

Atomökonomische Synthesen – eine Herausforderung in der Organischen Chemie: die Homogenkatalyse als wegweisende Methode

Barry M. Trost*

Die Effizienz der Synthese komplexer organischer Verbindungen zu steigern gehört zu den reizvollsten Aufgaben für Synthesechemiker. Als erster Schritt hierzu ist die Entwicklung einer großen Zahl einfacher Additionsreaktionen und die Minimierung von Abfallprodukten erforderlich. Im Brennpunkt solcher Forschungen stehen Übergangsmetallkomplexe, die durch Änderung des Metalls und/oder der Liganden sowohl elektronisch als auch sterisch an die jeweiligen Erfordernisse exakt angepaßt werden können. Mit Ausnahme der katalytischen Hydrierung sind solche Methoden in komplexen Synthesen selten

angewendet worden und waren für C-C-Verknüpfungen bis zur Entwicklung der Kreuzkupplungen nahezu unbekannt. Übergangsmetallkomplexe können an einer Vielzahl von C-C-Bindungsbildungen beteiligt sein, die für den Aufbau der Grundgerüste organischer Verbindungen von Bedeutung sind. Ihre Fähigkeit, sich in C-H-Bindungen einzuschieben, ist Grundlage zahlreicher Additionsreaktionen an relativ unpolare π -Elektronensysteme. Sie ermöglichen nicht nur selektivere Reaktionen, sondern auch unkatalysiert nicht bekannte. Auf der Fähigkeit dieser Komplexe, π -Elektronensysteme zu präorganisieren, beruhen

sowohl einfache Additionen, die im allgemeinen mit anschließenden Wasserstoffverschiebungen einhergehen, als auch Cycloadditionen. Die Bildung „reaktiver“ Zwischenstufen unter mildesten Bedingungen stellt außerdem neue Arten von C-C-Verknüpfungen in Aussicht. Auch wenn hier eine Vielzahl erfolgreicher neuer Reaktionen vorgestellt wird, sind die Möglichkeiten für neue Entdeckungen enorm und bei weitem noch nicht ausgeschöpft.

Stichworte: Cycloadditionen · Katalyse · Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen · Synthetische Methoden

1. Einleitung

Das Ziel, gleichzeitig Rohstoffverbrauch und Abfallmenge zu reduzieren, hat auch für Chemiker größere Dringlichkeit erhalten, da die Gesellschaft auf Umweltaspekte zunehmend Gewicht legt. Daher wird die Effizienz bei der Herstellung der unzähligen Substanzen, die zur Befriedigung der gesellschaftlichen Bedürfnisse, die von neuen, besseren Materialien bis zu neuen und wirksameren Chemotherapeutica reichen, erforderlich sind, nicht mehr nur unter dem Aspekt der Selektivität (Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität) beurteilt, sondern zunehmend auch unter atomökonomischen Aspekten – das ist die Frage nach der Zahl der Atome aller Ausgangsmaterialien, die im Produkt enden^[1]. Die ideale chemische Reaktion ist nicht nur selektiv, sondern auch eine einfache (inter- oder intramolekulare) Addition, bei der jeder weitere Reaktant nur in katalytischen Mengen notwendig ist.

Die Hersteller von Handelschemikalien haben die Bedeutung dieses Gesichtspunktes erkannt. Deshalb sind die zugegebenen vielen gängigen Verfahren, die nicht mit diesen Zielen überein-

stimmen, auch großenteils relativ alte Techniken. „Neuere“ Methoden wie die Hydroformylierung^[2], die Ziegler-Natta-Polymerisation^[3] und die Hydrocyanierung^[4] sind eindrucksvolle Beispiele für die praktische Anwendbarkeit und Bedeutung von Verfahren mit den genannten Eigenschaften. Allerdings spielen diese Techniken bei der Herstellung von Feinchemikalien eine weit kleinere Rolle. Zweifellos muß bei der Planung jeder chemischen Produktion die Umweltverträglichkeit ein Ziel mit hoher Priorität sein.

Mit den zunehmend anspruchsvolleren Substanztypen, die zur Erfüllung gesellschaftlicher Anforderungen hergestellt werden müssen, wird diese Aufgabe ziemlich entmutigend. Häufig ist die Synthese solcher Verbindungen auf möglichst ökonomische Weise bereits eine große Herausforderung, sie auch atomökonomisch durchzuführen, ein fast unerreichbares Ziel. Das Problem beruht zum Teil auf der mangelnden Selektivität der in Frage kommenden Verfahren. So kommt die Diels-Alder-Reaktion neben der katalytischen Hydrierung der idealen chemischen Reaktion hinsichtlich Atomökonomie sowie Chemo-, Regio- und Diastereoselektivität am nächsten^[5]. Eine Herausforderung und Gegenstand intensiver Arbeiten ist es aber, Enantioselektivität auf katalytischem Weg zu erzielen^[6]. Bei den meisten anderen Reaktionen dagegen fehlt die Atomökonomie. Praktisch bedeutet dies, daß wir das Ideal, in dem alle Reaktionen

[*] Prof. B. M. Trost
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. + 415/725-0259

einfache Additionen sind, anstreben sollten, aber nicht erwarten können, es immer zu erreichen. Ist in einer Reaktion der Form $A + B \rightarrow C + D$ das gewünschte Produkt C, sollte das Nebenprodukt D so gering und unschädlich wie möglich sein. Die Katalyse durch Übergangsmetallkomplexe spielt für die Atomökonomie eine Hauptrolle – in bezug sowohl auf eine Verbesserung vorhandener als auch auf die Entdeckung neuer Verfahren. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die Bildung von C-C-Bindungen in komplexen organischen Synthesen durch Homogenkatalyse. Daher gehören Polymerisationsmethoden, obwohl sie äußerst wichtig sind, nicht zum Thema. Mehrere altbekannte, durch Übergangsmetalle katalysierte Reaktionen wie die Carbonylierung sind gut untersucht und beschrieben; sie werden daher an dieser Stelle ebenfalls nicht behandelt.

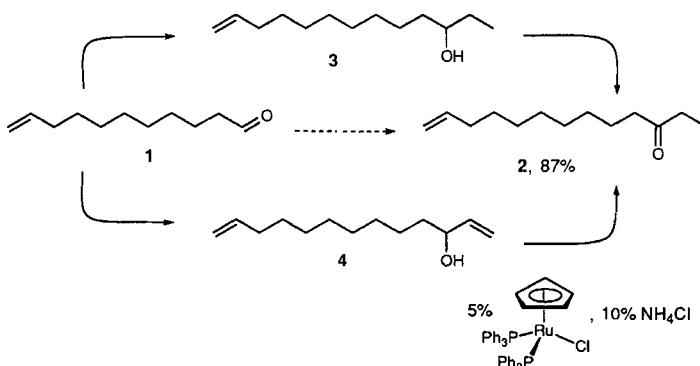
2. Prototrope Umlagerungen

Die Fähigkeit von Übergangsmetallkomplexen, C-H-Bindungen zu knüpfen und aufzubrechen, bildet die Grundlage nicht nur für die naheliegende katalytische Hydrierung, sondern auch für viele andere katalytische Verfahren. Olefinisomerisierungen^[7] können über den Einschub in eine Allyl-C-H-Bindung verlaufen (Schema 1), wie für die rutheniumkatalysierte intra-



Schema 1.

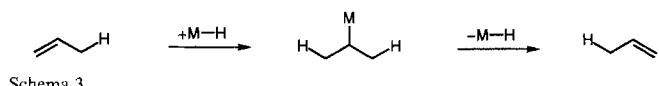
molekulare Redoxreaktion eines Allylalkohols (Schema 2, **4** → **2**) vorgeschlagen wurde^[8]. Obwohl viele Metallkomplexe Olefinisomerisierungen bewirken, sind sie wegen ihrer fehlenden Chemoselektivität für Edukte wie **4** nutzlos. Das Beispiel veranschaulicht die Möglichkeiten, die eine Übergangsmetallkatalyse unter atomökonomischen Gesichtspunkten bietet: Während die „normale“ Umwandlung des Aldehyds **1** in **2** zwei Stufen erfordert, wobei **3** mit stöchiometrischen Mengen des metallorganischen Reagens hergestellt und anschließend mit stöchiometrischen Mengen an Oxidationsmittel oxidiert wird, ersetzt die in



Schema 2.

Schema 2 beschriebene Reaktion die Oxidation durch eine einfache prototrope Isomerisierung. **4** kann aus **1** durch Umsetzung mit der stöchiometrischen Menge Vinylmetallverbindung gebildet werden, aber es kann auch durch katalytische Additionen von Acetylen^[9] und anschließend von Wasserstoff entstehen, so daß der Aldehyd **1** mit hervorragender Atomökonomie in das Keton **2** umgewandelt wird.

Isomerisierungen über C-H-Einschubreaktionen werden durch die Stabilität von π -Allylmetall-Komplexen begünstigt. Solche Reaktionswege sind jedoch nicht immer möglich. Ein anderer Mechanismus verläuft über die Addition eines Metallhydrids und eine β -Eliminierung (Schema 3). Dieser Weg er-

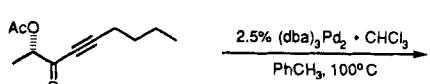


Schema 3.

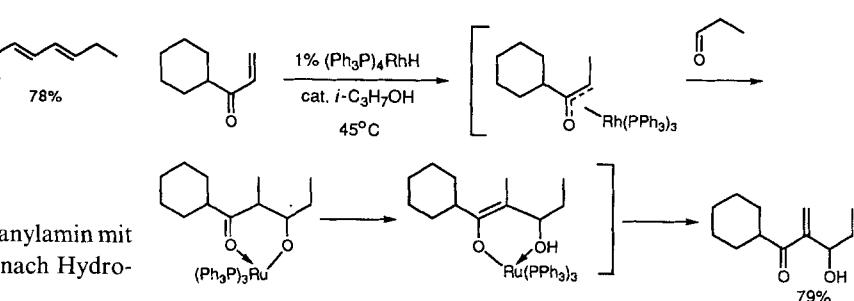
möglicht die Isomerisierung von Alkinen zu Dienen (Schema 4), die aus geometrischen Gründen nicht nach dem π -Allylmechanismus reagieren können^[10, 11]. Ähnliche Reaktionen werden außer durch Palladiumkomplexe auch durch entsprechende Iridium-^[11], Ruthenium-^[12] und Rhodiumverbindungen^[13] katalysiert.



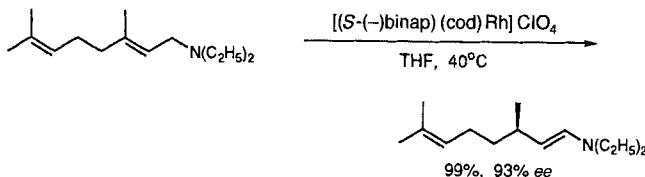
Barry M. Trost, geboren 1941 in Philadelphia, Pennsylvania, studierte bis zum Bachelor-Abschluß 1962 an der University of Pennsylvania und promovierte 1965 am Massachusetts Institute of Technology. Anschließend wechselte er sofort an die University of Wisconsin, an der er 1969 zum Professor of Chemistry und 1982 zum Vilas Research Professor ernannt wurde. 1987 wechselte er als Professor of Chemistry nach Stanford und wurde 1990 Tamaki Professor of Humanities and Sciences. Er war ferner als Gastprofessor in Deutschland (Marburg, Hamburg, München), Frankreich (Paris VI und Paris-Sud), Italien (Pisa), Dänemark (Kopenhagen) und Spanien (Barcelona). 1994 wurde ihm die Ehrendoktorwürde der Université Claude-Bernard (Lyon I), Frankreich, verliehen. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen für Lehre und Forschung, zuletzt den Roger Adams Award der American Chemical Society (1995). 1980 wurde er zum Mitglied der National Academy of Sciences der USA und 1982 zum Fellow der American Academy of Sciences gewählt.



Schema 4. dba = Dibenzylidenaceton.



Schema 7.

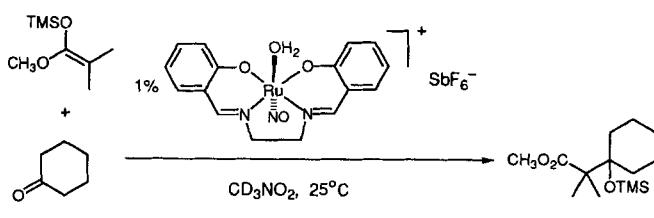


Schema 5. cod = Cyclooctadien, binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.

lyse des Enamins Citronellal erhalten wird^[14, 15], dient als Schlüsselschritt der Synthese von α -Tocopherol^[16] sowie einer industriellen Herstellung von Menthol^[17].

3. Intermolekulare prototrope und verwandte Reaktionen

Die Aldoladdition und verwandte Additionen an die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen erfordern im allgemeinen die Verwendung von Brønsted-Basen oder -Säuren – meistens in stöchiometrischen Mengen. Die Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren für solche Umsetzungen bietet neben der Vermeidung stöchiometrischer Reagensmengen zwei weitere Vorteile: 1) neutralere Reaktionsbedingungen, die die Chemoselektivität steigern können, und 2) die Aussicht auf asymmetrische Induktion. Die Enol-Silylether-Variante der Aldoladdition lässt sich durch einen Rutheniumkatalysator wirkungsvoll beschleunigen (Schema 6) und verläuft in weniger als

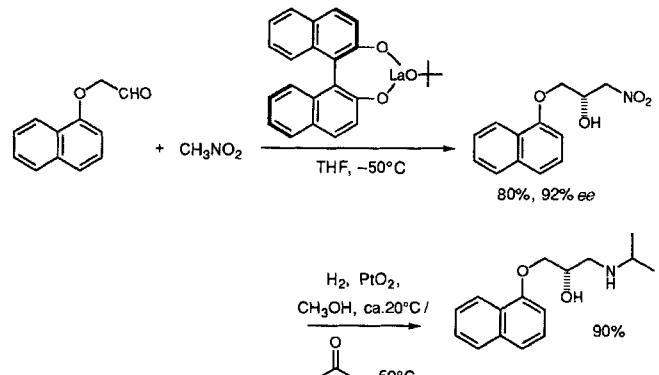


Schema 6.

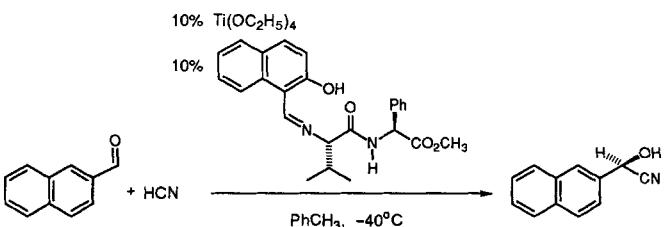
3 min mit >90 % Umsatz, wobei angenommen wird, daß das Rutheniumzentrum die Elektrophilie des Carbonylpartners durch Koordinierung steigert, d.h. als Lewis-Säure wirkt^[18]. Die mechanistische Vielfalt von Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen lässt jedoch auch unkonventionelle Aldolreaktionen zu. Wie aus Schema 7 hervorgeht, ist die Bildung eines Enolats durch Hydrometallierung des Enons Ausgangspunkt einer Net-

to-Aldolreaktion mit ungesättigten Ketonen als Aldol-Donor – eine Rolle, die sie in einfachen Säure- oder Basen-katalysierten Reaktionen nicht spielen können^[19].

Die Hoffnung, daß übergangsmetallkatalysierte Varianten mit guter Enantioselektivität ablaufen können, beginnt sich zu erfüllen. Die Addition von Nitromethan an Aldehyde (Henry-Reaktion) verläuft in Gegenwart einer Lanthanbase als Katalysator mit guter asymmetrischer Induktion^[20]. Diese Reaktion wird für eine einfache Synthese von (S)-(-)-Propanolol verwendet (Schema 8)^[21]. Die Cyanhydrinbildung wird durch einen Titankomplex als Äquivalent für eine chirale Lewis-Säure erleichtert (Schema 9)^[22].

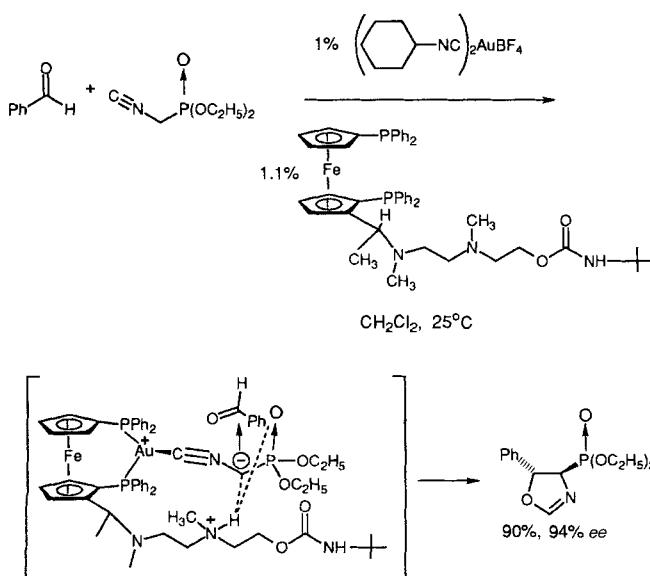


Schema 8.



Schema 9.

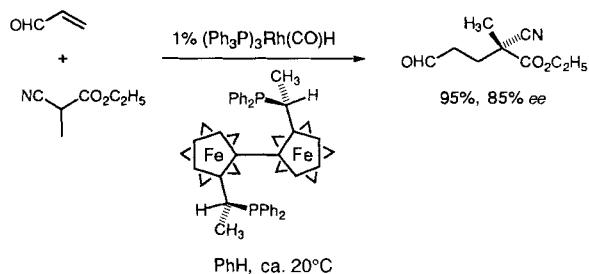
Die gold- und silberkatalysierte Aldoladdition von Isonitrilen verläuft in Gegenwart eines chiralen Liganden mit hoher asymmetrischer Induktion. Hieraus ergibt sich eine asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren aus α -Isocyancarboxylaten^[23]. Phosphoranaloga entstehen durch Verwendung entsprechender α -Isocyancarboxylate (Schema 10)^[24]. Die Fähigkeit von Iso-



Schema 10.

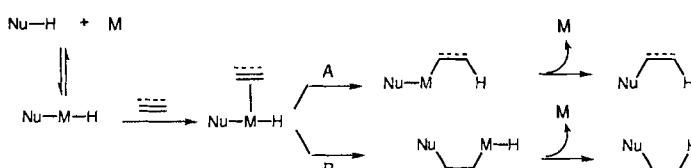
nitrilen, an Gold oder Silber zu koordinieren, sorgt für die Aktivierung des Isonitrils und fördert damit die Deprotonierung und Addition an die Carbonylverbindung.

