

bezug auf das Olefin), K_2CO_3 (0.052 g, 3 Äquiv.) und Methansulfonamid (0.012 g, 1 Äquiv.) in einem $tBuOH/H_2O$ -Gemisch (1/1, v/v, 4 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Nach 10 min Rühren wurde das polymergebundene Olefin (0.125 mmol, 1 Äquiv.) in einer Portion zugegeben. Nach 24 h Rühren wurde festes $Na_2S_2O_5$ (0.400 g) zugegeben und weitere 5 min gerührt. Anschließend wurde filtriert und nacheinander mit Aceton und Dichlormethan gewaschen. Die Trocknung des Harzes erfolgte im Vakuum über Na_2SO_4 . Das Resultat der Reaktion wurde auf zwei Wegen bestimmt: 1) Das Harz wurde in TFA/CH₂Cl₂ (v/v, 95/5) suspendiert. Nach 30 min wurde das Harz abfiltriert und das Filtrat bis zur Trockene eingeeengt. Der Umsatz der Reaktion vom Olefin zum AD-Produkt wurde durch NMR-Spektroskopie bestimmt. 2) Das Harz wurde in einer methanolischen Natriummethanolatlösung suspendiert und die Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt; danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die chromatographische Trennung über eine Silicagelsäule (Ethylacetat/Hexan, 1/1) ergab den erwünschten Diolmethylester. Der Enantiomerenüberschuß des Produktes wurde durch die NMR-Analyse der entsprechenden Bis-Mosher-Ester bestimmt. – **Methode B:** Die Vorgehensweise entspricht Methode A mit dem Unterschied, daß als Lösungsmittel ein Aceton/Wasser-Gemisch und als Oxidationsmittel *N*-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) verwendet wurde. Das Reaktionsgemisch enthielt eine kleine Menge OsO₄ in $tBuOH$ (OsO₄ 2.5proz. Lösung, 13 μ L, 0.01 Äquiv. in bezug auf das Olefin), den Liganden (0.0025 g, 0.025 Äquiv.), NMO (0.022 g, 1.5 Äquiv.) und Tetraethylammoniumacetat-Tetrahydrat (0.033 g, 1.0 Äquiv.) in einem Aceton/Wasser-Gemisch (10/1, v/v, 4 mL) bei 4 °C.

Eingegangen am 12. Dezember 1996
veränderte Fassung am 12. März 1997 [Z 9881]

Eine einfache Methode zur Schließung mittlerer und großer Ringe durch Cycloisomerisierung von Allenen**

Barry M. Trost,* Pierre-Yves Michellys und (teilweise) Vincent J. Gerusz

Die enorme Bedeutung von Makrocyclen zeigt sich an der großen Zahl biologisch wichtiger Verbindungen mit diesem Gerüsttyp, seien es Carbo- oder Heterocyclen.^[1, 2] Man könnte solche Ringsysteme als einen Kompromiß betrachten, in dem Versuch, konformationelle Starrheit in acyclische Strukturen einzuführen, um deren biologische Wirksamkeit zu erhöhen. Bei kleinen und normalen Ringen führt die begrenzte Flexibilität dazu, daß der Ligand dem Rezeptor genau entsprechen muß, um zu passen. Mittlere und große Ringe nehmen ebenfalls wohldefinierte Konformationen ein, häufig existieren jedoch mehrere Konformationen, die energetisch nahe beim absoluten Minimum liegen. Somit könnten sich die Moleküle auch bei nicht ganz perfektem Design einem Rezeptor ohne übermäßigen Energieaufwand anpassen. Eine derartige Strategie zur Verbesserung der biologischen Wirksamkeit von Wirkstoffen könnte routinemäßig genutzt werden, vorausgesetzt eine geeignete Methodik zum Aufbau der schwer zugänglichen Ringsysteme wäre verfügbar.^[3] Aufgrund unseres Interesses an einfachen Additionsreaktionen entwickelten wir eine Methode zur intramolekularen Addition von Pronucleophilen an Allene.^[4, 5] Mit ihr lassen sich Makrocyclen und Makrolactone mit neun bis siebzehn Ringgliedern herstellen, ohne daß die üblichen Hochverdünnungstechniken zur Unterdrückung der Polymerisation notwendig sind.^[6]

