

Mehrkomponentenkupplungen

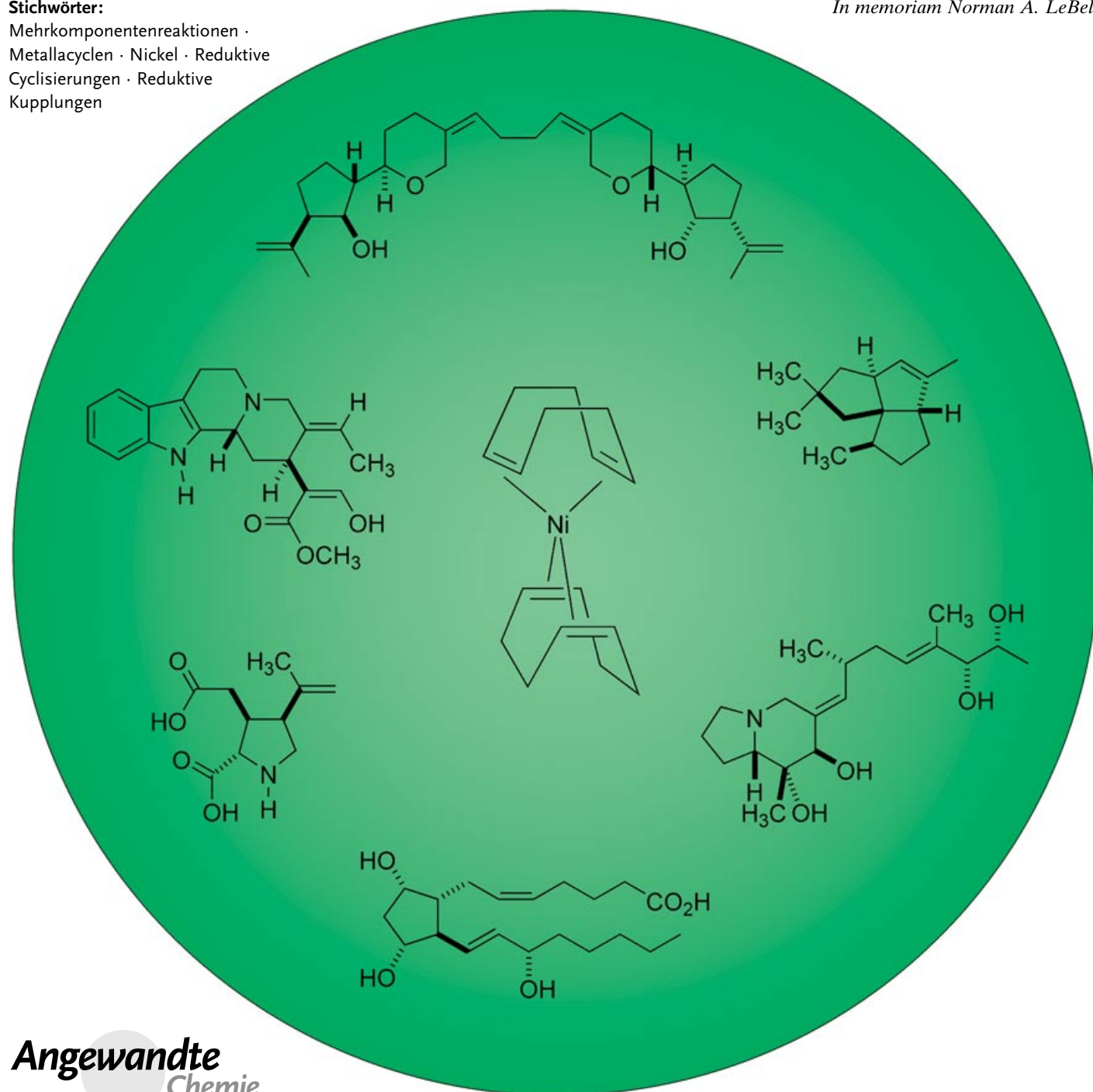
Nickel-katalysierte reduktive Cyclisierungen und Kupplungen

John Montgomery*

Stichwörter:

Mehrkomponentenreaktionen · Metallacyclen · Nickel · Reduktive Cyclisierungen · Reduktive Kupplungen

In memoriam Norman A. LeBel

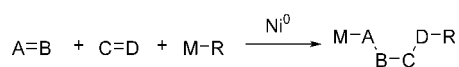


Angewandte
Chemie

Seit mehr als 50 Jahren wird Nickel als Katalysator in Cycloadditionen eingesetzt. Nickel-katalysierte reduktive Kupplungen und Cyclisierungen sind hingegen erst in letzter Zeit intensiver untersucht worden, wobei inzwischen Mehrkomponenten-Kupplungen von zwei oder mehr π -Komponenten mit einem Hauptgruppen- oder Übergangsmetallreagens möglich sind. Mit diesen Methoden sind aus leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien wichtige organische Strukturelemente zugänglich, unter anderem sind Verbindungen mit mehreren benachbarten Stereozentren, polycyclische Ringsysteme und Reaktionsprodukte mit komplexer Funktionalität aus einfachen, achiralen, acyclischen Vorstufen synthetisiert worden. Angesichts der Beteiligung von drei oder mehr reaktiven funktionellen Gruppen an der Katalyse sind zum Reaktionsmechanismus noch zahlreiche Fragen offen, etwa zur zeitlichen Abfolge der Bindungsbildungen und zur Natur reaktiver Intermediate. In diesem Aufsatz geben wir einen Überblick über neuere Fortschritte auf diesem sich schnell entwickelnden Gebiet.

1. Einleitung

Oligomerisierungen von Acetylen und Butadien zählen zu den ersten synthetisch brauchbaren Nickel-katalysierten Reaktionen, und ihre Anwendung war ein wichtiger methodischer Fortschritt.^[1] Intensiv untersucht wurden z. B. Nickel-katalysierte [4+4]-,^[2] [4+2]-^[3] und [2+2+2]-Cycloadditionen.^[4] Andere wichtige Nickel-katalysierte Reaktionen sind Olefinpolymerisationen,^[2b,5] Dimerisierungen,^[1a,6] Hydrocyanierungen^[7] und Hydrometallierungen.^[8] In letzter Zeit wurden insbesondere reduktive Kupplungen von zwei π -Komponenten mit einer Organohauptgruppenmetallverbindung oder einem Hauptgruppenmetallhydrid näher untersucht (Schema 1),^[9] wobei grundlegende Fortschritte sowohl bei der Entdeckung neuer Reaktionen wie auch bei komplexen Synthesen erzielt wurden. Dieser Aufsatz fasst aktuelle Entwicklungen, mechanistische Hypothesen und Anwendungen Nickel-katalysierter reduktiver Kupplungen und Cyclisierungen zusammen.



Schema 1. Intermolekulare Nickel-katalysierte Kupplung von π -Komponenten mit einer Organohauptgruppenmetallverbindung.

2. Allgemeine mechanistische Überlegungen

Trotz intensiver Forschungen sind noch zahlreiche Fragen zum Mechanismus von Dreikomponenten-Kupplungen von zwei π -Komponenten mit einer Organohauptgruppenmetallverbindung oder einem Hauptgruppenmetallhydrid offen. Die meisten vorgeschlagenen Mechanismen lassen sich einer von drei Klassen zuordnen, die sich im Oxidationsvorgang unterscheiden, mit dem die gesamte Kupplung beginnt (Schema 2). Der erste Typ ist eine oxidative Cyclisierung

Aus dem Inhalt

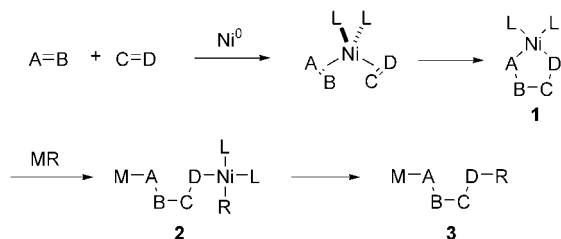
1. Einleitung	3981
2. Allgemeine mechanistische Überlegungen	3981
3. Auswahl der Katalysatoren	3982
4. Dreikomponenten-Kupplungen	3982
5. Anwendungen in Synthesen komplexer Moleküle	3993
6. Zusammenfassung und Ausblick	3996

von Nickel(0) durch zwei π -Komponenten, A=B und C=D, unter Bildung des Metallacyclus **1**. Die Transmetal-

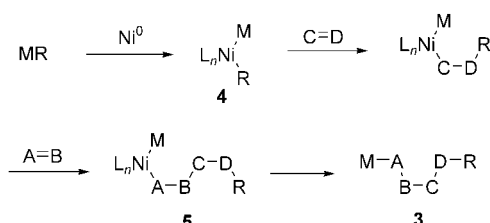
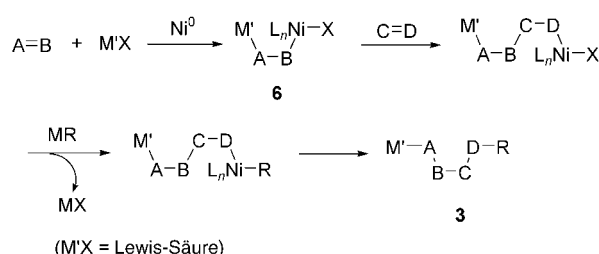
lierung eines Metallalkyls MR liefert die Verbindung **2** und die anschließende reduktive Eliminierung das Produkt **3**. Der zweite Typ beginnt mit einer oxidativen Addition von Nickel(0) an ein Metallhydrid oder Metallalkyl MR unter Bildung eines reaktiven Nickelhydrids oder Nickelalkyls **4**. Aufeinanderfolgende „wandernde“ Insertionen der π -Komponenten C=D und A=B und eine reduktive Eliminierung in **5** liefern **3**. Beim dritten Typ wird zunächst Nickel(0) oxidativ an eine der π -Komponenten addiert, oft erleichtert durch eine Lewis-Säure M'X. Es entsteht ein reaktives Nickelalkyl **6** (meist ein π -Allyl-Komplex). Eine „wandernde“ Insertion der zweiten π -Komponente, die Transmetallierung von MR und schließlich eine reduktive Eliminierung liefern dann wiederum **3**.

Die drei Mechanismen wurden hier stark vereinfacht beschrieben, und es sind jeweils zahlreiche Varianten möglich. Diese betreffen z. B. die Koordinationszahl des Metallatoms, eine Präassoziation der Reaktanten und variable Haptizitäten der ungesättigten reaktiven Liganden. Ferner könnten in den einzelnen Schritten der drei Mechanismen Elektronentransferprozesse auftreten, die bei anderen Typen Nickel-katalysierter Reaktionen intensiv untersucht und gut dokumentiert sind.^[10] Auch gänzlich andere Prozesse wie Cyclisierungen von freien Radikalen, Radikalanionen oder paramagnetischen Nickelintermediaten sind möglich. Wir beschränken uns hier weitgehend auf die von den Autoren der zitierten Originalpublikationen vorgeschlagenen Mechanismen, weisen aber darauf hin, dass die meisten dieser Hypothesen nicht gesichert sind und nach weiteren Untersuchungen eventuell revidiert werden müssen.

[*] Prof. J. Montgomery
Department of Chemistry
Wayne State University
Detroit, MI 48202-3489 (USA)
Fax (+1) 313-577-2554
E-mail: jwm@chem.wayne.edu

a) oxidative Cyclisierung zweier π -Komponenten

b) oxidative Addition an ein Reduktionsmittel

c) oxidative Addition an eine π -Komponente

Schema 2. Mögliche Mechanismen von Dreikomponenten-Kupplungen zweier π -Komponenten mit einer Organohauptgruppenmetallverbindung oder einem Hauptgruppenmetallhydrid: a) oxidative Cyclisierung zweier π -Komponenten, b) oxidative Addition an ein Reduktionsmittel und anschließende Insertion der π -Komponenten, c) oxidative Addition an eine π -Komponente und anschließende Insertion der zweiten Komponente.

3. Auswahl der Katalysatoren

Bei der großen Mehrzahl der hier beschriebenen Reaktionen wurden entweder $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (cod = 1,5-Cyclooctadien) oder $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ (acac = Acetylacetonat) als kommerziell verfügbare Quelle für den aktiven Katalysator eingesetzt.



John Montgomery, geboren 1965 in Concord (NC), studierte bis 1987 Chemie an der University of North Carolina bei Prof. Joe Templeton und Prof. Maurice Brookhart. 1991 promovierte er an der Colorado State University bei Prof. Louis Hegedus. Von 1991 bis 1993 war er American Cancer Society Postdoctoral Fellow an der University of California in Irvine bei Prof. Larry Overman. 1993 wechselte er an die Wayne State University, wo er nun Professor für Chemie ist. Sein Forschungsinteresse gilt Reaktionen von Übergangsmetallen, Reaktionsmechanismen und Synthesen komplexer Moleküle.

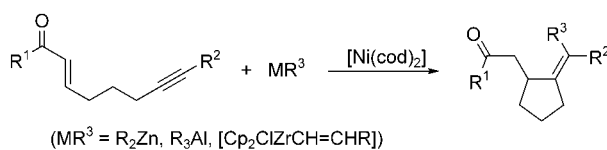
Im Allgemeinen wird angenommen, dass Komplexe mit Nickel in der Oxidationsstufe 0 die katalytisch aktiven Spezies sind, sodass bei Verwendung von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ keine Präaktivierung erforderlich ist. Prinzipiell wären zwar zahlreiche Komplexe von Nickel(0) mit Phosphanen, Aminen und Derivaten isolierbar, meist werden die Katalysatoren aber einfach in situ durch Mischen von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ mit dem jeweiligen Liganden erzeugt. Auf die relativen Reaktivitäten der Liganden gehen wir im Verlauf dieses Aufsatzes ein.

