

Cycloisomerisierungen von 1,*n*-Eninen: faszinierende metallkatalysierte Umlagerungen und mechanistische Einblicke

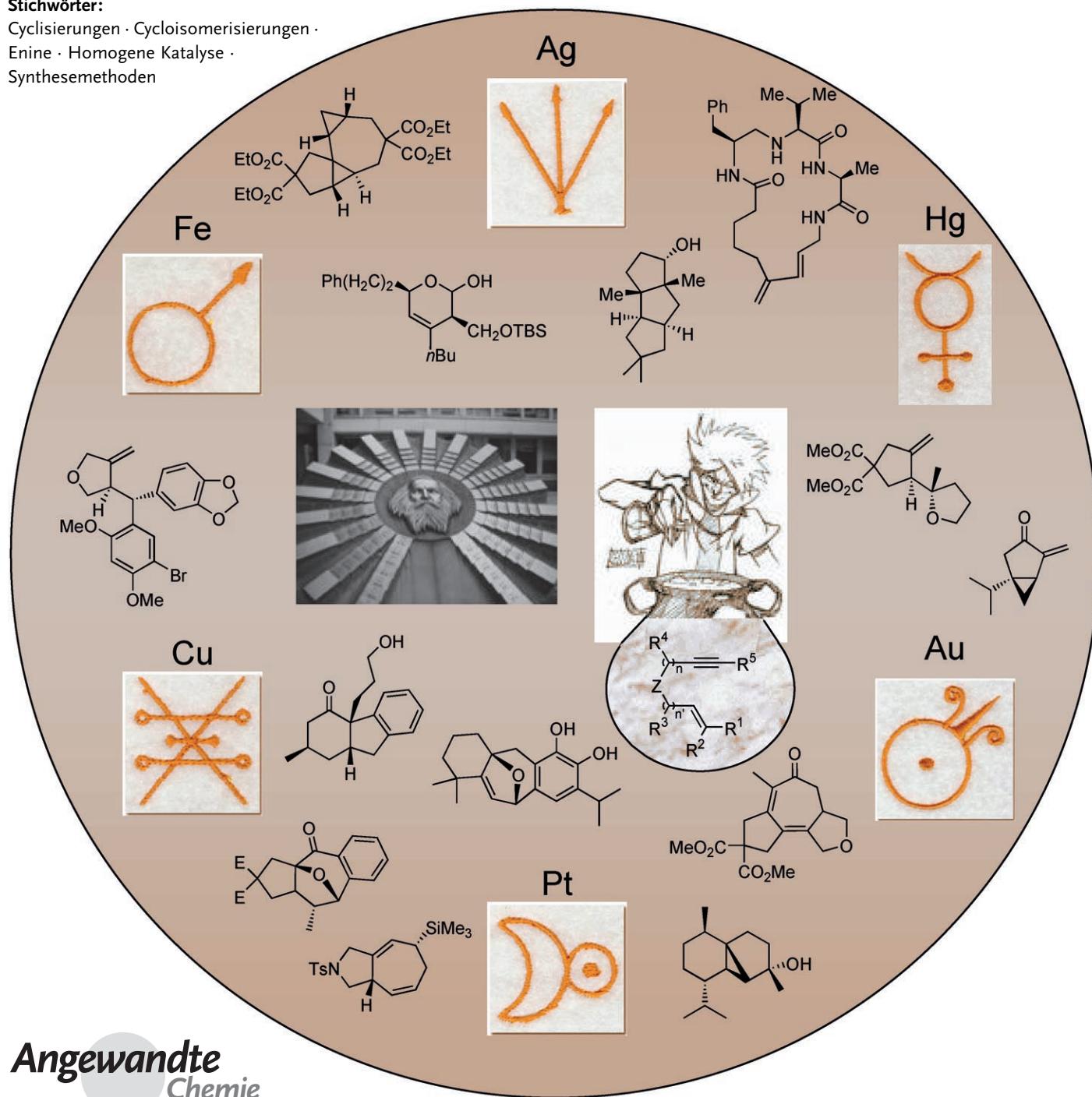
Véronique Michelet,* Patrick Y. Toullec und Jean-Pierre Genêt

Stichwörter:

Cyclisierungen · Cycloisomerisierungen ·

Enine · Homogene Katalyse ·

Synthesemethoden



Metallkatalysierte Cycloisomerisierungen von 1, *n*-Eninen haben sich als konzeptionell und chemisch höchst attraktive Reaktionen erwiesen, da sie dem häufig geforderten Streben nach Atomökonomie nachkommen und neuartige Reaktionsverläufe ermöglichen. Seit den bahnbrechenden Arbeiten in der Gruppe von Barry Trost mit Palladium Mitte der 1980er Jahre wurden viele weitere Metalle als hervorragende Katalysatoren für Enin-Gerüstumlagerungen identifiziert. Zudem kann das Verhalten von 1, *n*-Eninen durch funktionelle Gruppen wie Alkohol-, Aldehyd-, Ether-, Alken- oder Alkineinheiten beeinflusst werden, wodurch die Komplexität der synthetisierten Verbindungen zunimmt. Neben den eigentlichen 1, *n*-Enin-Umlagerungen wurden mehrere Tandemreaktionen entdeckt, die intramolekulare Abfangreagentien oder intermolekulare Partner einbeziehen. Diese Übersicht will die wichtigsten Beiträge auf diesem Gebiet der Katalyse behandeln und die mechanistischen Erkenntnisse zu den neuesten Entdeckungen darlegen und kommentieren.

1. Einleitung

Metallkatalysierte Reaktionen sind von großer Bedeutung für schwierige organische Umwandlungen. Die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme ist eine der wichtigsten Aufgaben der modernen organischen Chemie, da die Katalyse einen wesentlichen Beitrag zu den Konzepten Atomökonomie und nachhaltige Chemie des 21. Jahrhunderts leistet.^[1] Anastas und Warner präsentierten zwölf Prinzipien, die zu einer nachhaltigen Chemie beitragen, und die Katalyse wurde als eine Hauptdirektive der modernen Chemie eingestuft.^[2] Die Verwendung von Übergangsmetallkomplexen und Hauptgruppenmetallverbindungen vergrößerte die Vielfalt der verfügbaren Werkzeuge, um diese Herausforderung anzugehen. Unter den außergewöhnlich vielfältigen Umwandlungen nehmen die 1, *n*-Enin-Umlagerungen an Bedeutung zu, da – je nach funktionellen Gruppen und experimentellen Bedingungen – unterschiedliche Umwandlungen möglich sind, die alle zu cyclischen Derivaten führen. Solche metallkatalysierten Prozesse sind an sich schon atomökonomisch und bewirken einen beträchtlichen Zuwachs an struktureller Komplexität. Im Allgemeinen sind sie einfach durchzuführen, sicher und auch für Anwendungen in größerem Maßstab geeignet. Damit erfüllen sie viele der strengen Kriterien, die der organischen Synthese derzeit auferlegt werden. Zudem bildet die Entwicklung von Tandemreaktionen und Umlagerungen zum Aufbau organischer polyfunktionaler Gerüste durch Knüpfung von C-H-, C-C- oder C-Heteroatom-Bindungen ein Hauptthema für Organiker.^[3]

Es ist hier nicht beabsichtigt, eine Übersicht über alle möglichen Umlagerungen zu geben, da in den letzten Jahren einige Zusammenfassungen zu allgemeinen und speziellen Reorganisationsreaktionen erschienen sind.^[4,5] Vielmehr werden die neuesten Entdeckungen in einen historischen

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	4339
2. Pd-katalysierte Cycloisomerisierungen	4340
3. Ru-katalysierte Cycloisomerisierungen	4348
4. Rh-katalysierte Cycloisomerisierungen	4353
5. Ir-katalysierte Cycloisomerisierungen	4359
6. Pt-katalysierte Cycloisomerisierungen	4360
7. Au-katalysierte Cycloisomerisierungen	4366
8. Hg-katalysierte Cycloisomerisierungen	4373
9. Ti-katalysierte Cycloisomerisierungen	4374
10. Cr-katalysierte Cycloisomerisierungen	4374
11. Fe-katalysierte Cycloisomerisierungen	4375
12. Co-katalysierte Cycloisomerisierungen	4376
13. Ni-katalysierte Cycloisomerisierungen	4376
14. Cu-katalysierte Cycloisomerisierungen	4378
15. Ag-katalysierte Cycloisomerisierungen	4379
16. Ga-katalysierte Cycloisomerisierungen	4380
17. In-katalysierte Cycloisomerisierungen	4381
18. Schlussbemerkungen	4381

Kontext gestellt, und das Hauptziel ist, die neuen Möglichkeiten aufzuzeigen, die sich dem Synthesechemiker gegenwärtig durch die metallkatalysierten Cycloisomerisierungen bieten. Daher wird versucht werden, die historischen und grundlegenden Beiträge hervorzuheben, sich im Übrigen aber auf die Arbeiten der letzten zehn Jahre zu konzentrieren. Die spezifischen Eigenschaften der Metalle, beginnend mit Palladium, werden aufgezeigt und einige mechanistische Einblicke in spezielle Fälle gewährt. In jedem Abschnitt werden die höchst nützlichen und anspruchsvollen asymme-

[*] Dr. V. Michelet, Dr. P. Y. Toullec, Prof. J.-P. Genêt
Laboratoire de Synthèse Sélective Organique et Produits Naturels,
UMR 7573
Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris
11, rue P. et M. Curie, 75231 Paris cedex 05 (Frankreich)
Fax: (+33) 1-4407-1062
E-Mail: veronique-michelet@enscp.fr

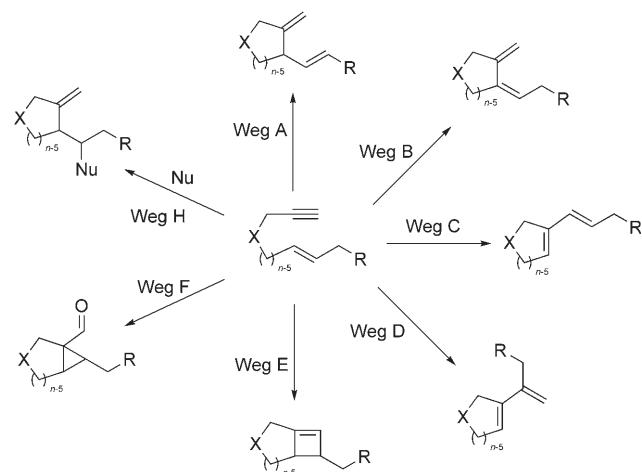
trischen Methoden besonders herausgestellt werden. Verwandte Reaktionen wie die Metathese und die Pauson-Khand-Reaktion werden nicht behandelt.

2. Pd-katalysierte Cycloisomerisierungen

Historisch gesehen hat Palladium bei der Entdeckung und Entwicklung metallkatalysierter Cycloisomerisierungen von 1, *n*-Eninen eine zentrale Rolle gespielt. Frühe Leistungen auf diesem Gebiet und die zahlreichen untersuchten Katalysatorsysteme sowie die Vielzahl an Umwandlungen, mit denen ein hohes Maß an Selektivität zu erreichen ist, wurden bereits wiederholt beschrieben.^[4,5] Dieser Abschnitt wird an die wichtigsten frühen Beiträge erinnern, den Schwerpunkt aber auf neueste Fortschritte – mit besonderem Gewicht auf enantioselektiven Reaktionen – legen.

2.1. Enin-Umlagerungen

Seit der Entdeckung der palladiumkatalysierten Alder-En-Reaktion durch die Arbeitsgruppe von Trost 1984^[6] haben umfangreiche Studien mit zahlreichen Katalysatoren und Substraten dazu geführt, dass eine große Zahl an Cycloisomerisierungen oder Tandemreaktionen aus Addition und Cycloisomerisierung beschrieben werden konnte (Schema 1).

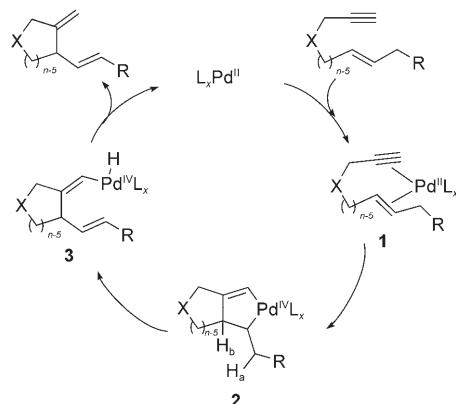


Schema 1. Pd-katalysierte Cycloisomerisierungen und verwandte Reaktionen.



Véronique Michelet erwarb ihr Diplom in Chemie an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie und promovierte 1996 an der Université Pierre et Marie Curie bei J.-P. Genêt. Danach war sie als Postdoktorandin bei J. D. Winkler an der University of Pennsylvania und bei A. G. M. Barrett am Imperial College. 2003 habilitierte sie sich bei J.-P. Genêt. Ihre Forschungsinteressen konzentrieren sich auf die Katalyse in Wasser sowie auf das Design platin-, iridium- und goldbasierter Katalysatoren für neuartige Umlagerungen.

Für die Alder-En-Reaktion^[7] selbst (Weg A) wurde vorgeschlagen, dass sie – abhängig von den Reaktionsbedingungen und dem Palladium-Präkatalysator – nach zwei unterschiedlichen Mechanismen^[1b,2] ablaufen kann. Bei Palladium(II)-Präkatalysatoren wird die Bildung einer Pd^{IV}-Metallacyclopentenzwischenstufe **2** mit dem Enin angenommen (Schema 2). β -Hydrideliminierung liefert dann den Vinyl-



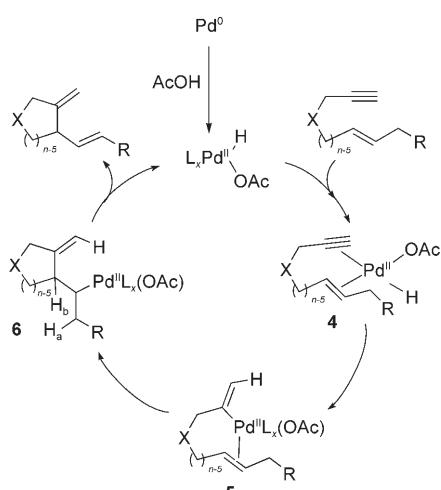
Schema 2. Postulierter Pd^{II}/Pd^{IV}-Katalysezyklus.

palladiumkomplex **3**, und die anschließende reduktive Eliminierung regeneriert die katalytisch aktive Spezies. Bei der Katalyse durch Palladium(0)-Spezies, für die eine Carbonsäure (Essigsäure) erforderlich ist,^[8] wird von einer oxidativen Addition der Essigsäure an das Pd-Zentrum als erstem Schritt ausgegangen, der zu einer H-Pd-OAc-Spezies führt (Schema 3). Die nachfolgende selektive Hydrometallierung der Dreifachbindung ergibt die Vinylpalladiumzwischenstufe **5**. Die intramolekulare Carbopalladierung der Doppelbindung und anschließende β -Hydrideliminierung des Alkylpalladiumintermediats **6** vervollständigen den Katalysezyklus.

Diese beiden Katalysezyklen lassen erkennen, dass die β -Hydrideliminierung dafür entscheidend ist, welches Dien gebildet wird. Während die H_a-Eliminierung wie bei der thermischen Alder-En-Reaktion zu einem 1,4-Dien (Weg A, Schema 1) führt, liefert die H_b-Eliminierung ein 1,3-Dien (Weg B, Schema 1). Der regiochemische Verlauf der Umwandlung wird in erster Linie durch die stereoelektronischen Eigenschaften des Substrats bestimmt.^[9] Sperrige Substituenten an der Doppelbindung begünstigen die Bildung von

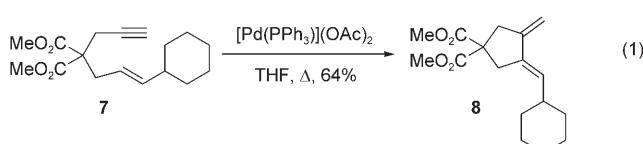


Patrick Toullec studierte Chemie an der Université de Rennes und promovierte 2002 an der Ecole Polytechnique (Palaiseau) bei F. Mathey. Nach Postdoc-Aufenthalten bei A. Togni an der ETH Zürich und B. Feringa an der Universität Groningen schloss er sich 2005 der Arbeitsgruppe von J.-P. Genêt und V. Michelet an der Ecole Nationale Supérieure de Chimie an. Zu seinen Forschungsinteressen gehört die Entwicklung neuer übergangsmetallkatalysierter organischer Synthesen mit besonderem Augenmerk auf asymmetrische Varianten.

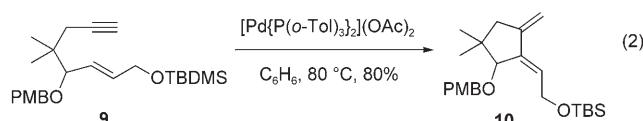


Schema 3. Postulierter $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ -Katalysezyklus.

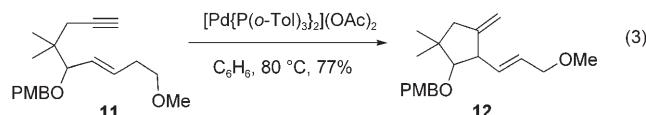
1,3-Dienen [Gl. (1)].^[10] Ethereinheiten können über ihre Lage im Molekül die Regioselektivität der Diensynthese be-



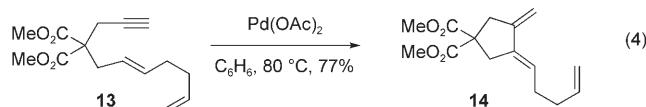
einflussen. So führte die Cyclisierung des Allylethers **9** (TBDMS: *tert*-Butyldimethylsilyl, PMB: *para*-Methoxybenzyl) selektiv zum 1,3-Dien **10** entsprechend Weg B^[11] [Gl. (2)], während der Homoallylether **11** ausschließlich das



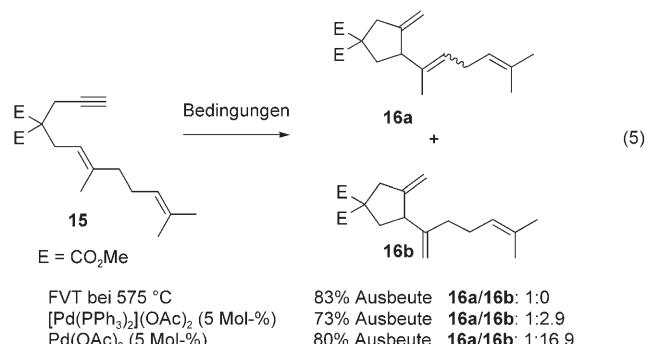
1,4-Produkt **12** entsprechend Weg A ergab [Gl. (3)].^[10] Welche Wechselwirkungen diese Selektivität genau bestimmen, ist noch nicht eindeutig geklärt, aber die Autoren favorisieren eher elektronische Faktoren als eine zusätzliche Koordination des Palladiumzentrums durch das Sauerstoff-



atom.^[2a] In Gegenwart einer zusätzlichen Doppelbindung wie in Substrat **13** entstand ebenfalls das 1,3-Dien als Produkt [Gl. (4)].^[10]



Auch im Falle der Alder-En-Reaktion wurde die Regioselektivität bei der Bildung des 1,4-Diens durch die Art des verwendeten Katalysatorsystems stark beeinflusst [Gl. (5)].^[12] Während unter thermischen Bedingungen (FVT:



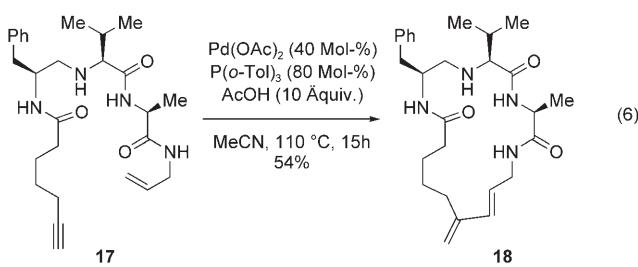
flash vacuum thermolysis) nur Produkt **16a** entstand, ergab die verwandte palladiumkatalysierte Reaktion (in C_6D_6 bei 66 °C, 1 h) **16b** als Hauptprodukt. Das Verhältnis **16a/16b** erwies sich dabei als abhängig von der Art der Liganden, die an das Palladiumzentrum koordiniert sind. Zum Beispiel führen $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2](\text{OAc})_2$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zu den Regioisomerenverhältnissen 1:2.9 bzw. 1:16.9.

Obwohl sich die meisten Studien auf die Synthese von Fünfringen konzentrierten, wurde auch die Bildung von Sechsringen unter Verwendung von 1,7-Eninen untersucht.^[13] Die Synthese größerer Ringsysteme ist weniger untersucht worden: Trost et al.^[10] beschrieben die Bildung eines zwölfgliedrigen Carbocyclus in nur 9 % Ausbeute. Die Arbeitsgruppe von Iqbal^[14] verwendete die Methode un längst beispielsweise zur Synthese des macrocyclischen Peptidimetikums **18** aus dem Enin **17** [Gl. (6)]. Ringe mit bis zu 19 Atomen wurden in präparativ brauchbaren Ausbeuten (33–54 %) erhalten. Bemerkenswerterweise führt die Regiochemie der Bindungsbildung zu einem konjuguierten Dien mit exocyclischen und endocyclischen C–C-Doppelbindungen, in Einklang mit der verwandten intermolekularen palladiumkatalysierten Kupplung eines Alkens mit einem Alkin.^[15]

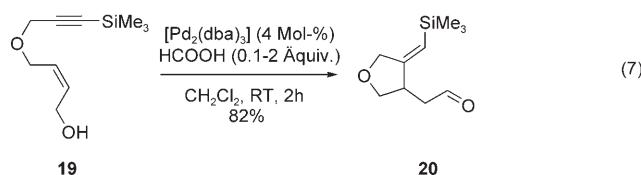
Müller und Kressierer^[16] haben die Möglichkeit untersucht, die palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung zur In-



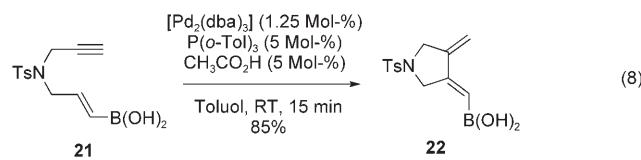
Jean-Pierre Genêt studierte an der Université Pierre et Marie Curie (Promotion bei J. Ficini). 1975/76 war er als Postdoktorand bei B. M. Trost an der University of Wisconsin, Madison. 1970 wurde er an der Université Pierre et Marie Curie zum Assistentenprofessor und 1980 zum ordentlichen Professor ernannt. 1988 wechselte er an die Ecole Nationale Supérieure de Chimie. Seine Forschungsinteressen umfassen neue Synthesereaktionen, Katalyse in Wasser, Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen und die Synthese biologisch aktiver Verbindungen.



situ-Bildung reaktiver Aldehyde zu nutzen [Gl. (7)]. Umsetzungen der Aldehydfunktion gemäß einer Reihe bekannter Aldehydreaktionen, z. B. der Wittig-Olefinierung, der Knoevenagel-Kondensation oder der reduktiven Aminierung, ermöglichen die Herstellung von Mehrkomponenten-Bibliotheken kleiner organischer Moleküle.



Unlängst beschrieben Carboni et al.^[17] die Cycloisomerisierung borsubstituierter 1,6-Enine wie **21** in Gegenwart eines Systems bestehend aus einer Pd⁰-Quelle, Tris(*ortho*-tolyl)phosphan und Essigsäure [Gl. (8)]. Die Boronsäure-

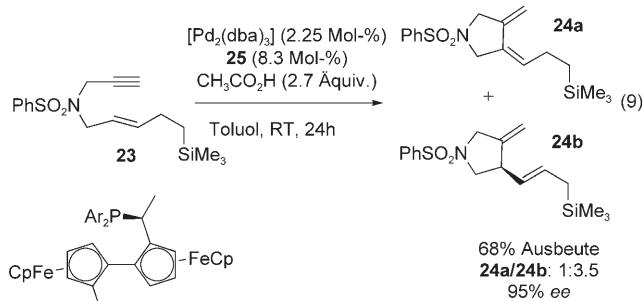


substituierten 1,3-Diene wie **22** wurden in mittleren bis guten Ausbeuten erhalten. Solche relativ instabilen Zwischenstufen dienen als reaktive Substrate für Tandem-[4+2]-Cycloadditions- und [4+2]-Cycloadditions/Allylboration-Sequenzen.

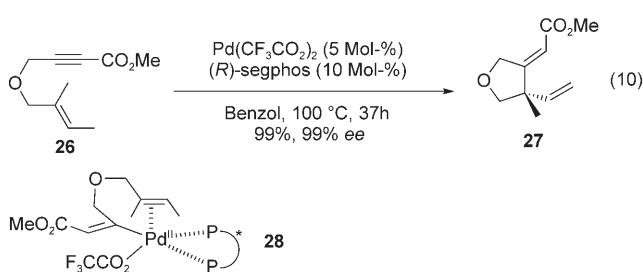
Die Heterogenisierung des Palladiumkatalysators wurde ebenfalls untersucht. Uozumi und Nakai^[18] entwickelten eine Gruppe amphiphiler polymergebundener Triarylphosphan/Palladium-Einheiten auf einem Harzträger. Nach zwei Durchgängen war die Katalysatoraktivität nachweislich konstant geblieben.

Der größte Impuls für die Syntheseschemie innerhalb der letzten Jahre auf dem Gebiet der Alder-En-Reaktion ging von der Entwicklung einer enantioselektiven Variante dieser Reaktion aus.^[19] Trotz früherer Versuche, in denen chirale Carbonsäuren als Cokatalysatoren^[8a] getestet ((S)-Binaphthoësäure ergab ee-Werte bis 33%) oder synergistische Effekte infolge der Kombination eines chiralen zweizähnigen Phosphanliganden mit einer intramolekularen Carbonsäureeinheit^[20] beschrieben wurden (bis 50% ee bei einem einzigen Beispiel), wurde die erste hoch enantioselektive Variante dieser Umwandlung erst 1996 durch die Arbeitsgruppe von Ito publiziert.^[21] Die Kombination Pd⁰/Carbonsäure führte

zusammen mit dem *trans*-koordinierenden trap-Derivat **25** als Ligand zu Enantiomerenüberschüssen bis 95% [Gl. (9)]. Dennoch blieben katalytische Aktivität, Chemospezifität und Substratauswahl begrenzt.

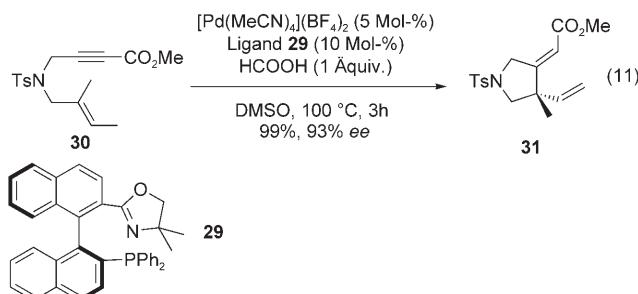


2001 erhielten Mikami und Hatano^[22] das chirale Tetrahydrofuranderivat **27** durch Cycloisomerisierung des Allylpropargylethers **26** in Gegenwart eines Katalysatorsystems bestehend aus Pd(CF₃CO₂)₂ und C₂-symmetrischen zweizähnigen Phosphanliganden wie (*R,R*)-(S,S)-(p-CF₃C₆H₄)-trap **25** [Gl. (10)]. Unter

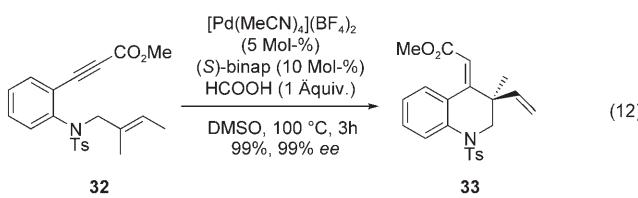


optimierten Bedingungen wurden eine fast quantitative Ausbeute und eine Enantioselektivität von 99% erreicht. Ganz im Unterschied zu dem von Ito et al. beschriebenen System steuern *cis*-koordinierende chirale Liganden die Enantiomerenreinheit der Produkte offenbar äußerst wirksam. Basierend auf Markierungsexperimenten mit Deuterium sowie Lösungsmittelleffekten und in Einklang mit dem in Schema 3 gezeigten Pd⁰/Pd^{II}-Mechanismus favorisierten die Autoren die Bildung eines fünffach koordinierten, neutralen Pd^{II}-Komplexes **28** als den Schritt, der die Enantioselektivität bestimmt. Später präsentierte die gleiche Arbeitsgruppe ein aktiveres Katalysatorsystem:^[23] Mit der Palladiumvorstufe [Pd(MeCN)₄](BF₄)₂ und dem chiralen P,N-Liganden **29** im Verhältnis 1:2 gelang in Dimethylsulfoxid (DMSO) bei 100°C in nur 3 h in Gegenwart eines Äquivalents Ameisensäure die vollständige Umsetzung des stickstoffverbrückten Enins **30** zum chiralen Pyrrolidin **31** [Gl. (11)].

Mikami und Hatano dehnten ihre Untersuchungen auf die asymmetrische Cycloisomerisierung von 1,7-Eninen aus.^[24] In Gegenwart der diktatorischen Palladiumvorstufe [Pd(MeCN)₄](BF₄)₂ und von (*S*)-binap wurde das Enin **32** in den

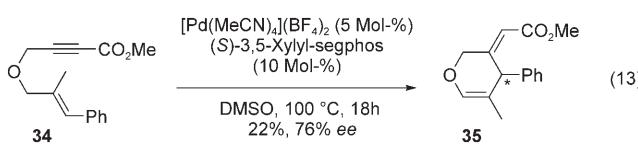


ein quartäres Zentrum enthaltenden Chinolin-Heterocyclus **33** überführt, der in 99 % Ausbeute als einziges Enantiomer gebildet wurde [Gl. (12)]. Allerdings ist die beschriebene



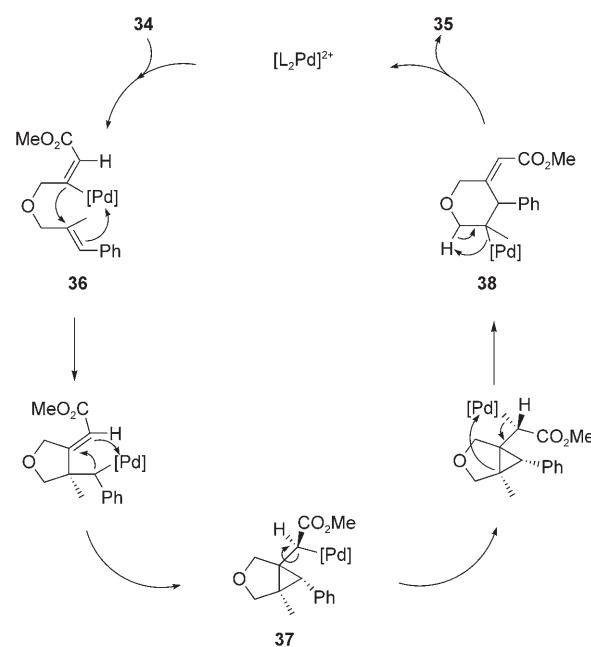
Substratbreite ziemlich eingeschränkt. Während die Cycloisomerisierung von terminalen Alkinen zur gleichen Selektivität führte, lieferten Aryl- und Silyl-geschützte Alkine keine Produkte. Zudem ist der Benzolring in Substrat **32** eine unabdingbare Voraussetzung für die Bildung eines Sechsringprodukts.

Sechsringprodukte wurden auch durch die Cyclisierung von 1,6-Eninen erhalten,^[25] z. B. das Dihydropyran **35** aus dem Allylpropargylether **34** in Gegenwart eines dikationischen Palladium/Diphosphoran-Systems in DMSO als Lösungsmittel [Gl. (13)]. Mit einem segphos-Derivat wurden eine mäßige



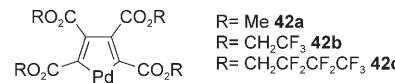
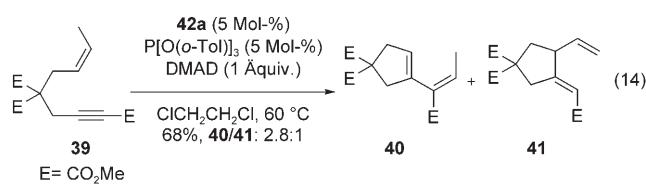
Ausbeute von 22 % und eine gute Enantioselektivität von 76 % ee erreicht. Die Regioselektivität der Bildung der *exo*-C-C-Doppelbindung erklären die Autoren mit einem Mechanismus, der die Bildung einer Hydridopalladiumspezies enthält (Schema 4): Durch *syn*-Hydropalladiierung der C-C-Dreifachbindung entsteht das Vinylpalladiumintermediat **36**. Zwei aufeinanderfolgende Insertionen in C-C-Doppelbindungen führen zur (Cyclopropylalkyl)palladiumzwischenstufe **37**. Rotation um die C-C-Bindung in β-Position zum Palladium und Ringöffnung ergeben die metallorganische Dihydropyranspezies **38**. Durch β-Hydrideliminierung wird schließlich das Produkt **35** erhalten.

Der nächste mit Palladiumkatalysatoren beschriebene Umwandlungstyp, der in Schema 1 durch die Wege C und D repräsentiert wird, ist häufig als „Metathese“ bezeichnet worden. Jedoch erklärt der Metathesemechanismus nur die



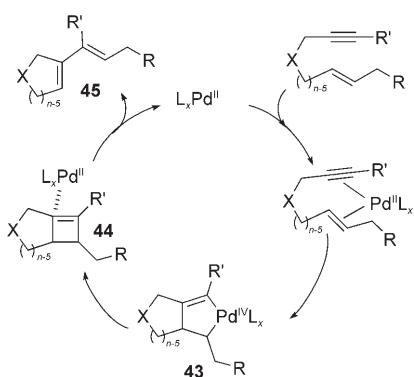
Schema 4. Pd-katalysierte enantioselektive Bildung von Dihydropyranen gemäß Gleichung (13).

Bildung von Produkten, die aus Weg C resultieren. Da bei palladiumkatalysierten Umsetzungen die Diene aus diesen beiden Reaktionswegen häufig als Gemisch erhalten werden, sollten die Reaktionen am besten als „Gerüstumlagerungen“ bezeichnet werden.^[26] 1988 beschrieben Trost und Tanoury^[27] die Bildung des 1,3-Diens **40** (Weg C) zusammen mit dem Alder-En-Produkt **41** (Weg A) in Gegenwart von Palladacyclopentadien **42a**, Tris(*o*-tolyl)phosphit und einem Äquivalent Dimethylacetylenedicarboxylat (DMAD) [Gl. (14)].

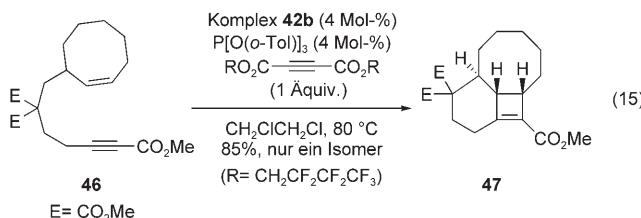


Substrate mit elektronenziehenden Substituenten an der Dreifachbindung sind reaktiver als diejenigen, die ein Halogenid enthalten, während Thioetherinheiten jegliche Umlagerung verhinderten.

Der ursprünglich postulierte Mechanismus (Schema 5) beruht auf der Bildung eines Palladium(IV)-Bicyclus **43** und der nachfolgenden reduktiven Eliminierung zum Cyclobuten **44**. Die thermische, konrotatorische Öffnung dieser Zwischenstufe würde ein 1,3-Dien **45** freisetzen. Die Isolierung von Cyclobutenen oder isomeren Cyclobutenen bei der Cyclisierung von 1,6-,^[28] 1,7-,^[29] und 1,8-Eninen [Schema 1, Weg E und Gl. (15)] stützt diesen Mechanismus. Das Substrat

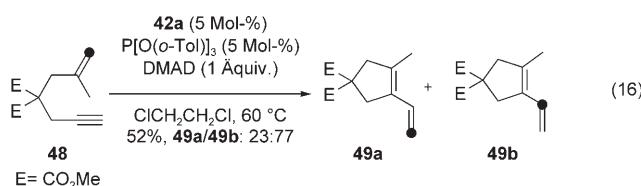


Schema 5. Erster von Trost vorgeschlagener Mechanismus für die Pd-katalysierte Gerüstumlagerung von Eninen zu 1,3-Dienen.



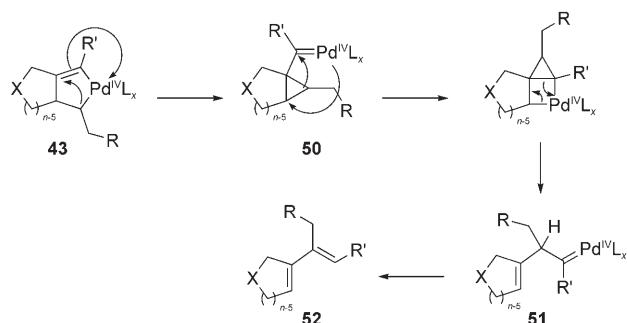
46 wurde in Gegenwart von **42b** leicht in die tricyclische Verbindung **47** überführt.

²H- und ¹³C-Markierungsexperimente ergaben jedoch,^[20] dass zwei verschiedene Arten umgelagerter Diene erhalten werden. Die Umsetzung des markierten Enins **48** in Gegenwart von **42a** führte zu einem Gemisch der 1,3-Diene **49a** und **49b**, die als Produkte einer „einfachen“ bzw. „doppelten“ Spaltung bezeichnet werden [Gl. (16)]. Die Bildung von **49b** als Hauptprodukt (Schema 1, Weg D) ist ein Hinweis auf zwei konkurrierende Mechanismen für die Umlagerung.