Die gleiche Aktivierungsart liegt der metallkatalysierten Michael-Addition von Nitrilen zugrunde, bei der die Koordinierung des Nitrit-Stickstoffatoms die Addition einleitet^[25]. Die asymmetrische Addition von α -Cyanpropionsäureethylester an Prop-2-enal unterstreicht den Nutzen dieser Übergangsmetallkatalysierten Variante der Michael-Reaktion (Schema 11)^[26].



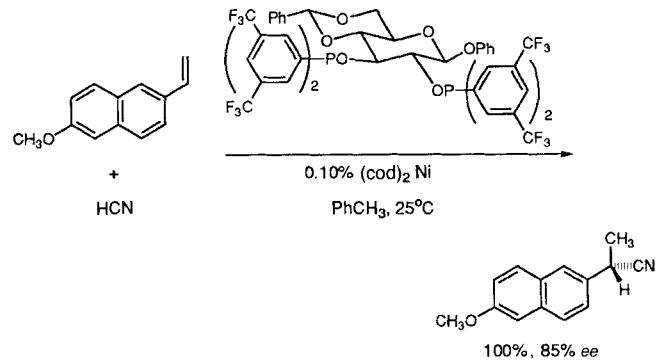
Schema 11.

Die Verwendung eines Übergangsmetalls zur Aktivierung eines Pronucleophils für Additionen schafft eine neue Reaktionsmöglichkeit, die es für Hauptgruppenelemente nicht gibt – die Addition an unpolare Mehrfachbindungen. Durch die wichtigen und leicht verlaufenden Verfahren Hydrometallierung und Carbametallierung, die für Übergangselemente charakteristisch sind, lassen sich Additionen von C-H-Bindungen an Doppel- oder Dreifachbindungen bewerkstelligen (Schema 12).



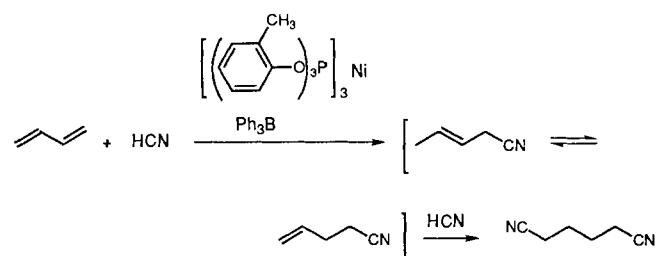
Schema 12. Formale Darstellung der Hydrometallierung A und Carbametallierung B als Wege zur Addition von C-H-Bindungen an unpolare Doppel- und Dreifachbindungen.

Die nickelkatalysierte Hydrocyanierung von Olefinen^[4, 27] beginnt mit einer Hydrometallierung (Schema 12, Weg A), die in Gegenwart eines chiralen Liganden mit hoher asymmetrischer Induktion verlaufen kann (Schema 13)^[28]. Der in Sche-



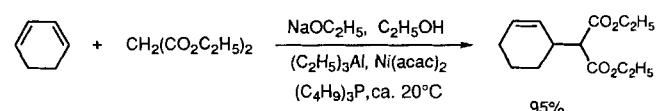
Schema 13.

ma 12 vorgeschlagene *cis*-Charakter der Addition^[29] führt bei der Hydrocyanierung von 1-Alkinen zu den (*E*)-Isomeren substituierter Acrylnitrile^[30]. Hervorragende Aczeptoren sind Diene, da die Zwischenstufe ein π -Allylnickel-Komplex ist^[4, 31]. Die Verbindung einer Hydrocyanierung mit einer Olefin-Isomerisierung führte zu einer industriell einsetzbaren Synthese von Adipinsäuredinitril (Schema 14)^[4, 32].



Schema 14.

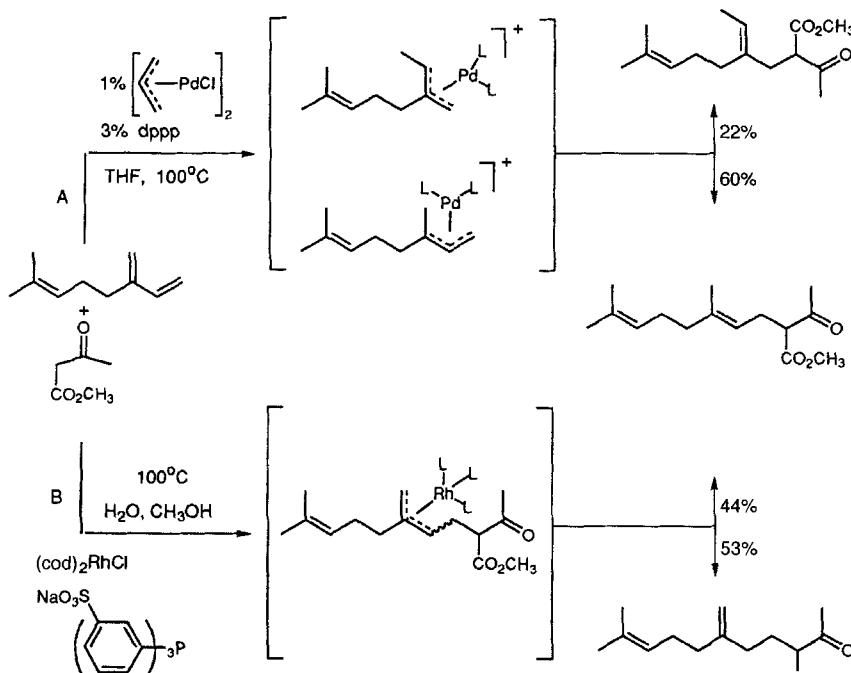
Nickelkomplexe katalysieren auch die Addition methylenaktiver Verbindungen wie Malonsäureester und β -Ketoester an cyclische Diene (Schema 15)^[33], die vermutlich nach einem ähn-



Schema 15. acac = Acetylacetonat.

lichen Mechanismus abläuft (Schema 12, Weg A). Die analoge Umsetzung acyclischer Diene wird normalerweise durch die Dienoligomerisierung erschwert, die eine wichtige und interessante Reaktion für sich ist (siehe Schema 31). Solche Oligomerisierungen können durch die Verwendung von Palladiumkomplexen mit zweizähnigen Liganden als Katalysatoren zugunsten

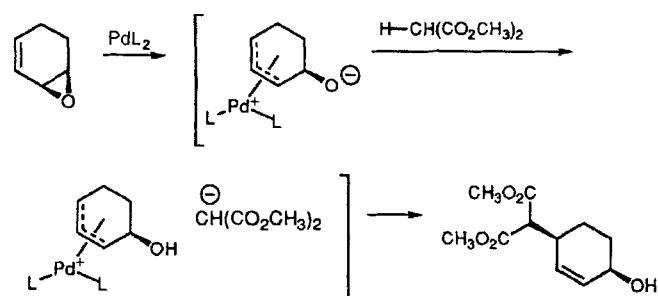
einfacher Additionen unterdrückt werden (Schema 16, Weg A)^[33]. Mit einem unsymmetrischen Dien wie Myrcen können zwei regioisomere π -Allylpalladium-Komplexe gebildet werden, aus denen zwei regioisomere Produkte entstehen, von denen allerdings eines überwiegt. Das in 60 % Ausbeute isolierte Hauptisomer ist eine industriell wichtige Zwischenstufe für die Synthese der Vitamine A und E.



Schema 16. dppp = 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan.

Durch Wechsel des Katalysators lässt sich der Mechanismus ändern. So löst eine rhodiumkatalysierte Reaktion dieselbe Addition durch Carbamatellierung (Schema 12, Weg B) aus, wobei ein anderes Produktgemisch entsteht, das aus der fehlenden Regioselektivität im Protonenübertragungsschritt resultiert (Schema 16, Weg B)^[34]. Dieser Reaktionsweg ist industriell nützlich, da beide Produkte zu Pseudoionon, der Schlüsselverbindung auf dem Weg zu den Vitaminen A und E, umgesetzt werden können.

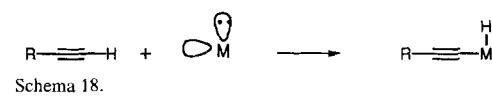
Eine verwandte, mechanistisch aber anders verlaufende Umsetzung ist die palladiumkatalysierte Addition von Pronucleophilen an Vinyllepoxyde (Schema 17). Bei dieser Reaktion wird das Epoxid durch Palladium ionisiert; dabei entsteht die Base,



Schema 17.

die das Pronucleophil deprotoniert und damit den normalen nucleophilen Angriff auf den π -Allylkomplex einleitet^[35]. Stereochemisch verläuft die Umsetzung stets so, daß die neue C-C-Bindung – unabhängig von der Regiochemie – an derselben Seite des π -Systems gebildet wird, an der die Abgangsgruppe austritt. Regiochemisch wird im allgemeinen, wie in Schema 17 gezeigt, der dem Sauerstoffatom abgewandte Allylterminus angegriffen. Diese Reaktion unterscheidet sich von der einfachen basenkatalysierten nucleophilen Ringöffnung in der Regio- und der Diastereoselektivität.

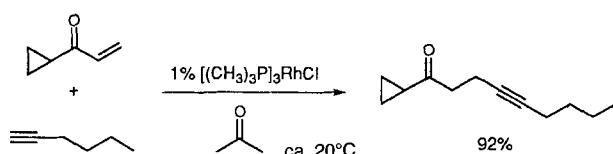
Die Fähigkeit von Übergangsmetallen, sich, wie in Schema 18 formal dargestellt, leicht in acetylenische C-H-Bindungen einzuschieben,



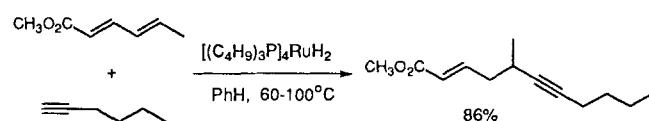
ist sowohl auf die Acidität dieses Protons als auch auf die hervorragenden Koordinations-eigenschaften der Acetylenbindung zurückzuführen. Daher können 1-Alkinen ähnlich wie HCN und methylenaktive Verbindungen gemäß Schema 12 reagieren.

Rhodium- (Schema 19)^[36] und Rutheniumkomplexe (Schema 20)^[37] katalysieren die Addition von 1-Alkinen an aktivierte Olefine und Diene. Markierungsexperimente mit Deuterium zeigten, daß die Reaktion mit Dienen als reine *cis*-1,2-Addition verläuft. Die trotz hoher Ausbeuten niedrigen Umsätze der rhodiumkatalysierten Reaktionen schränken ihre Anwendbarkeit ein.

Die Addition an nichtaktivierte Mehrfachbindungen ist wegen der normalerweise vorherrschenden Selbstaddition erschwert. Beispielsweise verläuft sogar dann die Dimerisierung in Gegenwart eines Palladiumkatalysators gut, wenn das Alkin

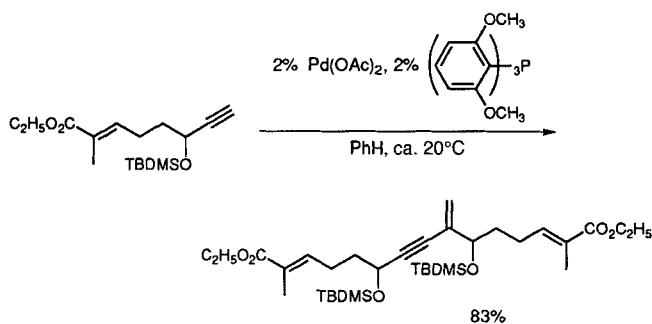


Schema 19.

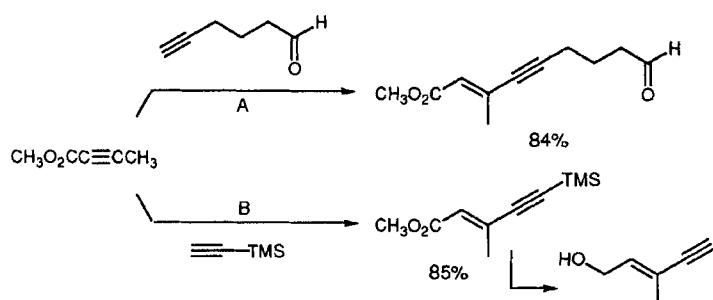


Schema 20.

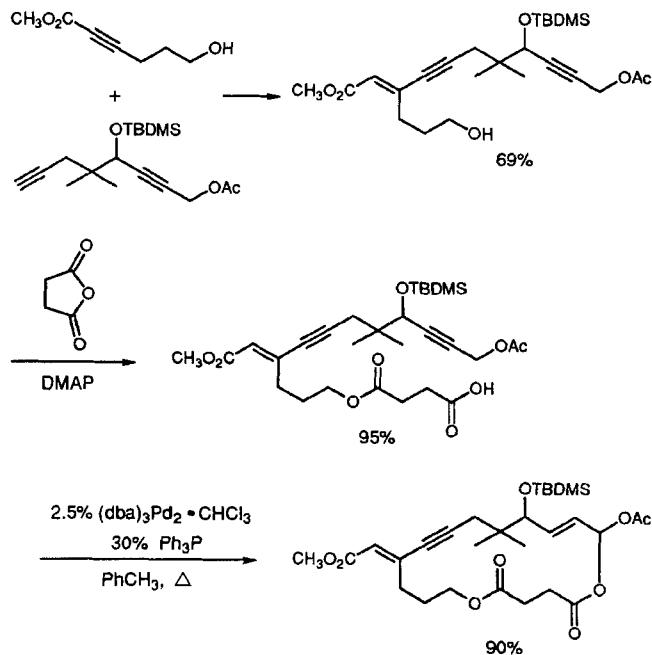
eine aktivierte Alkeneinheit enthält (Schema 21)^[38]. Ein aktivierte 1-Alkin dagegen fängt die Organopalladium-Zwischenstufe vollständig und hoch chemoselektiv ab. So findet sogar mit einem nicht geschützten Aldehyd eine unsymmetrische Kupp-

Schema 21. *TBDMS* = *tert*-Butyldimethylsilyl.

lung statt (Schema 22, Weg A)^[39]. Das Addukt aus Butincarbonylmethylester und Trimethylsilylacetylen (Schema 22, Weg B)^[40] kann leicht in einen wichtigen Synthesebaustein für

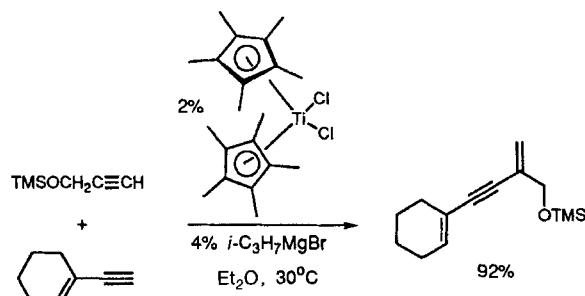
Schema 22. Die Reaktionsbedingungen bei A und B sind die gleichen, wie die in Schema 20 angegebenen. *TMS* = Trimethylsilyl.

Vitamin A überführt werden^[41]. Schema 23 zeigt die Verwendung dieser Reaktion als Schlüsselschritt beim Aufbau einer acyclischen Carbonsäure, die schließlich eine palladiumkatalysierte Lactonisierung via Cycloisomerisierung eingeht^[42]. So

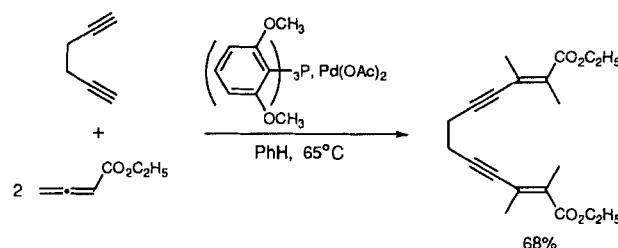


Schema 23. Bedingungen für den ersten Schritt wie in Schema 20 angegeben. DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

entsteht aus zwei Alkinbausteinen durch eine einfache Folge inter- und intramolekularer Additionen ein relativ kompliziertes 18gliedriges Makrodiolid. Eine besonders bemerkenswerte Selektivität konnte mit einem Titan(II)-Katalysator beobachtet werden, der die Kupplung eines ungesättigten 1-Alkins als Donor mit einem gesättigten 1-Alkin als Acceptor auslöst (Schema 24)^[43]. Allene sind wirksame Aczeptoren für 1-Alkine, wobei neuartige Oligo(enine) entstehen können (Schema 25)^[44].

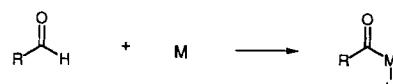


Schema 24.



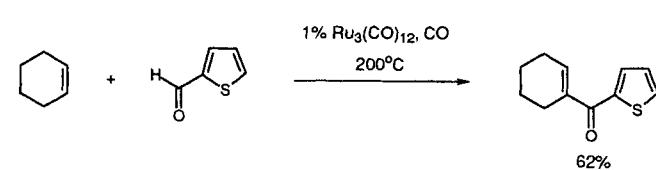
Schema 25.

Die Erweiterung dieses Konzepts auf andere Additionen hängt von der Fähigkeit der Übergangsmetalle zu C-H-Einschubreaktionen ab. Die Eigenschaft von Übergangsmetallen, über eine Acylmetallhydrid-Zwischenstufe Aldehyde zu decarbonylieren (Schema 26), lässt auf die Möglichkeit schließen,

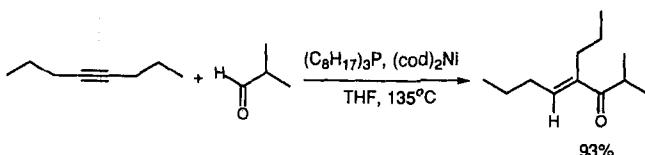


Schema 26.

diese Zwischenstufe wie in Schema 12 gezeigt abzufangen. Während die Abfangreaktion mit einem einfachen Olefin in Gegenwart eines Rutheniumkomplexes nur in mäßiger Ausbeute gelingt (Schema 27)^[45], werden mit einem Alkin unter Nickelkatalyse gute Ausbeuten erzielt (Schema 28)^[46]. Anders als bei



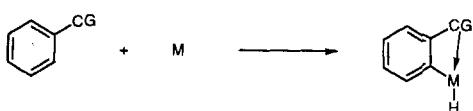
Schema 27.



Schema 28.

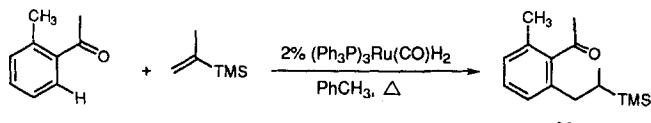
vielen heterogen katalysierten Prozessen, in denen Schwefel als Katalysatorgift wirkt, ist seine Anwesenheit in Substraten mit homogen katalysierten Reaktionen vereinbar. Die (*E*)-Konfiguration des Produkts in Schema 28 ist mit einer *cis*-Addition in Einklang.