Auch $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ wird oft als Quelle für den Katalysator eingesetzt, wobei dieser Nickel(II)-Komplex vor der Katalyse normalerweise reduziert werden muss. Mit einigen der nucleophileren Reduktionsmittel wie Dialkylzinkreagentien kann $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ reduziert werden, das zuverlässigste und am häufigsten angewendete Verfahren ist aber die vorherige Reduktion von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ mit DIBAL-H (Diisobutylaluminiumhydrid). Diese Methode wurde von Schwartz et al. für Nickel-katalysierte konjugierte Additionen ausgearbeitet. Elektrochemische Messungen belegen, dass DIBAL-H die Bildung einer paramagnetischen Nickel(I)-Verbindung vermittelt, wenn eine 1:1-Mischung von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ /DIBAL-H in THF eingesetzt wird.^[10a,b] Mackenzie und Krysan zeigten später, dass mit einer 1:2-Mischung von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ /DIBAL-H in THF in Gegenwart von cod glatt $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ gebildet wird.^[11] Es gibt daher kaum Zweifel daran, dass unter diesen Bedingungen Nickel(0)-Komplexe entstehen können. Vorteile von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ gegenüber $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ sind die Luftstabilität ($[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ muss unter Schutzgas aufbewahrt und gehandhabt werden) und der niedrigere Preis. Wie Mori et al. ferner berichteten, zeigt DIBAL(acac), das sich bei der Reduktion von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ mit DIBAL-H bildet, einen deutlichen Effekt bei manchen Reaktionen. Die Mischung $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ /DIBAL-H ist also nicht völlig äquivalent mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.^[12]

4. Dreikomponenten-Kupplungen

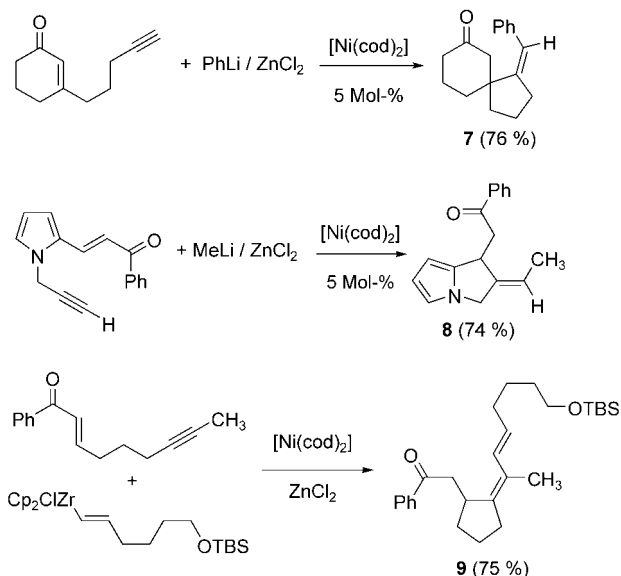
4.1. Kupplung von Alkenen mit Alkinen

Die Nickel-katalysierte Verknüpfung eines Alkens, eines Alkins und einer Organohauptgruppenmetallverbindung ist intensiv untersucht worden (Schema 3). Ein Vorteil der Reaktion ist, dass schwer zugängliche tri- und tetrasubstituierte Alkene gezielt mit hoher Stereoselektivität synthetisiert werden. Die Kupplung oder Cyclisierung verläuft allerdings nur glatt, wenn das Alken elektronenarm ist. Intramolekulare Varianten der Reaktion wurden von uns intensiv untersucht und mit Organozink- (wie bei der Synthese von **7** und **8**),^[13] Organoaluminium-^[14] oder Alkenylzir-



Schema 3. Intramolekulare Kupplung von Eninen mit Organohauptgruppenmetallverbindungen.

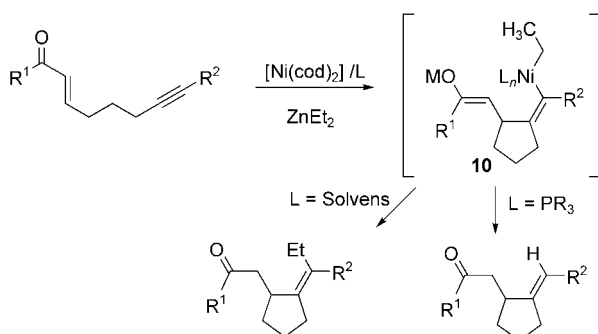
coniumreagentien (wie bei der Synthese von **9**) ausgeführt (Schema 4).^[15] Es können interne und terminale Alkine eingesetzt werden, als Alkenkomponente sind Enone, Alkylidenmalonate, Nitroalkene und ungesättigte Imide möglich.



Schema 4. Beispiele für Synthesen durch Kupplung von Eninen und Organohauptgruppenmetallverbindungen. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

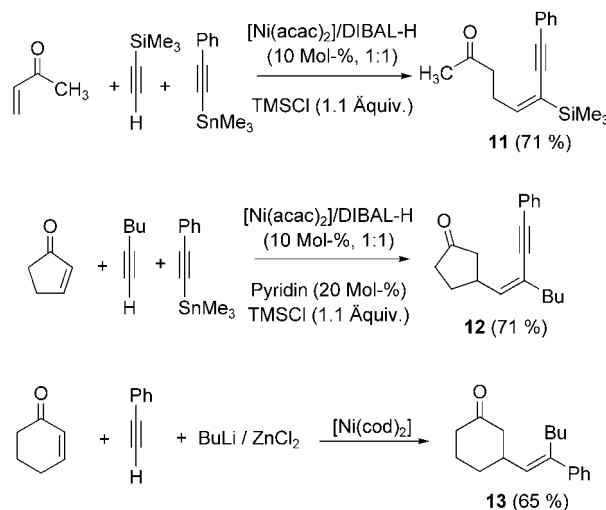
Die gezeigten Beispiele belegen die große Anwendungsbreite der Reaktion (Schema 4). Auch bei einigen Totalsynthesen wurde diese Reaktion eingesetzt (Abschnitte 5.1 und 5.2).

Organozinkverbindungen mit β -Wasserstoffatomen können ebenfalls eingesetzt werden, bei solchen Reaktionen sind allerdings Ligandeneffekte zu beachten (Schema 5). Ohne Verwendung von Phosphanen werden Alkylgruppenübertragungen beobachtet, hingegen werden nach vorheriger Umsetzung des Nickel(0)-Katalysators mit Triphenylphosphan selektiv Wasserstoffatome eingebaut. Diese Variante macht die Methode insgesamt wesentlich flexibler. Der Nickelkomplex **10** wurde als Intermediat sowohl bei den Alkylierungen als auch bei den Reduktionen vorgeschlagen. Der Reaktionsverlauf wird möglicherweise durch die σ -Donoreigenschaften der Liganden gesteuert.^[13a,b]



Schema 5. Effekt von Phosphanadditiven auf die Reaktivität von Organozinkverbindungen mit β -Wasserstoffatomen.

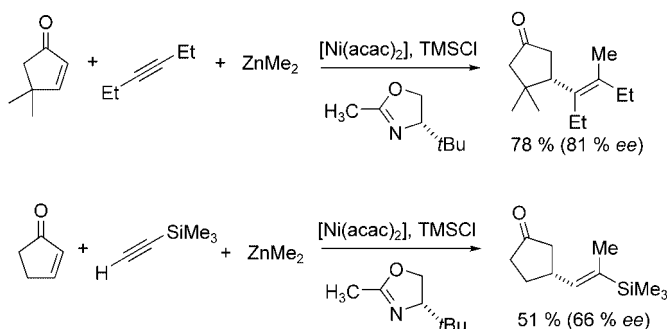
Die entsprechenden intermolekularen Kupplungen von Enonen, Alkinen und Organohauptgruppenmetallverbindungen verlaufen ebenfalls glatt zu acyclischen Produkten. Die ersten Beispiele dieses Kupplungstyps, beschrieben von Ikeda et al., waren Umsetzungen von Alkinylzinnverbindungen zu konjugierten Eninen wie **11** und **12** (Schema 6).^[16] Die



Schema 6. Beispiele für erste intermolekulare Kupplungen von Enonen, Alkinen und Organohauptgruppenmetallverbindungen.

Reaktionen können mit internen und terminalen Alkinen ausgeführt werden. Die Regioselektivität ist bei terminalen Alkinen sehr hoch, wobei die Produkte der Kupplung des Enons mit dem unsubstituierten Ende des Alkins entstehen. Alkinylzinkreagentien reagieren ebenfalls, Ausbeute und Regioselektivität der Alkininsertion sind aber niedriger als bei den entsprechenden Zinnverbindungen.^[17] Wie die Synthese von **13** belegt, reagieren auch Alkylzinkverbindungen (in Reinform eingesetzt oder aus der entsprechenden Organolithiumverbindung und Zinkchlorid erhalten) glatt in Dreikomponenten-Kupplungen.^[18]

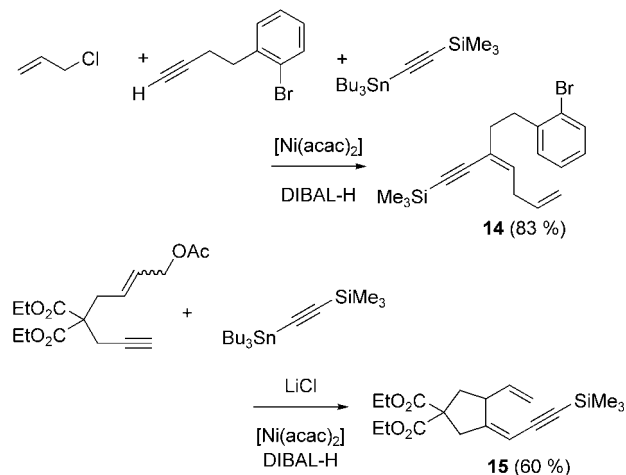
Eine asymmetrische Variante der intermolekularen Kupplung wurde von Ikeda et al. ausgearbeitet. Dazu wurde der Nickel-Katalysator mit einem chiralen einzähligen Oxazolin modifiziert (Schema 7).^[19] Ausbeuten und Enantioselektivitäten waren mäßig bis gut. Mit einer Vielzahl zwei-zähliger Liganden wie Bisphosphanen, Bisoxazolinen, Phos-



Schema 7. Asymmetrische Varianten der intermolekularen Kupplung.

phanyloxazolinen und Pyridinyloxazolinen wurden niedrigere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten.

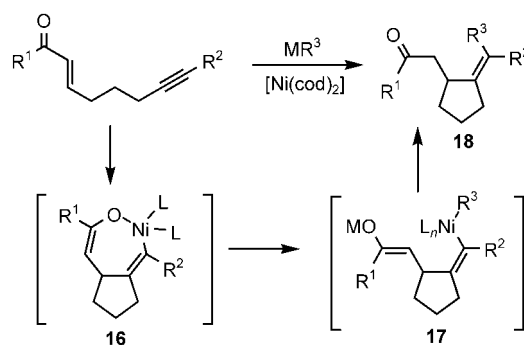
In einer verwandten Reaktion wurden Allylhalogenide oder Acetate in Gegenwart von Alkynylstannanen mit Alkinen gekuppelt (Schema 8).^[20] Dieses Verfahren ist eine sehr gute Methode zur Synthese von konjugierten Eninen. Die Reaktion kann vollständig intermolekular (zu **14**) oder



Schema 8. Kupplung von Allylhalogeniden oder Acetaten mit Alkinen in Gegenwart von Alkynylstannanen.

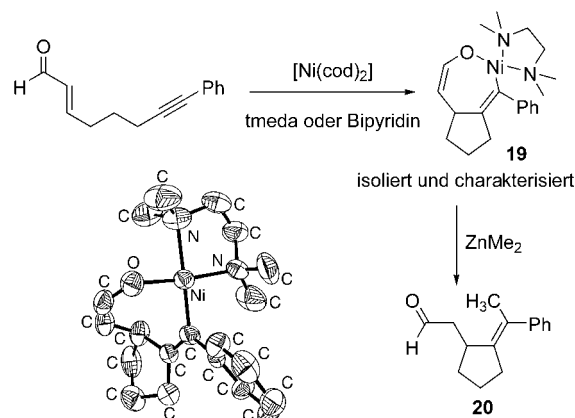
teilweise intramolekular (zu **15**) verlaufen. In den meisten Fällen wurden Alkynylstannane eingesetzt, aber auch Organozink- und Organoaluminiumverbindungen reagieren glatt.^[21]

Für den Mechanismus der Enon-Alkin-Kupplungen wurde weithin die Beteiligung von Nickelmetallacyclen angenommen, die durch oxidative Cyclisierung eines Enons und eines Alkins mit Nickel(0) entstehen (Schema 9).^[9] Zunächst tritt demnach eine oxidative Cyclisierung unter Bildung eines Metallacyclus **16** ein, anschließende Transmetallierung der Organohauptgruppenmetallverbindung liefert das Intermediat **17**. Durch eine direkte reduktive Eliminierung von **17** entsteht das nachgewiesene Produkt **18**, in Gegenwart von Phosphanen wird hingegen β -Wasserstoff-Eliminierung beobachtet (siehe Schema 5). Ohne Verwendung des Organozinkreagens wurde der Metallacyclus **19**



Schema 9. Vorgeschlagener Mechanismus der intramolekularen Enon-Alkin-Kupplung.

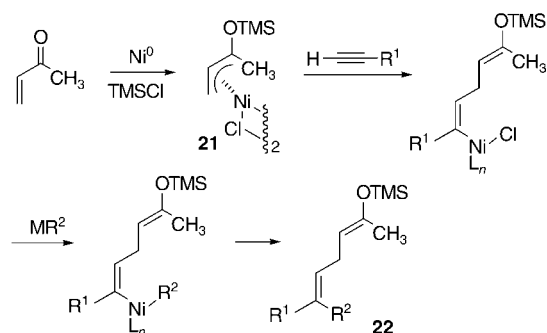
isoliert, der als η^1 -O-Enolat charakterisiert wurde (Schema 10).^[22] Die Umsetzung von **19** mit Dimethylzink liefert **20**, das auch durch katalytische Reaktion eines Alkynlenals mit Dimethylzink erhalten wird. Das beweist



Schema 10. Intramolekulare Enon-Alkin-Kupplung ohne Organozinkreagens. tmeda = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin.

keinesfalls, dass katalytische Reaktionen diesem Mechanismus folgen, die Reaktionssequenz liefert aber eine direkte Präzedenz für die Schlüsselschritte des Metallacyclus-Mechanismus. Wir führen derzeit experimentelle und theoretische Studien zum kinetischen Verhalten von **19** in katalytischen Reaktionen aus, über die wir demnächst umfassend berichten werden. Darüber hinaus gibt es weitere Synthesenanwendungen des angenommenen Nickelmetallacyclus und ähnlicher Metallacyclen bei anderen Reaktionstypen.^[23]

Für diese Reaktionsklasse wurde auch ein alternativer Mechanismus formuliert. Demnach tritt zunächst eine Lewis-Säure-vermittelte oxidative Addition von Nickel(0) an das Enon unter Bildung des π -Allylintermediats **21** ein (Schema 11). Eine Alkininsertion, die Transmetallierung der Organozinkverbindung und schließlich eine reduktive Eliminierung liefern dann das nachgewiesene Produkt **22**. Für die Bildung von π -Allylkomplexen aus Enonen, Nickel(0) und Trimethylsilylchlorid gibt es zahlreiche Beispiele,^[24] Belege für die Umwandlung des π -Allylkomplexes **21** in Produkte



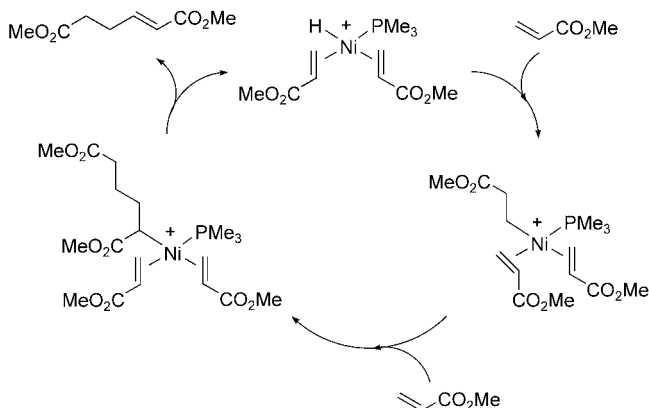
Schema 11. Alternativer Mechanismus der Enon-Alkin-Kupplung in Gegenwart von Ni^0 .

wie **22** liegen aber noch nicht vor. Ferner ist Trimethylsilylchlorid für die meisten Reaktionsvarianten nicht notwendig. Die verfügbaren Daten weisen daher eher auf den Metallacyclus-Mechanismus hin. Berichten zufolge verlaufen die Allylchlorid-Kupplungen von Ikeda et al. (Schema 8) nach einem ähnlichen π -Allyl-Mechanismus, obwohl ein Metallacyclus-Mechanismus auch hier möglich sein könnte.