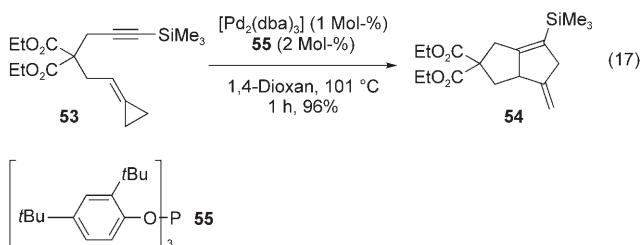


Um diese Fakten zu berücksichtigen, haben die Autoren einen zweiten Mechanismus angeführt, bei dem eine (Cyclopropylcarben)palladiumzwischenstufe **50** angenommen wird (Schema 6). Aufeinanderfolgende [2+2]- und Retro-[2+2]-Umlagerungen führen dann zum Carben **51**. 1,2-Hydridverschiebung und Eliminierung vervollständigen den Katalyzyklus und liefern Diene vom Typ **52**, wie sie entsprechend Weg D zu erwarten sind. Die Hypothese eines Intermediats **50** wurde durch das Auffangen von Analoga mit konjugierten Dienen untermauert.^[30]

Schließlich beschrieben Mascareñas et al.^[31] eine Bicyclensynthese, die auf der spezifischen Reaktivität von Alkylylidencyclopropanen beruht. Die Zugabe des Enins **53** zu einer Pd⁰-Quelle in Kombination mit einem sperrigen Phosphit wie **55** ergab das 1,4-Dien **54** [Gl. (17)]. Mit Phosphor-



Schema 6. Alternativer Mechanismus für die Pd-katalysierte Gerüstumlagerung von Eninen zu 1,3-Dienen.



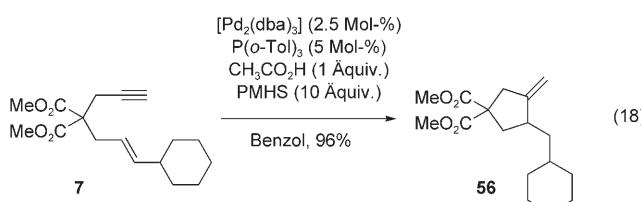
liganden, die elektronenziehende Gruppen enthalten, wurden bessere Reaktivitäten erzielt.

2.2. Enin-Tandemreaktionen

Der Erfolg palladiumkatalysierter Cycloisomerisierungen bei der Synthese vielfältiger Carbo- und Heterocyclen, die unter milden Bedingungen mit einem hohen Grad an Selektivität entstehen, motivierte zur Entwicklung von Tandemreaktionen, um den Funktionalisierungsgrad in den Produkten weiter zu erhöhen und einen äußerst attraktiven Weg zu haben, um über hoch atomökonomische Reaktionen komplexe Zielmoleküle zu erreichen. In den folgenden fünf Abschnitten werden 1) reduktive Cyclisierungen, 2) Polycyclisierungssequenzen, 3) Tandemreaktionen aus Cyclisierung und nucleophiler Addition, 4) oxidative Cycloisomerisierungen und 5) Tandemreaktionen aus Cycloisomerisierung und Metallierung behandelt.

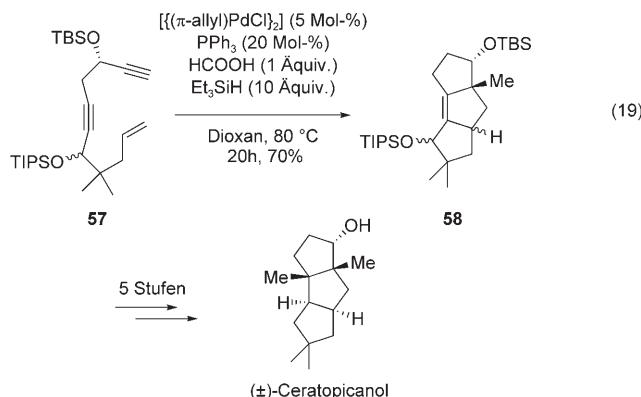
2.2.1. Palladiumkatalysierte reduktive Cyclisierungen

Bei früheren Untersuchungen zur Cycloisomerisierung von Eninen haben Trost und Risse^[32] die Reaktion des Enins **7** mit einem System aus $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, $\text{P}(o\text{-Tol})_3$ und Essigsäure in Gegenwart von 10 Äquivalenten Polymethylhydrosiloxan (PMHS) in Benzol bei Raumtemperatur beschrieben. Das Produkt **56** wurde in 96 % Ausbeute als einziges Isomer erhalten [Gl. (18)]. Das verwendete Katalysatorsystem ist mit zusätzlich vorhandenen Doppelbindungen vollkommen kompatibel. Die konkurrierende einfache Reduktion der Dreifachbindung wird unter optimierten Bedingungen nicht beobachtet. Auf der Grundlage von Kreuzmarkierungsexperimenten wurde ein Alkylpalladiumkomplex vom Typ **6** (Schema 3) als Schlüsselzwischenstufe angenommen, die in



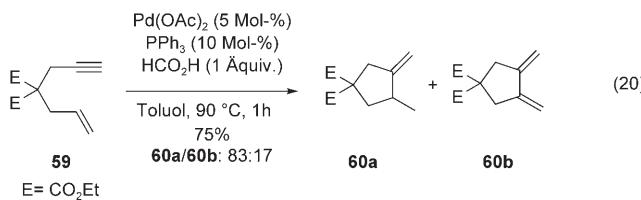
Gegenwart von Si-H-Gruppen als Wasserstoffdonoren leicht reduziert wird. Ähnliche Strategien wurden für alkylierende Enin-Cyclisierungssequenzen entwickelt.^[33] In Gegenwart von Alkenylzinnreaktienten führt ein Kreuzkupplungsschritt ähnlich der Stille-Reaktion zu allylsubstituierten Carbo- und Heterocyclen.

Diese reduktive Cyclisierung wurde kürzlich bei der Totalsynthese von (\pm)-Ceratopicanol eingesetzt.^[34] Der tricyclische Molekülkern wurde durch Einsatz von Et₃SiH als Reduktionsmittel erhalten [Gl. (19)]. Unter optimierten Be-



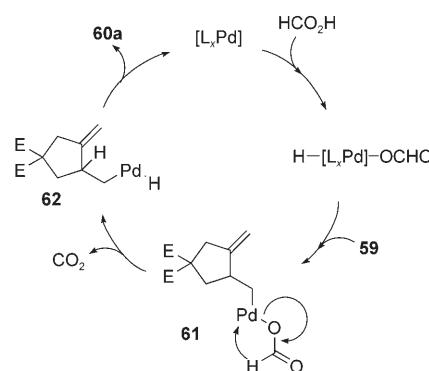
dingungen wird das Endiin 57 in 70 % Ausbeute in das Intermediat 58 überführt, das als Gemisch zweier Diastereomere entsteht.

Wegen des großen Überschusses an Reduktionsmittel, der bei dieser Methode benötigt wird,^[32,33] suchten Oh et al.^[35] nach einem alternativen System. Sie konnten zeigen, dass durch Behandeln des Enins 59 mit Pd(OAc)₂ und PPh₃ in Gegenwart einer stöchiometrischen Menge Ameisensäure die cyclisierten Produkte 60a und 60b in einer Gesamtausbeute von 75 % und einem Isomerenverhältnis von 83:17 erhalten werden [Gl. (20)]. Die Ameisensäure hat eine doppelte



Funktion, die zum Einbau beider Wasserstoffatome in das cyclisierte reduzierte Produkt 60a führt: 1) In Einklang mit dem in Schema 3 gezeigten Pd⁰/Pd^{II}-Mechanismus addiert sich die Ameisensäure oxidativ an einen Pd⁰-Komplex (in situ

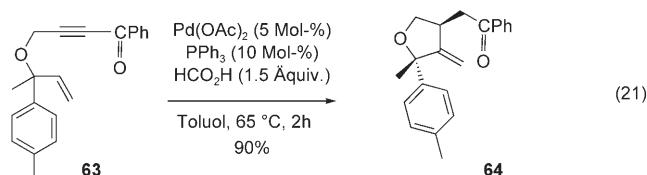
durch PPh₃ aus Pd(OAc)₂ gebildet) zur aktiven Spezies H-L_xPd-OCHO, die die Enin-Cyclisierung über die Intermediate 4 und 5 (Schema 3) unter Bildung des Palladiumkomplexes 61 auslöst (Schema 7). 2) Die Spaltung des Formiat-



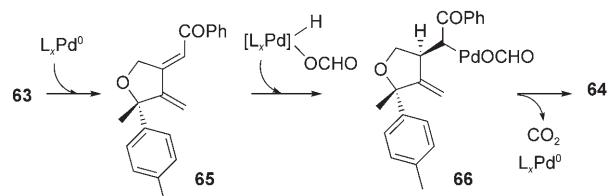
Schema 7. Mechanismus der Pd-katalysierten reduktiven Cyclisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (20).

Ions am Intermediat 61 liefert die Pd-Hydrid-Spezies 62, die durch reduktive Eliminierung das Alken 60a ergibt. Dieser Reaktionsweg konkurriert erfolgreich mit der β -Hydridelminierung von 61 unter Bildung des 1,3-Diens 60b entsprechend Weg B in Schema 1. Die Selektivität dieser Umsetzung ist stark temperatur- und lösungsmittelabhängig.

Oh et al. haben auch eine orthogonale Reaktivität von Eninen bei Verwendung des Pd/Ameisensäure-Systems beschrieben.^[36] Das an der Dreifachbindung aktivierte Enin 63 wurde in 90 % Ausbeute reduktiv zum entsprechenden γ,δ -ungesättigten Enon 64 cyclisiert [Gl. (21)]. Die Umkehrung



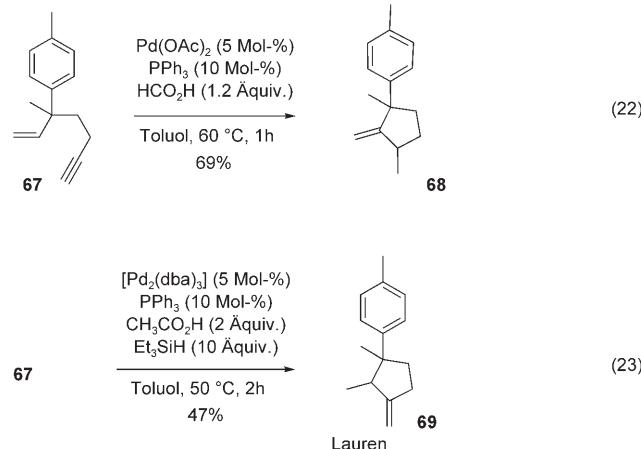
der Selektivität wird mit einem Mechanismus erklärt, der zwei getrennte Schritte umfasst (Schema 8). In einem ersten Schritt katalysiert H-L_xPd-OCHO die Umwandlung von 63 in das konjugierte Dien 65 (Weg B, Schema 1). Anschließend liefert die selektive Hydropalladierung der C-C-Doppelbindung, die in Konjugation zur Carbonylgruppe steht, die Alkylpalladiumzwischenstufe 66. Spaltung des Formiat-Ions und reduktive Eliminierung vervollständigen den Katalysezyklus



Schema 8. Mechanismus der Pd-katalysierten reduktiven Cyclisierung elektronenärmer 1,6-Enine gemäß Gleichung (21).

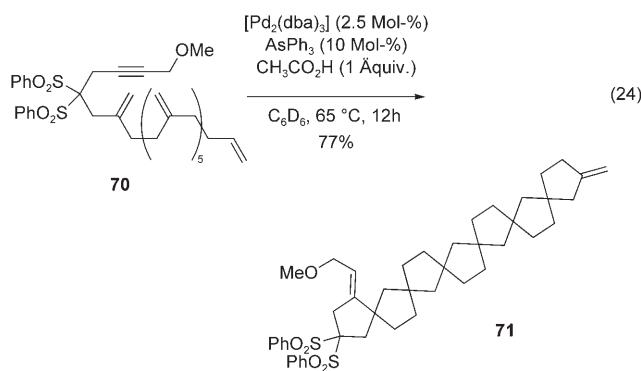
und setzen den Pd^0 -Präkatalysator frei. Der Reduktions-schritt verläuft hoch diastereoselektiv und setzt die unerwartete Addition des Hydridopalladiumkomplexes an die stärker gehinderte Seite des Alkens **65** voraus.

Später unterstrichen Untersuchungen in Zusammenhang mit der Totalsynthese von Lauren **69** die Komplementarität von $\text{Pd/R}_3\text{SiH}$ - und $\text{Pd/HCO}_2\text{H}$ -System.^[37] Das Enin **67** wird abhängig von den verwendeten Bedingungen in mäßigen bis guten Ausbeuten zum Carbocyclo **68** bzw. **69** umgesetzt [Gl. (22) bzw. (23)].



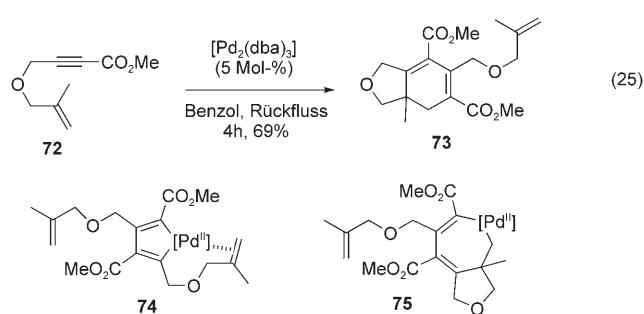
2.2.2. Palladiumkatalysierte Polycyclisierungssequenzen und Cyclodimerisierungen

Die Möglichkeit, die Alkylpalladiumspezies **6** (Schema 3) durch intramolekulare Insertion in einen elektrophilen Molekülteil, beispielsweise eine Doppelbindung, abzufangen, hat die Arbeitsgruppe von Trost erforscht.^[38] Mehrere hochgespannte polycyclische Strukturen wurden durch diese Erweiterung der ursprünglichen Alder-En-Reaktion erhalten. Das spektakulärste Beispiel dürfte die Synthese des Polyisopirans **71** in einem Schritt aus dem Polyenin **70** in 77% Ausbeute sein [Gl. (24)].



Yamamoto et al.^[39] beschrieben die Cyclodimerisierung von 1,6-Eninen, die elektronenziehende Substituenten an der Dreifachbindung aufweisen. In Gegenwart einer Pd^0 -Vorstufe, z.B. von $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, reagierte die Verbindung **72** in

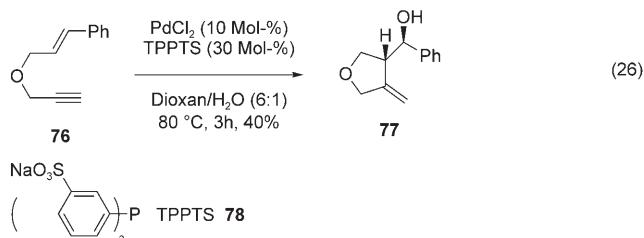
Benzol unter Rückfluss mit 69% Ausbeute zum Cyclohexadien **73** [Gl. (25)]. Basierend auf der Regioselektivität dieser



Reaktion wurde ein Mechanismus vorgeschlagen, der von einer oxidativen Dimerisierung der Dreifachbindungen ausgeht, bei der die Palladacyclopentadienzwischenstufe **74** gebildet wird. Alken-Insertion führt dann zum Palladacycloheptadien **75**, und nachfolgende reduktive Eliminierung schließt den Katalyzyklus ab.

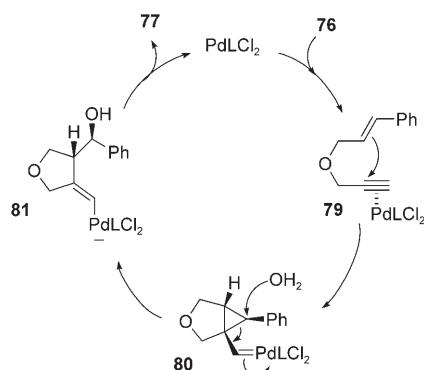
2.2.3. Palladiumkatalysierte Tandemreaktionen aus Cyclisierung und nucleophiler Addition

Im Verlauf von Studien zur Anwendung organisch-wässriger Bedingungen bei der Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen wurde in der Gruppe von Genêt die erste Carbohydroxypalladierung^[40] (Schema 1, Weg H) von Allylpropargylethern entdeckt, die die Synthese von Tetrahydrofuranen in mäßigen bis guten Ausbeuten und Diastereospezifitäten ermöglicht [Gl. (26)]. Andere Sauerstoffnucleophile wie MeOH wurden ebenfalls diastereoselektiv einge-führt.



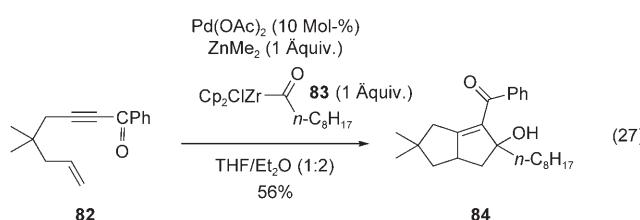
Auf der Basis von Markierungsexperimenten mit Deuterium und neueren Untersuchungen zum Mechanismus Pt- und Au-abhängiger Umsetzungen (siehe Abschnitte 5 und 6) wird angenommen, dass die Reaktion über das Cyclopropylcarben **80** verläuft (Schema 9).^[41] Die nucleophile Öffnung dieser Zwischenstufe durch Wasser führt zum umgelagerten Vinylpalladiumkomplex **81**. Protodemettallierung beendet den Katalyzyklus.

Auch Organometallreagentien sind als nucleophile Partner in Cycloisomerisierungen eingesetzt worden. Hanzawa, Taguchi und Mitarbeiter beschrieben die Bildung des bicyclischen Alkohols **84** durch Reaktion des aktivierte Enins **82** mit dem Acylzirconocenkomplex **83** in Gegenwart von

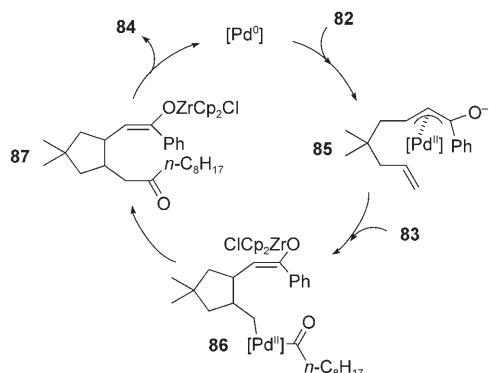


Schema 9. Mechanismus der Pd-katalysierten Hydroxycyclisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (26).

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator und ZnMe_2 als Additiv [Gl. (27)].^[42] Als Reaktionsverlauf wird vorgeschlagen, dass



ein *in situ* gebildeter Pd^0 -Komplex oxidativ unter Bildung der π -Allylzwischenstufe **85** an die Inon-Funktion von **82** addiert (Schema 10). Cyclisierung und Transmetallierung des Acylfragments generieren den Komplex **86**, der durch reduktive Eliminierung das Enolat **87** ergibt. Eine nachfolgende intramolekulare Aldolreaktion liefert den bicyclischen Alkohol **84**.

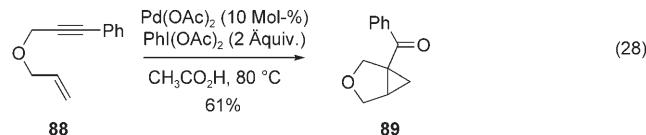


Schema 10. Mechanismus der Pd-katalysierten Tandemreaktion (27) aus Acyladdition, Cycloisomerisierung und Aldolisierung von Eninen.

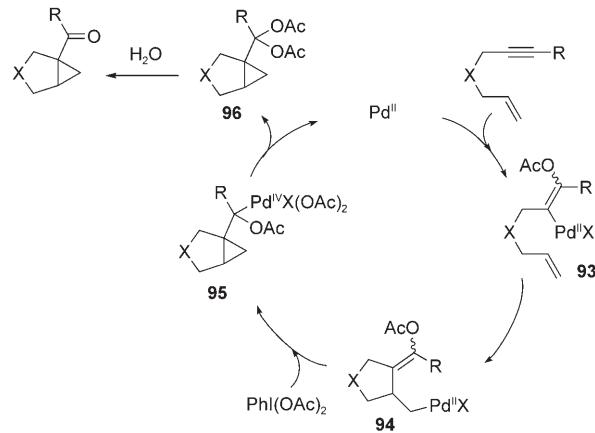
2.2.4. Palladiumkatalysierte oxidative Cycloisomerisierungen

In zwei kürzlich erschienenen Veröffentlichungen haben die Arbeitsgruppen von Tse^[43] und von Sanford^[44] unabhängig voneinander die ersten Beispiele für die oxidative Cyclus-

sierung von 1,6-Eninen beschrieben, die die Bildung von Cyclopropylketonen wie **89** ermöglicht [Gl. (28), Schema 1,

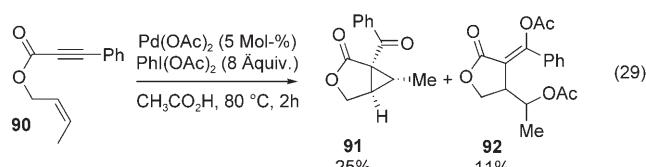


Weg F]. In einem typischen Experiment lieferte das Enin **88** mit dem oxidierenden Agens (Diacetoxyiod)benzol in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Essigsäure bei 80°C in mäßiger Ausbeute das Produkt **89**. Der Anwendungsbereich dieser Umwandlung ist groß, da eine Vielzahl an Alkyl- und Arylsubstituenten sowie Inon- und Inamideinheiten toleriert werden. Beide Arbeitsgruppen postulieren einen Mechanismus mit Pd^{IV} -Zwischenstufen (Schema 11). Der erste Schritt



Schema 11. Mechanismus der Pd-katalysierten oxidative Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (28).

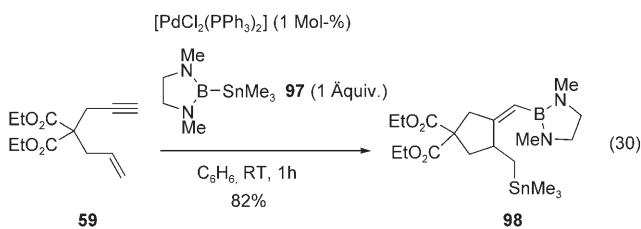
ist die *trans*-Acetoxypalladierung der Dreifachbindung zur Vinylpalladiumzwischenstufe **93**. Anschließende Alken-Insertion liefert die Alkylpalladiumspezies **94**. Oxidation des Palladiumzentrums und Cyclopropanierung durch Insertion in die Enolesterseinheit ergeben die Alkyl-Pd^{IV}-Zwischenstufe **95**. Die reduktive Eliminierung setzt die aktive Pd^{II} -Spezies frei sowie **96**, das zum Cyclopropylketon hydrolysiert wird. Für das Auftreten von **94** spricht die Isolierung des diacylierten Lactons **92** als Nebenprodukt bei der oxidative Cyclisierung des Enins **90** [Gl. (29)].



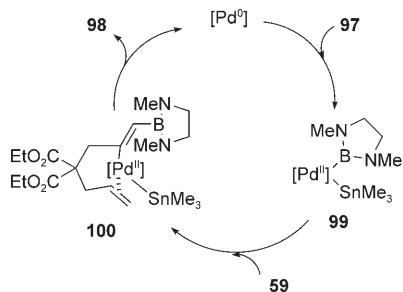
2.2.5. Palladiumkatalysierte Tandemreaktionen aus Cycloisomerisierung und Metallierung

Wegen der Nützlichkeit komplexer Organometallreagentien als Partner in Kreuzkupplungsreaktionen und der Vielzahl an zugänglichen Synthesereaktionen besteht großes Interesse an Methoden zu deren Herstellung. Die Addition von Metall-Wasserstoff- oder Metall-Metall-Reagenzien an C-C-Mehrfachbindungen ist ein bewährter Weg zu diesem Ziel.^[45] Bisher gibt es jedoch nur wenige Anwendungsbeispiele für dieses Konzept auf dem Gebiet der Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen.

Die Arbeitsgruppe von Tanaka^[46] beschrieb eine einzige palladiumkatalysierte Borylstannylierung eines 1,6-Enins. In Gegenwart von $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ reagierte das Enin **59** mit dem Borylstannan **97** glatt zum dimetallierten Produkt **98** [Gl. (30)]. Aufgrund der Struktur von **98** schlugen die Auto-



ren einen Katalysezyklus vor, der mit der oxidativen Addition der B-Sn-Bindung an eine in situ erzeugte Pd^0 -Spezies zum Boryl(stannyl)palladiumkomplex **99** beginnt (Schema 12).

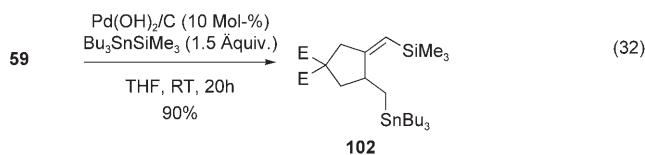
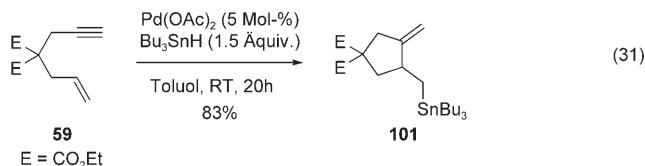


Schemata 12. Mechanismus der Pd-katalysierten Borylstannylierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (30).

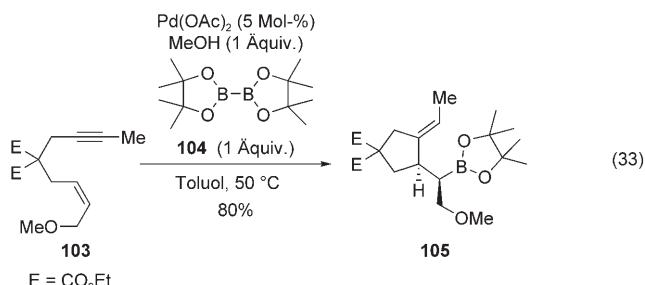
Die Insertion der Alkineinheit von **59** in die reaktivere Pd-B-Bindung liefert den Vinylpalladiumkomplex **100**. Anschließende Insertion der Alkeneinheit und reduktive Eliminierung führen zu **98** und stellen die katalytisch aktive Spezies wieder her.

Ähnliche Reaktivitäten haben die Arbeitsgruppen von Lautens^[47] und Mori^[48] bei Studien zur cyclisierenden Hydrostannylierung und Silylstannylierung von Eninen beobachtet [Gl. (31), (32)]. Das Enin **59** konnte leicht in das Stannan **101** bzw. sein Silylderivat **102** überführt werden.

Cárdenas et al. stellten unlängst ebenfalls eine palladiumkatalysierte borylierende Cycloisierung von 1,6-Eninen vor.^[49] Enine mit Kohlenstoffbrücke, die mit Bis(pinacolato)-



diboran **104** in Gegenwart von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ als Katalysator und MeOH als Additiv behandelt wurden, reagierten leicht in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten (47–95 %) zu einem carbocyclischen Alkylboronat [Gl. (33)]. In Einklang mit den Beobachtungen bei der Hydroxycyclisierung [Gl. (25), Schema 9]^[40,41] verläuft die Reaktion stereospezifisch.



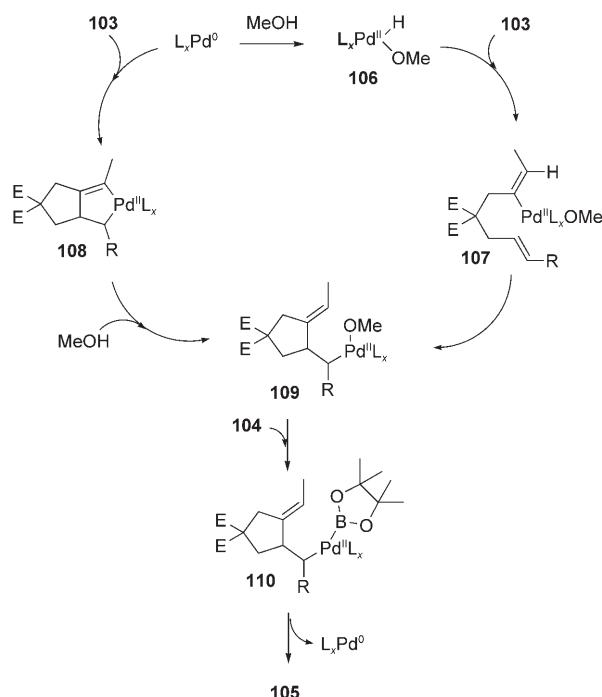
Die Autoren schlagen die Bildung einer Zwischenstufe **109** vor, entweder über die Pd-H-Verbindung **106**, die Hydropalladierung der Dreifachbindung mit ihr zum Intermediat **107** und die Insertion in die Doppelbindung oder durch oxidative Cyclometallierung zu **108** und nachfolgende Protolyse (Schema 13). Durch Alkoxid-vermittelte Transmetallierung von **104** auf das Palladiumzentrum (\rightarrow **110**) und reduktive Eliminierung wird **105** freigesetzt und der aktive Pd^0 -Komplex regeneriert.

3. Ru-katalysierte Cycloisomerisierungen

Rutheniumbasierte Systeme haben sich nicht nur für die gut dokumentierten Alken-Metathesreaktionen als höchst nützliche Katalysatoren herausgestellt. Auch Ru-katalysierte Cycloisomerisierungen von 1,6-Eninen erwiesen sich als hoch selektiv und führten zu einer Vielzahl an Anwendungen.^[50]

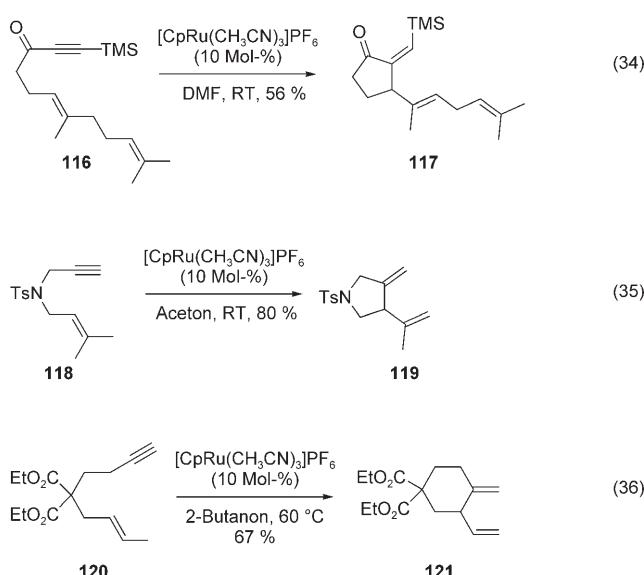
3.1. Enin-Umlagerungen

Diese Reaktionen wurden gründlich untersucht und werden allgemein durch Metallacyclopenten- oder Vinylidenzwischenstufen eingeleitet. Die wichtigsten Entwicklungen im Zusammenhang mit Eninen basieren auf dem Ru-

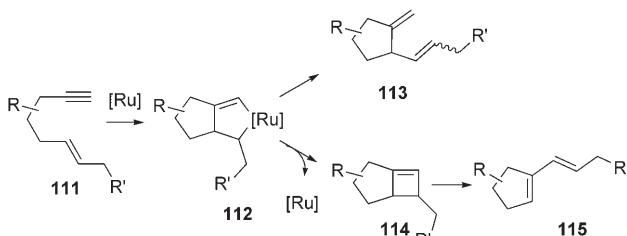


Schema 13. Mechanismus der Pd-katalysierten borylierenden Cycloisomerisierung von Eninen gemäß Gleichung (33); R: CH₂OMe.

thenacyclopentenintermediat **112** (Schema 14), das in Gegenwart eines Ru^{II}-Katalysators gebildet wird. Nachfolgende β -Eliminierung und reduktive Eliminierung liefern das 1,4-Dien **113**. Eine andere Route kann – ebenfalls über eine re-



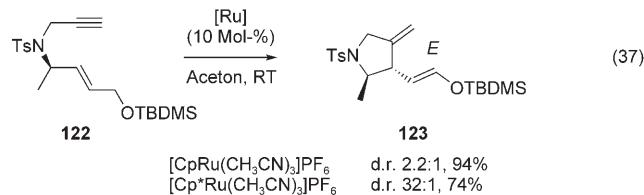
Die Verwendung solcher Rutheniumkatalysatoren kann als eine den Einsatz von Palladiumkatalysatoren ergänzende Methode zur selektiven Herstellung von 1,4-Dienen gesehen werden. Diese kationischen Katalysatorsysteme sind mit einer Vielzahl an funktionellen Gruppen vereinbar. So blieb eine allylische Silyloxyeinheit in Gegenwart der Rutheniumkatalysatoren intakt.^[53] Die Cycloisomerisierung des Enins **122** wurde in Gegenwart von [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ oder [Cp*Ru(CH₃CN)₃]PF₆ durchgeführt. In beiden Fällen wurde das N-Tosylpyrrolidin **123** in guter Ausbeute und mit hohem Diastereomerenverhältnis erhalten [Gl. (37)]. Die verschö-



Schema 14. Schlüsselzwischenstufen der Ru-katalysierten Cycloisomerierung von 1,6-Eninen.

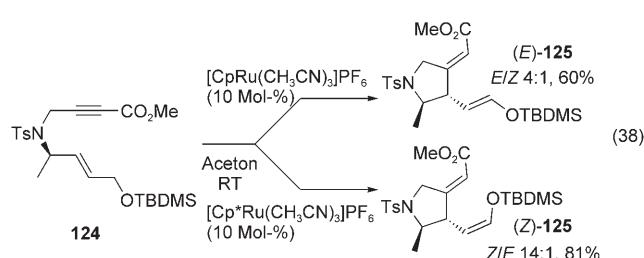
duktive Eliminierung – zum Cyclobuten **114** führen. Durch konrotatorische Cycloreversion entsteht daraus das Cyclopenten **115**. Diese beiden Prozesse sind vollkommen in Einklang mit den Befunden früherer Studien zu Pd-katalysierten Reaktionen (siehe Schemata 2, 3 und 5).

Das geranylsubstituierte Enin **116** (TMS: Trimethylsilyl) wurde beispielsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge [CpRu(CH₃CN)₃]PF₆ in Dimethylformamid (DMF) glatt in das 1,4-Dien **117** überführt [Gl. (34)].^[51] Andere 1,6- und 1,7-Enine mit Kohlenstoff- (wie **120**), Sauerstoff- oder Stickstoffbrücke (wie **118**, Ts: p-Tolylsulfonyl) gingen ähnliche Cyclisierungsreaktionen ein [Gl. (35), (36)]. Diese Methode kam auch bei der Totalsynthese von (+)-Alloxyathin B₂ zum Einsatz.^[52]

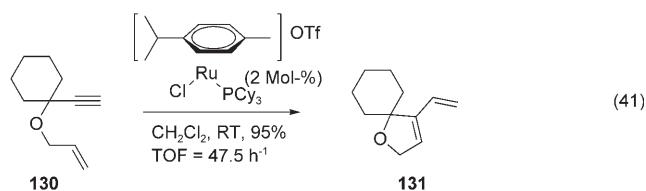
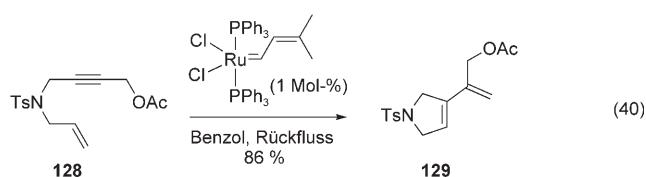
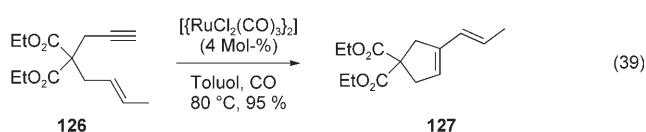


bene Doppelbindung erwies sich als *E*-konfiguriert. Es ist bemerkenswert, dass der eine Katalysator beim Enin **124** hauptsächlich das *E*- und der andere das *Z*-Isomer lieferte [Gl. (38)].

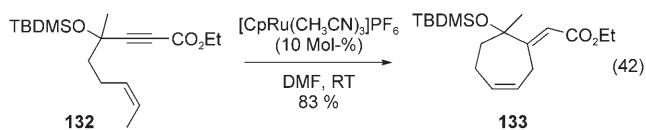
Die formale Metathese von Eninen über Cyclobutenzwischenstufen ist ebenfalls äußerst gut dokumentiert.^[54] Katz



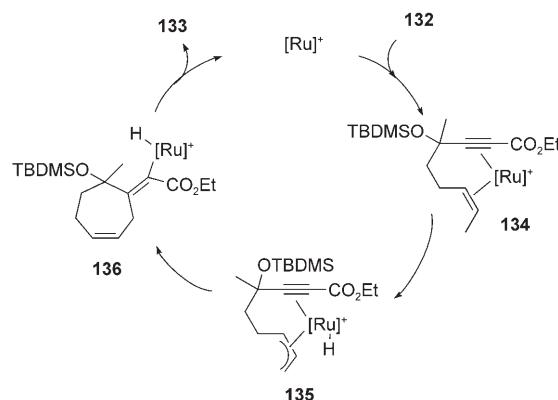
und Sivavec hatten die Reaktion mit einem Wolframkatalysator entdeckt und danach mit mehreren Übergangsmetallen getestet.^[55] Ihre Anwendung in Totalsynthesen ist ziemlich neu und in einer Übersicht von Nicolaou et al. mit vielen Beispielen belegt.^[56] Unterschiedliche Katalysatoren, dazu gehören das Dimer $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$,^[57] der Grubbs-Katalysator^[58] und der kationische 16-Elektronen-Komplex $[\text{RuCl}(\eta^6-p\text{-cymol})(\text{PCy}_3)]\text{CF}_3\text{SO}_3$,^[59] erwiesen sich als höchst aktiv bei solchen Umsetzungen, die zu strukturell interessanten Carbo- oder Heterocyclen wie **127**, **129** und **131** führen [Gl. (39)–(41)]. Der von Dixneuf et al. verwendete Arenrutheniumkomplex zeigte eine bemerkenswerte Umsatzzahl (TOF) von 47.5 h^{-1} [Gl. (41)].