Die Präkoordinierung eröffnet bei vielen Übergangsmetallkatalysierten Umsetzungen einen kinetischen Reaktionsweg, so auch bei der *ortho*-Metallierung (Schema 29). Mit einem Ruthe-



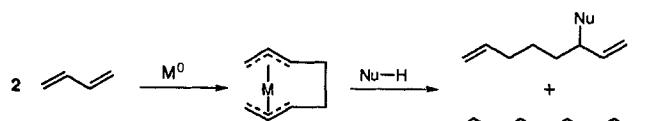
Schema 29. CG = koordinierende Gruppe.

niumkatalysator, der durch Abspaltung von Wasserstoff koordinativ ungesättigt wird, zur *ortho*-Metallierung addieren Arylketone an ungehinderte Olefine, insbesondere Vinylsilane^[47]. Aus dem Beispiel in Schema 30 wird der kinetisch bevorzugte Einschub in eine sp^2 - statt in eine sp^3 -C-H-Bindung deutlich, obwohl die Benzylmetall-Zwischenstufe, die sich im zweiten Fall bilden würde, durch Konjugation besser stabilisiert ist und eine niedrigere Bindungsenergie hat.



Schema 30.

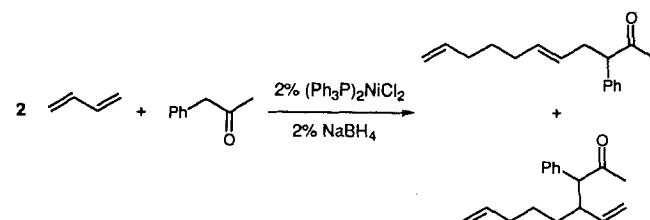
Additionsreaktionen mit einfachen Dienen sind häufig durch Selbstoligomerisierung oder -telomerisierung erschwert. Es wird angenommen, daß an diesen Reaktionen Bis(allyl)metall-Komplexe als Zwischenstufen beteiligt sind, die mit Pronucleophilen zu regioisomeren Additionsprodukten reagieren (Schema 31).



Schema 31.

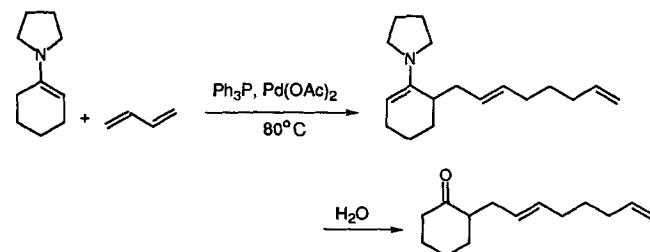
Obwohl diese Reaktionen durch viele Metalle einschließlich Co, Ir, Rh und Ru katalysiert werden, konzentrieren sich die meisten Arbeiten auf Ni^[48] und Pd^[49]. Beispielsweise ergibt ein in situ aus Triphenylphosphan und Nickelchlorid gebildeter Ni⁰-

Katalysator in Gegenwart von Natriumborhydrid ein 85:15-Gemisch aus den in Schema 32 abgebildeten 2:1-(Telomeren) und den 1:1-Addukten aus Butadien und Benzylmethylketon^[50]. Innerhalb der 2:1-Addukte beträgt das Verhältnis von



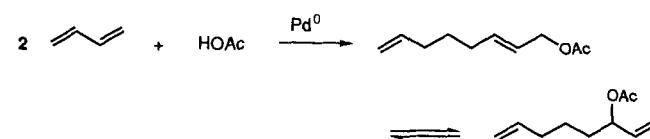
Schema 32.

linearem zu verzweigtem Isomer 8.4:1. Eine bessere Selektivität innerhalb der telomeren Produkte erhält man mit der palladiumkatalysierten Umsetzung (Schema 33)^[51]. Das Essigsäure-



Schema 33.

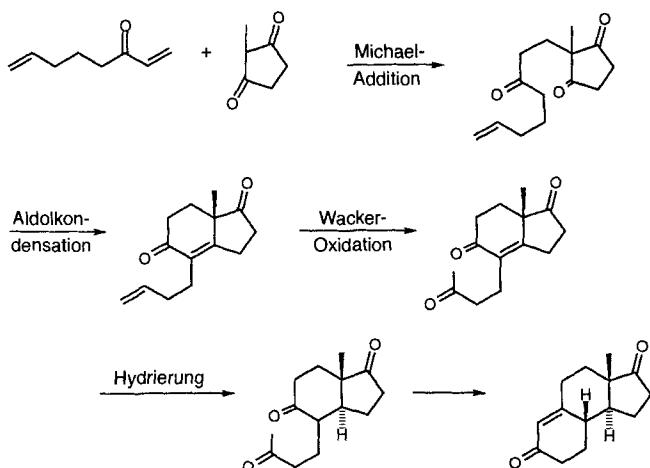
Addukt (Schema 34) hat sich für die Synthese von Naturstoffen als besonders nützlich erwiesen. So wird das lineare Addukt, das in 88 % Ausbeute und mit einer Regioselektivität von 28:1 entsteht [Katalysator: (*o*-C₆H₄O)₃P, Pd(OAc)₂]^[52], als wertvolle Zwischenstufe für Synthesen der Duftstoffkomponente Muscon^[53] und des Makrolids Diplodialid^[54] eingesetzt. Das verzweigte Produkt aus Schema 34 läßt sich leicht in Octa-1,7-dien-



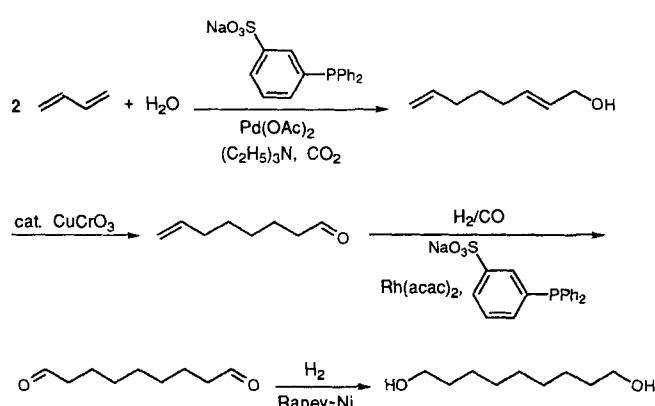
Schema 34.

3-on umwandeln, das durch eine einfache Sequenz in eine nützliche Steroidzwischenstufe überführt werden kann (Schema 35)^[55]. Da alle Reaktionen entweder einfache Additionen sind oder lediglich Wasser als Nebenprodukt liefern, ist diese Synthesestrategie sehr atomökonomisch. Eine industrielle Synthese von 1,9-Nonandiol (Schema 36) vereint eine prototrope Addition und die Isomerisierung des Telomers 2,7-Octadien-1-ol mit einer Hydroformylierung und Hydrierung, ist also eine ideale Synthesestrategie für dieses Produkt^[56].

Die Verwendung nichtacider Reaktionspartner für Additionen an ungesättigte π -Elektronensysteme erfordert ein Metall-

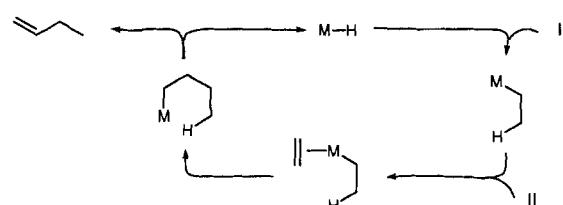


Schema 35.



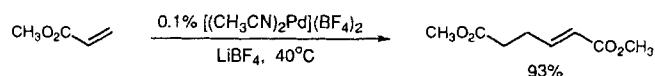
Schema 36.

hydrid für die Einleitung der Reaktion (Schema 37). Die Dimerisierung von Olefinen durch Komplexe der späten Übergangsmetalle ist ein Beispiel dafür. Während normalerweise Nickel der bevorzugte Katalysator bei nichtfunktionalisierten Olefinen



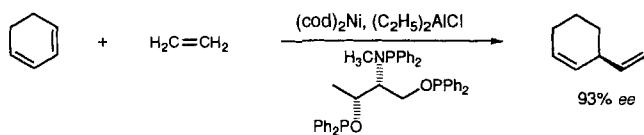
Schema 37.

ist, wird für die Dimerisierung von Acrylsäuremethylester ein „nackter“ Pd^{2+} -Katalysator empfohlen (Schema 38)^[57]. Zwischen einfachen (z.B. Ethylen) und durch Spannung (z.B. Norbornen)^[58] oder elektronisch aktivierten Olefinen (z.B. Styrol)^[59] können Kreuz-,dimerisierungen“ ablaufen. Aber auch



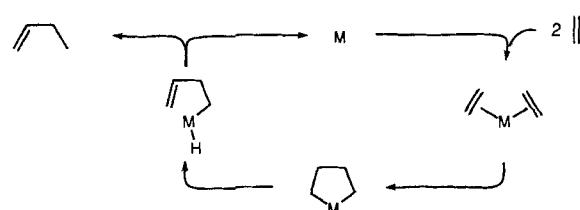
Schema 38.

ein Dien ist ein hervorragender Reaktionspartner für die Hydrovinylierung, bei der die asymmetrische Induktion durch Übergangsmetallkatalyse genutzt werden kann (Schema 39)^[60].



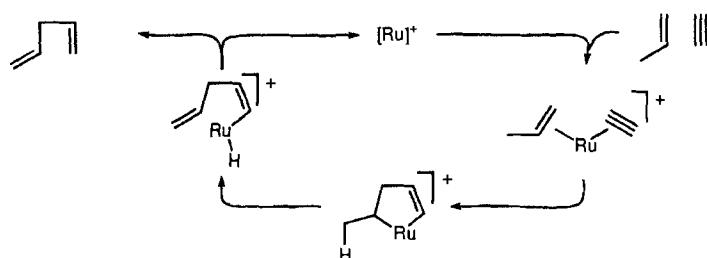
Schema 39.

Ein Alternativmechanismus zu dem in Schema 37 verläuft über einen Metallacyclus (Schema 40). Dieser Reaktionsweg erfordert eine β -H-Eliminierung in einem Metallacyclopentan, die



Schema 40.

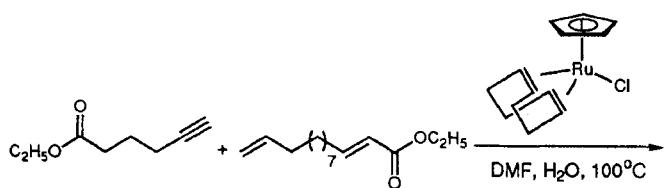
geometrisch schwierig ist, da der Diederwinkel zwischen der C-M- und der β -C-H-Bindung nicht – wie für solche Eliminierungen notwendig – ohne weiteres 0° werden kann^[61]. Dennoch scheint eine rutheniumkatalysierte Addition nach diesem Mechanismus abzulaufen, wobei das genannte Problem durch eine exocyclische Eliminierung entsprechend Schema 41 umgangen



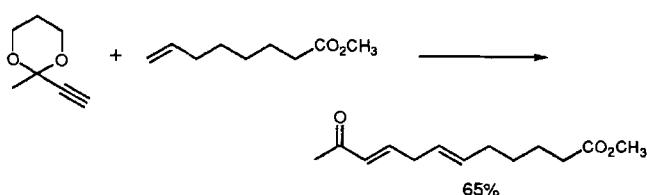
Schema 41.

wird. So ist die thermische Umsetzung eines Alkins mit terminaler oder innenliegender Dreifachbindung mit einem monosubstituierten Olefin in Gegenwart eines Rutheniumkomplexes das Äquivalent einer hochselektiven Reaktion vom Alder-En-Typ (Schema 42)^[62]. Die hohe Chemoselektivität dieser Reaktion zeigt sich in der Toleranz der meisten funktionellen Gruppen (Ester, Ketone, Alkohole, Ketale usw.): Normalerweise wäre bei der in Schema 42 wiedergegebenen Reaktion das „aktivierte“ Olefin, d. h. der konjugierte Ester, als Angriffs punkt zu erwarten.

Die Regioselektivität zugunsten des „verzweigten“ Produkts ändert sich bei der Einführung einer sterischen Hinderung an der Propargylposition (Schema 43). Eine ähnliche Bevorzugung

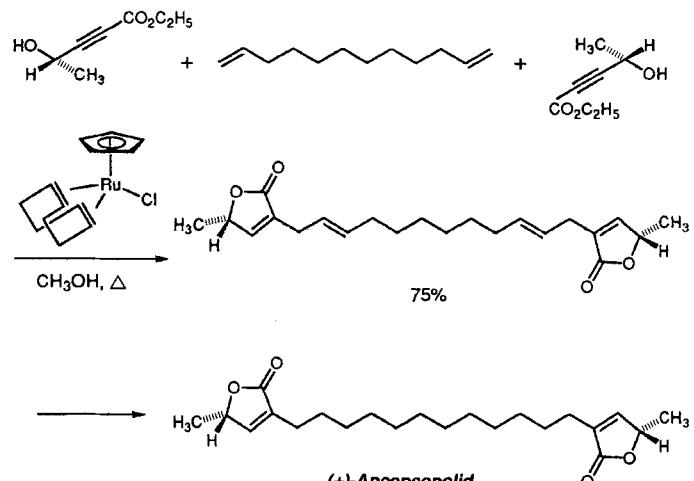


Schema 42. DMF = Dimethylformamid.



Schema 43. Reaktionsbedingungen wie in Schema 39.

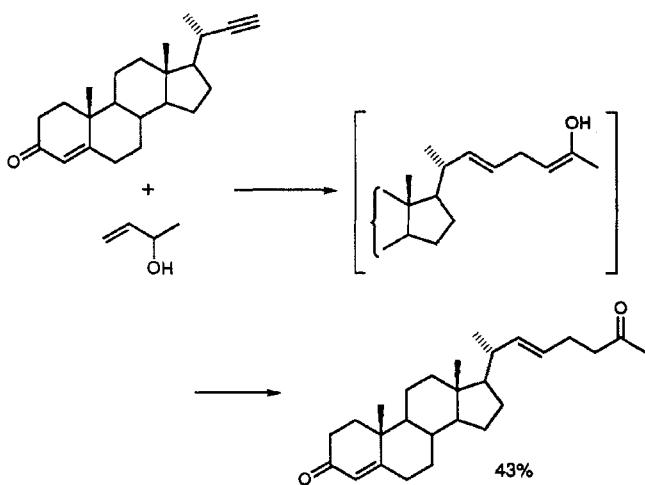
als Zwischenstufe vorgeschlagenen Metallacyclus in Einklang, in dem 1) die sterische Hinderung minimal ist und 2) die Substituenten, die an Ruthenium koordinieren können, sich vorzugsweise in Nachbarschaft zum Metall befinden.



Schema 45.

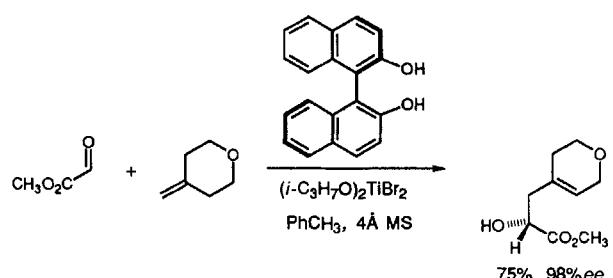
des „linearen“ Produkts resultiert bei der Verwendung eines Allylalkohols, wobei das zunächst gebildete Produkt – ein Enol – zum γ,δ -ungesättigten Keton tautomerisiert (Schema 44)^[63]. Die Umsetzung mit einem γ -Hydroxybutinsäureester als Alkin-

Der Ersatz des Enophils durch eine Carbonylgruppe führt zur bekannten Oxaen-Reaktion. Diese Umsetzungen wurden durch Standard-Lewis-Säuren einschließlich denen von frühen Übergangselementen katalysiert. Mit chiralen Titankomplexen als Katalysatoren verliefen sie in einigen Fällen mit hohem Enantiomerenüberschuss (Schema 46)^[65].



Schema 44. Reaktionsbedingungen wie in Schema 39.

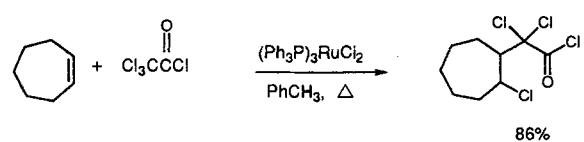
komponente (Schema 45) verläuft mit überraschender Regioselektivität unter Alkylierung in α -Stellung zur Carbonylgruppe – eine in bezug auf die normale Präferenz bei Alder-En-Reaktionen kontra-elektronische Orientierung. Die (*Z*)-Stellung der Hydroxy- und der Estergruppe im Primärprodukt führt unter den Reaktionsbedingungen zu spontaner Lactonisierung und eröffnet damit einen einfachen Zugang zu α -Alkyl- γ -butyrolactonen. Ein kurzer Syntheseweg zu dem Acetogenin (+)-Ancepsenolid verwendet eine doppelte rutheniumkatalysierte Addition und ergab die absolute Konfiguration dieses Naturstoffs (Schema 45)^[64]. Die Regioselektivität ist mit dem in Schema 40



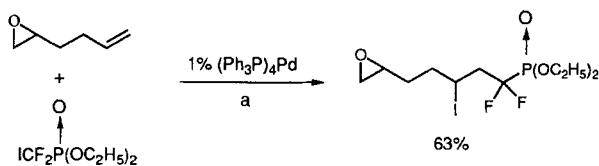
Schema 46. MS = Molekularsieb.

4. Intermolekulare heterotrope Additionen

Halotrope Additionen von Polyhalogenverbindungen an Olefine werden durch Ruthenium (Schema 47)^[66] und Palladium (Schema 48)^[67] katalysiert. Diese Reaktionen sind Radikalreaktionen sehr ähnlich, wobei das Metall wohl hauptsächlich als Elektronennebenschluß dient. Die *cis*-Addition von Allylchlori-

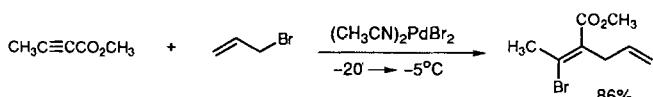


Schema 47.



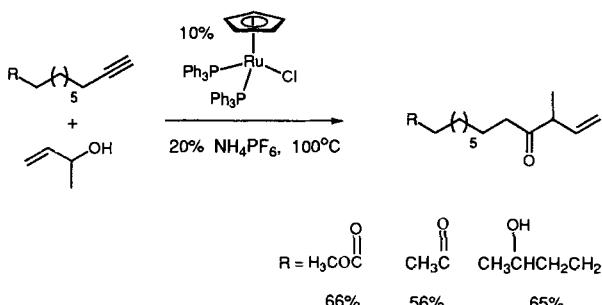
Schema 48. a: In Substanz, bei Raumtemperatur.

den und -bromiden an Alkine (Schema 49) scheint dagegen in Einklang mit der beobachteten Regioselektivität über eine Halopalladierung mit anschließender Carbamettierung und Dehalopalladierung zu verlaufen^[68].

