können daher außer mit Alkenen auch mit anderen Kohlenstoff-Nucleophilen, insbesondere Enolat- und Homoenolat-Ionen unter Bildung neuer C-C-Bindungen reagieren. So lassen sich weiche Enolat-Anionen Palladium-katalysiert intra- und intermolekular arylieren und alkenylieren, wie Takahashi et al.^[140], Ciufolini et al.^[141] und Piers et al.^[142] zeigten. Dabei können sogar quartäre Kohlenstoffzentren aufgebaut werden. Die von Piers et al. entwickelte Methylencyclopentan-Anellierung, z.B. des Alkenyliodids **166** (Schema 31)^[142], ist eine interessante Alternative zu anderen Fünfring-Anellierungen.



Schema 31.

Für den Mechanismus wird angenommen, daß eine intramolekulare nucleophile Substitution am Palladiumatom in der Zwischenstufe **168** zu einem sechsgliedrigen Palladacyclus führt, der nach reduktiver Eliminierung den Bicyclus **167** gibt.

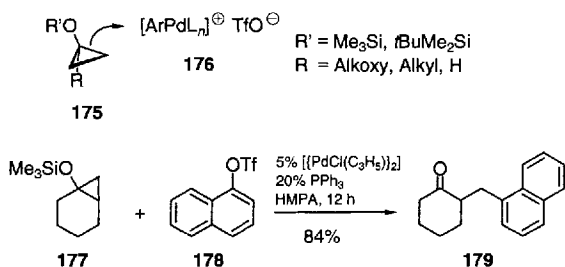
Eingehend untersucht ist die Bildung substituierter Cyclopentane wie **172** und Alkylidencyclopentane wie **174** durch intermolekulare Reaktion von Aryliodiden mit substituierten Malonsäureesternolaten, die Doppel- oder Dreifachbindungen in 4'-Position enthalten (Schema 32)^[143]. Aus den Befunden folgt,

Schema 32. R = H, CH₃, C₃H₇, CH₂OTHP, (CH₃)₂OTHP; NMP = *N*-Methylpyrrolidon; DPPE = 1,2-Bis(diphenylphosphano)ethan.

daß das Enolat-Ion die Doppel- bzw. Dreifachbindung angreift, wobei deren Elektrophilie durch die Anlagerung der σ -Arylpalladiumspezies erhöht wird.

Eine Aktivierung von Dreifachbindungen für einen nucleophilen Angriff von Carboxylat-Ionen durch Palladium(II) wurde bereits früh von Utimoto, Nozaki et al.^[144] erkannt und in jüngerer Zeit zunehmend genutzt^[145].

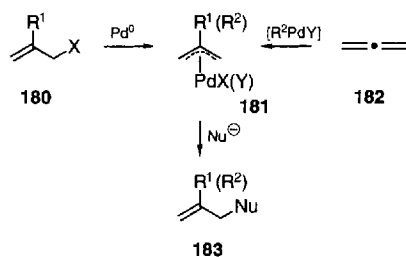
Nakamura, Kuwajima et al.^[146] haben demonstriert, daß auch donorsubstituierte Cyclopropanderivate **175** besonders durch kationische Arylpalladium-Komplexe **176** aktiviert werden können. Silyloxycyclopropane wie **177** wurden so in Gegenwart von (Allyl)chloropalladium mit Aryltriflaten wie **178** in guten Ausbeuten zu Produkten einer formalen Arylierung von Homoenolaten umgesetzt (Schema 33).



Schema 33. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid.

5.2. Eine ungewöhnliche Paarung: Heck-Reaktionen und π -Allylpalladium-Komplexe

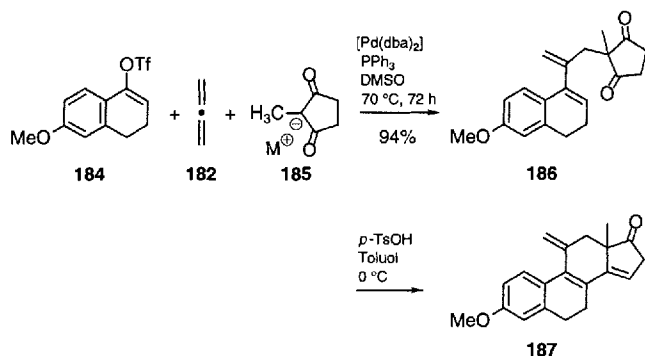
Hinlänglich bekannt sind mittlerweile Palladium-katalysierte Substitutionen an Allylestern **180**, die über π -Allylpalladium-Komplexe des Typs **181** verlaufen (Schema 34)^[82]. Weniger ge-



Schema 34. $\text{R}^1 = \text{H, Alkyl}$; $\text{R}^2 = \text{Aryl, Alkenyl}$; $\text{X} = \text{OCOAlkyl}$; $\text{Y} = \text{I, Br, OSO}_2\text{CF}_3$; $\text{Nu} = \text{Nucleophil}$.

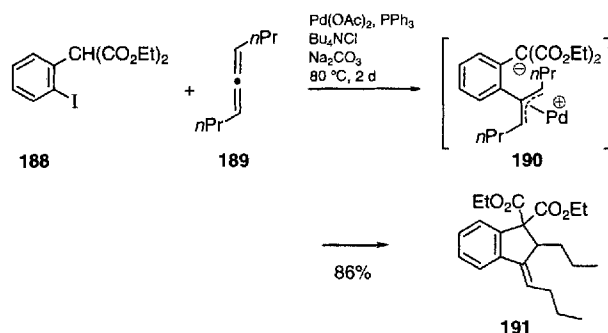
nutzt werden bisher die Möglichkeiten, die sich mit der Bildung von π -Allylpalladium-Intermediaten über die Palladium-katalysierte Addition von Aryl- und Alkenylhalogeniden oder -triflaten an Allen **182** und substituierte Allene bieten (Schema 34).

Elegant ist die von Gore et al.^[89, 147] entwickelte Drei-Komponenten-Reaktion, bei der so gebildete π -Allylpalladium-Intermediate genutzt werden. Aus dem Triflat des Enols von 6-Methoxytetralon, **184**, Allen **182** und dem Enolat von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion, **185**, entsteht glatt und in sehr guter Ausbeute **186**, das in nur einer weiteren Stufe in den Steroidgrundkörper **187** umgewandelt werden kann (Schema 35)^[148].



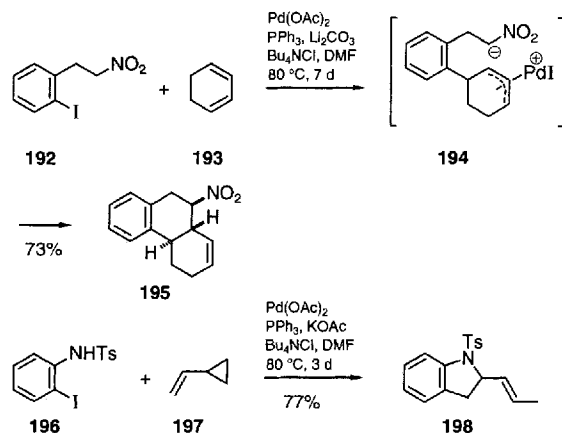
Schema 35.

Ein Arylhalogenid mit einer CH-aciden Gruppe in *ortho*-Position, z.B. **188**, reagiert in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base regioselektiv inter-intramolekular mit Allenen wie **189** in guten Ausbeuten zu Fünfring-anellierten Arenen wie **191** (Schema 36)^[149].



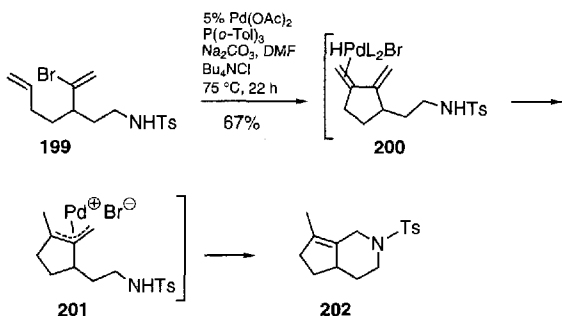
Schema 36.

Auch 1,3-Diene^[42a, 150], 1,4-Diene^[151], Methylencyclopropane und Ethenylcyclopropane^[152] führen bei der Reaktion mit Arylpalladium-Intermediaten zu π -Allylpalladium-Komplexen, die mit Nucleophilen reagieren können. So zeigten Larock et al., daß 1,3-Cyclohexadien **193**^[42a] und *ortho*-(2-Nitroethyl)-iodbenzol **192** über den intermediären π -Allyl-Komplex **194** zum *trans*-verknüpften Tricyclus **195** reagieren (Schema 37). Analog gab das Ethenylcyclopropan **197** mit dem substituierten 2-Iodanilin **196** das Dihydroindol **198**^[152a].



Schema 37.

Ausgehend von der frühen Feststellung von Heck et al., daß bei der Kupplung von Alkenylhalogeniden und Alkenen in Gegenwart sekundärer Amine Allylamine gebildet werden^[153], präsentierten Weinreb et al. einen interessanten neuen Zugang zu Stickstoffheterocyclen^[154]. Unter Palladium-Katalyse cyclisiert das 2-Brom-1,6-dien **199** zunächst zum 1,3-Dien **200**, das nach Eliminierung und anschließender Addition des Halogenohydridopalladiums den π -Allylpalladium-Komplex **201** gibt; die intramolekulare nucleophile Substitution liefert dann den Bicyclus **202** (Schema 38).



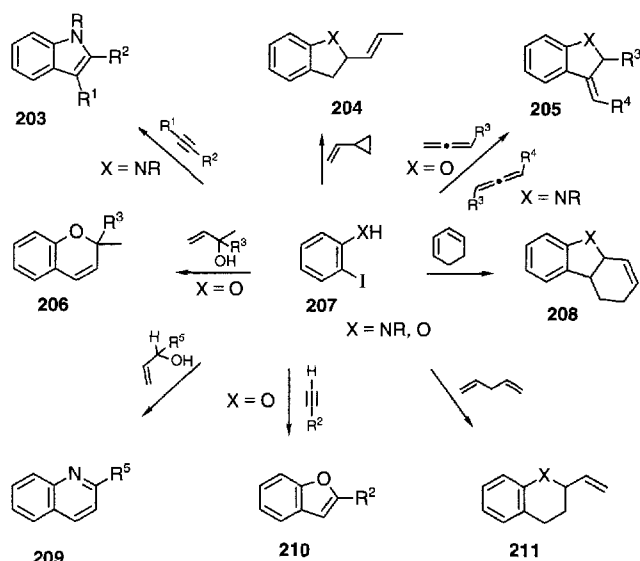
Schema 38. Tol = Toly; Ts = Tosyl = CH₃C₆H₄SO₂.

Interessanterweise führt die Palladium-katalysierte Arylierung von Ethenylepiden, Ethenyloxetanen und 4-Alkenyl-2-azetidinonen nicht zu π -Allylkomplexen, vielmehr werden substituierte Allyl-^[155] und Homoallylkohole^[156] sowie 5-Aryl-3-alkenamide^[157] gebildet.

5.3. Neue Wege zu Heterocyclen: Palladium-katalysierte Heteroanellierungen

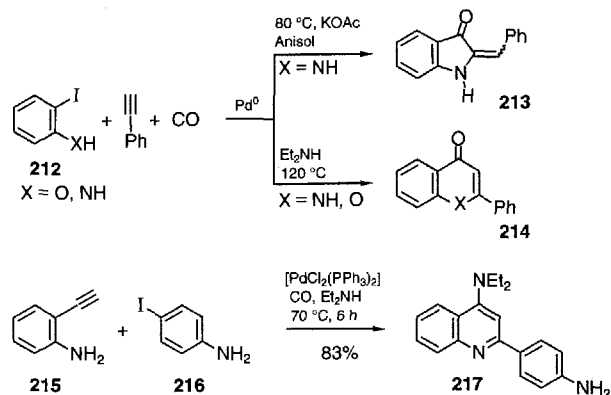
Gerade die enorme Vielfalt heterocyclischer Verbindungen in der Natur macht es attraktiv, Methoden zu effizienten und eleganten Synthesen solcher Substanzen zu entwickeln. Besonders durch die Palladium-katalysierten Reaktionen haben sich auf diesem Gebiet in den letzten Jahren nahezu unbegrenzte Perspektiven aufgetan, die zu einer kaum überschaubaren Fülle von Publikationen führten. Beispielhaft ist die Vielfalt von Anellierungsreaktionen, die *ortho*-heterosubstituierte Iodarene **207** in Gegenwart eines Palladium-Katalysators mit 1,2-^[149], 1,3-^[42q, 150b] und 1,4-Dienen^[151] sowie Ethenylcyclopropanen^[152] unter Bildung entsprechend substituierter Dihydrobenzofurane bzw. Dihydroindole eingehen können (Schema 39). Auch diese Reaktionen verlaufen über die intermediäre Bildung von π -Allylpalladium-Komplexen. Die Umsetzung mit Alkinen mit terminalen oder inneren Dreifachbindungen gibt einfach bzw. zweifach substituierte Benzofurane **203**, **210** (X = O)^[158] bzw. Indole **203**, **210** (X = N)^[159] in guten Ausbeuten. Werden hingegen Allylkohole als Kupplungskomponenten verwendet, lassen sich 2,2-disubstituierte Chromene **206**^[160] und Chinoline **209**^[161] gewinnen.

Neue Wege zu Fünf- und Sechsring-anellierten Benzolderivaten erschließen sich durch carbonylierende Kupplungen von



Schema 39. R = H, Me, Ac, Ts; R¹ = Alkyl, Alkenyl, Aryl, CH₂OH; R² = Alkyl, Aryl, CH(OH)Aryl, Trimethylsilyl, *tert*-Butyldimethylsilyl bei X = NR; R³ = Alkyl; R⁴ = H, Alkyl; R⁵ = Alkyl, Aryl.

Iod- oder Brömarenen und Aminophenolen^[162] sowie von terminalen Alkinen und Iodphenolen oder Iodanilinen^[163, 164]. Hierbei spielt es keine Rolle, ob das Heteroatom in *ortho*-Stellung am Iodaren (**212**) gebunden^[163] oder am Arylalkin (**215**) enthalten ist (Schema 40)^[164]. Während *ortho*-Iodaniline und *ortho*-Iodphenole mit Kohlenmonoxid und Phenylacetylen mit Diethylamin als Base 2-substituierte 1,4-Dihydro-4-oxochinoline bzw. Flavone **214** geben, führt die Umsetzung von *ortho*-Iodanilin in Anisol in Gegenwart von Kaliumacetat zu Indoxylderivaten **213**^[165]. Die Möglichkeiten zur Kombination von Aryl- oder Alkenylhalogeniden mit Alkinen oder Alkenen und Alkoholen oder Aminen zur Palladium-katalysierten Bildung von Heterocyclen sind außerordentlich vielfältig^[166].



Schema 40.

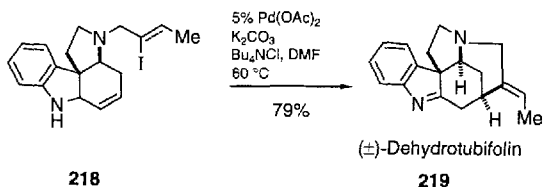
Setzt man 4-Iodanilin **216** mit (2-Aminophenyl)acetylen **215** unter Kohlenmonoxid in Gegenwart von Diethylamin um, so wird in einem einzigen Verfahrensschritt das 2-(4-Aminophenyl)-4-diethylaminochinolin **217** erhalten^[164].

6. Intramolekulare Heck-Reaktionen mit Alkenen

6.1. Intramolekulare Heck-Reaktionen in der Anwendung

Die Anwendung der Heck-Reaktion zum Aufbau cyclischer Verbindungen konzentrierte sich lange auf die Synthese von heterocyclischen Verbindungen aus entsprechend substituierten Arylhalogeniden^[153b, 167]. In jüngster Zeit lernte man vor allen Dingen schätzen, daß damit selbst komplizierte Ringsysteme mit zahlreichen unterschiedlichen Funktionalitäten aufgebaut werden können.

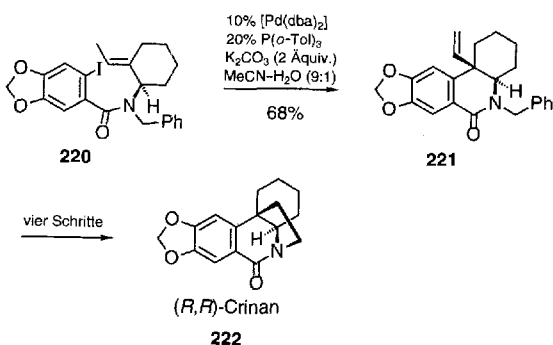
Im Zuge der Entwicklung einer allgemein anwendbaren stereo-kontrollierten Synthese der *Strychnos*-Alkaloide gelang Rawal et al.^[168] die Herstellung von (±)-Dehydrotubifolin **219** (Schema 41). Unter Palladium-Katalyse in Gegenwart von K_2CO_3 und Bu_4NCl cyclisiert **218**, woran sich eine Enamin-Imin-Tautomerisierung unter Beibehaltung der für viele *Strychnos*-Alkaloide typischen exocyclischen Ethylidengruppe mit definierter Konfiguration anschließt.



Schema 41.

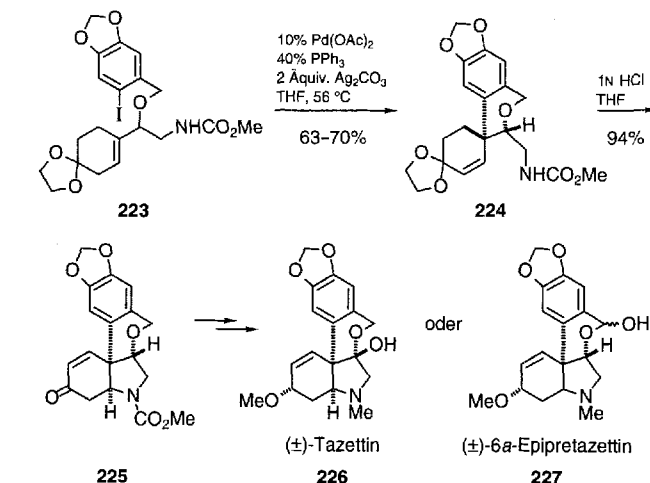
Selbst in vielen Fällen schwer zugängliche tetrasubstituierte Kohlenstoffzentren können mit der Heck-Reaktion aufgebaut werden^[42a, p. 44a]. Grigg et al.^[42a, p] und vor allem Overman et al.^[169] entwickelten mit diesem Reaktionsprinzip eindrucksvolle neue regio- und stereoselektive Zugänge zu einer Reihe komplexer heterocyclischer Naturstoffe.

Der Schlüsselschritt der Totalsynthese des (*R,R*)-Crinans **222**^[231], eines Alkaloids aus Pflanzen der Familie der *Amaryllidaceen*, ist die regioselektive Bildung des zentralen heterocyclischen Ringes durch eine intramolekulare 6-*exo-trig*-Reaktion der Aryliodidgruppe in **220** mit der exocyclischen Doppelbindung; interessanterweise verläuft diese Reaktion in guten Ausbeuten und mit hoher Stereoselektivität nur bei Zugabe von 10% Wasser zur Reaktionsmischung^[47, 170] und in Gegenwart sterisch anspruchsvoller Phosphane^[231] (Schema 42).



Schema 42.

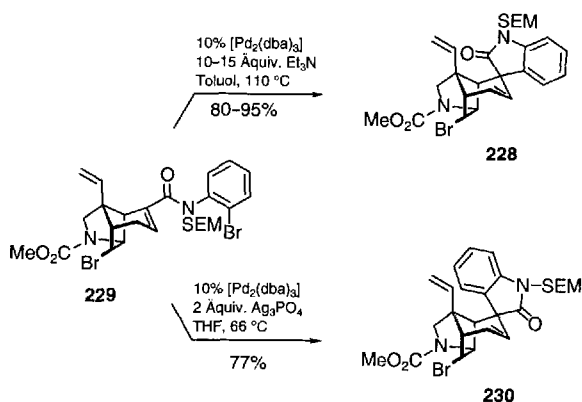
Zwei weitere Alkaloide aus *Amaryllidaceen*, Tazettin **226** und 6a-Epipretazettin **227**, wurden nach dem gleichen Reaktionsprinzip im Schlüsselschritt synthetisiert (Schema 43)^[171]. Gemeinsamer Vorläufer für beide ist der Tetracyclus **225**, dessen 2-Benzopyrano[3,4-*c*]hexahydroindol-Untereinheit durch eine Palladium-katalysierte intramolekulare Insertion der Arylio-



Schema 43.