Für die Ru-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninen wurden auch andere mechanistische Reaktionswege diskutiert, einschließlich der Intervention einer π -Allylrutheniumzwischenstufe, die durch allylische C-H-Aktivierung erzeugt wird. So wurde für die Bildung des Cycloheptens 133 aus 132 [Gl. (42)] der in Schema 15^[60] wiedergegebene Ablauf

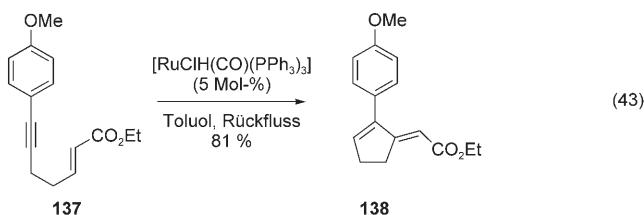


vorgeschlagen: Der kationische Ru-Katalysator $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ aktiviert die Allylposition von **132**, und die daraufhin gebildete π -Allylzwischenstufe **135** liefert durch eine *7-exo-dig*-Carboruthenierung der Dreifachbindung die Hydridorutheniumspezies **136**, die nach Gleichgewichtseinstellung und β -Eliminierung **133** ergibt. Einige ^2H -Markierungsexperimente stützen diesen Mechanismus.

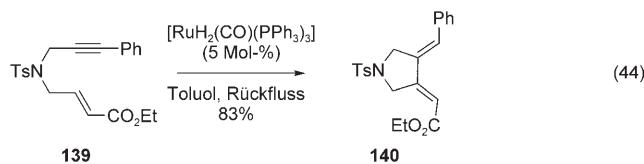


Schema 15. Vorgeschlagener Mechanismus für die Ru-katalysierte 7-exo-dig-Cyclisierung gemäß Gleichung (42).

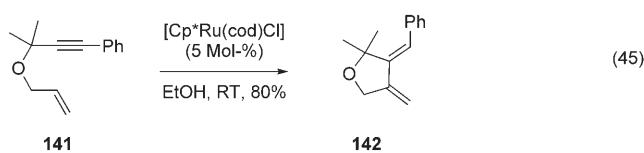
Reaktionen unter Hydrometallierung führen zur Bildung funktionalisierter 1,3-Diene,^[61] weil auf die Hydro-ruthenierung der Dreifachbindung eine *5-exo-trig*-Cyclisierung und eine β -Eliminierung folgen. Beispielsweise cyclisierte der α,β -ungesättigte Ester **137** in Gegenwart des Katalysators [RuClH(CO)(PPh₃)₃] glatt zu einem einzigen Regioisomer, **138** [Gl. (43)], und das Dihydrid [RuH₂(CO)-



(PPh_3)₃] katalysierte die gleichartige Reaktion von **139** zu **140** [Gl. (44)].^[62] Diese Strategie wurde auch zur Synthese wert-

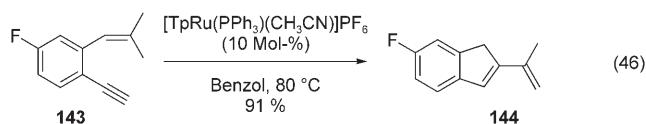


voller Carbenam-Gerüste eingesetzt. Aus $[CpRu(cod)Cl]$ und einem Alkohol wie Ethanol kann ebenfalls ein Rutheniumhydrid gebildet werden, das beispielsweise die Umsetzung von **141** zum 1,3-Dien **142** katalysiert [Gl. (45)].^[63]

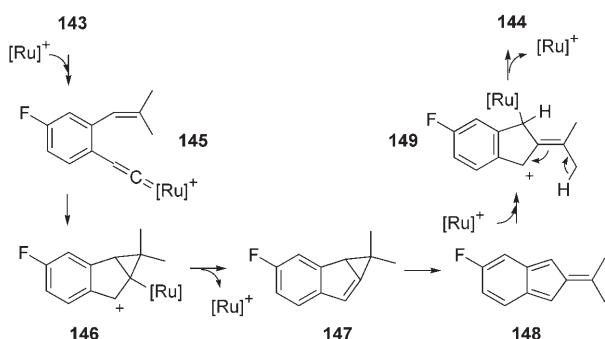


Eine atypische Enin-Cycloisomerisierung zeigt das (*o*-Ethinylphenyl)alken **143**.^[64] Die Synthese des 2-Alkenyl-1*H*-indens **144** wurde durch 10 Mol-% des kationischen Kom-

plexes $[\text{TpRu}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ (Tp : Hydridotris(pyrazolyl)borat) katalysiert [Gl. (46)]. Diese Gerüstumlagerung erfordert eine vollständige Spaltung der Doppelbindung und



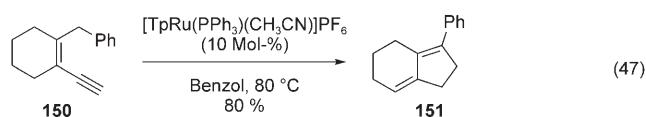
die Insertion des endständigen Alkin-Kohlenstoffatoms. Der Reaktionsmechanismus wurde durch ^2H - und ^{13}C -Markierungsexperimente aufgeklärt. Die Autoren schlugen eine Aktivierung der Dreifachbindung vor, die die Bildung des kationischen Ruthenaallens **145** zur Folge hat; aus diesem kann durch 5-*endo-dig*-Cyclisierung ein transientes tertiäres Carbokation gebildet werden, das sich in das cyclische Benzylkation **146** umlagert (Schema 16). Dieses geht eine Me-



Schema 16. Vorgeschlagener Mechanismus für die Ru-katalysierte 5-*endo-dig*-Cyclisierung gemäß Gleichung (46).

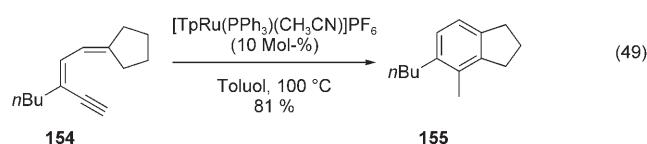
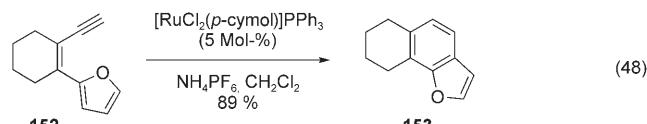
thylencyclopropan-Trimethylenmethan-Umlagerung zum Fulven **148** ein. Die weitere Umwandlung dieses Fulvens in das Inden **144** kann mit dem regenerierten kationischen Katalysator über die Bildung des Benzylkations **149** erreicht werden. Das Auftreten des nichtklassischen Carbokations **146** lässt sich mit Orbitalüberlappungen erklären.

Mit der Bildung von Vinylidenzwischenstufen wurde auch bei anderen Cycloisomerisierungen argumentiert, wofür immer die Addition einer C-C-Bindung an die Dreifachbindung erforderlich ist. Die Cyclisierung des *cis*-Enins **150** in Gegenwart von $[\text{TpRu}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ ergab das Dien **151** in guter Ausbeute [Gl. (47)].^[65] Die Bildung des Cyclo-

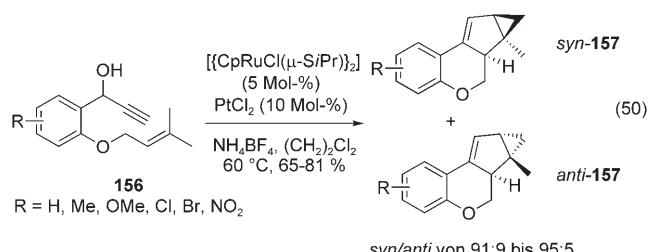


pentenrings ist wahrscheinlich auf eine 1,5-sigmatrope Wasserstoffverschiebung in der Vinylidenrutheniumzwischenstufe zurückzuführen. Solche Zwischenstufen sind auch an der Synthese funktionalisierter aromatischer Ringe beteiligt. Enine mit einer Furanylgruppe, wie **152**,^[66] oder einer Alkylgruppe, wie **154**,^[67] wurden in Gegenwart einer in situ er-

zeugten kationischen Ru^{II} -Spezies bzw. von $[\text{TpRu}(\text{PPh}_3)(\text{CH}_3\text{CN})]\text{PF}_6$ effizient zu den aromatischen Derivaten (**153**) bzw. **155**) umgesetzt [Gl. (48) bzw. (49)].



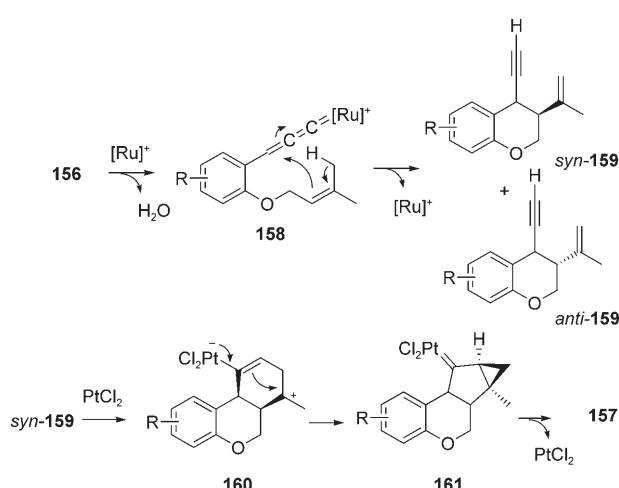
Eine Verknüpfung der Aktivitäten eines Ruthenium- und eines Platinkatalysators gelang der Arbeitsgruppe von Uemura und Nishibayashi bei der Herstellung kondensierter polycyclischer Verbindungen **157** durch intramolekulare Cyclisierung von Propargylalkoholen **156**, die an geeigneter Position eine Doppelbindung enthalten [Gl. (50)].^[68] Die



beiden Katalysatoren vermittelten eine Folge von Katalysezyklen im selben Medium und ergaben die polycyclischen Verbindungen **157** mit dem *syn*-Isomer als Hauptprodukt. Die katalytische Aktivität wurde nachgewiesen, indem die Schritte einzeln durchgeführt wurden. In Gegenwart des kationischen Rutheniumkatalysators war der erste Schritt ganz klassisch die Bildung des Vinylidencarbens **158** unter Eliminierung von Wasser (Schema 17). Die Cyclisierung lieferte dann den cyclischen Ether **159** als Diastereomerengemisch. Die Autoren zeigten, dass nur *syn*-**159** zum tetracyclischen Derivat **157** umgesetzt werden kann, während das *anti*-Isomer immer vollständig zurückgewonnen wurde. Der Einbau von Deuterium stützt diesen Mechanismus ebenfalls. Die weitere Cyclisierung zu **157** wurde mit dem Vinylplatinat **160**, das sich in die Carbenspezies **161** umwandelt, erklärt.

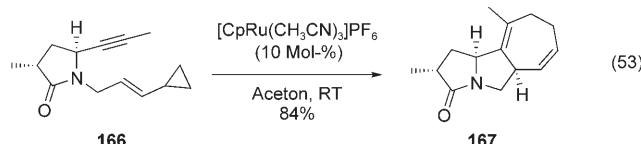
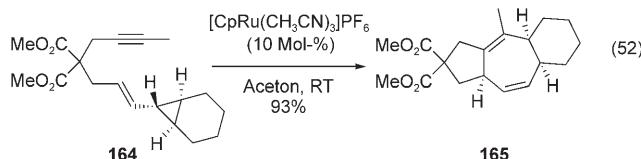
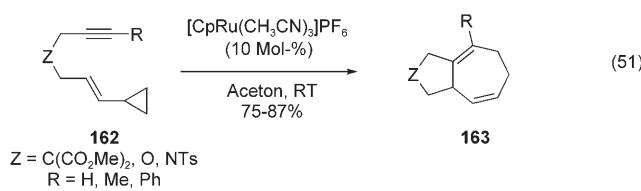
3.2. Tandemreaktionen mit Eninen

Neben der Tandem-Ringschlussmetathese,^[69] die bereits sehr gut ausgearbeitet ist, wurden zur Herstellung polycyclischer Derivate auch Ru-katalysierte Tandemreaktionen genutzt. Die Arbeiten von Wender et al. mit Rh-Katalysatoren (siehe Abschnitt 3) motivierten Trost et al., die Ru-kataly-



Schema 17. Vorgeschlagener Mechanismus für die kombinierte Pt- und Ru-katalysierte Cycloisomerisierung gemäß Gleichung (50).

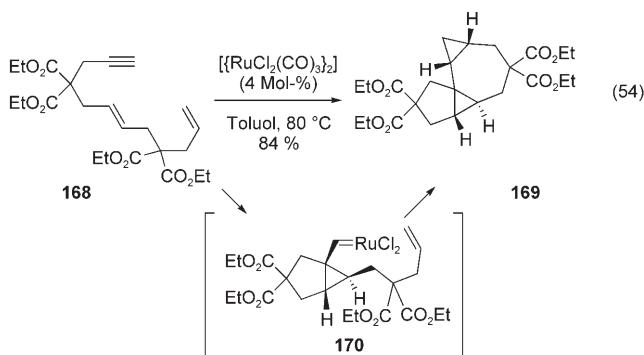
sierte [5+2]-Cycloaddition einiger Enine zu untersuchen.^[70] Der Ru-Katalysator $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ erwies sich als bei Raumtemperatur hoch effizient und als sehr tolerant gegenüber funktionellen Gruppen und Substituenten an der Dreifach- oder der Doppelbindung oder am Cyclopropanring [Gl. (51)–(53)]. Die Eignung der Reaktion zur Erhöhung der



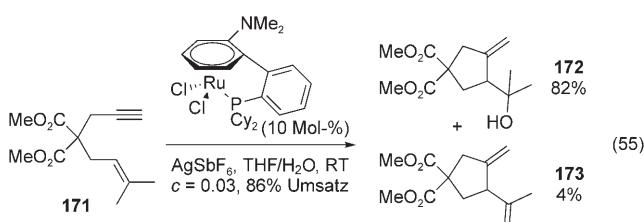
molekularen Diversität wurde durch die mit ausgezeichneten Ausbeuten und Selektivitäten verlaufende Bildung der tricyclischen Derivate **165** und **167** aus den Eninen **164** bzw. **166** demonstriert.^[70c]

Die Cycloisomerisierung von Eninen, die weitere ungesättigte Reste enthalten, kann zu neuartigen polycyclischen Ringsystemen führen. Die Arbeitsgruppe von Murai leistete auf diesem Gebiet Pionierarbeit mit Ruthenium als Katalysator.^[71] Das Dodeca-1,6-dien-11-in **168** konnte in Gegenwart von 4 Mol-% $[(\text{RuCl}_2(\text{CO}))_2]$ unter Bildung von vier C-C-

Bindungen glatt in das polycyclische Derivat **169** als einziges Isomer überführt werden [Gl. (54)], und die Reaktion ließ sich auf andere Dienine übertragen. Als Zwischenstufe wurde



das bicyclische Carben **170** postuliert, was damals tatsächlich einen Neuanfang für die metallkatalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen bedeutete. Diese Zwischenstufe erwies sich auch bei etlichen Pt- und Au-katalysierten Reaktionen als eine Schlüsselspezies. Kürzlich wurde – nach der gleichen Methode, die mit Palladium entwickelt worden war [Gl. (26)] – das Carben mit Wasser (eingebracht durch nasses THF) in Form des hydroxylierten Alkens **172** abgefangen [Gl. (55)].^[72]



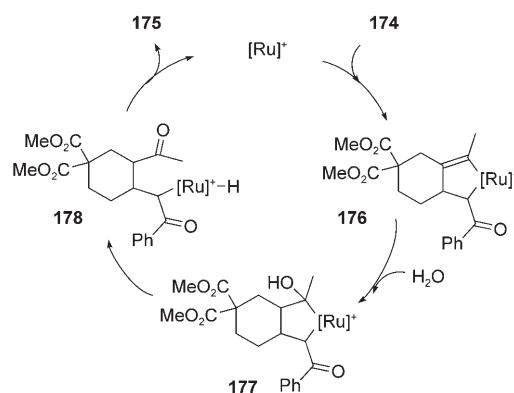
Die kationische Rutheniumspezies, die durch die Zugabe eines Silbersalzes aus dem verwendeten chiralen Arenrutheniumkatalysator^[73] entstand, ermöglichte wie $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ [siehe Gl. (35)] die Enin-Cycloisomerisierung, lieferte aber den Alkohol **172** und nicht das Dien **173** als Hauptprodukt.

Die Addition von Wasser könnte auch an einem Ruthenacyclus stattfinden, wie er bei der Addition von $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ an das Enin **174**, das eine Ketogruppe enthält, entsteht.^[74] Tatsächlich wurde bei der Umsetzung (56) in



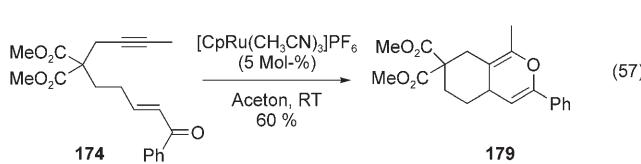
wässrigem Aceton mit Camphersulfonsäure (CSA) als Co-katalysator die Bildung des 1,5-Diketons **175** beobachtet. Der vorgeschlagene Mechanismus umfasst die Addition von Wasser an den Ruthenacyclus **176** (\rightarrow **177**), eine nachfolgende

Hydrideliminierung ($\rightarrow 178$) und eine reduktive Eliminierung (Schema 18). Diese Wasseranlagerung muss noch vollends bewiesen werden, da die Autoren alternativ die Hydratisie-

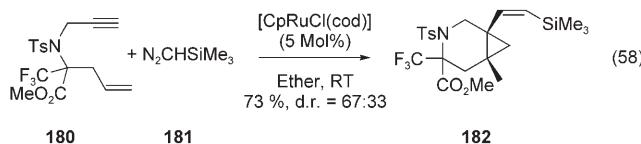


Schema 18. Vorgeschlagener Mechanismus für die Ru-katalysierte Synthese von 1,5-Diketonen gemäß Gleichung (56).

nung eines transienten Pyrans als Erklärung für die Bildung von **175** in Betracht ziehen. Bemerkenswert ist, dass sich bei Verwendung von wasserfreiem Aceton der Reaktionsverlauf änderte. Jetzt entstand aus **174** in einer [4+2]-Cycloaddition das funktionalisierte Pyran **179** [Gl. (57)].



Ein Alkyldenrutheniumkomplex kann auch durch die Reaktion von [CpRuCl(cod)] mit der Diazoverbindung N₂CHSiMe₃ (**181**) erzeugt werden.^[75] Die Reaktivität dieses Komplexes erwies sich als spezifisch: Es trat keine Ringschlussmetathese auf, sondern ausschließlich eine Tandemreaktion aus Alkenylierung und Cyclopropanierung, die beispielsweise **180** in **182** überführt [Gl. (58)]. Die Autoren



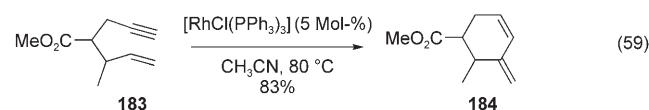
zeigten, dass die CpRuCl-Einheit im Ruthenacyclobutan die reduktive Eliminierung gegenüber der erwarteten Alkenmetathese begünstigt. Die Vinylbicyclo[4.1.0]heptane werden entsprechend in sehr guten Ausbeuten isoliert. Bemerkenswerterweise lassen sich Bicyclo[3.1.0]hexane auf die gleiche Art herstellen. Außerdem gelingt die katalytische Bildung von Vinylbicyclohexanen auch mit N₂CHCO₂E oder N₂CHPh anstelle von **181**.^[76]

4. Rh-katalysierte Cycloisomerisierungen

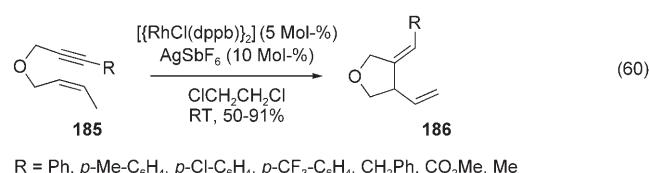
Zur Rh- oder Ir-katalysierten Cycloisomerisierung von Eninen wurden mehrere Beiträge veröffentlicht. Die wichtigsten Anwendungen wurden in Verbindung mit Rh-Katalysatoren entdeckt, einschließlich einiger enantioselektiver Synthesen chiraler cyclischer Diene.

4.1. Enin-Umlagerungen

Einer der ersten Beiträge zu Rh-katalysierten Enin-Cycloisomerisierungen beschäftigte sich mit der Verwendung des Wilkinson-Katalysators für einen 6-exo-trig-Prozess [Gl. (59)].^[77]

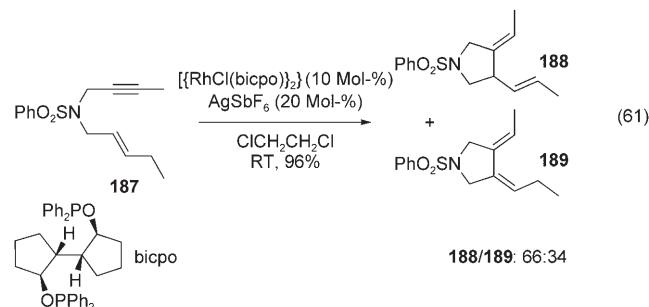


Die Cycloisomerisierung des Enins **183** führte in guter Ausbeute zum 2-Methylencyclohexen **184**. Zu bemerken ist, dass Substituenten an der Dreifach- oder der Doppelbindung die Reaktion inhibierten. Die Arbeitsgruppe von Zhang beschrieb eine rhodiumkatalysierte Reaktion vom Alder-En-Typ [Gl. (60)].

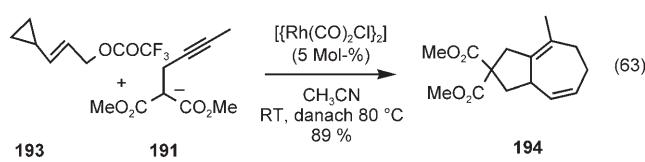
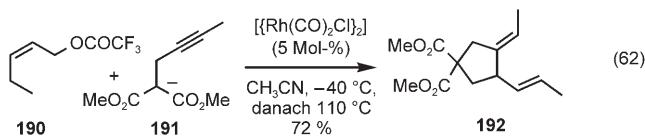


R = Ph, p-Me-C₆H₄, p-Cl-C₆H₄, p-CF₃-C₆H₄, CH₂Ph, CO₂Me, Me

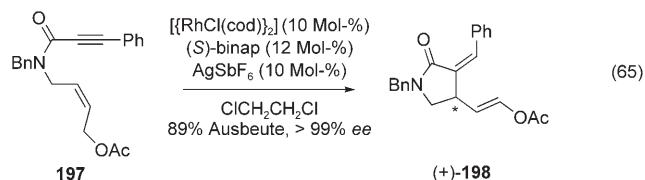
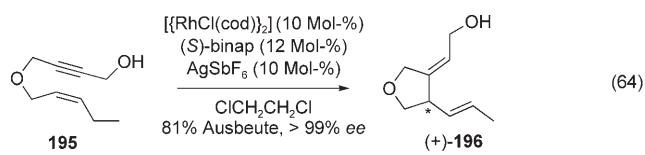
[{RhCl(dppb)}₂] (dppb: 1,4-Bis-(diphenylphosphanyl)butan) katalysierte in Verbindung mit einem Silbersalz in Dichlorethan die Cycloisomerisierung der sauerstoffverbrückten 1,6-Enine **185**.^[78] Da bei diesem System die Substratbreite gering war, prüften die Autoren andere Phosphorliganden und stellten fest, dass der Ligand bicpo bei stickstoffverbrückten Eninen wirksam war [Gl. (61)]. Eine Einschränkung ist allerdings, dass nur Enine **185** mit einer Z-Allylseitenkette glatt cyclisieren und zu einem einzigen Dien **186** führen. Ist die Allylseitenkette E-gekonfiguriert (wie in **187**), werden 1,3- und 1,4-Diene gebildet [Gl. (61)].



$[\text{Rh}(\text{CO})\text{Cl}]_2$] kann auch Dominoreaktionen aus allylischer Substitution und Carbocyclisierung katalysieren. Auf die allylische Substitution des Malonatanions **191** durch Allyl trifluoracetate folgte eine Cycloisomerisierung des gebildeten Enins. Abhängig vom Substituenten an der Doppelbindung wurde eine klassische Carbocyclisierung oder eine [5+2]-Cycloaddition beobachtet. So entstand aus **190** das Dien **192** und aus **193** das Dien **194** [Gl. (62) bzw. (63)].^[79]

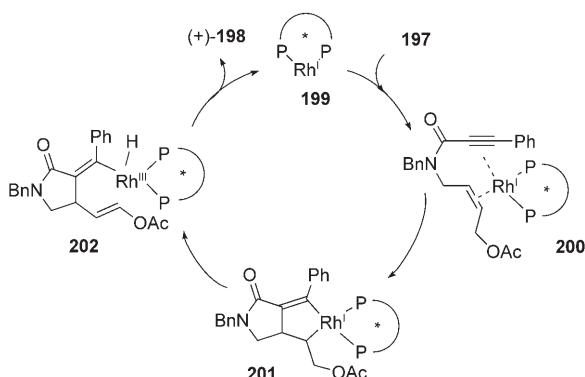


Zhang et al. veröffentlichten die asymmetrische Variante der Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen kurz nach der racemischen Variante.^[80] Der binap-Ligand, der nach dem ersten Bericht von Zhang^[80a] kein aussichtsreicher Kandidat zu sein schien, erwies sich später als bester, und die Kombination aus $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2/\text{binap}$ und AgSbF_6 katalysierte die Synthese chiraler Tetrahydrofurane oder funktionalisierter Lactame sehr effektiv [Gl. (64) bzw. (65)]. Bemerkenswert ist, dass das



allylische Acetat **197** glatt reagierte und die bei Pd- oder Ni-Katalysatoren häufige oxidative Addition nicht beobachtet wurde [Gl. (65)]. Kürzlich wurden einige alternative Systeme beschrieben, die aber weder höhere Enantiomerenüberschüsse ergaben, noch das Problem der Reaktivität bei Substraten mit *E*-Allylseitenketten lösen konnten.^[81]

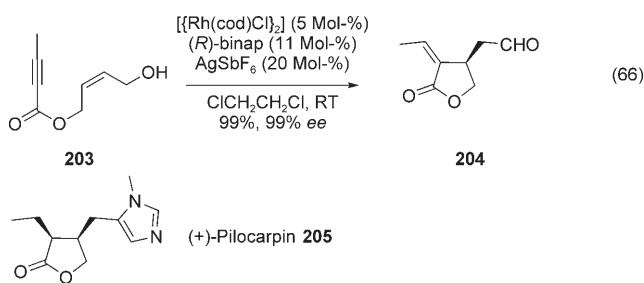
Die Autoren schlugen den in Schema 19 skizzierten Katalyzyklus vor: Nach der Koordination des Enins **197** an den chiralen Rh-Katalysator **199** findet eine oxidative Cyclisierung zum Metallacyclopenten **201** statt. Dieses geht durch β -Hydrideliminierung in die Rh-H-Spezies **202** über, aus der durch reduktive Eliminierung **199** zurückgebildet wird und



Schema 19. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rh-katalysierte Alder-En-Reaktion gemäß Gleichung (65).

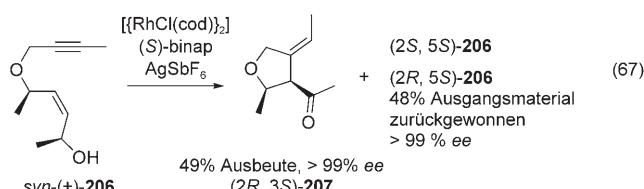
zugleich das gewünschte cyclisierte Produkt **(+)-198** entsteht. Die regioselektive Bildung des 1,4-Diens kann mit der bevorzugten *cis*-Anordnung von C-Rh- und C-H-Bindung für die β -Hydrideliminierung erklärt werden.

Eine prägnante Anwendung der Rh-katalysierten asymmetrischen Cycloisomerisierung gelang Zhang et al. bei der formalen Synthese von **(+)-Pilocarpin** (**205**), einem der wichtigsten Imidazolalkaloide, dem führenden Therapeutikum bei der Behandlung von Engwinkel- und Weitwinkelglaucoma.^[82] Der Allylkohol **203** wurde mit dem optimierten System umgesetzt, und die Cyclisierung lieferte den enantiomerenreinen Aldehyd **204** [Gl. (66)]. Dieser Aldehyd



kann, wie durch die Totalsynthese von Büchi et al. belegt, in zwei Schritten in **(+)-Pilocarpin** überführt werden.^[83] Die Arbeitsgruppe von Nicolaou nutzte dieselbe Reaktion für ihre vor kurzem beschriebene Totalsynthese von **(-)-Platensimycin**.^[84]

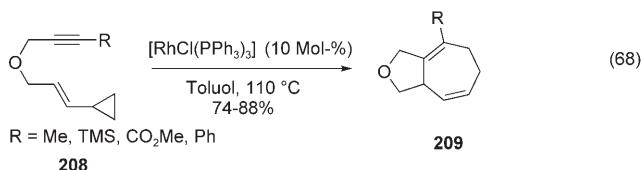
Die Rh-katalysierten Cycloisomerisierungen wurden bei sauerstoffverbrückten Substraten zudem zur kinetischen Racematspaltung genutzt [Gl. (67)].^[85] Wenn das racemische *syn*-Substrat **206** den oben beschriebenen Bedingungen un-



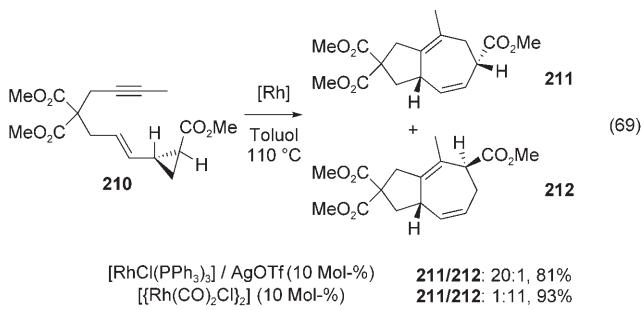
terworfen wurde, konnte das entsprechende cyclisierte Produkt (*2R,3S*)-**207** in 49 % Ausbeute und mit über 99 % ee erhalten werden, während ein Gemisch aus (*2R,5S*)-**206** (> 99 % ee) und (*2S,5S*)-**206** (> 99 % ee) als nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zurückblieb.

4.2. Enin-Tandemreaktionen

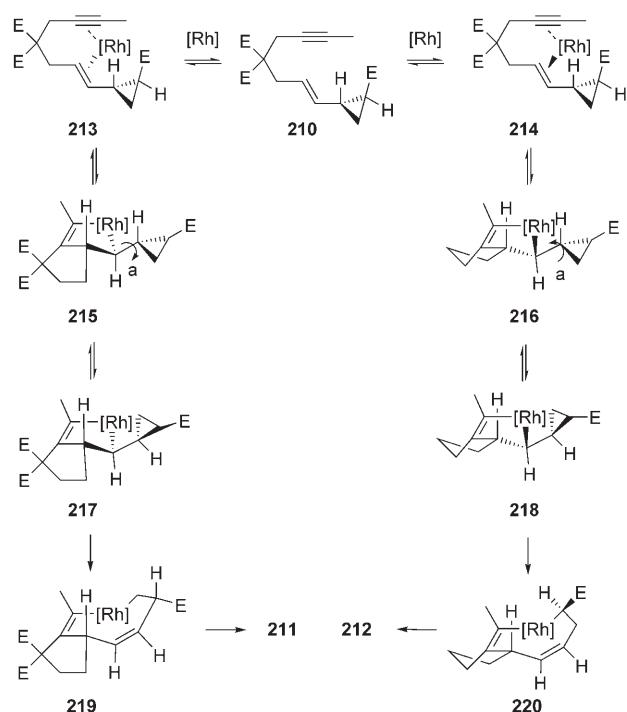
Die meisten Arbeiten zu Rh-katalysierten Tandemreaktionen betreffen die Pauson-Khand-Reaktion, die bereits ausführlich besprochen wurde^[86] und daher hier nicht behandelt wird. Andere Tandemreaktionen beruhen auf dem Abfangen der Metallacyclopentenzwischenstufe vom Typ **201** (Schema 19). Intramolekulare Cycloadditionen gehören zu einem breiten Forschungsgebiet, das auf den herausragend innovativen Arbeiten der Forschungsgruppen von Wender und Ojima basiert.^[87] Die formale intramolekulare [5+2]-Cycloaddition wurde 1995 erstmals beschrieben, wobei der Wilkinson-Katalysator mit oder ohne Silbersalz eingesetzt wurde [Gl. (68)].^[88] Die Verwendung von $[\text{Rh}(\text{CO})_3\text{Cl}]_2$ und



$[(C_{10}H_8)Rh(cod)]BF_4$ eröffnete neue Perspektiven, da diese Katalysatoren im Allgemeinen reaktiver und selektiver als der Wilkinson-Katalysator waren.^[89] Auch Substituenten am Cyclopropanring und die Wahl des Katalysators hatten einen interessanten Einfluss auf den Reaktionsverlauf.^[90] Die relative Anordnung vicinaler Cyclopropylsubstituenten bleibt bei diesen Umsetzungen erhalten, was zu *syn*- bzw. *anti*-konfigurierten Cycloaddukten führt. Da die beiden Katalysatorsysteme $[RhCl(PPh_3)_3]/AgOTf$ (TfO: Trifluormethansulfonat) und $[[Rh(CO)_2Cl]_2]$ unterschiedliche sterische und elektronische Eigenschaften aufweisen, kann ein substituiertes Enin wie **210** wahlweise zu unterschiedlichen Hauptisomeren cyclisiert werden [Gl. (69)].



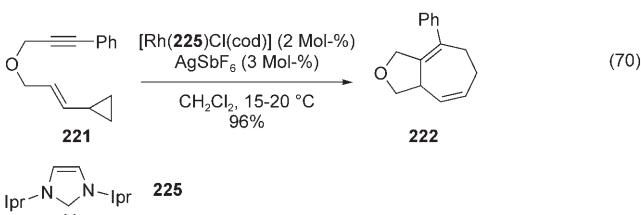
Die mechanistische Analyse der Reaktion substituierter Cyclopropane ergab, dass hinter **211** und **212** ein einzigartiges Enin-Metall-System steht (Schema 20). Die Koordination des



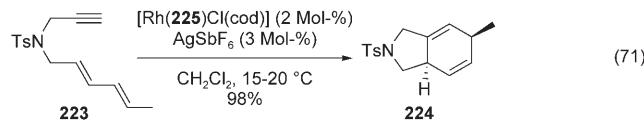
Schema 20. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rh-katalysierte formale [5+2]-Cycloaddition gemäß Gleichung (69); F: CO₂-Me

Metalls an **210** führt je nach der gewählten Seite der Doppelbindung zum Intermediat **213** oder **214**. Aus ihnen entstehen durch oxidative Addition **215** bzw. **216**. Diese diastereomeren Zwischenstufen stehen im Gleichgewicht mit **217** bzw. **218**, in denen die Protonen entlang der Bindung *syn* angeordnet sind. Diese Konformation ermöglicht die Bildung des *cis*-Olefins und die Cyclopropan-Ringerweiterung. Da die Komplexe **217** und **218** unterschiedliche Cyclopropanbindungen ausrichten, führen sie auch zu unterschiedlichen Produkten, nämlich zu **219** bzw. **220**. Durch anschließende reduktive Eliminierung lässt sich die Bildung der beiden Diene **211** und **212** erklären. Die Autoren nehmen an, dass die hohe Selektivität der Reversibilität der ersten Schritte und dem Einfluss des Substituenten auf die letzten Schritte zuzuschreiben ist.

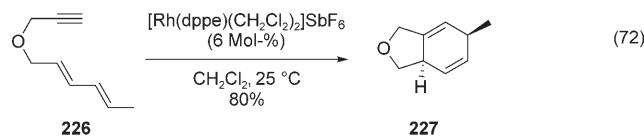
Die formalen intramolekularen [5+2]- und [4+2]-Cycloadditionen gelangen auch mit anderen Katalysatoren wie $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ (nbd: Norbornadien) oder einem Rh-Komplex mit einem N-heterocyclischen Carben (**225**, Ipr: 2,6-Diisopropylbenzol) als Ligand.^[91] Der Carbenkatalysator war so aktiv, dass die Reaktion unter milden Bedingungen in weniger als zehn Minuten erfolgte [Gl. (70), (71)]. Die Cyclisierung des Dienins **223** lieferte völlig selektiv



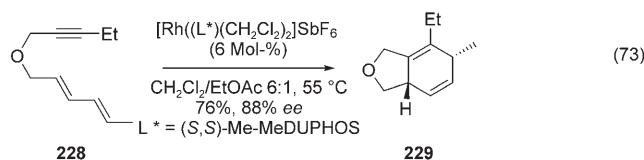
das Sechsring-Dien **224** (98 % Ausbeute). Wenn die Verbindung statt einer zweiten Doppelbindung einen Cyclopropanring enthält (z.B. **221**), wird dagegen ein Siebenringssystem gebildet.^[91]



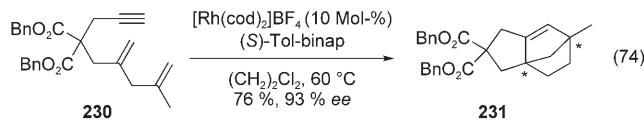
Aus $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{nbd})]\text{SbF}_6$ (dppe: 1,2-(Diphenylphosphanyl)ethan) kann unter Wasserstoff in Dichlormethan ein sehr reaktiver Katalysator – $[\text{Rh}(\text{dppe})(\text{CH}_2\text{Cl}_2)_2]\text{SbF}_6$ – hergestellt werden, wie die Umsetzung (72) belegt. Eine asymmetrische Variante der [4+2]-Cycloisomerisierung wurde von Gilbertson et al. beschrieben,^[91d] die dabei auf ihren Arbeiten mit **226** [Gl. (72)] aufbauten. Unter milden Bedingungen wurden mehrere Enine cyclisiert, und die Verwendung eines chiralen Liganden wie (S,S)-Me-MeDUPHOS anstelle des dppe-Liganden lieferte das Dien **229** mit 88 % ee [Gl. (73)].