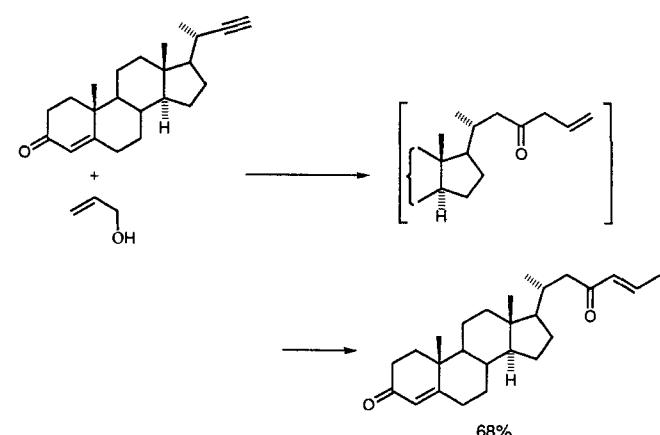


Schema 49. Die Reaktion wird ohne Lösungsmittel durchgeführt.

Einen besonders vielversprechenden Zugang zu neuen Reaktionen unter Beteiligung heterotroper Verschiebungen bieten neue Übergangsmetallkomplexe. Die leichte Bildung von Vinylidenkomplexen aus 1-Alkinen lässt auf den in Schema 50 wiedergegebenen Katalysecyclus schließen. Durch Verwendung ei-

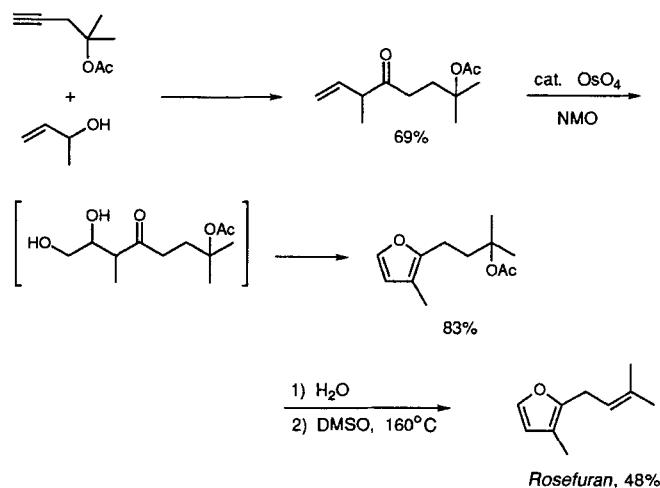


Schema 51.

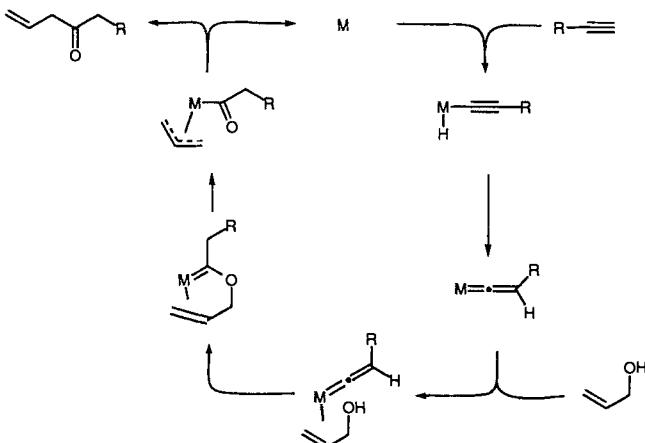


Schema 52. Reaktionsbedingungen wie in Schema 48.

wirkenden Ganodersäuren^[71]. Durch Einführung von Phosphanliganden am Ruthenium ändert sich der Mechanismus vollständig vom Metallacyclus-Weg, der koordinativ ungesättigte Komplexe erfordert, zum Vinyliden-Weg, für den ein elektronenreiches Ruthenium benötigt wird. Die Phosphane blockieren zum einen die Koordinationsstellen und erhöhen zum anderen die Elektronendichte am Metallzentrum. Daher kann die Additionsreaktion derselben Partner sowohl zu einem γ,δ -ungesättigten Keton ohne oxytropen Umlagerung^[63] als auch zu einem β,γ -ungesättigten Keton mit oxytropen Umlagerung führen^[69, 71].



Schema 53. Reaktionsbedingungen im ersten Schritt wie in Schema 48. DMSO = Dimethylsulfoxid, NMO = N-Methylmorpholin-N-oxid.

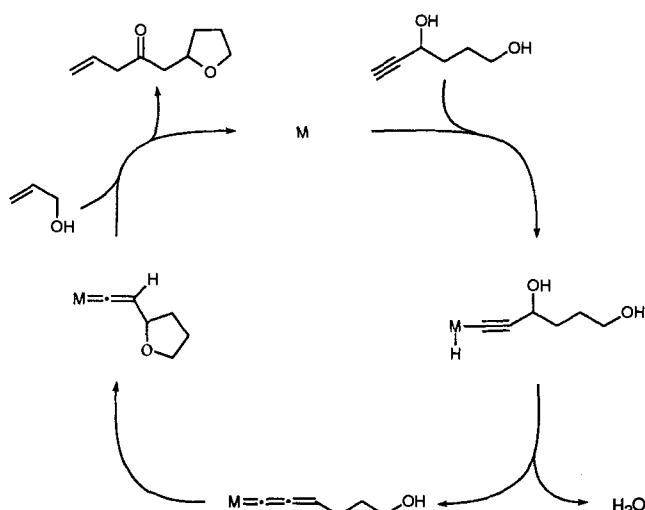


Schema 50.

nes Allylalkohols als zweiter Komponente wird die normalerweise langsame nucleophile Addition über eine Präkoordinierung gefördert. Das entstehende 1-Metalla-3-oxa-1,5-hexadien geht eine Metalla-Claisen-Umlagerung ein und liefert damit die Vorstufe für eine reduktive Eliminierung zum β,γ -ungesättigten Keton. Das Nettoresultat besteht aus der „Eingabe“ des 1-Alkin und des Allylalkohols und der „Auszug“ des einfachen Adduks, dessen Bildung eine oxytropen Umlagerung einschließt. Dieser Reaktionsverlauf ist in der in Schema 51 gezeigten rutheniumkatalysierten Umlagerung mit hervorragender Chemo- und Regioselektivität verwirklicht^[69, 70]. Ein Vergleich der Schemata 44 und 52 zeigt den enormen Einfluß der Liganden auf den Reaktionsverlauf. Das letzte Beispiel veranschaulicht die Eignung dieser Methode für den Aufbau funktionalisierter Steroidseitenketten wie der in den als ACE-Inhibitoren

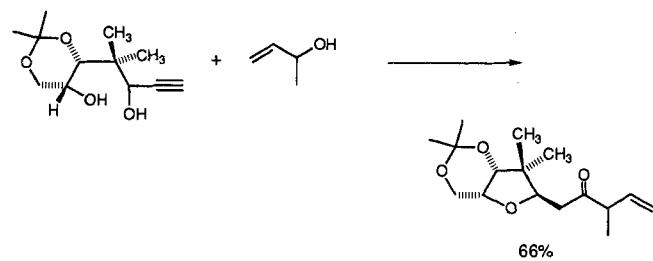
β,γ -Ungesättigte Ketone sind außerdem geeignete Vorstufen für die atomökonomische Herstellung von Furanen. Dies wird durch die Synthese von Rosefuran (Schema 53) unterstrichen, wobei wegen der Wiederverwendbarkeit von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid und Essigsäure bei dieser Reaktionssequenz Wasser als einziges Nebenprodukt entsteht^[72].

Mit einem Propargylalkohol als Alkinkomponente kann die zunächst entstehende Metallacetylid-Zwischenstufe anstelle einer Protonierung Wasser abspalten und einen Allenylenidenkomplex bilden. Schema 54 zeigt eine Cyclisierung verbunden mit



Schema 54

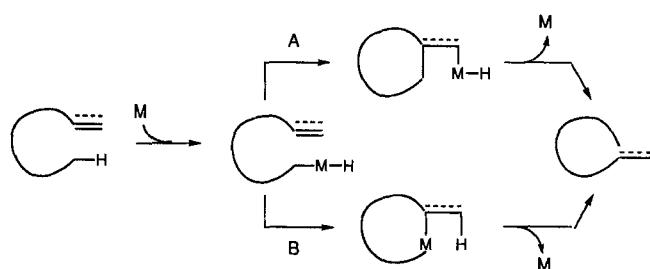
einer rekonstituierenden Addition, bei der Wasser das einzige Nebenprodukt ist^[73]. Bei einer Modellstudie, die in der Synthese der Spiroacetal-Einheit des Phosphatase-Inhibitors Calyculin A gipfelte, wurde ein aus (*R*)-Pantolacton erhaltenes Alkin mit 1-Buten-3-ol zu einem hochfunktionalisierten Tetrahydrofuran mit ausschließlicher 2,5-*trans*-Konfiguration kondensiert (Schema 55)^[74].



Schema 55. Reaktionsbedingungen wie in Schema 48.

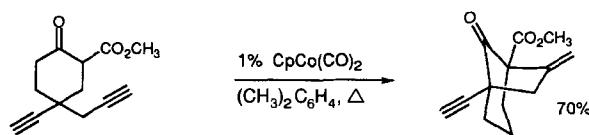
5. Prototrope und verwandte Cycloisomerisierungen

Bei intramolekularer Führung der in den Abschnitten 2-4 beschriebenen Reaktionen findet eine Cyclisierung durch Isomerisierung statt, wie Schema 56 anhand einer Protonenverschiebung zeigt. In Anbetracht des prinzipiellen Potentials dieser Cyclisierung gibt es verhältnismäßig wenig Beispiele.



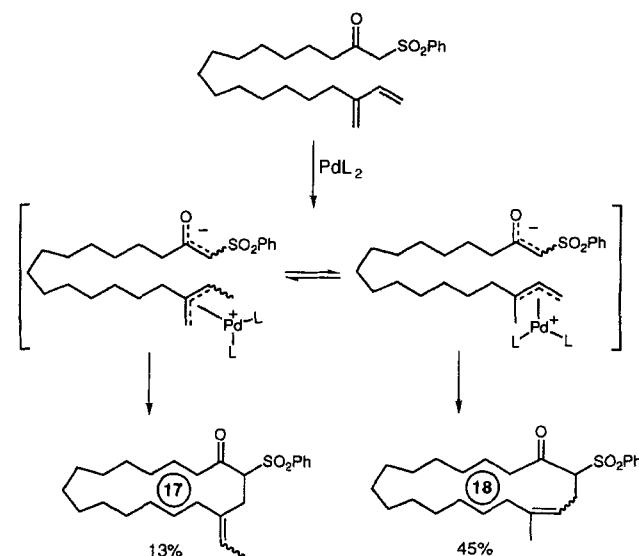
Schema 56

Bei stark aciden Verbindungen wie β -Ketoestern bewirkt ein Cobaltkomplex die Addition an eine Acetylenfunktion (Schema 57) – vermutlich über einen Mechanismus, der Weg A in



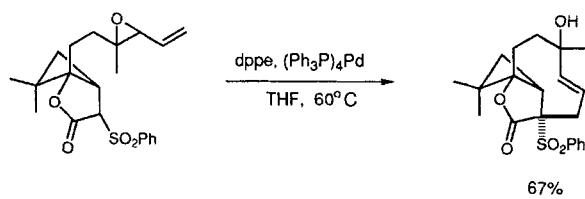
Schema 57.

Schema 56 ähnelt^[75]. Vergleichbare Pronucleophile werden an Diene unter Palladiumkatalyse addiert (Schema 58)^[76]. Diese Reaktion liefert wahrscheinlich zunächst unter Hydropalladierung π -Allylpalladium-Zwischenstufen (Schema 56, Weg B), die

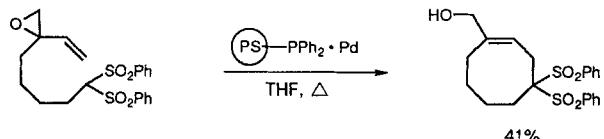


Schema 58

dann cyclisieren. Bemerkenswert ist die Bildung von Makrocyclen nach dieser Methode. Die Einleitung der Cycloisomerisierung durch Deprotonierung des Pronucleophils durch das primäre Addukt aus dem Pd^0 -Katalysator und einem Vinylepoxid erwies sich als wirkungsvoller Zugang zu Makrocyclisierungen – sogar für die Bildung mittelgroßer Ringe^[77, 78]. Diese Reaktion ist ein Schlüsselschritt der Synthese von Punctaporonin B (Schema 59)^[79]. Mit einem Polymerkatalysator lassen sich Cyclisierungen zu mittleren wie zu großen Ringen mit 0.5 M Substratkonzentration durchführen (Schema 60)^[80].

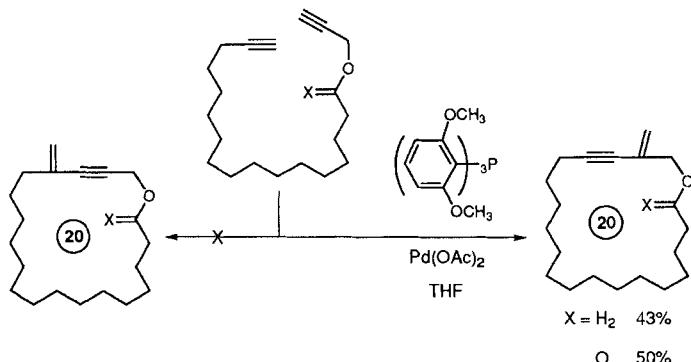


Schema 59. dppe = Bis(diphenylphosphino)ethan.



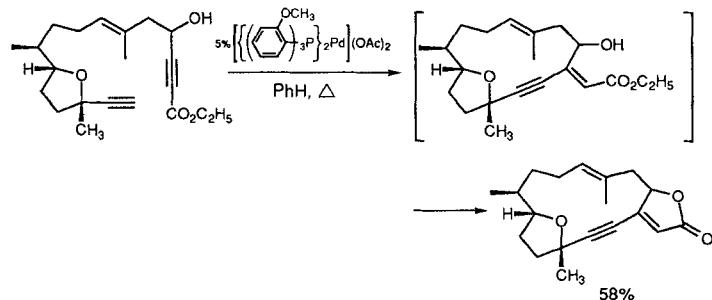
Schema 60. PS = Polystyrol.

Der leichte Einschub von Pd^0 in eine acetylenische C-H-Bindung lässt für Makrocyclisierungen auch einen Mechanismus analog Weg B in Schema 56 zu. Im Beispiel von Schema 61 kann die Cyclisierung in beiden Richtungen auftreten, dennoch ist die



Schema 61.

Reaktion vollständig chemoselektiv, wobei die acetylenische Bindung in unmittelbarer Nähe des elektronegativen Substituenten als Acceptor dient^[81]. Wird bei dieser Reaktion ein aktiviertes 1-Alkin eingesetzt (Schema 62), tritt eine Cycloiso-

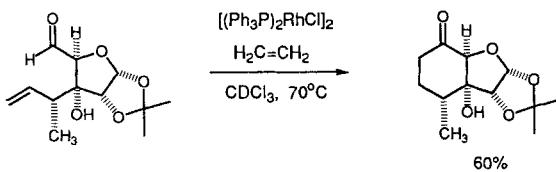


Schema 62.

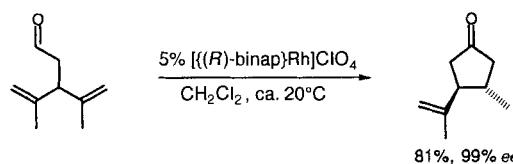
merisierung mit gleichzeitiger Butenolidbildung ein^[82]. Diese Makrocyclisierung dient als Schlüsselschritt in einer geplanten Synthese des Cembranoids Pachiclavulanolid.

Wird die Fähigkeit zum Einschub in aldehydische C-H-Bindungen (Schema 26) auf intramolekulare Additionen an unge-

sättigte C-C-Systeme angewendet (Schema 12), ergibt sich eine neue Synthese für Cycloalkanone^[83]. Obwohl sich Cyclopentanone besonders leicht bilden, können auch Cyclohexanone auf diesem Weg erhalten werden (Schema 63)^[84]. Es wurde exzellente asymmetrische Induktion beobachtet (Schema 64)^[85].

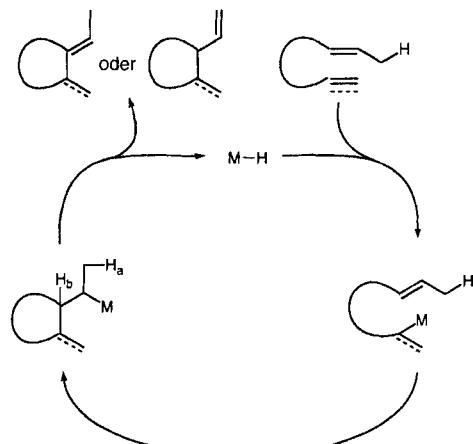


Schema 63.



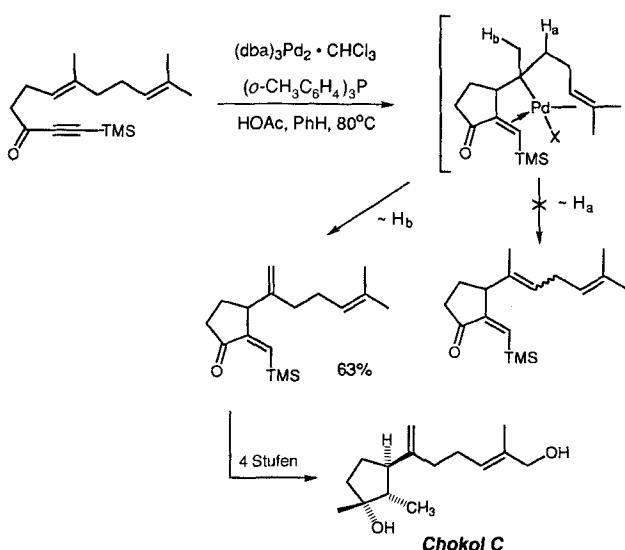
Schema 64.

Der Reaktionsstart durch Hydrometallierung und der Abschluß der Sequenz durch β -Eliminierung eröffnen eine Variante der Cyclisierung gemäß Schema 56, die eine Übergangsmetall-Version der intramolekularen Alder-En-Reaktion ist (Schema 65)^[86]. Ein weiteres Merkmal dieser Methode ist die



Schema 65.

