

rungsparameter; $R_1 = 0.044$, $wR_2 = 0.102$, GOF = 1.102 für 1691 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.106$, $wR_2 = 0.141$, GOF = 1.281 für alle 2376 unabhängigen Reflexe). b) Kristallstrukturdaten von **2-CA**: $C_{24}H_{40}O_5 \cdot C_6H_{12}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.2 \times 0.07$ mm, $T = 100$ K, Raumgruppe $P2_1$, $a = 12.353(2)$, $b = 7.675(1)$, $c = 16.359(4)$ Å, $\beta = 111.09(2)^\circ$, $V = 14471(5)$ Å 3 , $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.232$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.085$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 52^\circ$ gesammelt (θ - 2θ -Scan). Die Struktur wurde mit 2823 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 343 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.043$, $wR_2 = 0.110$, GOF = 1.051 für 2425 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.076$, $wR_2 = 0.125$, GOF = 1.084 für alle 3066 unabhängigen Reflexe). c) Kristallstrukturdaten von **3-CA**: $C_{24}H_{40}O_5 \cdot C_7H_{14}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.2 \times 0.1$, $T = 293$ K, monoklin, Raumgruppe $P2_1$, $a = 12.754(3)$, $b = 7.881(2)$, $c = 16.355(3)$ Å, $\beta = 111.97(3)^\circ$, $V = 1524.5(6)$ Å 3 , $Z = 2$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.200$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.655$ mm $^{-1}$, Cu $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 1.54178$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 140^\circ$ gesammelt (θ - 2θ -Scan). Die Struktur wurde mit 2534 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 343 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.041$, $wR_2 = 0.111$, GOF = 1.077 für 2340 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.052$, $wR_2 = 0.122$, GOF = 1.084 für alle 2639 unabhängigen Reflexe). Die Gast-*N*-Nitrosogruppe ist in zwei Positionen fehlgeordnet. Unverändert blieben die Abstände 1–2 und 1–3, sowie die Planarität für die *N*-Nitrosaminogruppe während der Verfeinerung. d) Kristallstrukturdaten von **1-DCA**: $2C_{24}H_{40}O_4 \cdot C_5H_{10}N_2O$, Kristallgröße $0.6 \times 0.45 \times 0.2$ mm, $T = 130$ K, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 26.730(4)$, $b = 13.228(2)$, $c = 13.971(4)$ Å, $V = 4346(2)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.209$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.081$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 48^\circ$ gesammelt (ω - θ -Scan). Die Struktur wurde mit 4345 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 530 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.056$, $wR_2 = 0.132$, GOF = 1.070 für 3459 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.080$, $wR_2 = 0.148$, GOF = 1.073 für alle 4347 unabhängigen Reflexe). Das Gastmolekül war über drei Positionen fehlgeordnet. Es wurde isotrop als starrer Körper mit der molekularen Geometrie von **1** in **1-CA** verfeinert. Summe der Besetzungszahl wurde zu 1.00 (0.55(1) (*pR*-Isomer) sowie 0.30(1) und 0.15(1) (*pS*-Isomer)) verfeinert. e) Kristallstrukturdaten von **3-DCA**: $2C_{24}H_{40}O_4 \cdot C_7H_{14}N_2O$, Kristallgröße $0.4 \times 0.2 \times 0.2$ mm, $T = 130$ K, orthorhombisch, Raumgruppe $P2_12_12_1$, $a = 26.845(5)$, $b = 13.583(3)$, $c = 14.001(3)$ Å, $V = 5105(2)$ Å 3 , $Z = 4$, $\rho_{\text{ber.}} = 1.206$ g cm $^{-3}$, $\mu = 0.080$ mm $^{-1}$, Mo $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.71073$ Å). Daten wurden bis zu $2\theta = 48^\circ$ gesammelt (ω - θ -Scan). Die Struktur wurde mit 3661 Reflexen mit positiven F^2 -Werten verfeinert; 539 Verfeinerungsparameter; $R_1 = 0.059$, $wR_2 = 0.147$, GOF = 1.013 für 2496 Reflexe mit $F > 4\sigma(F)$ ($R_1 = 0.176$, $wR_2 = 0.200$, GOF = 1.094 für alle 4485 unabhängigen Reflexe). Das Gastmolekül wurde anisotrop verfeinert, aber Störungen wurden wegen schwacher molekularer Geometrie, Form des Ellipsoids und großer Restpeaks nahe dem *N*-Nitrosoatom angenommen. Deswegen wurde die Geometrie des Gastes der von **3** im Komplex **3-CA** angepaßt. Daraufhin wurde das Gastmolekül isotrop als starrer Körper verfeinert. Summe der beiden Besetzungszahlen des Gastmoleküls wurde auf 1.0 festgelegt. Die Besetzungszahlen des *E*-angereicherten Stereoisomers wurde auf 0.67(1) verfeinert. f) Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101943 – CCDC-101947“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [10] E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, S. 1137–1138.
- [11] a) F. Johnson, S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5492–5493; b) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375–413; c) M. Gdaniec, M. J. Milewska, T. Poloniński, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7411–7418.
- [12] a) Y. L. Chow, C. J. Colon, J. N. S. Tam, *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2821–2825; b) R. R. Fraser, T. B. Grindley, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *4169*–4172; c) R. R. Fraser, T. B. Grindley, S. Passannanti, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2473–2480.
- [13] Eine Mischung aus 5 mg Komplex und 300 mg KBr wurde zerrieben und zu einer Scheibe mit einem Radius von 10 mm gepreßt. Von der Scheibe wurden jeweils nach Drehung um die optische Achse mehrere