Ebenfalls in Betracht gezogen wurden Mechanismen wie Alkylcarbometallierungen mit Organozink- oder Organonickel-Spezies und radikalische Cyclisierungen.^[25] Die bei der Untersuchung vielfältiger Substrate erhaltenen Ergebnisse scheinen aber am ehesten in Einklang mit dem Metallacyclus- oder π -Allylmechanismus zu sein.

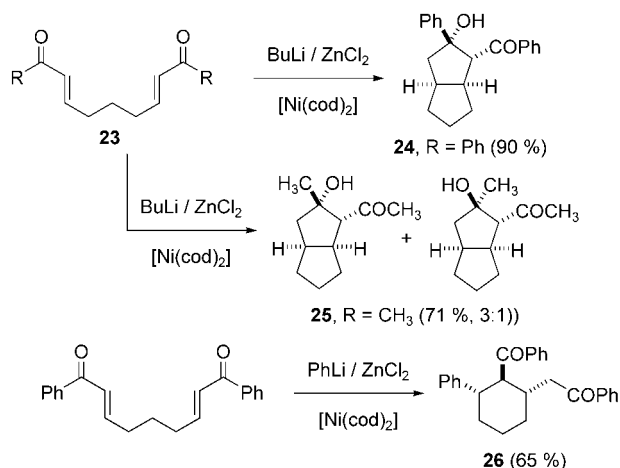
4.2. Kupplung zweier Alkene

Die Nickel-katalysierte Dimerisierung von Olefinen blickt auf eine lange Entwicklung zurück, angefangen bei den frühen Arbeiten von Wilke^[1a] zur Dimerisierung von einfachen α -Olefinen wie Propen und aktivierten Olefinen wie Methylacrylat. Eine generelle Strategie in diesen frühen Untersuchungen war der Einsatz von elektrophilen Nickel(II)-Katalysatoren. Beispielsweise wurden η^3 -Allylnickel(II)-halogenid-Katalysatoren mit Lewis-Säuren aktiviert, wobei kationische Nickel(II)-Verbindungen entstehen (die auch als Lewis-Säure-aktivierte neutrale Verbindungen angesehen werden können), die die Dimerisierung von Propen katalysieren. Bei der Umsetzung von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ mit HBF_4 oder einem η^3 -Allylnickel(II)-halogenid mit AgBF_4 entstehen in ähnlicher Weise kationische Nickel(II)-tetrafluoroborate, die die Dimerisierung von Methylacrylat katalysieren. Sehr wahrscheinlich entstehen aus diesen hochaktiven Verbindungen zunächst katalytisch wirksame Nickelhydride, an denen Olefininsertionen ablaufen. Anschließend führt eine β -Hydrid-Eliminierung zur Bildung der Dimere und Rückbildung des Nickelhydrids (Schema 12). Dieses Reaktionsmuster tritt unter ähnlichen Bedingungen auch bei der Nickel-katalysierten Cyclisierung von α,ω -Dienen,^[6b] der Heterodimerisierung von Ethen und Styrolen^[6a] und bei der Ethenpolymerisation mit hochaktiven Katalysatoren auf.^[5]



Schema 12. Katalysezyklus der Olefindimerisierung in Gegenwart eines Ni^{II} -Komplexes.

Im Unterschied zur gut untersuchten Dimerisierung und Cycloisomerisierung von Olefinen mit kationischen Nickelhydriden ist über die reduktive Cyclisierung von Dienen (in Gegenwart elektronenreicher Nickel(0)-Verbindungen) wenig bekannt. Der Ringschluss von Bis(enonen) mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ als Katalysator und Organozinkverbindungen als Reduktionsmittel ist von uns untersucht worden (Schema 13).^[13b,26] Beispielsweise wurden aus den Bis(enonen) **23**



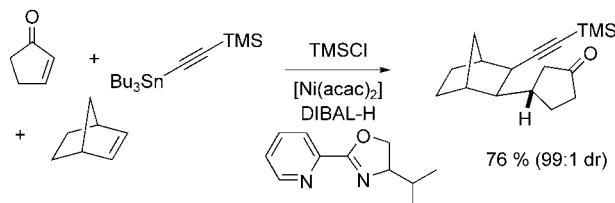
Schema 13. Reduktiver Ringschluss von Bis(enonen) mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ als Katalysator.

ein Isomer von Bicyclooctanol **24** (90 % Ausbeute) und eine 3:1-Mischung zweier Diastereomere von **25** erhalten. Die Struktur der Organozinkverbindung ist für den Reaktionsverlauf entscheidend, denn mit reaktiveren sp^2 -hybridisierten Reagentien findet eine direkte konjugierte Tandemaddition statt, wie die Bildung von **26** mit $\text{PhLi}/\text{ZnCl}_2$ verdeutlicht (Schema 13).

Über den Mechanismus der Bis(enon)-Cyclisierung, bei der eine Reaktionsfolge aus reduktiver Cyclisierung und Aldoladdition auftritt, ist wenig bekannt. Ursprünglich wurde angenommen, dass die Reaktion durch oxidative Addition von Nickel(0) an ein Enonmolekül eingeleitet wird (analog zum Ablauf in Schema 11),^[26] eine Organozink-vermittelte Bildung eines Metallacyclus ist jedoch auch möglich. Anders als bei Alkinylenonen, die bei Umsetzung mit $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und tmeda glatt Metallacyclen liefern, führt die Umsetzung von Bis(enonen) mit einer stöchiometrischen Menge Nickel(0) nur zur Koordination der Alkenfunktionen an das Nickelzentrum, eine Cyclisierung findet nicht statt. Sofern Metallacyclen an der katalysierten Cyclisierung von Bis(enonen) beteiligt sind, liegen sie folglich entweder nur in einer niedrigen Gleichgewichtskonzentration vor, oder ihre Bildung wird durch das Organozinkreagens vermittelt. Bis(enone) sind auch gute Substrate für radikalische Cyclisierungen. Die Reaktion könnte daher auch durch einen Elektronentransfer von einer niedervalenten Nickelverbindung eingeleitet werden, was aber in Abwesenheit eines Organozinkreagens oder eines anderen Lewis-sauren Reduktionsmittels offenbar nicht eintritt. Radikalische Cyclisierungen

gen von Bis(enonen) zu [3.3.0]Bicyclooctanolen sind gut dokumentiert.^[27]

Während die intramolekulare Kupplung zweier Enone aktivierende Substituenten an beiden Alkengruppen erfordert, berichteten erneut Ikeda et al. über eine intermolekulare Reaktion, bei der ein elektronenarmes Olefin mit einem gespannten Olefin gekuppelt wird (Schema 14).^[28] Bei



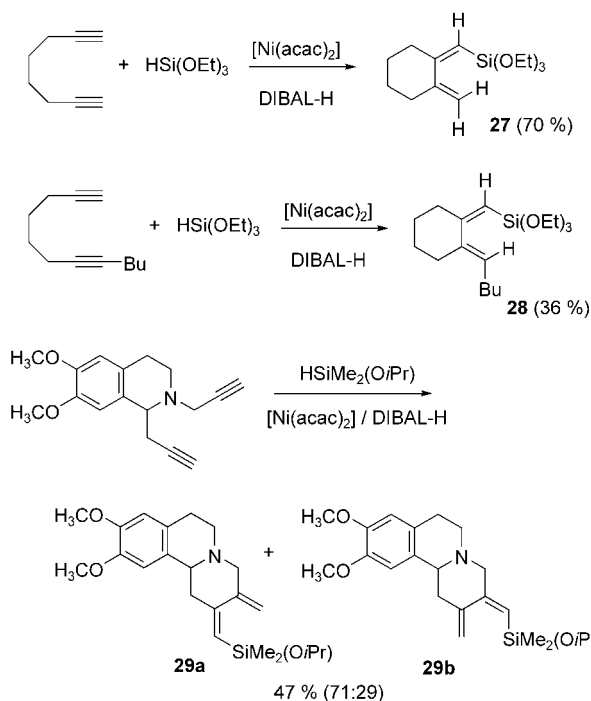
Schema 14. Intermolekulare Kupplung eines elektronenarmen Olefins mit einem gespannten Olefin.

Umsetzung eines Enons mit Norbornen oder Norbornadien und einem Alkynylstannan in Gegenwart von $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, DIBAL-H und TMSCl sowie einem Pyridinyloxazolin-Liganden tritt eine hoch diastereoselektive Kupplung zu Produkten mit bis zu fünf benachbarten Stereozentren ein. Es können acyclische und cyclische Enone eingesetzt werden. Für diese Reaktionsvariante wurde ein Mechanismus wie bei den verwandten Alkinkupplungen vorgeschlagen (siehe Abschnitt 4.1).

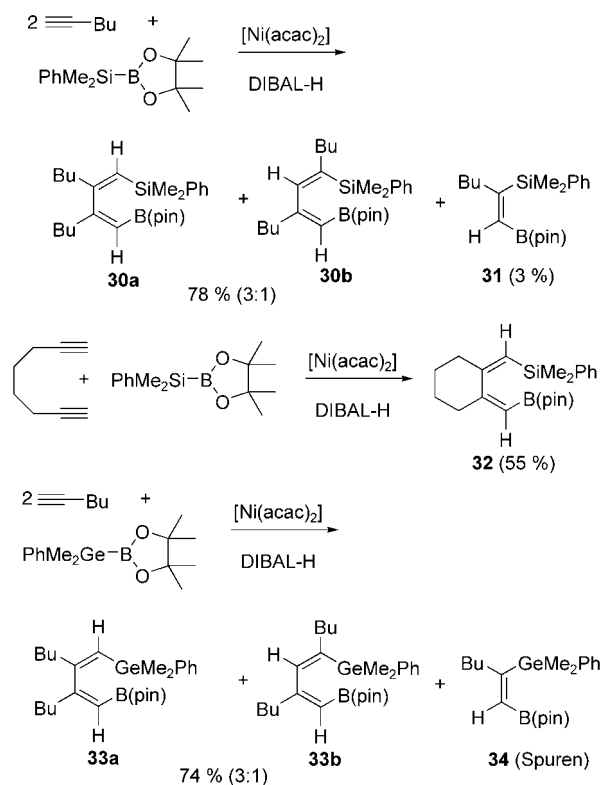
4.3. Kupplung zweier Alkine

Kupplungen zweier Alkine mit Silylhydriden gehören zu den ältesten Beispielen für die im vorliegenden Aufsatz beschriebene Reaktionsklasse. In den ersten Veröffentlichungen zu diesem Thema berichteten Lappert et al. über eine vollständig intermolekulare Variante, die Anwendungsbreite und Stereoselektivität der Reaktion wurden dabei aber nicht untersucht.^[29] Den eigentlichen Nutzen für die Synthese erkannten erst Tamao, Ito und Mitarbeiter in Studien zur intramolekularen Variante mit Diinen.^[30] Die Kupplung von 1,7-Diinen mit unterschiedlichen Silanen verläuft glatt zu sechsgliedrigen Ringen unter Bildung von *Z*-konfigurierten Vinylsilanen (siehe z. B. die Synthese von **27**, Schema 15). Bei gemischten terminalen und internen Diinen addierte der Silylrest unter Bildung von **28** chemoselektiv an die terminale Dreifachbindung. Cyclisierungen unsymmetrischer Diine mit basischen N-Atomen in der Kette ergaben die Produkte **29a** und **29b** mit mäßiger Regioselektivität (71:29).

Inter- und intramolekulare Kupplungen mit Silylboranen sind ein brauchbarer Ansatz zur Synthese von 1-Silyl-4-boryl-1,3-dienen (Schema 16).^[31] Die intermolekularen Kupplungen verlaufen mäßig selektiv, z. B. entstehen bei Kupplungen mit 1-Hexin die Regioisomere **30a** und **30b** im Verhältnis 3:1. Eine kleine Menge **31**, entstanden durch Silylborierung nur eines Alkins, wurde ebenfalls erhalten. Die Ausbeuten waren am höchsten, wenn das Alkin in großem Überschuss (6 Äquiv.) eingesetzt wurde. Die intramolekulare Kupplung



Schema 15. Intramolekulare Kupplung von 1,7-Diinen mit Silanen.

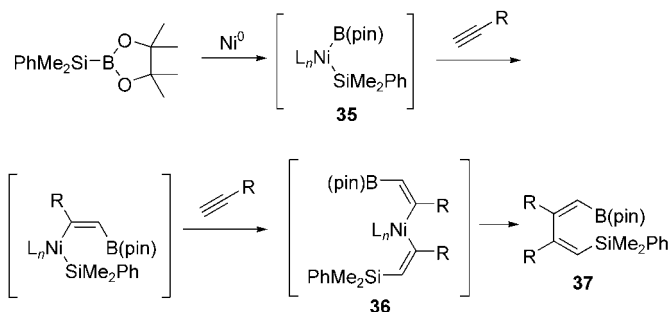


Schema 16. Inter- und intramolekulare Kupplungen von Alkinen mit Silylboranen. pin = Pinakolyl.

von 1,7-Octadiin lieferte **32** in 55% Ausbeute. Versuche zur intermolekularen Kreuzdimerisierung waren mäßig erfolgreich, die Entstehung homodimerer Produkte war nur schwer zu unterdrücken. Die verwandten „Germaborierungen“ von

1-Hexin verliefen glatt zu den Dimeren **33a** und **33b**, während mit Pd- und Pt-Katalysatoren bedeutende Mengen des einfach germaborierten Produkts **34** entstanden.