Zunächst untersuchten wir die Cyclisierung des Allens **1**, das nach Reaktion (1) leicht zugänglich ist. Die Nutzung der Allenfunktion als Proelektrophil bei der Pd^0 -katalysierten Reaktion ermöglicht eine einfache Differenzierung gegenüber anderen elektrophilen funktionellen Gruppen, wie sich gerade in diesem Beispiel zeigt: Das Allenyliodid fungiert als chemodifferenziertes Bis-Elektrophil für zwei Alkylierungsschritte. Bei unseren ersten Experimenten setzten wir **1** mit einem Katalysator um, der aus 5 Mol-% π -Allylpalladiumchlorid-Dimer **2** und 12.5 Mol-% 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan **3** in Gegenwart einer Base in THF bei 100 °C (abgeschmolzenes Glasrohr) erzeugt wurde. Die Entscheidung für einen zweizähnigen Liganden basiert auf Ergebnissen von Untersuchungen, in denen monodentate Liganden bei Reaktionen von 1,3-Dienen zur Oligomerisierung geführt hatten.^[7] Erste Ergebnisse signalisierten, daß methanolisches Natriummethoxid (50–100 Mol-%) wirksamer ist als Kalium-*tert*-butoxid. Setzte man eine 0.01 M Lösung des Substrats **1a** in einer Batchreaktion um (keine langsame Addition), so erhielt man den 17gliedrigen Ring **4a**^[8] in einer Ausbeute von 68–68% als einziges Isomer. Die 15.5 Hz-Kopplung der Vinylprotonen (δ = 5.97 und 5.32) im ¹H-NMR-Spektrum weist auf eine (*E*)-Konfiguration hin. Benutzte man 1,3-Bis(2-methoxyphenylphosphino)propan als Ligand, so erhielt man aus **1a** unter ähnlichen Bedingungen den Makrocyclus **4a** in 47%.

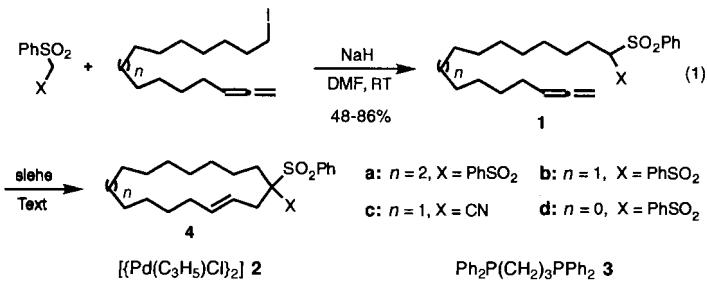
[*] Prof. Dr. B. M. Trost, Dr. P.-Y. Michellys, Dr. V. J. Gerusz
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 415/725-0259
E-mail: bmtrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und dem General Medical Sciences Institute der National Institutes of Health (NIH) gefördert. Wir danken der Bourse Lavoisier und Rhône-Poulenc für Unterstützung von P. Y. M. bzw. V. J. G. Massenspektren wurden von der massenspektrometrischen Abteilung der University of California in San Francisco aufgenommen, die von der NIH Division of Research Resources unterstützt wird.