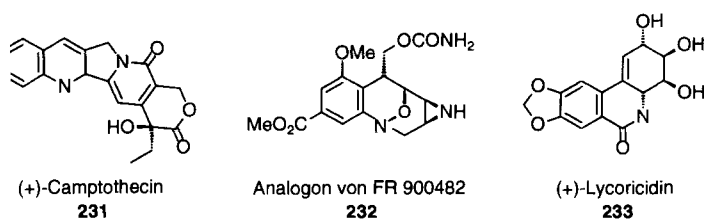
didgruppe in **223** in die Doppelbindung des angeknüpften Cyclohexenrings und nachfolgende säurekatalysierte Umlagerung aufgebaut wird. Diese Cyclisierung läuft mit exzellenter Stereoselektivität streng im Sinne eines 6-*exo-trig*-Ringschlusses in 90% isolierter Ausbeute ab (63–70% nach Umkristallisation) und liefert das Grundgerüst des 6a-Epipretazettins und strukturverwandter Verbindungen. Bei dieser intramolekularen Heck-Reaktion sind stöchiometrische Mengen an Silbersalzen erforderlich. Aus der Bildung des Tetracyclus **225** mit der relativen Konfiguration der 6a-Epipretazettine folgt, daß die Pd-C-σ- und die Alken-π-Bindung in einem Übergangszustand mit Wannenkonformation ekliptisch angeordnet sein müssen.

Ein Höhepunkt der stereoselektiven Konstruktion sterisch anspruchsvoll substituierter quartärer Kohlenstoffzentren ist der von Overman et al.^[169, 172] entwickelte Aufbau der Heteropentacyclen **228** und **230** (Schema 44). Anhand der Cyclisierung

Schema 44. SEM = $CH_2OCH_2CH_2SiMe_3$.

des tetracyclischen Acryloyl-2-bromanilids **229** konnte besonders eindrucksvoll demonstriert werden, welchen dramatischen Einfluß Silbersalze und unterschiedliche Liganden auf die Stereoselektivität intramolekularer Heck-Reaktionen haben. Vor allem die Bildung des pentacyclischen Oxoindols **228** ist ungewöhnlich, da im Übergangszustand dieser Reaktion 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen der Vinyl- und der Oxoindolgruppe auftreten müssen. Hinzu kommen 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen der Ethanobrücke und den Liganden des quadratisch-planar koordinierten Alkylpalladium-Komplexes nach der Insertion der Arylbromideinheit. Ohne Phosphanliganden wird der Pentacyclus **228** gegenüber **230** stark bevorzugt gebildet. Eine fast vollständige Umkehr der Stereoselektivität zugunsten der Bildung von **230** ergab sich bei Zusatz von Silbersalzen zur Reaktionsmischung. Der über den dabei gebildeten kationischen Komplex durchlaufene, entsprechend polare Übergangszustand ist günstiger, wenn der Angriff von der Seite der angulären Vinylgruppe stattfinden kann, da so eine zusätzliche Koordination des Palladiumatoms im Komplex durch die Vinylgruppe möglich ist.

Weitere Beispiele für Naturstoffsynthesen, bei denen intramolekulare Heck-Reaktionen eine zentrale Rolle spielen, sind die des (+)-Camptothecins **231**^[173], der Begleitverbindung **232** von FR 900482^[174] und des (+)-Lycoricidins **233**^[23a, 175] (Schema 45).



Schema 45.

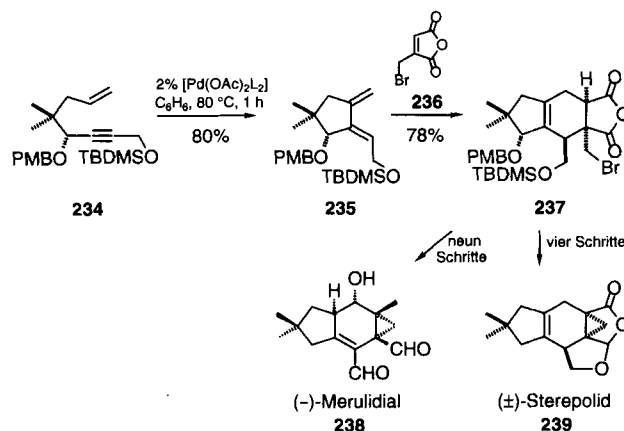
Während die Synthese von Heterocyclen über Palladium-katalysierte Alkenylierungen und besonders Arylierungen von Doppelbindungen bereits früh entwickelt wurde und mittlerweile breite Anwendung gefunden hat, dauerte es doch recht lange, bis umfangreiche und detaillierte Studien zum Aufbau von Carbocyclen nach diesem Prinzip unternommen wurden. Wegweisend hierfür waren Untersuchungen von Grigg et al.^[42g, 45b, 176a–c] sowie Negishi et al.^[176e–i] zur Regioselektivität der Cyclisierungen von acyclischen 1- oder 2-Brom-/Iod-dienen. Obwohl in der Regel *n-exo-trig*-Cyclisierungen^[177] bevorzugt sind, waren bis zum Aufkommen der Anwendung von Silber(I)- und Thallium(I)-Salzen^[44, 45b, 176c] die auf die Cyclisierung folgenden Doppelbindungs-Isomerisierungen häufig ein ernstzunehmendes Problem.

Parallel zu diesen Arbeiten entwickelten Trost et al. die Cycloisomerisierungen von 1,6-Eninen^[176], womit unter milden Bedingungen mit sehr guten Ausbeuten und hohen Regioselektivitäten Carbo- und Heterocyclen aufgebaut werden können.

Schnell fanden sowohl die Cycloisomerisierung von 1,6(7)-Eninen als auch die selektiv verlaufende intramolekulare Heck-Kupplung von 2-Brom-/Iod-1,6(7)-dienen breites Interesse im Hinblick auf synthetische Anwendungen, da die gebildeten 1,2-

Bis(exomethylen)cycloalkane für eine anschließende Diels-Alder-Reaktion geeignet sind^[176a, 92, 176a–c, 178].

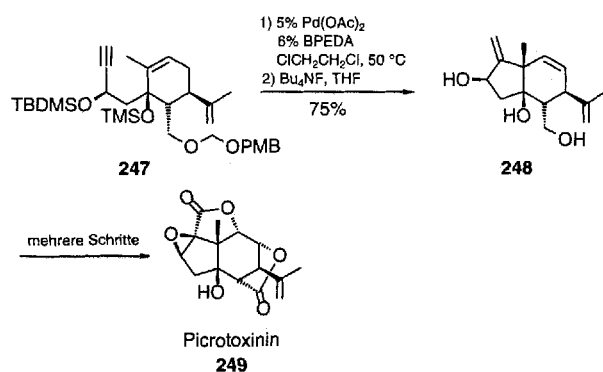
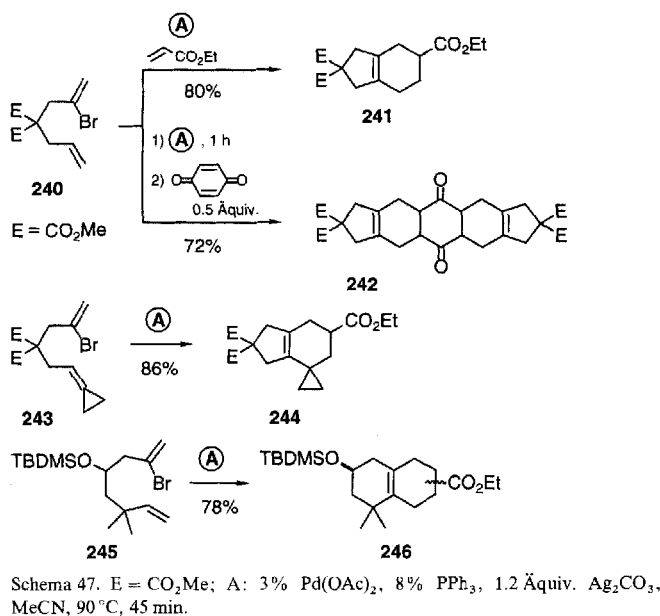
Beispielsweise wurde diese Sequenz aus Palladium-katalysierter Cycloisomerisierung und Diels-Alder-Reaktion in den Synthesen von (±)-Stereopolid **239**^[179] und (–)-Merulidial **238**^[180] angewendet (Schema 46). Sowohl die Cycloisomerisierung des

Schema 46. PMB = *para*-Methoxybenzyl; L = P(*o*-Tol)₃.

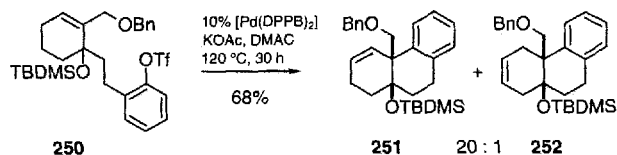
Enins **234** als auch die Diels-Alder-Reaktion des Diens **235** mit Brommethylmalonsäureanhydrid **236** verlaufen mit guten Ausbeuten. Dabei ist essentiell, daß mit dem Trialkylsilyloxymethyl-substituierten Alkin kein 1,4-Dien, sondern nahezu ausschließlich das benötigte 1,3-Dien gebildet wird. Analoge Heck-Reaktionen mit entsprechenden 2-Brom-1,6-dienen mit allylischer Alkoholfunktion führen ohne Silber(I)- oder Thallium(I)-Salze vornehmlich zu den γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindungen^[176d].

Diese in der Regel in zwei Stufen durchgeführte Reaktionsfolge läßt sich auch ohne Isolierung der Zwischenstufe^[92] oder mit intramolekular vorhandenem Dienophil^[176d] im Eintopfverfahren realisieren. Mit Dienophilen, die nicht den Katalysator oxidieren, verläuft die intra-intermolekulare Sequenz aus Heck- und Diels-Alder-Reaktion, wobei z.B. aus 2-Brom-1,6-dien **240** der Bicyclus **241** gebildet wird, im Eintopfverfahren glatt und in guter Ausbeute (Schema 47). Mit Dienophilen wie *para*-Benzoquinon muß dagegen zunächst das 1,3-Dien vorgeformt werden, bevor das Dienophil zugegeben wird. Grundsätzlich läßt sich auch die Palladium-katalysierte 1,6-Enincyclisierung^[176] und die anschließende Diels-Alder-Reaktion im Eintopfverfahren durchführen^[92], doch gelingt die Bromdiencyclisierung auch dann, wenn die analoge Enincycloisomerisierung versagt. So konnten **243** mit Methylencyclopropan-Endgruppe und **245** zum Sechsring cyclisiert werden^[181]. Es bleibt abzuwarten, wann diese Kombination aus metallkatalysierter Cyclisierung und thermischer Cycloaddition erstmals in einer Naturstoff-Synthese angewendet wird.

Die Palladium-katalysierte Cycloisomerisierung ist nicht auf die Bildung von 1,2-Bis(exomethylen)cycloalkanen beschränkt. Weitere Anwendungen finden sich beispielsweise in der Totalsynthese von (–)-Dendrobin^[182] und in der des Grundgerüsts **248** von Picrotoxinin **249** (Schema 48)^[176c, 183], das aus dem Enin **247** in sehr guter Ausbeute gewonnen wurde.

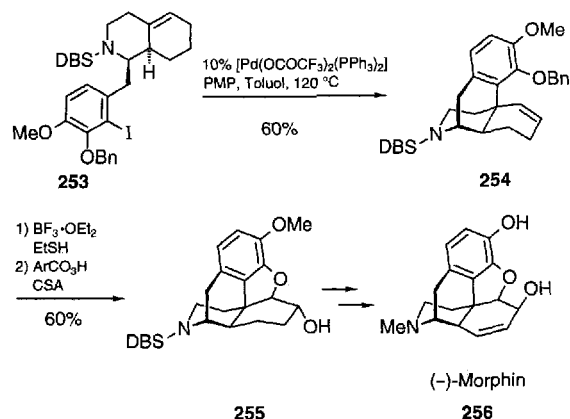


Im Hinblick auf die Synthese komplexerer Cardenolide untersuchten Overman et al. die intramolekulare Heck-Cyclisierung in Modellversuchen mit dem Triflat **250** und erhielten die Carbocyclen **251** und **252** mit der gewünschten *cis*-Ringverknüpfung (Schema 49)^[184a].

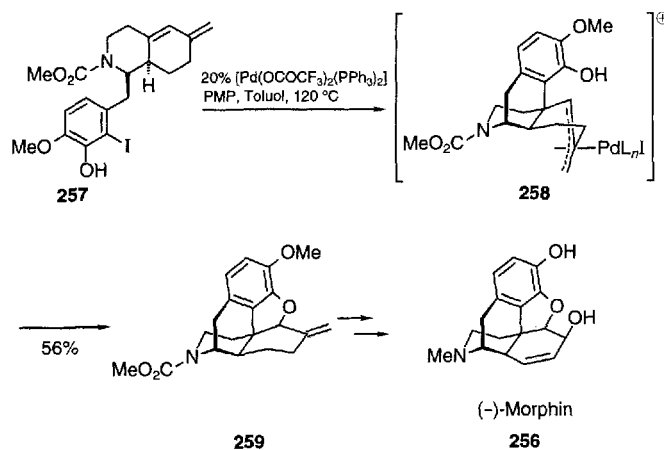


Beeindruckend sind die ebenfalls von Overman et al.^[184b, 185] durchgeführten Synthesen von (–)- und (+)-Morphin, bei denen man erstmals ohne Diastereomerentrennung von Zwischenverbindungen auskommt. Auch bei diesen Synthesen spielen intramolekulare Heck-Reaktionen beim Aufbau des Grundgerüsts eine Hauptrolle. In einem ersten Ansatz gelang es mit einem aus [Pd(OCOCF₃)₂(PPh₃)₂] gewonnenen aktiven Katalysator,

das Aryliodid **253** in das ungesättigte Morphinan **254** zu überführen (Schema 50). Die selektive Spaltung des Benzylethers und die Cyclisierung des Camphersulfonats von **254** mit 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure gab den Pentacyclus **255**, der über (–)-Dihydrocodeinon in (–)-Morphin **256** überführt wurde^[184b].



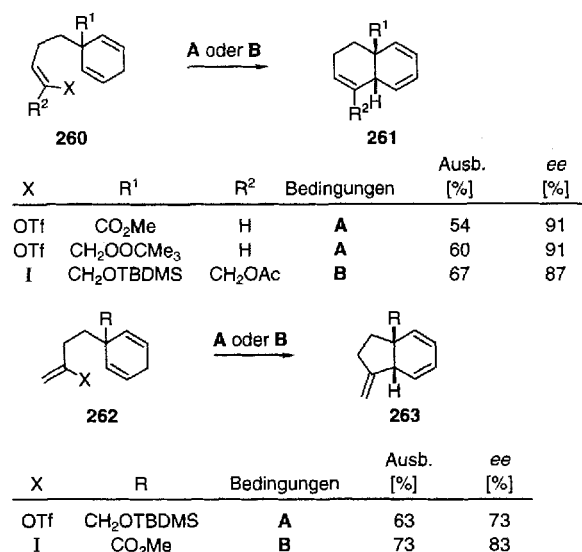
Wird das Aryliodid **257** unter Palladium-Katalyse cyclisiert, so entsteht direkt das pentacyclische Grundgerüst **259**, indem der bei der intramolekularen Arylierung der 1,3-Dieneinheit gebildete π -Allylpalladium-Komplex in **258** durch die phenolische Hydroxyfunktion intramolekular abgefangen wird (Schema 51)^[184c, 185].



6.2. Maßgeschneidert: intramolekulare asymmetrische Heck-Reaktionen

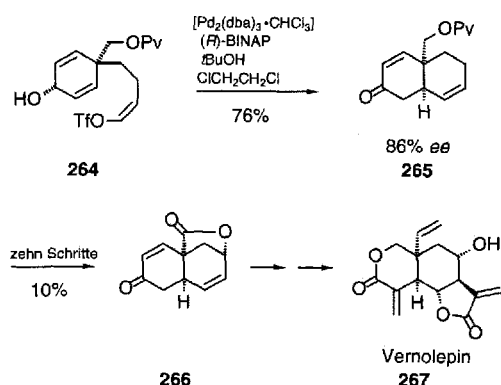
In den eleganten Synthesen selbst kompliziertester Naturstoffgerüste durch intramolekulare Heck-Reaktionen manifestiert sich eindrucksvoll das enorme Potential dieser Methode. Jedoch bleibt die Frage, ob diese Reaktionen auch enantioselektiv geführt werden können. Erste Antworten hierauf fanden Shibasaki et al.^[112, 114] und Overman et al.^[111, 115]. Durch chi-

rale Liganden gesteuert lieferten intramolekulare Heck-Reaktionen der monocyclischen Alkenyliodide und -triflate **260** bzw. **262** Decaline **261**^[114c] bzw. Hydroindane **263**^[114d] mit exzellenten Enantioselektivitäten. Ergänzend zu den asymmetrisch induzierten intermolekularen Arylierungen und Alkenylierungen mit Triflaten von Hayashi et al. (siehe Schema 21 und 22) werden in intramolekularen Fällen bei Zusatz von Silbersalzen auch mit Iodiden brauchbare Induktionen erzielt (Schema 52). Mit Allylsilan-Endgruppen gelangen solche intramolekularen Heck-Kupplungen zu Tetrahydroisochinolin und Tetrahydro-1*H*-3-benzazepinen regioselektiv mit bis zu 90% Enantiomerenüberschuß^[186].



Schema 52. A: 5% Pd(OAc)₂, 10% (*R*)-BINAP, 2 Äquiv. K₂CO₃, Benzol oder Toluol, 60 °C, 49–55 h; B: 10% [PdCl₂(*R*)-BINAP], 2 Äquiv. Ag₃PO₄, 2.2 Äquiv. CaCO₃, *N*-Methylpyrrolidon, 60 °C, 100 h.

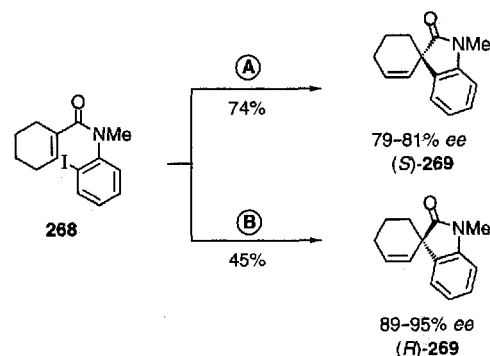
Es dauerte nicht lange, bis Shibasaki et al. asymmetrische Heck-Reaktionen auch im Hinblick auf die Synthese von Naturstoffen anwendeten^[114g]. So konnte über die mit 86% Enantiomerenüberschuß verlaufende Cyclisierung des Triflates **264** zum Enon **265** ein überzeugender Zugang zu dem enantiomerenreinen Schlüsselintermediat **266** in Danishefskys Synthese^[187] von Vernolepin **267** gewonnen werden (Schema 53).



Schema 53. Pv = Pivaloyl = COC(CH₃)₃.

Ebenso gelang es, über einen asymmetrisch induzierten Heck-Reaktion/Anionen-Abfang-Prozeß^[188] Schlüsselintermediate für die Synthese von Capnellenolen herzustellen^[114b, f], und im Zuge der asymmetrischen Synthese von (–)-Eptazocin konnte asymmetrisch induziert ein benzylnisches quartäres Kohlenstoffzentrum gebildet werden^[114i].