CD-Spektren aufgenommen, um die Reproduzierbarkeit der Spektren zu gewährleisten. Für experimentelle Details siehe auch: a) R. Kuroda, Y. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 433–436; b) K. Rasmussen, N. Ch. P. Hald, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1982**, *36*, 549–554.

- [14] L. Lunazzi, D. Macciantelli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 604–609.
- [15] a) G. V. Shustov, A. V. Kachanov, G. K. Kadorkina, R. G. Kostyanovsky, A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8257–8262; b) G. V. Shustov, A. Rauk, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 928–934.
- [16] G. Snatzke, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 380; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 363–377.

Totalsynthese von (–)-Strychnin über den Wieland-Gumlich-Aldehyd**

Daniel Solé, Josep Bonjoch,* Silvina García-Rubio, Emma Peidró und Joan Bosch*

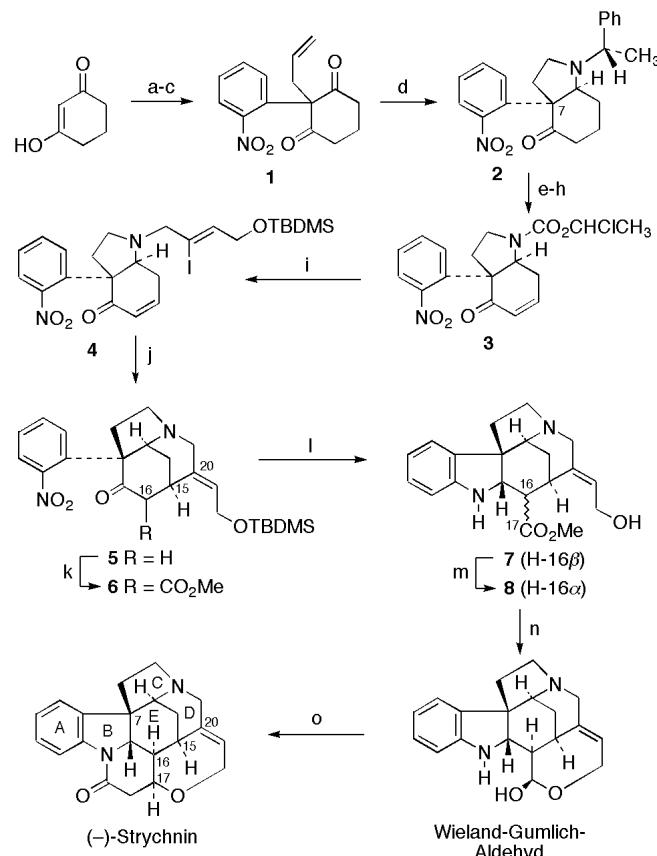
Strychnin, das berühmteste *Strychnos*-Alkaloid,^[1] ist ein seit langem bekannter Naturstoff. Seine komplexe heptacyclische Struktur, die aus nur 24 Gerüstatomen besteht und sechs benachbarte asymmetrische Zentren enthält, von denen sich fünf im zentralen Cyclohexanring befinden, stellt für Chemiker eine ständige präparative Herausforderung dar.^[2] Nachdem die klassische Totalsynthese von Strychnin, eine Pionierleistung von Woodward et al.,^[3] annähernd 40 Jahre lang die einzige Synthese geblieben war, haben in jüngerer Zeit fünf Arbeitsgruppen neue Totalsynthesen dieses Alkaloids veröffentlicht, die entweder über Isostrychnin^[4] oder über den Wieland-Gumlich-Aldehyd^[5] verlaufen. Allerdings gelang nur in einem Fall die enantioselektive Totalsynthese des natürlichen Enantiomers, (–)-Strychnin.^[5c] Diese elegante enantioselektive Synthese von Overman et al. nutzt die Doppelstrategie aus kationischer Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Cyclisierung zum Aufbau des Alkaloid-Grundgerüstes und steigerte die Gesamtausbeute – bei fast gleicher Stufenzahl wie die Synthese von Woodward et al. – um den Faktor 10⁵.