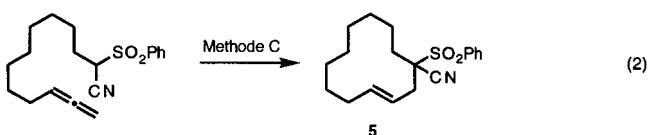
- [2] a) J. L. Crowley, H. Rappoport, *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 135–144; b) C. C. Leznoff, *ibid.* **1978**, *11*, 327–333; c) G. Manecke, W. Storck, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 691–704; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 657–670; d) J. M. J. Frechet, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663–688; e) P. Hodge in *Synthesis and Separations Using Functional Polymers* (Hrsg.: D. C. Sherrington, P. Hodge), Wiley, New York, **1988**, S. 43.
- [3] a) *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: I. M. Chaiken, K. D. Janda), American Chemical Society, Washington, D. C., USA, **1996**; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17–42; c) F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *ibid.* **1996**, *108*, 2436–2487 bzw. **1996**, *35*, 2288–2337; K. D. Janda, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 10779–10785.
- [4] H. Han, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632–7633.
- [5] a) N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steel, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135–8173; b) L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 555–600; c) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527–4554.
- [6] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 799–810.
- [7] A. Gugot, M. Bartholin, *Prog. Polym. Sci.* **1982**, *8*, 277–332.
- [8] a) K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, *121*, 31–79; b) E. Bayer, *Angew.*
- [9] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennan, G. A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [10] Beispiele in der Peptidsynthese: a) G. Heusel, G. Bovermann, W. Göhring, G. Jung, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 681–682; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 642–643; b) H. Frank, H. Hagenmaier, *Experientia* **1975**, *31*, 131–133; Beispiele außerhalb der Peptidchemie: c) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4165–4167; d) C. V. Pittman, L. R. Smith, *ibid.* **1975**, *97*, 1749–1754; e) J. P. Collman, K. M. Kosydar, M. Bressan, W. Laman, T. Garrett, *ibid.* **1984**, *106*, 2569–2579; f) D. E. Bergbreiter, R. Chandran, *ibid.* **1987**, *109*, 174–179; g) *ibid.* **1985**, *107*, 4792–4793; h) J. J. Parlow, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1395–1396; i) F. Svec, J. M. J. Frechet, *Science* **1996**, *273*, 205–211. Zum Nachweis hochreaktiver Intermediate mit zwei polymeren Reagenzien („Dreiphasentest“) siehe: J. Rebek, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 723–731, zit. Lit.
- [11] H. Han, K. D. Janda, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 977–980.
- [12] a) A. R. Frisbee, M. H. Nantz, G. W. Kramer, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7143–7145; b) S. H. Dewitt, A. W. Czarnik, *Curr. Biol.* **1995**, *5*, 640–645; c) G. W. Kramer, P. L. Fuchs, *Chemtech* **1989**, *19*, 682–688; d) S. Hobbs Dewitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 114–122.

Leider führte die Umsetzung anderer Substrate unter diesen Bedingungen zu enttäuschenden Ergebnissen. So lieferte beispielsweise das Allen **1b** nur Spuren eines Makrocyclus. Der Ersatz des methanolischen Methoxids gegen katalytische Mengen an Kalium-*tert*-butoxid (1 Äquiv. bezogen auf Pd) und die Zugabe eines Äquivalents 2-Dimethylaminopyridin (2-DMAP) hatte einen enormen Effekt auf die Reaktion: Der 16gliedrige Makrocyclus **4b** entstand nun in einer Ausbeute von 53%. Beim Übergang zu 4-DMAP verbesserte sich die Ausbeute auf 68%. Die katalytische Menge an Kalium-*tert*-butoxid erwies sich als überflüssig, denn ohne diesen Zusatz nahm die Reaktion einen ähnlichen Verlauf (Methode A, 2.5–5.0 Mol-% **2**, 6.25–12.5 Mol-% **3** und 1 Äquiv. 4-DMAP in THF bei 100 °C). Ein ganzes Äquivalent 4-DMAP war nicht unbedingt erforderlich. Beispielsweise cyclisierte das Cycansulfon **1c** mit 67% Ausbeute (73% bezogen auf umgesetztes Edukt) zu **4c**^[8] in Gegenwart von 3 Mol-% **2**, 7.5 Mol-% **3** und 15 Mol-% 4-DMAP bei einer 0.01 M-Konzentration des Substrates **1c** (Methode B 2.5–5.0 Mol-%, 6.25–12.5 Mol-% **3** und 15–20 Mol-% 4-DMAP in THF bei 100 °C).