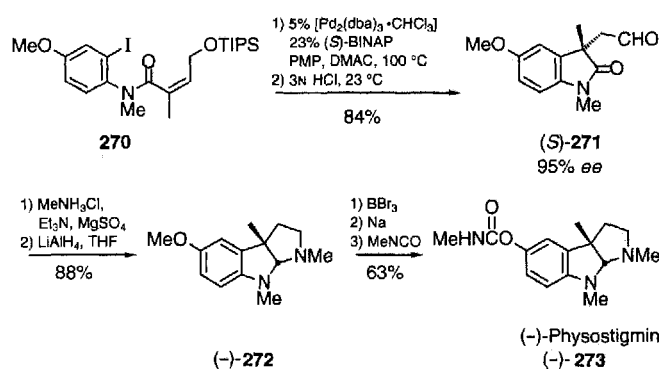
Der katalysierte asymmetrische Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren wurde in erster Linie von Overman et al.^[111, 185] und Grigg et al.^[189] in Angriff genommen. Höchst bemerkenswert sind die Ergebnisse bei der Bildung der Spirooxindole (*S*)-**269** und (*R*)-**269** aus **268** (Schema 54): Mit ein und demsel-



Schema 54. A: 5% [Pd₂(dba)₃], 10% (*R*)-BINAP, 2 Äquiv. Ag₂CO₃, MeCONMe₂, 60–80 °C; B: 10% [Pd₂(dba)₃], 20% (*R*)-BINAP, 5 Äquiv. 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin, MeCONMe₂, 80–100 °C.

ben Enantiomer des chiralen Phosphanliganden wird je nach Reaktionsbedingungen selektiv das eine oder das andere Enantiomer des Produktes gebildet^[115]. Bemerkenswert ist dabei, daß im zweiten Fall selbst ohne Silbersalze mit einem Aryliodid eine sehr gute Enantioselektivität erzielt wurde.

Diese Arbeiten mündeten in die Synthese beider Enantiomere von Physostigmin **273** (Schema 55)^[190]. Die Palladium-



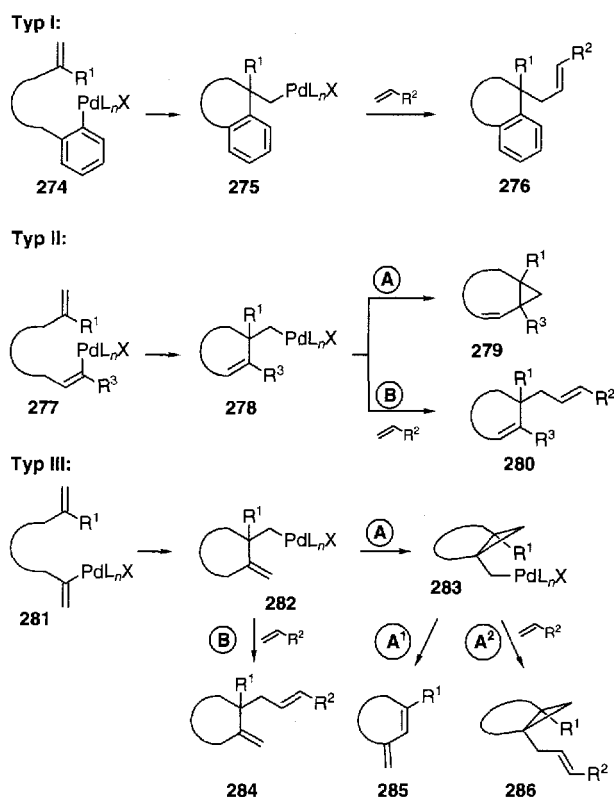
Schema 55. TIPS = *i*Pr₃Si.

katalysierte Cyclisierung des Aryliodids **270** mit (*S*)- oder (*R*)-BINAP als Liganden lieferte das Oxindol (*S*)-**271** bzw. (*R*)-**271** jeweils mit über 95% ee. Nach cyclisierender Kondensation von **271** und Methylamin und Reduktion des Produkts mit Lithiumaluminiumhydrid zum (+)- bzw. (–)-Esermethol **272** sowie darauf folgenden drei bekannten^[191] Stufen wurde (+)- bzw. (–)-Physostigmin **273** erhalten.

6.3. Hindernisse mit Bonus:

Neopentylpalladium-Zwischenstufen

Eine bedeutende Erweiterung des Spektrums intramolekularer Heck-Reaktionen ergibt sich, wenn bei der primären Insertion eine 2,2-disubstituierte Doppelbindung regioselektiv so angegriffen wird, daß eine β -Hydrideliminierung nicht stattfinden kann. Je nach Struktur des die Cyclisierung startenden Aryl- oder Alkenylhalogenids kann man drei Versionen dieses Reaktionstyps unterscheiden (Schema 56). Wird als Starter ein Arylhalogenid (oder auch Benzylhalogenid) wie die Vorstufe zu **274** verwendet (Typ I)^[192], entsteht eine Neopentylpalladium-Zwischenstufe **275**, die im Sinne einer normalen Heck-Reaktion intermolekular mit einem weiteren Alken zum allylsubstituierten Bicyclus **276** reagieren kann. Auch eine intramolekulare Reaktion an der Doppelbindung einer Alkenylseitenkette ist möglich, wobei dann ein weiterer Ring entsteht.



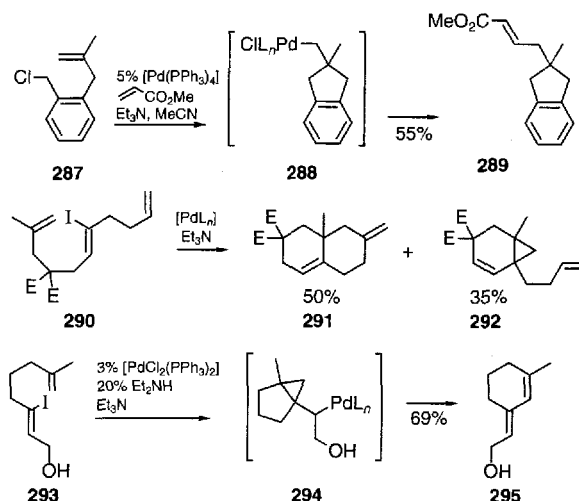
Schema 56. R^1 = Alkyl; R^2 = Aryl, CO_2 Alkyl, CN, SiMe_3 ; X = I, Br, OSO_2CF_3 .

Komplexer wird der Reaktionsverlauf^[193], wenn ein Alkenylhalogenid wie die Vorstufe zu **277** (Typ II) als Starter verwendet wird. Die daraus gebildete Neopentylpalladium-Zwischenstufe **278** kann bereits ohne eine weitere im Molekül vorhandene Alkenylseitenkette intramolekular im Sinne einer 3-*exo-trig*-Cyclisierung mit nachfolgender β -Eliminierung der (Cyclopropylmethyl)palladium-Zwischenstufe zum Vinylcyclopropan **279** reagieren (Weg A). Alternativ kann **278** intermolekular mit einem zugesetzten Alken zu **280** oder intramolekular mit einer im Molekül vorhandenen Alkenylseitenkette unter Bildung eines zusätzlichen Ringes kuppeln (Weg B).

Ist die Doppelbindung des ehemaligen Alkenylhalogenids nach der ersten Cyclisierung exocyclisch wie im Falle der aus

281 erhaltenen Neopentylpalladium-Zwischenstufe **282** (Typ III in Schema 56), gibt es eine weitere Verzweigung des Weges A. Denn nach einem 3-*exo-trig*-Ringschluß zu **283** bleibt das Palladiumatom in einer Neopentylposition. Hydridopalladiumhalogenid (oder -triflat) kann nur unter Öffnung des Dreirings im Sinne einer Cyclopropylmethyl-Homoallyl-Umlagerung zum Dien **285** eliminiert werden (Weg A¹). Alternativ kann **283** intermolekular mit einem Alken zum Allylcyclopropan **286** kuppeln (Weg A²). Die Verbindung **285** ist übrigens formal das Produkt einer 6-*endo-trig*-Cyclisierung von **281**.

Die Kinetik entscheidet letztendlich darüber, welchen Reaktionsweg derartige Neopentylpalladium-Zwischenstufen einschlagen. Während die Cyclisierung des Benzylhalogenids **287** in Gegenwart von Acrylsäuremethylester nach Typ I glatt das Produkt **289** eines intermolekularen Abgangs liefert^[32a], ist bei Reaktionen vom Typ II selbst die intramolekulare Abfangreaktion mit der Butenylseitenkette im Iodtrien **290** nur etwa genau so schnell wie die 3-*exo-trig*-Cyclisierung zum Cyclopropan **292** (Schema 57)^[193]. Ein Beispiel für die Cyclopropylmethyl-Homoallyl-Umlagerung bei Reaktionen vom Typ III ist die Bildung des formalen 6-*endo-trig*-Produkts **295** aus dem Ioddien **293** (Schema 57)^[193].

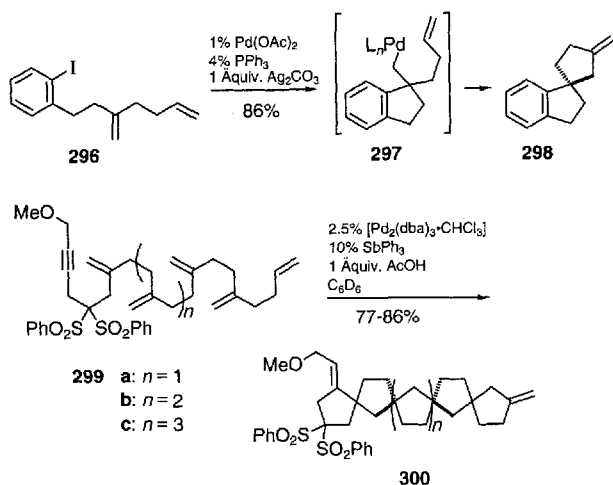


Schema 57. $E = \text{CO}_2\text{Et}$.

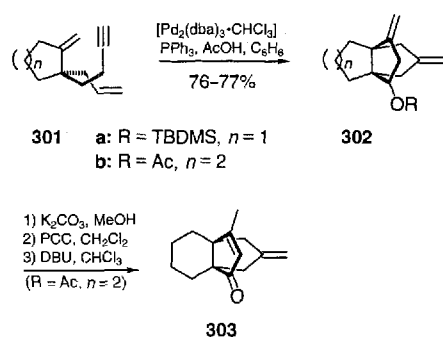
Wenig diskutiert wurde bislang der Einfluß von Liganden und des Halogenid-Ions auf den Verlauf solcher Reaktionen^[194].

Nach dem ersten Erfolg von Overman et al.^[192], die aus dem Aryliodid **296** in guter Ausbeute den Spirocyclus **298** erhielten (Schema 58), sind mittlerweile zahlreiche Beispiele für die Anwendung von Neopentylpalladium-Zwischenstufen zum Aufbau komplexer Spirocyclen bekannt^[45a, 176c, 195]. Der bisherige Höhepunkt in bezug auf die maximale Zahl von Cyclisierungen in einem Schritt ist die über eine Cycloisomerisierungs-Kaskade verlaufende molekulare „Verhäkelung“ des Heptaenins **299c** zur Hexaspiroverbindung **300c** (Schema 58)^[196].

Aus geeignet aufgebauten Cyclisierungsvorläufern wie **301** können in Cycloisomerisierungen gebildete Neopentylpalladium-Zwischenstufen auch zu Propellanen **302** führen (Schema 59)^[198]. Das Acetoxyderivat **302b** wurde durch Hydrolyse, Oxidation und Isomerisierung der Doppelbindung zum Enon **303** umgesetzt.

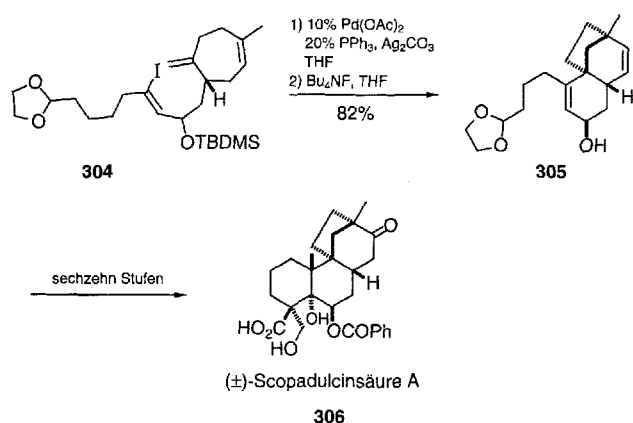


Schema 58.



Schema 59. PCC = Pyridiniumchlorochromat.

Ganz allgemein lassen sich Polyencyclisierungen zur Herstellung überbrückter Oligocyclen nutzen^[193, 195c]. Eines der überzeugendsten Beispiele für das Synthesepotential dieser Methode wurde jüngst von Overman et al. mit der ersten Totalsynthese von Scopadulcinsäure A **306** demonstriert (Schema 60)^[197].



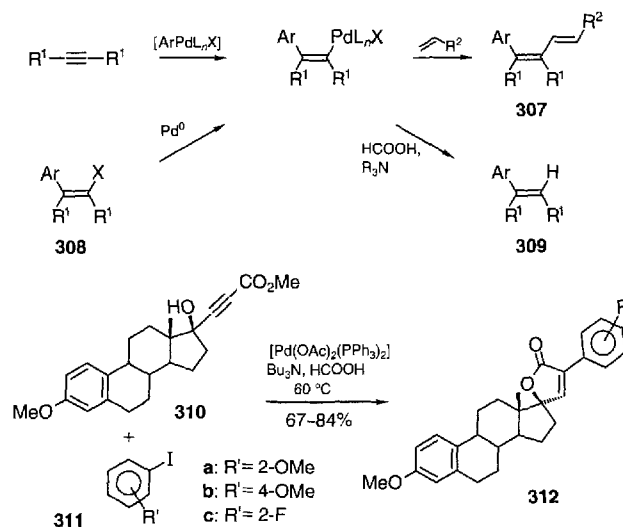
Schema 60.

Dabei wurde die Bicyclononan-Untereinheit im Grundgerüst dieses Tetracyclus durch eine diastereoselektive Cyclisierung des 5-Methylcycloheptens **304** zu dem Tricyclus **305** aufgebaut.

7. Chemische Relaisstationen: Palladium-katalysierte Additionen an Dreifachbindungen

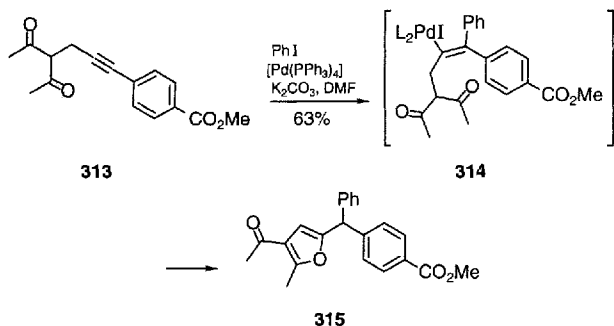
7.1. Domino aus intermolekularer Addition und intramolekularer Folgereaktion

Nachdem Cacchi et al. gezeigt hatten, daß Aryliodide unter Palladium-Katalyse in Gegenwart eines tertiärenamins und Ameisensäure mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen im Sinne einer 1,4-Addition reagieren^[73], setzten sie unter denselben Bedingungen Aryliodide auch mit disubstituierten Alkinen um (Schema 61)^[87a, b, 198]. Dabei addiert sich das

Schema 61. R¹ = Alkyl, Aryl, SiMe₃; R² = Alkyl.

durch oxidative Addition des Aryliodids an Palladium(0) gebildete (Aryl)iodopalladium an das Alkin und bildet eine Zwischenstufe, die formal auch durch oxidative Addition des entsprechend substituierten Alkenylhalogenids **308** an Pd⁰ entstanden sein könnte, und diese wird weiter an Alkene zu Dienen **307** gekuppelt oder zu **309** protiodepalladiert. Das Alkin wirkt demnach als Relais, über das die Fähigkeit zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen übertragen wird, d.h. die Reaktivität des Alkins gegenüber Nucleophilen wird durch die Addition der Arylpalladium-Verbindung gleichsam angeschaltet. Die Regioselektivität der Addition an das Alkin wird vornehmlich durch sterische Faktoren beeinflusst, wobei die Arylgruppe bevorzugt in die sterisch weniger beanspruchte Position gelenkt wird^[87b, 198a]. Interessante Perspektiven bietet diese Reaktion auch dadurch, daß im Falle des 4-Hydroxy-2-alkinsäureesters **310** als Produkt der Arylierung mit dem Aryliodid **311** ein trisubstituierter Acrylsäureester entsteht, der nachfolgend zum substituierten Butenolid **312** lactonisiert (Schema 61).

Durch Palladium-katalysierte Additionen an Dreifachbindungen können demnach Zwischenstufen gebildet werden, die im Domino-Prinzip unter Bildung weiterer C-C- oder C-X-Bindungen reagieren können. Ein anschauliches Beispiel für solche sequentiellen Reaktionen ist die Arylierung des Alkins **313** mit Iodbenzol (Schema 62). Das intermediäre Alkenyliodopalladium **314** wird intramolekular durch das unter den basischen

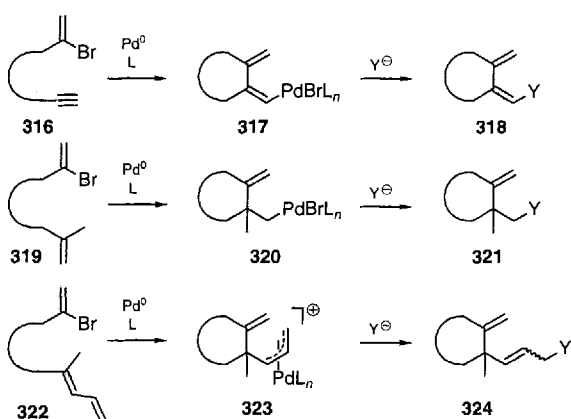


Schema 62.

Bedingungen vorliegende Enolat-Ion angegriffen, und durch β -Hydrideliminierung und Doppelbindungsverschiebung wird das trisubstituierte Furan **315** gebildet^[199]. Weitere Arbeiten, die die Bildung von funktionalisierten Butenoliden^[200a], substituierten γ -Methylen- γ -butyrolactonen^[200b] sowie substituierten 5-Alkenyl-2-furanonen und 2-Alkenyltetrahydrofuranen^[200c] behandeln, untermauern die weitreichenden Perspektiven für die Synthese, die durch dieses Reaktionsprinzip eröffnet werden.

7.2. Die Sequenz aus Cyclisierung und Anionenabfang^[201]

Die häufig auftretende nachträgliche Doppelbindungsverschiebung in Produkten intramolekularer Heck-Reaktionen mit intramolekularer Addition an Dreifachbindungen läßt sich unter reduktiven Bedingungen (Ameisensäure/Trialkylamin) vermeiden. Die Bandbreite dieser Methode ist jedoch nicht auf die Bildung formaler Heck-Cyclisierungsprodukte durch Hydrid-Abfang beschränkt^[42i, j]. Die beispielsweise nach der *n-exo-dig*-Cyclisierung des Bromenins **316** gebildete Alkenylpalladium-Zwischenstufe **317** läßt sich ebenfalls durch zahlreiche „anionische“ Reagentien Y^- abfangen (Schema 63). Die

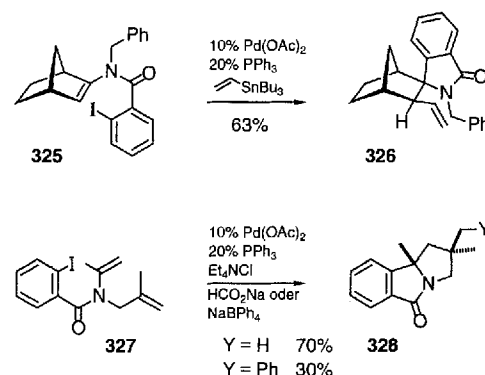


Schema 63. $Y = H$, Alkyl, Alkenyl, Ph, CN, NR_2 , CO_2R ; $R = Alkyl$.

in erster Linie von Grigg et al. durchgeführten Pionierarbeiten auf diesem Gebiet zeigen, daß ein stereospezifischer Gruppentransfer von organischen Zinn-^[202], Zink- und Borverbindungen^[195a, 203] sowie Aluminium- und Zirkonium-Derivaten^[204] möglich ist. Jedoch können Zwischenstufen wie **317** auch mit

Sauerstoff-, Stickstoff- und Kohlenstoffnucleophilen^[205] abgefangen werden. Darüber hinaus ist dieser Prozeß nicht auf Alkenylpalladiumspezies beschränkt, sondern auch auf Neopentylpalladium-Zwischenstufen **320** und π -Allylpalladium-Komplexe **323** anwendbar^[42j, 195a, 202, 204].