Als bisherigen Höhepunkt unserer Untersuchungen zur Synthese von *Strychnos*-Alkaloiden^[6] beschreiben wir hier eine neue Synthese von (–)-Strychnin. Sie verläuft über den Wieland-Gumlich-Aldehyd und geht von Cyclohexan-1,3-dion aus. Diese Verbindung bildet den zentralen E-Ring von Strychnin,^[7] von dem aus der Pyrrolidin-, Piperidin- und Indolinring nacheinander in drei unterschiedlichen Phasen aufgebaut werden. Diese Strategie hat sich bei der Synthese

[*] Prof. Dr. J. Bonjoch, Prof. Dr. J. Bosch, Dr. D. Solé, Dr. S. García-Rubio, E. Peidró
Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy
University of Barcelona
Av. Joan XXIII s/n, E-08028 Barcelona (Spanien)
Fax: (+34) 93-4021896
E-mail: bonjoch@farmacia.far.ub.es

[**] Diese Arbeit wurde vom DGICYT, Spanien, (Projekte PB94-0214 und PB97-0877) und vom DGEU, Katalonien, (1997SGR-0018 und 1997SGR-00166) gefördert.

von pentacyclischen *Strychnos*-Alkaloiden vom Curantyp als sinnvoll erwiesen.^[6d] Die wichtigsten Aspekte der Synthese sind: 1) Die leichte Herstellung – in nur vier Stufen aus Cyclohexan-1,3-dion – der ersten enantiomerenreinen Zwischenstufe, dem 3a-(2-Nitrophenyl)octahydroindol-4-on **2**, das das kritische quartäre C7-Zentrum enthält (Schema 1);



Schema 1. Synthese von (-)-Strychnin: a) $2\text{-IC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$, K_2CO_3 , DMSO, $85\text{--}90^\circ\text{C}$, 72%; b) $\text{BrCH}_2\text{CH=CH}_2$, K_2CO_3 , Aceton, Rückfluß, 85%; c) Toluol, geschlossenes Rohr, $180\text{--}190^\circ\text{C}$, 80%; d) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann $(S)\text{-PhCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$, NaBH_3CN , $i\text{PrOH}$, 37%; e) $\text{CICO}_2\text{CHClMe}$, 135°C , 72%; f) $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$, Me_3SiI , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pentan}$ (1/1), -20°C ; g) PhSeCl , $(\text{PhSe})_2$, THF, 70%; h) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann $i\text{Pr}_2\text{NH}$, 72%; i) MeOH , Rückfluß, dann $(Z)\text{-BrCH}_2\text{Cl=CHCH}_2\text{OTBDMS}$, K_2CO_3 , LiI , CH_3CN , 50°C , 74%; j) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , Et_3N , 90°C , 53%; k) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, HMPA, THF, -78°C , dann NCCO_2Me , 67%; l) Zn -Staub, H_2SO_4 , MeOH , Rückfluß; m) NaH , MeOH , Rückfluß, 26%; n) DIBAL, Toluol, -40°C , 65%; o) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, Ac_2O , NaOAc , AcOH , 110°C , 49%. – DMSO = Dimethylsulfoxid, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

2) der Ringschluß des Piperidinrings in einer Pd-katalysierten Reaktion (Knüpfung der Bindung C15-C20), die den stereo-selektiven Einbau der *E*-konfigurierten C20-Doppelbindung sicherstellt; und 3) der Ringschluß des Indolinrings in einem fortgeschrittenen Synthesestadium durch reduktive Cyclisierung der α -(2-Nitrophenyl)keton-Einheit.