Während sich die letztgenannten Reaktionsbedingungen als recht allgemeingültig erwiesen, stießen wir mit abnehmender Ringgröße auf Schwierigkeiten, wie z. B. bei Verbindung **1d** [Gl. (1)]. Die Cyclisierung dieser Verbindung nach Methode B

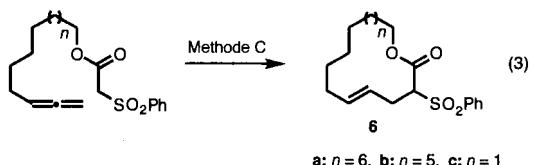


lieferte den 15gliedrigen Ring **4d**^[8] in einer Ausbeute von 28%. Ausgehend von der Überlegung, daß sowohl ein Protonenspender als auch ein Protonenacceptor erforderlich sind, setzten wir als Protonenquelle Essigsäure zu, und zwar ein Äquivalent bezogen auf das doppelt basische Amin 4-DMAP (Methode C). Unter diesen Bedingungen stieg die Ausbeute auf 56%. Eine Verringerung der Ringgröße auf zwölf Glieder führte noch immer zu guten Ausbeuten bei der Makrocyclisierung [Gl. (2)]. In



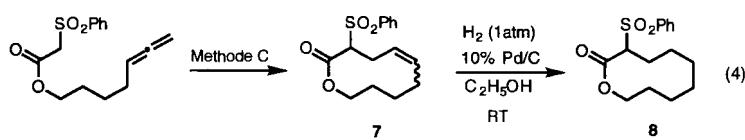
diesem Fall erhöhte sich die Ausbeute an **5**^[8] von 43 auf 55%, wenn man die Substratkonzentration auf 0.005 M (statt 0.01 M) senkte. Dies läßt vermuten, daß bei diesen einfachen Carbocyclen mit abnehmender Ringgröße die Oligomerisierung zu einem Problem wird. Nur ein einziges Isomer der Verbindung **5** wurde erhalten; die 14.3 Hz-Kopplung der Vinylprotonen ($\delta = 5.68$ und 5.48) legt eine (*E*)-Konfiguration nahe.

Die große Bedeutung von Makrolactonen veranlaßte uns, die neue Cyclisierungsmethode für deren Synthese zu erforschen [Gl. (3)]. Die für die Makrocyclisierung benötigten Substrate

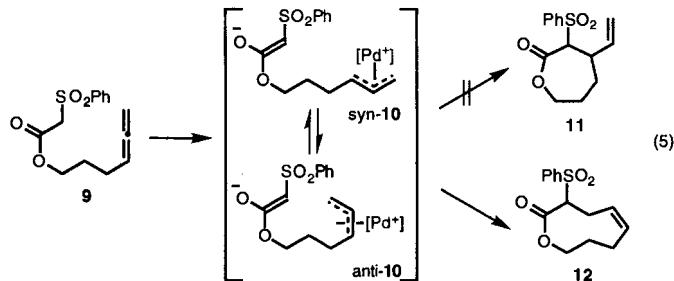


sind leicht durch Veresterung der jeweiligen Allenalkohole zugänglich [Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 4-DMAP, CH_2Cl_2 , RT , 91–97% Ausbeute]. Bei Anwendung von Methode C erhielten wir die 17- und 16gliedrigen Ringe **6a**^[8] bzw. **6b**^[8] in 67 bzw. 57%. Selbst der 12gliedrige Ring **6c**^[8] entstand in einer Ausbeute von 62%. In allen drei Fällen bildete sich als einziges Isomer ein *trans*-konfiguriertes Produkt, was aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren klar hervorging.