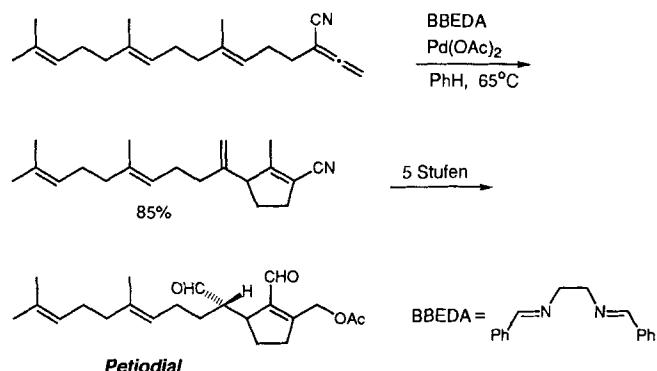
Fähigkeit, die Regioselektivität zu beeinflussen^[87]. Beispielsweise können bei der Cycloisomerisierung des Enins in Schema 66 zwei Produkte des Alder-En-Typs entstehen. Bei thermischen Reaktionen analoger Substrate ist im allgemeinen die Wanderung von H_a bevorzugt. Mit einem in situ aus Palladium(0) und Essigsäure hergestellten Hydridopalladium-Katalysator entsteht ausschließlich das durch Wanderung von H_b gebildete Produkt^[88]. Diese ungewöhnliche Regioselektivität resultiert aus der Koordinierung der weiter entfernten Doppelbindung an das Palladium, wodurch die Geometrie von C-H_a fixiert und seine β -Eliminierung ungünstig ist. Das entstandene Produkt lässt sich leicht in das fungizide Cyclopentanderivat



Schema 66.

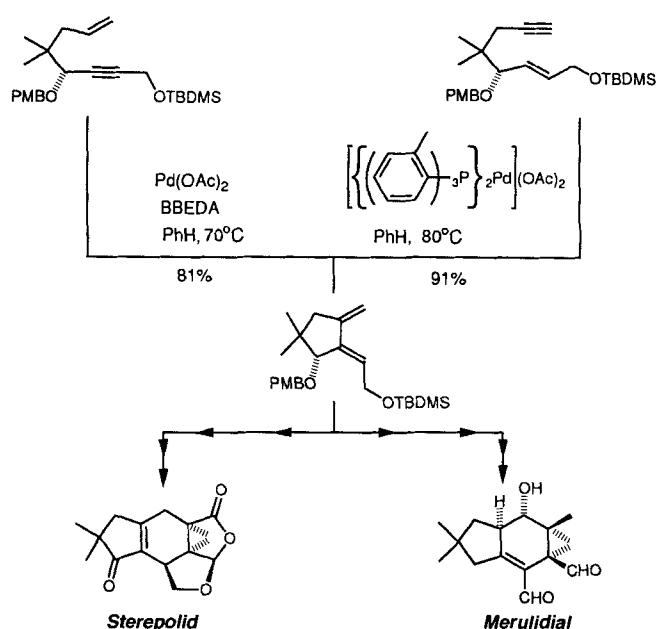
Chokol C überführen; die Totalsynthese aus käuflichem Geranylchlorid und *N,N*-Dimethylacetamid erfordert lediglich sieben Stufen. Auch Synthesen von Dendrobin^[89] und Picrotoxinin^[90] verwendeten diese Cycloisomerisierung als Schlüsselschritt.

Der Ersatz eines Alkens durch ein Allen kann ebenfalls zu erfolgreichen Alder-En-Cyclisierungen führen. Eine Synthese des marinen Antibioticums Petiodial nutzt diese Umwandlung für die Herstellung des geeignet substituierten Cyclopentenylrings (Schema 67)^[91]. Für Cyclisierungen von Enallenen scheint ein Nickel-Chrom-Katalysator auf einem Polystyrolträger^[92] allgemeiner verwendbar zu sein^[93].

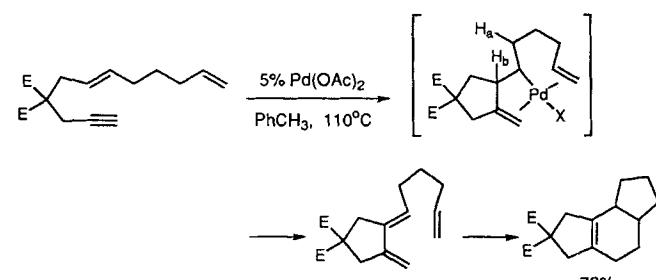


Schema 67.

Ein Hauptvorteil dieses Typs übergangsmetallkatalysierter Reaktionen ist die Aussicht auf Umsetzungen, die unter thermischen Bedingungen nicht möglich sind. Aus Schema 65 geht hervor, daß das Alder-En-Produkt durch β -Eliminierung von H_a aus dem primären Cyclisierungsprodukt entsteht. Während die Eliminierung von H_b zu synthetisch vielseitig verwendbaren 1,3-Dienen thermisch nicht gelingt, könnte sie bei der metallkatalysierten Variante stattfinden. Tatsächlich verläuft eine solche Reaktion mit hervorragender Ausbeute^[94, 95] und war der Schlüssel zu einer allgemeinen Synthese von Isolactaranen wie Stereolid^[96] und Merulidial^[97] (Schema 68). Die Regioselek-

Schema 68. PMB = *para*-Methoxybenzyl.

tivität der Cycloisomerisierung des unteren Enins in Schema 68 zeigt den Einfluß des Substituenten an der Allylposition: Eine OR-Funktion dient als regiochemisches Kontrollelement, das die β -Eliminierung zum 1,3-Dien begünstigt^[95, 98]. Die Bedeutung dieser Cycloisomerisierung ergibt sich aus der Fähigkeit der 1,3-Diene, an einem zweiten atomökonomischen Prozeß, der Diels-Alder-Reaktion, mitzuwirken. Durch Anknüpfen entfernter Substituenten wird ebenfalls die Bildung von 1,3-Dienen begünstigt. Damit kann auf eine Cycloisomerisierung eine Cycloaddition folgen, so daß ein acyclisches Polyenin in einen Polycyclus überführt wird (Schema 69)^[94]. Obwohl weder die Eliminierung von H_a noch die von H_b geometrisch besonders

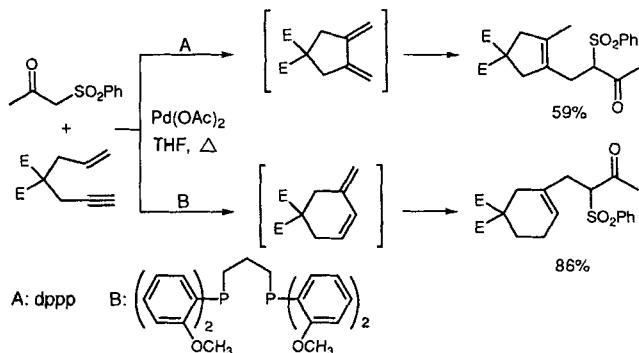


Schema 69. E = CO2CH3

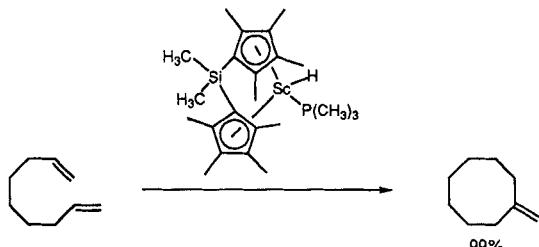
bevorzugt ist, kann sich die C-H_b-Bindung der erforderlichen Orientierung mehr annähern und ist als Allylbindung schwächer – beides Faktoren, die die Bildung des 1,3-Diens begünstigen. Die entfernte Doppelbindung fungiert dann bei der Bildung des Tricyclus als Dienophil. Ähnliche Reaktionen wurden auch durch einen Nickel-Chrom-Komplex, vorzugsweise auf einem Polystyrolträger, katalysiert.

Die Bildung von 1,3-Dienen durch Cycloisomerisierungen ist Ausgangspunkt für metallkatalysierte Additionen von Pronu-

cleophilen wie in Schema 15 und gemäß Weg A in Schema 16. Da Palladium jeden Schritt getrennt katalysiert, kann durch Wahl des Liganden gezielt einer davon ausgewählt werden (Schema 70)^[199]. Überraschenderweise bewirkt die Änderung



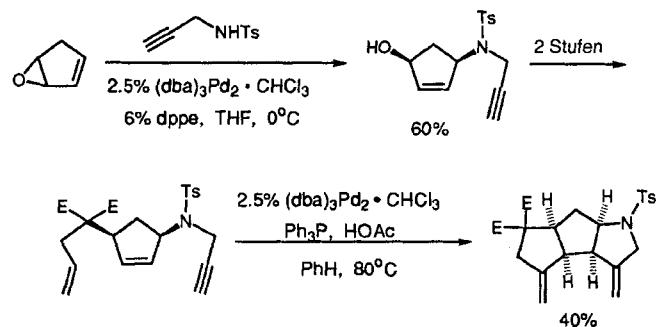
des Liganden eine völlig andere Regioselektivität der primären Cyclisierung: Einmal entsteht ein Fünfring (Weg A), einmal ein Sechsring (Weg B). Der zweite Reaktionstyp tritt bei einfachen Cycloisomerisierungen normalerweise nicht auf. Nach einem ähnlichen Mechanismus katalysiert ein Scandiumhydrid die Cycloisomerisierung von α,ω -Dienen^[100]. Mittlere und große Ringe bilden sich dabei bemerkenswert leicht (Schema 71), allerdings toleriert der Katalysator keine Lewis-basischen Positionen. Andere Metalle wie Palladium^[101], Rhodium^[101] und Nickel^[102] katalysieren Cycloisomerisierungen von α,ω -Dienen mit wechselndem Erfolg.



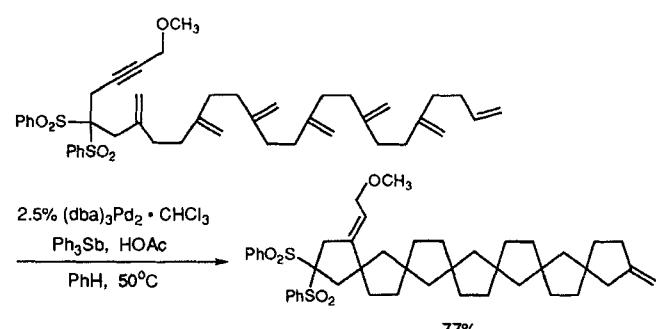
Schema 71.

Weitere Entdeckungsmöglichkeiten bietet das Abfangen des primär gebildeten Monocyclo (siehe Schema 65) durch andere ungesättigte funktionelle Gruppen. Quinane und Heteroquinane werden über eine Reaktionssequenz aufgebaut, die mit der palladiumkatalysierten Addition eines Pronucleophils an ein Vinyllepoxyd beginnt, und an der ein Abfangen durch eine zusätzliche Doppelbindung beteiligt ist (Schema 72)^[103]. Die Anordnung der Mehrfachbindungen zueinander bestimmt die Art des entstehenden Ringsystems, wie Schema 72 für eine Azatriquinan-Synthese zeigt. Die Zahl der Ringe, die entstehen können, entspricht der Zahl der Doppel- und Dreifachbindungen minus Eins. Daher liefert ein Heptaenin unter Palladiumkatalyse ein Heptaspiran, das an ein Seil erinnert (Schema 73)^[104].

Der Ersatz einer inneren Doppel- durch eine weitere Dreifachbindung liefert eine neue Strategie für die Synthese von

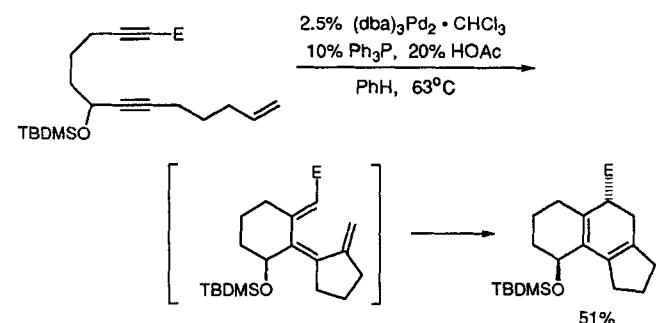


Schema 72. Ts = *para*-Toluolsulfonyl, E = CO_2CH_3



Schema 73.

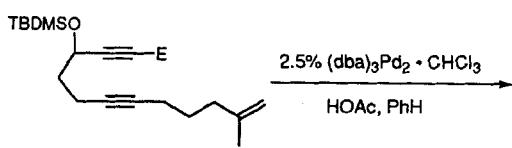
1,3,5-Hexatrienen (Schema 74). Diese Zwischenstufen gehen via rotoselektiver Disrotation eine weitere Cycloisomerisierung zu jeweils einem einzigen tricyclischen Diastereomer ein. Durch das Verhindern der abschließenden β -Eliminierung wird die Cyclisierung nicht unterbunden, da die Zwischenstufe mit termina-



Schema 74. E = CO_2CH_3 .

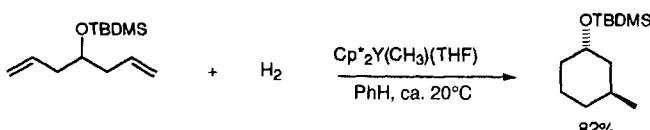
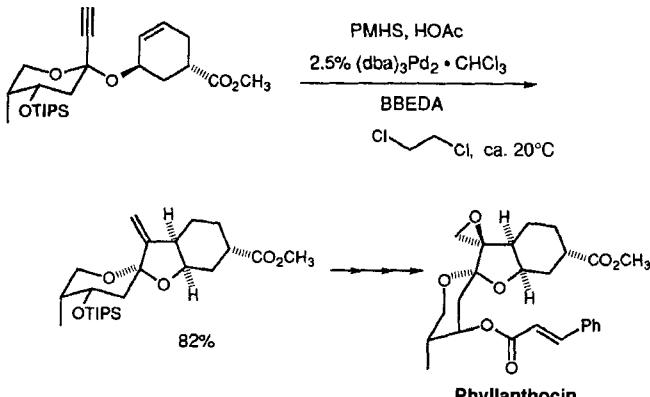
lem Palladiumsubstituenten sich selbst angreifen und dabei einen Tricyclus bilden kann, der dem durch Elektrocyclisierung eines Hexatriens erhaltenen gleicht (Schema 75). Andere Mechanismen können ebenfalls zur Erklärung dieser wirkungsvollen Tricyclisierung herangezogen werden.

Eine weitere Gelegenheit für die Entdeckung neuer Reaktionen bietet das Abfangen der C-M-Bindung im primär gebildeten Monocyclo (siehe Schema 65) durch ein externes Reagens wie Wasserstoff, um eine reduktive Cyclisierung zu bewirken. Tatsächlich gelingt mit einem in situ gebildeten Yttriumhydrid die atomökonomische Addition von Wasserstoff bei gleichzeitiger Cyclisierung – eine Reaktion, die bei geeigne-



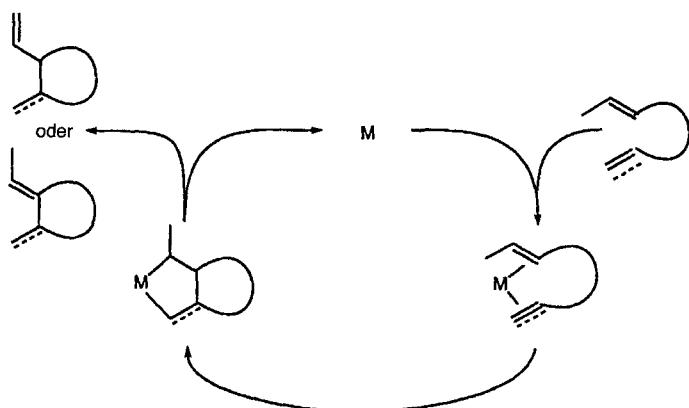
Schema 75.

ten Substraten über die einfache Reduktion dominiert (Schema 76)^[105]. Eine allgemeinere reduktive Cyclisierung, die aber weniger atomökonomisch ist, verwendet als Äquivalent für molekularen Wasserstoff eine Protonen- und eine Hydridquelle^[106]: Die palladiumkatalysierte reduktive Cyclisierung eines Enins gemäß Schema 77 dient als Schlüsselschritt einer Synthese des klinisch verwendbaren Phyllanthocins^[107].

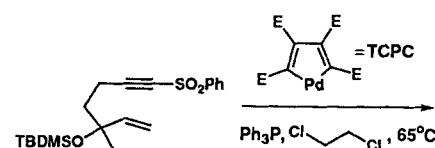
Schema 76. $\text{Cp}^* = \eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5$.

Schema 77. PMHS = Polymethylhydrosiloxan. TIPS = Trisopropylsilyl.

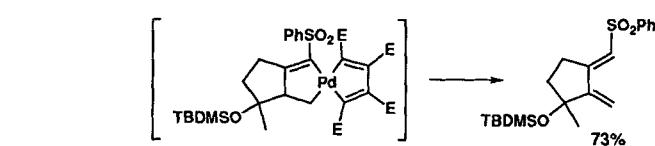
Ein andere Mechanismus für Cycloisomerisierungen ist unter Berücksichtigung des Chelatisierungspotentials eines α,ω -unge-sättigten Systems vorstellbar (Schema 78). Es ist nicht auszuschließen, daß einige der in den Schemata 66–69, 72–75 und 77 beschriebenen palladiumkatalysierten Cyclisierungen nach diesem Mechanismus ablaufen^[86b, 94]. Es wird angenommen, daß Cycloisomerisierungen mit „Tetramethoxycarbonylpalladacyclopentadien“ (TCPC) als Katalysator über diesen Reaktionsweg verlaufen (Schema 79)^[108]. Auch an der Eisen(0)-katalysierten Alder-En-Reaktion (Schema 80) scheint ein solcher Mechanismus beteiligt zu sein^[109]. Für das intramolekulare Analogon der Dien-Telomerisierung (Schema 31)^[110] gibt es eine ähnliche mechanistische Vorstellung (Schema 81) über eine Bis(π -allylpalladium)-Zwischenstufe.



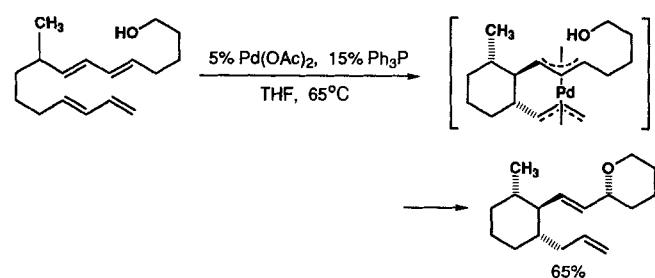
Schema 78.



Schema 79. E = CO2CH3.