Als Mechanismus schlugen die Autoren eine anfängliche oxidative Addition der Si-H-, Si-B- oder Ge-B-Bindung an Nickel(0) unter Bildung von Intermediaten wie **35** vor (Schema 17).^[31] Für den Ablauf der anschließenden Insertio-

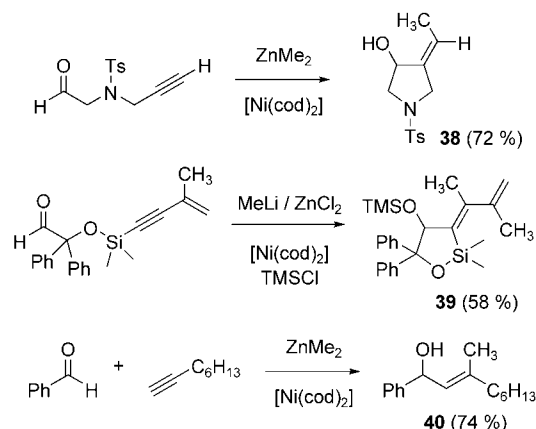


Schema 17. Vorgeschlagener Mechanismus der intermolekularen Kupplung von Alkinen mit Silylboranen.

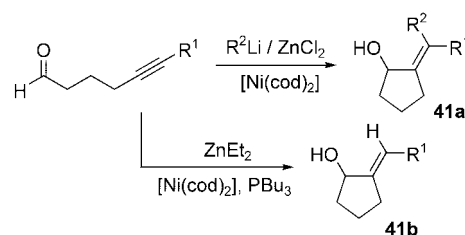
nen wurden mehrere Varianten in Betracht gezogen, der hier gezeigte Vorschlag ist aber repräsentativ. Demnach inseriert das erste Alkin in die Ni-B-Bindung und das zweite in die Ni-Si-Bindung von **35**. Aus der entstandenen Divinylnickelverbindung **36** wird durch reduktive Eliminierung das nachgewiesene Produkt **37** gebildet. Der analoge Mechanismus, bei dem das zweite Alkinmolekül in die gebildete Vinylnickelverbindung inseriert, ist bei intermolekularen Kupplungen aus regiochemischen Gründen unwahrscheinlich. Auch eine Beteiligung von Metallocyclen wurde von den Autoren verworfen, weil es kaum Beispiele für die Spaltung eines Nickelmetallocyclopentadiens mit Silanen oder Silylboranen gibt. Bei den meisten hier beschriebenen Mechanismen, an denen ein Metallocyclen beteiligt ist, weist dieser gute Abgangsgruppen als Liganden auf (wie Alkoxid- oder Enolatliganden), während eine aus Nickel(0) und zwei Alkinen gebildete Metallocyclopentadienspezies eine weitaus höhere Aktivierungsbarriere für die Spaltung durch ein Reduktionsmittel haben müsste.

4.4. Kupplung von Carbonylverbindungen oder Iminen mit Alkinen

Die reduktive und die alkylierende Kupplung von Aldehyden mit Alkinen ist in unserer Arbeitsgruppe intensiv untersucht worden. Diese Kupplungen ermöglichen einen Zugang zu strukturell diversen und synthetisch nützlichen Allylalkoholen. Alkylierende Kupplungen mit Organozinkreagentien können intramolekular (z. B. zu **38** und **39**) und intermolekular (z. B. zu **40**) geführt werden (Schema 18).^[32] Ähnlich wie bei den Enon-Alkin-Cyclisierungen wird eine starke Ligandenabhängigkeit beobachtet (Schema 19): $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ katalysiert alkylierende Cyclisierungen mit zahlreichen Organozinkverbindungen zu **41a**, in Gegenwart von



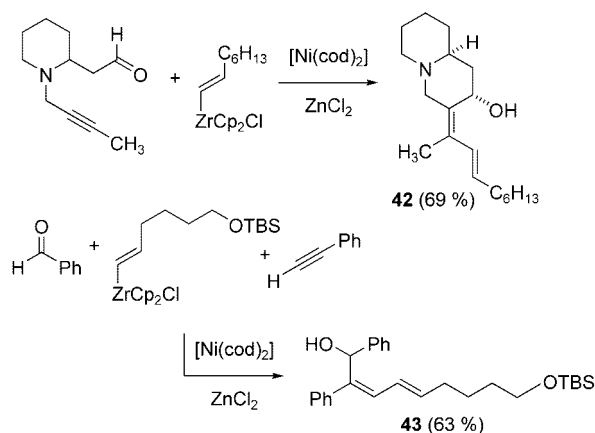
Schema 18. Intra- und intermolekulare alkylierende Alkin-Aldehyd-Kupplungen. Ts = *p*-Toluolsulfonyl. TMS = Trimethylsilyl.



Schema 19. Ligandenabhängigkeit der intramolekularen alkylierenden Alkin-Aldehyd-Kupplung.

$[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PBu}_3$ als Katalysator entsteht mit Diethylzink unter reduktiver Cyclisierung **41b**.

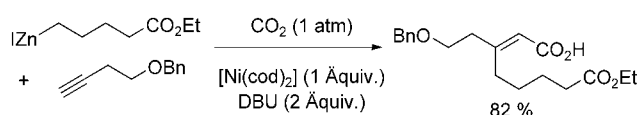
Alkylierende Cyclisierungen wurden mit einer Anzahl von Organozinkreagentien durchgeführt, bei Alkenylzinkverbindungen ist die 1,2-Addition an das Aldehyd aber problematisch. Um die Bandbreite verfügbarer Alkenylverbindungen zu vergrößern, untersuchten wir die intramolekulare (z. B. zu **42**) und intermolekulare Addition (z. B. zu **43**) von Alkenylzirconiumkomplexen (Schema 20).^[15] Die Reaktionen verlaufen glatt, und viele der Einschränkungen, die



Schema 20. Intra- und intermolekulare Addition von Alkenylzirconiumkomplexen an Aldehyde und Alkine.

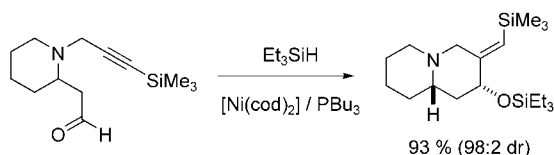
sich durch die hohe Reaktivität der Alkenylzinkverbindungen ergeben, werden umgangen. Bei den intermolekularen Kupplungen trat bei der Insertion der endständigen Alkin-Gruppe überraschenderweise eine zu den Umsetzungen mit Alkenylzinkverbindungen umgekehrte Regiochemie auf.

Mori et al. berichteten vor kurzem, dass Kupplungen mit CO₂ direkt zu trisubstituierten Acrylsäurederivativen führen (Schema 21).^[33] Es mussten stöchiometrische Mengen [Ni(cod)₂] eingesetzt werden, und funktionalisierte Organozinkverbindungen, erhalten durch Insertion von aktivem Zink in Alkyl- und Arylhalogenide, reagierten glatt.



Schema 21. Reduktive Kupplung von Alkinen und Organozinkverbindungen mit CO₂. DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

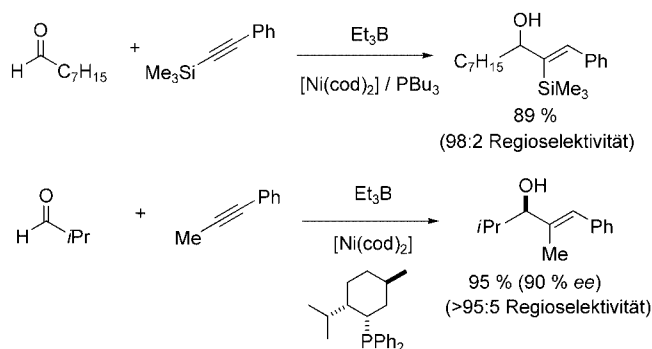
Reduktive Cyclisierungen einfacher Aldehyde und Alkine mit Diethylzink verliefen glatt, bei komplexeren Substraten traten aber zwei Probleme auf: Erstens nahm die Selektivität zwischen dem Einbau von Wasserstoffatomen und Ethylgruppen mit höherer Substratkomplexität ab. Zweitens wurde die direkte 1,2-Addition von Diethylzink an den Aldehyd bei anspruchsvolleren Substraten problematisch. Eine Lösung hierfür war der Einsatz von Triethylsilan als Reduktionsmittel und Tributylphosphan als Ligand (Schema 22).^[34] Bei dieser Reaktionsführung wird ein Was-



Schema 22. Reduktive intramolekulare Kupplung von Alkin- an Carbonylgruppen mit Triethylsilan als Reduktionsmittel und Tributylphosphan als Ligand.

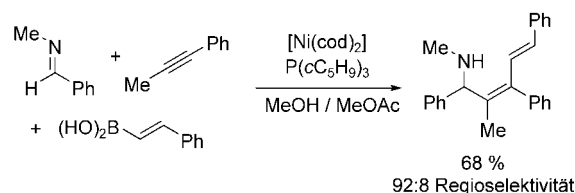
serstoffatom direkt übertragen, sodass man auf eine hohe Selektivität der Wasserstoff- gegenüber der Ethylgruppeninsertion gar nicht angewiesen ist, und auch die unerwünschte Reduktion des Aldehyds tritt nicht ein. Die Reaktion hat eine sehr große Anwendungsbreite, und das Verfahren ist bei etlichen Synthesen komplexer Moleküle eingesetzt worden (Abschnitt 5.4).

Eine intermolekulare Reaktion ist unter diesen Bedingungen jedoch nicht effektiv. Mit der gleichen Katalysator-Ligand-Kombination, aber Et₃B als Reduktionsmittel konnten hingegen Jamison et al. eine effiziente intermolekulare Reaktion ausführen (Schema 23).^[35] Inzwischen wurde eine Reihe intermolekularer Kupplungen entwickelt, wobei sich Enin-Kupplungen in jüngsten Studien als besonders regioselektiv erwiesen haben.^[32d,35d] Außerdem wurde über eine interessante asymmetrische Variante mit einem einzähnigen Phosphanylmenthol-Derivat mit ausgezeichneter Enantioselektivität berichtet.^[36]



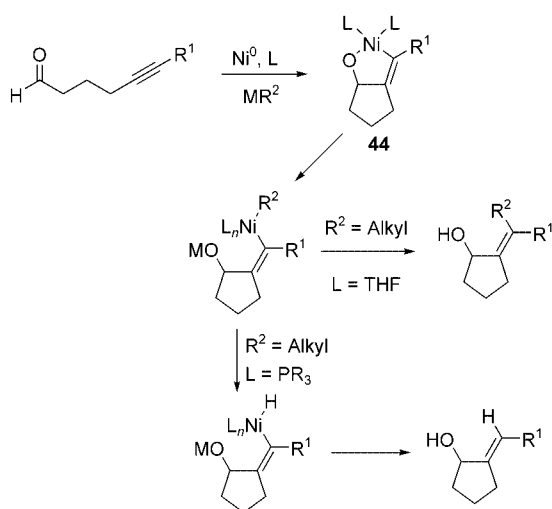
Schema 23. Oben: reduktive Kupplung von Alkinen an Aldehyde mit Et₃B als Reduktionsmittel und Tributylphosphan als Ligand; unten: asymmetrische Variante mit einem Phosphanylmenthol-Derivat als Ligand.

Jamison und Patel untersuchten auch die entsprechenden alkylierenden intermolekularen Kupplungen von Iminen mit Alkinen (Schema 24).^[37] Unter ähnlichen Bedingungen wie bei den reduktiven Kupplungen mit Aldehyden (aber mit Methanol als Cosolvens) wurde mit Iminen hauptsächlich Alkylierung beobachtet. Mit Aryl- und Alkenylboronsäuren wurden zahlreiche 1,3-Diene und Styrollderivate synthetisiert.



Schema 24. Alkylierende intermolekulare Kupplung von Iminen mit Alkinen und Alkenylboronsäuren.

Für den Mechanismus dieser Reaktionsfolge postulierten wir ursprünglich eine oxidative Kupplung des Alkins und des Aldehyds mit einem Nickel(0)-Komplex zum Oxametallacyclus **44**, gefolgt von einer Transmetallierung und einer reduktiven Eliminierung (Schema 25).^[32a] Die oxidative Cyclisierung wird eindeutig durch das Reduktionsmittel gefördert. Die Strukturen von Ligand, Substrat und Reduktionsmittel beeinflussen alle die Selektivität zwischen β-Hydrid-Eliminierung und reduktiver Eliminierung. Für verwandte Reaktionen wurden von uns und anderen ähnliche Mechanismen formuliert. Eine Reihe von Befunden konnte allerdings nicht erklärt werden, z. B. die umgekehrte Regiochemie bei der Alkininsertion mit Organozinkreagentien und Alkenylzirconiumkomplexen und der Übergang Reduktion → Alkylierung bei geringen Veränderungen der Substratstruktur, des Reduktionsmittels oder der Bedingungen. Neben der oxidativen Cyclisierung (Schema 25) sind in einigen Fällen auch Hydrometallierungs- oder Silylierungsmechanismen möglich. Es ist sogar wahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Varianten der Aldehyd-Alkin-Kupplungen nach unterschiedlichen Mechanismen verlaufen. Überkreuzende Deuterium-Markierungsexperimente unserer Arbeitsgruppe belegen eindeutig, dass die reduktive Kupplung von

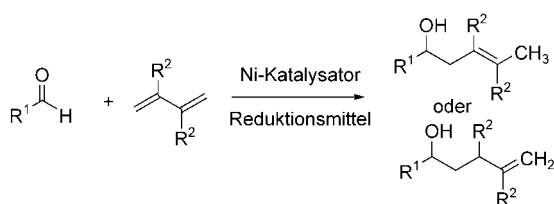


Schema 25. Vorgeschlagener Mechanismus der Alkin-Aldehyd-Kupplung mit einem Nickel(0)-Komplex.