Mittelgroße Lactone sind aufgrund ihrer erhöhten Spannung, die durch den transanularen Effekt verursacht wird, besonders schwer zugänglich. Interessanterweise lag die Ausbeute für den 10gliedrigen Ring **7**^[8] mit 82% sogar etwas höher als bei den größeren Ringen [Gl. (4)], aber anders als bei den größeren Rin-



gen entstand ein 1:1-Isomerengemisch. Daß es sich dabei um (*E/Z*)-Isomere handelte, belegte die katalytische Hydrierung, die mit 87% Ausbeute als einzigen Makrocyclus **8**^[8] (Schmp. 132 °C) lieferte. Die Cyclisierung von Verbindung **9** ist ein besonders interessantes Beispiel, da im Prinzip sowohl der 7- als auch der 9gliedrige Ring gebildet werden könnte [Gl. (5)]. Auf-



grund der Spannung, die eine *trans*-Doppelbindung in einem 9gliedrigen Ring verursachen würde,^[9] und aufgrund der üblichen kinetischen Bevorzugung der Bildung 7gliedriger Ringe,^[10] würde man erwarten, daß das thermodynamisch bevorzugte Intermediat **syn-10** die Bildung des Siebenringes stark begünstigen sollte, so daß überwiegend Verbindung **11** entstehen würde.^[11] Im Gegensatz zu dieser Erwartung bildete sich jedoch lediglich der 9gliedrige Ring **12** (Schmp. 119 °C) in 65% Ausbeute, sogar bei einer Substratkonzentration von 0.01 M. Es überrascht nicht, daß nur das (*Z*)-konfigurierte Produkt gefunden wurde, das sich durch eine Kopplungskonstante der Vinylprotonen von 10.8 Hz ($\delta = 5.65$ und 5.37) zu erkennen gab.

Die hohe Effizienz der Bildung der 9- und 10gliedrigen Ringe ermutigte uns, die Herstellung eines 10gliedrigen Makrolactams zu untersuchen, das in der kürzlich als Endopeptidase-Inhibitor beschriebenen Verbindung **14** vorliegt.^[12] Dieses Ringsystem wurde durch Pd^0 -katalysierte Cyclisierung von **13** aufgebaut [Gl. (6)], allerdings nicht ohne Komplikationen. Ironischerweise

Tabelle 1. Spektroskopische Daten von **4a**, **6a**, **12** und **17**.

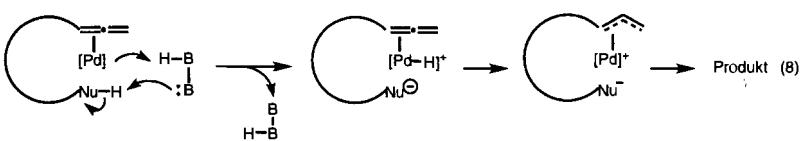
4a: Schmp. 126–127 °C (Ether/Hexan). IR (Reinsubstanz): ν = 1600, 1328, 1146 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.20 (m, 4 H), 7.03 (m, 6 H), 5.96 (dt, J = 14.2, 5.2 Hz, 1 H), 5.31 (dt, J = 14.2, 5.8 Hz, 1 H), 3.23 (bd, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.39 (m, 2 H), 1.91 (m, 4 H), 1.18 (m, 20 H). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 4 H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 4 H), 5.65–5.62 (m, 2 H), 3.02 (d, J = 4 Hz, 2 H), 2.21–2.16 (m, 2 H), 2.11–2.04 (m, 2 H), 1.75–1.66 (m, 2 H), 1.39–1.20 (m, 20 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 137.1 (2 C), 136.4 (2 C), 134.5, 131.4 (4 C), 128.5 (4 C), 121.7, 91.8, 31.5, 31.4, 29.6, 28.5, 27.9, 27.7, 26.5, 26.4, 26.2, 26.1, 26.0, 25.5, 24.9, 22.5.