Das chirale, nichtracemische *cis*-Octahydroindolone **2** wurde, wie früher berichtet,^[6d] aus dem prochiralen Dion **1** in einer Eintopfreaktion hergestellt, die aus einer Ozonolyse mit einer anschließenden doppelten reduktiven Aminierung mit (*S*)-1-Phenylethylamin als Aminocyclisierungsmittel^[8] bestand. Die Entfernung des α -Phenylethylsubstituenten über

die Bildung eines Carbamats, anschließende Bildung der Enoneinheit, Abspaltung der Schutzgruppe vom Pyrrolidin-Stickstoffatom und schließlich die Alkylierung des so erhaltenen bicyclischen sekundären Amins mit (*Z*)-1-Brom-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-iodbut-2-en^[9] führte zur Schlüsselzwischenstufe **4**.

Ursprünglich hatten wir gehofft, den Piperidinring mit dem Ethylenrest schließen zu können und durch eine Pd-katalysierte Tandemreaktion den funktionalisierten Ein-Kohlenstoff-Substituenten an C16 einführen zu können.^[10] Aber zahlreiche Versuche, die Dominoreaktion aus Cyclisierung und Carbonylierung (Pd-Katalysator, CO, MeOH)^[11] einzuleiten, schlugen fehl. Stattdessen wurde der Ester isoliert, der durch Methoxycarbonylierung des zunächst gebildeten Vinylpalladiumderivats entstanden war.^[12] Angesichts dieser Ergebnisse richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf eine weniger direkte Strategie, bei der die Cyclisierung und die Einführung des funktionalisierten C17-Atoms in zwei getrennten Schritten erreicht werden sollte. Nach umfangreichen Versuchen mit racemischem Ausgangsmaterial wurden für die Cyclisierung die besten Ergebnisse mit $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (0.3 Äquivalente) und PPh_3 (0.6 Äquivalente) als Katalysator in Et_3N unter kurzzeitigem Erhitzen (30 min) auf 90°C erzielt. Unter diesen Bedingungen wurde das tricyclische Keton **5** in 53% Ausbeute isoliert. Diese Cyclisierung ist ein Schlüsselschritt und eine reduktiv verlaufende Variante der Heck-Reaktion, die für Synthesen relativ selten genutzt wird.^[13] Die Methoxycarbonylierung von **5** mit LiHMDS (HMDS = Hexamethyldisilazid) und Cyanameisensäuremethylester führte zum β -Ketoester **6** (55% Ausbeute), einer Verbindung, die bis auf die beiden von Essigsäure abgeleiteten Kohlenstoffatome alle Atome des heptacyclischen Zielmoleküls enthält.

Die Synthese des Wieland-Gumlich-Aldehyds aus **6** erforderte nur noch die Schließung des Indolinrings und die Reduktion des Esters zu einem Aldehyd. Die Umsetzung von **6** mit Zinkstaub in 10proz. Schwefelsäure (in Methanol) führte zur Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe und gleichzeitig zur reduktiven Cyclisierung der α -(2-Nitrophenyl)keton-Einheit. Unter diesen Bedingungen wurde die anfänglich gebildete Anilinacrylat-Zwischenstufe zu einem Gemisch der epimeren Ester **7** und **8** (Verhältnis ca. 9:1) weiter reduziert. Dieses wurde durch Umsetzen mit NaH in MeOH unter Rückfluß zu reinem **8** äquilibriert, das bereits die gewünschte, natürliche Konfiguration an C16 aufweist. Der pentacyclische Ester **8**, der auch eine Zwischenstufe in der Synthese von Overman et al.^[5c] ist, wurde in 26% Gesamtausbeute ausgehend von **6** isoliert. Schließlich führte eine weitere Änderung der Oxidationsstufe durch partielle Reduktion des Esters **8** mit DIBAH (DIBAH = Diisobutylaluminiumhydrid) in Toluol bei -40°C zum Wieland-Gumlich-Aldehyd.^[14, 15]