Aldehyden mit Alkinen in Gegenwart von Triethylsilan über zwei grundlegend unterschiedliche Mechanismen verläuft. Welcher der Mechanismen abläuft, hängt vom Liganden ab. Dieses Ergebnis dürfte für verwandte Prozesse, die Gegenstand dieses Aufsatzes sind, relevant sein.^[32d]

4.5. Kupplung von Carbonylverbindungen mit Dienen

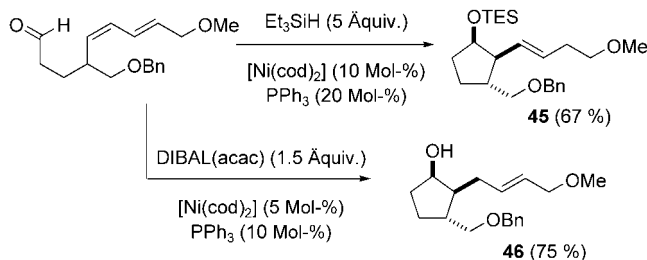
Die reduktive Kupplung von Aldehyden mit 1,3-Dienen, die vor allem in den Arbeitsgruppen von Mori, Tamaru und Kimura erforscht wurde, ist eine der am besten untersuchten Reaktionsklassen innerhalb unserer Thematik. Die Reaktionen können entweder über die 1,4- zu Homoallyl- oder die 1,2-Stellung zu Bishomoallylalkoholen verlaufen (Schema 26). Zahlreiche Reduktionsmittel sind eingesetzt worden, am häufigsten Triethylsilan, Triethylboran, Diethylzink und DIBAL(acac).



Schema 26. Reduktive Kupplung von Aldehyden mit 1,3-Dienen.

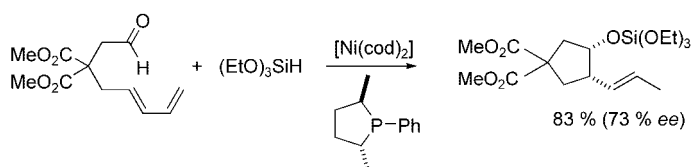
Bei katalytischen intramolekularen Reaktionsvarianten setzten Mori et al. entweder Triethylsilan oder DIBAL(acac) als Reduktionsmittel ein, bei früheren Arbeiten waren allerdings auch stöchiometrische Mengen $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$ und DIBAL-H eingesetzt worden.^[12,38] Tamaru et al. wählten für Cyclisierungen Diethylzink oder Triethylboran als Reduktionsmittel.^[39] Bei den Untersuchungen von Mori et al. beeinflusste die Wahl des Reduktionsmittels entscheidend die Produktbildung, im einen Fall (Et_3SiH) entstand selektiv

der Homoallylalkohol **45**, im anderen (DIBAL(acac)) der Bishomoallylalkohol **46** (Schema 27). Inzwischen wurden zahlreiche Cyclisierungen mit dieser Methode beschrieben, und auch über ähnliche Kupplungen mit $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ wurde



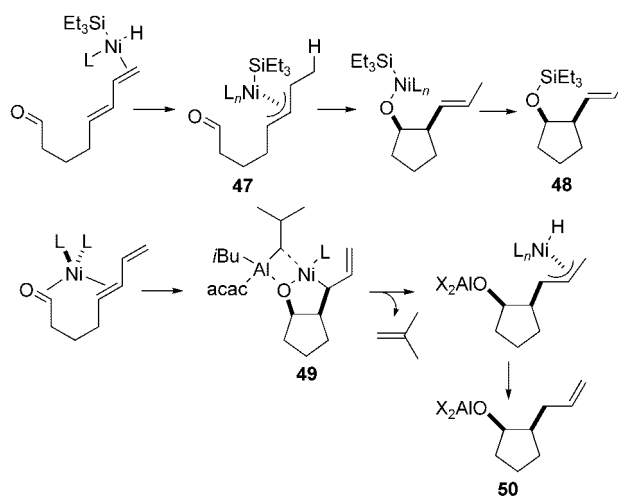
Schema 27. Selektive intramolekulare Kupplung von Aldehyden mit 1,3-Dienen: Das Reduktionsmittel entscheidet über die Produktbildung.

berichtet.^[40] In den Abschnitten 5.4 und 5.5 beschreiben wir weitere Anwendungen dieser Reaktionen zur Synthese komplexer Moleküle. Eine asymmetrische Variante mit einem chiralen einzähligen Phosphanliganden ist ebenfalls bekannt (Schema 28).^[41]



Schema 28. Asymmetrische Variante der intramolekularen Kupplung von Aldehyden mit 1,3-Dienen.

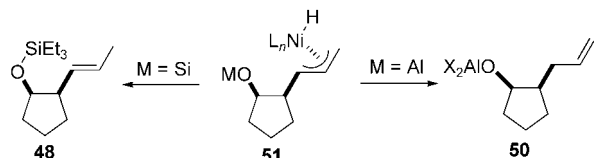
Für reduktive Cyclisierungen von Dienaldehyden nahmen Mori et al. zwei unterschiedliche Mechanismen an, von denen einer zum internen Alken **48**, der andere zum terminalen Alken **50** führt (Schema 29).^[12] Mit Triethylsilan als Reduk-



Schema 29. Unterschiedliche Mechanismen der reduktiven Cyclisierung von Dienaldehyden führen zu internen oder terminalen Alkenen.

tionsmittel beginnt die Reaktion demnach mit einer oxidativen Addition von Nickel(0) an das Silan. Eine Dienhydrometallierung liefert das π -Allylintermediat **47**, die anschließende Carbonylinserterion und reduktive O-Si-Eliminierung führen dann zu **48**. Mit DIBAL(acac) als Reduktionsmittel finden eine oxidative Cyclisierung zum Metallacyclus **49** und dann eine Transmetallierung und reduktive Eliminierung zu **50** statt.

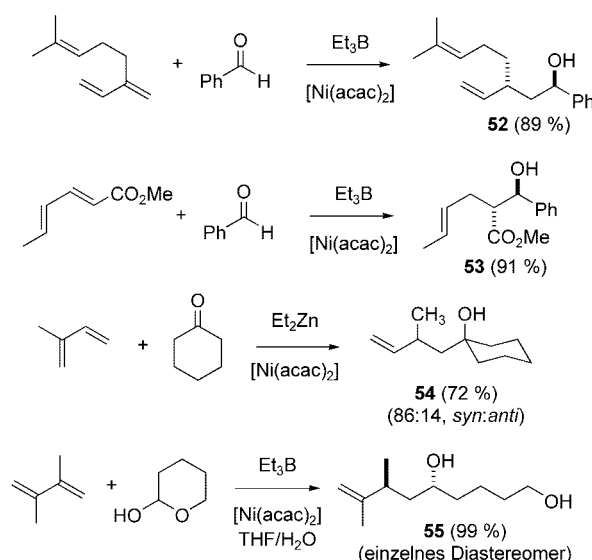
Für den Bildungsmechanismus von **48** wurde ein Metallacyclus für unwahrscheinlich gehalten, vor allem weil die Umsetzung eines Dienaldehyds mit stöchiometrischen Mengen $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ keine nennenswerten Mengen an cyclisiertem Produkt lieferte. Diese Beobachtung ist allerdings auch in Einklang mit der katalysierten Bildung eines reaktiven Metallacyclus in niedriger Gleichgewichtskonzentration oder der Beschleunigung der Bildung eines Metallacyclus durch das Reduktionsmittel Triethylsilan. In Anbetracht dessen, dass ein Austausch der Liganden und Änderungen der Reaktionsbedingungen die Regioselektivität reduktiver Eliminierungen von Metallallyl-Komplexen beeinflussen,^[42] halten wir auch einen Mechanismus mit gemeinsamer Zwischenstufe für möglich. Dabei entstünde aus dem Metallacyclus **49** die π -Allylverbindung **51**, die durch reduktive Eliminierung in das interne oder terminale Alken überginge (Schema 30). Allerdings wurden bei der in Schema 28 gezeigt



Schema 30. Mechanismsvorschlag für die reduktive Eliminierung über eine gemeinsame Zwischenstufe.

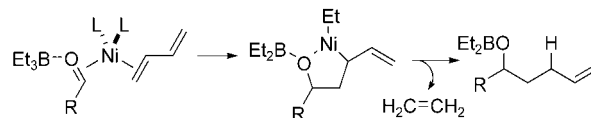
ten asymmetrischen katalytischen Cyclisierung des Dienals die internen und terminalen Alkene mit unterschiedlichen Enantioselektivitäten gebildet, was darauf hinweist, dass im enantioselektiven Schritt wahrscheinlich kein gemeinsames Intermediat vorliegt. Nach neueren Studien sind auch andere Mechanismen der Inal-Cyclisierung möglich.^[32d]

Tamaru, Kimura et al. untersuchten die intermolekulare Variante dieser Reaktion mit Triethylboran oder Diethylzink als Reduktionsmittel (Schema 31).^[43] Die Triethylboran-vermittelten Kupplungen verlaufen am glattesten mit aromatischen oder ungesättigten Aldehyden (z.B. Synthesen von **52** und **53**), während sich bei aliphatischen Aldehyden und Ketonen Diethylzink bewährt hat (Synthese von **54**). In diesen Untersuchungen wurde erstmals das komplementäre Verhalten der beiden Reduktionsmittel aufgezeigt. Wie die Beispiele zeigen, verlaufen die Reaktionen bei acyclischen Verbindungen unter sehr guter Stereokontrolle in 1,2- und 1,3-Stellung. Als Reaktionsmedien sind Wasser und Alkohole möglich, sodass auch wässrige Lösungen von Glutaraldehyd und cyclischen Halbacetalen eingesetzt werden können (siehe Synthese von **55**, Schema 31).^[44] Als Mechanismus wurde hier die Bildung eines Metallacyclus und die Transmetallierung von Et_3B , gefolgt von einer β -Hydrid-Eliminierung und



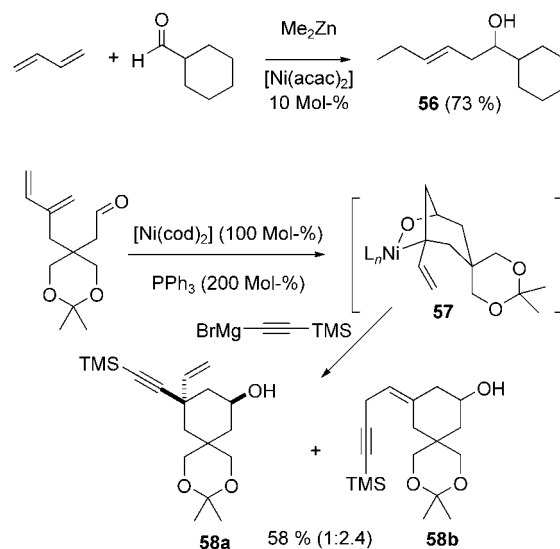
Schema 31. Intermolekulare Dien-Aldehyd-Kupplungen mit Triethylboran oder Diethylzink.

reduktiver Eliminierung vorgeschlagen (Schema 32). Ähnliche intermolekulare Reaktionen wurden von Mori et al.^[45] und Loh et al. untersucht.^[46]



Schema 32. Vorgeschlagener Mechanismus der intermolekularen Dien-Aldehyd-Kupplung mit Triethylboran.

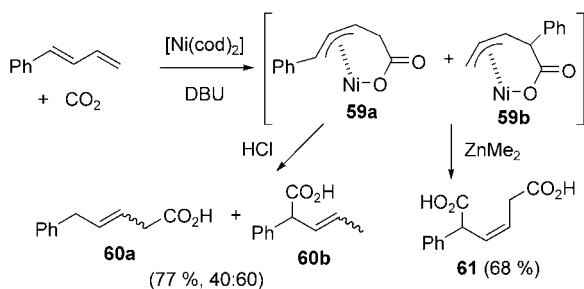
Die entsprechenden alkylierenden Cyclisierungen und Kupplungen von Carbonylverbindungen und Dienen sind weniger gut untersucht (Schema 33).^[47,48] Geeignete Trans-



Schema 33. Beispiele für alkylierenden Cyclisierungen und Kupplungen von Carbonylverbindungen mit Dienen.

metallierungsmittel ohne β -Wasserstoffatome in katalytischen Reaktionen sind Dimethylzink und Diphenylzink (siehe Synthese von **56**). Bei stöchiometrischen Reaktionen, wie bei der Synthese von **58a** und **58b**, wurden Grignard-Reagentien eingesetzt, wobei vor der Zugabe des Reduktionsmittels zunächst der Metallacyclus **57** gebildet wird.

Bei Versuchen, eine analoge stöchiometrische Reaktion mit CO_2 anstatt eines Aldehyds durchzuführen, fanden Mori und Takimoto überraschend eine doppelte Carboxylierung des Diens (Schema 34).^[49] Die Umsetzung eines Diens mit

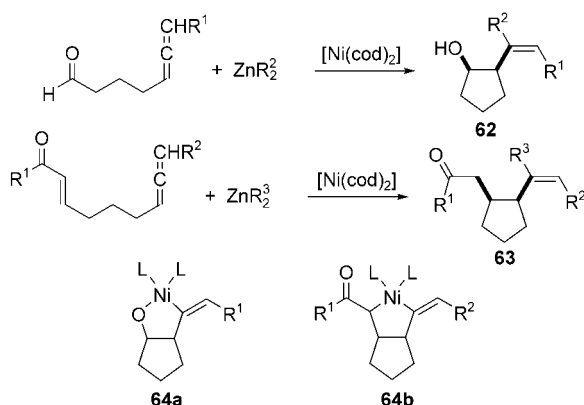


Schema 34. Dien- CO_2 -Kupplung mit doppelter Carboxylierung.

CO_2 in Gegenwart von $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und DBU lieferte eine Lösung der Metallacyclen **59a** und **59b**, nach Säurezugabe entstanden die Carbonsäuren **60a** und **60b**. Die Umsetzung von **59a** und **59b** mit Dimethylzink führte dagegen zum Einbau eines zweiten Äquivalents CO_2 unter Bildung von **61**. Der Mechanismus dieser Reaktion ist unbekannt, die beiden CO_2 -Moleküle addieren aber *anti* an das cyclische Dien.