Ein häufiges Problem bei diesen Palladium-katalysierten Domino-Heck-Kreuz-Kupplungen ergibt sich aus dem Verhältnis der Geschwindigkeiten der Carbopalladierung und des Gruppentransfers. Während Reaktionen mit Organozinkverbindungen häufig mit vergleichbaren Geschwindigkeiten ablaufen, so daß Produktgemische entstehen, sind Kupplungen mit Organozinn- bzw. -zirkoniumverbindungen^[202, 204] weitaus spezifischer, wie die Reaktion des Amids **325** mit Tributylvinylstannan zum Spirocyclus **326** zeigt (Schema 64)^[202].



Schema 64.

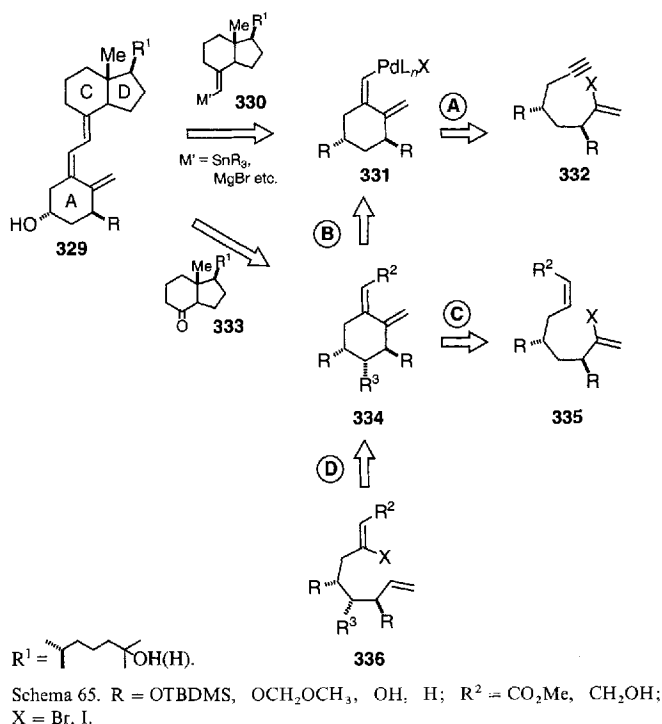
Selbst Mehrfachcyclisierungen lassen sich bequem so durchführen, daß der Anionenabfang mit Natriumformiat oder Natriumtetraphenylborat erst nach Abschluß der Cyclisierungssequenz stattfindet. Zahlreiche Transformationen wie die des Aryliodids **327** zum Tricyclus **328** wurden dazu von Grigg et al. durchgeführt (Schema 64)^[32c, 45a, 195b, c].

7.3. Relaisstationen in der Praxis: Vitamin-D-Skelett und Endiin-Ring des Neocarcinostatin-Chromophors

Eine besondere Herausforderung auf neuen Wegen zur Synthese der hormonell aktiven Form des Vitamins D_3 , des 1 α ,25-Dihydroxyvitamins D_3 **329** ($R = OH$; $R^1 = CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$) (Schema 65), ist nach wie vor die stereoselektive Bildung der Trien-Teilstruktur. Mittlerweile sind mehrere Lösungen dieses Problems bekannt, und bei jeder sind Palladium-katalysierte Reaktionen die Schlüsselschritte (Schema 65).

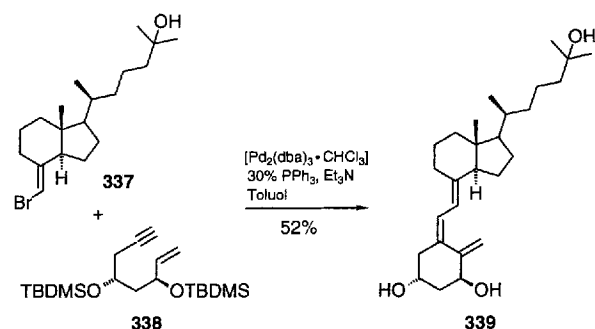
In den Ansätzen von Shimizu et al.^[206] und Crich et al.^[207] (Weg C), Mouriño et al.^[208] und Takahashi et al.^[209] (Weg D) wird über intramolekulare Heck-Reaktionen der Halogendiene **335** oder **336** zunächst stereoselektiv der A-Ring (Zwischenprodukt **334**) aufgebaut. Dieser wird dann auf einer späteren Stufe nach Kocienski et al.^[210a] über eine Wittig-Reaktion mit dem Keton **333** verknüpft.

Elegant und kürzer ist die Strategie von Nuss et al.^[211], nach der zunächst eine Palladium-katalysierte Cyclisierungs-

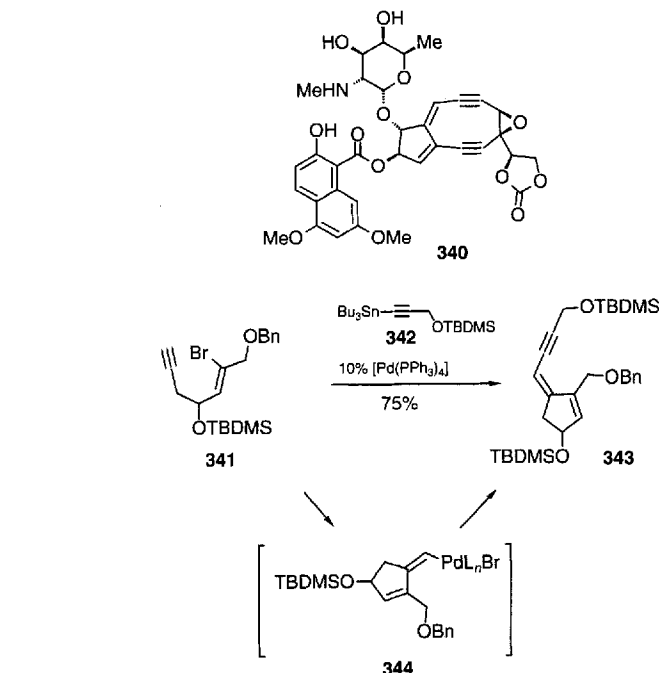


Carbonylierungs-Sequenz mit dem 2-Brom-1,7-enin **332** über die Alkenylpalladiumspezies **331** im Eintopfverfahren das cyclische Dien **334** (Weg A, B) liefert, das nach bewährter Methode weiter umgesetzt werden kann^[210b-e]. Doch könnte **331** auch direkt mit einem Metallderivat, **330**, (Alkenylstannan, Alkenylmagnesiumhalogenid) abgefangen werden; dies würde in einer sehr kurzen Sequenz direkt zum Zielmolekül **329** führen (Schema 65).

Eine elegante, hochkonvergente Reaktionskaskade zum Aufbau des Calcitriols **339** entwickelten Trost et al.^[212] (Schema 66). Einer Palladium-katalysierten intermolekularen Addition des Alkenylbromids **337** an das terminale Alkin **338** folgt eine intramolekulare Carbopalladierung und eine β -Hydrideliminierung. Nach Desilylierung des Cyclisierungsprodukts wurde direkt Calcitriol **339** in 52% Ausbeute isoliert.



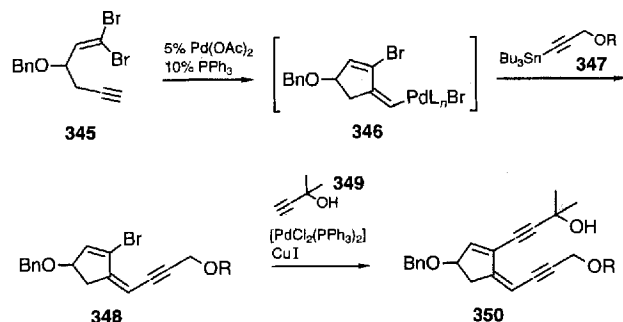
Ein weiteres interessantes Problem, das mit sequentiellen Carbometallierung-Anionenabfang-Reaktionen gelöst werden kann, ist die Synthese des Endiin-Rings im Neocarzinostatin-Chromophor **340** (Schema 67). In einem ersten Zugang begannen Nuss et al.^[213a] mit dem 2-Brom-2,6-enin **341**, das nach Cy-



Schema 67.

clisierung zur Alkenylpalladiumspezies **344** mit dem Stannan **342** zum Dienin **343** verknüpft wurde. Die zweite Dreifachbindung läßt sich in mehreren nachfolgenden Schritten einführen^[213b].

Noch eleganter sind die von Torii, Okumoto et al.^[214a] und von Nuss et al.^[214b] publizierten Sequenzen mit dem 1,1-Dibromalken **345** als Synthesebaustein (Schema 68). Selektiv kann hier



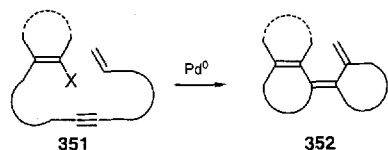
Schema 68.

zunächst die nach oxidativer Addition der (Z)-Brom-Vinylkohlenstoff-Bindung an Palladium(0) und Cyclisierung entstehende Zwischenstufe **346** mit dem Stannan **347** gekuppelt werden, bevor in einem zweiten Palladium-katalysierten Schritt das Bromatom im Produkt **348**, das ursprünglich in **345** (E)-ständig war, durch den Propargylalkohol **349** substituiert wird und so die Vorstufe **350** für den Endiin-Ring erhalten wird. Obwohl der Mechanismus der Cyclisierung von 1,5-Eninen mit 1,1-Dibromvinylgruppe noch weiterer Klärung bedarf, kann man erwarten, daß sich mit derart bifunktionellen Reagentien in der nahen Zukunft noch viele neue Reaktionswege eröffnen werden.

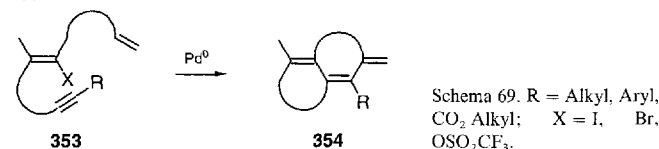
7.4. Das Reißverschluß-Prinzip: Carbooligocyclen durch Kaskaden-Reaktionen

Durch intramolekulare Addition eines Alkenylhalogenids an eine Dreifachbindung gebildete Alkenylpalladium-Zwischenstufen lassen sich inter- oder intramolekular auch durch Alkene abfangen, so daß je nach Lage der Doppel- und Dreifachbindungen in der acyclischen Vorstufe Bicycloalkylidene **352** (Typ I in Schema 69) oder anellierte Ringsysteme **354** (Typ II) entstehen.

Typ I:

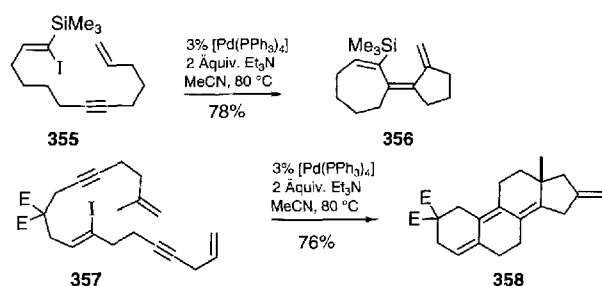


Typ II:



hen. Reaktionen vom Typ I lassen sich nicht nur mit einer Haloalkenyleinheit wie in **351** oder **353** initiieren, sondern auch reduktiv durch Addition eines in situ gebildeten Hydridopalladium-Komplexes an eine endständige Dreifachbindung, wie Trost et al. mit der reduktiven Cyclisierung von 1,6-Dienen erstmals gezeigt haben^[215].

Ein repräsentatives Beispiel für Reaktionen vom Typ I ist die Cyclisierung des Ioddienins **355** in einer eindeutig verlaufenden Reaktion zum (Methylencycloheptyliden)cyclohepten **356**^[216a] (Schema 70). Dies ist nicht das einzige Beispiel dafür, daß über



Schema 70. E = CO₂Et.

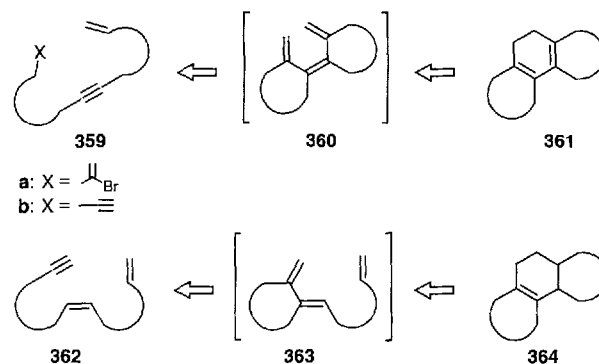
Palladium-katalysierte Cyclisierungen anders als bei ähnlichen, radikalisch initiierten nicht nur fünf- oder sechs-, sondern auch siebengliedrige Ringe problemlos zugänglich sind.

Acyclische Vorläufer wie **357** bieten die Möglichkeit, in einer ununterbrochenen Sequenz von mehr als zwei Carbopalladierungsschritten auch drei oder mehr Ringe aufzubauen. Während für die schon länger bekannten, über Carbokationen verlaufenden Cyclisierungskaskaden^[217] wegen der Analogie zur Verschlaufung eines Fadens beim Häkeln der Begriff Häkel-Typ (siehe auch Schema 58) geprägt wurde, charakterisierten Negishi

et al. die von ihnen entwickelten Pd-katalysierten Polycyclisierungen acyclischer Moleküle als Reißverschluß-Cyclisierungen, weil dabei zwei über ein Kopfstück miteinander verbundene Dienoligoinketten mehrfach untereinander verbrückt werden^[216b]. Beispielhaft dafür ist der einstufige Aufbau des Steroid-Grundgerüsts **358** durch Tetracyclisierung der acyclischen Vorstufe **357**^[216c] (Schema 70). Interessanterweise reagiert die nach der dritten Cyclisierung auftretende Neopentylpalladium-Zwischenstufe nicht unter Bildung eines Cyclopropan, sondern unter 5-*exo-trig*-Ringschluß mit der terminalen Doppelbindung.

7.5. Taktische Kombinationen: Palladium-katalysierte Polycyclisierungen und intramolekulare Folgereaktionen

Neue Perspektiven der Mehrfach-Cyclisierungen ergeben sich dadurch, daß eine Palladium-katalysierte Cyclisierungssequenz zu einem Molekül mit mehr als zwei Doppelbindungen führen kann, die so angeordnet sind, daß eine rein thermische intramolekulare Folgereaktion eintritt. Hierfür bieten sich in erster Linie elektrocyclische oder Diels-Alder-Reaktionen an. Die Palladium-katalysierten Biscyclisierungen von 2-Bromdienen **359a** oder Endiinen **359b** sollten (*E,Z,E*)-1,3,5-Triene **360** ergeben, die unter vergleichsweise milden Bedingungen in einer Elektrocyclisierung disrotatorisch zu bisanellierten Cyclohexadienen **361** reagieren können (Schema 71).

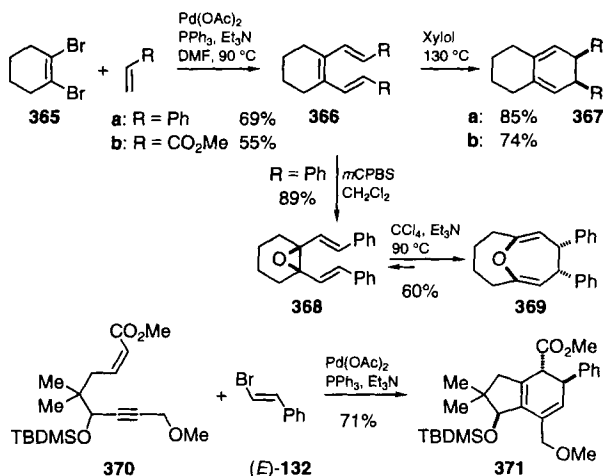


Schema 71.

Alternativ führt die Cycloisomerisierung von substituierten Dieninen **362** zu Bis(exoalkylden)cycloalkanen **363**, die in einer intramolekularen [4 + 2]-Cycloaddition zu bisanellierten Cyclohexenen **364** umgesetzt werden können (Schema 71).

In den ersten Beispielen für das Prinzip einer Kombination von Heck-Reaktion mit nachfolgender Elektrocyclisierung wurden die (*E,Z,E*)-Triene **366** durch zweifache Kupplung von vicinalen Dibromiden wie **365** und monosubstituierten Alkenen hergestellt^[97, 100, 218] (Schema 72). Die geplante Elektrocyclisierung trat jedoch unter den für die Heck-Reaktion angewandten Bedingungen (90 °C) nicht ein, wohl aber beim Erhitzen in Xylol auf 130 °C.

Im Unterschied hierzu isolierten Trost et al.^[212b] bei der Heck-Reaktion von β -Bromstyrol (*E*)-**132** mit dem Enin **370** direkt das bicyclische Produkt **371**. Dabei wird angenommen, daß zunächst die Carbopalladierung der Dreifachbindung und



Schema 72. mCPBS = meta-Chlorperbenzoesäure.

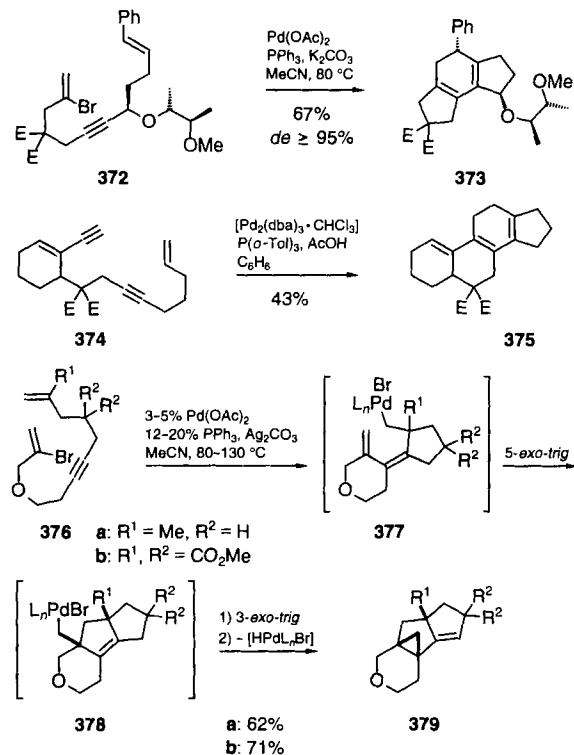
dann ein 5-*exo-trig*-Ringschluß mit nachfolgender β -Hydrideliminierung stattfinden und das so gebildete (*E,Z,E*)-Trien durch einen disrotatorischen Ringschluß in das ringellierte Cyclohexadien **371** überführt wird. Die Rotaselektivität, wegen der offenbar nur ein einziges Diastereomer entsteht, wird auf Wechselwirkungen zwischen dem Silyloxy- und dem Methoxymethylsubstituenten zurückgeführt (Schema 72).

Da die (*E,Z,E*)-Triene **366** isolierbar sind, können sie vielfältig angewendet werden. Beispielsweise lassen sie sich selektiv an der mittleren Doppelbindung epoxidieren, und die resultierenden Dialkenyloxirane wie **368** gehen beim Erhitzen auf 90 °C eine Cope-Umlagerung ein^[100]. Die Bildung des 1,6-oxaverbrückten Cyclodeca-1,5-diens aus **366** entspricht einer Ring-erweiterung um vier C-Atome (Schema 72).