Dessen Umsetzung zu Strychnin wurde zwar schon vor Jahren veröffentlicht,^[16] weshalb eine Wiederholung nicht notwendig schien. Um aber die Totalsynthese des Naturstoffs zu vervollständigen, folgten wir dem beschriebenen Weg. Das so erhaltene (-)-Strychnin war gemäß DC sowie IR-, ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektroskopie identisch mit einer Probe natürlicher Herkunft. Der $[\alpha]_D^{25}$ -Wert betrug -119.4 ($c = 0.35$, CHCl_3) [Lit. [16]: $[\alpha]_D^{25} = -139$ ($c = 2.0$, CHCl_3)], was

86 % *ee* entspricht.^[17] Dieser *ee*-Wert ist ähnlich dem, den wir bei unserer enantioselektiven Synthese von (–)-Tubifolidin aus dem Azabicyclus **2** erhalten haben.^[6d]

Wir haben eine kurze enantioselektive Synthese – 15 Stufen ausgehend von käuflichem Cyclohexan-1,3-dion – von (–)-Strychnin entwickelt, die einen Chiralitätstransfer von (*S*)-1-Phenylethylamin einschließt, um enantiomerenreines 3a-(2-Nitrophenyl)hexahydroindol-4-on zu erhalten, von dem aus die weiteren Ringe des Zielmoleküls unter hoher Stereokontrolle aufgebaut werden. Unter Berücksichtigung unserer früheren Arbeit^[6d] öffnet die hier entwickelte Strategie einen allgemeinen, enantioselektiven Zugang zu den *Strychnos*-Alkaloiden.

Eingegangen am 14. Juli 1998 [Z12141]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 395–397

Stichwörter: Alkaloide • Asymmetrische Synthesen • Palladium • Stickstoffheterocyclen • Totalsynthesen

- [1] a) U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1204–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1144–1149; b) „Monoterpene Indole Alkaloids“: J. Sapi, G. Massiot in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Suppl. to Vol. 25, Part 4* (Hrsg.: J. E. Saxton, E. C. Taylor), Wiley, New York, **1994**, S. 279–355; c) J. Bosch, J. Bonjoch, M. Amat in *The Alkaloids, Vol. 48* (Hrsg.: G. A. Cordell), Academic Press, New York, **1996**, S. 75–189; d) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, VCH, Weinheim, **1996**, S. 21–40, 641–653.
- [2] Überdies besteht das Interesse daran aus pharmakologischer Sicht noch immer. Siehe z.B.: P. Gharagozloo, M. Miyachi, B. Birdsall, N. J. M. Birdsall, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1974–1980, zit. Lit.
- [3] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751; R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247–288.
- [4] a) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490–7497; b) V. H. Rawal, S. Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685–2686. Siehe auch Lit. [3].
- [5] a) P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403–4405; P. Magnus, M. Giles, R. Bonnert, G. Johnson, L. McQuire, M. Deluca, A. Merritt, C. S. Kim, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116–8129; b) G. Stork, vorgetragen auf der Ischia Advanced School of Organic Chemistry, Ischia Porto, Italien, **1992**; c) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294; S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776–5788.
- [6] a) M. Amat, A. Linares, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6299–6312; b) J. Gràcia, N. Casamitjana, J. Bonjoch, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3939–3951; c) M. Amat, M.-D. Coll, J. Bosch, E. Espinosa, E. Molins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 935–948; d) J. Bonjoch, D. Solé, S. García-Rubio, J. Bosch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7230–7240.
- [7] In dieser Veröffentlichung werden das Numerierungssystem und die Ringbezeichnungen auf der Grundlage der biogenetischen Beziehung von Indolalkaloiden verwendet: J. Le Men, W. I. Taylor, *Experientia* **1965**, *21*, 508–510.
- [8] In einer Voruntersuchung erwies sich dieses Amin als effizientester chiraler Hilfsstoff für die enantioselektive Herstellung von *cis*-3a-(2-Nitrophenyl)octahydroindol-4-onen: D. Solé, J. Bosch, J. Bonjoch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4013–4028.
- [9] Dieses Alkylierungsmittel wurde nach Lit. [4b] hergestellt.
- [10] Es wurde erwartet, daß die intermediäre Alkylpalladiumzwischenstufe, die bei der Cyclisierung entsteht und kein β -H für eine β -Eliminierung enthält, für einen intermolekularen Abfang mit CO stabil genug ist. Für ähnliche Verfahren siehe: R. Grigg, P. Kennewell, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7789–7792; E. Negishi, C.