Die Positionen und Substituenten der Doppelbindungen sind für den Reaktionsverlauf entscheidend, was sich daran zeigt, dass bei 1,1-disubstituierten Alkenen andere interessante Umlagerungen ablaufen. Shibata und Tahara beschrieben kürzlich eine enantioselektive [2+2+2]-Cycloaddition mit einem chiralen Rh-Katalysator,^[92] die beispielsweise zum Tricyclus **231** mit einem Bicyclo[2.2.1]hepten-Gerüst mit zwei quartären Kohlenstoff-Stereozentren führte [Gl. (74)]. Unter

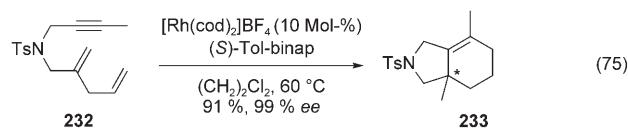


den binap-Derivaten stellte sich Tol-binap als der beste chirale Ligand heraus. Die Enantiomerenüberschüsse hängen von der Art der Brücke zwischen en- und in-Teil ab und lagen meist bei etwa 90 %. Bei Dieninen, die an der 2-Position des

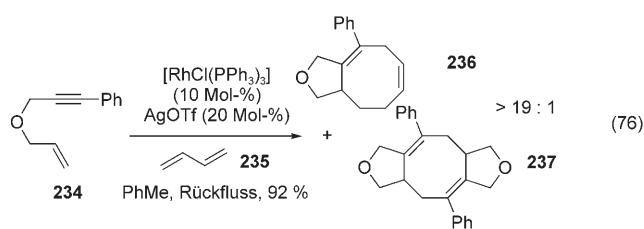


den binap-Derivaten stellte sich Tol-binap als der beste chirale Ligand heraus. Die Enantiomerenüberschüsse hängen von der Art der Brücke zwischen en- und in-Teil ab und lagen meist bei etwa 90 %. Bei Dieninen, die an der 2-Position des

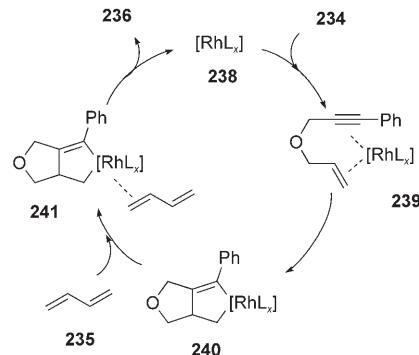
Dienteils nicht substituiert waren, ging die Enantioselektivität bei C-, N- [Gl. (75)] und O-Brücken über 90 % hinaus.



Es wurde auch beschrieben, dass Metallacyclopentenzwischenstufen intermolekular durch Zugabe eines Diens oder eines Alkins zum Eninsubstrat abgefangen werden können. Die Reaktion des Enins **234** mit 1,3-Butadien (**235**) in Gegenwart des Wilkinson-Katalysators und eines Silbersalzes führte zu einem Produkt mit kondensiertem Fünf- und Achtring (**236**) neben etwas Tricyclus **237** [Gl. (76)].^[93] Der



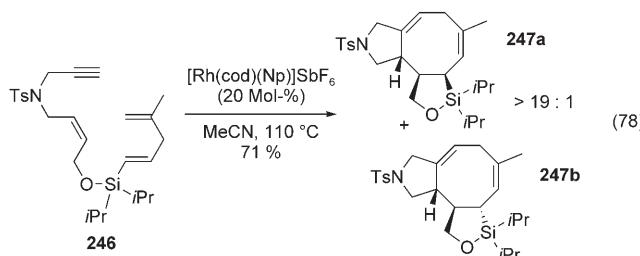
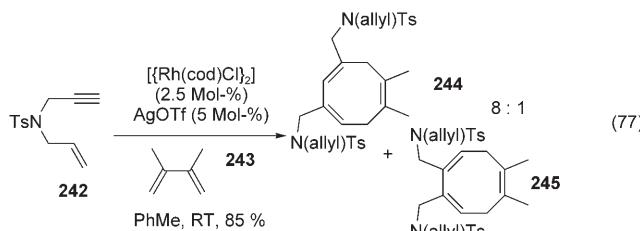
vorgeschlagene Mechanismus (Schema 21) beginnt klassisch mit einer Komplexierung des Enins durch den Katalysator und anschließender oxidativer Addition unter Bildung des Metallacyclopentens **240**.



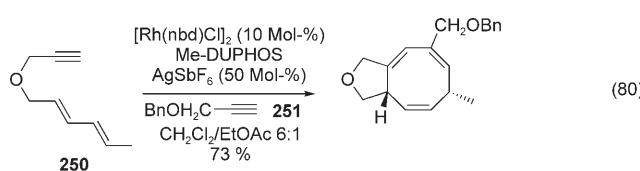
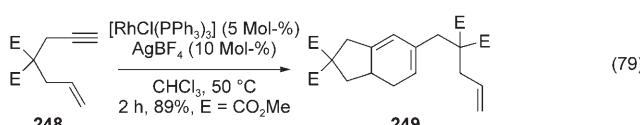
Schemma 21. Vorgeschlagener Mechanismus für die Rh-katalysierte formale [4+2+2]-Cycloaddition gemäß Gleichung (76).

Andere Diene wie 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (**243**) oder Cyclohexa-1,3-dien konnten ebenfalls für eine intermolekulare [4+2+2]-Cycloaddition in Gegenwart des $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}_2]/\text{AgOTf}$ -Systems genutzt werden [Gl. (77)].^[94] Vor kurzem wurde eine intramolekulare Variante dieser Reaktion beschrieben, bei der das eine Si-O-Einheit enthaltende Trienin **246** zu den beiden isomeren Tricyclen **247a** und **247b** reagierte [Gl. (78), Np: Naphthalin].^[95]

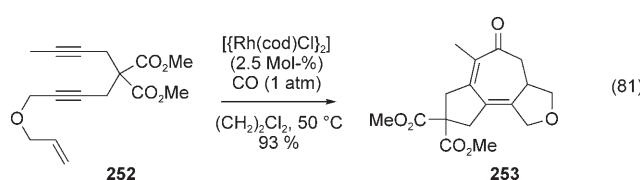
Der Reaktivitätsunterschied zwischen Enin und 1,4-Dien ermöglichte es, die Diversität zu erhöhen und die sonst übliche konkurrierende Dimerisierung/Cyclisierung des Enins



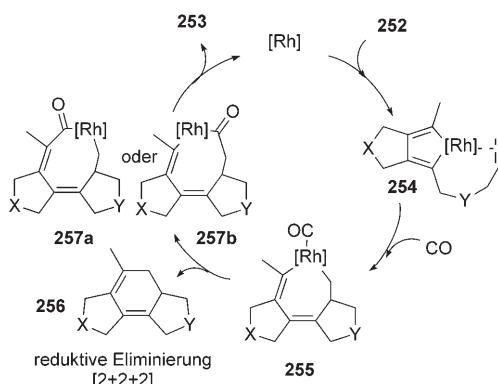
[Gl. (79)] zu unterdrücken.^[96] Gilbertson und DeBoef nutzten die intra- und intermolekularen Varianten für eine neuartige [4+2+2]-Cyclisierung zwischen dem Dienin 250 und dem Alkin 251 [Gl. (80)].^[97]



Ojima et al. berichteten kürzlich über eine neuartige formale [2+2+2+1]-Cycloaddition eines Endiins mit CO [Gl. (81)].^[98] Diese Tandemreaktion lieferte 5-7-5-Ringsyste-



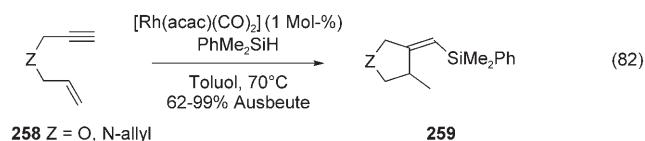
me in guten Ausbeuten und mit ausgezeichneter Selektivität. Der Mechanismusvorschlag (Schema 22) geht von einer selektiven Koordination des Diinteils (des Ausgangsendiins) und der nachfolgenden Bildung des klassischen Metallacyclus 254 aus. Der kondensierte tricyclische Rhodacyclus 255 sollte dann durch Insertion der Doppelbindung in die Rh-C-Bindung entstehen. Die CO-Koordination und die Insertion von CO in die Rh-C-Bindung unter Bildung eines 5-8-5-Rhodacyclus können zu den beiden möglichen Zwischenstufen



Schema 22. Vorgeschlagener Mechanismus für die carbonylierende Cycloisomerisierung eines Endiins gemäß Gleichung (81). X: C(CO₂Me)₂, Y: O.

257a und 257b führen. Diese könnten dann durch reduktive Eliminierung das [2+2+2+1]-Cycloaddukt und den regenerierten aktiven Rh-Katalysator liefern. Bemerkenswert ist, dass eine reduktive Eliminierung den 5-7-5-Rhodacyclus 255 in das [2+2+2]-Cycloaddukt 256 überführen würde, das nicht beobachtet wurde. (Für X=Y=C(CO₂Me)₂ wurde das [2+2+2]-Cycloaddukt in Spuren nachgewiesen.)

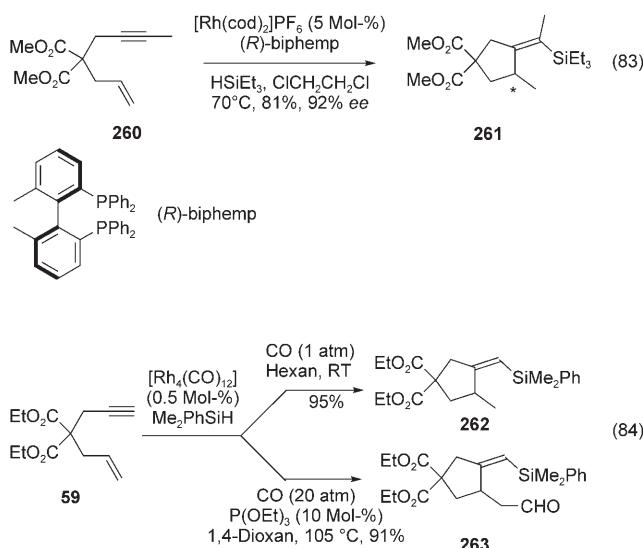
Andere Tandemreaktionen beruhen auf der Addition einer Rh-Si- oder Rh-C-Zwischenstufe an die Dreifachbindung und dem Auffangen des resultierenden Vinylrhodiumkomplexes durch die Alkeneinheit. Diese Reaktionen eröffneten neue Zugänge zu cyclischen Vinylsilanen oder funktionalisierten Dienen. Ojima et al. beschrieben Silylcarbocyclisierungen bei stickstoff- und sauerstoffverbrückten 1,6-Eninen in Gegenwart von [Rh(acac)(CO)₂] (acac: Acetylacetonat) und einem Organosilan [Gl. (82)].^[99] Sie haben



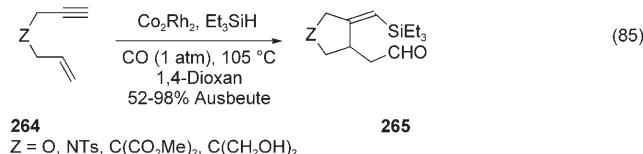
258 Z = O, N-allyl

diese siliciuminitiierte Carbocyclisierung umfassend untersucht und damit beträchtliches Interesse an diesem Gebiet geweckt. Die Reaktionsbedingungen waren mit ionischen Flüssigkeiten als Lösungsmittel vereinbar.^[100] Denmark et al. kombinierten die Silylcarbocyclisierung mit siliciumbasierten Kreuzkupplungsreaktionen, um Arylidencyclopentene herzustellen.^[101] In der optimierten enantioselektiven Synthese chiraler Vinylsilane werden ein kationischer Rh-Katalysator und (R)-biphemp als chiraler Ligand verwendet [Gl. (83)].^[102]

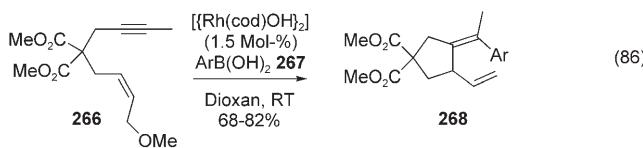
Ist zusätzlich zum Hydrosilan CO vorhanden, kann eine carbonylierende Silylcarbocyclisierung von 1,6-Eninen eintreten.^[103] Während in CO- oder N₂-Atmosphäre (1 atm) die durch [Rh₄(CO)₁₂] katalysierte Reaktion des 1,6-Enins 59 mit einem Hydrosilan das 2-Methyl-1-(silylmethylen)cyclopenten 262 in hervorragender Ausbeute lieferte [Gl. (84)], entstand in Gegenwart eines Phosphitliganden (P(OEt)₃)



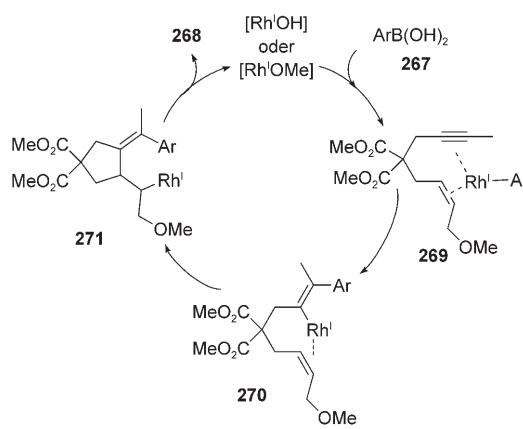
unter einem CO-Druck von 20 atm das 2-Oxoethylderivat **263**. Der Mechanismus dieser carbonylierenden Silylcarbocyclisierung teilt sich vermutlich einige intermediäre Schritte mit dem der Rh-katalysierten Silylcyclisierung und basiert auf der klassischen Hydrosilylierung und Silylformylierung von Alkinen. Immobilisierte Rhodium/Cobalt-Nanopartikel waren hoch aktiv und selektiv und führten in guten bis sehr guten Ausbeuten zu silylierten Aldehyden – unabhängig davon, wie Alken- und Alkinteil im Enin **264** verknüpft waren [Gl. (85)].



Aufbauend auf die ursprüngliche Rh-katalysierte Addition von Boronsäuren an Alkine^[104] wurde auch die Tandemaddition von Arylborsäuren an Enine untersucht. Das Enin **266** reagierte dabei in sehr guten Ausbeuten zu den funktionalisierten Dienen **268** [Gl. (86)].^[105,106] Der Schlüssel zu



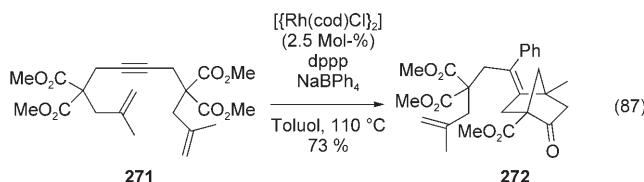
diesem Erfolg ist die hohe Effizienz des $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{OH}\}]_2$ -Katalysators und einer Rh-OMe-Spezies im Transmetallierungsschritt (Schema 23). Die Methoxygruppe im Enin war tatsächlich entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung, weshalb die Autoren die Eliminierung einer aktiven Rh-OMe-Spezies vorschlugen. Anders als bei der früher vorgestellten Cycloisomerisierung liegt das Rhodium hier während



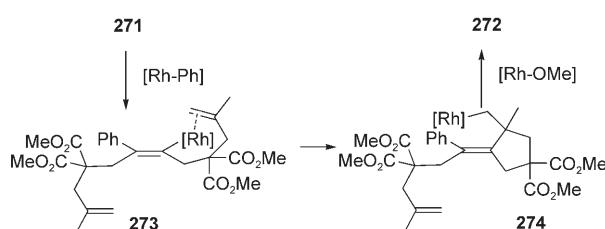
Schema 23. Rh-katalysierte Tandemreaktion aus Boronsäure-Addition und Cyclisierung gemäß Gleichung (86).

der gesamten Reaktion in der Oxidationsstufe I vor. Die Autoren untersuchten auch die asymmetrische Variante dieser neuartigen Tandemreaktion und erreichten mit *(R)*-binap einen ausgezeichneten Enantiomerenüberschuss (97%) bei der Synthese von **268** mit Ar = Ph.

Die gleiche Forschungsgruppe zog eine neuartige Cyclisierung in Betracht, die auf der Eliminierung von $[\text{Rh}^{\text{I}}\text{-(OMe)}\text{L}_x]$ beruht und möglicherweise an einer Esterfunktion unter Bildung eines Ketons abläuft.^[107] Mehrere ester-substituierte Dienine wurden deshalb dem $[\{\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}\}]_2/\text{dppp}$ -System ($\text{dppp} = 1,3\text{-Bis(diphenylphosphanyl)propan}$) unterworfen und ergaben die entsprechenden Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one [Gl. (87)]. Ausgehend vom Alkenylrhodiuminter-

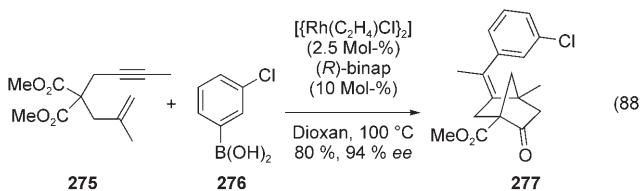


mediat **273** findet – anstelle einer 1,4-Rhodiumverschiebung – vorzugsweise eine intramolekulare Carborhodierung der entfernten Doppelbindung in einem 5-exo-Prozess statt, die zum Intermediat **274** führt (Schema 24). Diese Alkyrhodiumspezies kann dann mit einer der Methoxycarbonylgruppen reagieren, wobei das Keton entsteht und der Katalysator regeneriert wird. Die asymmetrische Variante wurde mit Bo-

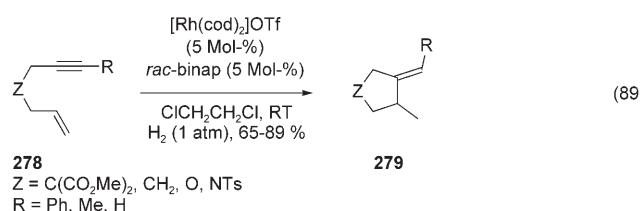


Schema 24. Rh-katalysierte Tandemreaktion aus NaBPh_4 -Addition und Cyclisierung gemäß Gleichung (87).

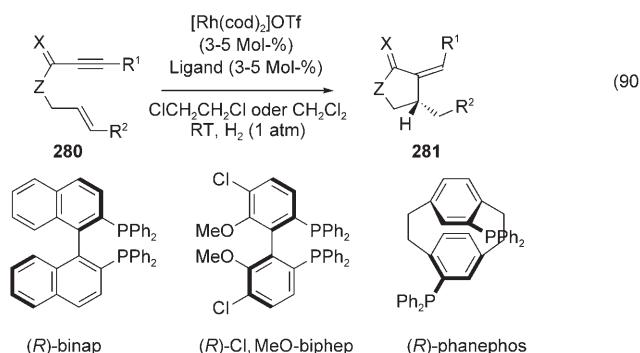
ronsäuren anstelle von Natriumtetraphenylborat ebenfalls effizient durchgeführt und ergab optisch angereicherte bicyclische Heptanone wie **277** [Gl. (88)].



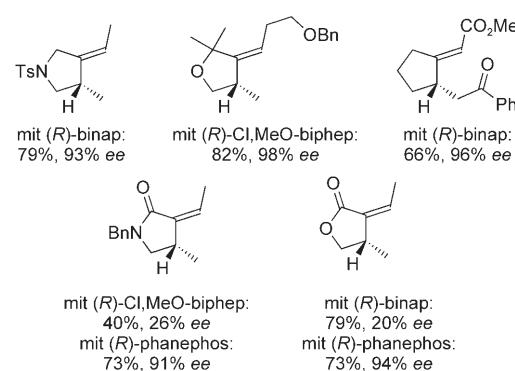
In einer Wasserstoffatmosphäre konnten Krische et al. durch Hydrogenolyse der Rh-C-Bindung funktionalisierte Alkene synthetisieren [Gl. (89)].^[108] Die Autoren schlugen zwei Reaktionswege vor, einen über die Cyclometallierung,



den anderen über die Hydrometallierung der Dreifachbindung. Es gibt keine eindeutige Unterscheidung zwischen den beiden Mechanismen, aber da die Reaktion völlig regioselektiv abläuft, bevorzugen die Autoren den Metallacyclopenten-Reaktionsweg. Die enantioselektive Variante war mit (*R*)-binap, (*R*)-Cl,MeO-biphep und (*R*)-phanephos ebenfalls erfolgreich [Gl. (90)]. Die atropisomeren Liganden (*R*)-binap und (*R*)-Cl,MeO-biphep ergaben bei 1,6-Eninen mit Stick-

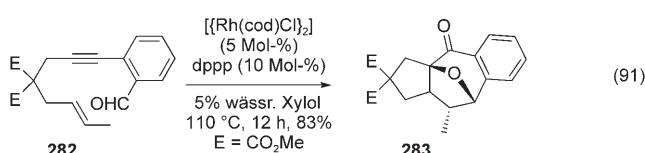


stoff-, Sauerstoff- oder Kohlenstoffbrücken ähnliche Ergebnisse mit Enantiomerenüberschüssen über 90 % (Schema 25). Dagegen lieferte der Ligand (*R*)-phanephos in diesen Fällen komplexe Gemische herkömmlicher Hydrierungsprodukte. Bei Propargylestern und -amiden wiederum waren Ausbeuten und/oder Enantiomerenüberschüsse in Gegenwart von (*R*)-binap oder (*R*)-Cl,MeO-biphep niedrig, während bei Verwendung von (*R*)-phanephos die cyclischen Verbindungen mit hoher Ausbeute und hohen *ee*-Werten gebildet wurden (Schema 25).

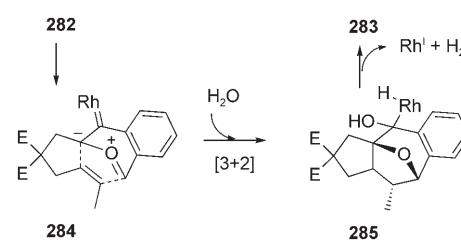


Schema 25. Produkte, Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse einiger asymmetrischer Tandemreaktionen gemäß Gleichung (90).

o-(1,6-Inenyl)benzaldehyde gingen in Gegenwart von $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und dppp als Ligand eine neuartige Cycloaddition ein.^[109] Bei kohlenstoff- [Gl. (91)] und stickstoffver-



brückten Eninen beobachtete man die Bildung eines polycyclischen Gerüsts – vermutlich über eine [3+2]-Cycloaddition – mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Autoren postulierten ein Rh-Carbenoid-Carbonyl-Ylid **284**, das durch Addition von Wasser und [3+2]-Cycloaddition die Zwischenstufe **285** ergeben würde (Schema 26). Durch Dehydrierung kann daraus das cyclische Keton **283** erhalten werden.



Schema 26. Vorgeschlagener Mechanismus für die [3+2]-Cycloaddition gemäß Gleichung (91).

5. Ir-katalysierte Cycloisomerisierungen

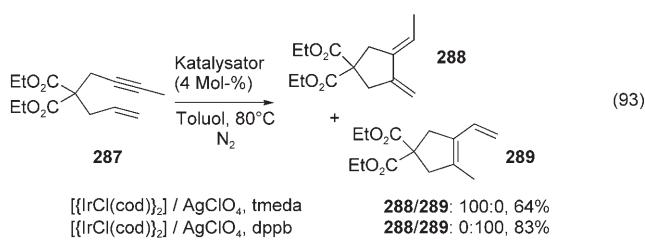
5.1. Enin-Umlagerungen

Für die Verwendung von Iridium gibt es in der Literatur wenige Beispiele. Murai et al. zeigten, dass die Gerüstumlagerung sehr stark von den Reaktionsbedingungen und dem verwendeten Enin abhängt.^[110] Das einfache unsubstituierte Enin **59** konnte auf die gleiche Art wie durch Ru- oder Pt-Katalysatoren umgelagert werden, doch der Ir^I-Katalysator benötigte einen CO-Liganden, um katalytische Aktivität zu

zeigen [Gl. (92)]. Wenn die Dreifachbindung einen Methylsubstituenten trug, trat jedoch auch dann keine Reaktion ein.

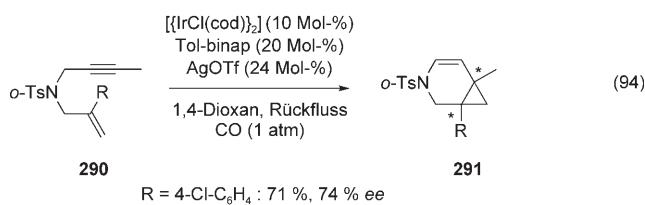


Daraufhin optimierten die Autoren ein neues System bestehend aus einem Ir^I-Katalysator, einem Silbersalz und einem zusätzlichen Liganden [Gl. (93)]. Der Einfluss des Liganden



war besonders interessant: Tetramethylethyldiamin (tmada) führte zu **288** als Hauptprodukt, mit 1,4-Bis(diphenylphosphanyl)butan (dppb) dagegen entstand das 1-Vinylcyclopentenderivat **289** als einziges Produkt. Die Bildung von **288** kann durch eine Doppelbindungsomerisierung erklärt werden, wie sie Trost et al. für die palladiumkatalysierte Reaktion vorgeschlagen haben.^[10] Die Effizienz des Katalysatorsystems war stark substratabhängig; so wurden bei Allylpropargylethern manchmal Gemische erhalten. Die Autoren lösten dieses Problem, indem sie zu [[IrCl(cod)₂] etwas Essigsäure hinzufügten, die vermutlich eine H-Ir-Spezies^[11] erzeugt und in guten Ausbeuten zu Dienen vom Typ **288** führte.

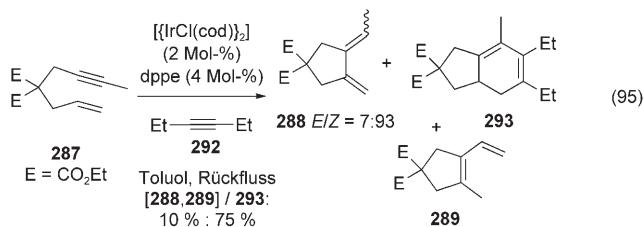
Mit anderen Ir-Katalysatorsystemen wurden ähnliche Ergebnisse sowohl in ionischen Flüssigkeiten^[112a] als auch in Gegenwart anderer Liganden erhalten.^[112b] Die Arbeitsgruppe von Shibata hat die Enantioselektivität der Ir-katalysierten Cycloisomerisierung untersucht.^[113] Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen schlugen sie ein Katalysatorsystem aus [[IrCl(cod)₂]], AgOTf und Tol-binap vor. Die Bedeutung von CO (1 atm) wurde wiederum bestätigt; vermutlich fungiert es im Katalysator als sehr guter π-Akzeptorligand. Als Enine können in dieser Reaktion nur stickstoffverbrückte wie **290** eingesetzt werden [Gl. (94)], und die Enantioselektivität ist vom Substrat abhängig. So wurde mit einer chlorsubstituierten Arylgruppe an der Doppelbindung



das Produkt **291** mit 74% ee erhalten, während ein Naphthalenylsubstituent eine starke Abnahme des ee-Werts verursachte.

5.2. Enin-Tandemreaktionen

Uns ist eine einzige iridiumkatalysierte Tandem-Cycloaddition bekannt.^[112b] Die Cycloisomerisierung von **287** in Gegenwart von 3-Hexin (**292**) führte zum Cycloaddukt **293** [Gl. (95)]. Die klassische Cycloisomerisierung von **287**



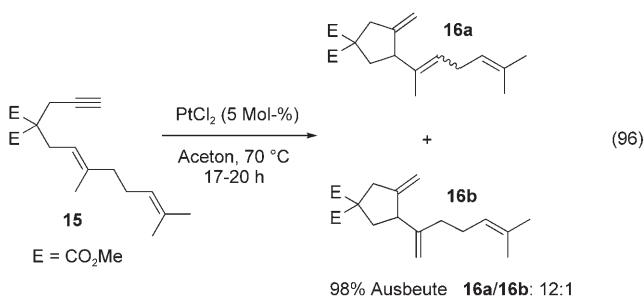
[Gl. (93)] konnte nicht unterdrückt werden, wie die zusätzliche Bildung eines Gemisches der Diene **288** und **289** belegt. Die Zugabe von Phosphanliganden veränderte das Produktverhältnis, wobei mit 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan die besten Ergebnisse erzielt wurden.

6. Pt-katalysierte Cycloisomerisierungen

Vor kurzem erschien eine Übersicht über platin- und goldkatalysierte Cycloisomerisierungen.^[114] Darum werden in diesem Abschnitt und in Abschnitt 6 nur die wesentlichsten Aspekte der Reaktivität dieser Metalle erläutert und sonst der Schwerpunkt auf die neuesten Entwicklungen gelegt.

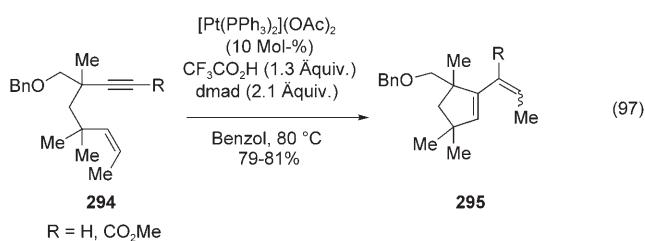
6.1. Enin-Umlagerungen

Im Gegensatz zu den zahlreichen in Abschnitt 1 beschriebenen palladiumkatalysierten Alder-En-Methoden wurden nur wenige Methoden vorgestellt, die auf der Verwendung von Platin basieren. Echavarren und Mitarbeiter^[115] haben die Cycloisomerisierung von Eninen wie **15** zu einem Gemisch der 1,4-Diene **16a** und **16b** mit PtCl₂ als Katalysator beschrieben [Gl. (96)]. Völlig analog wie bei der palladium-

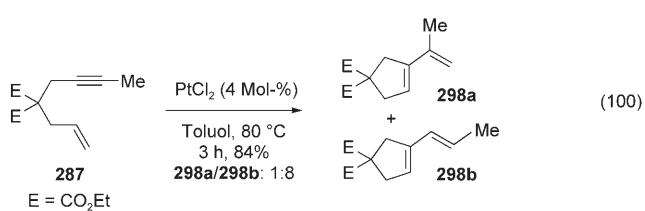
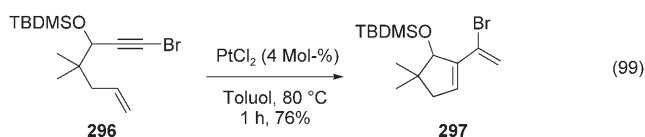
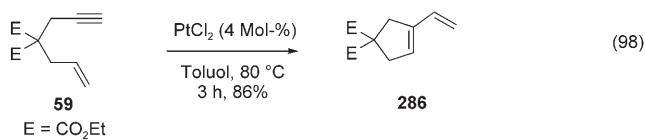


katalysierten Reaktion begünstigt eine gute Regioselektivität der β -Hydrideliminierung in Abwesenheit eines Liganden die Bildung von **16a**. Es muss betont werden, dass die Reaktion auf trisubstituierte Alkene beschränkt ist.

Dagegen sind platinbasierte Systeme äußerst vielseitig verwendbare Katalysatoren für Gerüstumlagerungen. Im Verlauf ihrer umfangreichen Studien zu palladiumkatalysierten Cycloisomerisierungen von 1,6-Eninen (siehe Abschnitt 1) beschrieben Trost und Chang^[116] die erste platin-katalysierte Skelettschlüpfung eines Enins (**294**) zum 1,3-Dien (**295**) unter Verwendung eines Katalysatorsystems aus $[\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2](\text{OAc})_2$, Dimethylacetylenedicarboxylat (dmad) und $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ [Gl. (97)].

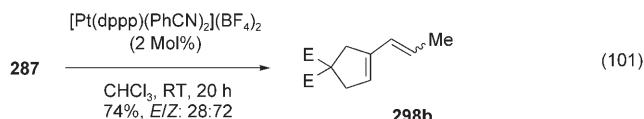


Die Arbeitsgruppe von Murai berichtete 1996, dass PtCl_2 Gerüstumlagerungen fördert.^[117] Es konnte eine Vielzahl an Eninen in Toluol bei 80°C in 1–20 h umgelagert werden [Gl. (98)–(100)]. Aryl- oder Halogensubstituenten an der

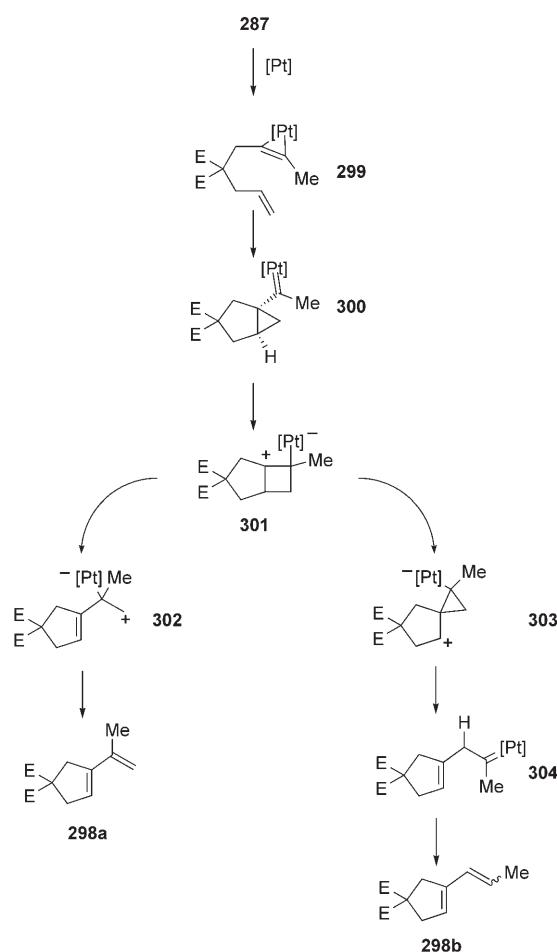


Dreifachbindung, wie in **296**, behindern die Reaktion nicht, und es entstehen 2-halogenierte 1,3-Diene wie **297** [Gl. (99)]. Später führten Oi, Inoue et al.^[118] dikanionische Platinkomplexe als hoch effiziente Katalysatoren ein, die es ermöglichen, die Reaktion bei Raumtemperatur in CHCl_3 durchzuführen [Gl. (101)].

Die Autoren postulierten für diese Reaktion zwei konkurrierende Mechanismen (analog den Wegen C und D bei den Pd-katalysierten Reaktionen; siehe Schema 1), da sie bei



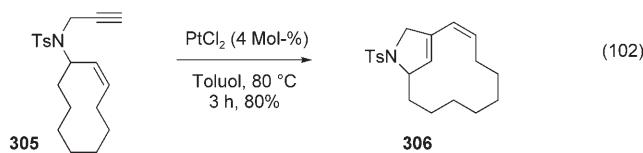
der Cycloisomerisierung des Enins **287** ein Gemisch der Isomere **298a** und **298b** erhalten hatten. Das regiochemische Ergebnis dieser Umwandlung wurde durch ^2H - und ^{13}C -Markierungsexperimente bestätigt. Um den Mechanismus dieser Umwandlung zu verstehen, wurden sorgfältige Untersuchungen durchgeführt. Die Isolierung einiger in sehr geringer Menge gebildeter Nebenprodukte sowie DFT-Rechnungen dienten den Arbeitsgruppen von Fürstner^[121,123] bzw. Echavarren^[119] als Grundlage für ein umfassendes mechanistisches Bild, das die beobachtete Regioselektivität erklärt (Schema 27). Zu Beginn koordiniert das Platinzentrum an die C-C-Dreifachbindung unter Bildung des η^2 -Komplexes **299**.^[120] Der nucleophile Angriff der Alkeneinheit führt zur Cyclopropylcarbenzwischenstufe **300**. Diese lagert sich über eine 1,2-Alkylverschiebung in das zwitterionische Cyclobutan **301** um. Dieses hochreaktive Intermediat reagiert entweder durch Fragmentierung zum Alken **302** und ergibt nach Eliminierung das Produkt **298a**, oder es reagiert über eine zweite



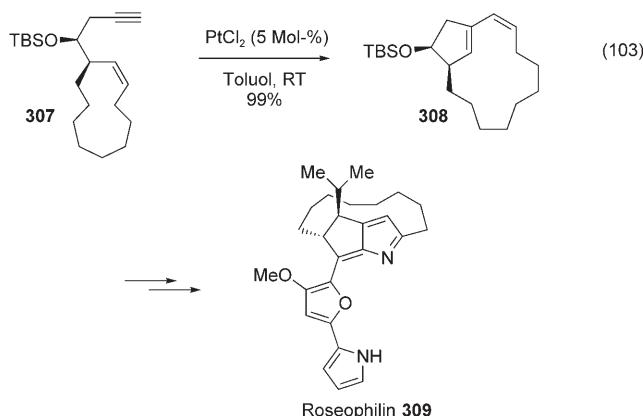
Schema 27. Vorgeschlagener Mechanismus für die Pt-katalysierte Gerüstumlagerung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (100). E: CO_2Et .

1,2-Alkylverschiebung zum Cyclopropan **303**. Fragmentierung des Folgeintermediats **304**, 1,2-Hydridverschiebung und Eliminierung liefern dann das Produkt **298b**.