In zwei unabhängigen Entwicklungen wurde die Reaktionskaskade aus Trienbildung durch zwei Reaktionen vom Heck-Typ und nachfolgende 6 π -Elektrocyclisierung auch rein intramolekular durchgeführt^[196b, 219, 220]. Im einen Fall wird die Sequenz durch Insertion des Palladiumatoms in eine Alkenylkohlenstoff-Halogen-Bindung initiiert. Dabei ist es bei unsubstituierten Dieninen essentiell, durch Zusatz von Silbersalzen die Bildung von Umlagerungsprodukten auf der Stufe des Triens zu unterdrücken^[220a]. Die disrotatorische 6 π -Elektrocyclisierung eines terminal substituierten 1,3,5-Hexatriens verläuft dabei mit erstaunlicher Rotaselektivität^[220b, c], so daß aus dem enantiomerenreinen 2-Bromdienin **372** in guter Ausbeute das enantiomerenreine bisanellierte Cyclohexadien **373** entsteht (Schema 73).

Komplementär hierzu und teilweise überlegen ist die von Trost et al. entwickelte Cycloisomerisierung von Endiinen wie **374**, die über eine analoge Sequenz von Zwischenstufen zu bisanellierten Cyclohexadienen wie **375** führt^[219]. Diese Methode kommt ohne Silbersalze aus, da der initiiierende Schritt die chemoselektive Addition eines in situ gebildeten Hydridopalladium-Komplexes an die terminale Dreifachbindung ist. Zudem sind die Substrate in der Regel leichter zugänglich, da keine Alkenylhalogenide eingesetzt werden müssen. Mittlerweile ist diese Kombination von Palladium-katalysierter Biscyclisierung und 6 π -Elektrocyclisierung derart ausgereift^[196b], daß die erste Anwendung in einer Naturstoffsynthese nur noch eine Frage der Zeit sein dürfte.

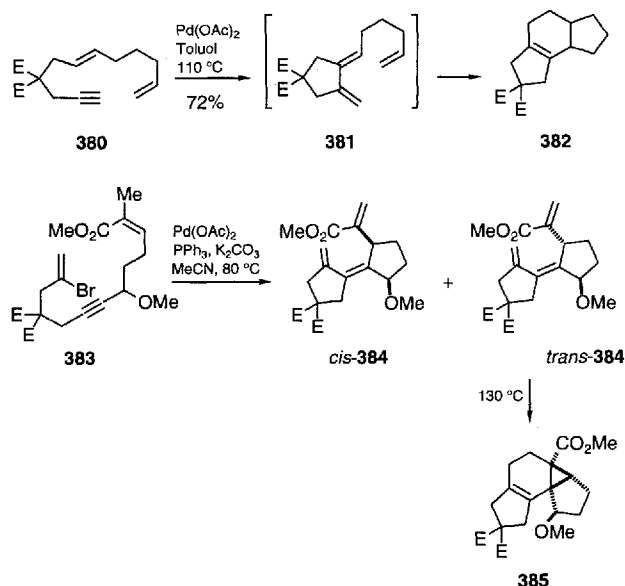
Eine noch größere Zunahme der Strukturkomplexität in einem einzigen Verfahrensschritt läßt sich realisieren, wenn ein Bromdienin wie **376** mit einer am vorletzten C-Atom disubstituierten terminalen Doppelbindung Palladium-katalysiert umgesetzt wird (Schema 73).

Schema 73. E = CO₂Et.

Die nach der zweiten Cyclisierung gebildete Neopentylpalladium-Zwischenstufe **377** geht eine 5-*exo-trig*-Cyclisierung ein, und die resultierende Zwischenstufe **378** cyclisiert im Sinne einer 3-*exo-trig*-Reaktion, bevor eine β -Hydrideliminierung zu **379** eintritt. Der Cyclopropyl-Tetracyclus **379** entsteht dabei vollkommen diastereoselektiv in einer Ausbeute bis zu 71 %^[220a].

Wie bereits angesprochen, sind Cycloisomerisierungen und intramolekulare Heck-Reaktionen ideale Mittel für die Konstruktion von Bis(exoalkylen)cycloalkanen^[92], die in einer nachfolgenden Diels-Alder-Reaktion – die auch intramolekular sein kann – die Reaktionskaskade fortsetzen. Ein schönes Beispiel für eine vollständig intramolekulare Sequenz, die zu dem bisanellierten Cyclohexen **380** (Schema 74). Hervorzuheben ist hier die wegen der terminalen Doppelbindung regiokontrollierte Bildung des konjugierten Diens **381**^[76b, d]. Alternativ hierzu kann auch die reduktive Cyclisierung von 1,6-Diinen^[215a] genutzt werden, um die für eine intra- oder intermolekulare Diels-Alder-Reaktion nötige 1,3-Dien-Struktur aufzubauen.

Auch auf die Biscyclisierung des 2-Bromdienins **383** unter Heck-Bedingungen folgt eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zum hochgespannten Tetracyclus **385** (Schema 74)^[220c].



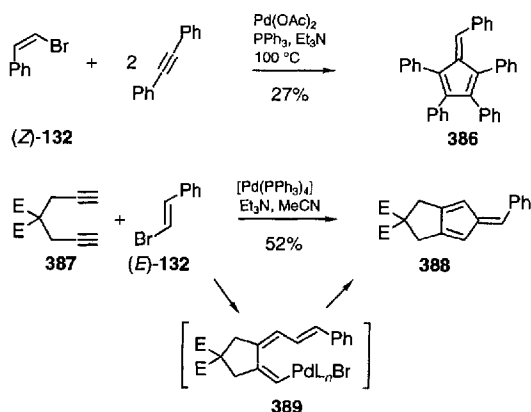
Schema 74. E = CO₂Et.

7.6. Arenchemie einmal anders: {2 + 2 + 2}-Aufbau von Benzolderivaten

Die Leistungsfähigkeit metallorganischer Reaktionen manifestiert sich unter anderem in zahlreichen Übergangsmetall-katalysierten oder -vermittelten Cyclotrimerisierungen von Alkinen zu Benzolderivaten^[221]. Es war wohl nur eine Frage der Zeit, bis dies auch mit Palladium-katalysierten Reaktionen gelingen würde. Allerdings waren die ersten realisierten Konzepte für synthetische Anwendungen nicht unbedingt brauchbar.

Die zunächst verfolgte Route einer rein intermolekularen [2 + 2 + 2]-Cyclotrimerisierung führte zwar zur Bildung von Benzolderivaten^[222], doch wurden bei der Trimerisierung von unsymmetrisch disubstituierten Alkinen meist Mischungen von mindestens zwei Regioisomeren erhalten. Dies und die stöchiometrische Bildung von Cyclobutadienylpalladium-Komplexen limitierten den synthetischen Nutzen dieser Strategie beträchtlich.

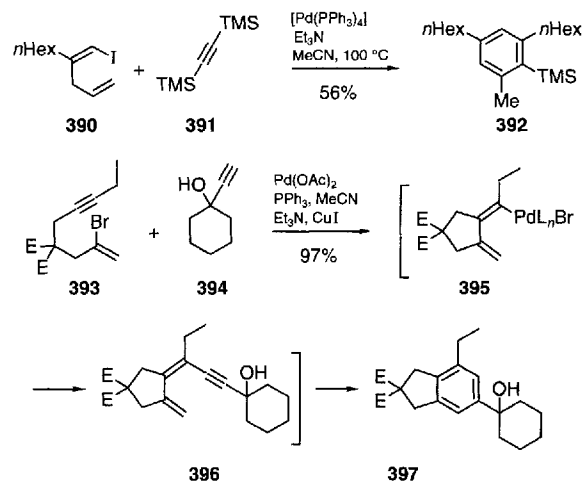
Daraufhin verfiel man auf die Möglichkeit einer intermolekularen Heck-Reaktion von (*Z*)-β-Bromstyrol (*Z*)-132 und Diphenylacetylen unter Palladium-Katalyse (Schema 75). Zwar verlief die Reaktion von der Stöchiometrie richtig, doch wurde statt des erwarteten Benzolderivats in schlechter Ausbeute Pen-



Schema 75. E = CO₂Et.

taphenylfulven **386** erhalten^[223]. Eine analoge Verknüpfung ergibt sich, wenn das Diin **387** und (*E*)-Bromstyrol (*E*)-132 unter Heck-Bedingungen gekuppelt werden^[224]. Offenbar ist der 5-*exo-trig*-Ringschluß der intermediären Alkenylpalladium-Verbindung **389** gegenüber einem 6-*endo*-Angriff kinetisch begünstigt.

Erste erfolgversprechende Ergebnisse lieferte die Umsetzung des 1-Ioddien **390** mit dem Alkin **391** unter Palladium-Katalyse (Schema 76); dabei wird die Alkenylpalladium-Zwischenstufe

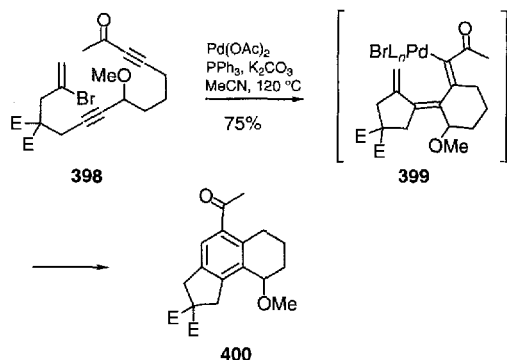


Schema 76. E = CO₂Et.

zunächst intermolekular an die Dreifachbindung addiert, bevor der Ringschluß zum tetrasubstituierten Benzolderivat **392** eintritt^[216a]. Zweifellos profitiert dieser Ansatz davon, daß Palladium-katalysierte Cyclisierungen bevorzugt im Sinne der Baldwin-Regeln^[177] ablaufen. So ist ein 4-*exo-trig*-Ringschluß kinetisch so stark benachteiligt, daß zunächst die intermolekulare Addition an das Alkin dominiert und dann ein 6-*exo-trig*-Ringschluß eintritt.

Die überzeugendste Strategie zum intermolekularen Abfang von in situ erzeugten 1,3-Dienylpalladium-Zwischenstufen durch Alkine stellten bislang Torii et al. vor^[225]. Dabei führt zunächst eine intramolekulare Cyclisierung eines 2-Bromenins **393** zu der Alkenylpalladiumspezies **395**; diese reagiert dann intermolekular mit einem terminalen Alkin **394** zum Dienin **396**, das sich spontan zum monoanellierten Benzol **397** umlagert (Schema 76). Spätere Arbeiten^[224, 226] untermauern die Anwendungsbreite dieser Methode und zeigen, daß Cycloisomerisierungen von Diinen Starter einer solchen Sequenz sein können^[224a].

Zeitgleich zu diesen Untersuchungen wurde das Potpourri der Palladium-katalysierten Synthese von Benzolderivaten durch eine vollständig intramolekular verlaufende Variante ergänzt (Schema 77)^[227]; Durch Integration der zweiten Dreifachbindung in die acyclische Vorstufe **398** entsteht nach zwei sukzessiven *n-exo-dig*-Cyclisierungen die Alkenylpalladiumspezies **399**, die nach einem weiteren Ringschluß und nachfolgender β-Hydrideliminierung das angular bisanellierte Benzol **400** gibt. Noch ungeklärt ist hierbei, ob der letzte Schritt dieser Sequenz eine direkte Heck-Kupplung ist oder zunächst eine Elektrocyclisierung von **399** mit nachfolgender β-Hydrideliminierung statt-



Schema 77.

findet. Es ist schon fast müßig zu erwähnen, daß entsprechende Cycloisomerisierungen von Triinen ähnliche Ergebnisse liefern^[224a].

8. Zusammenfassung und Ausblick

Zwar hat sich mittlerweile für den Mechanismus der Heck-Reaktion – der Palladium-katalysierten Arylierung und Alkenylierung von Alkenen – eine brauchbare Arbeitshypothese etabliert, doch wird er längst nicht in allen Einzelschritten voll verstanden. Immerhin hat die stetig wachsende Kenntnis der Faktoren, die diese Reaktionen bestimmen, wesentlich dazu beigetragen, daß die Methoden erheblich fortentwickelt und verfeinert wurden. Dabei wurden zahlreiche Verfahrensabläufe der klassischen Heck-Reaktion hervorgebracht. Mit dem jeweils richtig gewählten Katalysator-Cocktail gelingen heute chemo- und regioselektive, ja gar ligandengesteuerte enantioselektive inter- und intramolekulare Kupplungen hochfunktionalisierter Aryl- und Alkenylderivate mit unsymmetrisch mehrfach substituierten Alkenen, Cycloalkenen und ungesättigten Heterocyclen. Mehrfach- und gar Vielfach-Kupplungen – inter- oder auch intramolekular – liefern Produkte in überzeugenden Ausbeuten.

Die geschickte Kombination der Heck-Reaktion oder ihrer Anfangsschritte mit anderen Palladium-katalysierten Prozessen, wie der nucleophilen Substitution über π -Allylpalladium-Komplexe, oder mit rein thermisch verlaufenden Umwandlungen, wie Diels-Alder-Reaktionen und 6π -Elektrocyclisierungen, führt zu Reaktionskaskaden, bei denen in einem einzigen Verfahrensschritt nicht nur eine, sondern zwei, drei, vier oder mehr neue C-C-Bindungen gezielt neu geknüpft werden. Die Zunahme der Molekülkomplexität, die man heute als Maß für die Effizienz eines Syntheseschritts heranzieht, ist bei solchen sequentiellen Reaktionen beeindruckend groß. Besonders ertragreich für die Entwicklung von Kaskadenreaktionen sind Prozesse, bei denen durch Addition einer zunächst gebildeten Aryl- oder Alkenylpalladiumspezies an eine Dreifach- oder Doppelbindung wieder eine Alkenyl-, eine Neopentyl-, oder gar eine π -Allylpalladium-Zwischenstufe gebildet wird; denn diese Zwischenstufen können nicht oder jedenfalls nicht so rasch per β -Hydrideliminierung aus dem Verkehr gezogen werden. Vielmehr reagieren sie mit Dreifach- oder Doppelbindungen sowie anderen neutralen oder anionischen Nucleophilen. Eine Dreifachbindung in einem Molekül wirkt demnach wie ein Relais,

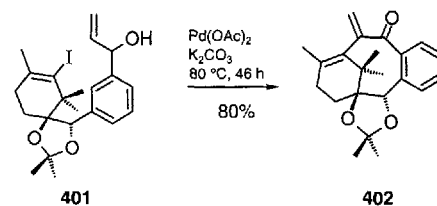
weil durch die Addition einer Palladiumspezies eine neue reaktionsbereite Zwischenstufe entsteht.

Die vielfältigen Möglichkeiten der dominoartigen Verknüpfung von mehreren Heck-Reaktionsschritten mit anderen Prozessen sind trotz der zahlreichen Erfolge bis heute kaum ausgeschöpft, und die Phantasie der Chemiker wird auf diesem Gebiet so bald nicht an Grenzen stoßen. Die sich daraus ergebenden Chancen, elegant und hochkonvergent komplexe Naturstoff- oder auch Nichtnaturstoffmoleküle aufzubauen, rechtfertigen die zunehmenden Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten C-C-Verknüpfungen (Heck-Reaktion und mechanistisch verwandte Prozesse). Die Aufbruchstimmung ist eine Folge der Flut von Neuentdeckungen in den letzten Jahren. Mit Sicherheit wird die Heck-Reaktion so rasch nicht wieder in Vergessenheit geraten, denn sie verspricht schon heute Antworten auf die präparativen Herausforderungen der Zukunft. Trotzdem sind vor einer wirklich breiten Anwendung – auch im industriellen Maßstab – noch einige Hürden zu überwinden. Dabei dürften die wie fast bei jeder neuen Anwendung wieder auftretenden Selektivitätsprobleme durch Feinabstimmung der zahlreichen Reaktionsparameter zu lösen sein. Wünschenswert ist in jedem Fall eine Erweiterung des Spektrums breit einsetzbarer Ausgangsverbindungen, vor allem auf billigere wie Aryl- und Alkenylchloride; im Hinblick auf eine ressourcenschonende industrielle Anwendung ist eine ausreichende Verbesserung der Katalysatorstandzeiten und -wiedergewinnung essentiell. Es bleibt abzuwarten, ob man den hochgesteckten Erwartungen in all diesen Punkten gerecht werden kann.

Addendum

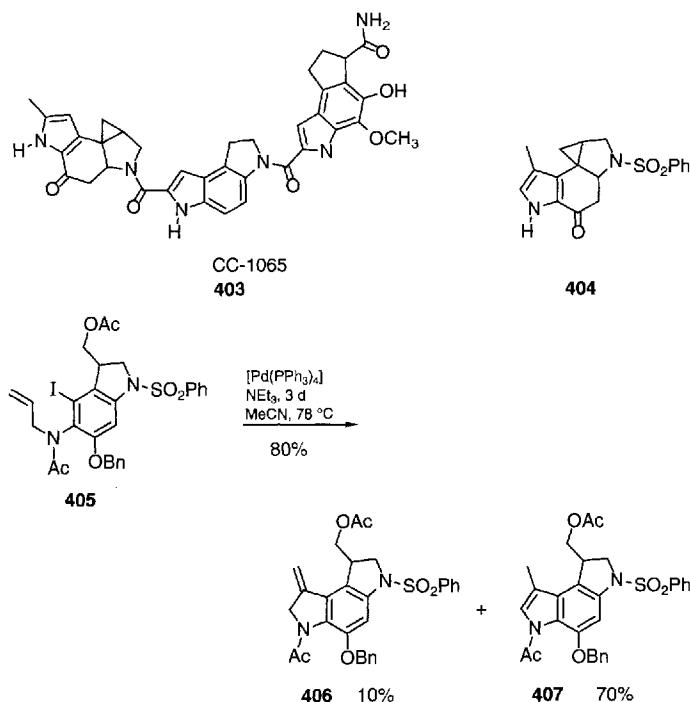
Seit Fertigstellung der endgültigen Fassung dieser Übersicht vor fast einem Jahr sind zahlreiche Arbeiten erschienen, die nachhaltig zur Etablierung der Heck-Reaktion in der Naturstoffsynthese beitragen und in denen über Fortschritte in der katalytisch geführten asymmetrischen Synthese berichtet wird.

Masters et al.^[228] demonstrierten eine kurze Reaktionsfolge mit einer intramolekularen Heck-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des hochfunktionalisierten Tricyclus **402** mit dem Grundgerüst des Taxols (Schema 78). Auf einem neuen Weg



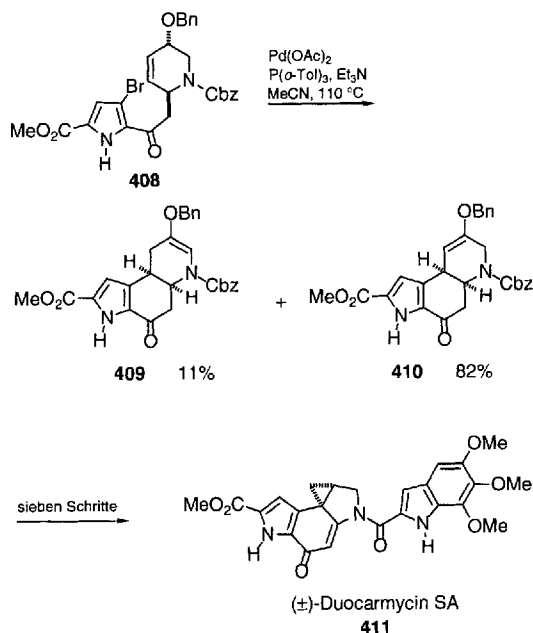
Schema 78.

zum antitumoraktiven Antibioticum CC-1065 **403** erzielten Tietze et al.^[229] Fortschritte mit der Synthese der geschützten Untereinheit **404**. Einer der beiden Pyrrolringe in der Vorstufe **407** des (\pm) - N^2 -(Phenylsulfonyl)-CPI **404** wird ebenfalls durch eine intramolekulare Heck-Reaktion mit dem Bicyclus **405** gebildet (Schema 79). Auch Natsume et al.^[230] nutzten in der To-



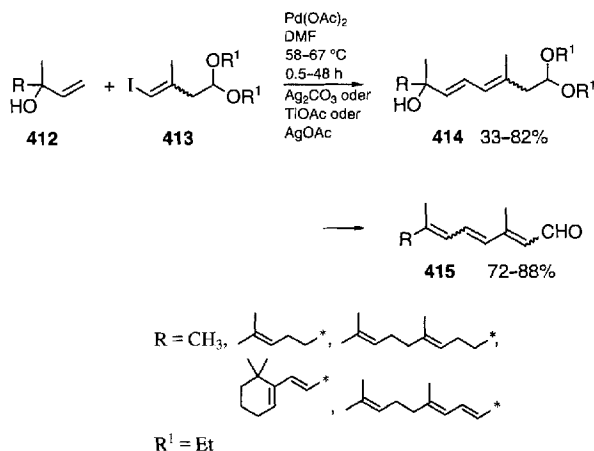
Schema 79.

talsynthese des Antitumor-Antibiotikums (±)-Duocarmycin SA **411** eine intramolekulare Heck-Reaktion als einen der Schlüsselschritte (Schema 80).