Coperet, S. Ma, T. Mita, T. Sugihara, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5904–5918.

- [11] $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ als Katalysatoren in mehreren Lösungsmitteln (C_6H_6 , CH_3CN , DMF, DMF/ H_2O) unter verschiedenen Bedingungen.
- [12] a) Wenn die Reaktion in Gegenwart des Abfangreagens LiCN durchgeführt wurde,^[12b] war der Azatricyclus **5** die einzige isolierbare Verbindung (<10%); b) R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3163–3164.
- [13] a) Bei der Heck-Reaktion mit elektronenarmen Olefinen sind zwei konkurrierende Reaktionswege möglich, die Substitution (unter β -H-Eliminierung) und die 1,4-Addition (unter Reduktion der σ -Alkylpalladiumzwischenstufe). Siehe z.B: G. K. Friestad, B. P. Branchaud, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5933–5936; H. Hagiwara, Y. Eda, K. Morohashi, T. Suzuki, M. Ando, N. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4055–4058, zit. Lit.; b) Der Ringschluß des Piperidinrings bei der Synthese von (–)-Strychnin von Rawal und Iwasa^[4b] verläuft, ausgehend von einer tetracyclischen ABCE-Zwischenstufe, über eine nichtreduktive intramolekulare Heck-Reaktion.
- [14] Die chemischen Verschiebungen unserer synthetischen Probe stimmten mit denen einer natürlichen Probe des Wieland-Gumlich-Aldehyds überein: G. Massiot, B. Massoussa, M.-J. Jacquier, P. Thépénier, L. Le Men-Olivier, C. Delaude, R. Verpoorte, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 3293–3304.
- [15] Ausgehend von *rac*-**4**, das wir aus dem N-Methylanalogon von **2**^[6d] erhielten, haben wir außerdem racemischen Wieland-Gumlich-Aldehyd synthetisiert.
- [16] F. A. L. Anet, R. Robinson, *Chem. Ind. (London)* **1953**, 245.
- [17] Dieser *ee*-Wert ist im Einklang mit der optischen Reinheit von **2**, das aus einem (*S*)-1-Phenylethylamin mit ca. 96 % *ee* hergestellt und als 97:3-Gemisch (gemäß HPLC-Analyse) der *cis*-Diastereomere eingesetzt wurde.

Die Nickel-katalysierte Homoallylierung von Aldehyden und Ketonen mit 1,3-Dienen und ihre komplementäre Unterstützung durch Diethylzink und Triethylboran**

Masanari Kimura, Hidetaka Fujimatsu, Akihiro Ezoe, Kazufumi Shibata, Masamichi Shimizu, Satoru Matsumoto und Yoshinao Tamaru*

Die Allylierung von Carbonylverbindungen ist eine Grundreaktion in der organischen Synthese, und viele effiziente Methoden wurden hierfür entwickelt.^[1] Außer den Allyl-Metall-Verbindungen der Alkali- und Erdalkalimetalle wurden auch Allyl-Übergangsmetall-Verbindungen^[2] sowie Allylstannane, -silane und -borane^[1] zur regio- und stereoselektiven Allylierung von Carbonylsubstraten eingesetzt. Die Homoallylierung könnte für organische Umsetzungen ebenso bedeutend sein, doch dieser Methode wurde bisher nur wenig

[*] Prof. Dr. Y. Tamaru, Dr. M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto
Department of Applied Chemistry
Faculty of Engineering, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852–8521 (Japan)
Fax: (+81) 958-47-9008
E-mail: tamaru@net.nagasaki.u.ac.jp

[**] Wir danken Herrn Y. Ohhama (NMR-Abteilung) für seine Hilfe. Für finanzielle Unterstützung danken wir dem japanischen Ministerium für Bildung, Wissenschaft, Sport und Kultur.