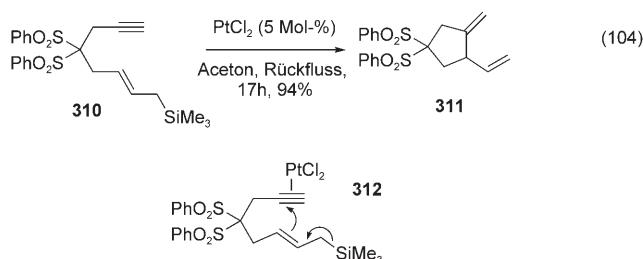
Gerüstumlagerungen werden vor allem zur Synthese von Makrocyclen verwendet. Fürstner et al.^[121–123] optimierten die Reaktionsbedingungen, sodass es mit PtCl_2 als Katalysator gelang, den Zwölfring **306** in 80 % Ausbeute zu synthetisieren [Gl. (102)]. Die Reaktion ist ziemlich vielseitig verwendbar,



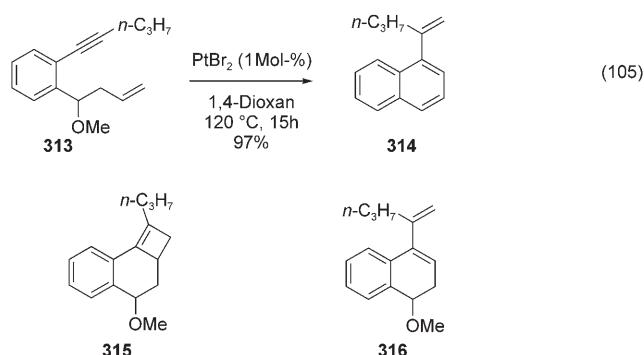
da die Cyclisierung von kohlenstoff-, sauerstoff- und stickstoffverbrückten Substraten in hohen Ausbeuten zu den entsprechenden bicyclischen Verbindungen führt. Diese Strategie wurde zum Aufbau der Bicycluseinheit von Prodiginin-Antibiotika wie Streptorubin B, Metacycloprodigiosin^[121] und Roseophilin (**309**)^[124] genutzt [Gl. (103)].



Echavarren et al.^[125] untersuchten auch die Möglichkeit, Allylsilane und Allylstannane als Alkenteil in 1,6- und 1,7-Eninen für Cycloisomerisierungen zu verwenden. In Aceton unter Rückfluss wird das silylierte Enin **310** in Gegenwart von PtCl_2 mit 94 % Ausbeute zum 1,4-Dien **311** umgesetzt [Gl. (104)]. Die Reaktion verläuft mit *anti*-Selektivität, weshalb ein Mechanismus favorisiert wird, der auf dem nucleophilen Angriff des Allylsilylrestes auf die η^2 an Pt koordinierte Dreifachbindung beruht (Zwischenstufe **312**).

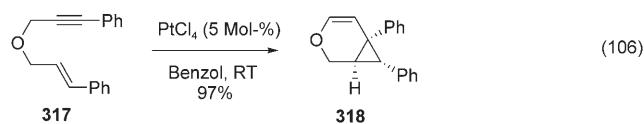


Die Arbeitsgruppe von Yamamoto^[126] untersuchte die Gerüstumlagerung von 1,7-Eninen, deren Alken- und Alkinteile über einen Benzolring verknüpft sind. Das Substrat **313** mit einer Abgangsgruppe an der 4-Position wird in Gegenwart von PtBr_2 bei 120 °C in 15 h in das Vinylnaphthalin **314** überführt [Gl. (105)]. Es wurde ein Mechanismus vor-

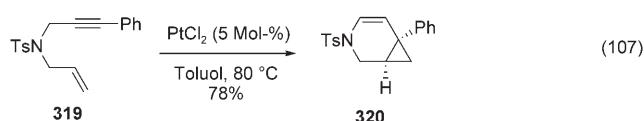


geschlagen, nach dem über eine [2+2]-Cycloaddition eine Cyclobutenzwischenstufe gebildet wird und diese thermisch zu einem 1,3-Dien umlagert. Tatsächlich wurden unter milderen Reaktionsbedingungen die Intermediate **315** und **316** isoliert und charakterisiert.

1995 beschrieben Blum et al.^[127] die Synthese cyclopropanellierter Dihydropyrane durch Reaktion von Allylpropargylethern in Gegenwart von PtCl_4 [Gl. (106)]. Als Teil

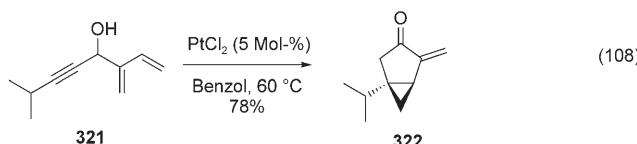


einer Studie mit dem Ziel, den Anwendungsbereich der Reaktion zu erweitern, gelang Fürstner et al.^[122] das ursprüngliche Katalysatorsystem mit PtCl_2 so zu modifizieren, dass es auch auf stickstoffverbrückte Verbindungen angewendet werden konnte [Gl. (107)]. Echavarren et al.^[128] untersuchten

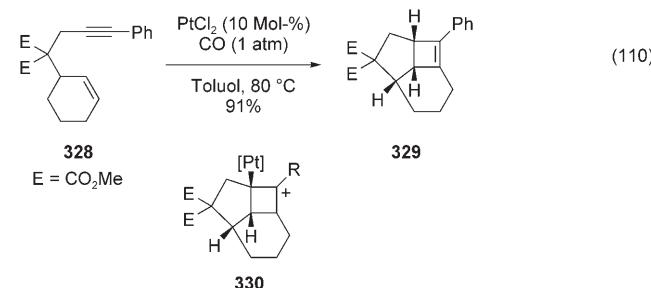


speziell Enolether als Alkenpartner in dieser Cycloisomerisierungsreaktion. Die Arbeitsgruppen von Fürstner^[129] und Malacria^[130] erweiterten die Methode elegant auf 3-hydroxylierte 1,5-Enine. Fürstner et al. verwendeten diese Reaktion z.B. bei der Totalsynthese von Sabinon (**322**) ausgehend vom Dienin **321** [Gl. (108)]. Die Cycloisomerisierung verlief bei 60 °C in Benzol glatt und ergab **322** in 78 % Ausbeute.

Soriano et al.^[131] haben den Mechanismus dieser Umwandlung mittels Computermethoden untersucht. Dabei ergab sich folgender Mechanismusvorschlag (Schema 28): Zunächst wird die Metallacycloprenzwischenstufe **323** ge-

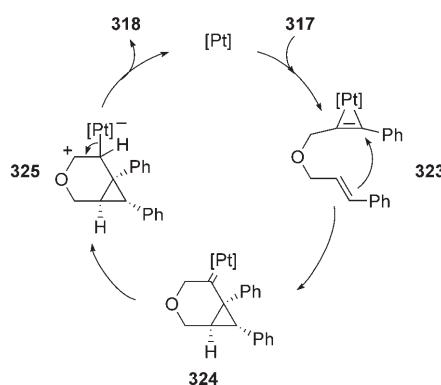


(108)



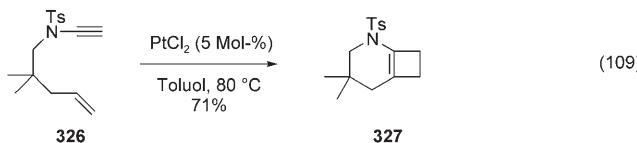
(110)

bildet. Durch den nucleophilen *6-endo*-Angriff der Alken-einheit entsteht daraus stereospezifisch das Cyclopropylcarben **324**. 1,2-Hydridverschiebung ergibt danach das Zwitterion **325**, und durch Eliminierung wird der Katalysezyklus abgeschlossen.



Schema 28. Vorgeschlagener Mechanismus für die Pt-katalysierte Bildung von Bicyclo[4.1.0]heptenen gemäß Gleichung (106).

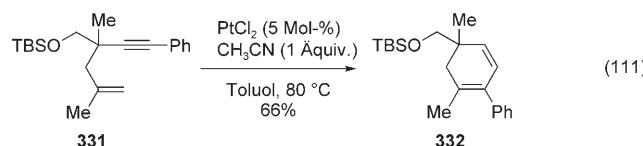
Die Synthese von Cyclobutenen über eine formale [2+2]-Cycloaddition unter Verwendung von Pt-Katalysatoren wurde ebenfalls gründlich studiert. Fensterbank, Malacria und Mitarbeiter^[132] beschrieben die Cycloisomerisierung von Eninen mit einer Tosylamidbrücke zu bicyclischen Enaminen in Gegenwart von PtCl₂ [Gl. (109)]. Die Ausbeuten waren



(109)

mäßig bis sehr gut. Später veröffentlichten Fürstner et al.^[133] eine Studie zum Einfluss von Substituenten auf die Selektivität der Reaktion. Da angenommen wurde, dass die Umwandlung von Eninen wie **328** über das kationische Cyclobutan **330** verläuft, sollte der Einbau eines stabilisierenden Arylsubstituenten an der Endposition der Dreifachbindung die Reaktion begünstigen. Überdies beobachteten die Autoren analog wie bei Ir-Katalysatoren [siehe Gl. (94)] eine starke Beschleunigung, wenn die Reaktion unter CO durchgeführt wurde. Dieses Verhalten lässt sich mit einer Erhöhung der Elektrophilie durch die Koordination eines π-Akzeptorliganden an das Platinzentrum erklären. Unter den optimierten Bedingungen wurde das Enin **328** mit 91 % Ausbeute in das tricyclische Produkt **329** umgewandelt [Gl. (110)].

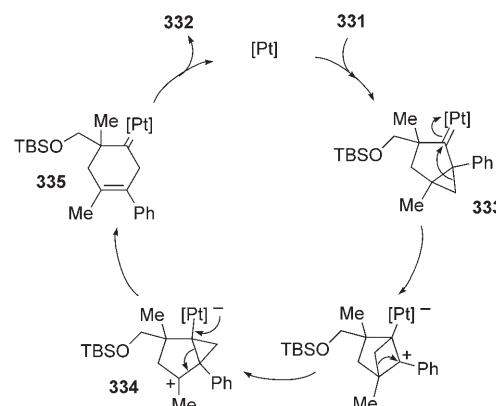
2006 stellten Kozmin et al.^[134] eine allgemeine Methode zur Synthese von 1,3-Cyclohexadienen aus 1,5-Eninen vor. Das Substrat **331** reagierte bei 80 °C in Gegenwart von PtCl₂ und einem Äquivalent Acetonitril in Toluol zum Dien **332** als einzigem Isomer [Gl. (111)]. Das quartäre Zentrum an der 4-



(111)

Position ist eine Voraussetzung, damit diese Umwandlung stattfindet. Endständige und innere Dreifachbindungen reagieren gleich gut, während endständige oder trisubstituierte Doppelbindungen die Reaktion erschweren.

Analog zu dem in Schema 28 vorgeschlagenen Mechanismus für die Synthese von Bicyclo[4.1.0]heptenen wird hier ein Mechanismus postuliert (Schema 29), bei dem zunächst

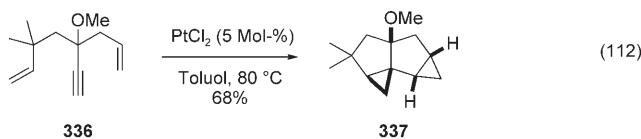


Schema 29. Vorgeschlagener Mechanismus für die Pt-katalysierte Cycloisomerisierung von 1,5-Eninen zu 1,3-Cyclohexadienen gemäß Gleichung (111).

das elektrophile Platinzentrum an die Dreifachbindung koordiniert und anschließend ein nucleophiler Angriff der Alken-einheit stattfindet, der zum Cyclopropylcarben **333** führt. Zwei aufeinanderfolgende 1,2-Alkylverschiebungen liefern den zwitterionischen Komplex **334**. Durch Öffnung des Cyclopropanrings und Eliminierung werden die katalytisch aktiven Spezies und das Produkt **332** freigesetzt.

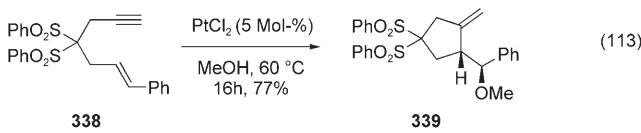
6.2. Enin-Tandemreaktionen

In Einklang mit den in Abschnitt 6.1 entwickelten mechanistischen Überlegungen dominiert bei platinkatalysierten Tandem-Cycloisomerisierungen das Abfangen der Platincarbenkomplexe, die durch den nucleophilen Angriff der Alkeneinheit auf die π -koordinierende Dreifachbindung erzeugt werden. Wie schon bei der rutheniumkatalysierten Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen erwähnt, ist die diastereoselektive Biscyclopropanierungssequenz, die bei Eninen mit einer zusätzlichen Doppelbindung auftritt [Gl. (54)], ein frühes Beispiel, das dieses Prinzip veranschaulicht. Die ursprüngliche Arbeit von Murai et al.^[71] hob schon die katalytische Aktivität von PtCl_2 bei dieser Reaktion hervor. Eine weitere Anwendung dieser Methode wurde 2002 von Fenseterbank, Malacria, Marco-Contelles et al.^[135] beschrieben

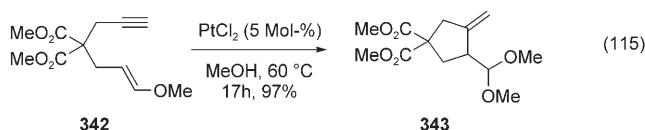
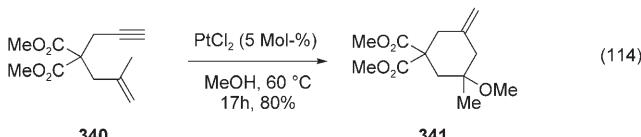


[Gl. (112)]. Das Dienin **336** wurde 2.5 h mit PtCl_2 behandelt und ergab den Polycyclus **337** in 68% Ausbeute. Die Reaktion verlief diastereospezifisch.^[136]

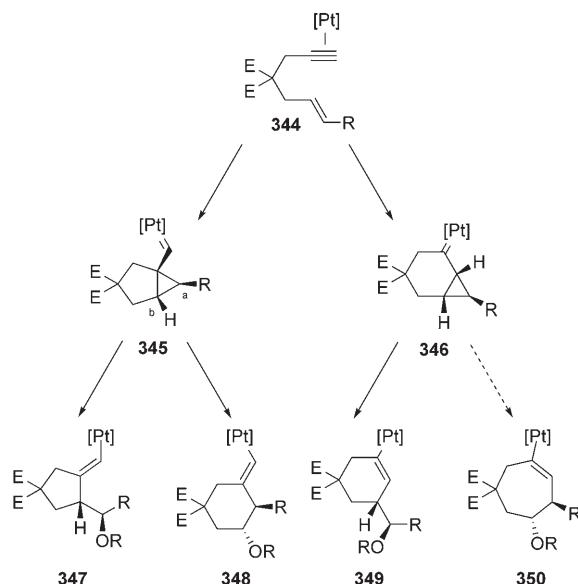
Das Abfangen hochreaktiver Cyclopropylcarbenintermediate kann auch durch die Addition eines externen Nucleophils erreicht werden. Echavarren et al.^[137] beschrieben höchst vielseitige platinkatalysierte Hydroxy-, Alkoxy- und Acyloxycyclisierungen von 1,6-Eninen. Viele kohlenstoff- und sauerstoffverbrückte Enine mit di- oder trisubstituierten Doppelbindungen wurden effizient zu den entsprechenden Alkoholen, Ethern und Estern cyclisiert. In einem typischen Experiment wurde das Enin **338** mit PtCl_2 in Methanol unter Rückfluss erhitzt und ergab den carbocyclischen Ether **339** in 77% Ausbeute [Gl. (113)]. Geminal disubstituierte Alkene



wie **340** verhielten sich anders: Hier wird in 80% Ausbeute der sechsgliedrige Carbocyclus **341** durch die 6-*endo*-Addition der Alkeneinheit an die C-C-Dreifachbindung erhalten [Gl. (114)]. Die Umsetzung ist stereospezifisch. Die gleiche Arbeitsgruppe^[138] erweiterte die Reaktion auf Enine mit einer Enoletherfunktion (z. B. **342**), wodurch Acetale wie **343** zugänglich wurden [Gl. (115)].



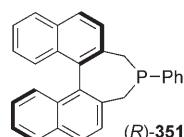
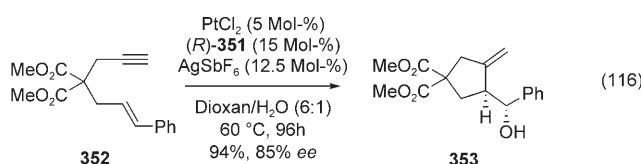
Aufgrund von Markierungsexperimenten mit Deuterium^[41,138] und DFT-Rechnungen^[115,138] haben die Autoren die Bildung eines elektrophilen π -Alkinplatinkomplexes **344** als Reaktionsstart in Betracht gezogen. Der nucleophile Angriff des Alkens kann über 5-*exo*-dig- oder 6-*endo*-dig-Reaktionswege verlaufen und so zu den Cyclopropylcarbenen **345** bzw. **346** führen (Schema 30). Je nachdem, ob die *anti*-Addi-



Schema 30. Mechanistische Begründung der Pt-katalysierten Alkoxycyclisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichungen (113)–(115).

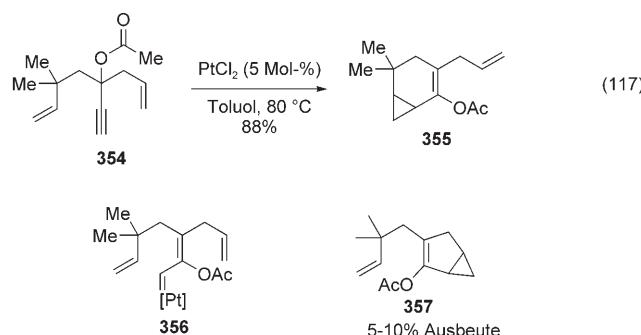
tion des Sauerstoffnucleophils am Kohlenstoffatom a oder b stattfindet, führen die Öffnung des Cyclopropanrings und die Umlagerung des Platinkomplexes **345** selektiv entweder zu **347** oder zu **348**. Die Protodemetallierung schließt den Katalysezyklus. Dieser Mechanismus erklärt die Diastereospezifität der Umwandlung und die Möglichkeit, Fünf- und Sechsringprodukte zu erhalten, die sich von **347** bzw. **348** ableiten. Obwohl ein zu **346** analoges Intermediat schon bei verwandten Reaktionen formuliert wurde (Schema 28), wurden bei Verwendung von Platinkatalysatoren bisher nur Spuren des Produkts aus der Protodemetallierung von **349** nachgewiesen.

In einer enantioselektiven Variante dieser Umwandlung^[139] wurde ein dikationischer Platinkomplex, hergestellt aus PtCl_2 , (*R*)-binepine ((*R*)-**351**) und AgSbF_6 , eingesetzt, um die Reaktion des Enins **352** zum Alkohol **353** in Dioxan/H₂O zu katalysieren; das Produkt wurde in 94% Ausbeute und mit 85% ee erhalten [Gl. (116)]. Die Wahl des Liganden war ausschlaggebend, um eine gute Enantioselektivität zu erreichen: Zweizähnige Liganden führten zu enttäuschenden Resultaten (maximal 41% ee). Der Anwendungsbereich der Reaktion war auf kohlenstoff- und stickstoffverbrückte Sub-

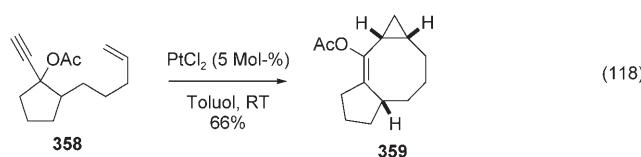


strate und auf Wasser oder Methanol als Nucleophil beschränkt. Der Mechanismus der Reaktion wurde nicht diskutiert, aber es wird postuliert, dass er dem in Schema 30 dargestellten ähnelt.

Carbonylgruppen wurden ebenfalls als mögliche Nucleophile gegenüber aktivierten Alkinen in Tandemreaktionen erwogen.^[140] Im Verlauf ihrer Studien zur Tandem-Dienin-Cycloisomerisierung [Gl. (112)]^[135] beobachtete die Arbeitsgruppe von Malacria eine Änderung der Reaktivität bei Einführung einer estergeschützten Alkoholfunktion an der Propargylposition. Wenn das Substrat **354** mit PtCl_2 umgesetzt wird, erhält man den Enolester **355** in 88 % Ausbeute [Gl. (117)]. Die Autoren haben dieses Verhalten mit einer

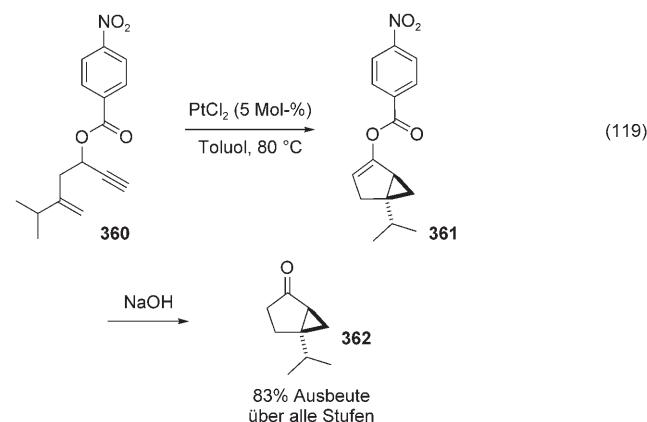


1,2-Verschiebung der Acylfunktion begründet, die das Carben **356** liefert. Die Isolierung des bicyclischen Produkts **357** als ein Nebenisomer stützt den Mechanismus. Bemerkenswert ist, dass die Reaktion auch zur Synthese makrocyclischer Strukturen verwendet werden kann: Das 1,8-Enin **358** wurde in 66 % Ausbeute in den tricyclischen Enolester **359** als einziges Diastereomer überführt [Gl. (118)].

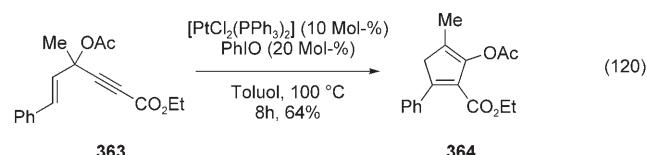


Anknüpfend an die Untersuchung der intermolekularen Variante dieser Umwandlung durch Ohe, Uemura und Miki^[141] veröffentlichten die Arbeitsgruppen von Fürstner^[129] und Malacria^[130,142] unabhängig ihre Arbeiten zur Cycloisomerisierung von 4-Acyloxy-1-en-5-inen, die Bicyclo[3.1.0]-

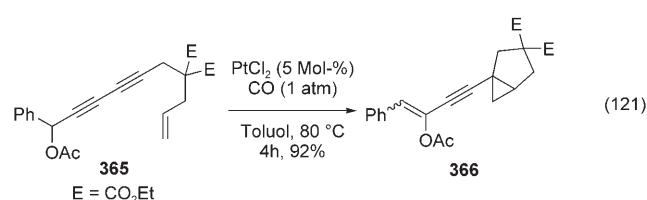
hexene in guten bis sehr guten Ausbeuten liefert. Die Reaktion toleriert eine Vielzahl an Substituenten an den Doppel- und Dreifachbindungen und kann mit Erfolg auch bei carbonathaltigen Propargylnucleophilen eingesetzt werden. Ein Anwendungsbeispiel ist die zweistufige Totalsynthese des Terpenoidbausteins Sabinaketon (**362**) durch Malacria et al. [Gl. (119)].^[130]



Durch Erweiterung des Konzepts auf 1,4-Enine haben Sarpong et al.^[143] ein neues Syntheseprotokoll für Fünfringe erarbeitet, das auf einer ähnlichen Strategie basiert. Ein Katalysatorsystem aus $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ und PhIO ermöglichte es, das Substrat **363** mit 64 % Ausbeute in den Carbocyclus **364** zu überführen [Gl. (120)]. Obwohl die katalytisch aktive

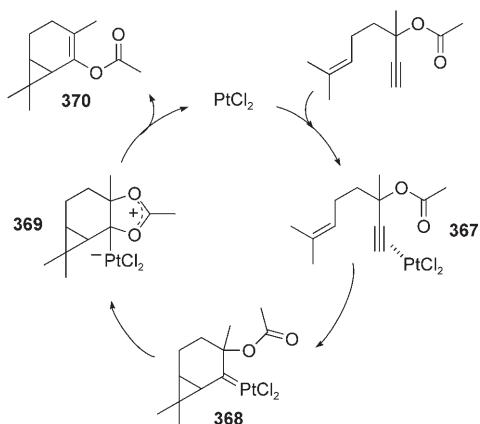


Spezies nicht eindeutig bestimmt ist, postulieren die Autoren ein Pt^{IV} -Intermediat, das durch Oxidation der Pt^{II} -Vorstufe in Gegenwart von PhIO entsteht. Lee et al.^[144] prüften eine mögliche Verwendung konjugierter 1-En-6,8-diine in dieser Reaktion. Das Substrat **365** reagierte in Gegenwart von PtCl_2 bei 80 °C unter CO in Toluol in 92 % Ausbeute zum 1,3-Enin **366** [Gl. (121)].



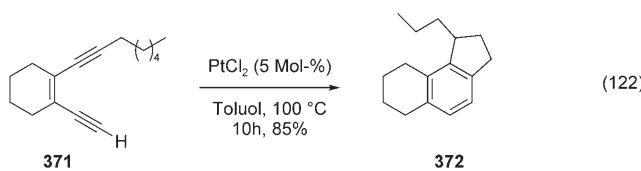
Marco-Contelles et al.^[145] haben eine theoretische Analyse des Reaktionsmechanismus durchgeführt. Während ursprünglich ein Intermediat vom Typ **356** [Gl. (117)] angenommen worden war, sprach diese Analyse für eine nucleo-

phile Addition der Alkeneinheit an einen π -Alkinkomplex **367**, der die Cyclopropylcarbenzwischenstufe **368** liefert. Eine anschließende 1,2-Acylwanderung über das Zwitterion **369** ergibt den erwarteten cyclischen Enolester **370** (Schema 31).



Schema 31. Vorgeschlagener Mechanismus für die Pt-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninacetaten gemäß Gleichung (117).

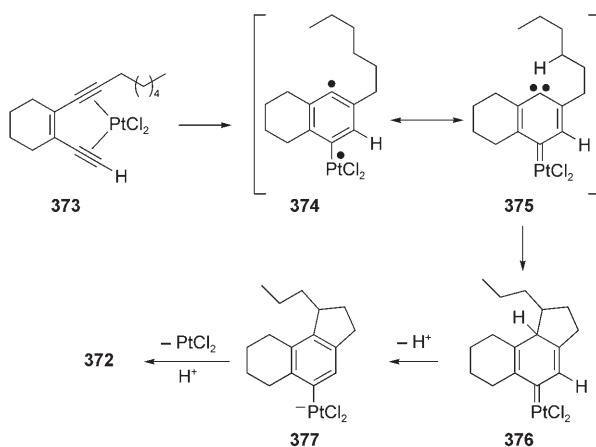
Platinkomplexe wie PtCl_2 katalysieren auch die cyclisierende Aromatisierung von Endiinen.^[146] Das Substrat **371** cyclisierte in Toluol bei 100°C in Gegenwart von PtCl_2 als Katalysator in 85 % Ausbeute zum tricyclischen Benzolderivat **372** [Gl. (122)]. Dessen Struktur spricht für die Cyclisierung des Endiin-Fragments und die gleichzeitige C-H-Insertion der Alkylkette.



Auf der Grundlage von Markierungsexperimenten mit Deuterium haben die Autoren einen Mechanismus postuliert (Schema 32), der zunächst eine π -Koordination des Pt-Zentrums an die beiden Dreifachbindungen (Intermediat **373**) und anschließend die Bildung eines aromatischen Diradikals **374** vorsieht. Das Carbenoid-Isomer **375** reagiert mit der Alkylkette zum tricyclischen Platinkomplex **376**. Rearomatierung und Protodemettierung vervollständigen den Katalysezyklus.

7. Au-katalysierte Cycloisomerisierungen

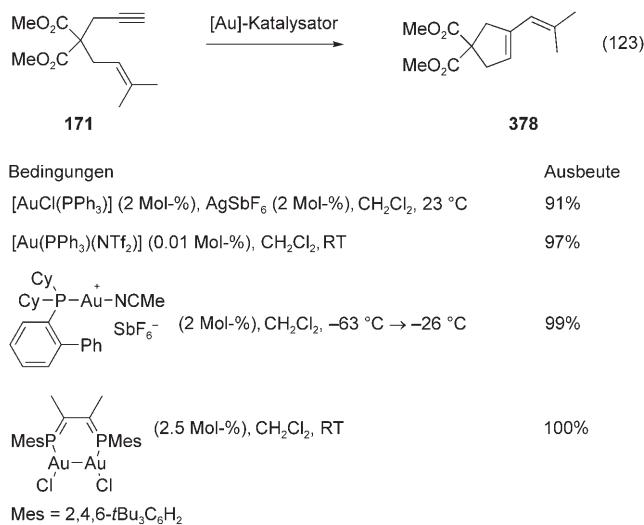
Au-katalysierte Enin-Umlagerungen sind Teil eines umfangreichen Programms zur Entdeckung neuartiger Reaktionen.^[147] Gold wurde lange Zeit als katalytisch inaktiv angesehen! Die Arbeitsgruppen von Bond, Haruta, Hutchings, Ito und Hayashi eröffneten mit ihren Arbeiten zu Gold neue Perspektiven für alle Synthesechemiker.^[148]



Schema 32. Mechanismus der Pt-katalysierten Tandem-Aromatisierung/C-H-Insertion von Endiinen gemäß Gleichung (122).

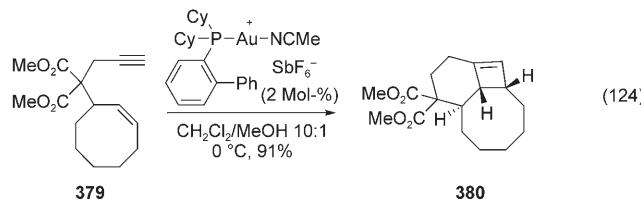
7.1. Enin-Umlagerungen

Die Cycloisomerisierungen klassischer Enine wie **171** führten – abhängig vom Substrat – über einen *exo*- oder *endo*-Prozess zu Dienen. Dieser Befund stimmte mit den Ergebnissen früherer Arbeiten mit Platin überein, der Vorteil bei Gold waren die mildereren Bedingungen.^[149] Die Umwandlung von **171** wurde mit unterschiedlichen Katalysatorsystemen durchgeführt; in allen Fällen wurde das Dien **378** in hoher Ausbeute isoliert [Gl. (123)].

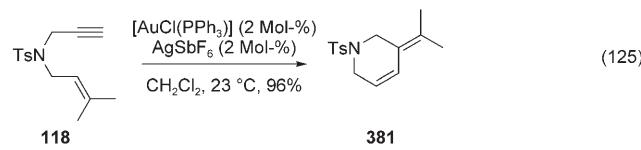


Der Katalysator [Au(PPh₃)(NTf₂)] erwies sich bei vielen anderen Enin-Umlagerungen ebenfalls als besonders stabil und effizient.^[150] Der Austausch von PPh₃ gegen ein sperrigeres und elektronenreicheres Phosphan erhöhte die Aktivität des Katalysators. Ein Digold(I)-Komplex wurde kürzlich ebenfalls hergestellt und zeigte eine gute Aktivität für die Cycloisomerisierung des Enins **171**.^[151] Während man zu Beginn von einem Mechanismus ähnlich dem der Ru-katalysierten Reaktion ausging (siehe Schema 14), legen neuere Studien nahe, dass eine konrotatorische Cyclobutenringöff-

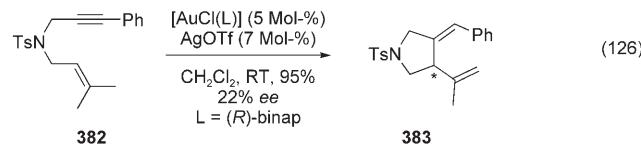
nung nicht der einzige Weg sein kann, um die Bildung von **378** zu erklären.^[152] Das zu **300** (siehe Schema 27) äquivalente Cyclopropylcarben kann durch einfache oder doppelte Spaltung entstehen und zu den entsprechenden Dienen führen.^[119] Die Isolierung und die Stabilität des Cyclobutens **380** sind ebenfalls mit dem vorgeschlagenen Mechanismus vereinbar [Gl. (124)].



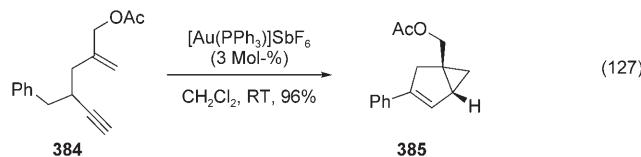
Das stickstoffverbrückte Substrat **118** ging eine *6-endo*-Cyclisierung ein und lieferte das Dien **381** in hoher Ausbeute [Gl. (125)]. In Gegenwart des (*R*)-binap-Liganden wurde



kürzlich eine asymmetrische Induktion beobachtet: **383** wurde in 95 % Ausbeute mit einem bescheidenen Enantiomerenüberschuss von 22 % isoliert [Gl. (126)].^[153]

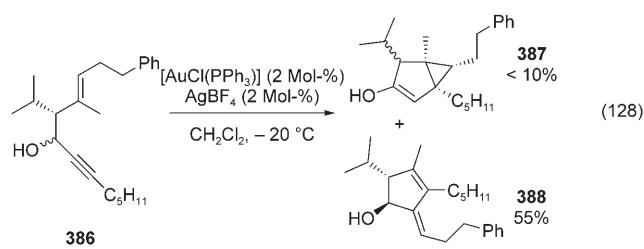


1,5-Enine sind besondere Substrate, da sie nach Zugabe eines Übergangsmetalls ausreichend reaktiv sind, um einen einfachen Zugang zu Bicyclo[3.1.0]hexenen zu gewährleisten.^[154] Die Umlagerungen wurden mit (Triphenylphosphoran)gold(I)-hexafluoroantimonat durchgeführt und verliefen glatt, unabhängig von den Substituenten an der Doppelbindung des 1,5-Enins. Das terminale Alkin **384** reagierte ebenfalls und ergab das funktionalisierte Cyclopropan **385** in 96 % Ausbeute [Gl. (127)].

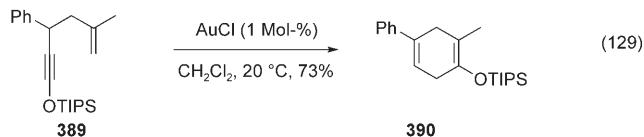


Anzumerken ist, dass der Verlauf der Cycloisomerisierung allgemein stark substratabhängig ist. Daher können auch andere Umlagerungen auftreten, die zu Gemischen von

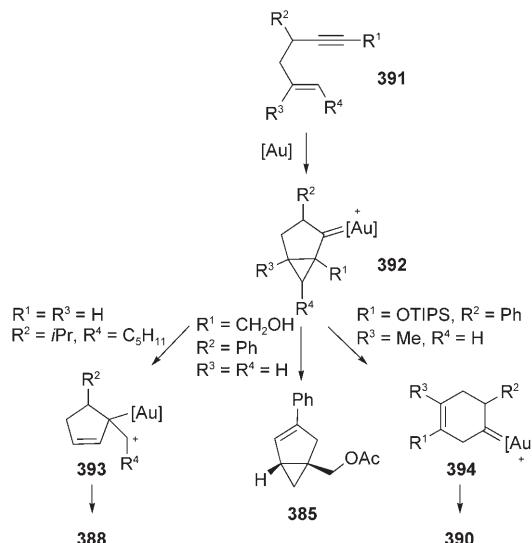
Cyclopropanen und Alkylidencyclopentenen führen [Gl. (128)].^[150,155] Der Alkohol **386** lieferte das Dien **388** als



Hauptprodukt, wobei die Ausbeute auf 80 % erhöht werden konnte, wenn die Alkoholfunktion von **386** als Benzylether geschützt wurde. Eine weitere neuartige 1,5-Enin-Umlagerung beschrieben Kozmin et al. im Zusammenhang mit ihren Arbeiten mit Platin [siehe Gl. (111)]. Das Silyloxyenin **389** (TIPS: Triisopropylsilyl) konnte in Gegenwart eines Au^I-Katalysators in das Cyclohexadien **390** überführt werden [Gl. (129)].^[156] Die Autoren schlugen AuCl als Katalysator

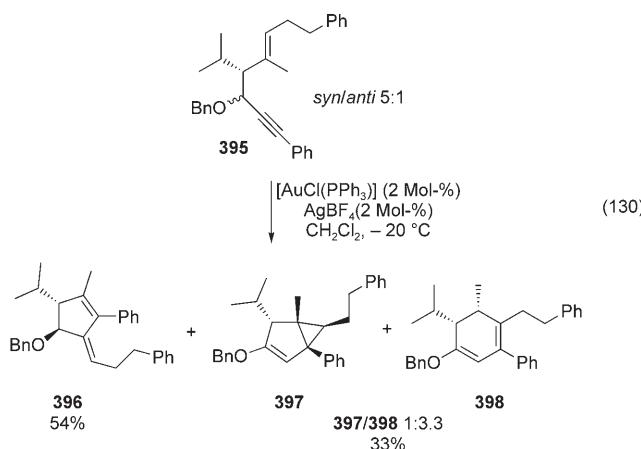


vor, das durch Zugabe von Phosphoran gehemmt wird. Mit dem [AuCl(PPh₃)]/AgBF₄-System ließ sich die Effizienz wiederherstellen. Die Bildung der drei Umlagerungsprodukte **385**, **388** und **390** konnte über die Beteiligung eines Carbens vom Typ **392**, das in einer *endo*-Reaktion entsteht, begründet werden (Schema 33). Eine α -Hydrideliminierung mit nachfolgender Protodemettierung erklärt die Bildung von **385**. Alternativ kann sich das Carben zur kationischen Spezies **393**

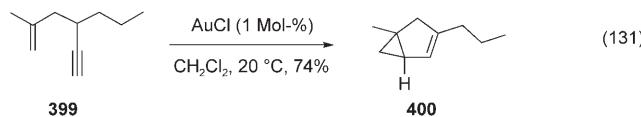


Schema 33. Vorgeschlagene Zwischenstufen für Au-katalysierte 1,5-Enin-Cycloisomerisierungen gemäß den Gleichungen (127)–(129).