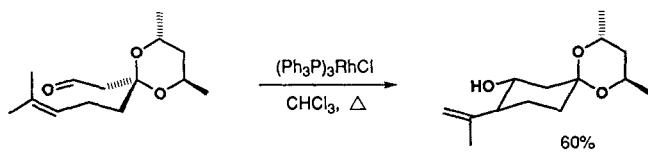
Schema 80. bpy = Bipyridin.



Schema 81.

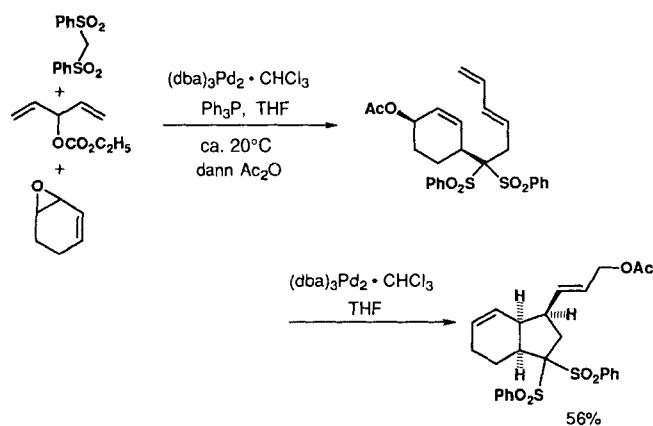
Der Ersatz einer Alken- durch eine Carbonylgruppe führt zur Oxaenreaktion. Obwohl diese Reaktion normalerweise durch Lewis-Säuren katalysiert wird, sind auch Cycloisomerisierungen mit dem Wilkinson-Katalysator beschrieben worden (Schema 82), der Mechanismus dieser Katalyse ist aber noch unklar^[111, 112].

An Cycloisomerisierungen können auch heterotrope Umlagerungen beteiligt sein. Eine oxytropre Cycloisomerierung über π -Allyl-

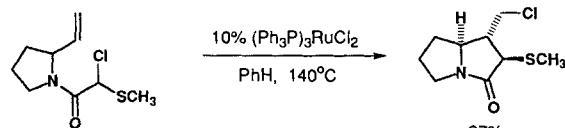


Schema 82.

palladium-Zwischenstufen verläuft stereospezifisch zum bicyclischen Produkt mit *endo*-orientierter Seitenkette (Schema 83)^[113]. Schema 84 zeigt eine intramolekulare, rutheniumkatalysierte halotrope Addition^[114]; sie sollte sich auf die Bildung mittlerer und großer Ringe ausdehnen lassen^[115].



Schema 83.

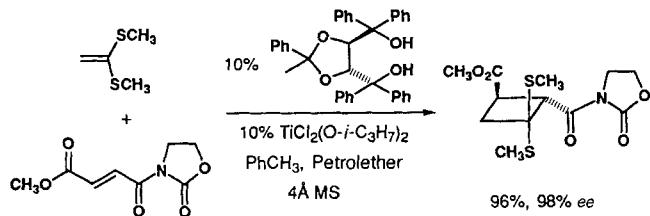


Schema 84. Nur das Hauptprodukt ist wiedergegeben.

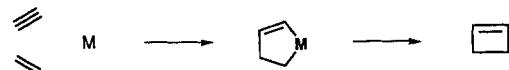
6. Cycloadditionen

Der schnellste Weg, komplexe Moleküle zu erhalten, besteht darin, gleichzeitig mehr als eine Bindung zu knüpfen, z.B. durch Cycloadditionen. Nach den Orbitalsymmetrieregeln sind Hückel-ähnliche $(4n+2)$ -Übergangszustände bevorzugt, während $4n$ -Übergangszustände in der geometrisch bevorzugten suprafacinalen Konformation verboten sind. Durch Metallkatalyse können jedoch in beiden Fällen erfolgreiche Umsetzungen erreicht werden, da über die konzertierte Cycloaddition hinaus eine Fülle mechanistischer Möglichkeiten eröffnet werden. Die Orbitalsymmetrie-verbotene suprafaciale $[2+2]$ -Cycloaddition wird durch frühe Übergangsmetalle katalysiert, wobei diese anscheinend als Lewis-Säure wirken. Chirale Cyclobutane (Schema 85) und Cyclobutene bilden sich mit hervorragender Enantioselektivität^[116].

Eine aussichtsreiche Methode ist die reduktive Metalleliminierung aus Metallacyclopentenen, die sich aus Alkinen und Alkenen bilden können (Schema 86). Dieselbe Zwischenstufe wurde auch bei der rutheniumkatalysierten Alder-En-Reaktion

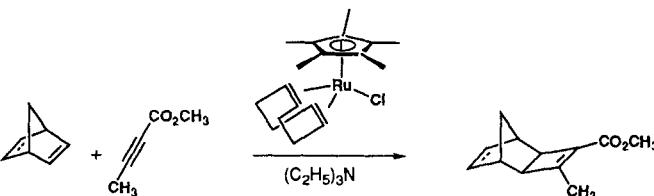


Schema 85.



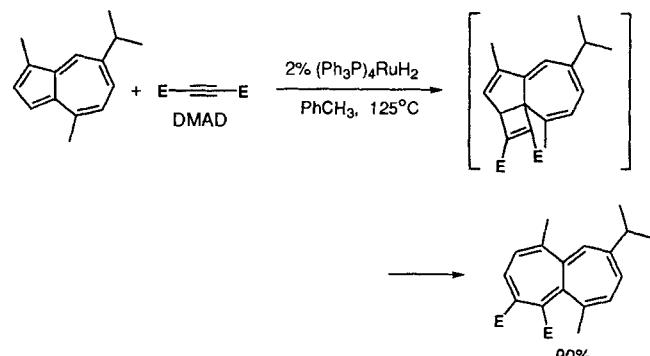
Schema 86.

angenommen (Schema 41). Mit einem gespannten Olefin, z.B. Norbornen oder Norbornadien, als Reaktionspartner findet diese $[2+2]$ -Cycloaddition in Gegenwart eines koordinativ ungesättigten Rutheniumkomplexes statt (Schema 87)^[117]. Im



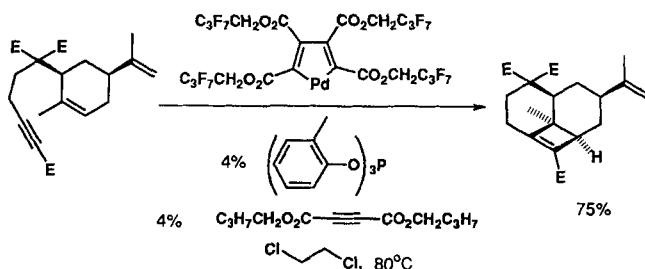
Schema 87. Die Ausbeute beträgt ausgehend von Norbornen 79% und ausgehend von Norbornadien 87%.

Gegensatz zu anderen Edukten (siehe unten) liefert Norbornadien nur das $[2+2]$ -Cycloaddukt. Ein ähnliches Reaktionsverhalten wurde auch für andere Katalysatoren beschrieben^[118]. Durch diese Umsetzung lässt sich ein Azulen mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (DMAD) zu einem Heptalen erweitern (Schema 88)^[119].



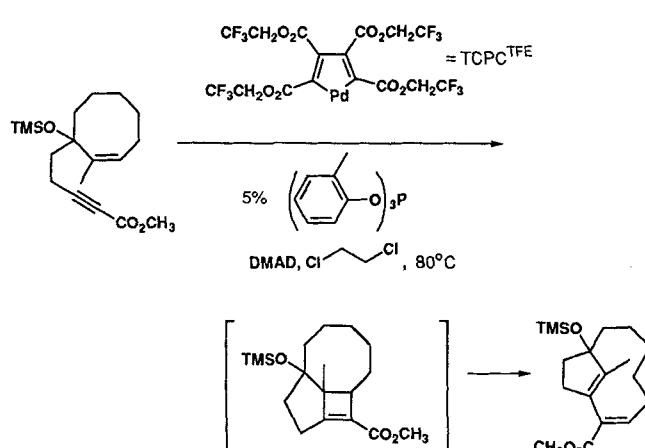
Schema 88. E = CO2CH3.

Intramolekulare $[2+2]$ -Cycloadditionen von Eninen werden durch Palladacyclopentadiene katalysiert (Schema 89)^[1120]. Die entstehenden Cyclobutene gehen thermisch eine konrotatorische Ringöffnung zu 1,3-Dienen ein. Wird die Brücke zwischen Doppel- und Dreifachbindung im Substrat von vier auf drei



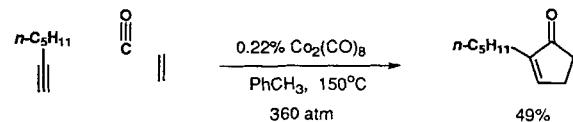
Schema 89.

Atome verkürzt, sinkt die für die Ringöffnung erforderliche Temperatur so weit, daß nur das Produkt der Enin-Metathese auftritt (Schema 90)^[121]. Da bicyclische Strukturen von der in Schema 90 gezeigten Art in vielen Naturstoffen vorkommen, ist diese einfache Methode für ihre Synthese besonders attraktiv.

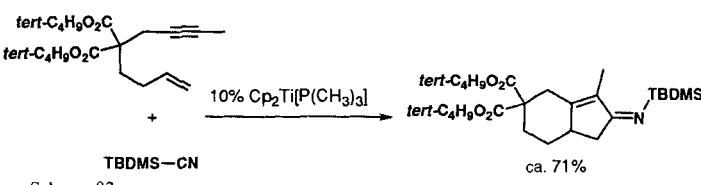


Schema 90.

Durch Abspalten des Metallacyclopentens mit Kohlenmonoxid oder einem Syntheseäquivalent dazu (z.B. einem Isonitril) entstehen die strukturell bedeutenden Cyclopentenone. Mit Octacarbonyldicobalt als Komplex ist diese Addition als Pauson-Khand-Reaktion bekannt und eine wichtige Synthese für Cyclopentenone^[122]. Leider erfordert die Reaktion im allgemeinen stöchiometrische Mengen des Cobaltkomplexes, obwohl ein neueres Beispiel das Potential für ein allgemeineres katalytisches Verfahren zeigt (Schema 91)^[123]. Bei einem analogen, durch

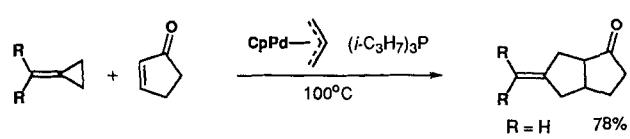


Schema 91.



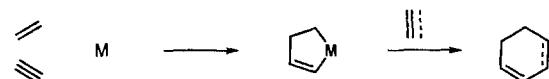
Schema 92.

Auch durch eine [3 + 2]-Cycloaddition werden fünfgliedrige Ringe gebildet. Die Cooligomerisierung von Methylencyclopropan mit elektronenarmen oder gespannten Olefinen führt auch mit substituierten Ausgangsverbindungen zu Methylencyclopentanen (Schema 93)^[1,26]. Ungeklärt ist, ob die Reaktion über eine Ringöffnung zum Trimethylenmethankomplex oder als direkte Oligomerisierung über einen Metallacyclus verläuft.



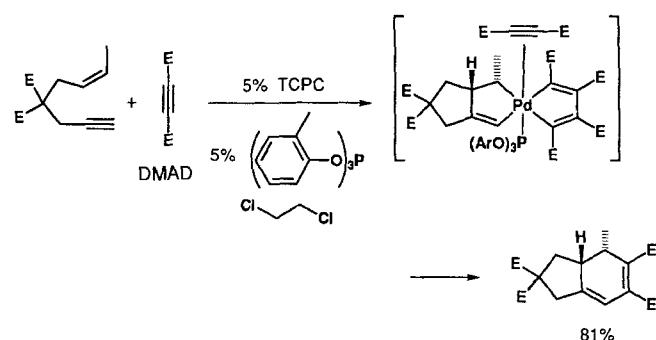
Sakama 93

Durch Abfangen des Metallacyclus aus Schema 86 mit einer C₂-Einheit entsteht in einer formalen [2 + 2 + 2]-Cycloaddition ein Sechsring (Schema 94). Die Cycloisomerisierung von Eni-



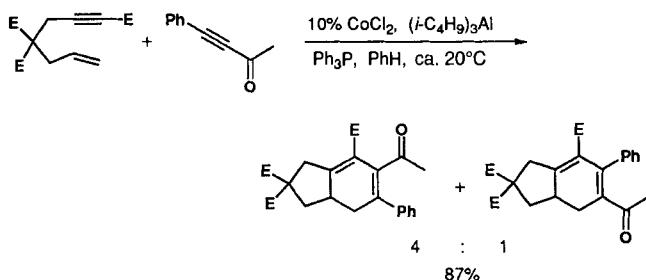
Schema 94

nen mit TCPC führt in Gegenwart von Acetylendicarbonsäure-dimethylester im Überschuß zu dem bicyclischen Derivat, das durch Abfangen der in Schema 95 angegebenen Palladacyclo-



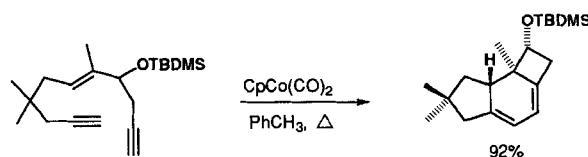
Schema 95.

penten-Zwischenstufe entsteht^[108]. Durch Verwendung eines in situ gebildeten niedervalenten Cobaltkomplexes lässt sich diese Reaktion auf monoaktivierte Alkine ausdehnen (Schema 96)^[127], und, wenn alle drei ungesättigten Funktionen in



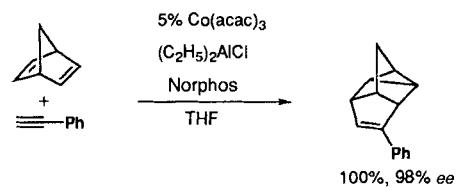
Schema 96.

einem Molekül vorliegen, laufen die $[2+2+2]$ -Cycloadditionen sogar ohne aktivierende Gruppen ab (Schema 97)^[128], aber wegen der starken Koordinierung des Produkts an Cobalt sind hier stöchiometrische „Katalysator“-Mengen erforderlich.



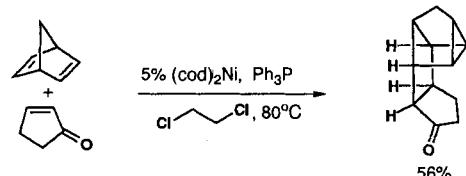
Schema 97.

Norbornadien geht mit Alkinen in Gegenwart eines Cobaltkatalysators $[2+2+2]$ -Cycloadditionen (Homo-Diels-Alder-Reaktionen) ein^[129]. Da Norbornadien als zweizähniger Ligand den primär gebildeten Cobaltacyclus auf die *endo*-Seite dirigiert, entstehen anstelle von Cyclobutenen (Schema 87) Deltacyclene (Schema 98)^[130], und zwar bei chiralen Liganden in



Schema 98. Norphos = 5,6-Bis(diphenylphosphino)norbornen.

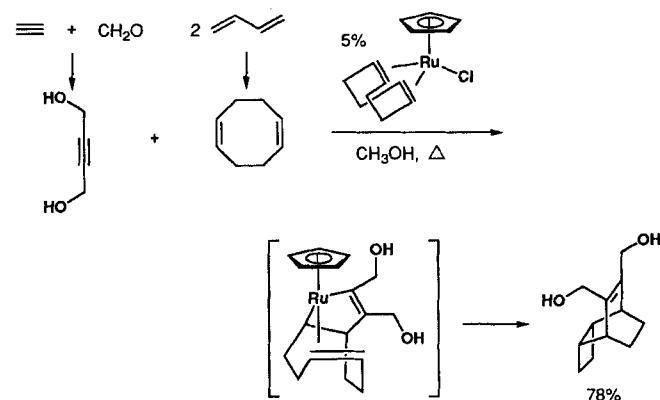
hoher Enantioselektivität. Mit einem Nickelkatalysator ließen sich diese Reaktionen auch auf Enone als „Homodienophile“ ausdehnen (Schema 99)^[131], woraus zu schließen ist, daß ein



Schema 99.

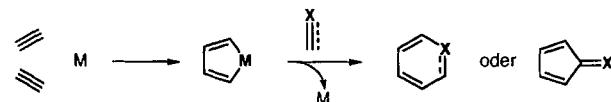
Reaktionsverlauf gemäß Schema 94 auch für Metallacyclopentane möglich ist. 1,5-Cyclooctadien geht mit Alkinen in Gegenwart eines Rutheniumkatalysators rasch $[2+2+2]$ -Cycloadditionen (Bis-Homo-Diels-Alder-Reaktionen) ein, in denen ein

Ruthenacyclopenten als Zwischenstufe postuliert wird (Schema 100)^[132]. Die Atomökonomie dieser Methode zum Aufbau energiereicher tricyclischer Verbindungen wird deutlich, wenn man sich klarmacht, daß auch beide Reaktionspartner durch einfache Additionsreaktionen hergestellt werden. Auf diese Weise verbinden sich Acetylen, Formaldehyd (oder andere Aldehyde oder Ketone) und Butadien in drei Additionen zu Tricyclo[4.2.2.0^{2,5}]dec-7-enen, wobei alle anderen Reagenzien katalytisch verwendet werden.



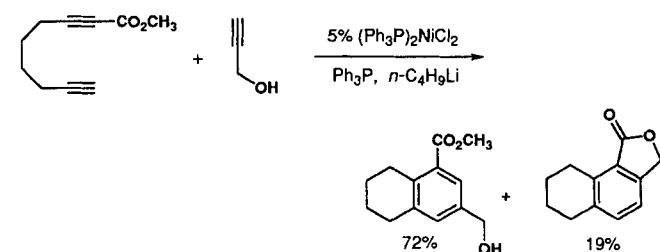
Schema 100.

Die Bildung von Metallacyclopentadienen (Schema 101) scheint sogar noch leichter zu sein als die von Metallacyclopenten. Das klassische Beispiel ist der Aufbau benzoider Arene durch Cotrimersierung von Alkinen^[133]. Viele Metalle kataly-

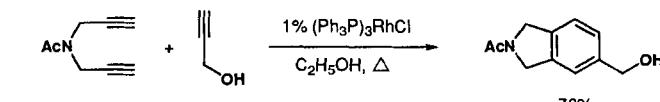


Schema 101.

sieren diesen Prozeß, doch als besonders wirksam erwiesen sich Nickel (Schema 102)^[134], Rhodium (Schema 103)^[135] und ins-

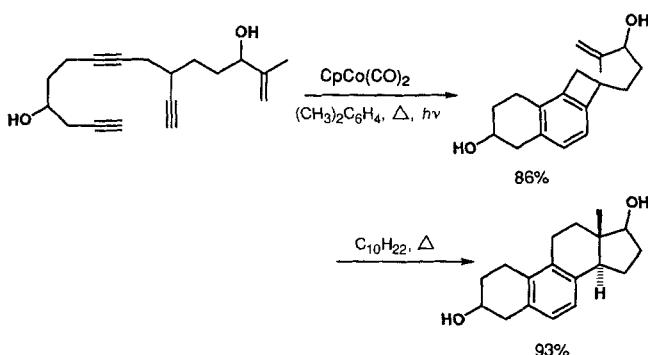


Schema 102.