4.6. Kupplung von Alkenen oder Carbonylverbindungen mit Allenen

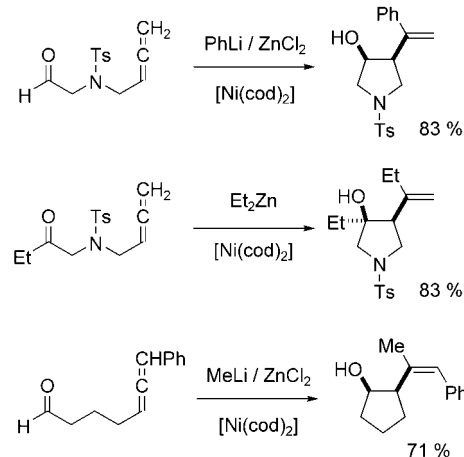
Alkylierende Kupplungen von Allenen mit Aldehyden oder elektronenarmen Alkenen ermöglichen einen Zugang zu Homoallylalkoholen des Typs **62** und δ,ϵ -ungesättigten Carbonylverbindungen des Typs **63** (Schema 35). Analog zu den entsprechenden Enon-Alkin- und Aldehyd-Alkin-Kupp-



Schema 35. Synthese von Homoallylalkoholen und δ,ϵ -ungesättigten Carbonylverbindungen durch alkylierende Kupplung von Allenen mit Aldehyden oder Alkenen.

lungen (Abschnitte 4.1 und 4.4) wird hier ein Metallacyclus-Mechanismus und die Bildung der Intermediate **64a** und **64b** angenommen. Über diese Reaktionen berichtete als erste unsere Arbeitsgruppe in Zusammenhang mit den Totalsynthesen von Kaininsäure (Abschnitt 5.1)^[50] und Testudinarol A (Abschnitt 5.6).^[51] Weiterführende Arbeiten zur Methodik der Allen-Aldehyd-Cyclisierung wurden von Kang und Yoon^[52] und von uns beschrieben.^[53]

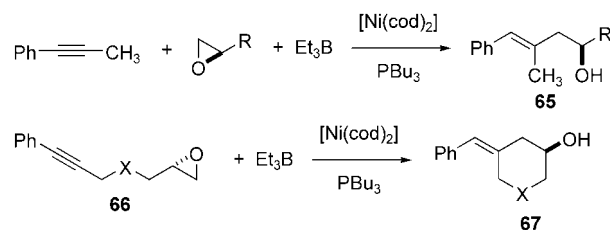
In den Cyclisierungen können Aldehyde und Ketone sowie monosubstituierte und 1,3-disubstituierte Allene eingesetzt werden (Schema 36). In den meisten Fällen entstanden die Produkte mit *cis*-konfigurierten Ringen und Z-Alken-Gruppe mit hoher Selektivität.



Schema 36. Cyclisierende Kupplung von Aldehyden und Ketonen mit monosubstituierten und 1,3-disubstituierten Allenen.

4.7. Kupplungen von Aldehyden mit Epoxiden

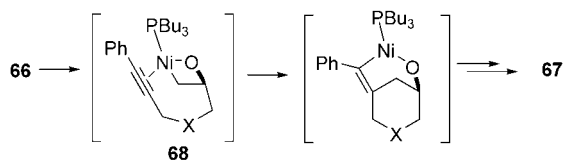
Kürzlich berichteten Jamison und Molinaro über die inter- und intramolekulare reduktive Kupplung von Epoxiden mit Alkinen und Triethylboran als Reduktionsmittel (Schema 37).^[54] Die intermolekulare Kupplung verläuft mit



Schema 37. Beispiele für Alkin-Epoxid-Kupplungen.

internen Alkinen glatt (siehe Synthese von **65**), meist wurden Arylalkine oder -ene eingesetzt. Mehrere unterschiedliche Reaktionsverläufe, einschließlich der Bildung fünf- und sechsgliedriger Ringe, wurden nachgewiesen. In allen Fällen wurden monosubstituierte Epoxide eingesetzt, die Addition findet, wie bei der Synthese von **67**, immer am unsubstituierten C-Atom des Epoxids statt.

Diese Regioselektivität bei der intramolekularen Reaktion schließt einen Mechanismus über einen Metallacyclus aus, weil die Addition dann wahrscheinlich am substituierten C-Atom stattfinden würde. Vermutlich umfasst der Reaktionsverlauf also eine oxidative Addition an einen der Reaktanten. Nach Jamison würde eine oxidative Addition an das Epoxid einen viergliedrigen Oxametallacyclus **68** liefern (Schema 38). Über eine Alkininsertion, anschließende



Schema 38. Vorgeschlagener Mechanismus der Alkin-Epoxid-Kupplung.

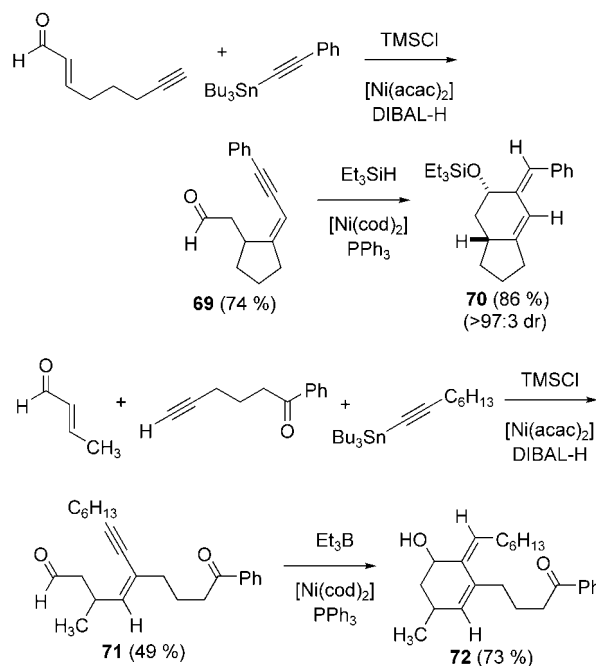
Reduktion der C-Ni-Bindung durch Ethylgruppenübertragung von Bor auf Nickel sowie β -Hydrid-Eliminierung und reduktive Eliminierung würde daraus das nachgewiesene Produkt **67** gebildet. Die Annahme eines Mechanismus, der von den meisten hier beschriebenen Mechanismen abweicht, ist begründet, weil die Öffnung des Epoxidrings, anders als bei den übrigen Reaktionen, den Bruch einer Einfachbindung während der Katalyse erfordert.

4.8. Kombinationen und Tandemreaktionen

Die bisherigen Abschnitte beschränkten sich weitgehend auf Dreikomponenten-Kupplungen zweier π -Komponenten und einer Organohauptgruppenmetallverbindung oder eines Hauptgruppenmetallhydrids. Es sind aber auch Reaktionen bekannt, bei denen vier oder mehr Komponenten durch Kombinationen obiger Verfahren miteinander reagieren.

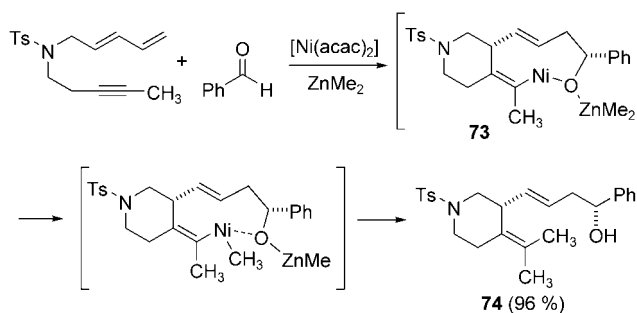
In einem Beispiel war uns die große Ähnlichkeit zwischen den Inal-Cyclisierungen und den von uns entwickelten Alkinylenon-Cyclisierungen aufgefallen.^[55] Wir untersuchten daher die Reaktivität von Enalen, wobei wir davon ausgingen, dass sowohl die C=C- wie auch die C=O-Bindung in sequenziellen Kupplungen oder Cyclisierungen reagieren könnten (Schema 39). Die Kupplung eines Enals mit einem Alkin und einem acetylenischen Stannan lieferte konjugierte Enine wie **69** und **71** mit Aldehydfunktion. Die Produktbildung belegt eine Addition an die C=C-Bindung des Enals. Die weitere Umsetzung von **69** und **71** unter ähnlichen Bedingungen führte dann zum Ringschluss zwischen der Aldehydgruppe und der Dreifachbindung und zur Entstehung von Produkten wie **70** und **72**. Die zweite Kupplung verlief mit Organozinkverbindungen ausschließlich unter Einführung des Kohlenstoff-Substituenten, während mit Triethylboran ausschließlich Wasserstoffeinbau beobachtet wurde. Auch vollständig intermolekulare Vierkomponentenkupplungen und partiell intramolekulare Varianten sind möglich.

Tamaru et al. untersuchten eine Eintopfreaktion mit einem 1,3-Dien, einem Alkin, einem Organozinkreagens



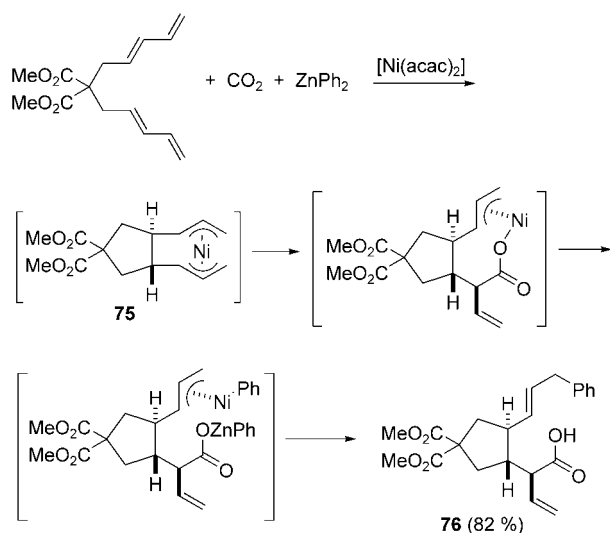
Schema 39. Tandemkupplung und -cyclisierung von Alkinylenalen mit einem acetylenischen Stannan.

und einem Aldehyd (Schema 40).^[56] Die hohe Chemo-selektivität der Reaktion ermöglichte den raschen Aufbau komplexer Produkte wie **74**. Vermutlich entsteht aus dem Dien, dem Alkin und dem Aldehyd vor der Transmetallierung zunächst der Metallacyclus **73**.

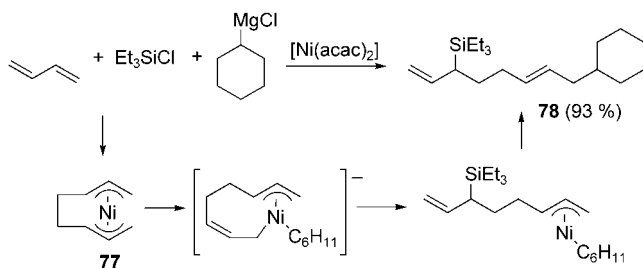


Schema 40. Chemo-selektive Eintopfsynthese des komplexen Moleküls **74**.

Mori und Takimoto untersuchten eine andere Vierkomponentenreaktion, bei der zwei 1,3-Diene, CO₂ und ein Organozinkreagens gekuppelt wurden (Schema 41).^[57] Mit dieser katalytischen Reaktion können hochfunktionalisierte Ringe wie **76** direkt aus einfachen Vorstufen erhalten werden. Eine kürzlich erschienene Arbeit beschreibt asymmetrische Varianten dieses Prozesses.^[57b] Über eine verwandte Mehrkomponenten-Kupplung zweier Diene mit einem Silylchlorid und einem Grignard-Reagens zum Produkt **78** berichteten Kambe et al. (Schema 42).^[58] Der Mechanismus dieser beiden Reaktionen umfasst wahrscheinlich die Bildung der Metallacyklen **75** bzw. **77** durch oxidative Cyclisierung zweier



Schema 41. Beispiel für eine Vierkomponentenreaktion zum Aufbau hochfunktionalisierter Ringe.



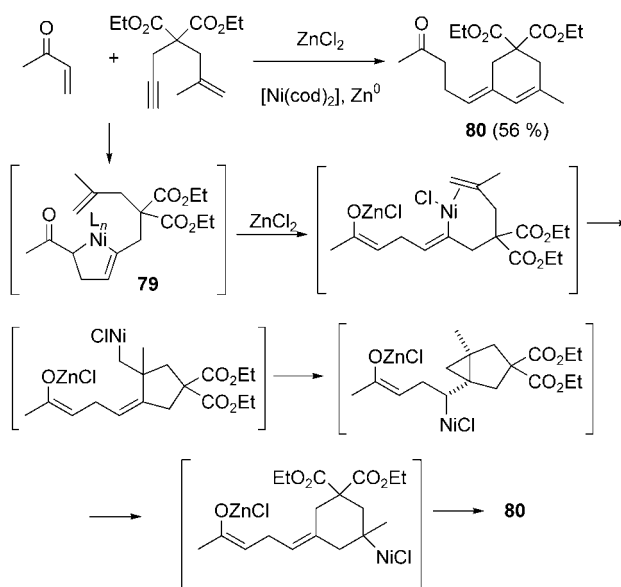
Schema 42. Beispiel für eine Mehrkomponenten-Kupplung mit einem Grignard-Reagenzien.

Dienmoleküle und anschließende Alkylierung, Transmetallierung und reduktive Eliminierung. Untersuchungen lieferten Hinweise darauf, dass die Transmetallierung wahrscheinlich vor der Alkylierung eintritt.

Ikeda et al. entwickelten eine Mehrkomponenten-Kupplung mit einem Enon, einem Alkin, einem Alken, ZnCl_2 und Zinkstaub als Reduktionsmittel (Schema 43).^[59] Für den Mechanismus dieser Reaktion wurde die Bildung des Metallacyclus **79**, die anschließende ZnCl_2 -vermittelte Spaltung, eine 5-*exo*- und eine 3-*exo*-Cyclisierung, die Spaltung der β -C-C-Bindung und schließlich eine β -Hydrid-Eliminierung zu **80** vorgeschlagen. Die letzten Stufen dieses Mechanismus erklären die Konfigurationsumkehr, wie sie auch bei Annahme eines einfacheren 6-*endo*-Verlaufs auftreten würde. Über einen ähnlichen Effekt berichteten Negishi et al. bei scheinbaren 6-*endo*-Heck-Cyclisierungen.^[60]

5. Anwendungen in Synthesen komplexer Moleküle

Da viele der genannten Verfahren sehr neu sind, sind Anwendungen in der Synthese komplexer Moleküle noch nicht weit fortgeschritten. In vielen Fällen ist die Nickel-katalysierte Stufe eine entscheidende Stelle im gesamten

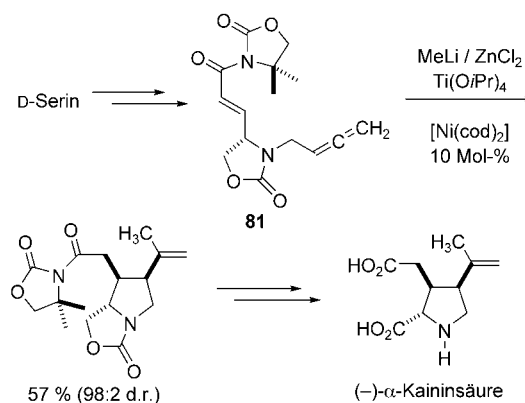


Schema 43. Vorgeschlagener Mechanismus der Mehrkomponenten-Kupplung zu **80**.