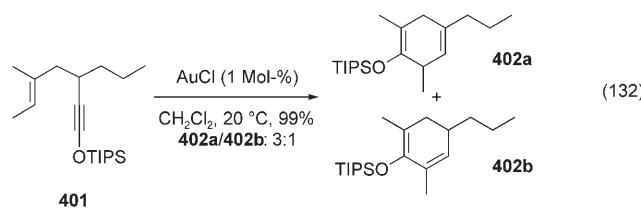
oder zum Carben **394** (Ringerweiterungsweg) entwickeln. Die kationische Zwischenstufe **393** würde das Cyclopenten **388** ergeben, während die Umlagerung des Carbens **394** das Cyclohexadien **390** liefern würde. Beim Enin **395** wurde tatsächlich die Bildung aller drei möglichen Produkte beobachtet, d.h., es wurde ein Gemisch der Cyclopropan-, Cyclohexadien- und Cyclopentenderivate **397**, **398** bzw. **396** erhalten [Gl. (130)].^[151]



Die selektive Bildung eines Cyclohexadienrings war damit eine Besonderheit silyloxy-substituierter Alkine.^[156] Die Cyclisierung des Enins **399** lieferte nach einer von Pt-Katalysatoren bekannten Standardvorschrift das Cyclopropan **400** [Gl. (131)]. Das Substitutionsmuster des Enins ist ebenfalls

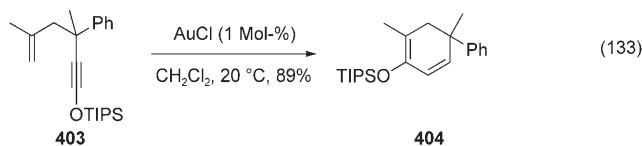


wichtig, wie die Beobachtung der Bildung konjugierter und nichtkonjugierter Cyclohexadiene **402** durch Kozmin et al. belegt [Gl. (132)]. Durch Cyclisierung des Alkins **403**, das

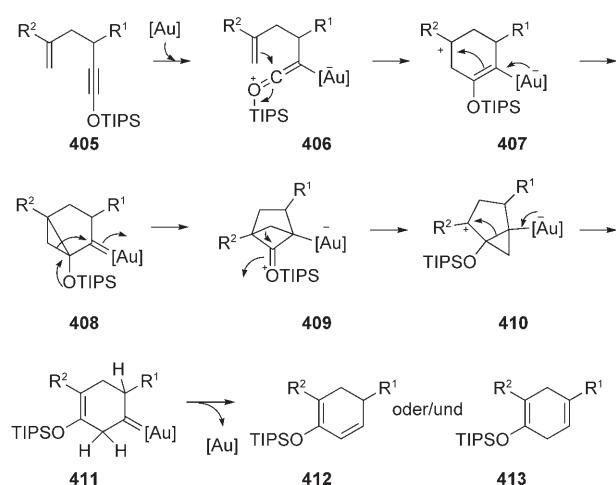


zwei Substituenten in Propargylposition trägt, gelang der selektive Zugang zum konjugierten Cyclohexadien **404** [Gl. (133)].

Die Autoren erklärten die Synthese der Cyclohexadiene über den folgenden Mechanismus (Schema 34): Die Aktivierung der Silyloxyalkineinheit durch den Au-Katalysator ergibt das Cyclopropylcarben **408**, vermutlich über die stabilisierten Zwischenstufen **406** und **407**. Statt dem früher be-

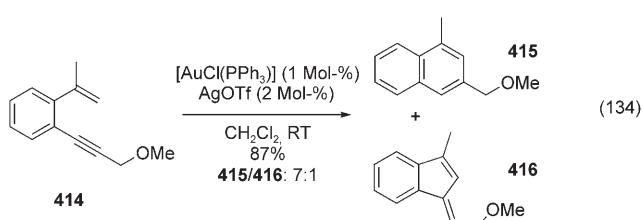


obachteten Reaktionsweg über Hydridwanderung und Eliminierung zu folgen, geht die Carbenzwischenstufe **408** eine ungewöhnliche 1,2-Alkylverschiebung zum Oxonium-Ion **409** ein. Eine weitere 1,2-Alkylverschiebung mit anschließender Fragmentierung der zwitterionischen Zwischenstufe **410** kann zum Sechsringcarben **411** führen. Abhängig von der Art der Substituenten R^1 und R^2 am Enin kann der Goldcarbenkomplex über zwei alternative Eliminierungsroute weiterreagieren, woraus die isomeren 1,3- und 1,4-Cyclohexadiene **412** bzw. **413** resultieren.



Schema 34. Vorgeschlagene Zwischenstufen für die Cycloisomerisierung silyloxy-substituierter 1,5-Enine gemäß Gleichung (132) und (133).

Die Arbeitsgruppe von Shibata zeigte, dass der Au^{I} -Katalysator die glatte Cyclisierung eines 1,5-Enins zum substituierten Naphthalin ermöglicht [Gl. (134)].^[157] Abhängig vom

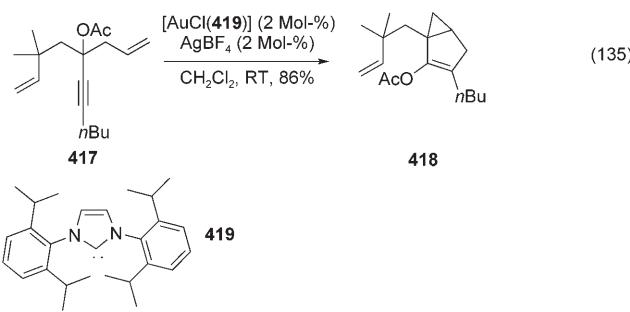


Substituenten der Dreifachbindung kann auch eine 5-exo-dig-Cyclisierung stattfinden und mit der 6-endo-Cycloisomerisierung konkurrieren. Die Benzanellierung des Enins **414** ergab entsprechend in 87% Ausbeute ein 7:1-Gemisch aus dem Naphthalin **415** und dem entsprechenden Inden **416**. Ähnliche Resultate erzielten Barriault und Grisé bei der Herstellung von Tetrahydronaphthalinen.^[158]

Weitere Studien beschäftigten sich mit dem Absfangen von Zwischenstufen oder dem chemoselektiven Eingreifen inter- oder intramolekularer Nucleophile.

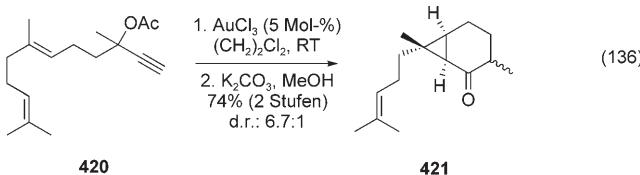
7.2. Enin-Tandemreaktionen

Die Umlagerung von Propargylacetaten in Abhängigkeit von den Substituenten an der Doppelbindung wurde von zahlreichen Forschungsgruppen untersucht.^[140] Im Anschluss an die Arbeiten von Ohloff et al. und Rautenstrauch mit Zink bzw. Palladium^[159] wurden mehrere Cycloisomerisierungen als Schlüsselreaktionen zur Erhöhung der molekularen Diversität carbocyclischer Strukturen identifiziert. Die Arbeitsgruppen von Nolan und Malacria untersuchten den Einfluss eines N-heterocyclischen Carbens als Ligand bei der Cycloisomerisierung von 1,5-Eninen, einer Reaktion, die im Abschnitt über Platin vorgestellt wurde [siehe Gl. (117)].^[160] Die Verwendung von Gold, komplexiert an den Carbenliganden **419**, führt gewöhnlich zu einem Produktgemisch, in dem unerwarteterweise ein Bicyclo[3.1.0]hexen nachgewiesen wurde. Das Bicyclohexen **418** wurde als einziges Isomer in 86 % Ausbeute erhalten, wenn das Acetat **417** unter Standardbedingungen umgesetzt wurde [Gl. (135)]. Um die Bil-



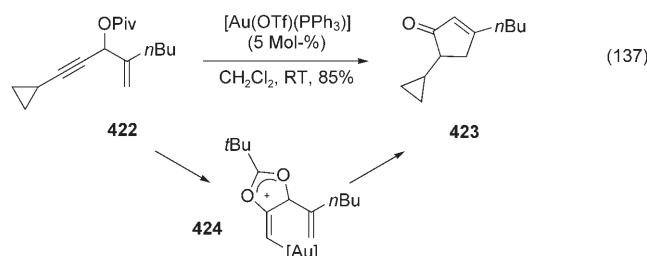
dung der bicyclischen Verbindung **418** zu begründen, schließen die Autoren eine formale 1,4-Acylwanderung vor.

Die Umlagerung vom Ohloff-Rautenstrauch-Typ wurde mit Platin (siehe vorherigen Abschnitt) oder Gold durchgeführt, um cyclopropylsubstituierte Hexene und insbesondere Naturstoffe wie $(-)\alpha$ -Cubeben und $(-)$ -Cubebol herzustellen. Eine alternative Strategie, die einen Kupferkatalysator einbezieht, wird im nächsten Abschnitt besprochen. Das Sesquicarene **421** wurde in Gegenwart von Goldtrichlorid in Dichlorethan synthetisiert [Gl. (136)].^[161] Nach der gleichen



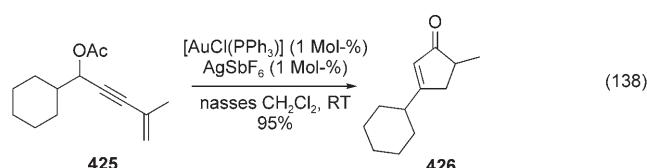
Methode konnten 2-Caren und Episesquicaren aus den entsprechenden Propargylacetaten einfach hergestellt werden.

Toste et al. zeigten, dass 1,4-Enine mit dem Au¹-Katalysator in guten bis sehr guten Ausbeuten in Cyclopentenone überführt werden können.^[162] Der Wechsel von Acetaten zu Pivaloaten erhöhte die chemische Ausbeute an den gewünschten Cyclopentenonen. So lieferte die Cyclisierung des Enins **422** das Cyclopentenon **423** in 85 % Ausbeute [Gl. (137)]. Der Mechanismus wurde vor kurzem mithilfe von

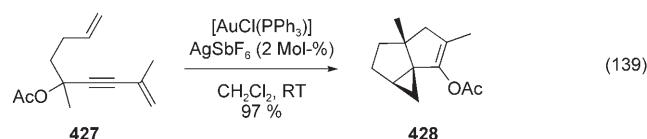


DFT-Rechnungen untersucht und enthält vermutlich eine 1,2-Acylwanderung, die zur Vinylgoldspezies **424** führt, die wiederum eine Elektrocyclisierung durchlaufen kann.^[163] Aus enantiomerenangereicherten Propargylalkoholen konnten auch enantiomerenangereicherte Cyclopentenone hergestellt werden.^[162]

Eine kürzlich beschriebene, verwandte Tandemreaktion, die zu funktionalisierten Cyclopentenonen führt, schließt eine 3,3-Umlagerung und eine anschließende Reaktion vom Nazarov-Typ ein.^[164] So cyclisierte der Propargylester **425** glatt zum substituierten Enon **426** [G], (138)]. Die Arbeitsgruppe



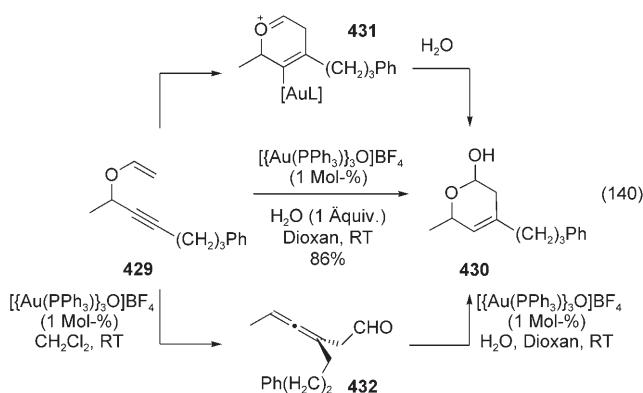
von Malacria und Fensterbank entwickelte eine nützliche Methode zur Synthese polycyclischer Derivate ausgehend von einfachen 5-Acetoxy-1,3-eninen mit einer C-C-Doppelbindung in der Seitenkette [Gl. (139)].^[165] Sie gingen von



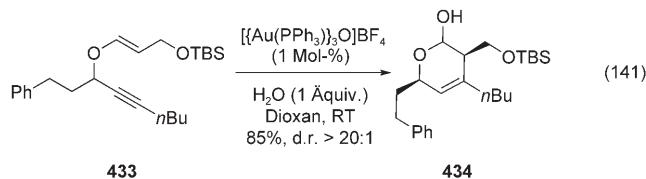
einer klassischen 3,3-Umlagerung in Gegenwart des $[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$ -Katalysators aus, auf die eine Metalla-Nazarov-Reaktion und eine elektrophile Cyclopropanierung folgen sollten. Die Tandemreaktion verlief bei substituierten 1,3-Eninen äußerst effizient und lieferte beispielsweise das tricyclische Derivat **428** in 97% Ausbeute.

Tostes Arbeitsgruppe prüfte auch die Reaktivität von Allylvinylethern.^[166] Ausgehend von ihren Befunden zu einer

Claisen-Umlagerung als Grundlage für die Synthese funktionalisierter Allene^[166b] beschrieben sie eine Kaskadensequenz, die über die kurzlebige Oxoniumzwischenstufe **431** zu Pyranen führt. Bei Verwendung von 1 Mol-% $\{[\text{Au}(\text{PPh}_3)_3\text{O}] \text{BF}_4\}$ wurde das Enin **429** effizient in das Pyran **430** umgewandelt [Gl. (140)]. Es wurde auch gezeigt, dass wenn

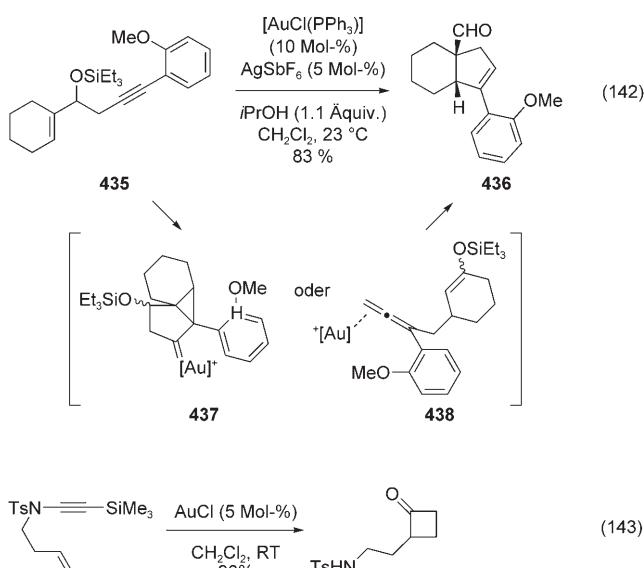


das Allen **432** dem Au^{I} -Katalysator ausgesetzt wurde – aber in wässrigem Dioxan statt in Dichlormethan –, ebenfalls das gewünschte 2-Hydroxy-3,6-dihydropyran **430** entstand. Die Kaskade aus Claisen-Umlagerung und Heterocyclisierung war sehr breit anwendbar und verlief völlig diastereoselektiv; z.B. wurde der *E*-disubstituierte Enoether **433** in 85 % Ausbeute und mit einem hervorragenden Diastereomerieverhältnis in das 3,6-syn-substituierte Pyran **434** umgelagert [Gl. (141)].

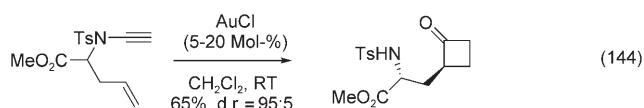


Des Weiteren stellte sich heraus, dass eine Tandem-Cyclisierung/Pinakolumlagerung durch einen Au^{I} -Katalysator vermittelt werden kann.^[167] So cyclisierte das 3-Silyloxy-1,5-enin **435** glatt, und die anschließende Pinakolumlagerung in Gegenwart von 2-Propanol bei Raumtemperatur in CH_2Cl_2 lieferte das Cyclopenten **436** in sehr guter Ausbeute [Gl. (142)]. Als Zwischenstufen sind das Cyclopropylcarben **437** oder das Allen **438** denkbar.

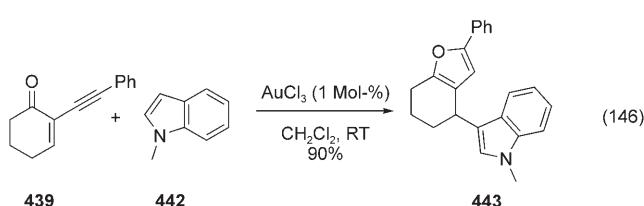
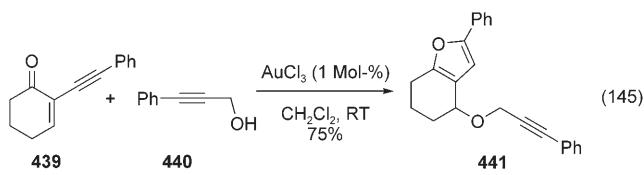
Die Arbeitsgruppe von Cossy entwickelte eine goldkatalysierte Cycloisomerisierung von Eninamiden, die zu Cyclobutanonen führt.^[168] Malacria et al.^[132] hatten schon früher die Reaktivität von Eninamiden in Gegenwart von Platin untersucht und eine ähnliche Reaktivität festgestellt, wenn auch bei höherer Temperatur [siehe Gl. (109)]. Obwohl die Reaktion (143) von Cossy et al. unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt wurde, scheint der Kontakt mit Luftfeuchtigkeit während der Aufarbeitung ausgereicht zu haben, um die vermutete Cyclobutenzwischenstufe zu hydrolyseren und das Cyclobutanon in 90 % Ausbeute zu liefern. Die Cyclisierung



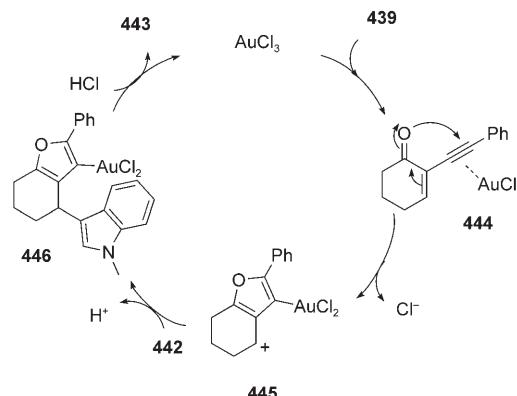
in Gegenwart eines Substituenten in α -Position zur Stickstoffbrücke verlief vollständig diastereoselektiv und lieferte das Cyclobutanon in 65 % Ausbeute [Gl. (144)]. Die Autoren wiesen nach, dass für 1,6-Eninamide mit einem Substituenten in β -Position ähnliche Resultate erhalten werden.



Larock et al. beschrieben eine sehr interessante Tandemreaktion ausgehend von 2-(1-Alkinyl)-2-alken-1-onen, die zu substituierten Fururen durch gleichzeitige Bildung einer C-O- und einer C-Nu-Bindung führt.^[169] Auch Silber-, Kupfer- oder Quecksilbersalze erwiesen sich als aktiv, waren aber weniger wirksam als AuCl_3 . Als Nucleophile eigneten sich Sauerstoff- und Kohlenstoffnucleophile. Die Addition des substituierten Propargylalkohols **440** oder von *N*-Methylindol (**442**) lieferte die Furane **441** bzw. **443** in 75 % bzw. 90 % Ausbeute [Gl. (145), (146)]. Die Autoren schlugen zwei Me-



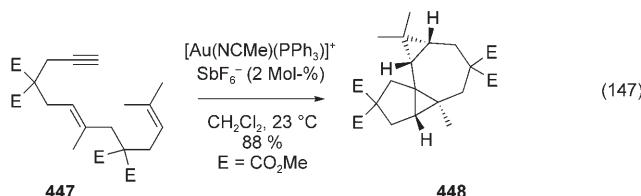
chanismen für diese goldkatalysierte Cyclisierung vor, wobei die 1,4-Addition des Nucleophils vor bzw. nach der Cyclisierung erfolgen sollte. Die zweite Hypothese wurde bevorzugt, da keine Spuren eines 1,4-Addukts detektiert wurden, wenn 2-Cyclohexenon und Methylvinylketon gesondert den Standardbedingungen in Methanol ausgesetzt wurden. Der Mechanismus würde daher eine Aktivierung der Dreifachbindung voraussetzen, die zu **444** führt (Schema 35). Auf die



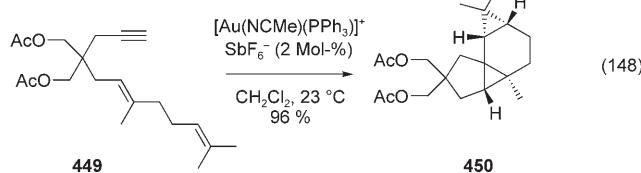
Schema 35. Vorgeschlagene Zwischenstufen für die sequentielle Cyclisierung/nucleophile Addition von 2-(1-Alkinyl)-2-alken-1-onen gemäß Gleichung (146).

Bildung der furanbasierten kationischen Spezies **445** folgte dann die Addition des Indolnucleophils. Eine Protodemetalierung durch das gebildete HCl würde das Furan **443** liefern und den Katalysator regenerieren.

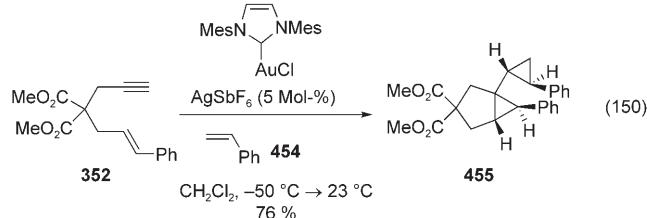
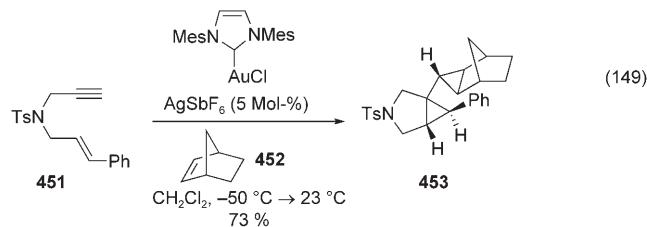
Au-Katalysatoren konnten auch statt Ru- und Pt-Katalysatoren in einigen zuvor beschriebenen Polycyclisierungen [siehe Gl. (54), (112)] eingesetzt werden. Die Cycloisomerisierung des Dienins **447** mit $[\text{Au}(\text{NCMe})(\text{PPh}_3)]\text{SbF}_6$ ergab das polycyclische Derivat **448** in hoher Ausbeute [Gl. (147)].^[170] Die Selektivitäten waren unabhängig vom



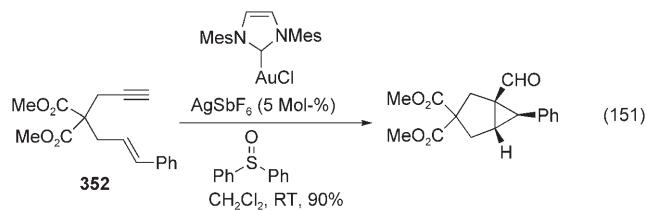
Brückenglied des Enins sehr gut [Gl. (148)]. DFT-Rechnungen sprechen dafür, dass die Zwischenstufen von Ru- und Au-katalysierten Tandem-Cyclopropanierungen ähnlich sind.



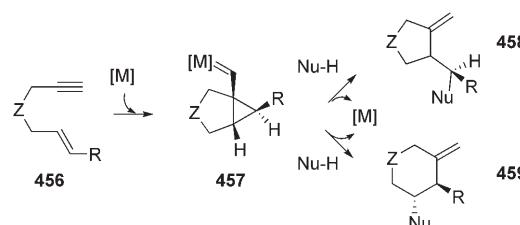
Kürzlich wurde die intermolekulare Cyclopropanierung in Gegenwart eines Komplexes aus Goldchlorid und einem N-heterocyclischen Carben beschrieben [Gl. (149)–(151)].^[171]



Die Reaktion des 1,6-Enins **451** mit Norbornen (**452**) lieferte **453** als einziges Isomer in 73 % Ausbeute. Die Konfiguration von **453** folgte aus dem früheren Bericht über die intramolekulare Reaktion.^[170] Hinsichtlich Enin und Alken war die Reaktion breit anwendbar. So entstand bei der Addition von Styrol (**454**) an **352** in guter Ausbeute das Biscyclopropan **455**. Von besonderer Bedeutung ist die kürzlich von Toste et al. beschriebene Reaktion, bei der die Carbenzwischenstufe durch Diphenylsulfoxid in Form von Aldehyden abgefangen wird [Gl. (151)].^[172]



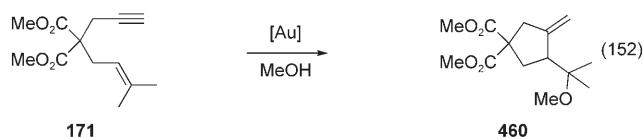
Kennzeichnend für die Reaktivität von 1,6-Eninen **456** ist das Auftreten des transienten Cyclopropylcarbens **457**, das im Allgemeinen postuliert wird, wenn elektrophile Übergangsmetallkomplexe beteiligt sind (Schema 36). Das Carben kann



Schema 36. Vorgeschlagene Zwischenstufen für die Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen in Gegenwart externer Nucleophile.

durch ein anderes Alken [Gl. (147)–(150)] oder durch ein Sulfoxid [Gl. (151)] abgefangen werden, aber es kann in Gegenwart von Sauerstoff-, Stickstoff- oder Kohlenstoffnucleophilen auch anders reagieren. Wie schon für Pd- und Pt-Katalysatoren beschrieben [siehe Gl. (26), (113)–(116)] werden Sauerstoffnucleophile wie Wasser und Alkohole auch in Gegenwart von Gold hoch effizient addiert.

Eine zentrale Herausforderung war, Zugang zu einer Vielzahl an Alkoholen und Ethern unter äußerst milden Bedingungen zu schaffen. Mehrere Katalysatorsysteme sind bei Raumtemperatur wirksam; sie basieren entweder auf Gold(I)^[149,150,173] oder auf Gold(III)-Vorstufen^[115,174] [Gl. (152)]. Echavarren et al. beabsichtigten, durch Zugabe

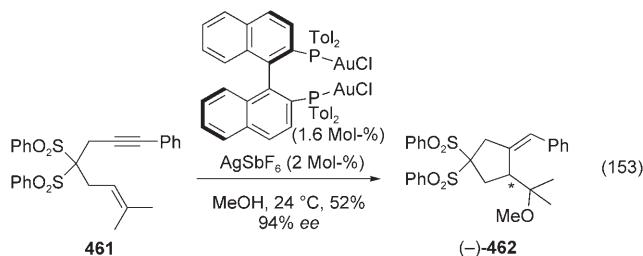


Bedingungen

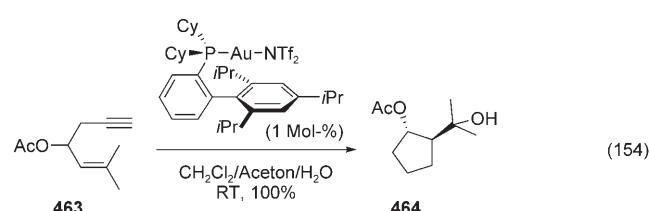
[Au(PPh ₃)Me] (1 Mol-%), TFA (2 Mol-%), RT	82%
[Au(PPh ₃)(NTf ₂)] (0.1–1 Mol-%), RT	77–94%
AuCl ₃ (5 Mol-%), Rückfluss	98%
AuCl ₃ (10 Mol-%)/PPh ₃ (10 Mol-%)/AgSbF ₆ (30 Mol-%), RT	85%

einer katalytischen Menge Trifluoressigsäure (TFA) zu [Au(PPh₃)Me] den Komplex [Au(PPh₃)(MeOH)]⁺ zu erzeugen.^[149,173] Die katalytische Aktivität von [Au(PPh₃)(NTf₂)] war wieder äußerst hoch, da nur 0.1 Mol-% benötigt wurden, um 77% Ausbeute zu erhalten.^[150] Goldtrichlorid war ebenfalls ein guter Promotor, allerdings bei höherer Temperatur.^[115] Die Kombination aus AuCl₃, Triphenylphosphoran und dem Silbersalz AgSbF₆ ermöglichte milder und allgemein geeignete Bedingungen und machte so eine Vielzahl an Alkoholen und Ethern zugänglich.^[174]

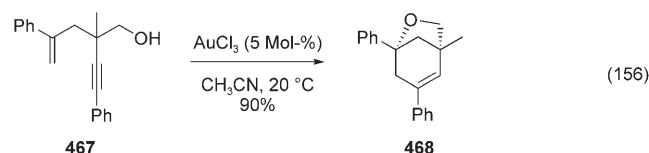
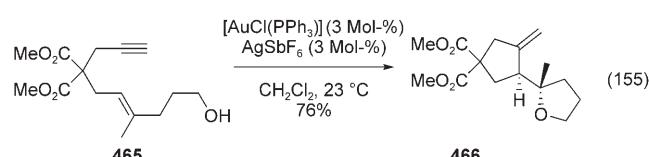
Ein vielversprechender Enantiomerenüberschuss wurde mit einem [(R)-Tol-binap]-Goldchlorid-Komplex erreicht, aber der Anwendungsbereich war auf das kohlenstoffverbrückte Derivat 461 beschränkt, das zwei Sulfoneinheiten und eine substituierte Dreifachbindung enthält [Gl. (153)].^[175] Das Methoxycyclisierungsprodukt (–)-462 wurde in 52% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 94% isoliert.



Die Hydroxy- und Alkoxycyclisierungen sind nicht auf 1,6-Enine beschränkt, wie ein kürzlich erschienener Beitrag von Gagosz et al. belegt, der eine ähnliche Reaktivität bei 1,5-Eninen beschreibt [Gl. (154)].^[176] Behandeln des Acetats 463

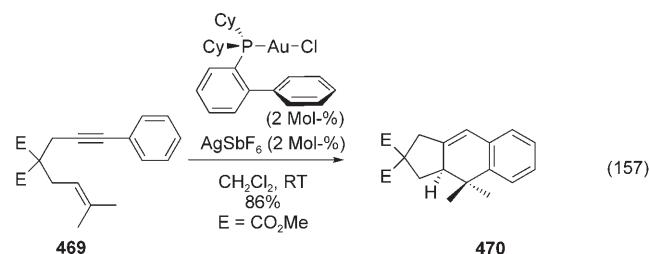


mit einem Au-Katalysator mit einem modifizierten Biphenylphosphoran als Ligand lieferte den Alkohol 464 in sehr guter Ausbeute. Der Anwendungsbereich der Reaktion war groß, und mehrere Nucleophile wie Allylalkohol, 2-Propanol, Essigsäure und 4-Methoxyphenol konnten glatt und diastereo-selektiv eingeführt werden. Intramolekulare Hydroxycyclisierungen ermöglichen einen einfachen Zugang zu den heterocyclischen Verbindungen 466 und 468 [Gl. (155), (156)].^[173,177] Bemerkenswert ist, dass die von Kozmin et al.



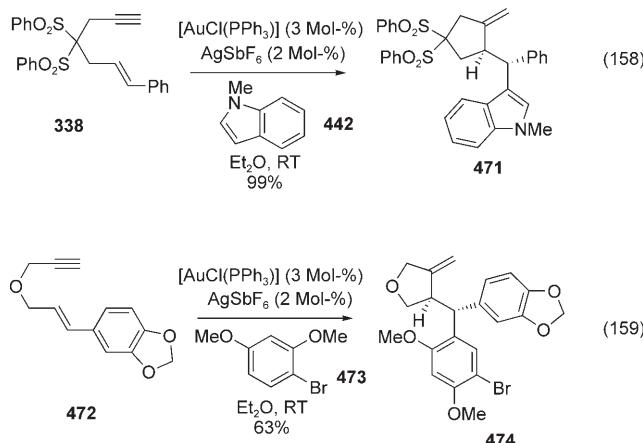
entwickelten Bedingungen mit Stickstoff als Nucleophil kompatibel sind. Die Autoren stellten außerdem fest, dass die Kombination von [AuCl(PPh₃)] mit AgClO₄ ebenso wirksam ist.

Kürzlich wurde auch die C-C-Bindungsbildung – intra- und intermolekular – beschrieben. Die Cyclisierung des Arylalkins 469 begünstigte eine selektive [4+2]-Cycloaddition zum 2,3,9a-Tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalin 470 in 86% Ausbeute [Gl. (157)].^[178] Mehrere Katalysatoren



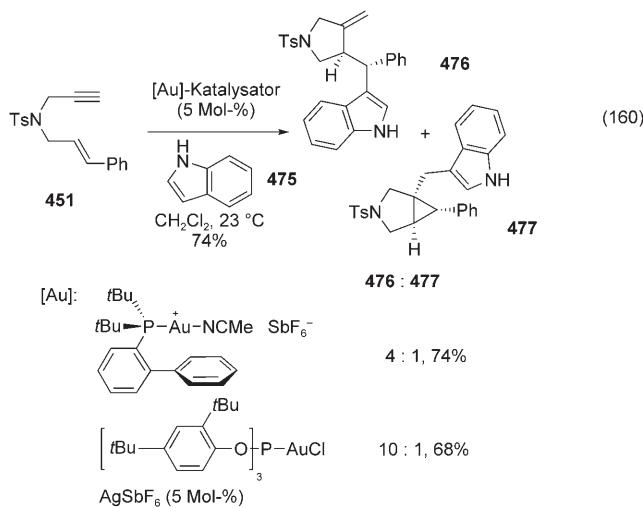
ließen sich einsetzen, wobei ein (Biarylphosphoran)goldchlorid der reaktivste war. Als Biaryl fungierte entweder Biphenyl oder Methoxybiphenyl. Die Arbeitsgruppe von Michelet und Genêt zeigte, dass die Tandemreaktion aus Alkylierung vom Friedel-Crafts-Typ und Cyclisierung in Gegenwart von

$[\text{AuCl}(\text{PPh}_3)]/\text{AgSbF}_6$ in Ether bei Raumtemperatur möglich ist [Gl. (158), (159)].^[179] Diese Reaktion ist breit anwendbar:



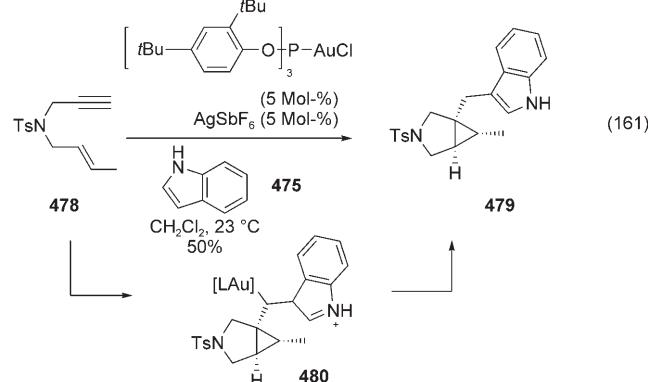
Alle 1,6-Enine (kohlenstoff-, sauerstoff- und stickstoffverbrückte) reagierten glatt mit guten bis sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden funktionalisierten Arenen. Eine Reihe elektronenreicher aromatischer Verbindungen, substituierte Indole oder Pyrrole konnten in der Reaktion eingesetzt werden. So wurden die funktionalisierten Verbindungen **471** und **474** in 99 % bzw 63 % Ausbeute isoliert.

Die Arbeitsgruppe von Echavarren beobachtete unabhängig davon eine ähnliche Reaktivität bei 1,6-Eninen.^[180] Interessanterweise wurde die Reaktivität der vermuteten Goldcarbenzwischenstufe **457** [siehe Schema 36, Gl. (149), (150)] beobachtet, die sich in der Bildung des Cyclopropan **477** als Nebenprodukt manifestierte. Der phosphitbasierte Goldkomplex zeigte die höchste Selektivität [Gl. (160)], und mit einer Vielzahl an Eninen und Nucleophilen wurden die

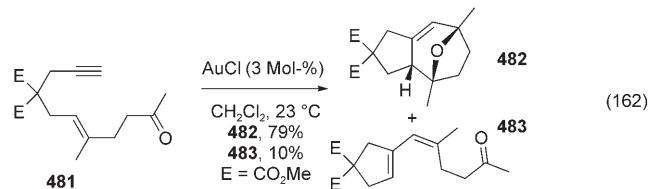


arylsubstituierten Derivate als Hauptprodukte oder als einzige Verbindungen isoliert. Aus dem methylsubstituierten Alken **478** entstand das Cyclopropan **479** in 50 % Ausbeute. Dessen Bildung kann durch eine direkte C-H-Aktivierung des Indolrings erklärt werden, die zur Alkygoldzwischen-

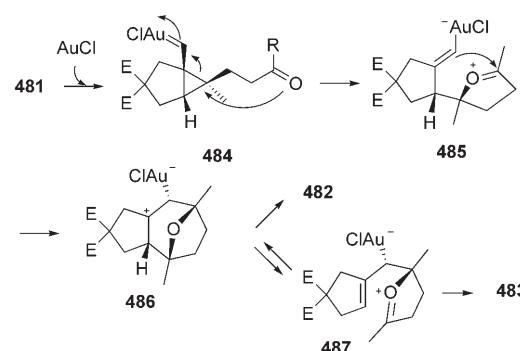
stufe **480** führt, die dann durch Rearomatisierung und Protodemetalierung das Cyclopropan **479** bildet [Gl. (161)].



Polycyclische Heterocyclen mit einer Sauerstoffbrücke wurden über eine Tandem-Cyclisierung/Prins-Reaktion erhalten.^[181] Die Cyclisierung von **481** lieferte das tricyclische Derivat **482** zusammen mit einer geringen Menge des Ketons **483** [Gl. (162)]. Die Cycloisomerisierung des Enins **481**



könnte zum Carben **484** führen, das wiederum durch nucleophile Addition der Carbonylgruppe das Oxonium-Ion **485** bilden könnte (Schema 37). Eine Reaktion vom Prins-Typ ergäbe dann die Zwischenstufe **486**, aus der die tricyclische Verbindung **482** und – über das Intermediat **487** – das Keton **483** entstehen könnten.



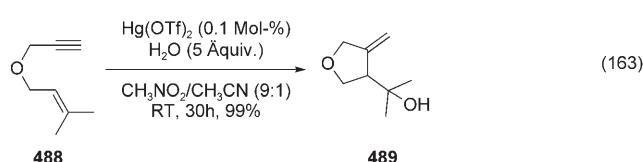
Schema 37. Vorgeschlagene Zwischenstufen für die Tandem-Cyclisierung/Prins-Reaktion gemäß Gleichung (162).