6a: IR (Film): ν = 1731, 1310, 1145 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 5.69 (dt, J = 14.0, 6.7 Hz, 1 H), 5.19 (dt, J = 14.7, 7.1 Hz, 1 H), 4.21 (dt, J = 11.1, 6.5 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1 H), 3.80 (dt, J = 11.1, 5.4 Hz, 1 H), 2.66 (m, 2 H), 1.93 (m, 2 H), 1.38 (m, 18 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 165.9, 137.1, 135.7, 134.3, 129.4, 129.0, 123.1, 70.9, 66.1, 31.4, 29.6, 27.7, 27.6, 26.9 (2 C), 26.8 (2 C), 26.7, 26.1, 24.3.

12: Schmp. 119 °C (Hexan). IR (Reinsubstanz): ν = 1740, 1325, 1149 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.87 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.65 (td, J = 10.8, 6.7 Hz, 1 H), 5.37 (td, J = 10.8, 6.8 Hz, 1 H), 4.45 (ddd, J = 11.2, 7.3, 4.1 Hz, 1 H), 4.13 (ddd, J = 11.2, 8.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 1 H), 3.09 (td, J = 11.2, 1.1 Hz, 1 H), 2.58 (ddd, J = 12.4, 6.9, 4.4 Hz, 1 H), 2.28 (m, 1 H), 1.88 (m, 3 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.3, 137.8, 136.0, 134.4, 129.3 (2 C), 129.2 (2 C), 122.6, 69.1, 63.9, 26.1, 25.6, 21.6.

17: Schmp. 104–105 °C (Ether/Pentan). IR (CH_2Cl_2): ν = 3348, 1736, 1678, 1509 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.27 (m, 2 H), 4.20 (dd, J = 14.2, 7.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.26 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 1.99 (m, 2 H), 1.40 (m, 8 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 167.6, 167.6, 167.5, 167.1, 66.3, 61.9, 62.2, 52.2, 28.3, 25.7, 24.5, 23.0, 22.2, 19.9, 13.7, 13.6.

—



der Effizienz ist. Auf jeden Fall hat sich die hier beschriebene Methode zur Herstellung von Carbocyclen, Makrolactonen und -lactamen bei Ringgrößen zwischen 9 und 17 als nützlich erwiesen.

Ein eingegangen am 17. Februar 1997 [Z 10129]

Stichworte: Cyclisierungen · Lactame · Lactone · Makrocyclen · Palladium

[1] Einige Übersichten: B. Dietrich, P. Viout, J.-M. Lehn, *Macrocyclic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1993; *Macrolide Antibiotics, Chemistry, Biology, and Practice* (Hrsg.: S. Omura), Academic Press, New York, 1984; *Proteinase Inhibitors* (Hrsg.: A. J. Barrett, G. Salvensen), Elsevier, Amsterdam, 1986.

[2] Einige neuere Beispiele: B. Greve, P. Imming, S. Laufer, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1221; L. Zhang, J. A. Pesti, T. D. Costello, P. J. Sheeran, R. Uyeda, P. Ma, G. S. Kauffman, R. Ward, J. L. McMillan, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5180; T. L. Hendrickson, J. R. Spencer, M. Kato, B. Imperiali, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7636; R. Haubner, W. Schmitt, G. Hölzemann, S. L. Goodman, A. Jonczyk, H. Kessler, *ibid.* **1996**, *118*, 7881.

[3] Einige Übersichtsartikel: C. J. Roxburgh, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767; H. Stach, M. Hesse, *ibid.* **1988**, *44*, 1573; M. A. Titus, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 719; I. Paterson, M. M. Mansuri, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3569. Zur Nutzung der Ringschlußmetathese für Makrocyclisierungen siehe: A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942, zit. Lit.; allerdings ist die langsame Zugabe des Substrates erforderlich. Konformationelle Einschränkungen erleichtern die Ringschlußmetathese und können in einigen Fällen notwendig sein, siehe: S. J. Miller, S.-H. Kim, Z. R. Chen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108.