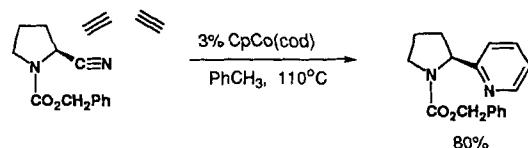
Schema 103.

besondere Cobalt (Schema 104)^[136]. Wegen der anders als bei der Reaktion in Schema 97 leichten Abspaltung des Cobaltkomplexfragments vom Primärprodukt verläuft diese Reaktion



Schema 104.

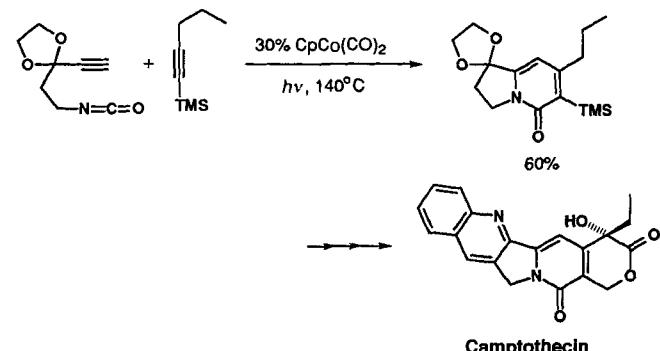
hinsichtlich des Cobaltkomplexes wirklich katalytisch. Schema 104 zeigt eine Umsetzung, bei der das primäre Cycloaddukt in einer nachfolgenden thermischen elektrocyclischen Reaktion zum Ausgangsprodukt einer abschließenden thermischen [4 + 2]-Cycloaddition wird. Auf diese Weise wird aus einer acyclischen Vorstufe durch eine Reihe einfacher Cycloisomerisierungen das vollständige Steroidgerüst. Der Ersatz einer Alkin- durch die isoelektronische Nitrilfunktion führt zu einer sehr effizienten Pyridinsynthese (Schema 105)^[137, 138]. Kumulierte



Schema 105.

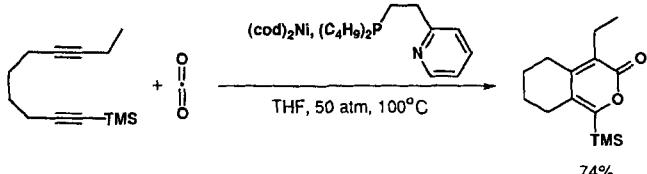
Mehrfachbindungen wie in einem Isocyanat fangen das Cobaltcyclopentadien effektiv ab (Schema 106) – ein wichtiger Schritt in der Synthese des Antitumormittels Camptothecin^[139]. Auch Alkene dienen als effektive Absangreagentien. Da die entstehenden Cyclohexadiene hervorragend an Cobalt koordinieren, erfordern solche Reaktionen normalerweise stöchiometrische Mengen des „Katalysators“. Auch mit Niobkomplexen lassen sich [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen von Alkinen auslösen^[140].

Beim Absfangen des Metallacyclopentadiens mit Kohlenmonoxid entsteht normalerweise ein Cyclopentadienon anstelle eines Pyranderivats. Da Cyclopentadienone aber hervorragende



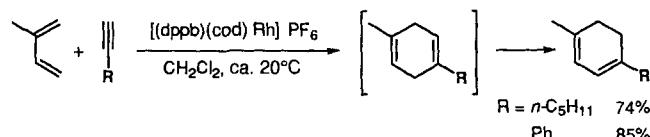
Schema 106.

Liganden sind, entstehen als Produkte im allgemeinen ihre Metallkomplexe, so daß stöchiometrische Metallmengen erforderlich sind^[141]. Kohlendioxid geht dagegen in Gegenwart eines Nickelkatalysators [2 + 2 + 2]-Cycloadditionen ein (Schema 107)^[142]. Ähnlich können Aldehyde zu Pyranen reagie-



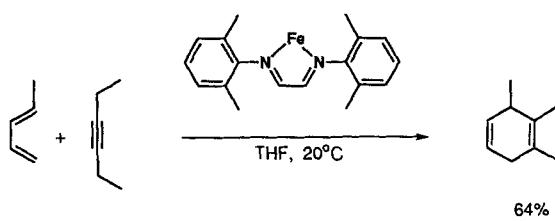
Schema 107.

ren^[143]. Durch Präkoordinierung an Übergangsmetalle werden [4 + 2]-Cycloadditionen erleichtert, die thermisch nicht oder nur bei unannehbar hohen Temperaturen stattfinden. Bei Verwendung eines koordinativ ungesättigten, elektrophilen Rhodiumkomplexes liefern Diene mit nichtaktivierten Alkinen (Schema 108) das Addukt, das durch Isomerisierung der Dop-



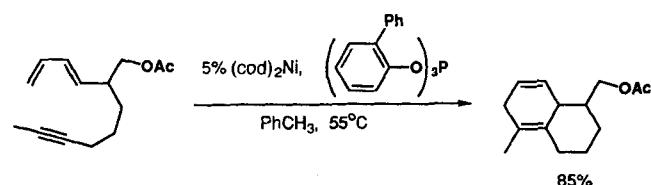
Schema 108. dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan.

pelbindungen des Primärprodukts zum thermodynamisch stabilen konjugierten Dien entsteht^[144]. Mit einem Eisen(0)-Komplex wird die Cycloaddition ohne Isomerisierung der Doppelbindungen katalysiert (Schema 109)^[145]. Neben dem „para“-Produkt bilden sich jedoch auch andere Isomere. Dieses



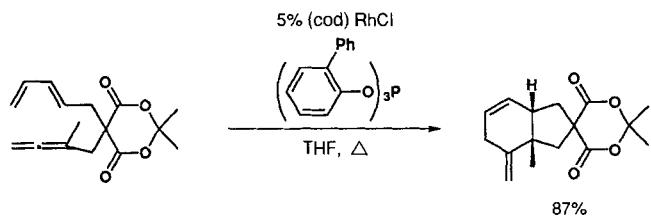
Schema 109.

Regioselektivitätsproblem lässt sich durch intramolekulare Reaktionsführung umgehen; als Katalysatoren dienen Rhodium^[146] oder Nickelkomplexe (Schema 110)^[147]. Mit Rhodiumka-

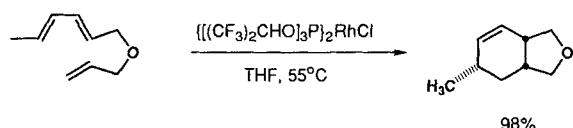


Schema 110.

talsatoren wirken sowohl Allene (Schema 111)^[148] als auch einfache Olefine (Schema 112)^[148] als „Dienophile“. Die Fähigkeit von Übergangsmetallen, die Öffnung gespannter Ringe

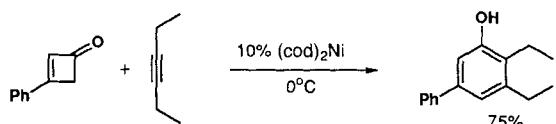


Schema 111.



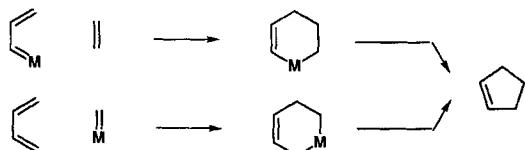
Schema 112.

auszulösen, führte zu einer neuen Cycloaddition vom Diels-Alder-Typ, bei der Cyclobutone mit Alkinen wahrscheinlich über ein an das Metall koordiniertes Vinylketen als Dienkomponente umgesetzt werden (Schema 113)^[149]. Unsymmetrische Alkine zeigen keine Regioselektivität.



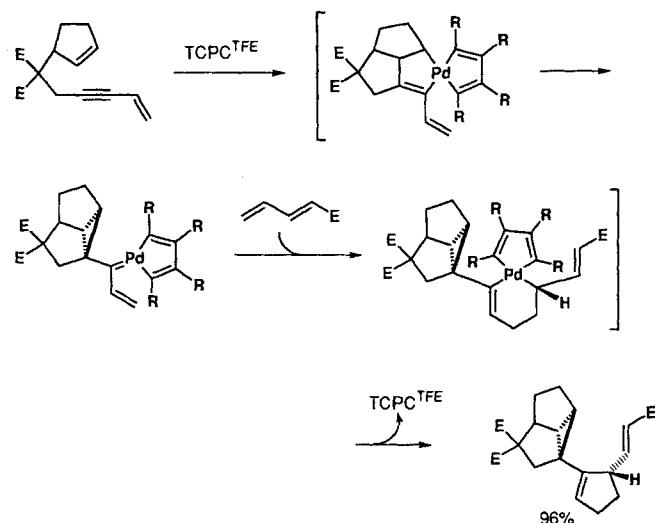
Schema 113.

Ein neuer Zugang zu Cycloadditionen verwendet Metalladien oder Metallaenophile als Reaktionspartner (Schema 114). Solche Carbenkomplexe sind normalerweise an [2 + 2]-Cycloadditionen, die zu Metathese-artigen Produkten führen, beteiligt,

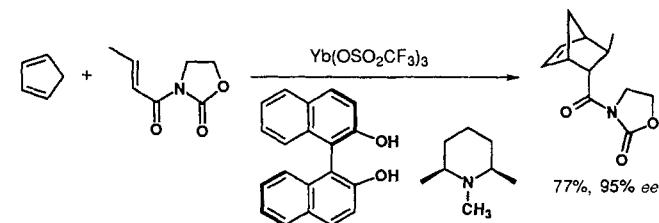
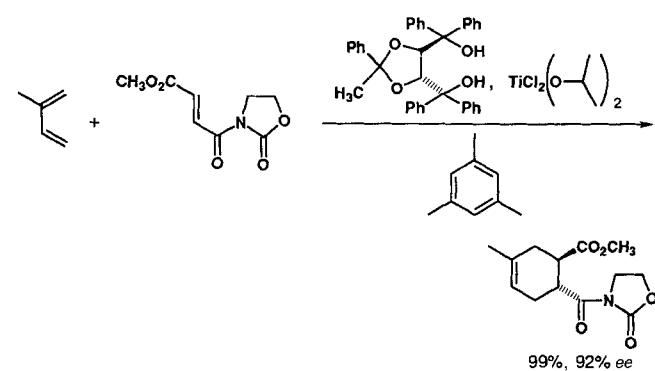


Schema 114.

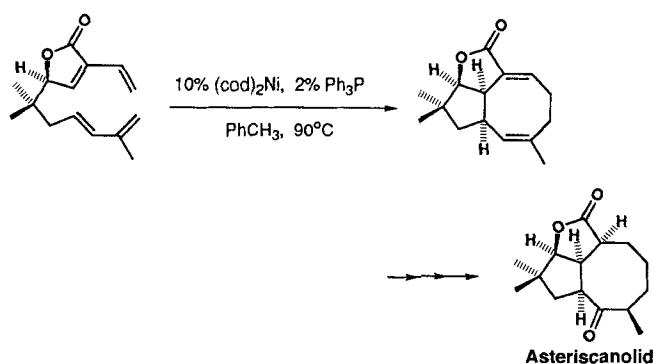
doch besonders interessant sind sie wegen der potentiellen Möglichkeit, mit ihnen ungewöhnliche Ringsysteme herzustellen, die durch Diels-Alder-Reaktionen nicht direkt zugänglich sind, z.B. Cyclopentene. Im ersten Beispiel für eine Metalladien-Beteiligung an einer Cycloaddition wird das Vinylcarben in situ durch Cycloisomerisierung eines Enins gebildet (Schema 115)^[150]. Das Abfangen der Palladadien-Zwischenstufe mit einem Dien oder Enin verläuft mit hoher Regio- und Diastereoselektivität^[151]. Einfache Synthesebausteine werden so hoch atomökonomisch durch metallkatalysierte Isomerisierungen und Additionen in komplexe Polycyclen überführt.

Schema 115. E = CO₂CH₃, R = CO₂CH₂CF₃.

Eine herkömmlichere Katalyse der Diels-Alder-Reaktion verwendet das Übergangsmetall als Lewis-Säure. Der Vorteil dieser Katalysatoren besteht darin, daß sie der Reaktion Enantioselektivität verleihen können, wie die Beispiele eines Titan-^[152] und eines Lanthanoidkatalysators^[153] zeigen (Schema 116).

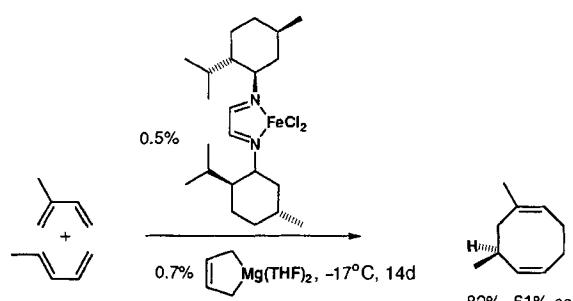
Schema 116. CH₂Cl₂, 0°C

Auch Cycloadditionen höherer Ordnung werden durch Übergangsmetalle gefördert. Bei der in Schema 117 gezeigten, durch Nickel katalysierten [4 + 4]-Cycloaddition zu einem Cyclooctan wird die Regioselektivität durch intramolekulare Reaktionsführung kontrolliert^[154 – 156]. Dies ermöglicht beispielsweise eine effektive Synthese von (+)-Asteriscanolid^[157]. Obwohl auch die intermolekulare Homoverknüpfung von Dienen mit einem Nickelkatalysator möglich ist, wurde bisher nur eine selektive, asymmetrische Kupplung zweier unterschiedlicher Diene



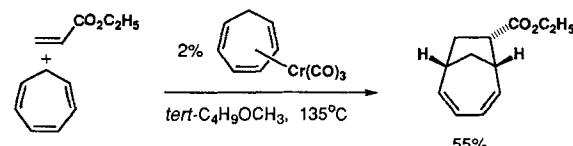
Schema 117.

in Gegenwart eines Eisenkatalysators beschrieben (Schema 118)^[158]. Eine andere Möglichkeit zum Aufbau achtgliedriger Ringe ist die [6 + 2]-Cycloaddition. Unter Verwendung eines



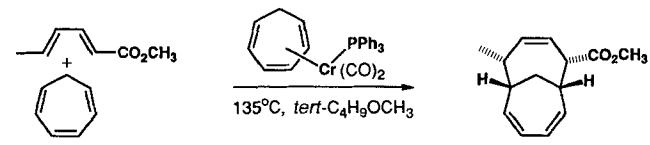
Schema 118.

Chromkatalysators bilden Cycloheptatrien (Schema 119) und seine heterocyclischen Analoga mit typischen Dienophilen Cycloaddukte^[159]. Die analog durchgeföhrten [6 + 4]-Cycloaddi-



Schema 119.

tionen (Schema 120) sind wesentlich langsamer; nach 18 h beträgt der Umsatz nur 36 %. Eine Vielzahl weiterer Möglichkeiten für metallunterstützte Cycloadditionen, die anders nicht zugänglich sind, sind leicht vorstellbar.



Schema 120.

7. Schlußbemerkungen

Die gewaltigen Fortschritte der organischen Synthese in den letzten Jahrzehnten haben den Eindruck vermittelt, daß kein Ziel zu schwierig ist, um durch Synthese gelöst zu werden. Solche Überzeugungen geraten jedoch ins Wanken, wenn die Frage nach der Praktikabilität gestellt wird. Es genügt nicht, die Synthese zu vollenden, sondern auch die Effektivität des Reaktionswegs ist entscheidend. Die verbesserte Fähigkeit, molekulare Systeme effektiv zu gestalten, ist größtenteils auf eine Steigerung der Selektivität der verfügbaren Reaktionen und Reagentien zurückzuführen. Als zunehmend wertvoll für diese Ziele erweisen sich übergangsmetallkatalysierte Reaktionen. Dies belegt keine Reaktion besser als die durch Übergangsmetalle katalysierten Kupplungsreaktionen. Allerdings werden atomökonomische Aspekte bei der Lösung solcher Selektivitätsprobleme normalerweise außer acht gelassen. Diese Kernfrage kann aber bei der Übertragung einer komplexen Synthese vom Forschungslabor in eine Produktionsanlage nicht ignoriert werden. Dieses Problem hat die chemische Industrie bei der Synthese von Massenprodukten aus naheliegenden Gründen schon lange erkannt, aber erst kürzlich wurde es auch in der Synthese von Feinchemikalien ein Thema. In dem Maß, in dem die berechtigten Interessen der Gesellschaft an einer sinnvollen Nutzung unserer begrenzten Ressourcen bei minimaler Umweltschädigung und Gefahrenzunahme deutlicher artikuliert werden, wird auch die Fähigkeit wichtiger, Wege zur effizienteren Herstellung der Chemikalien, die zur Verbesserung der Lebensbedingungen benötigt werden, zu finden.

Zunächst muß das Repertoire hoch atomökonomischer Reaktionen vergrößert werden. Hier stehen viele Möglichkeiten für Forschungsaktivitäten offen. Zweifellos bietet die Vielfalt an Strukturänderungen, die Übergangsmetalle bei organischen Molekülen auslösen können, ausreichend Gelegenheit für weitere Entdeckungen. Einige Themen liegen auf der Hand. Viele reaktive Zwischenstufen sind bei Synthesen nicht nutzbar, weil entweder die Reaktionsbedingungen für ihre Bildung zu drastisch sind oder weil sie wegen ihrer hohen Reaktivität nicht abgefangen werden können. Die Fähigkeit der Übergangsmetalle, solche „reaktiven“ Zwischenstufen unter milden Bedingungen zu erzeugen, ermöglicht spezifische Folgereaktionen, wobei die Selektivität durch die Ligandenumgebung gesteuert werden kann. Die Präkoordinierung verleiht sonst unselektiven oder nichtreaktiven Systemen sowohl Selektivität als auch kinetische Reaktivität und erhöht die Sicherheit des Syntheseverfahrens: Dadurch, daß die chemische Reaktivität nur während der Synthese „angeschaltet“ wird, müssen nur noch ungefährlichere Chemikalien gehandhabt und/oder gelagert werden.