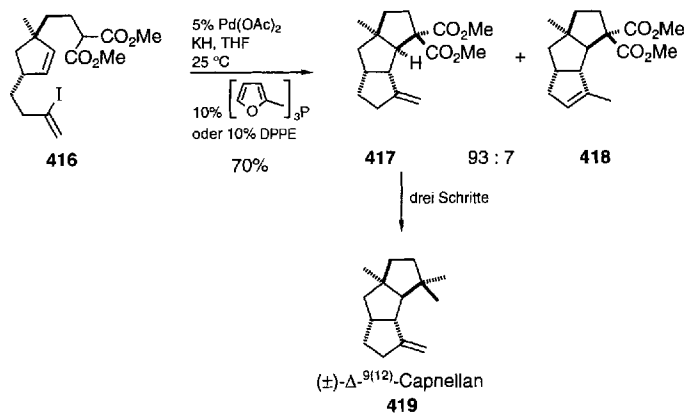
Schema 80.

Eine neue intermolekulare Anwendung ist beispielsweise die Vinylierung der tertiären Allylalkohole **412** im Laufe der Synthese von isoprenoiden Aldehyden **415**^[231] (Schema 81). Diese Entwicklung aus dem Forschungslabor der Firma Rhône-Poulenc dokumentiert auch das wieder aufflammende Interesse der Industrie an diesem katalytischen Prozeß.



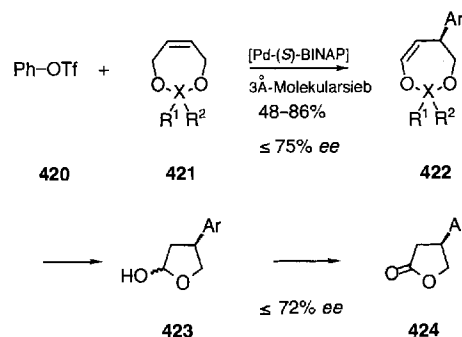
Schema 81.

Eine interessante neue Synthese des Triquinan-Sesquiterpens (±)-Δ⁹⁽¹²⁾-Capnellan **419** über eine Biscyclisierung des Cyclopentens **416** zum Tricyclus **417** (Nebenprodukt **418**), aus dem dann in drei weiteren Stufen das gewünschte Endprodukt **419** entsteht, wurde von Balme et al. vorgestellt^[232] (Schema 82).



Schema 82.

Ein neuer Einstieg in die asymmetrische Synthese von γ-Butyrolacton ist die enantioselektive Arylierung von 4,7-Dihydro-1,3-dioxepinen **421** zu **422** (Schema 83). In zwei Folgeschritten können daraus die γ-Butyrolactone **424** erhalten werden. Shibasaki et al.^[233] diskutieren hier auch den Einfluß von Molekularsieben auf die Reaktionsgeschwindigkeit asymmetrischer Arylierungen.



Schema 83. X = C, Si; R^{1,2} = CH₃, *t*Bu, H, (CH₂)₅.

Neue Substrate für die Heck-Reaktion wurden auch durch Arbeiten von Fuchs et al.^[234], Xu et al.^[235] und Pietrusiewicz et al.^[236] in erfolgreichen Kupplungen mit Vinylsulfonen, Phenylvinylphosphinaten und Dienylphosphinoxiden erschlossen. Erwähnenswert ist auch die zunehmende Bedeutung von neuen Ligandklassen, besonders von 1,10-Phenanthrolin und seinen Derivaten^[237], die erfolgreich zur Reaktionssteuerung eingesetzt werden können.

Außer dieser kleinen, mehr oder weniger willkürlichen Auswahl gibt es eine Fülle interessanter neuer Veröffentlichungen^[238–251], und diese Flut dürfte auch so bald nicht versiegen.

Die in dieser Übersicht erwähnten eigenen Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Volkswagen-Stiftung, der Studienstiftung des Deutschen Volkes, der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst sowie vom Fonds der Chemischen Industrie finanziell und von den Firmen BASF, Bayer, Degussa, Hoechst und Hüls AG durch großzügige Sachspenden unterstützt. Die Autoren bedanken sich bei Herrn Stefan Beußhausen für die Anfertigung der Formelschemata und bei Dr. Burkhard Knieriem für die sorgfältige Durchsicht des Manuskripts. Die fortdauernde Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Philip J. Parsons, University of Reading, wurde durch Stipendien im Rahmen des Academic-Research-Cooperation-Programms des Deutschen Akademischen Austauschdienstes und des British Council ermöglicht.

Eingegangen am 2. Februar 1994 [A 52]

- [1] A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1138, zit. Lit.
- [2] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
- [3] a) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146; h) *Org. React.* **1982**, *27*, 345; c) in *Fundamental Research in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: M. Tsutsui, Y. Ishii, H. Yaozeng), Van Nostrand Reinhold, New York, **1982**, S. 447; d) *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1985**; e) J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, **1980**; f) B. M. Trost, T. R. Verhoeven in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 799; g) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reißig, *Organic Synthesis Highlights*, VCH, Weinheim, **1991**, S. 174; h) R. F. Heck in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [4] Übersichten: a) L. F. Fieser, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131; b) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**.
- [5] a) B. Giese, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Bd. E 19a, **1989**; b) *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**; c) D. P. Curran in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [6] a) R. L. Hillard, C. A. Parnell, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 905; b) J.-C. Clinet, E. Duñach, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6710; c) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *ibid.* **1977**, *99*, 5483; d) *ibid.* **1979**, *101*, 215; e) *ibid.* **1980**, *102*, 5253; f) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 672; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644; g) *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1689; h) K. H. Dötz, W. Kuhn, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *252*, C78; i) U. Schubert, H. Fischer, P. Hofmann, K. Weiss, K. H. Dötz, F. R. Kreissl, *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim, **1983**; j) K. H. Dötz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587; k) A. Llebaria, F. Camps, J. M. Moreto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1283; l) L. Pages, A. Llebaria, F. Camps, E. Molins, C. Miravittles, J. M. Moreto, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10449; m) F. Camps, J. Coll, J. M. Moreto, J. Torras, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1969; n) *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4745; o) F. Camps, J. M. Moreto, L. Pages, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3147; p) F. Camps, A. Llebaria, J. M. Moreto, L. Pages, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 113; q) *ibid.* **1992**, *33*, 109.
- [7] a) F. R. Hartley, *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1970**, *6*, 119; b) D. T. Rosevear, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. A* **1968**, 164; c) D. R. Coulson, *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.
- [8] a) B. E. Mann, A. Musco, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 1673; b) W. Kuran, A. Musco, *Inorg. Chim. Acta* **1975**, *12*, 187.
- [9] a) J.-F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419; b) C. Amatore, F. Pflüger, *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.
- [10] Zur Diskussion über das Reduktionsmittel siehe T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 421.
- [11] a) E.-i. Negishi, T. Takahashi, K. Akiyoshi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1338; b) H. Urata, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *364*, 235; c) F. Camps, E. Chamorro, V. Gasol, A. Guerrero, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3211.
- [12] a) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C41; b) E.-i. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [13] a) J. P. Collman, L. S. Hegedus, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, **1980**; b) J. I. Low, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6115.
- [14] a) J. M. Brown, N. A. Cooley, *Organometallics* **1990**, *9*, 353; b) F. Ozawa, T. Ito, Y. Nakamura, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868.
- [15] a) P. Fitton, J. E. McKeon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 4; b) G. K. Anderson, R. J. Cross, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 185; c) Eine hierzu analoge Situation in Platin-Komplexen ist gut belegt: J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1959**, 705, 4020; I. Rajaram, R. G. Pearson, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2103; d) *cis*-Komplexe durch oxidative Addition von sterisch gehinderten Arylhalogeniden an Palladium(0) wurden isoliert: H. Urata, M. Tanaka, T. Fuchikami, *Chem. Lett.* **1987**, 751.
- [16] J. M. Brown, N. A. Cooley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1345.
- [17] E. G. Samsel, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5505.
- [18] a) D. L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2079; b) T. A. Albright, R. Hoffmann, J. C. Thibault, D. L. Thorn, *ibid.* **1979**, *101*, 3801.
- [19] A. C. Albéniz, P. Espinet, Y. Jeannin, M. Philoche-Levisalles, B. E. Mann, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6594.
- [20] a) E. H. Brooks, F. Glockling, *J. Chem. Soc. A* **1967**, 1030; b) H. Munakata, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 881; c) C. Di Bugno, M. Pasquali, P. Leoni, P. Sabatino, D. Braga, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 1390.
- [21] Die Base kann auch als Ligand reaktionsbeschleunigend wirken: R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 247.
- [22] a) E.-i. Negishi, T. Takahashi, S. Baba, D. E. Van Horn, N. Okukado, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2393; b) E.-i. Negishi, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1560; c) C. E. Russell, L. S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 943; d) N. Jabri, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 959; e) J. K. Stille, B. L. Groh, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 813; f) W. J. Scott, J. K. Stille, *ibid.* **1986**, *108*, 3033; g) A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749; h) N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; i) Y. Hatanaka, T. Iiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; j) S. Baba, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; k) H. P. Dang, G. Linstrumclle, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 191; l) T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803.
- [23] a) N. Chida, M. Ohtsuka, S. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4525; b) R. W. Bates, C. J. Gabel, *ibid.* **1993**, *34*, 3547; c) M. Aslam, V. Elango, K. G. Davenport, *Synthesis* **1989**, 869; d) R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, D. Hands, G. R. Humphrey, D. J. Kennedy, S. H. B. Wright, *ibid.* **1989**, 598; e) M. Cuto- lo, V. Fiandanesi, F. Naso, O. Sciacovelli, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4603; f) G. T. Crisp, P. T. Glink, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3541; g) C. A. Busacca, R. E. Johnson, J. Swestock, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3299; h) A.-S. Carlström, T. Freij, *Synthesis* **1989**, 414; i) R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, M. Thornton-Pett, A. W. Bridge, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5177; j) E. C. Taylor, G. S. K. Wong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3618; k) E. C. Taylor, P. S. Ray, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1865; l) T. Breining, C. Schmidt, K. Polos, *ibid.* **1987**, *17*, 85; m) S. Caecchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3117.
- [24] a) J. F. Fauvarque, A. Jutand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1976**, 765; b) *J. Organomet. Chem.* **1977**, *132*, C17; c) *ibid.* **1977**, *177*, 273; d) *ibid.* **1981**, *209*, 109; e) M. Kumada, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669; f) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
- [25] a) P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287; b) D. R. Coulson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1530.
- [26] a) G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2360; für Ausnahmen siehe b) J. B. Davison, N. M. Simon, S. A. Sojka, *J. Mol. Catal.* **1984**, *22*, 349; c) M. Julia, M. Duteil, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2790; d) A. Spencer, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115; e) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
- [27] a) K. Kikukawa, K. Nagira, K. Wada, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31; b) K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem. Lett.* **1977**, 159; c) K. Kikukawa, K. Nagira, N. Terao, F. Wada, T. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609; d) W. Yong, P. Yi, Z. Zhuangyu, H. Hongwen, *Synthesis* **1991**, 967.
- [28] K. Kikukawa, M. Naritomi, G.-X. He, F. Wada, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 299.
- [29] a) R. M. Moriarty, W. R. Epa, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6315; Pd-katalysierte Carbonylierungen: b) T. Kitamura, I. Mihara, H. Taniguchi, P. J. Stang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 614; c) M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, M. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4095.
- [30] K. Voigt, U. Schick, F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 189.
- [31] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287.
- [32] a) G.-z. Wu, F. Lamaty, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2507; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *ibid.* **1972**, *37*, 2320; c) R. Grigg, S. Sukirthalingam, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2545.

- [33] a) C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4215; b) A. Bivavati, G. Chiusoli, M. Costa, G. Terenghi, *Transition Met. Chem.* **1979**, 4, 398; c) K. Hori, M. Ando, N. Takaishi, Y. Inamoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5883; d) G. P. Chiusoli, *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52, 635; e) T.-a. Mitsudo, M. Kadokura, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3186.
- [34] a) Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1816; b) Y. Ben-David, M. Portnoy, M. Gozin, D. Milstein, *Organometallics* **1992**, 11, 1995; c) M. Portnoy, Y. Ben-David, D. Milstein, *ibid.* **1993**, 12, 4734.
- [35] a) M. Huser, M.-T. Youinou, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1427; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1386; b) Aktivierung von 1,2-Dichloräthen: C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1670; c) W. A. Herrmann, C. Bröbner, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priemeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 107, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, im Druck.
- [36] J. J. Bozell, C. E. Vogt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2655.
- [37] a) P. J. Stang, W. Treptow, *Synthesis* **1980**, 283; b) J. R. Haßdenteufel, M. Hanack, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 503; c) P. J. Stang, T. E. Fisk, *Synthesis* **1979**, 438.
- [38] G. S. Jones, W. J. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1491.
- [39] a) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2271; b) *ibid.* **1984**, 25, 4821; c) *Synthesis* **1986**, 320; d) *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1109.
- [40] a) W. J. Scott, M. R. Peña, K. Sward, S. J. Stoessel, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2302; b) G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7500; c) W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *ibid.* **1984**, 106, 4630.
- [41] a) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3039; b) R. McCague, *ibid.* **1987**, 28, 701; c) L. Castedo, A. Mourino, L. A. Sarandeses, *ibid.* **1986**, 27, 1523; d) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *ibid.* **1986**, 27, 5541; e) *ibid.* **1986**, 27, 3931; f) Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *ibid.* **1986**, 27, 1171; g) A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, L. Caglioti, F. Marinelli, *ibid.* **1990**, 31, 2463; h) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *ibid.* **1989**, 30, 2581; i) S. Cacchi, A. Lupi, *ibid.* **1992**, 33, 3939; j) A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1991**, 47, 1525; k) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, E. Morera, G. Ortari, *ibid.* **1990**, 46, 7151; l) S. W. Scheuplein, K. Harms, R. Brückner, J. Suffert, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 271.
- [42] a) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1697; b) T. Jeffery, *Synthesis* **1987**, 70; c) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5291; d) R. C. Larock, B. E. Baker, *ibid.* **1988**, 29, 905; e) R. C. Larock, H. Song, B. E. Baker, W. H. Gong, *ibid.* **1988**, 29, 2919; f) R. C. Larock, D. E. Stinn, *ibid.* **1988**, 29, 4687; g) R. Grigg, P. Stevenson, T. Worakun, *Tetrahedron* **1988**, 44, 2033; h) *ibid.* **1988**, 44, 2049; i) B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4325; j) B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *ibid.* **1988**, 29, 4329; k) T. Jeffery, *Synth. Commun.* **1988**, 18, 77; l) R. C. Larock, P. L. Johnson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1368; m) H. M. R. Hoffmann, B. Schmidt, S. Wolff, *Tetrahedron* **1989**, 45, 6113; n) R. C. Larock, W. H. Gong, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2603; o) A. Amorese, A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, S. Cerrini, W. Fedeli, G. Ortari, *Tetrahedron* **1989**, 45, 813; p) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, *ibid.* **1989**, 45, 3557; q) R. C. Larock, N. Berrios-Peña, K. Narayanan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3447; r) R. C. Larock, C. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5882; s) C.-M. Andersson, J. Larsson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5757; t) C. A. Merlic, M. F. Semmelhack, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 391, C23.
- [43] a) C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8375; b) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *ibid.* **1993**, 115, 9531.
- [44] a) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4130; b) M. M. Abelman, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2328; c) A. Yamamoto, F. Kawataka, Y. Kayaki, I. Shimizu in *Lit. [44d]*, S. 343; d) *Seventh IUPAC Symposium on Organo-Metallic Chemistry directed towards Organic Synthesis (OMCOS 7) Abstracts*, Kobe, Japan, 19.–23. September 1993.
- [45] a) R. Grigg, V. Loganathan, S. Sukirthalingam, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6573; b) R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhakumar, V. Sridharan, A. Teasdale, *ibid.* **1991**, 32, 687; c) C. Carfagna, A. Musco, G. Salicrú, R. Santi, T. Fiorani, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 261; d) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1753.
- [46] a) N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 397; b) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, I. P. Beletskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1989**, 38, 2394; englische Übersetzung: *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1989**, 38, 2206; c) *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1990**, 39, 2672; englische Übersetzung: *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1990**, 39, 2426; d) I. P. Beletskaya, *Sixth IUPAC Symposium on Organo-Metallic Chemistry directed towards Organic Synthesis (OMCOS 6)*, Abstracts, Utrecht, Niederlande, 25.–29. August 1991 S. 17; e) I. P. Beletskaya, in *Lit. [44d]* S. 67; f) siehe auch A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324; g) M. Safi, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2025.
- [47] a) J. P. Genet, E. Blart, M. Savignac, *Synlett* **1992**, 715; b) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3051.
- [48] C.-M. Andersson, K. Karabelas, A. Hallberg, C. Andersson, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3891.
- [49] a) K. Kaneda, M. Terasawa, T. Imanaka, S. Teranishi, M. Tsutsui, *Fundamental Research in Homogeneous Catalysis, Vol. 3*, Plenum, New York, **1979**, S. 671; b) M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 162, 403.
- [50] a) B. M. Choudary, M. R. Sarma, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1495; b) B. M. Choudary, M. R. Sarma, K. K. Rao, *ibid.* **1990**, 31, 5781; c) B. M. Choudary, R. M. Sarma, K. K. Rao, *Tetrahedron* **1992**, 48, 719.
- [51] a) Z. Zhuangyu, P. Yi, H. Honwen, K. Tsi-yu, *Synthesis* **1991**, 539; b) Z. Y. Zhang, H. W. Hu, T. Y. Kao, *React. Polym. Ion Exch. Sorbents* **1988**, 9, 249; c) *ibid.* **1990**, 12, 229; d) Z. Zhuangyu, P. Yi, H. Hongwen, K. Tsi-yu, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3563.
- [52] Für Pd-katalysierte Kupplungen an unsymmetrische Alkene siehe a) N. Okukado, D. E. Van Horn, W. L. Klima, E.-i. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1027; b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4992; c) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437; d) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866; e) H. Yoshimoto, H. Itatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2490.
- [53] a) I. Arai, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 21; b) C. B. Ziegler, Jr., R. F. Heck, *ibid.* **1978**, 43, 2949; c) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5535.
- [54] a) G. D. Daves, Jr., A. Hallberg, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1433; b) C.-M. Andersson, A. Hallberg, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3529; c) R. N. Farr, R. A. Outten, J. C.-Y. Cheng, G. D. Daves, Jr., *Organometallics* **1990**, 9, 3151; d) G. D. Daves, Jr., *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 201; e) R. A. Outten, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 29; f) M. A. Tius, X.-q. Gu, J. Gomez-Galeno, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8188; g) M. A. Tius, J. Gomez-Galeno, X.-q. Gu, J. H. Zaidi, *ibid.* **1991**, 113, 5775; h) D.-I. Kwok, R. N. Farr, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3711.
- [55] a) K. Nilsson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2464; b) H. Tida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *ibid.* **1980**, 45, 2938.
- [56] a) P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1579; b) N. M. Doherty, J. E. Bercaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2670.
- [57] a) T. D. Lee, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 399; b) A. Hallberg, L. Westfält, B. Holm, *ibid.* **1981**, 46, 5414; c) A. Hallberg, L. Westfält, C.-M. Andersson, *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1131.
- [58] a) C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 235; b) C.-M. Andersson, J. Larsson, A. Hallberg, *ibid.* **1990**, 55, 5757; c) D. Badone, U. Guzzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3603; d) für die β -Aroylierung von Enol-ethern siehe Lit. [33a] und C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4257.
- [59] C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2112.
- [60] C.-M. Andersson, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1502.
- [61] a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1481; b) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, R. Santi, *ibid.* **1990**, 55, 3654; c) *Synlett* **1992**, 871; d) *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3558.
- [62] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1417.
- [63] I. Moritani, Y. Fujiwara, S. Danno, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 27, 279.
- [64] a) P. J. Stang, M. H. Kowalski, M. D. Schiavelli, D. Longford, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3347; b) P. J. Stang, M. H. Kowalski, *ibid.* **1989**, 111, 3356; c) R. J. Hinkle, P. J. Stang, M. H. Kowalski, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5033.
- [65] a) K. Karabelas, A. Hallberg, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3131; b) K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3896; c) K. Karabelas, A. Hallberg, *ibid.* **1988**, 53, 4909; d) *ibid.* **1986**, 51, 5286.
- [66] a) W. Smadja, S. Czernecki, G. Ville, C. Georgoulis, *Organometallics* **1987**, 6, 166; b) *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2479; c) W. Smadja, G. Ville, G. Cahiez, *ibid.* **1984**, 25, 1793; d) J. B. Melpolder, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 265; e) A. J. Chalk, S. A. Magennis, *ibid.* **1976**, 41, 273; f) Y. Tamaru, Y. Yamada, T. Arimoto, Z.-i. Yoshida, *Chem. Lett.* **1978**, 975; g) K. von Werner, *J. Organomet. Chem.* **1977**, 136, 385; h) Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-i. Yoshida, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3396; i) *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3365; j) *ibid.* **1978**, 919; k) A. Kasahara, T. Izumi, M. Maemura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 1021; l) A. J. Chalk, S. A. Magennis in *Catalysis in Organic Synthesis* (Hrsg.: G. V. Smith), Academic Press, New York, **1977**, S. 139; m) R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5526.
- [67] a) R. C. Larock, D. J. Leuck, L. W. Harrison, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6399; b) R. C. Larock, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4329; c) R. C. Larock, H. Song, S. Kim, R. A. Jacobson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 834.
- [68] a) R. C. Larock, W.-Y. Leung, S. Stolz-Dunn, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6629; b) A. P. Wells, W. Kitching, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2517.
- [69] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2121; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 324; c) *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1133; d) *ibid.* **1990**, 31, 6641.
- [70] E. Bernocchi, S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3073.
- [71] Die Desilylierung unterbleibt auch bei der Kupplung von Alkenyltrimethylsilylanen mit in situ erzeugtem Acetatoxyphenylpalladium oder Phenylpalladiumtetrafluoroborat: a) K. Kikukawa, K. Ikenaga, F. Wada, T. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5789; b) K. Kikukawa, K. Ikenaga, K. Kono, K. Toritani, F. Wada, T. Matsuda, *J. Organomet. Chem.* **1984**, 270, 277; c) K. Ikenaga, K. Kikukawa, T. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1276.