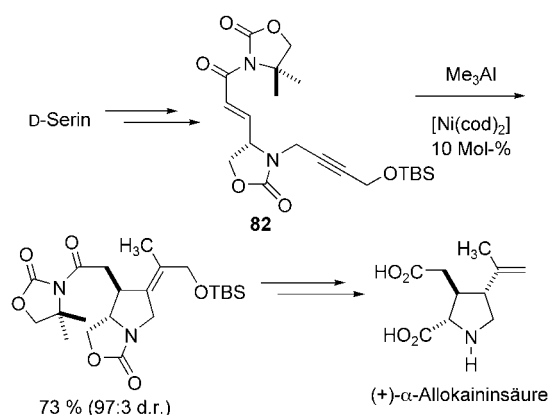
Syntheseplan. Die kompletten Synthesen komplexer Moleküle werden jeweils nur kurz umrissen, wir konzentrieren uns hauptsächlich auf die Frage, wie im Nickel-katalysierten Schlüsselschritt wichtige Strukturmerkmale der Zielmoleküle aufgebaut werden. Es sei außerdem auf neuere Ergebnisse verwiesen, die nach Einreichung des Manuskripts veröffentlicht wurden.^[35b,c]

5.1. Kainoide Aminosäuren

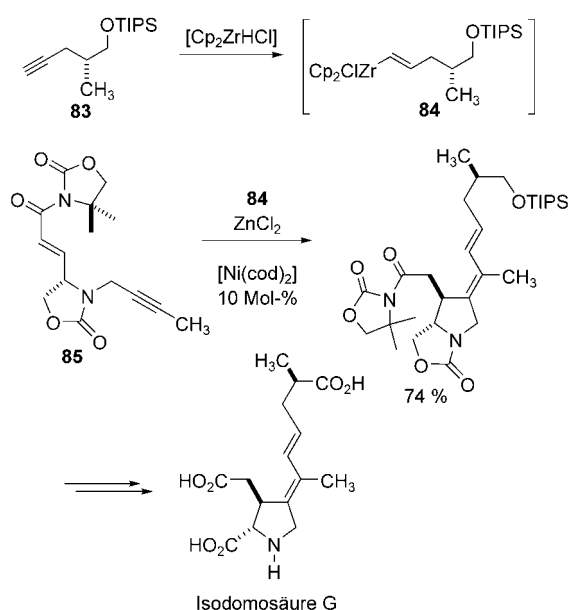
Die kainoiden Aminosäuren bilden eine große Klasse von Naturstoffen. Die einfachsten Verbindungen der Klasse sind Kaininsäure und Allokaininsäure, eine komplexere Spezies ist Isodomosäure G (Schema 44–46). Unter Anwendung der Nickel-katalysierten Cyclisierung eines ungesättigten Imids mit einem Alkin oder einem Allen haben wir kürzlich die Totalsynthesen dieser drei Naturstoffe abgeschlossen. Kaininsäure wurde durch Nickel-katalysierte Cyclisierung des Allens **81** mit Dimethylzink synthetisiert (Schema 44).^[50] In



Schema 44. Schlüsselschritt der Totalsynthese von Kaininsäure.



Schema 45. Schlüsselschritt der Totalsynthese von Allokaininsäure.



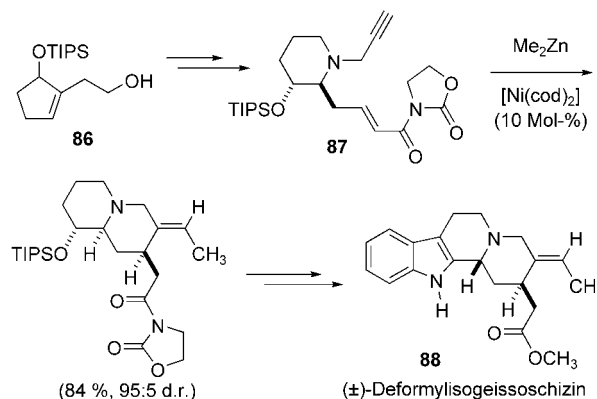
Schema 46. Schlüsselschritt der Totalsynthese von Isodomosäure G. TIPS = Triisopropylsilyl.

diesem Schlüsselschritt wurden der Pyrrolidinkern aufgebaut und die relativen Konfigurationen am fünfgliedrigen Ring festgelegt. Das Epimer Allokaininsäure wurde durch Nickel-katalysierte Cyclisierung des Alkins **82** mit Trimethylaluminium und eine Tsuji-Umlagerung synthetisiert, dabei wurde auch das Chiralitätszentrum C-4 erhalten (Schema 45).^[14]

Verglichen mit Kainin- und Allokaininsäure weist die Isodomosäure G an C-4 eine komplexere Seitenkette mit exocyclischen Doppelbindungen auf (Schema 46). Die Nickel-katalysierte Cyclisierung des Alkins **85** mit dem Vinylzirconiumreagens **84**, erhalten aus dem Alkin **83**, liefert direkt das Grundgerüst von Isodomosäure G.^[61] Der Pyrrolidinring, die relative Konfiguration an C-2 und C-3 sowie das hoch funktionalisierte 1,3-Dien wurden also in einem Schritt vollständig selektiv aufgebaut, was eine effiziente Totalsynthese dieses Naturstoffs ermöglichte.

5.2. Indol-Alkaloide

Geissoschizin wurde aus vielen unterschiedlichen Pflanzen isoliert und ist eine wichtige Biosynthesestufe für eine große Zahl polycyclischer Indol-Alkaloide. Unter Anwendung einer Nickel-katalysierten Cyclisierung eines ungesättigten Imids mit einem Alkin synthetisierten wir kürzlich das Gerüst von Isogeissoschizin (Schema 47).^[62] Der Ringschluss

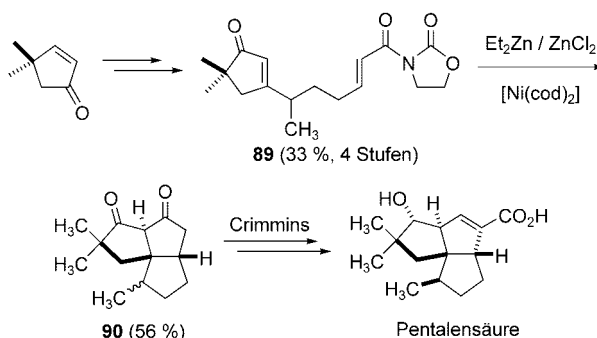


Schema 47. Aufbau der Gerüststruktur von Isogeissoschizin.

von **87**, erhalten durch Ozonolyse und doppelte reduktive Aminierung aus der Cyclopentenvorstufe **86**, verlief mit Dimethylzink und 10 Mol-% $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ glatt mit 84 % Ausbeute. Bei einer Reaktionsfolge, die eine Fischer-Indolsynthese einschloss, wurde unter Epimerisierung das Isogeissoschizin-Gerüst **88** aufgebaut. Mit dieser Sequenz wurden der D-Ring des Alkaloids und die exocyclische Ethylideneinheit in einem Schritt erhalten.

5.3. Pentalenen-Triquinane

Die anellierte Triquinan-Einheit ist ein Strukturmerkmal zahlreicher natürlicher Terpene einschließlich Pentalenen, Pentalensäure und Desoxypentalensäure. Unter Anwendung einer Nickel-katalysierten Bis(enon)-Cyclisierung mit reduktiver Cyclisierung/Dieckmann-Kondensation als Tandemprozess synthetisierten wir ein Triquinan (Schema 48).^[63] Die 1,2-

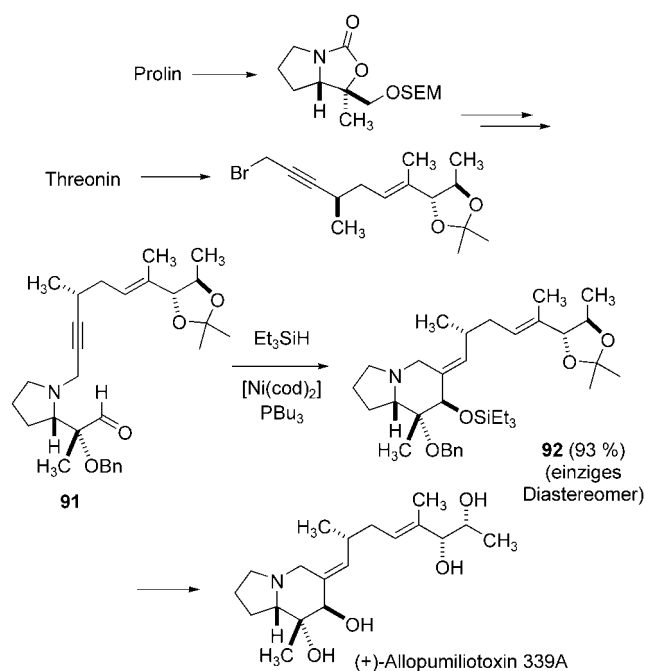


Schema 48. Triquinan-Synthese durch Nickel-katalysierte Bis(enon)-Cyclisierung.

Addition einer Alkylolithiumverbindung an Dimethylcyclopentenon und die anschließende PCC-vermittelte (PCC = Pyridiniumchlorochromat) oxidative Umlagerung lieferten glatt **89**. Nach Umsetzung von **89** mit $\text{ZnEt}_2/\text{ZnCl}_2$ und 10 Mol-% $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ wurde das Triquinan **90** in 56% Ausbeute als Epimermischung isoliert. Die Schlüsselverbindung **90**, die somit in nur fünf Stufen aus Dimethylcyclopentenon erhalten wurde, war in früheren Totalsynthesen bereits in die oben genannten Triquinan-Naturstoffe überführt worden.^[64]

5.4. Indolizidin-Alkaloide

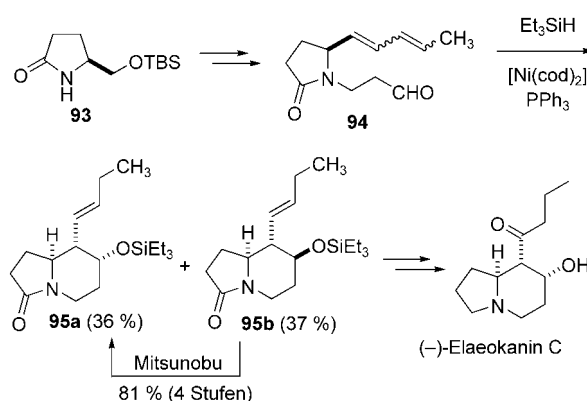
Das Indolizidingerüst tritt bei einer Vielfalt von Alkaloiden auf. Unter Anwendung einer Nickel-katalysierten Ringchlussreaktion eines Inals vollendeten wir die Totalsynthesen von drei Pumiliotoxinen.^[34] In einem repräsentativen Beispiel wurde ausgehend von dem aus Prolin und Threonin aufgebauten, strukturell komplexen Inal **91** (+)-Allopumiliotoxin 339A synthetisiert (Schema 49). Die Cyclisierung von **91**



Schema 49. Totalsynthese von (+)-Allopumiliotoxin 339A. SEM = Trimethylsilylethoxymethyl.

mit Triethylsilan und einer katalytischen Menge $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PBU}_3$ verlief glatt und lieferte als einziges Diastereomer den Bicyclus **92** in 93% Ausbeute an isoliertem Produkt. In einem Schritt wurden hoch selektiv der sechsgliedrige Ring des Indolizidins und die Alkyldieneinheit aufgebaut und die relative Konfiguration in Nachbarstellung zu einem quartären Zentrum kontrolliert. Durch einfaches Entschützen des Cyclisierungsprodukts wurde die Synthese abgeschlossen.

Das Indolizidin-Alkaloid (–)-Elaeokanin C wurde von Mori et al. durch Nickel-katalysierte Aldehyd-Dien-Cyclisierung erhalten (Schema 50).^[65] Die Cyclisierungsvorstufe **94**,

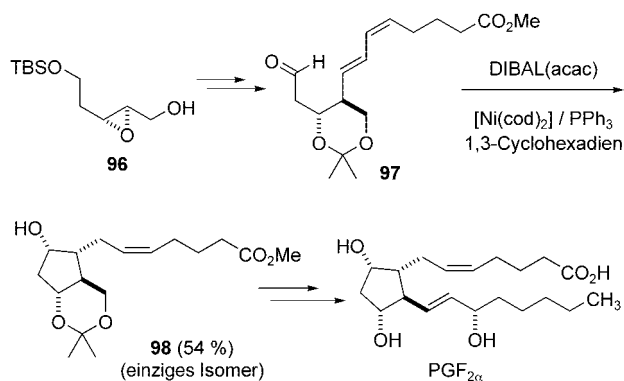


Schema 50. Totalsynthese von (–)-Elaeokanin C durch Nickel-katalysierte Aldehyd-Dien-Cyclisierung.

erhalten aus **93**, wurde mit Triethylsilan und katalytischen Mengen $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PPh}_3$ umgesetzt. Es entstanden zwei Diastereomere im Verhältnis von etwa 1:1, das unerwünschte Isomer **95b** wurde durch eine Mitsunobu-Reaktion in **95a** rücküberführt. **95a** wurde dann zu einem fortgeschrittenen Intermediat umgesetzt, mit dem die formale Synthese von Elaeokanin C abgeschlossen wurde.

5.5. Prostaglandine

Die Prostaglandine sind eine sehr große Naturstoffklasse mit vielfältiger biologischer Aktivität. Unter Anwendung einer Nickel-katalysierten Aldehyd-Dien-Cyclisierung gelang Mori et al. die Synthese von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ (Schema 51).^[66] Das Substrat **97** wurde in einer effizienten



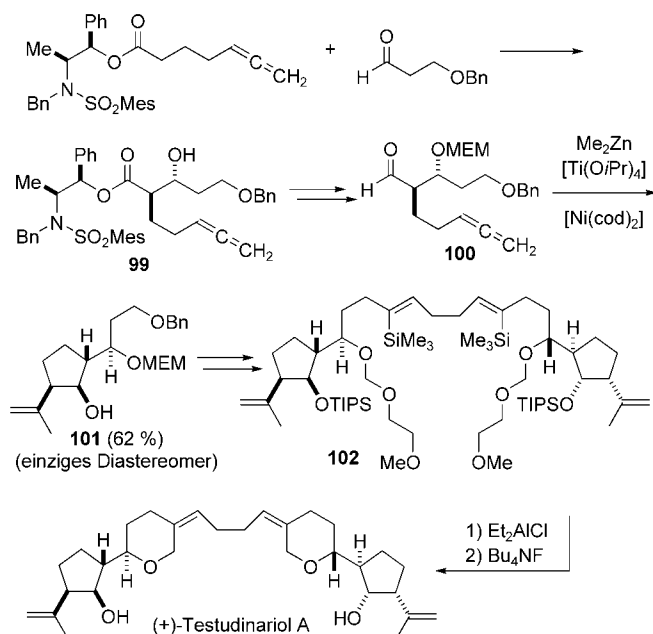
Schema 51. Totalsynthese von Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ durch Aldehyd-Dien-Cyclisierung.