Die in dieser Übersicht beschriebenen Reaktionen sind nur der Anfang dieser Bemühungen. Die ungeheure Größe des zu erforschenden Gebiets bietet zweifellos für Generationen interessante Möglichkeiten. Noch erfordert die selektive Aktivierung bei der Knüpfung neuer Bindungen „funktionelle Gruppen“. Als Ideal sollte die Beseitigung dieser Notwendigkeit angestrebt werden, sofern die funktionellen Gruppen nicht Bestandteil der eigentlichen Zielverbindung sind. Noch haben wir kaum mit ersten Überlegungen begonnen, diese heute unerreichbar scheinende Strategie zu verwirklichen. Die Zweifel werden jedoch

schwinden, wenn sich neue Durchbrüche ergeben, die besonders auf dem Gebiet der Übergangsmetallkatalyse zu erwarten sind.

Meinen vielen in den Literaturzitaten genannten Mitarbeitern danke ich für intellektuelle und experimentelle Beiträge zu unserem Forschungsprogramm. Unsere Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health durch das General Medical Science Institute finanziell gefördert.

Eingegangen am 13. Mai 1994 [A 66]
Übersetzt von Dr. Kathrin-Maria Roy,
Langenfeld

- [1] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.
- [2] I. Tkatchenko in *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8 (Hrsg.: G. Wilkinson), Pergamon, Oxford, **1982**, S. 101; J. K. Stille in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 913; zu neueren Entwicklungen hinsichtlich der Selektivität siehe G. D. Cuny, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066; M. E. Broussard, B. Juma, S. G. Train, W.-J. Peng, S. A. Laneman, G. G. Stanley, *Science* **1993**, *260*, 1784; N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.
- [3] J. Boor, *Ziegler-Natta Catalysts and Polymerization*, Academic Press, New York, **1979**; *Transition Metals and Organometallics as Catalysts for Olefin Polymerization* (Hrsg.: W. Kaminsky, H. Sinn), Springer, Berlin, **1987**; *Transition Metal Catalyzed Polymerizations; Ziegler-Natta and Metathesis Polymerizations* (Hrsg.: R. P. Quirk), Cambridge University Press, Cambridge, **1988**; *Catalytic Olefin Polymerization* (Hrsg.: T. Keii, K. Soga), Elsevier, New York, **1990**.
- [4] E. S. Brown in *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Vol. 2 (Hrsg.: I. Wender, P. Pino), Wiley-Interscience, New York, **1977**, S. 655; C. A. Tolman, R. J. McKinney, W. C. Seidel, J. D. Druliner, W. R. Stevens, *Adv. Catal.* **1985**, *33*, 1.
- [5] a) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette), Pergamon, Oxford, **1991**; b) W. Oppolzer in Lit. [5a], S. 315; c) S. M. Weinreb in Lit. [5a], S. 401; d) D. L. Boger in Lit. [5a], S. 451; e) W. R. Roush in Lit. [5a], S. 513; U. Pindur, G. Lutz, C. Otto, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741.
- [6] H. B. Kagan, D. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
- [7] S. G. Davies, *Organotransition Metal Chemistry. Applications to Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1982**, Kap. 7; H. M. Colquhoun, J. Holton, D. J. Thompson, M. V. Twigg, *New Pathways for Organic Synthesis*, Plenum, New York, **1984**, Kap. 5.
- [8] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027; zu anderen Ru-katalysierten Isomerisierungen von Allylalkoholen siehe J. E. Bäckvall, U. Andreasson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5459; D. V. McGrath, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1994**, *13*, 224.
- [9] W. Ziegenbein in *Chemistry of Acetylenes* (Hrsg.: H. G. Viehe, Dekker, New York, **1969**, S. 169–256).
- [10] B. M. Trost, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301.
- [11] C. Guo, X. Lu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *1921*; X. Lu, J. Ji, D. Ma, W. Shen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5774; D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3189, 6319; D. Ma, Y. Yu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1105.
- [12] Vgl. H. Nemoto, H. N. Jimenez, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *1304*; H. Frauenrath, M. Sawicki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 649; D. P. Curran, P. B. Jacobs, R. L. Elliott, B. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5280.
- [13] S. Sato, H. Okada, I. Matsuda, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 769.
- [14] K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
- [15] Siehe auch R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370; R. Schmid, H. J. Hansen, *ibid.* **1990**, *73*, 1258.
- [16] K. Takabe, Y. Uchiyama, K. Okisaka, T. Yamada, T. Katigeri, T. Okazaki, Y. Oketa, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5153.
- [17] S. Akutagawa in *Organic Synthesis in Japan: Past, Present and Future* (Hrsg.: R. Noyori, T. Hiraoka, K. Mori, S. Murahashi, T. Onoda, K. Suzuki, O. Yonemitsu), Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo, **1992**, S. 75.
- [18] T. K. Hollis, W. Odenkirk, N. P. Robinson, J. Whelan, B. Bosnich, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5415; für einen lanthanoidkatalysierten Prozeß siehe S. Kobayashi, I. Hachiya, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3590.
- [19] S. Sato, I. Matsuda, Y. Izumi, *Chem. Lett.* **1985**, 1875; für nichtmetallkatalysierte Reaktionen dieses Typs siehe H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849.
- [20] H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.
- [21] H. Sasai, N. Itoh, T. Suzuki, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855.
- [22] H. Nitta, D. Yu, M. Kudo, A. Mori, S. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7969.
- [23] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405; T. Hayashi, M. Sawamura, Y. Ito, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1999.
- [24] A. Togni, S. D. Pastor, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1649; S. D. Pastor, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 905.
- [25] T. Naota, H. Taki, M. Mizuno, S. I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5954; S. Paganelli, A. Schionato, C. Botteghi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2807.
- [26] M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4439; siehe auch H. Brunner, B. Hammer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 305; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 312.
- [27] W. A. Nugent, R. J. McKinney, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5370.
- [28] T. V. RajanBabu, A. L. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6265.
- [29] J. E. Bäckvall, O. S. Andell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1098.
- [30] W. R. Jackson, C. G. Lovel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1231; G. D. Fallon, N. J. Fitzmaurice, W. R. Jackson, P. Perlmuter, *ibid.* **1985**, *4*; W. R. Jackson, P. Perlmuter, A. J. Smallridge, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1983.
- [31] O. S. Andell, J. E. Bäckvall, C. Moberg, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1986**, *40*, 184.
- [32] G. W. Parshall, S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, S. 42–45.
- [33] B. M. Trost, L. Zhi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1831; siehe auch P. W. Jolly, N. Kokel, *Synthesis* **1990**, 771.
- [34] C. Mercier, G. Mignani, M. Aufrand, G. Allmang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1433; siehe auch G. Mignani, D. Morel, Y. Colleville, *ibid.* **1985**, *26*, 6337.
- [35] B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5969; vgl. auch J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575.
- [36] G. I. Nikishin, I. P. Kovalev, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7063.
- [37] T. Mitsudo, Y. Nakagawa, K. Watanabe, Y. Hori, H. Misawa, H. Watanabe, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 565.
- [38] B. M. Trost, C. Chan, C. Rüther, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3486.
- [39] B. M. Trost, J. J. Caringi, unveröffentlicht.
- [40] B. M. Trost, A. Harms, unveröffentlicht.
- [41] U. Schwieger, G. Saucy, M. Montavon, C. von Planta, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 517; C. von Planta, U. Schwieger, L. Chopard-dit-Jean, R. Rüegg, M. Kofler, O. Isler, *ibid.* **1962**, *45*, 548; für eine andere Synthese und Anwendung vgl. W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2268.
- [42] B. M. Trost, W. Brieden, K. H. Baringhaus, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1392; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1335.
- [43] M. Akita, H. Yasuda, A. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 480.
- [44] B. M. Trost, G. Kottirsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2816.
- [45] T. Kondo, M. Akazome, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1286; siehe auch T. B. Marder, D. C. Roes, D. Milstein, *Organometallics* **1988**, *7*, 1451.
- [46] T. Tsuda, T. Kujor, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2554.
- [47] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature (London)* **1993**, *336*, 529.
- [48] P. W. Jolly, G. Wilke, *The Organic Chemistry of Nickel*, Vol. II, Academic Press, New York, **1975**.
- [49] J. Tsuji, *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 141; J. Tsuji, *Organic Synthesis with Palladium Compounds*, Springer, Berlin, **1980**, S. 90–125.
- [50] R. Baker, A. H. Cook, T. N. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 1517.
- [51] J. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1896.
- [52] D. Rose, H. Lepper, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *49*, 473.
- [53] J. Tsuji, K. Mizutani, I. Shimizu, K. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1976**, 773.
- [54] J. Tsuji, T. Mandai, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1817.
- [55] J. Tsuji, I. Shimizu, H. Suzuki, Y. Naito, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5070.
- [56] G. W. Parshall, S. D. Ittel, *Homogeneous Catalysis*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, S. 126–127, 680.
- [57] W. A. Nugent, F. W. Hobbs, Jr., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5364; W. A. Nugent, R. J. McKinney, *J. Mol. Catal.* **1985**, *29*, 65.
- [58] B. Bogdanović, B. Henc, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 1070; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1023.
- [59] G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185.
- [60] G. Buono, C. Siv, G. Peiffer, C. Trianaphylides, P. Denis, A. Mortreux, F. Petit, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1781; siehe auch B. Bogdanović, B. Henc, A. Lüsler, B. Meister, H. Pauling, G. Wilke, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 1013; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 954.
- [61] Vgl. aber T. Mitsudo, S. Zhang, M. Nagao, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 598.
- [62] B. M. Trost, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4361.
- [63] B. M. Trost, J. A. Martinez, R. J. Kulawiec, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10402.
- [64] B. M. Trost, T. J. J. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4985.
- [65] M. M. Kabat, M. Lange, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7701; K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.

- [66] T. Nakano, Y. Shimada, R. Sako, M. Kayama, H. Matsumoto, Y. Nagai, *Chem. Lett.* **1982**, 1255.
- [67] Z. Yang, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1019; siehe auch J. Tsuji, K. Sato, H. Nagashima, *Tetrahedron* **1985**, 41, 393.
- [68] K. Kaneda, T. Uchiyama, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 55.
- [69] B. M. Trost, G. Dyker, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7809.
- [70] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5579.
- [71] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, A. Hammes, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 587.
- [72] B. M. Trost, J. A. Flygare, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1078.
- [73] B. M. Trost, J. A. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5476.
- [74] B. M. Trost, J. A. Flygare, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4059.
- [75] R. Stammle, M. Malaria, *Synlett* **1994**, 92.
- [76] B. M. Trost, L. Zhi, unveröffentlicht.
- [77] B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6112; *ibid.* **1983**, 105, 5940.
- [78] B. M. Trost, J. T. Hane, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5695.
- [79] A. S. Kende, I. Kaldor, R. Aslanian, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6265.
- [80] B. M. Trost, B. A. Vos, C. M. Brzezowski, D. P. Martina, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 717.
- [81] B. M. Trost, S. Matsubara, J. J. Caringi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8745.
- [82] B. M. Trost, S. Mallart, unveröffentlicht.
- [83] R. E. Campbell, C. F. Lochow, K. P. Vora, R. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5824; R. C. Larock, K. Oertel, G. F. Potter, *ibid.* **1980**, 102, 190.
- [84] K. P. Gable, G. A. Benz, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3473.
- [85] X. M. Wu, K. Funakoshi, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5927; siehe auch R. W. Barnhart, X. Wang, P. Noheda, S. H. Bergens, J. Whelan, B. Bosnich, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4335.
- [86] a) B. M. Trost, D. C. Lee, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 651; b) siehe auch B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebara, T. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 636.
- [87] B. M. Trost, M. Lautens, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4887.
- [88] B. M. Trost, L. T. Phan, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4735.
- [89] B. M. Trost, A. S. Tasker, G. Rühter, A. Brandes, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 671.
- [90] B. M. Trost, D. J. Jebara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1611; nach den Ergebnissen der Arbeit von M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3728, bot auch unsere Synthese einen Zugang zu Picrotoxinin.
- [91] B. M. Trost, K. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5233.
- [92] B. M. Trost, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5268.
- [93] B. M. Trost, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5231.
- [94] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4255.
- [95] B. M. Trost, D. L. Romero, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4268.
- [96] B. M. Trost, J. Y. L. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4586; B. M. Trost, P. A. Hipskind, J. Y. L. Chung, C. Chan, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1559; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1502.
- [97] B. M. Trost, P. A. Hipskind, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4541.
- [98] B. M. Trost, D. C. Lee, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2271.
- [99] B. M. Trost, L. Zhi, K. Imi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1361.
- [100] W. E. Piers, P. J. Shapiro, E. E. Bunel, J. E. Bercaw, *Synlett* **1990**, 74.
- [101] R. Grigg, J. F. Malone, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, R. M. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1745.
- [102] B. Bogdanović, *Adv. Organomet. Chem.* **1970**, 17, 105.
- [103] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 701; *ibid.* **1993**, 115, 9421.
- [104] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 791; *ibid.* **1993**, 115, 12491.
- [105] G. A. Molander, J. O. Hoberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3123.
- [106] B. M. Trost, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3161.
- [107] B. M. Trost, Y. Kondo, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1613; B. M. Trost, E. D. Edstrom, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 541; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 520; siehe auch B. M. Trost, E. D. Edstrom, M. B. Carter-Petillo, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4489.
- [108] B. M. Trost, G. J. Tanoury, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4753.
- [109] J. M. Takacs, L. G. Anderson, M. W. Creswell, B. E. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5627; siehe auch J. M. Takacs, P. W. Newsome, C. Kuehn, F. Takusagawa, *Tetrahedron* **1990**, 46, 5507; J. M. Takacs, Y. C. Myoung, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 317.
- [110] J. M. Takacs, S. V. Chandramouli, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7315.
- [111] Für eine asymmetrische Alder-En-Reaktion siehe K. Narasaka, Y. Hayashi, S. Shimada, *Chem. Lett.* **1988**, 1609.
- [112] K. Sakai, X. M. Wu, T. Hata, N. Marubayashi, K. Funakoshi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2531; K. Funakoshi, N. Togo, Y. Taura, K. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, 37, 1990.
- [113] B. M. Trost, J. F. Luengo, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8239.
- [114] H. Ishibashi, N. Uemura, H. Nakatani, M. Okazaki, T. Sato, N. Nakamura, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2360; G. M. Lee, S. M. Weinreb, *ibid.* **1990**, 55, 1281.
- [115] T. Yamamoto, S. Ishibuchi, T. Ishizuka, M. Haratake, T. Kunieda, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1997; F. O. H. Purrung, H. Hiemstra, B. Kaptein, M. E. M. Sobrino, D. G. I. Petta, H. E. Shoemaker, W. N. Speckamp, *Synlett* **1993**, 739.
- [116] K. Narasaka, Y. Hayashi, H. Shimadzu, S. Niihata, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8869.
- [117] T. Mitsudo, H. Naruse, T. Kondo, Y. Ozaki, Y. Watanabe, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 580.
- [118] H. tom Dieck, M. Mallien, R. Dierckx, *J. Mol. Catal.* **1989**, 51, 53.
- [119] A. J. Rippert, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2219.
- [120] B. M. Trost, M. K. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1850; kürzlich wurde über eine Ru-katalysierte Reaktion berichtet: N. Chatani, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6049.
- [121] N. E. Schore in Lit. [5a], Kap. 9.1, S. 1037–1064.
- [122] V. Rautenstrauch, P. Mégard, J. Conesa, W. Küster, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1413; siehe auch N. Jeong, S. H. Hwang, Y. Lee, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3159; für eine eisenkatalysierte Reaktion von Diallenen und Allenylcarbonylverbindungen siehe B. E. Eaton, B. Rollman, J. A. Kaduk, *ibid.* **1992**, 114, 6245; M. S. Sigman, C. E. Kerr, B. E. Eaton, *ibid.* **1993**, 115, 7545.
- [123] S. C. Berk, R. B. Grossman, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4912.
- [124] K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1286.
- [125] P. Binger, H. M. Büch, *Top. Curr. Chem.* **1987**, 135, 77; zu intramolekularen Varianten siehe S. Yamago, E. Nakamura, *Tetrahedron* **1989**, 45, 3081; R. T. Lewis, W. B. Motherwell, M. Shipman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 948.
- [126] B. M. Trost, T. Naota, unveröffentlicht.
- [127] E. P. Johnson, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 381.
- [128] M. Lautens, C. M. Cruden, *Organometallics* **1989**, 8, 2733.
- [129] H. Brunner, M. Muschiol, F. Prester, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 652; M. Lautens, J. C. Lautens, A. C. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5627.
- [130] M. Lautens, L. G. Edwards, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6813.
- [131] B. M. Trost, K. Imi, A. F. Indolese, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8831.
- [132] N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081; für eine neuere Übersicht siehe J. E. Hill, G. Balaich, P. E. Fanwick, I. P. Rothwell, *Organometallics* **1993**, 12, 2911.
- [133] P. Bhatarach, E. H. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 277.
- [134] R. Grigg, R. Scott, P. Stevenson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691; siehe auch S. J. Neeson, P. J. Stevenson, *ibid.* **1988**, 29, 813.
- [135] S. H. Lecker, N. H. Nguyen, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 857; siehe auch Z. Zhou, L. P. Battaglia, G. P. Chiusoli, M. Costa, M. Nardelli, C. Pelizzi, G. Predieri, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1632.
- [136] G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Synthesis* **1990**, 1121.
- [137] Siehe auch H. Bönnemann, W. Brigitte, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, 94, 635; R. E. Geiger, M. Lalonde, H. Stoller, K. Schleich, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1274; D. J. Brien, A. Naiman, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 133.
- [138] R. A. Earl, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4786; Übersicht: K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539.
- [139] A. C. Williams, P. Sheffels, D. Sheehan, T. Livinghouse, *Organometallics* **1989**, 8, 1566.
- [140] Siehe A. J. Pearson, R. J. Shively, Jr., *Organometallics* **1994**, 13, 578.
- [141] T. Tsuda, S. Morikawa, N. Hasegawa, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2978.
- [142] T. Tsuda, T. Kiyoi, T. Miyane, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8570.
- [143] I. Matsuda, M. Shibata, S. Sata, Y. Izumi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 29, 3361.
- [144] H. tom Dieck, R. Dierckx, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 801; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 778.
- [145] R. S. Jolly, G. Luedtke, D. Sheehan, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4965.
- [146] P. A. Wender, T. E. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6432.
- [147] T. E. Jenkins, Dissertation, Stanford University, **1992**.
- [148] M. A. Huffman, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2771.
- [149] Für eine analogen Umsetzung siehe B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1085.
- [150] B. M. Trost, A. S. K. Hashmi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2183.
- [151] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340.
- [152] S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitani, M. Araki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4535.
- [153] K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Synlett* **1992**, 539.
- [154] P. A. Wender, M. L. Snapper, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2221.
- [155] P. Brun, A. Tenaglia, B. Waegell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 385.
- [156] P. A. Wender, N. C. Ihle, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5904.
- [157] K.-U. Baldenius, H. tom Dieck, W. A. König, D. Icheln, T. Runge, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 338; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 305.
- [158] J. H. Rigby, K. M. Short, H. S. Ateeq, J. A. Henshilwood, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5290.