- [72] a) K. S. Chu, G. R. Negrete, J. P. Konopelski, F. J. Lakner, N.-T. Woo, M. M. Olmstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1800; b) G. E. Stokker, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3179.
- [73] a) S. Cacchi, F. La Torre, G. Palmieri, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, C48; b) S. Cacchi, G. Palmieri, *Synthesis* **1984**, 575; c) S. Cacchi, A. Arcadi, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4236; d) A. Arcadi, F. Marinelli, S. Cacchi, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *312*, C27; e) A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Synlett* **1991**, 27.
- [74] A. Amorese, A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, S. Cerrini, W. Fedeli, G. Ortar, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 813.
- [75] R. Benhaddou, S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4612.
- [76] a) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34; c) Janssen Chim. Acta **1991**, *9*, 3; d) B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255.
- [77] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [78] a) F. Fringuelli, A. Taticchi, *Dienes in the Diels-Alder Reaction*, Wiley, New York, **1990**; b) W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1990**; c) D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 187; d) E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, *32*, 1; e) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183; f) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63; g) D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder-Ene Reactions*, Springer, Berlin, **1984**.
- [79] B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651.
- [80] Ein alternativer Reaktionsmechanismus, der die Bildung einer palladacyclischen Zwischenstufe vorsieht, wird ebenfalls diskutiert, siehe Lit. [76 b].
- [81] a) P. N. Rylander, *Hydrogenation Methods*, Academic Press, London, **1985**; b) *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, **1979**; c) W. Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3. Aufl., Cambridge, University Press, Cambridge, **1986**, S. 411; d) M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis. Procedures and Commentary*, Wiley-Interscience, New York, **1978**; e) S. Nishimura, U. Takagi, *Catalytic Hydrogenation. Application to Organic Synthesis*, Tokyo Kagaku Daijin, Tokio, **1987**.
- [82] a) B. M. Trost, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615; b) *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385; c) *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1199; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173; d) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523; e) J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 144; f) R. Baker, *Chem. Ind. (London)* **1980**, 816; g) J. Tsuji, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2371; h) B. M. Trost, *ibid.* **1981**, *53*, 2357; i) J. Tsuji, *ibid.* **1982**, *54*, 197; j) *ibid.* **1986**, *58*, 869; k) *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361; l) B. M. Trost, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 263; m) J. Tsuji, *ibid.* **1986**, *300*, 281; n) P. M. Maitlis, P. Espinek, M. J. H. Russel in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 385; o) G. Consiglio, R. M. Waymouth, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 257, zit. Lit.; p) C. G. Frost, J. Howarth, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
- [83] a) H. Grennberg, S. Faizon, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 269; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 263; b) J.-E. Bäckvall, R. B. Hopkins, H. Grennberg, M. M. Mader, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5160; c) J.-E. Bäckvall, A. K. Awasthi, Z. D. Renko, *ibid.* **1987**, *109*, 4750; d) J.-E. Bäckvall, S. E. Byström, R. E. Nordberg, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4619; e) J.-E. Bäckvall, J.-E. Nyström, R. E. Nordberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3676; f) J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, J.-E. Nyström, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3479; g) J.-E. Bäckvall, R. F. Nordberg, E. E. Björkman, C. Moberg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 943; h) J.-E. Bäckvall, A. Gogoll, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2243; i) J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, D. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6892; j) J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, *ibid.* **1981**, *103*, 4959.
- [84] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467; b) R. Rossi, A. Carpita, M. G. Quirici, M. L. Gaudenzi, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 631; c) V. Ratovelomana, G. Linstrumelle, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 917; d) T. F. Tam, R. W. Spencer, E. M. Thomas, L. J. Copp, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6849; e) E. J. Corey, M. d'Alarcao, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3589; f) P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6921; g) S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *ibid.* **1988**, *110*, 631; h) A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217; i) K. Tomioka, H. Fujita, K. Koga, *ibid.* **1989**, *30*, 851.
- [85] G. C. Nwokogu, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3263.
- [86] A. R. Hunt, S. K. Stewart, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3599.
- [87] a) S. Cacchi, M. Felici, B. Pietroni, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3137; b) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5121; c) *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6397.
- [88] a) R. C. Larock, S. Babu, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2013; b) G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *300*, 57; c) R. C. Larock, S. S. Hersherger, K. Takagi, M. A. Mitchell, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2450; d) A. Arcadi, F. Marinelli, E. Bernocchi, S. Cacchi, G. Ortar, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *368*, 249.
- [89] a) M. Ahmar, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4505; b) N. Kopola, B. Friess, B. Cazes, J. Gore, *ibid.* **1989**, *30*, 3963; c) B. Cazes, V. Colovray, J. Gore, *ibid.* **1988**, *29*, 627.
- [90] a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1989; b) M. Uno, T. Takahashi, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 785.
- [91] R. C. Larock, S. Ding, C. Tu, *Synlett* **1993**, 145, zit. Lit.
- [92] F. E. Meyer, K.-H. Ang, A. G. Steinig, A. de Meijere, *Synlett* **1994**, 191, zit. Lit.
- [93] T. Mandai, S.-i. Hasegawa, T. Fujimoto, M. Kawada, J. Nokami, J. Tsuji, *Synlett* **1990**, 85.
- [94] Zur Synthese von Polyiodbenzolen siehe D. L. Mattern, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3051.
- [95] a) J. E. Plevyak, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2454; b) J. E. Plevyak, J. E. Dickerson, R. F. Heck, *ibid.* **1979**, *44*, 4078.
- [96] W. Tao, S. Nesbitt, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 63.
- [97] a) A. Lansky, O. Reiser, A. de Meijere, *Synlett* **1990**, 405; b) K. Voigt, A. Lansky, A. de Meijere, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [98] R. Diercks, J. C. Armstrong, R. Boese, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 268.
- [99] Hexaethenylbenzol wurde durch Dehydrobromierung von Hexakis(1-brom-ethyl)benzol hergestellt: a) J. M. Bollinger, J. J. Burke, E. M. Arnett, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1310; b) C. Krüger, M. Yalpani, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 3359.
- [100] A. Lansky, A. de Meijere, unveröffentlichte Ergebnisse; A. Lansky, Dissertation, Universität Göttingen, **1992**.
- [101] G. Rümper, A. de Meijere, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [102] U. Scherf, K. Müllen, *Synthesis* **1992**, 23.
- [103] T. J. Katz, A. M. Gilbert, M. E. Huttenloch, G. Min-Min, H. H. Brintzinger, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3551.
- [104] a) N. A. Cortese, C. B. Ziegler, Jr., B. J. Hrnjez, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2952; b) I. Arai, G. D. Daves, Jr., *ibid.* **1979**, *44*, 21; c) C.-M. Andersson, A. Hallberg, G. D. Daves, Jr., *ibid.* **1987**, *52*, 3529; d) P. J. Harrington, K. A. di Fiore, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 495; e) Y. Tamaru, Y. Yamada, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 329; f) I. Arai, G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4110.
- [105] a) R. C. Larock, W. H. Gong, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2047; b) *ibid.* **1990**, *55*, 407.
- [106] Erste intramolekulare Versionen siehe a) R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1697; b) M. M. Abelman, T. Oh, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130.
- [107] a) E. J. Corey, C.-P. Chen, M. J. Parry, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2899; b) S.-B. Hwang, M.-H. Lam, T. Biftu, T. R. Beattie, T.-Y. Shen, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 15639.
- [108] M. Prasad, J. C. Tomes, J. R. Wareing, H. C. Smith, S. H. Cheon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2877.
- [109] a) S. Hillers, O. Reiser, *Synlett* **1994**, im Druck; b) C. Bubert, O. Reiser, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [110] Neuere Übersichtsartikel: a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345; b) R. Noyori, *Science* **1990**, *248*, 1194; c) I. Ojima, N. Chos, C. Bastos, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6901; d) S. L. Blystone, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1663; e) H. Brunner in *Topics in Stereochem.*, Vol. 18 (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), **1989**, S. 129.
- [111] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.
- [112] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738.
- [113] a) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417; b) F. Ozawa, T. Hayashi, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 267; c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1485; d) *Chem. Lett.* **1992**, 2177; e) F. Ozawa, Y. Kobatake, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2505.
- [114] a) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **1990**, 1953; b) K. Kagechika, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4093; c) Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2589; d) Y. Sato, T. Honda, M. Shibasaki, *ibid.* **1992**, *33*, 2593; e) M. Shibasaki, Y. Sato, K. Kagechika, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1992**, *50*, 826; f) K. Kagechika, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1773; g) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4219; h) S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, *34*, 4965; i) T. Takemoto, M. Sodeoka, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8477.
- [115] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571.
- [116] S. Hillers, O. Reiser, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5265.
- [117] S. Hillers, A. Niklaus, O. Reiser, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3169.
- [118] a) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, in Lit. [44 d]; b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6845; c) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett* **1993**, 393.
- [119] a) M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5563; b) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3348; c) C. R. Johnson, T. D. Penning, *ibid.* **1986**, *108*, 5655; d) T. Tanaka, N. Okamura, K. Bannai, A. Hazato, S. Sugiura, K. Tomimori, K. Manabe, S. Kurozumi, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6747; e) J. R. Behling, K. A. Babiak, J. S. Ng, A. L. Campbell, R. Moretti, M. Koerner, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2641; f) M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *ibid.* **1988**, *110*, 4718; g) E. J. Corey, K. Niumura, Y. Konishi, S. Hashimoto, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2199.
- [120] D. P. Curran in *Advances in Free Radical Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: D. D. Tanner), JAI, Greenwich, **1990**, S. 121.
- [121] a) R. C. Larock, N. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6253; frühere verwandte Arbeiten siehe: b) *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7815; c) R. C. Larock, F. Kondo, K. Narayanan, L. K. Sydes, M.-F. Hsu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5737; d) R. C. Larock, N. H. Lee, *ibid.* **1991**, *32*, 5911.

- [122] a) S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Tadokoro, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3499; b) S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Kotani, *ibid.* **1990**, 31, 5319; c) S. Torii, H. Okumoto, T. Kotani, S. Nakayasu, H. Ozaki, *ibid.* **1992**, 33, 3503.
- [123] M. Catellani, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4517.
- [124] R. C. Larock, K. Takagi, J. P. Burkhart, S. S. Hershberger, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3759.
- [125] M. Catellani, G. P. Chiusoli, W. Giroladini, G. Salerno, *J. Organomet. Chem.* **1980**, 199, C21.
- [126] M. Kosugi, H. Tamura, H. Sano, T. Migita, *Tetrahedron* **1989**, 45, 961.
- [127] M. Catellani, G. P. Chiusoli, S. Concarri, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5263.
- [128] M. Catellani, G. P. Chiusoli, P. Sgarabotto, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 240, 311.
- [129] K. Albrecht, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2539.
- [130] a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 286, C13; b) Übersicht: *Gazz. Chim. Ital.* **1993**, 123, 1, zit. Lit.
- [131] a) O. Reiser, M. Weber, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1071; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1037; b) K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, A. de Meijere, *Synlett* **1992**, 521; c) K. Albrecht, O. Reiser, M. Weber, B. Knie-riem, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1994**, 50, 383.
- [132] Palladium(IV)-Komplexe sind mehrfach als katalytisch aktive Zwischenstufen diskutiert worden: a) P. M. Maitlis, F. G. A. Stone, *Chem. Ind. (London)* **1962**, 1865; b) P. M. Maitlis, *The Organic Chemistry of Palladium*, Vol. 1, Academic Press, New York, 1971, S. 84; c) P. M. Maitlis, P. Espinet, M. J. H. Russel in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 6 (Hrsg.: G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 279, zit. Lit.; d) J. F. Stille, K. S. Y. Lau, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5841; e) D. Milstein, J. K. Stille, *ibid.* **1979**, 101, 4981, 4992; f) S. J. Tremont, H. U. Raman, *ibid.* **1984**, 106, 5759; g) B. M. Trost, C. Chan, G. Ruhter, *ibid.* **1987**, 109, 3486; h) H. Azizian, C. Eaborn, A. Pidcock, *J. Organomet. Chem.* **1981**, 215, 49; i) B. A. Markies, A. J. Canty, M. D. Janssen, A. L. Spek, J. Boersma, G. van Koten, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, 110, 477; j) Übersicht: A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 83, zit. Lit.
- [133] a) C.-S. Li, C.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 710; b) C.-H. Liu, C.-S. Li, C.-H. Cheng, *Organometallics* **1994**, 13, 18.
- [134] a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 346, C27; b) M. Catellani, B. E. Mann, *ibid.* **1990**, 390, 251; c) M. Catellani, G. P. Chiusoli, M. C. Fagnola, *EUROCHEM Conference on Nitrogen Ligands in Organometallic Chemistry and Homogenous Catalysis*, Alghero, Italien, 10.–15. Mai 1992, OC 18.
- [135] Neueste Arbeiten zur oxidativen Addition an Palladium(II) siehe a) B. A. Markies, A. J. Canty, J. Boersma, G. van Koten, *Organometallics* **1994**, 13, 2053; C. Dücker-Beußer, R. van Eldik, A. J. Canty, *ibid.* **1994**, 13, 2412.
- [136] a) M. Catellani, G. P. Chiusoli, C. Castagnoli, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 407, C30; b) M. Catellani, G. P. Chiusoli in *Advances in Catalyst Design* (Hrsg.: M. Graziani, C. N. R. Rao), World Scientific, Singapur, **1991**, S. 243.
- [137] a) J. E. Rice, Z.-W. Cai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1675; b) *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1415.
- [138] R. Laschauer, T. Kappe, *Synthesis* **1990**, 387.
- [139] a) G. Dyker, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1079; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1023; b) *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 234; c) *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7241; d) *Chem. Ber.* **1994**, 127, 739.
- [140] a) M. Uno, K. Seto, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 932; b) M. Uno, K. Seto, W. Ueda, M. Masuda, S. Takahashi, *Synthesis* **1985**, 506.
- [141] a) M. A. Ciufolini, M. E. Browne, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 171; b) M. A. Ciufolini, H.-B. Qi, M. E. Browne, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4149.
- [142] E. Picrs, P. C. Marais, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3454.
- [143] a) D. Bouyssi, G. Balme, G. Fournet, N. Monteiro, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1641; b) G. Balme, D. Bouyssi, R. Faure, J. Gore, B. van Hemelryck, *Tetrahedron* **1992**, 48, 3891; c) N. Monteiro, J. Gore, G. Balme, *ibid.* **1992**, 48, 10103; d) G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *ibid.* **1991**, 47, 6293; e) G. Fournet, G. Balme, B. van Hemelryck, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5147; f) N. Monteiro, G. Balme, J. Gore, *ibid.* **1991**, 32, 1645; g) G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *ibid.* **1989**, 30, 69.
- [144] N. Yanagihara, C. Lambert, K. Iritani, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2753.
- [145] a) A. Arcadi, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, *Synlett* **1991**, 407; b) D. Bouyssi, J. Gore, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2811; c) T. Tsuda, Y. Ohashi, N. Nagahama, R. Sumiya, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2650; d) D. Bouyssi, G. Balme, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6541.
- [146] a) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3296; b) T. Fujimura, S. Aoki, E. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2809; c) S. Aoki, T. Fujimura, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6541.
- [147] a) B. Friess, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4089; b) M. Ahmar, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3453.
- [148] V. Gauthier, B. Cazes, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 915.
- [149] R. C. Larock, N. G. Berrios-Peña, C. A. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2615.
- [150] a) R. C. Larock, C. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5882; b) J. M. O'Connor, B. J. Stallman, W. G. Clark, A. Y. L. Shu, R. E. Spada, T. M. Stevenson, H. A. Dieck, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 807.
- [151] R. C. Larock, N. G. Berrios-Peña, C. A. Fried, E. K. Yum, C. Tu, W. Leong, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4509.
- [152] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *Synlett* **1990**, 529; für Beispiele, in denen die Arylierung oder Vinylierung von Methylcyclopropanen nicht nur zur Bildung von Allylkomplexen führt, siehe b) G. Balme, G. Fournet, J. Gore, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3855; c) G. Fournet, G. Balme, J. Gore, *ibid.* **1987**, 28, 4533; d) R. Grigg, P. Kennewell, A. Teasdale, V. Sridharan, *ibid.* **1993**, 34, 153; für weitere Arbeiten zur Ringöffnung von Vinylcyclopropanen und Cyclobutanen siehe e) R. C. Larock, S. Varaprath, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3432; f) W. Fischetti, R. F. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1985**, 293, 391.
- [153] a) C. K. Narula, K. T. Mak, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2793; b) L. Shi, C. K. Narula, K. T. Mak, L. Kao, Y. Xu, R. F. Heck, *ibid.* **1983**, 48, 3894; c) H. A. Dieck, R. F. Heck, *ibid.* **1975**, 40, 1083; d) B. A. Patcl, R. F. Heck, *ibid.* **1978**, 43, 3898; e) J. I. Kim, B. A. Patcl, R. F. Heck, *ibid.* **1981**, 46, 1067; f) F. G. Stakem, R. F. Heck, *ibid.* **1980**, 45, 3584.
- [154] G. D. Harris, Jr., R. J. Herr, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2528.
- [155] a) R. C. Larock, S. Ding, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 804; b) R. C. Larock, S. J. Ilkka, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2211; c) R. C. Larock, S. K. Stolz-Dunn, *ibid.* **1989**, 30, 3487.
- [156] a) R. C. Larock, S. Ding, C. Tu, *Synlett* **1993**, 145; b) R. C. Larock, S. K. Stolz-Dunn, *ibid.* **1990**, 341; c) *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5069.
- [157] R. C. Larock, S. Ding, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2081.
- [158] a) S. Torii, L. H. Xu, H. Okumoto, *Synlett* **1992**, 515; b) N. G. Kundu, M. Pal, J. S. Mahantny, S. K. Dasgupta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 41; c) A. Arcadi, F. Marinelli, S. Cacchi, *Synthesis* **1986**, 749; siehe auch: d) Y. Kondo, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1989**, 29, 10113.
- [159] a) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6689; b) D. Wensbo, A. Eriksson, T. Jeschke, U. Annby, S. Gronowitz, L. A. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2823.
- [160] X. Garcias, P. Ballester, J. M. Saa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7739.
- [161] R. C. Larock, M.-Y. Kuo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 569.
- [162] R. J. Perry, B. D. Wilson, R. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2883.
- [163] a) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4073; b) S. Torii, H. Okumoto, L. H. Xu, *ibid.* **1991**, 32, 237; c) V. N. Kalinin, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomaryov, *ibid.* **1992**, 33, 373.
- [164] S. Torii, L. H. Xu, M. Sadakane, H. Okumoto, *Synlett* **1992**, 513.
- [165] a) Z.-W. An, M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 397, C31; siehe auch b) E. Brocato, C. Castagnoli, M. Catellani, G. P. Chiusoli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7433.
- [166] Weitere Beispiele: a) E. Dalcanele, Z.-W. An, L. P. Battaglia, M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 437, 375; b) R. C. Larock, C.-L. Liu, H. H. Lau, S. Varaprath, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4459; c) R. J. Perry, S. R. Turner, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6573; Palladium(II)-katalysierte Cyclisierungen: d) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1845; e) Y. Fukuda, K. Utimoto, H. Nozaki, *Heterocycles* **1987**, 25, 297; f) K. Iritani, S. Matsubara, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1799; g) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *ibid.* **1989**, 30, 2581; h) Y. Fukuda, S. Matsubara, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5812; i) F.-T. Luo, R.-T. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6835; j) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *ibid.* **1992**, 33, 3915; k) E.-i. Negishi, T. Nguyen, B. O'Connor, *Heterocycles* **1989**, 28, 55; Bildung von Indenonen: l) R. C. Larock, M. J. Doty, S. Cacchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4579.
- [167] D. S. C. Black, P. A. Keller, N. Kumar, *Tetrahedron* **1992**, 48, 7601; b) R. Odle, B. Blevins, M. Ratcliff, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709; c) L. S. Hegedus, T. A. Mulhern, A. Mori, *ibid.* **1985**, 50, 4282; d) L. S. Hegedus, M. R. Sestrick, E. T. Michaelson, P. J. Harrington, *ibid.* **1989**, 54, 4141; e) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, *ibid.* **1984**, 49, 2657; f) L. S. Hegedus, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1113; g) T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1990**, 215; h) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037; i) P. J. Harrington, L. S. Hegedus, K. F. McDaniels, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4335; j) M. Mori, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1133; k) M. Mori, I. Oda, Y. Ban, *ibid.* **1982**, 23, 5315; l) H. Iida, Y. Yuasa, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2938; m) J. M. O'Connor, B. J. Stallman, W. G. Clark, A. Y. L. Shu, R. E. Spada, T. M. Stevenson, H. A. Dieck, *ibid.* **1983**, 48, 807; n) A. Kasahara, T. Izumi, S. Murakami, H. Yanai, M. Takatori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 927; o) A. P. Kozikowski, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3317.
- [168] a) V. H. Rawal, C. Michoud, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1695; b) V. H. Rawal, C. Michoud, R. F. Monestel, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3030.
- [169] W. G. Earley, T. Oh, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3785.
- [170] V. Farina, S. I. Hauck, *Synlett* **1991**, 157.
- [171] M. M. Abelman, L. E. Overman, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959.
- [172] A. Madin, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4859.
- [173] D. L. Comins, M. F. Baevsky, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10971.
- [174] K. F. McClure, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6094.