Reaktion aus dem enantiomerenangereicherten Epoxid **96** unter anderem durch Addition von Vinylmagnesiumbromid erhalten. Die Umsetzung von **97** mit DIBAL(acac), einer katalytischen Menge $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PPh}_3$ und 1,3-Cyclohexadien (als Additiv zur Steuerung der Position und Konfiguration des gewünschten Z-Alkens) lieferte selektiv **98** mit korrekter Konfiguration der einander benachbarten Stereozentren. **98**

wurde anschließend in einer einfachen Reaktionsfolge zum Prostaglandin $F_{2\alpha}$ umgesetzt.

5.6. Testudinariol A

Testudinariol A gehört zu einer kleinen Familie von Naturstoffen mit C_2 -Symmetrie. Unter Anwendung einer Nickel-katalysierten Aldehyd-Allen-Cyclisierung gelang uns kürzlich eine asymmetrische Totalsynthese von Testudinariol A (Schema 52).^[51] Die Synthese begann mit einer asym-



Schema 52. Asymmetrische Totalsynthese von Testudinariol A durch Nickel-katalysierte Aldehyd-Allen-Cyclisierung. Mes = 2,4,6-Trimethylphenyl, MEM = Methoxyethoxymethyl.

metrischen Abiko-Masamune-Antialdol-Reaktion zum Aufbau von **99**, das in die Cyclisierungsvorstufe **100** überführt wurde. Die Umsetzung von **100** mit Dimethylzink und katalytischen Mengen $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PBu}_3$ und $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ als Coadditiv lieferte selektiv in 62% Ausbeute **101** als einziges Diastereomer. Aus **101** wurde **102** synthetisiert, das in einer doppelten Oxocarbeniumionen-Cyclisierung effizient zu (+)-Testudinariol A umgesetzt wurde. Durch die Nickel-katalysierte Cyclisierung wurden also stereoselektiv vier Stereozentren aufgebaut und die für die Totalsynthese notwendigen Funktionalitäten erzeugt.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In den letzten zehn Jahren wurden Nickel-katalysierte reduktive Cyclisierungen und Kupplungen zu einem nützlichen Syntheseverfahren für vielseitig einsetzbare Teilstrukturen und komplexe Moleküle entwickelt. Als ein Dreikom-

ponentenprozess eignet sich die Reaktion zum schnellen Aufbau komplexer Moleküle aus einfachen π -Komponenten und Organohauptgruppenmetallverbindungen. Reaktanten aus vielen unterschiedlichen Verbindungsklassen sind bereits eingesetzt worden, und fortlaufend werden neue Reaktionsvarianten entdeckt, ein Trend, der wahrscheinlich noch einige Zeit anhalten wird. Ferner beginnen die Möglichkeiten asymmetrischer Reaktionsvarianten gerade erst deutlich zu werden. Zahlreiche mechanistische Fragen sind noch ungeklärt, von zukünftigen Untersuchungen ist aber Aufschluss zu erwarten. Zweifellos werden die Verfahren in Zukunft häufiger und in zunehmend komplexeren Synthesen angewendet werden. Nickel bleibt im Hinblick auf Reaktivitätstrends, Toleranz gegen funktionelle Gruppen und katalytische Aktivität einzigartig unter den Übergangsmetallen. Die hier beschriebenen reduktiven Cyclisierungen und Kupplungen sind dafür ein klarer Beleg.

Ich danke den National Institutes of Health, der National Science Foundation, dem Petroleum Research Fund, der Arthur C. Cope Foundation, der Camille and Henry Dreyfus Foundation, den Firmen Johnson and Johnson, Pfizer und 3M Pharmaceuticals für die Unterstützung unserer Studien zu Nickel-katalysierten Reaktionen.

Eingegangen am 9. September 2003 [A634]

Online veröffentlicht am 17. Juni 2004

Übersetzt von Dr. Jürgen Eckwert, Seeheim-Jugenheim

- [1] a) G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185; b) P. W. Jolly, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 615; c) „Organometallic Complexes of Nickel“: J. Montgomery in *Science of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations)*, Bd. 1 (Hrsg.: B. M. Trost, M. Lautens), Thieme, Stuttgart, **2001**, S. 11.
- [2] a) R. Benn, B. Büssemeier, S. Holle, P. W. Jolly, R. Mynott, I. Tkatchenko, G. Wilke, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 63; b) W. Keim, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 251; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 235; c) P. A. Wender, N. C. Ihle, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2451; d) P. A. Wender, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2221; e) P. A. Wender, N. C. Ihle, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5904; f) P. A. Wender, M. J. Tebbe, *Synthesis* **1991**, 1089; g) P. A. Wender, J. M. Nuss, D. B. Smith, A. Suárez-Sobrino, J. Vagberg, D. Decosta, J. Bordner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908; h) P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678.
- [3] a) P. A. Wender, T. E. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432; b) P. A. Wender, T. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2962; c) P. A. Wender, T. E. Jenkins, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1843; d) P. A. Wender, T. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 824; e) P. A. Wender, T. E. Smith, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1255.
- [4] a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; b) P. Bhatarah, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2163; c) Y. Sato, T. Nishimata, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6133; d) S. Ikeda, H. Watanabe, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7026; e) M. Shanmugasundaram, M. S. Wu, M. Jeganmohan, C.-W. Huang, C.-H. Cheng, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7724; f) J. Louie, J. E. Gibby, M. V. Farnworth, T. N. Tekavec, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15188.
- [5] a) L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414; b) C. M. Killian, D. J. Tempel, L. K. Johnson, M.

- Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11664; c) C. M. Killian, L. K. Johnson, M. Brookhart, *Organometallics* **1997**, *16*, 2005; d) S. A. Svejda, M. Brookhart, *Organometallics* **1999**, *18*, 65.
- [6] a) N. Nomura, J. Jin, H. Park, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 459; b) B. Radetich, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8007.
- [7] a) R. J. McKinney, W. A. Nugent, *Organometallics* **1989**, *8*, 2871; b) A. L. Casalnuovo, T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, T. H. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9869; c) T. Horiuchi, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 57.
- [8] a) Y. Kiso, M. Kumada, K. Tamao, M. Umeno, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, 297; b) M. Lautens, P. Chiu, S. Ma, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532; c) M. Lautens, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11090; d) M. Lautens, S. Ma, P. Chiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6478; e) S. Vettel, A. Vaupel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1023; f) S. Vettel, A. Vaupel, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7473.
- [9] Übersichtsartikel zu Teilaspekten dieses Gebiets: a) J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 467; b) J. Montgomery, K. K. D. Amarasinghe, S. K. Chowdhury, E. Oblinger, J. Seo, A. V. Savchenko, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 129; c) S. Ikeda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 511; d) S. Ikeda, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5120; e) K. M. Miller, C. Molinaro, T. F. Jamison, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3619.
- [10] a) F. M. Dayrit, D. E. Gladkowski, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3976; b) F. M. Dayrit, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4466; c) D. G. Morrell, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7262; d) C. Amatore, A. Jutand, *Acta. Chem. Scand.* **1990**, *44*, 755; e) K. M. Miller, C. Molinaro, T. F. Jamison, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3619.
- [11] D. J. Krysan, P. B. Mackenzie, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4229.
- [12] Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1624.
- [13] a) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2099; b) J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4911; c) J. Montgomery, M. V. Chevliakov, H. L. Briellmann, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16449.
- [14] M. V. Chevliakov, J. Montgomery, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3144.
- [15] Y. Ni, K. K. D. Amarasinghe, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1743.
- [16] a) S. Ikeda, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5975; b) S. Ikeda, K. Kondo, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8248.
- [17] S. Ikeda, K. Kondo, Y. Sato, *Chem. Lett.* **1999**, 1227.
- [18] a) S. Ikeda, H. Yamamoto, K. Kondo, Y. Sato, *Organometallics* **1995**, *14*, 5015; b) J. Montgomery, J. Seo, H. M. P. Chui, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6839.
- [19] S. Ikeda, D.-M. Cui, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4712.
- [20] a) S. Ikeda, D.-M. Cui, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6877; b) D.-M. Cui, T. Tsuzuki, K. Miyake, S. Ikeda, Y. Sato, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1063.
- [21] S. Ikeda, H. Miyashita, Y. Sato, *Organometallics* **1998**, *17*, 4316.
- [22] K. K. D. Amarasinghe, S. K. Chowdhury, M. J. Heeg, J. Montgomery, *Organometallics* **2001**, *20*, 370.
- [23] a) G. M. Mahandru, A. R. L. Skaue, S. K. Chowdhury, K. K. D. Amarasinghe, M. J. Heeg, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13481; b) S. K. Chowdhury, K. K. D. Amarasinghe, M. J. Heeg, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6775.
- [24] a) J. R. Johnson, P. S. Tully, P. B. Mackenzie, M. Sabat, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6172; b) B. A. Grisso, J. R. Johnson, P. B. Mackenzie, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5160.
- [25] J. Montgomery, J. Seo, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1131.
- [26] A. V. Savchenko, J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1562.
- [27] a) E. J. Enholm, K. S. Kinter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4850; b) E. J. Enholm, K. S. Kinter, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7784; c) D. S. Hays, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4.
- [28] D.-M. Cui, H. Yamamoto, S. Ikeda, K. Hatano, Y. Sato, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2782.
- [29] a) M. F. Lappert, S. Takahashi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1272; b) M. F. Lappert, T. A. Nile, S. Takahashi, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 425.
- [30] a) K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6478; b) K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Synlett* **1992**, 539.
- [31] M. Sugino, T. Matsuda, Y. Ito, *Organometallics* **1998**, *17*, 5233.
- [32] a) E. Oblinger, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9065; b) M. Lozanov, J. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3259; c) X. Qi, J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9310; d) G. M. Mahandru, G. Liu, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3698.
- [33] a) M. Takimoto, K. Shimizu, M. Mori, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3345; b) K. Shimizu, M. Takimoto, M. Mori, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2323.
- [34] a) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6098; b) X.-Q. Tang, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6950.
- [35] a) W.-S. Huang, J. Chan, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221. Nach Einreichung des Manuskripts ist eine Reihe von Beiträgen zu diesem aktiven Forschungsgebiet erschienen. Speziell zwei Totalsynthesen aus der Arbeitsgruppe Jamison, in denen die in den Abschnitten 4.4 und 4.7 beschriebenen Methoden eingesetzt wurden, demonstrieren die Anwendungsbreite dieser Reaktionen: b) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11514; c) E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 998; d) K. M. Miller, T. Luanphaisarnnont, C. Molinaro, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4130.
- [36] a) K. M. Miller, W.-S. Huang, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3442; b) E. A. Colby, T. F. Jamison, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 156.
- [37] S. J. Patel, T. F. Jamison, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364.
- [38] a) Y. Sato, M. Takimoto, K. Hayashi, T. Katsuhara, K. Takagi, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9771; b) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 887; c) Y. Sato, T. Takanashi, M. Hoshiba, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5579; d) Y. Sato, R. Sawaki, M. Mori, *Organometallics* **2001**, *20*, 5510.
- [39] K. Shibata, M. Kimura, M. Shimizu, Y. Tamaru, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2181.
- [40] Y. Sato, N. Saito, M. Mori, *Chem. Lett.* **2002**, 18.
- [41] a) Y. Sato, N. Saito, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2371; b) Y. Sato, N. Saito, M. Mori, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9310.
- [42] a) J. S. Temple, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7381; b) Y. Hayasi, M. Riediker, J. S. Temple, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2629; c) J. S. Temple, M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1310.
- [43] a) M. Kimura, A. Ezoe, K. Shibata, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4033; b) M. Kimura, H. Fujimatsu, A. Ezoe, K. Shibata, M. Shimizu, S. Matsumoto, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 410; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 397.
- [44] M. Kimura, A. Ezoe, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3712; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3600.
- [45] a) M. Takimoto, Y. Hiraga, Y. Sato, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4543; b) Y. Sato, R. Sawaki, N. Saito, M. Mori, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 656.
- [46] T.-P. Loh, H.-Y. Song, Y. Zhou, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2715.
- [47] a) M. Kimura, S. Matsuo, K. Shibata, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3586; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3386; b) M. Kimura, K. Shibata, Y. Koudahashi, Y. Tamaru, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6789; c) K. Shibata, M. Kimura, K. Kojima, S. Tanaka, Y. Tamaru, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 348.
- [48] Y. Sato, T. Takanashi, M. Mori, *Organometallics* **1999**, *18*, 4891.
- [49] M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2895.
- [50] M. V. Chevliakov, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11139.

- [51] K. K. D. Amarasinghe, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9366.
- [52] S.-K. Kang, S.-K. Yoon, *Chem. Commun.* **2002**, 2634.
- [53] J. Montgomery, M. Song, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4009.
- [54] C. Molinaro, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8076; siehe auch Lit. [35c,d].
- [55] M. Lozanov, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2106.
- [56] A. Ezoe, M. Kimura, T. Inoue, M. Mori, Y. Tamaru, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2908; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2784.
- [57] a) M. Takimoto, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10008; b) M. Takimoto, Y. Nakamura, K. Kimura, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5956.
- [58] J. Terao, A. Oda, A. Ikumi, A. Nakamura, H. Kuniyasu, N. Kambe, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3534; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3412.
- [59] S. Ikeda, H. Miyashita, M. Taniguchi, H. Kondo, M. Okano, Y. Sato, K. Odashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12060.
- [60] Z. Owczarczyk, F. Lamaty, E. J. Vawter, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10091.
- [61] Y. Ni, K. K. D. Amarasinghe, B. Ksebati, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3771.
- [62] R. S. Fornicola, K. Subburaj, J. Montgomery, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 615.
- [63] J. Seo, H. Fain, J.-B. Blanc, J. Montgomery, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6060.
- [64] M. T. Crimmins, J. A. DeLoach, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 800.
- [65] a) Y. Sato, N. Saito, M. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3931; b) Y. Sato, N. Saito, M. Mori, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1153.
- [66] a) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *Synlett* **1997**, 734; b) Y. Sato, M. Takimoto, M. Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1753.

Quality counts...

The best of chemistry every week



Wiley-VCH

P.O. Box 10 11 61
69451 Weinheim
Germany

Phone +49 (0) 6201-606-400

Fax +49 (0) 6201-606-184

e-mail: angewandte@wiley-vch.de

www.angewandte.org

Angewandte Chemie International Edition is a journal of the GDCh, the German Chemical Society

GDCh

WILEY-VCH