8. Hg-katalysierte Cycloisomerisierungen

Während schon seit langem bekannt ist, dass Quecksilber in stöchiometrischen Mengen^[182] die Enin-Cycloisomerisie-

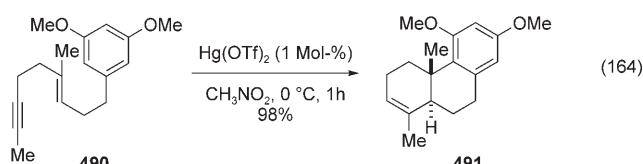
rung beeinflusst, sind nur wenige Beiträge zu quecksilberkatalysierten Carbocyclisierungen erschienen.

Nishizawa et al.^[183] beschrieben ein sehr wirksames Verfahren zur Hydroxycyclisierung von sauerstoff- oder kohlenstoffverbrückten 1,6-Eninen, in dem sie die alkinophile Natur von $Hg(OTf)_2$ nutzten. Dabei genügten Mengen an $Hg(OTf)_2$ bis herab zu 0.1 Mol-%, um das Enin **488** bei Raumtemperatur nahezu quantitativ in den Alkohol **489** zu überführen [Gl. (163)]. In Einklang mit Beobachtungen bei Au-Kataly-

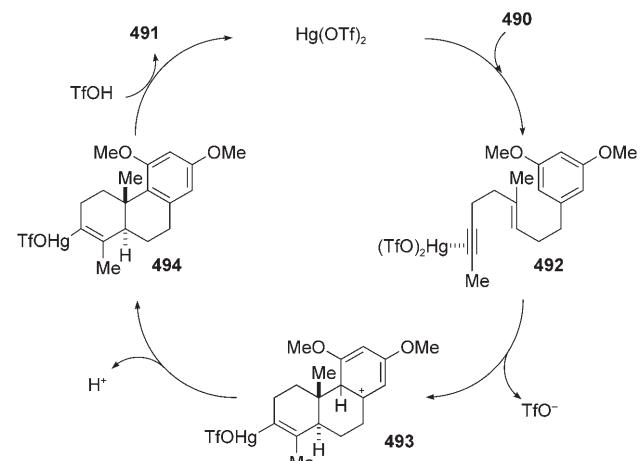


satoren findet bei weniger reaktiven Substraten wie stickstoffverbrückten Molekülen oder 1,7- und 1,8-Eninen die konkurrierende Hydratisierung der Alkineinheit statt.

Auch eine intramolekulare Tandemreaktion aus einer Cycloisomerisierung und einer Reaktion vom Friedel-Crafts-Typ wurde mit diesem System bewerkstelligt:^[184] Wird das Enin **490** mit 1 Mol-% $Hg(OTf)_2$ bei 0 °C behandelt, entsteht der Polycyclus **491** in 98% Ausbeute als einziges Diastereomer [Gl. (164)]. Die Autoren postulieren eine π -Koordina-



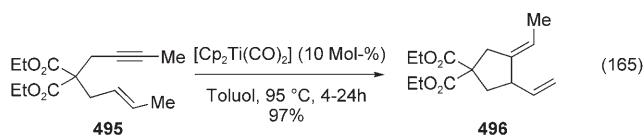
tion der Dreifachbindung an das Hg -Metallzentrum (Zwischenstufe **492**) und eine anschließende schrittweise Cyclisierung, die zum Carbokation **493** führt (Schema 38). Durch Protodemetallierung entsteht die Vinylquecksilberzwischenstufe **494**, die mit in situ erzeugtem TfOH zum Produkt **491** reagiert.



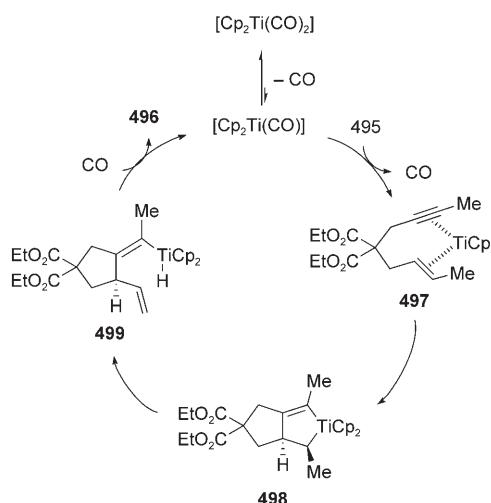
Schema 38. Mechanismus der Hg-katalysierten Tandem-Hydroarylierung/Cycloisomerisierung von 1,5-Eninen gemäß Gleichung (164).

9. Ti-katalysierte Cycloisomerisierungen

1999 beschrieben Buchwald et al.^[185] die erste titankatalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen. In einem typischen Experiment wurde das Enin **495** mit 10 Mol-% $[Cp_2Ti(CO)_2]$ bei 95 °C in Toluol behandelt und lieferte das Dien **496** in 97% Ausbeute [Gl. (165)]. Als erster Schritt wird



die Abspaltung eines Moleküls CO angenommen, die den koordinativ ungesättigten Komplex $[Cp_2Ti(CO)]$ liefert (Schema 39). Die Reaktion zwischen ihm und dem Substrat führt zur Bildung des Metallacyclopentens **498**. Durch β -Hydrideliminierung und reduktive Eliminierung über die Ti-Hydrid-Zwischenstufe **499** werden der Titan(II)-Komplex regeneriert und das Dien **496** freigesetzt.



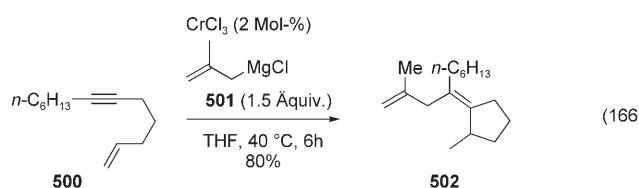
Schema 39. Mechanismus der Ti-katalysierten Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (165).

Verblüffenderweise ist die Reaktion spezifisch für *E*-substituierte Alkene. *Z*-Alkene reagieren entweder gar nicht oder nur in geringem Ausmaß zu Cyclopentenen durch CO-Insertion in die zu **498** analogen Zwischenstufen. Dieses Verhaltensmuster wurde mit ungünstigen Orbitalgeometrien für eine β -Hydrideliminierung erklärt.

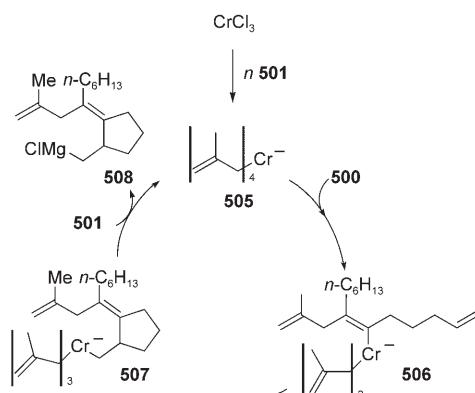
10. Cr-katalysierte Cycloisomerisierungen

2002 beschrieben Shinobuko, Oshima und Nishikawa^[186] eine Tandem-Carbometallierung/Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen mit $CrCl_3$ als Katalysator und einem Grignard-Reagens als Nucleophil. In einem typischen Experiment wurde das Enin **500** in Gegenwart von 2 Mol-% $CrCl_3$ bei

40 °C in THF mit Methallylmagnesiumchlorid (**501**) zum Alkylidendyclopentan **502** umgesetzt [Gl. (166)].

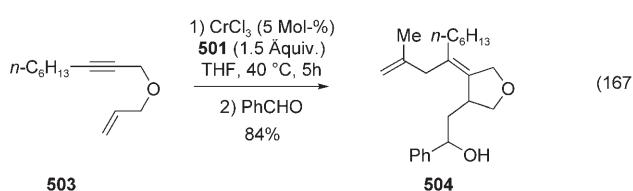


In Einklang mit den Befunden aus Experimenten mit stöchiometrischen Mengen an Chromatreaktienten postulierten die Autoren einen Mechanismus, der mit der nucleophilen Allylierung der C-C-Dreifachbindung des Substrats durch einen in situ erzeugten Chromatkomplex **505** beginnt und zur Vinylchromatzwischenstufe **506** führt (Schema 40). Insertion



Schema 40. Mechanismus der Cr-katalysierten Tandem-Carbometallierung/Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (166).

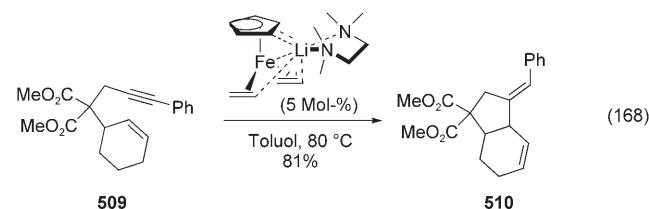
in die C-C-Doppelbindung ermöglicht die Bildung des Fünfrings **507**. Der Austausch von Organometallfragmenten durch Metathese liefert den Alkylmagnesiumkomplex **508** und regeneriert die katalytisch aktive Chromatspezies **505**. Das Auffangen der Zwischenstufe **508** mit unterschiedlichen Elektrophilen ermöglicht eine weitere Funktionalisierung, wie das Beispiel in Gleichung (167) belegt.



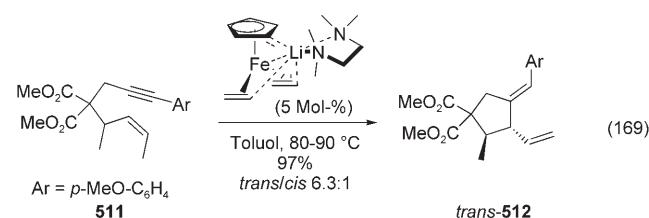
11. Fe-katalysierte Cycloisomerisierungen

Die Verwendung von Eisen zur Katalyse ist sehr reizvoll. Untersuchungen zu eisenkatalysierten Kreuzkupplungen veranlassten Fürstner et al., als erste Arbeitsgruppe eine katalytische Variante der Cycloisomerisierung von Eninen mithilfe dieses Metalls vorzuschlagen.^[187–189] Der niedervolatile Eisenkomplex $[\text{Li}(\text{tmeda})][\text{CpFe}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$, leicht aus

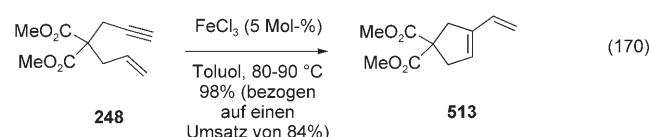
preiswertem Ferrocen herzustellen und einfach zu isolieren, erwies sich als außerordentlich aktiv. Die schwach gebundenen Ethylenliganden können leicht durch eine Enineinheit verdrängt werden, worauf – in ähnlicher Weise wie bereits für Pd-katalysierte Reaktionen gezeigt wurde – eine oxidative Addition folgen kann, die hier zu einem Cycloferratkomplex führt. Enine mit cyclischem Alkenrest wie **509** gingen in Gegenwart von 5 Mol-% des Katalysator bei 80 °C in Toluol eine glatte Cycloisomerisierung ein [Gl. (168)]. Andere



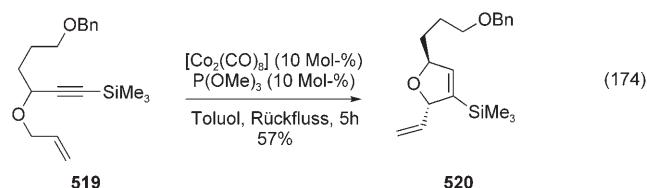
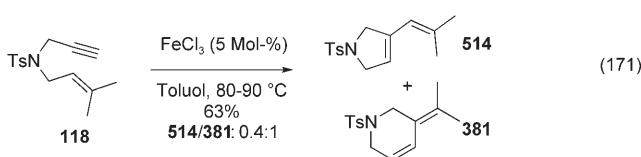
Enine, z.B. solche mit $\text{C}(\text{CH}_2\text{OSiPr}_3)_2$ -, Sauerstoff- oder Stickstoffbrücken, konnten ebenfalls mit guten Ausbeuten cyclisiert werden. Desgleichen ist eine Reihe von Substituenten an der Dreifachbindung, einschließlich elektronenziehender Substituenten, Cyclopropyl- und Silylgruppen, mit den Reaktionsbedingungen vereinbar. Acyclische Enine erwiesen sich als heikler; hier ist ein Substituent an der Allylposition für eine produktive Cyclisierung erforderlich. Die Umlagerung des Enins **511** verlief entsprechend hoch effizient und führte zu *trans*-**512** als Hauptprodukt [Gl. (169)]. Die Rolle dieses Substitutionsmusters ist noch nicht geklärt.



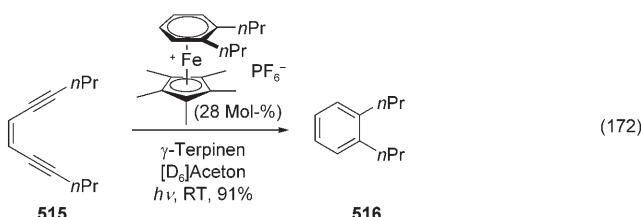
Eisentrichlorid wurde kürzlich ebenfalls als Katalysator für Gerüstumlagerungen von Eninen beschrieben.^[173] Die Reaktion von **248** wurde in Toluol bei 80–90 °C durchgeführt und ergab das *exo*-Addukt **513** als Hauptprodukt [Gl. (170)].



Dieser Reaktionsverlauf war der bei kohlenstoffverbrückten Eninen allgemein gültige. Die Autoren stellten fest, dass – verglichen mit der analogen goldkatalysierten Reaktion – der Anwendungsbereich eingeschränkt ist. Die *endo*-Gerüstumlagerung konnte im Fall des stickstoffverbrückten Enins **118** beobachtet werden [Gl. (171)].



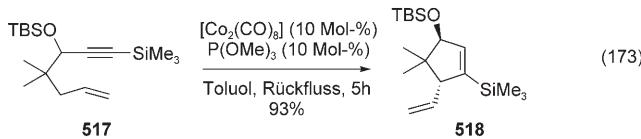
Ähnlich wie mit Ruthenium oder Platin [siehe Gl. (48), (49), (122)] gelang auch mit Eisen die kontrollierte Cyclotrimerisierung von Endiinen und Dieninen.^[190] Die Autoren zeigten, dass der luftstabile Komplex $[(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)\text{Fe}(\eta^6\text{-(1,2-nPr}_2\text{-C}_6\text{H}_4)]\text{PF}_6$ die Cycloisomerisierung von (*Z*)-Dodeca-6-en-4,8-diin (**515**) zum aromatischen Derivat **516** katalysiert [Gl. (172)]. Die Reaktion wurde NMR-spektroskopisch verfolgt und war durch den langsamen Arendissoziationsschritt limitiert.



12. Co-katalysierte Cycloisomerisierungen

Die Umsetzungen von Eninen in Gegenwart von Cobaltkomplexen sind direkt mit den Arbeiten verbunden, die sich mit der Pauson-Khand-Reaktion^[191] und den [2+2+2]-Cyclotrimerisierungen beschäftigen.^[192] Über die Jahre wurden verschiedenste Carbocyclen, die aus der Cyclisierung von Eninen resultierten, als Nebenprodukte bei der Pauson-Khand-Reaktion in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Cobaltverbindungen beobachtet.^[193, 194]

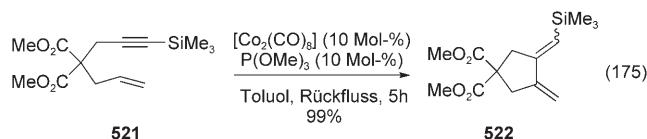
2003 beschrieben Gleason und Ajamian^[195] die erste katalytische Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen in Gegenwart von $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ und $\text{P}(\text{OMe})_3$: Das Enin **517** wurde in Toluol unter Rückfluss innerhalb von 5 h in die Verbindung **518** umgewandelt [Gl. (173)]. Diese Reaktion lässt sich auch auf



sauerstoffverbrückte Substrate anwenden. So cyclisiert der Allylpropargylether **519** in 57% Ausbeute zum Dihydrofuran **520** [Gl. (174)].

Der Mechanismus der Reaktion ist nicht bekannt, doch kann eine formale allylische C-H-Aktivierung und -Insertion formuliert werden, die die Vinylcyclopentene in sehr guten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten liefert. Bemerkenswerterweise ist der Trimethylsilylsubstituent an der Dreifachbindung eine Voraussetzung für die Cycloisomerisierung.

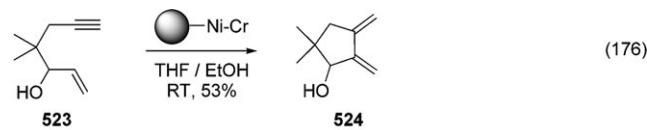
Die Art der Brücke scheint ebenfalls einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf zu haben: Das Malonatderivat **521** reagiert unter den Katalysebedingungen quantitativ zum 1,3-Dien **522** [Gl. (175)].



13. Ni-katalysierte Cycloisomerisierungen

13.1. Enin-Umlagerungen

Eine Enin-Cycloisomerisierung sollte auch mit Katalysatoren auf Nickelbasis erreichbar sein. Doch bisher gibt es nur einen einzigen Beitrag über die Bildung von 1,3-Dienen unter Verwendung eines Ni-Cr-Polymers.^[196] Bei Systemen, die auf einem Ni-Cr/ PPh_3 -Katalysator basierten, war der Anwendungsbereich sehr eng, während ein Polymer, hergestellt aus $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ und einem phosphanierten, zu 2% vernetzten Polystyrol (10 Mol-%) in Verbindung mit CrCl_2 (30 Mol-%), bei mehreren Typen von Eninen, beispielsweise **523**, hoch aktiv war [Gl. (176)]. Als Mechanismus ist am



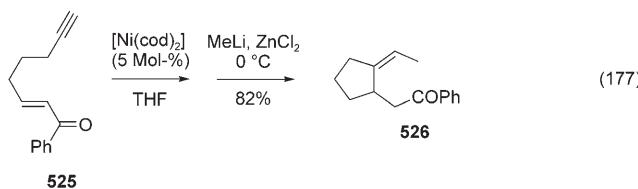
hesten einer vorstellbar, wie er für die Pd-katalysierten Reaktionen formuliert worden war, aber unseres Wissens gibt es dafür bisher keine weiteren Belege.

In einer neueren Arbeit wurde $[\text{Ni}(\text{cod})_2]/\text{PPh}_3/\text{ZnCl}_2$ als Katalysator für die Cycloisomerisierung von 1,6-Eninen verwendet.^[197] Die Selektivität war völlig in Einklang mit Trosts Studien und führte zu 1,3-Dienen als Hauptprodukten.

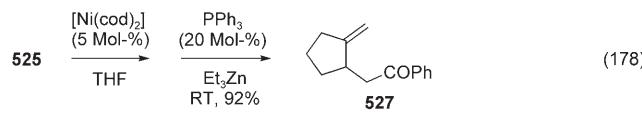
13.2. Enin-Tandemreaktionen

Auf der Grundlage der Arbeiten der Forschungsgruppe von Ikeda und Sato^[198] wurden auch intramolekulare Tandemreaktionen in Gegenwart von Nickel als machbar nachgewiesen.^[199] Dabei wurden im Allgemeinen α,β -ungesättigte Enine mit einem Organozink- oder Organoaluminiumderivat umgesetzt.^[200] Bei der Kombination terminale Dreifach- und

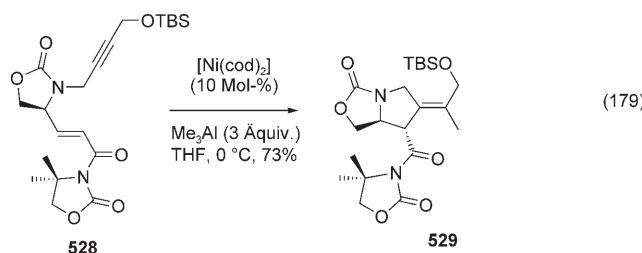
elektronenarme Doppelbindung wie in **525** entstehen effizient Alkylidencycloalkane, wenn $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ und eine Organozinkverbindung (hergestellt aus MeLi und ZnCl_2) eingesetzt werden [Gl. (177)]. Wenn die Reaktion in Gegenwart



von Triphenylphosphan durchgeführt wurde, konnte ein signifikanter Ligandeneffekt beobachtet werden: Statt des Organozinksubstituenten wurde in einer effizienten reduktiven Cyclisierung ein Wasserstoffatom eingeführt [Gl. (178)]. In einigen Fällen, z.B. beim Enin **528**,^[200f] der

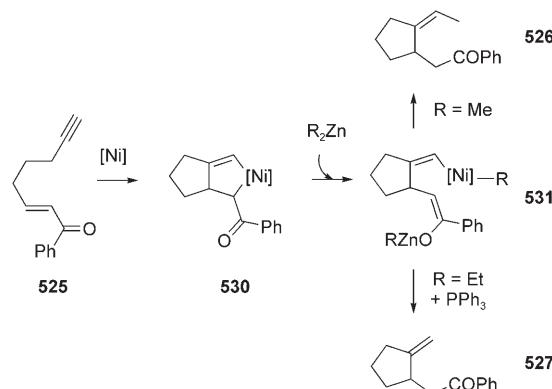


Vorstufe der (+)-a-Allokainsäure, lieferte Trimethylaluminium eine bessere Ausbeute und eine höhere Diastereoselektivität [Gl. (179)]. Mit einem Reduktionsmittel wie Et_3B sind auch cyclische Alkohole zugänglich.^[201]

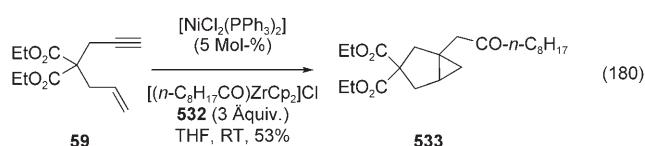


Der vorgeschlagene Mechanismus (Schema 41) geht von der Bildung eines Metallacyclus **530** aus, dessen Existenz durch die Röntgenstrukturanalyse eines tmida-Ni-Komplexes belegt ist.^[202] Ein Transmetallierungsschritt mit der Organometallspezies würde dann ein Intermediat **531** ergeben, das durch reduktive Eliminierung zum Produkt **526** führen würde. In Gegenwart von Triphenylphosphan lieferte dagegen eine β -Hydrideliminierung das Alken **527**.

Die Verwendung von *n*-Nonanoylzirconocenchlorid (**532**) als Transmetallierungsreagens hatte eine glatte Acylierung verbunden mit einer Cyclisierung zur Folge [Gl. (180)].^[203] Der Mechanismus dieser Tandemreaktion wurde bisher noch nicht untersucht; sie verläuft vermutlich über ein Metallacyclopenten (ähnlich zu **530**, Schema 41). Die Autoren schlugen eine regioselektive Übertragung der Acylgruppe mit nachfolgender reduktiver Eliminierung und die Bildung des

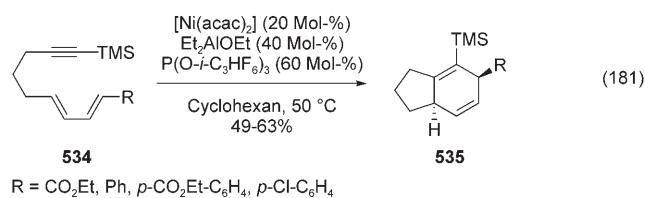


Schema 41. Ni-katalysierte Synthese funktionalisierter Alkylidencycloalkane gemäß Gleichungen (177) und (178).



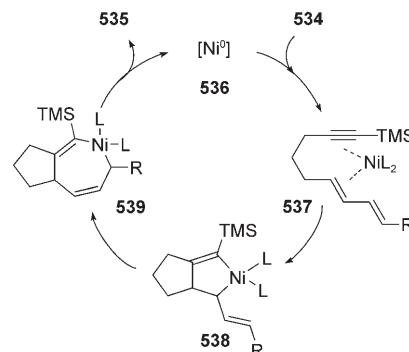
Cyclopropanrings durch intramolekulare Michael-Addition der Organometallspezies vor.

Auch zusätzlich vorhandene Mehrfachbindungen beeinflussen die Ni-katalysierte Cyclisierung. So wurden mit Ni^0 -Katalysatoren formale [4+2]- und [2+2+2]-Cycloadditionen beschrieben.^[200e, 204] Die [4+2]-Cyclisierung der Dienine **534** führte, ungeachtet des terminalen Substituenten der Dieneinheit, in 49–63 % Ausbeute stereoselektiv zu den bicyclischen Dienen **535** [Gl. (181)]. Mechanistisch ist folgender



R = CO_2Et , Ph, $p\text{-CO}_2\text{Et-C}_6\text{H}_4$, $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$

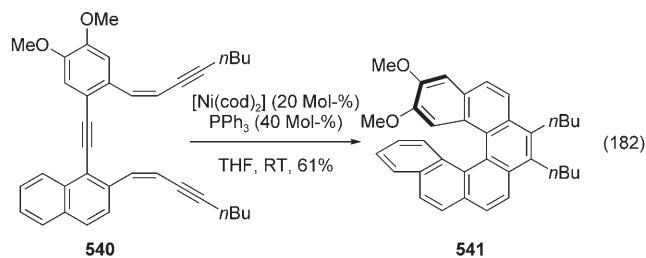
Ablauf wahrscheinlich (Schema 42): Der Ni^0 -Katalysator koordiniert zunächst unter Bildung der Zwischenstufe **537** an die Dreifachbindung und die innere Doppelbindung. Danach



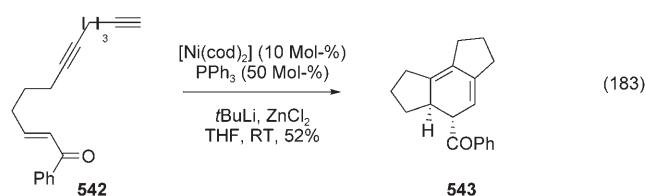
Schema 42. Ni-katalysierte Tandem-Cycloisomerisierung von Dieninen gemäß Gleichung (181).

wird in einer herkömmlichen, völlig stereoselektiven Cyclo-metallierung die erste C-C-Bindung gebildet. Anschließend folgt eine Insertion in die andere Doppelbindung, die das Nickelacycloheptadien **539** ergibt. Eine reduktive Eliminierung liefert anschließend das Dien **535**.

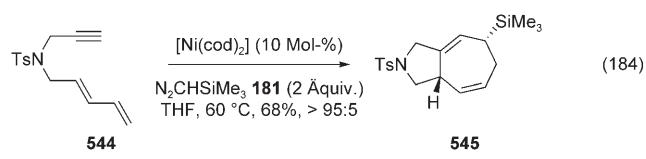
Die Cycloisomerisierung des *cis,cis*-Dientriins **540** wurde ebenfalls untersucht und bot einen einfachen Zugang zum [6]Helicen **541** [Gl. (182)]. Im Fall des Diins **542** fand – be-



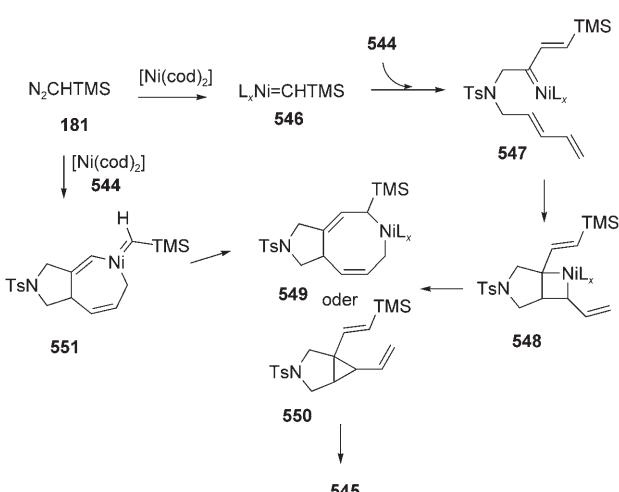
sonders in Gegenwart eines sterisch gehinderten Organozinkderivats – eine formale [2+2+2]-Cycloaddition zum tricyclischen Dien **543** statt [Gl. (183)].



Eine neuartige Ni-katalysierte [4+2+1]-Cycloaddition unter Beteiligung eines Dienins und von Trimethylsilyldiazomethan (**181**) wurde 2004 beschrieben.^[205] Die Cycloaddition von **544** beispielsweise verlief glatt und führte zum funktionalisierten Siebenringderivat **545** [Gl. (184)]. Bemerkenswert ist, dass Substituenten sowohl an der terminalen als auch an einer inneren Position des Dienls toleriert wurden, ebenso wie Substituenten an der Verbindungskette.



Der Mechanismus ist noch unklar, ähnelt aber vielleicht denen Ru-katalysierter Cycloisomerisierungen^[50,75] und einiger stöchiometrischer, durch Molybdäncarbene vermittelten Diencyclisierungen. Vorgeschlagen wurde deshalb eine Nickelcarbenzwischenstufe **547**, die über eine Metathesekaskade das Metallacyclobutan **548** ergeben würde (Schema 43). Dessen Umlagerung in **549** und eine anschließende reduktive Eliminierung würden direkt die Bildung des Siebenrings **545** ermöglichen. Alternativ könnte die reduktive Eliminierung von **548** das Cyclopropan **550** ergeben, das durch eine Cope-



Schema 43. Vorgeschlagener Mechanismus für die Ni-katalysierte formale [4+2+1]-Reaktion von Dieninen gemäß Gleichung (184).

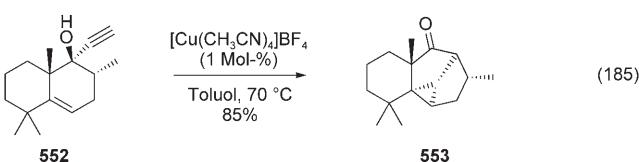
Umlagerung ebenfalls zu **545** führen würde. Ein anderer Weg zum Intermediat **549**, der dem für Enin-Cycloisomerisierungen vorgeschlagenen ähnelt, wäre eine oxidative Addition unter Bildung des Intermediats **551**, das durch Carbeninsertion ebenfalls **549** liefern würde.

14. Cu-katalysierte Cycloisomerisierungen

Cycloisomerisierungen in Gegenwart von Kupfersalzen sind ziemlich selten, obwohl Kupfer(I)-Salze bekanntlich eine hohe Affinität zu Alkinen haben und nucleophile Additionen katalysieren.^[206]

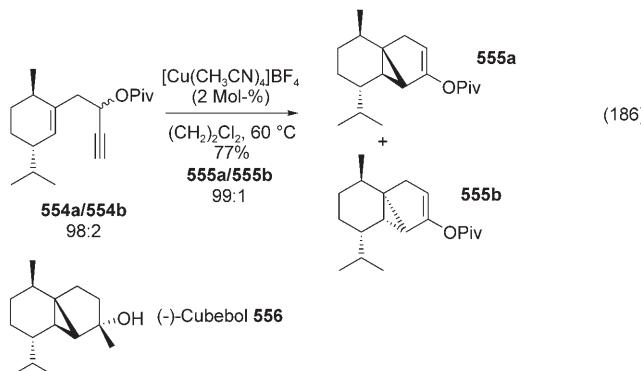
14.1. Enin-Umlagerungen

Fehr et al. haben vor kurzem äußerst nützliche kupferkatalysierte Umlagerungen untersucht. Die Cu^I-katalysierte Cycloisomerisierung tertärer 5-En-1-in-3-ole (wie **552**) unter 1,2-Alkylverschiebung liefert stereoselektiv tri- und tetracyclische Verbindungen von hoher molekularer Komplexität [Gl. (185)].^[207] Diese Ergebnisse sind in Einklang mit einem



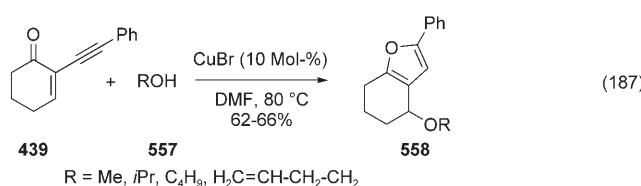
Mechanismus, in dem die Cyclopropanierung der Umlagerung vorausgeht. Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb auch eine leistungsfähige Synthese des potenziellen Aromastoffs (–)-Cubebol (**556**) über eine stereoselektive Cycloisomerisierung.^[208] Mehrere Platin- und Goldkatalysatoren waren wirksam, aber die Verwendung des preiswerten Kupfersalzes [Cu(CH₃CN)₄]BF₄ war besonders originell. Die Cyclisierung der Pivaloylderivate **554a** und **554b**, hergestellt aus (R,R)-

Tetrahydrocarvon, lieferte die Tricyclen **555a** und **555b** in 77% Ausbeute [Gl. (186)]. Die Autoren zeigten, dass die Konfiguration des Propargyl-Kohlenstoffatoms essenziell war für die faciale Selektivität.



14.2. Enin-Tandemreaktionen

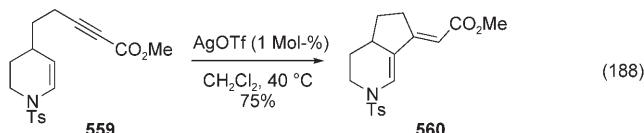
2005 wurde eine leistungsfähige Cu-katalysierte Tandemreaktion beschrieben, die sich zur Synthese von Furanen ausgehend von 2-(1-Alkinyl)-2-alken-1-onen wie **439** eignet [Gl. (187)].^[209] Diese Reaktion war schon vorher von Larock et al. mit einem Goldkatalysator durchgeführt worden.^[169]



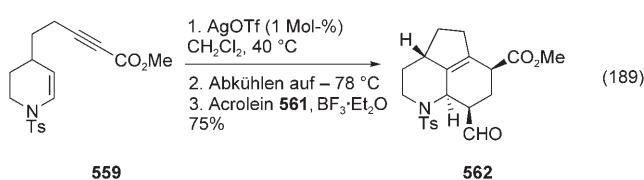
Die Autoren verwendeten hier das preiswerte Kupferbromid in DMF bei 80°C. In Gegenwart von Alkoholen **557** wie Methanol, Butanol, 2-Propanol und But-3-enol entstanden durch sukzessive Cyclisierungen die funktionalisierten Furane. DMF ist für die Reaktion essenziell, wie der erfolglose Einsatz anderer organischer Lösungsmittel wie Benzol, Toluol, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan belegt. Es wurden zwei Mechanismen vorgeschlagen, abhängig davon, ob der Furanring vor oder nach der Addition des Alkohols gebildet wird. Der erste Mechanismus ist ähnlich dem von Larock et al. vorgeschlagenen [siehe Schema 35, Gl. (145), (146)], der zweite geht von einer 1,6-Addition des Alkohols vor der Bildung des Furanrings aus.

15. Ag-katalysierte Cycloisomerisierungen

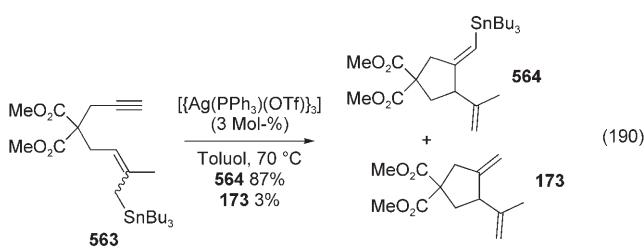
Silbersalze werden in Cycloisomerisierungen sehr häufig als Halogenidfänger für Metallchlorid-Vorstufen eingesetzt. Dagegen gibt es unseres Wissens nur wenige Veröffentlichungen über Ag-katalysierte Enin-Cycloisomerisierungen. Mit Silbertriflat ließ sich das Enin **559** in 75% Ausbeute in das bicyclische Derivat **560** überführen [Gl. (188)].^[210] Die Art des



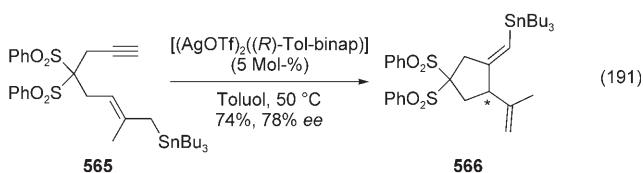
Substituenten an der Dreifachbindung war kritisch: Methyl- oder phenylsubstituierte Alkine reagierten nicht, dagegen war eine elektronenziehende Gruppe wie eine Keton-, Ester- (**559**), Amid- oder Nitrileinheit obligatorisch und zugleich ausreichend, um die Aktivität des Enins gegenüber AgOTf sicherzustellen. Da die robuste Ts-Schutzgruppe manchmal schwierig zu entfernen ist, synthetisierten die Autoren auch das Boc-geschützte Encarbamat, das glatt und in guten Ausbeuten cyclisierte. Ferner führte eine sequenzielle Cycloisomerisierung/Diels-Alder-Reaktion in Gegenwart von Acrolein (**561**) unter milden Bedingungen zum tricyclischen Derivat **562** [Gl. (189)]. Hingewiesen sei darauf, dass die Autoren auch die Aktivität des Silbersalzes mit der von Platindichlorid verglichen haben.



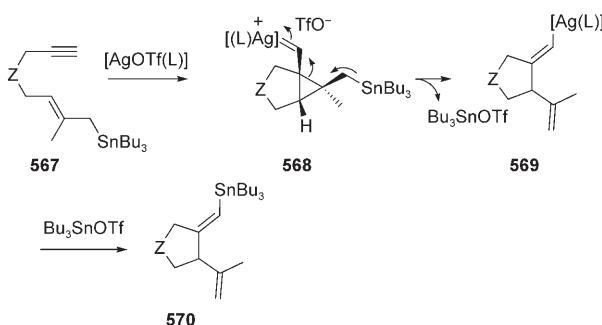
Echavarren und Porcel beschrieben eine sehr wichtige Ag-katalysierte intramolekulare Carbostannylierung.^[211] Wenn das Allylstannan **563** bei 70°C in Toluol Silbersalzen ausgesetzt wurde, konnte das Stannan **564** neben einer kleinen Menge des Dien **173** isoliert werden. Die Silberquelle wurde optimiert, und mit dem getrennt synthetisierten Komplex $[(Ag(PPh_3)_3)(OTf)]_3$ wurden reproduzierbare Resultate erreicht [Gl. (190)].^[212] Wurden 1,7- oder 1,8-Enine eingesetzt, gelang auch die effiziente Synthese von Sechs- bzw. Siebenringen. Die enantioselektive Durchführung dieser Reaktion war ein großer Erfolg: Mit $[(AgOTf)_2((R)-Tolbinap)]$ als Katalysator wurde ein Enantiomerenüberschuss von 78% erzielt [Gl. (191)].