- [175] T. Hudlicky, H. F. Olivo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9694.
- [176] a) R. Grigg, P. Stevenson, T. Worakun, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1073; b) *ibid.* **1985**, 971; c) R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, P. Stevenson, A. Teasdale, M. Thornton-Pett, T. Worakun, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9703; d) J.-M. Gaudin, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6113; e) E.-i. Negishi, J. M. Tour, *ibid.* **1986**, *27*, 4869; f) E.-i. Negishi, Y. Zhang, B. O'Connor, *ibid.* **1988**, *29*, 2915; g) B. O'Connor, Y. Zhang, E.-i. Negishi, *ibid.* **1988**, *29*, 3903; h) Y. Zhang, B. O'Connor, E.-i. Negishi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5588; i) E.-i. Negishi, G. Wu, J. M. Tour, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6745.
- [177] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [178] B. M. Trost, D. C. Lee, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2271.
- [179] B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586.
- [180] a) B. M. Trost, P. A. Hipskind, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4541; b) B. M. Trost, P. A. Hipskind, J. Y. L. Chung, C. Chan, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1502.
- [181] K. H. Ang, A. Llebaria, S. Bräse, A. Steinig, F. E. Meyer, A. de Meijere, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [182] B. M. Trost, A. S. Tasker, G. Rüther, A. Brandes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 670.
- [183] a) B. M. Trost, D. J. Jebaratnam, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1611; b) B. M. Trost, Vortrag auf der EUCHEM-Conference on Palladium in Organic Synthesis, Sigtuna, Schweden, **1990**.
- [184] a) S. Laschat, F. Narjes, L. E. Overman, *Tetrahedron (Symposium in Print „Palladium in Organic Synthesis“)* **1994**, *50*, 347; b) C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028; c) C. Y. Hong, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3453.
- [185] L. E. Overman, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.
- [186] L. F. Tietze, R. Schimpf, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1138; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1089.
- [187] S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kitahara, S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066.
- [188] Siehe auch H. Brunner, K. Kramler, *Synthesis* **1991**, 1121.
- [189] R. Grigg, M. J. R. Dorrity, J. F. Malone, T. Mongkolsavavaratana, W. D. J. Amilaprasad, Norbert, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3075.
- [190] A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6949.
- [191] Q.-S. Yu, A. Brossi, *Heterocycles* **1988**, *27*, 745.
- [192] a) M. M. Abelman, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328; b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.
- [193] Z. Owczarczyk, F. Lamaty, E. J. Vawter, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10091.
- [194] B. M. Trost, J. Dumas, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 19.
- [195] a) B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1135; b) R. Grigg, M. J. Dorrity, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Sukirthalingam, *ibid.* **1990**, *31*, 1343; c) R. Grigg, V. Sridharan, S. Sukirthalingam, *ibid.* **1991**, *32*, 3855; d) R. Grigg, A. Teasdale, V. Sridharan, *ibid.* **1991**, *32*, 3859; e) R. Grigg, P. Kennewell, A. J. Teasdale, *ibid.* **1992**, *33*, 7789.
- [196] a) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701; b) *ibid.* **1993**, *115*, 9421.
- [197] a) D. J. Kucera, S. J. O'Connor, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304; siehe auch b) L. E. Overman, D. J. Ricca, V. D. Tran, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042; c) L. E. Overman, M. M. Abelman, D. J. Kucera, V. D. Tran, D. J. Ricca, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1813.
- [198] a) A. Arcadi, E. Bernocchi, A. Burini, S. Cacchi, F. Marinelli, B. Pietroni, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 481; b) *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3465.
- [199] A. Arcadi, S. Cacchi, R. C. Larock, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2813.
- [200] a) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **1993**, 65; b) A. Arcadi, A. Burini, S. Cacchi, M. Delmastro, F. Marinelli, B. R. Pietroni, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 976; c) R. D. Walkup, L. Guan, M. D. Mosher, S. W. Kim, Y. S. Kim, *Synlett* **1993**, 88.
- [201] Der Begriff Anionenabfang wurde von Grigg verwendet, um sowohl anionische als auch neutrale übertragbare Gruppen einzuschließen und den Begriff Kreuzkupplung zu vermeiden.
- [202] B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5565.
- [203] R.-T. Wang, F.-L. Chou, F.-T. Luo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4846.
- [204] E.-i. Negishi, Y. Noda, F. Lamaty, E. J. Vawter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4393.
- [205] a) R. Grigg, V. Sridharan, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1139; b) N. Chatani, T. Hanafusa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4714.
- [206] a) K. Nagasawa, Y. Zako, H. Ishihara, I. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4937; b) K. Nagasawa, H. Ishihara, Y. Zako, I. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2523.
- [207] C. Chen, D. Crich, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1945.
- [208] J. L. Mascareñas, A. M. Garcia, L. Castedo, A. Mouriño, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4365.
- [209] T. Takahashi, M. Nakazawa, *Synlett* **1993**, 37.
- [210] a) P. J. Kocienski, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 1400; b) E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2945; c) E. G. Baggiolini, J. A. Iacobelli, B. M. Hennessy, A. D. Batcho, J. F. Sereno, M. R. Uskokovic, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3098; d) M. Kabat, J. Kiegiel, N. Cohen, K. Toth, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2343; e) W. H. Okamura, J. M. Aurrocochea, R. A. Gibbs, A. W. Norman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4072.
- [211] J. M. Nuss, M. M. Murphy, R. A. Rennels, M. H. Heravi, B. J. Mohr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3079.
- [212] a) B. M. Trost, J. Dumas, M. Villa, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836; b) B. M. Trost, W. Pfeigle, H. Urabe, J. Dumas, *ibid.* **1992**, *114*, 1923.
- [213] a) J. M. Nuss, B. H. Levine, R. A. Rennels, M. M. Heravi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5243; b) über einen neuen Zugang zu einem dem Neocarcinostatin-Chromophor verwandten monocyclischen Diendiin durch zwei aufeinanderfolgende regioselektive Pd-katalysierte Kupplungen berichteten Brückner et al. [41].
- [214] a) S. Torii, H. Okumoto, T. Tadokoro, A. Nishimura, Md. A. Rashid, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2139; b) J. M. Nuss, R. A. Rennels, B. H. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6991.
- [215] a) B. M. Trost, D. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7255; b) B. M. Trost, R. Braslau, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1231.
- [216] a) Y. Zhang, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454; b) E.-i. Negishi, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 323; c) Y. Zhang, G.-z. Wu, G. Agnel, E.-i. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- [217] W. S. Johnson, K. Wiedhaup, S. F. Brady, G. L. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3979, zit. Lit.
- [218] O. Reiser, S. Reichow, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1277.
- [219] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 791.
- [220] a) F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6487; b) F. E. Meyer, J. Brandenburg, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 390; c) F. E. Meyer, H. Henniges, A. de Meijere, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 8039.
- [221] Übersichten: a) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081; b) M. J. Winter in *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond. Carbon-Carbon Bond Formation Using Organometallic Compounds*, Vol. 3 (Hrsg.: F. R. Hartley, S. Patai), Wiley, New York, **1985**; c) C. W. Bird, *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*, Vol. 1, Academic Press, New York, **1967**.
- [222] a) P. M. Maitlis, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 93; b) G.-z. Wu, S. J. Geib, A. L. Rheingold, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3238.
- [223] L. J. Silverberg, G.-z. Wu, A. L. Rheingold, R. F. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *409*, 4111.
- [224] a) E.-i. Negishi, L. S. Harring, Z. Owczarczyk, M. M. Mohamud, M. Ay, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3253; b) E.-i. Negishi, M. Ay, T. Sugihara, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5471.
- [225] S. Torii, H. Okumoto, A. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4167.
- [226] F. E. Meyer, Dissertation, Universität Göttingen, **1993**.
- [227] F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1991**, 777.
- [228] J. J. Masters, D. K. Jung, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7253.
- [229] L. F. Tietze, T. Grote, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 192.
- [230] H. Muratake, I. Abe, M. Natsume, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2573.
- [231] H. Bienayme, C. Yezeguelian, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3389.
- [232] G. Balme, D. Bouyssi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 403.
- [233] Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1227.
- [234] a) S. W. Lee, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5209; b) Z. Jin, P. L. Fuchs, *ibid.* **1993**, *34*, 5205.
- [235] F. Hong, J. Xia, Y. Xu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1665.
- [236] K. M. Pietrusiewicz, M. Kuźnikowski, M. Koprowski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2143.
- [237] a) W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421; b) A. Steinig, A. de Meijere, unveröffentlichte Ergebnisse: A. Steinig, Diplomarbeit, Universität Göttingen, **1994**.
- [238] a) B. M. Trost, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2271; b) B. M. Trost, L. T. Phan, *ibid.* **1993**, *34*, 4735; c) S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, *34*, 4965; d) M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *ibid.* **1993**, *34*, 5005; e) X. Lu, X. Huang, S. Ma, *ibid.* **1993**, *34*, 5963; f) T. Jeschke, D. Wensbo, U. Annby, S. Gronowitz, *ibid.* **1993**, *34*, 6471; g) M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *ibid.* **1993**, *34*, 7205; h) R. Grigg, V. Sridharan, *ibid.* **1993**, *34*, 7471; i) S. Torii, H. Okumoto, M. Sadakane, M. V. Shostakovskiy, A. B. Ponomarev, V. N. Kalinin, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6773; j) C. Chen, D. Crich, *ibid.* **1993**, *49*, 7943; k) B. M. Trost, B. A. Czeskis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 211; l) M. Amat, S. Hadida, J. Bosch, *ibid.* **1994**, *35*, 793; m) D. C. Horwell, P. D. Nichols, E. Roberts, *ibid.* **1994**, *35*, 939; n) Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *ibid.* **1994**, *35*, 1227; o) C. S. Cho, K. Tanabe, S. Uemura, *ibid.* **1994**, *35*, 1275; p) Y. Hatanaka, K.-i. Goda, T. Hiya, *ibid.* **1994**, *35*, 1279; q) B. M. Trost, L. Zhi, K. Imai, *ibid.* **1994**, *35*, 1361; r) H.-J. Knölker, N. O'Sullivan, *ibid.* **1994**, *35*, 1695; s) C. S. Cho, S.-i. Motofusa, S. Uemura, *ibid.* **1994**, *35*, 1739; t) P. Vittoz, D. Bouyssi, C. Traversa, J. Goré, G. Balme, *ibid.* **1994**, *35*, 1871; u) A. Brown, R. Grigg, T. Ravishankar, M. Thornton-Pett, *ibid.* **1994**, *35*, 2753; v) L. Besson, J. Bazin, J. Goré, B. Cazes, *ibid.* **1994**, *35*, 2881; w) R. Grigg,

- H. Khalil, P. Levett, J. Virica, V. Sridharan, *ibid.* **1994**, 35, 3197; x) C. Y. Hong, L. E. Overman, *ibid.* **1994**, 35, 3453; y) T. Jeffery, J.-C. Galland, *ibid.* **1994**, 35, 4103; z) K. Ono, K. Fugami, S. Tanaka, Y. Tamaru, *ibid.* **1994**, 35, 4133.
- [239] a) C. S. Nylund, J. M. Klopp, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4287; b) R. Grigg, J. Redpath, V. Sridharan, D. Wilson, *ibid.* **1994**, 35, 4429; c) R. Grigg, P. Fretwell, C. Meerholtz, V. Sridharan, *Tetrahedron* **1994**, 50, 359; d) Y. Sato, S. Nukui, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *ibid.* **1994**, 50, 371; e) E.-i. Negishi, C. Copéret, T. Sugihara, I. Shimoyama, Y. Zhang, G. Wu, J. M. Tour, *ibid.* **1994**, 50, 425; f) A. Arcadi, S. Cacchi, V. Carnicelli, F. Marinelli, *ibid.* **1994**, 50, 437.
- [240] a) G. Dyker, J. Körning, P. G. Jones, P. Bubenitschek, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1805; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1733; b) G. Dyker, *ibid.* **1994**, 106, 117 bzw. **1994**, 32, 103; c) L.-F. Tietze, R. Schimpf, *ibid.* **1994**, 106, 1138 bzw. **1994**, 32, 1089.
- [241] a) G. Dyker, *J. Org. Chem.* **1993**, 115, 6426; b) T. Hosoya, E. Takashiro, T. Matsumoto, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1004; c) B. M. Trost, A. Stephen, K. Hashmi, *ibid.* **1994**, 116, 2183; d) B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *ibid.* **1994**, 116, 4268; e) B. M. Trost, M. Lautens, G. J. Tanoury, C. Chan, D. T. MacPherson, *ibid.* **1994**, 116, 4255.
- [242] a) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5298; b) V. H. Rawal, C. Michoud, *ibid.* **1993**, 58, 5583; c) A. Ashimori, T. Matsuura, L. E. Overman, D. J. Poon, *ibid.* **1993**, 58, 6949; d) R. J. Perry, B. D. Wilson, *ibid.* **1993**, 58, 7016; e) J. M. Takacs, S. V. Chandramouli, *ibid.* **1993**, 58, 7315; f) K. F. McClure, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *ibid.* **1994**, 59, 355; g) K. Nozaki, N. Sato, H. Takaya, *ibid.* **1994**, 59, 2679; h) V. H. Rawal, S. Iwasa, *ibid.* **1994**, 59, 2685.
- [243] a) A. Arcadi, S. Cacchi, G. Fabrizi, F. Marinelli, *Synlett* **1993**, 65; b) I. W. Davies, D. I. C. Scopes, T. Gallagher, *ibid.* **1993**, 85; c) R. D. Walkup, L. Guan, M. D. Mosher, S. W. Kim, Y. S. Kim, *ibid.* **1993**, 88; d) A. Arcadi, S. Cacchi, F. Martinelli, P. Pace, *ibid.* **1993**, 743; e) J. Ji, X. Lu, *ibid.* **1993**, 745; f) M. Terakado, M. Miyazawa, K. Yamamoto, *ibid.* **1994**, 134; g) K. Orito, M. Miyazawa, H. Suginome, *ibid.* **1994**, 245; h) S. Sakuraba, K. Awano, K. Achiwa, *ibid.* **1994**, 291; i) P. Nguyen, S. Todd, D. van den Biggelaar, N. J. Taylor, T. B. Marder, F. Wittmann, R. H. Friend, *ibid.* **1994**, 299.
- [244] a) B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824; b) L. F. Tietze, R. Schimpf, *ibid.* **1993**, 876; c) K. Kondo, M. Sodeoka, M. Mori, M. Shibasaki, *ibid.* **1993**, 920; d) M. D. Cliff, S. G. Pyne, *ibid.* **1994**, 681; e) G. McGaffin, A. de Meijere, *ibid.* **1994**, 583.
- [245] a) C.-H. Liu, C.-S. Li, C.-H. Cheng, *Organometallics* **1994**, 13, 18; b) R. A. DeVries, A. Mendoza, *ibid.* **1994**, 13, 2405.
- [246] a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles* **1993**, 36, 2437; b) K. Hirota, H. Kuki, Y. Maki, *ibid.* **1994**, 37, 563.
- [247] a) M. Larhed, C.-M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron* **1994**, 50, 285; b) R. C. Larock, E. K. Yum, H. Yang, *ibid.* **1994**, 50, 305.
- [248] a) T. Sakamoto, Y. Kondo, K. Masumoto, H. Yamanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 235; b) Y. Andersson, B. Långström, *ibid.* **1994**, 1395.
- [249] a) A. I. Amoroso, J. P. Maher, J. A. McCleverty, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1273; b) F. Ozawa, Y. Kobatake, A. Kubo, T. Hayashi, *ibid.* **1994**, 1323.
- [250] G. A. Kraus, H. Kim, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 55.
- [251] Y. Fuchita, Y. Takeda, M. Taga, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 216, 253.