[4] B. M. Trost, V. J. Gerus, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5156.

[5] Für verwandte Arbeiten, in denen ein Carbaballadierungs-Mechanismus vorgeschlagen wird, siehe: Y. Yamamoto, M. Al-Masum, N. Asao, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019; Y. Yamamoto, M. Al-Masum, N. Fujiwara, N. Asao, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2811. In jüngster Zeit haben Yamamoto et al. den von uns vorgeschlagenen Hydropalladierungs-Mechanismus übernommen, da er mit einigen ihrer Ergebnisse besser im Einklang steht: Y. Yamamoto, M. Al-Masum, A. Takeda, *Chem. Commun.* **1996**, 831; M. Meguro, S. Kamijo, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7453.

[6] Zur Cyclisierung von ω -Halogenallenen siehe: S. Ma, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345.

[7] B. M. Trost, L. Zhi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1831.

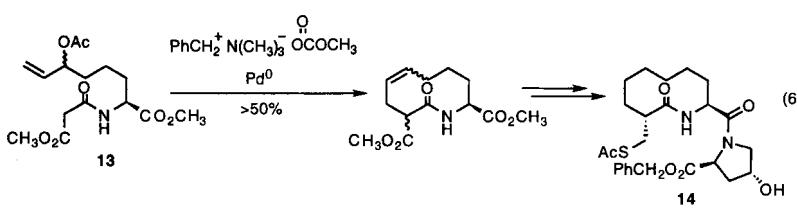
[8] Alle neuen Verbindungen wurden spektroskopisch charakterisiert und die Zusammensetzung durch hochauflösende Massenspektrometrie und/oder Verbrennungsanalyse bestimmt.

[9] A. C. Cope, P. T. Moore, W. R. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3153.

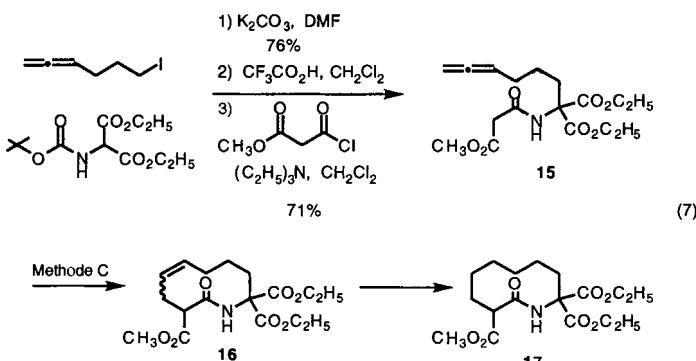
[10] C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini, P. Tamborra, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2591, zit. Lit.

[11] Siehe jedoch: B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4743.

[12] E. P. Johnson, G.-P. Chen, K. R. Fales, B. E. Lenk, R. J. Szendroi, X.-J. Wang, J. A. Carlson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6595.



war Verbindung **13** aus einem Allen hergestellt worden! Wie Gleichung (7) zeigt, ist das Makrocyclisierungssubstrat **15** nach



einer Methode leicht zugänglich, die der von Johnson et al.^[12] analog ist. Die Umsetzung einer 0.01 molaren Lösung des Allens **15** unter unseren „Standardbedingungen“, d. h. nach Methode C, lieferte das Makrolactam **16**^[8] in einer Ausbeute von 86% als (E/Z)-Isomerengemisch. Nach katalytischer Hydrierung erhielten wir als einziges Produkt **17**^[8] (Schmp. 104–105 °C) in 85% Ausbeute. Somit führt die Allencyclisierung nicht nur direkter zum Ziel als die Cyclisierung des verwandten Allylacetates, sie erspart einem auch die teure, silbervermittelte Umwandlung eines Allens in ein Allylacetat, und obendrein geht all dies sogar mit einer höheren Ausbeute einher.