Als Mechanismus schlugen die Autoren die Bildung eines Silbercarbenkomplexes **568** vor, aus dem der Alkenylsilber(I)-Komplex **569** entstehen kann. Dieser kann mit dem



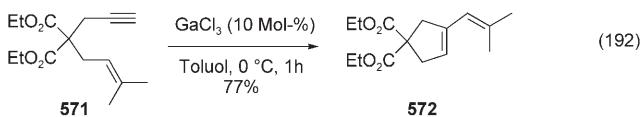
in situ erzeugten Zinnelektrophil unter völliger Kontrolle der Stereoselektivität zum Stannan **570** reagieren (Schema 44).



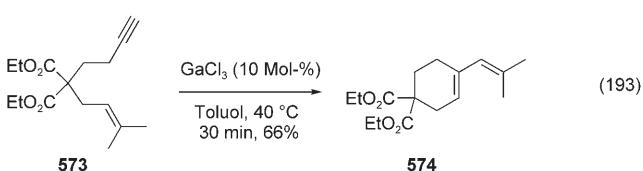
Schema 44. Vorgeschlagener Mechanismus für die Ag-katalysierte Carbostannylierung von 1,6-Eninen gemäß Gleichungen (190) und (191).

16. Ga-katalysierte Cycloisomerisierungen

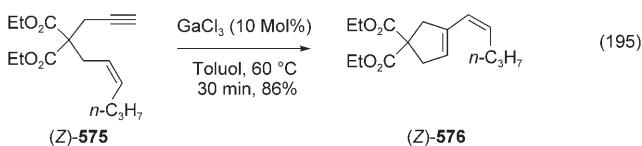
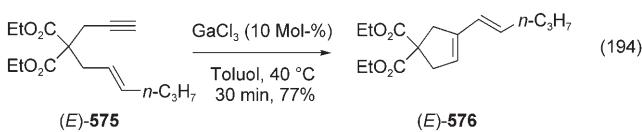
Die erste Veröffentlichung über den Einsatz von Ga-Katalysatoren in Enin-Cycloisomerisierungen erschien 2002. Es war die Studie von Chatani et al. zur Verwendung von GaCl_3 bei der Gerüstumlagerung von 1,6-Eninen.^[213] Wird das Enin **571** mit 10 Mol-% GaCl_3 in Toluol bei 0°C umgesetzt, entsteht in 77% Ausbeute das 1,3-Dien **572** durch eine Gerüstumlagerung unter einfacher Spaltung [Gl. (192)]. Die Reak-



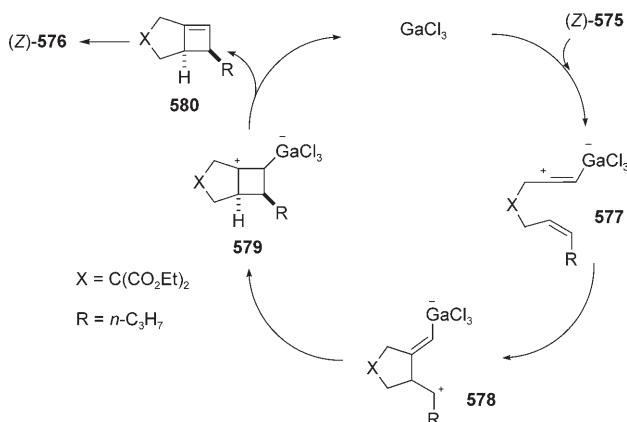
tion wurde auch zur Umlagerung des 1,7-Enins **573** verwendet und ermöglichte einen leichten Zugang zum 1,3-Dien **574** [Gl. (193)].



Anders als mit Ru- und Pt-Katalysatoren [siehe z.B. Gl. (100), (101)] verläuft die Reaktion mit dem Ga-Katalysator vollkommen stereospezifisch: Das Enin (*E*)-**575** liefert ausschließlich das *E*-, das Enin (*Z*)-**575** das *Z*-Produkt [Gl. (194) bzw.(195)].



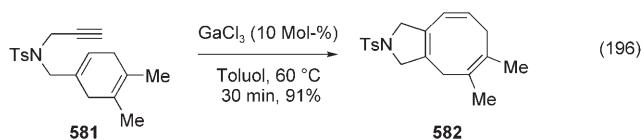
Um die beobachtete Selektivität zu erklären, schlagen die Autoren einen Mechanismus vor, der sich auf Cyclobutene als Zwischenstufe stützt (Schema 45). Zuerst führt die elektro-



Schema 45. Mechanismus der Ga-katalysierten Gerüstumlagerung von 1,6-Eninen gemäß Gleichung (195).

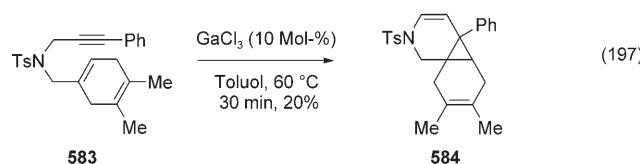
phile Addition von GaCl_3 an die Dreifachbindung des Substrats (*Z*)-**575** zur Bildung des Vinylgallats **577**. Der nucleophile Angriff der Alkeneinheit und der nachfolgende Ringschluss der Zwischenstufe **578** liefern das Cyclobutan **579**. GaCl_3 -Eliminierung ergibt das Cyclobuten **580**. Die konrotatorische Ringöffnung dieses gespannten Vierrings setzt das 1-Vinylcyclopenten (*Z*)-**576** unter Retention der Doppelbindungsconfiguration frei.

Diese neue Umwandlung wurde erfolgreich zur Synthese polycyclischer Verbindungen verwendet. Chung et al.^[214] beschrieben die Bildung von Bicyclo[6.3.0]-Verbindungen durch Cycloisomerisierung von Dieninen wie **581** [Gl. (196)]. Al-

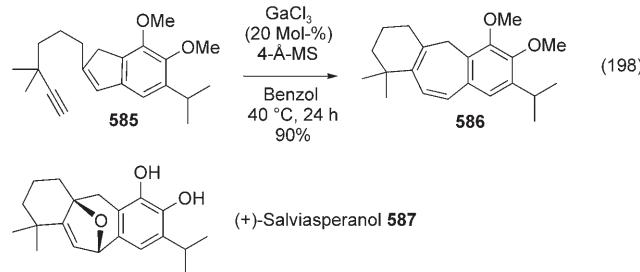


lerdings war die Reaktion auf terminale Alkine beschränkt. Die Cycloisomerisierung von Eninen mit einer disubstituierten Dreifachbindung lieferte in geringen Ausbeuten Polycyclen mit einem Cyclopropanring [Gl. (197)].

Enin-Cycloisomerisierungen

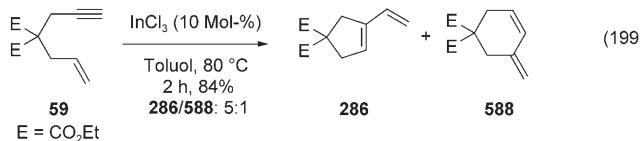


Sarpong und Simmons^[215] nutzten diese Methode auch als Teil einer Totalsynthese von (\pm) -Salviasperanol (**587**) [Gl. (198)]. Wird das Alkinylinden **585** in Benzol mit 20 Mol-% GaCl_3 auf 40 °C erwärmt, so wird das Cycloheptatrien **586** in 90 % Ausbeute isoliert.

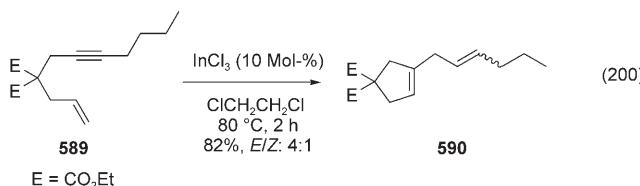


17. In-katalysierte Cycloisomerisierungen

Vor kurzem präsentierte Miyahana und Chatani die erste Anwendung von Indiumsalzen in katalytischen Cycloisomerisierungen.^[216] Sie konnten zeigen, dass InCl_3 bei einer Reihe von 1,6- und 1,7-Eninen Gerüstumlagerungen bewirkt. Beispielsweise wurde das Enin **59** in 84 % Ausbeute in das Vinylcyclopenten **286** und das 1,3-Dien **588** umgewandelt [Gl. (199)]. Das Auftreten des Isomers **588** weist auf eine

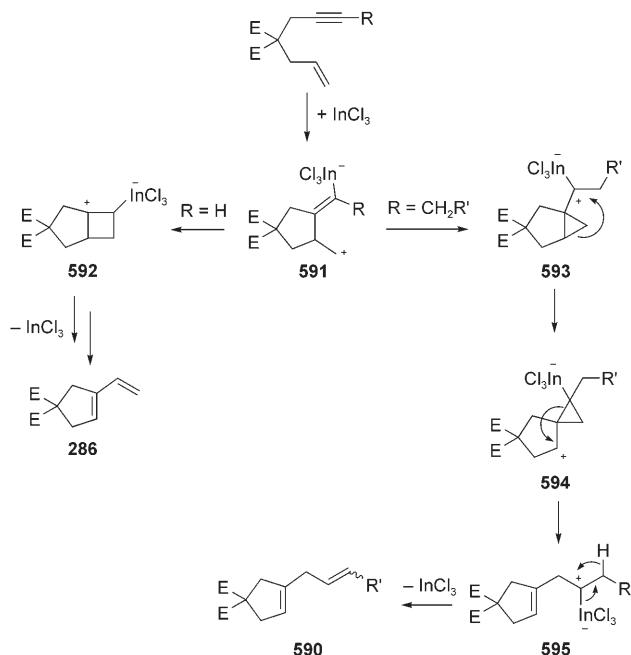


Konkurrenz zwischen Gerüstumlagerung und *endo*-Cycloisomerisierung hin. Bei 1,7-Eninen wird nur die Gerüstumlagerung beobachtet. Alkyesubstituierte Enine reagieren über einen anderen Reaktionsweg: Das Substrat **589** liefert in Gegenwart von 10 Mol-% InCl_3 bei 80 °C in Dichlorethan ohne weiteres das Allylcyclopenten **590** [Gl. (200)].



In enger Anlehnung an die schon besprochenen Mechanismen der Pt- und Ga-katalysierten Gerüstumlagerungen

(Schema 27 bzw. 45) und gestützt auf umfangreiche Markierungsexperimente postulieren die Autoren den in Schema 46 dargestellten Mechanismus, um die Verschiedenheit von terminalen und inneren Dreifachbindungen zu erklären. Das



Schema 46. Mechanismus der In-katalysierten Gerüstumlagerung von 1,6-Eninen gemäß Gleichungen (199) und (200).

zwitterionische Intermediat **591**, das durch eine Reihe von Umwandlungen – analog dem Intermediat **578** in Schema 42 – entsteht, kann entweder dem gleichen Weg folgen und das Vinylcyclopenten **286** bilden („einfache Spaltung“) oder über zwei aufeinanderfolgende 1,2-Alkylverschiebungen und anschließende β -Hydrideliminierung zu **590** reagieren („modifizierte doppelte Spaltung“).

18. Schlussbemerkungen

Seit den grundlegenden Arbeiten von B. M. Trost et al. mit Palladium ist man bei Enin-Umlagerungen einen beträchtlichen Schritt vorangekommen. Eine Vielzahl an 1,6-Eninen wurde in Gegenwart verschiedener Metalle über unterschiedliche Reaktionswege zu funktionalisierten Carbo- oder Heterocyclen cyclisiert. Viele Arbeitsgruppen haben den Einfluss von funktionellen Gruppen auf die Umlagerungswege untersucht. Ru-, Rh-, Ir- und Ni-Katalysatoren haben – verglichen mit den Pd-Katalysatoren – interessante Aktivitäten und allgemein komplementäre Selektivitäten gezeigt, und zweifellos haben sich Platin und Gold als besonders attraktive Katalysatoren für die Entdeckung neuartiger Umlagerungen herausgestellt. Quecksilber, Cobalt, Chrom und Titan erwiesen sich bei einigen Substraten und Reaktionen als spezifischere Katalysatoren. Besonders hervorzuheben ist die außergewöhnliche Aktivität von Ag-, Cu-

und Fe-Katalysatoren, die eine neue Perspektive für die Katalyse eröffnet.

Bei all diesen Metallen kontrollierten nucleophile oder elektrophile Reste am 1, *n*-Enin vollkommen das Ergebnis der Cycloisomerisierungen und sorgten für eine enorme Erhöhung der Gerüstdiversität bei den synthetisierten Verbindungen. Für jede neue Umlagerung oder Tandemreaktion wurde ein Mechanismus vorgeschlagen und manchmal mit Hilfe von Markierungsexperimenten belegt. DFT-Rechnungen haben dank des hier inzwischen erreichten Niveaus zu einigen interessanten Argumenten geführt.

Die Verwendung von Übergangsmetallkatalysierten 1, *n*-Enin-Reaktionen schuf somit eine große Diversität in den erhaltenen cyclischen Strukturen. Viel polycyclische Derivate sind wichtige Zwischenstufen in Totalsynthesen von Naturstoffen oder biologisch aktiven Produkten.^[217] Allerdings gibt es bisher wenige Veröffentlichungen zur asymmetrischen Katalyse. Das bedeutet, dass es trotz der beträchtlichen Anstrengungen, neue, leistungsfähige Reaktionen zu entwickeln, noch dringend notwendig ist, strategische asymmetrische Methoden zu finden, die breit und auf unterschiedliche Strukturtypen anwendbar sind.

Eingegangen am 11. April 2007

Online veröffentlicht am 31. März 2008

Übersetzt von Dr. Margit Knauer, Bensheim

- [1] a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695; b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259; c) B. M. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471.
- [2] a) P. Anatas, J. C. Warner in *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**; b) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686; c) P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, 37, 94A; d) M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807; e) B. M. Trost, D. F. Toste, A. B. Pinkerton, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067.
- [3] a) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1; b) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365; c) L. F. Tietze, F. Haunert in *Stimulating Concepts in Chemistry* (Hrsg.: F. Vögtle, J. F. Stoddart, M. Shibasaki), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 39–64; d) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5959; e) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115; f) S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 137; g) J. D. Winkler, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167; h) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 289.
- [4] a) C. Aubert, L. Fensterbank, V. Gandon, M. Malacria in *Topics in Organometallic Chemistry* (Hrsg.: T. J. J. Müller), Springer, Heidelberg, **2006**, S. 259; b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635; c) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813; d) Z. Zhang, G. Zhu, X. Tong, F. Wang, X. Xie, J. Wang, L. Jiang, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1457; e) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 34; f) B. M. Trost, M. J. Krische, *Synlett* **1998**, 1; g) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2405; h) M. Malacria, J.-P. Goddard, L. Fensterbank in *Comprehensive Organometallic Chemistry III, Vol. 10.07* (Hrsg.: R. Crabtree, M. Mingos, I. Ojima), Elsevier, Amsterdam, **2006**, S. 299.
- [5] a) M. Méndez, V. Mamane, A. Fürstner, *Chemtracts: Org. Chem.* **2003**, 16, 397; b) A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 431; c) C. Bruneau, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2380; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2328; d) L. Añorbe, G. Dominguez, J. Perez-Castelles, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 4938.
- [6] B. M. Trost, M. Lautens, M. H. Hung, C. S. Carmichael, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7641.
- [7] a) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 476; b) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 527; c) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1941; d) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 39; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 38; e) W. Oppolzer in *Organometallic Reagents in Organic Synthesis* (Hrsg.: J. H. Bateson, M. B. Mitchell), Academic Press, London, **1994**, S. 161.
- [8] a) B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 651; b) B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4268.
- [9] B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 636.
- [10] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4255.
- [11] a) B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1781; b) B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4586.
- [12] B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4887.
- [13] Für eine frühe Anwendung siehe die Totalsynthese von (+)-Cassiol: a) B. M. Trost, Y. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6625; für eine neueres Beispiel siehe die Totalsynthese von 7-O-Methyldehydropinguisol: b) K. Harada, Y. Tonoi, H. Kato, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3829.
- [14] V. Balraju, R. V. Dev, D. S. Reddy, J. Iqbal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3569.
- [15] B. M. Trost, R. Walchli, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3487.
- [16] a) C. J. Kressierer, T. T. J. Müller, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6123; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5997; b) C. J. Kressierer, T. T. J. Müller, *Synlett* **2004**, 655; c) C. J. Kressierer, T. T. J. Müller, *Synlett* **2005**, 1721; d) C. J. Kressierer, T. T. J. Müller, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2237.
- [17] A. Hercouet, F. Berrée, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1717.
- [18] Y. Nakai, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 291.
- [19] Die Übergangsmetallkatalysierten asymmetrischen Cycloisomerisierungen wurden in einem Highlight behandelt: I. J. S. Fairlamb, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1066; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1048.
- [20] B. M. Trost, B. A. Czeskis, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 211.
- [21] A. Goeke, M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 686; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 662.
- [22] M. Hatano, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 249.
- [23] M. Hatano, K. Mikami, *Chem. Commun.* **2003**, 3871.
- [24] M. Hatano, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4704.
- [25] K. Mikami, M. Hatano, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5767.
- [26] G. C. Lloyd-Jones, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 215.
- [27] B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1636.
- [28] a) B. M. Trost, M. K. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1850; b) B. M. Trost, M. K. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3647.
- [29] B. M. Trost, M. Yanai, K. Hoogsteen, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5294.
- [30] a) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2183; b) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1085; c) B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, R. G. Ball, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 490.
- [31] a) A. Delgado, J. R. Rodriguez, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9282; b) J. Durán, M. Gulías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5693.
- [32] B. M. Trost, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3161.

- [33] H. Yamada, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3027.
- [34] C. H. Oh, C. Y. Rhim, M. Kim, D. I. Park, A. K. Gupta, *Synlett* **2005**, 2694.
- [35] C. H. Oh, H. H. Jung, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1535.
- [36] C. H. Oh, H. H. Jung, J. S. Kim, S. W. Cho, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 768; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 752.
- [37] C. H. Oh, J. W. Han, J. S. Kim, S. Y. Um, H. H. Jung, W. H. Jang, H. S. Won, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8365.
- [38] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9421.
- [39] Y. Yamamoto, S. Kuwabara, Y. Ando, H. Nagata, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6697.
- [40] a) J.-C. Galland, M. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8695; b) J.-C. Galland, S. Dias, M. Savignac, J.-P. Genêt, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5137; c) L. Charrault, V. Michelet, J.-P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4757.
- [41] C. Nevado, L. Charrault, V. Michelet, C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, M. Méndez, M.-N. Rager, J.-P. Genêt, A. M. Echavarren, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 706.
- [42] Y. Hanzawa, M. Yabe, Y. Oka, T. Taguchi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4061.
- [43] X. Tong, M. Beller, M. K. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4906.
- [44] L. L. Weibes, T. W. Lyons, K. A. Cybosz, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5836.
- [45] I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2320.
- [46] S.-Y. Onozawa, Y. Hatanaka, N. Choi, M. Tanaka, *Organometallics* **1997**, 16, 5389.
- [47] M. Lautens, J. Mancuso, *Org. Lett.* **2000**, 2, 671.
- [48] a) M. Mori, T. Hirose, H. Wakamatsu, N. Imakuni, Y. Sato, *Organometallics* **2001**, 20, 1907; b) Y. Sato, N. Imakuni, T. Hirose, H. Wakamatsu, M. Mori, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 392.
- [49] J. Marco-Martinez, V. López-Carillo, E. Buñuel, R. Simancas, D. J. Cárdenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1874.
- [50] Übersichten zu Ru-katalysierten Reaktionen sind: a) Lit. [2e]; b) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6788; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6630; c) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2599.
- [51] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 714.
- [52] B. M. Trost, L. Dong, G. M. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10259.
- [53] B. M. Trost, J.-P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15592.
- [54] Neuere Übersichten sind: a) H. Villar, M. Frings, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 55, zit. Lit.; b) S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1317; c) C. S. Poulsen, R. Madsen, *Synthesis* **2003**, 1; d) D. S. Meril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 585.
- [55] T. J. Katz, T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737.
- [56] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4564; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4490.
- [57] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6049.
- [58] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020.
- [59] a) R. Castarlenas, M. Eckert, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 2632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2576; b) eine neuere Übersicht ist: C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2232; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2176.
- [60] B. M. Trost, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9728.
- [61] M. Nishida, N. Adachi, K. Onozuka, H. Matsumura, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9158.
- [62] M. Mori, Y. Kozawa, M. Nishida, M. Kanamaru, K. Onozuka, M. Takimoto, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3245.
- [63] J. Le Pailh, D. C. Rodriguez, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *Synlett* **2000**, 95.
- [64] R. J. Madhushaw, C.-Y. Lo, C.-W. Hwang, M.-D. Su, H.-C. Shen, I. R. Shaikh, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15560.
- [65] J.-J. Lian, A. Odedra, C.-J. Wu, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4186.
- [66] C. A. Merlic, M. E. Pauly, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11319.
- [67] a) S. Datta, A. Odedra, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11606; b) A. Odedra, C.-J. Wu, T. B. Pratap, C.-W. Huang, Y.-F. Ran, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3406.
- [68] Y. Nishibayashi, M. Yoshikawa, Y. Inada, M. Hidai, S. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16066.
- [69] Eine neuere Übersicht ist: D. J. Wallace, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1946; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1912.
- [70] a) B. M. Trost, F. D. Toste, H. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2379; b) B. M. Trost, H. C. Shen, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2523; c) B. M. Trost, H. C. Shen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2375; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2313.
- [71] N. Chatani, K. Kataoka, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9104.
- [72] J. W. Faller, P. P. Fontaine, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1912.
- [73] a) J. W. Faller, D. G. D'alliessi, *Organometallics* **2003**, 22, 2749; b) J. W. Faller, P. P. Fontaine, *Organometallics* **2005**, 24, 4132.
- [74] B. M. Trost, R. E. Brown, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5877.
- [75] a) M. Eckert, F. Monnier, G. T. Shchetnikov, I. D. Titanyuk, S. N. Osipov, L. Toupet, S. Dérien, P. H. Dixneuf, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3741; b) F. Monnier, D. Castillo, S. Dérien, L. Toupet, P. H. Dixneuf, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 5632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5474.
- [76] F. Monnier, C. Vovard-Le Bray, D. Castillo, V. Aubert, S. Dérien, P. H. Dixneuf, L. Toupet, A. Lenco, C. Mealli, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6037.
- [77] R. Grigg, P. Stevenson, T. Worakun, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4967.
- [78] P. Cao, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6490.
- [79] B. L. Ashfeld, K. A. Miller, A. J. Smith, K. Tran, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1661.
- [80] a) P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4270; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4104; b) A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3607; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3457; c) A. Lei, J. P. Waldkirch, M. He, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4526.
- [81] a) A. S. K. Hashmi, P. Haufe, A. R. Nass, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1237; b) K. Mikami, S. Kataoka, K. Aikawa, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5777.
- [82] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8198.
- [83] D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 62.
- [84] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, A. Li, G. S. Tria, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 4016; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3942.
- [85] A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11472.
- [86] a) K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263; b) A. J. Fletcher, S. D. R. Christie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 1657; c) B. E. Hanson, *Comments Inorg. Chem.* **2002**, 23, 289; d) S. E. Gibson (née Thomas), A. Stevenazzi, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1844; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1800; e) J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32.
- [87] a) P. A. Wender, B. L. Miller in *Organic synthesis: theory and applications*, Vol. 2 (Hrsg.: T. Hudlicky), JAI, Greenwich, **1993**, S. 27; b) P. A. Wender, S. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765; c) P. A. Wender, F. C. Bi, G. G. Gamber, F. Gosselin, R. D. Hubbard, M. J. C. Scanio, R. Sun, T. J. Williams, L. Zhang, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 25; d) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 635.

- [88] P. A. Wender, H. Takahashi, B. Witulski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720.
- [89] a) P. A. Wender, D. Sperandio, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4164; b) P. A. Wender, T. J. Williams, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4550.
- [90] a) P. A. Wender, A. J. Dyckman, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2089; b) P. A. Wender, A. J. Dyckman, C. O. Husfeld, D. Kaderei, J. A. Love, H. Rieck, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10442.
- [91] a) B. L. Ashfeld, K. A. Miller, A. J. Smith, K. Tran, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1661; b) S. I. Lee, S. Y. Park, J. H. Park, I. G. Jung, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 91; c) S. R. Gilbertson, G. S. Hoge, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2075; d) S. R. Gilbertson, G. S. Hoge, D. Genov, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10077; e) B. Wang, P. Cao, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8041.
- [92] T. Shibata, Y.-K. Tahara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11766.
- [93] P. A. Evans, J. E. Robinson, E. W. Baum, A. N. Fazal, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8782.
- [94] S. I. Lee, S. Y. Park, Y. K. Chung, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2531.
- [95] a) P. A. Evans, E. W. Baum, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11150; b) P. A. Evans, E. W. Baum, A. N. Fazal, K. W. Lai, J. E. Robinson, J. R. Sawyer, *ARKIVOC* **2006**, *7*, 338.
- [96] a) M. Bosch, M. S. Brookhart, K. Ilg, H. Werner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2388; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2304; b) C. H. Oh, H. R. Sung, S. H. Jung, Y. M. Lim, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5493.
- [97] S. R. Gilbertson, B. DeBoeuf, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784.
- [98] B. Bennacer, M. Fujiwara, I. Ojima, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3589.
- [99] I. Ojima, R. J. Donova, W. R. Shay, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6580.
- [100] K. H. Park, S. Y. Kim, S. U. Son, Y. K. Chung, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4341.
- [101] S. E. Denmark, J. H.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3737.
- [102] H. Chakrapani, C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 157.
- [103] a) I. Ojima, S.-Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2385; b) I. Ojima, A. T. Vu, S.-Y. Lee, J. V. McCullagh, A. C. Moralee, M. Fujiwara, T. H. Hoang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9164; c) K. H. Park, I. G. Jung, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4967.
- [104] T. Hayashi, K. Inoue, N. Tanigushi, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9918.
- [105] T. Miura, M. Shimada, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1094.
- [106] Eine aktuelle Übersicht ist: T. Miura, M. Murakami, *Chem. Commun.* **2007**, 217.
- [107] T. Miura, T. Sasaki, H. Nakazawa, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1390.
- [108] a) H.-Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875; b) H.-Y. Jang, F. W. Hughes, H. Gong, J. Zhang, J. S. Brodbelt, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6174.
- [109] S. Shin, A. K. Gupta, C. Y. Rhim, C. H. Oh, *Chem. Commun.* **2005**, 4429.
- [110] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433.
- [111] a) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2405; b) J. L. Paih, D. C. Rodriguez, D. Dérien, P. H. Dixneuf, *Synlett* **2000**, 95.
- [112] a) T. Shibata, M. Yamasaki, S. Kadokawa, K. Takagi, *Synlett* **2004**, 2812; b) S. Kezuka, T. Okado, R. Takeuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1711.
- [113] T. Shibata, Y. Kobayashi, S. Maekawa, N. Toshida, K. Takagi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9018.
- [114] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271.
- [115] M. Méndez, M. P. Muñoz, C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511.
- [116] B. M. Trost, V. K. Chang, *Synthesis* **1993**, 824.
- [117] N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *Organometallics* **1996**, *15*, 901.
- [118] S. Oi, I. Tsukamoto, S. Miyano, Y. Inoue, *Organometallics* **2001**, *20*, 3704.
- [119] C. Nieto-Oberhuber, S. López, E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916.
- [120] a) M. H. Chisholm, H. C. Clark, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 202; b) B. Martín-Matute, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4754.
- [121] A. Fürstner, H. Szillat, B. Gabor, R. Mynott, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305.
- [122] A. Fürstner, H. Szillat, F. Stelzer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785.
- [123] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863.
- [124] B. M. Trost, G. A. Doherty, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801.
- [125] a) C. Fernandez-Rivas, M. Méndez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1221; b) C. Fernandez-Rivas, M. Méndez, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5197.
- [126] G. B. Bajracharya, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 892.
- [127] J. Blum, H. Beer-Krafts, Y. Badrieh, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567.
- [128] C. Nevado, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3191.
- [129] V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654.
- [130] Y. Harrak, C. Blazykowski, M. Bernard, K. Cariou, E. Mainetti, V. Mouriès, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656.
- [131] a) E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8018; b) E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2005**, *24*, 3172; c) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9345.
- [132] F. Marion, J. Coulomb, C. Courillon, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509.
- [133] A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244.
- [134] J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9705.
- [135] a) E. Mainetti, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2236; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132; b) J. Marco-Contelles, N. Arroyo, S. Anjum, E. Mainetti, N. Marion, K. Cariou, G. Lemière, V. Mouriès, L. Fensterbank, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4618.
- [136] Für Computerstudien zum Mechanismus dieser Umwandlung siehe: J. Marco-Contelles, E. Soriano, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2006**, *761*, 45.
- [137] M. Méndez, M. P. Muñoz, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549.
- [138] C. Nevado, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627.
- [139] a) L. Charrault, V. Michelet, R. Taras, S. Gladiali, J.-P. Genêt, *Chem. Commun.* **2004**, 850; b) V. Michelet, L. Charrault, S. Gladiali, J.-P. Genêt, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 397.
- [140] a) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750; b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350.
- [141] K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505.

- [142] C. Blaszykowski, Y. Harrak, M.-H. Gonçalves, J.-M. Cloarec, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3771.
- [143] B. A. Banu Prasad, F. K. Yoshimoto, R. Sarpong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12468.
- [144] E. J. Cho, M. Kim, D. Lee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5413.
- [145] a) E. Soriano, P. Ballesteros, J. Marco-Contelles, *Organometallics* **2005**, 24, 3182; b) S. Anjum, J. Marco-Contelles, *Tetrahedron* **2005**, 61, 4793.
- [146] B. P. Taduri, Y.-F. Ran, C.-W. Huang, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2006**, 8, 883.
- [147] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410; b) D. J. Gorin, D. Toste, *Nature* **2007**, 446, 395; c) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 8064; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7896; d) E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 333; e) S. Ma, S. Yu, Z. Gu, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 206; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 200; f) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7150; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6990; g) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 387; h) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2004**, 37, 51; i) A. Arcadi, S. Di Giuseppe, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 795; j) G. Bianchi, A. Arcadi, *Targets Heterocycl. Syst.* **2004**, 8, 82; k) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.* **2003**, 36, 3; l) G. Dyker, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4407; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4237; m) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, DOI: 10.1021.
- [148] a) G. C. Bond, *Gold Bull.* **1972**, 5, 11; b) M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, 405; c) G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, 96, 292; d) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405.
- [149] C. Nieto-Oberhuber, M. Paz Muñoz, E. Bunuel, C. Nevado, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2402.
- [150] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosc, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.
- [151] M. Freytag, S. Ito, M. Yoshifiji, *Chem. Asian J.* **2006**, 1, 693.
- [152] C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, M. Paz Muñoz, D. J. Cardenas, E. Bunuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6302; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6146.
- [153] S. I. Lee, S. M. Kim, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Synlett* **2006**, 2256.
- [154] M. R. Luzung, J. P. Markham, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10858.
- [155] F. Gagosc, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4129.
- [156] a) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11806; b) J. Sun, M. P. Conley, L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9705.
- [157] T. Shibata, Y. Ueno, K. Kanda, *Synlett* **2006**, 411.
- [158] C. M. Grisé, L. Barriault, *Org. Lett.* **2006**, 8, 5905.
- [159] a) H. Sticker, J. B. Davis, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1328; b) V. Rautenstrauch, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 950.
- [160] N. Marion, P. De Frémont, G. Lemière, E. D. Stevens, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2006**, 2048.
- [161] a) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Commun.* **2004**, 2546; b) A. Fürstner, P. Hannen, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3006.
- [162] X. Shi, D. J. Gorin, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5802.
- [163] O. N. Faza, C. S. Lopez, R. Alvarez, A. R. De Lera, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2434.
- [164] L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1442.
- [165] G. Lemière, V. Gandon, K. Cariou, T. Fukuyama, A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2207.
- [166] a) B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8132; b) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978.
- [167] S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2310.
- [168] S. Couty, C. Meyer, J. Cossy, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6878; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6726.
- [169] T. Yao, X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11164.
- [170] C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, M. Paz Muñoz, E. Jimenez-Nunez, E. Bunuel, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1694.
- [171] S. Lopez, E. Herrero-Gomez, P. Perez-Galan, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6175; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6029.
- [172] C. A. Witham, P. Mauleon, N. D. Shapiro, B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5838.
- [173] C. Nieto-Oberhuber, M. Paz Muñoz, S. Lopez, E. Jimenez-Nunez, C. Nevado, E. Herrero-Gomez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1677.
- [174] E. Genin, L. Leseurre, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Synlett* **2007**, 1780.
- [175] M. Paz Muñoz, J. Adrio, J. C. Carretero, A. M. Echavarren, *Organometallics* **2005**, 24, 1293.
- [176] A. K. Buzas, F. M. Istrate, F. Gagosc, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1159; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1141.
- [177] L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6962.
- [178] C. Nieto-Oberhuber, S. Lopez, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6178.
- [179] P.-Y. Toullec, E. Genin, L. Leseurre, J.-P. Genêt, V. Michelet, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 7587; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7427.
- [180] C. H. M. Amijs, C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2007**, 698.
- [181] E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5578; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4237.
- [182] J. D. Douin, M.-A. Boaventura, J.-M. Conia, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1726.
- [183] a) M. Nishizawa, V. K. Yadav, M. Skwarczynski, H. Takao, H. Imagawa, T. Sugihara, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1609; b) eine neuere Übersicht ist: M. Nishizawa, H. Imagawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, 64, 744.
- [184] a) H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2005**, 7, 451; b) H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Synlett* **2005**, 703; c) M. Nishizawa, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1999**, 57, 677.
- [185] S. J. Sturla, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1976.
- [186] T. Nishikawa, H. Shinobuko, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2795.
- [187] A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12236.
- [188] Für einige stöchiometrische eisenbasierte Enin-Umlagerungen siehe: a) A. J. Pearson, R. A. Dubbert, *Organometallics* **1994**, 13, 1656; b) S. Yamazaki, K. Yamada, K. Yamamoto, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 257.
- [189] Für eine katalytische En-Reaktion siehe: J. M. Takacs, L. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2200.
- [190] J. M. O'Conner, S. J. Friese, B. L. Rodgers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16342.
- [191] a) T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2328; b) S. Laschat, A. Becheanu, T. Bell, A. Baro, *Synlett* **2005**, 2547; c) N. E. Schore in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, Vol. 12 (Hrsg.: L. Hegedus), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 703; d) N. E. Schore in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 1037.
- [192] K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 534.

- [193] Ausgewählte Übersichten: a) L. V. R. Boñaga, M. E. Krafft, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9795; b) C. Aubert, O. Buisine, M. Petit, F. Slowinski, M. Malacria, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1463; c) M. Malacria, C. Aubert, J.-L. Renaud in *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 1* (Hrsg.: M. Lautens, B. M. Trost), Georg Thieme, Stuttgart, **2001**, S. 439.
- [194] a) O. Buisine, C. Aubert, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517; b) F. Slowinski, C. Aubert, M. Malacria, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 378; c) V. Gandon, D. Leboeuf, S. Amslinger, K. P. C. Vollhardt, M. Malacria, C. Aubert, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 7276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7114; d) G. Chouraqui, M. Petit, P. Phansavath, C. Aubert, M. Malacria, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1413; e) H. Kagoshima, M. Hayashi, Y. Hashimoto, K. Saigo, *Organometallics* **1996**, *15*, 5439.
- [195] A. Ajamian, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409.
- [196] B. M. Trost, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268.
- [197] S.-I. Ikeda, N. Daimon, R. Sanuki, K. Odashima, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797.
- [198] a) S.-I. Ikeda, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5975; b) S.-I. Ikeda, H. Yamamoto, K. Kondo, Y. Sato, *Organometallics* **1995**, *14*, 5015.
- [199] J. Montgomery, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 467, zit. Lit.
- [200] a) J. Montgomery, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2099; b) J. Montgomery, J. Seo, H. M. P. Chui, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6839; c) J. Montgomery, M. V. Chevliakov, H. L. Briemann, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16449; d) J. Montgomery, E. Oblinger, A. V. Savchenko, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4911; e) J. Montgomery, J. Seo, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1131; f) M. V. Chevliakov, J. Montgomery, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3346; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3144; g) M. Kimura, M. Mori, N. Murai, K. Kojima, Y. Tamaru, *Chem. Commun.* **2006**, 2813.
- [201] A. S. ElDouhaibi, M. Lozanov, J. Montgomery, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11460.
- [202] K. K. D. Amarasinghe, S. K. Chowdhury, M. J. Heeg, J. Montgomery, *Organometallics* **2001**, *20*, 370.
- [203] A. Saito, Y. Oka, Y. Nozawa, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2201.
- [204] a) P. A. Wender, T. E. Smith, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1255; b) F. Teply, I. G. Stary, A. Kollarovic, D. Saman, L. Rulisek, P. Fiedler, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175.
- [205] Y. Ni, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11162.
- [206] a) D. W. Macomber, M. D. Rausch, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5325; b) D. Bouyssi, N. Monteiro, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1297; c) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5139.
- [207] C. Fehr, I. Farris, H. Sommer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1839.
- [208] C. Fehr, J. Galindo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2967; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901.
- [209] N. T. Patil, H. Wu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4531.
- [210] T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023.
- [211] S. Porcel, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2672.
- [212] M. Bardají, O. Crespo, A. Laguna, A. K. Fischer, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *304*, 7.
- [213] N. Chatani, H. Inoue, T. Kotsuma, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294.
- [214] S. M. Kim, S. I. Lee, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5425.
- [215] E. M. Simmons, R. Sarpong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2883.
- [216] Y. Miyahana, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155.
- [217] K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134.