

- [35] A. Kornberg: DNA Synthesis, Freeman Comp., San Francisco 1974.
 [36] C. C. Price: Synthesis of Life. Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg 1974.
 [37] R. E. Ireland: Organic Synthesis. Prentice-Hall, Englewood Cliffs 1969.
 [38] I. Fleming: Selected Organic Synthesis – A Guidebook for Organic Chemists. Wiley, London 1973.
 [39] S. Turner: The Design of Organic Syntheses. Elsevier, Amsterdam 1976.
 [40] S. Warren: Designing Organic Syntheses. Wiley, Chichester 1978.
 [41] E. J. Corey, Pure Appl. Chem. 14, 19 (1967).
 [42] E. J. Corey, W. T. Wipke, Science 166, 178 (1969).
 [43] E. J. Corey, Q. Rev. Chem. Soc. 25, 455 (1971).
 [44] W. T. Wipke in W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldmann, E. Hyde: Computer Representation and Manipulation of Chemical Information. Wiley, New York 1974, S. 147.
 [45] J. Blair, J. Gasteiger, C. Gillespie, P. D. Gillespie, I. Ugi in W. T. Wipke, S. R. Heller, R. J. Feldmann, E. Hyde: Computer Representation and Manipulation of Chemical Information. Wiley, New York 1974, S. 129.
 [46] H. L. Gelernter, A. F. Sanders, D. L. Larsen, K. K. Agarwal, R. M. Boirie, G. A. Spritzer, J. E. Searleman, Science 197, 1041 (1977).
 [47] J. B. Hendrickson, Fortschr. Chem. Forsch. 62, 49 (1976).
 [48] G. J. Powers, R. L. Jones, G. A. Randall, M. H. Caruthers, J. H. van de Sande, H. G. Khorana, J. Am. Chem. Soc. 97, 875 (1975).
 [49] S. R. Heller, G. W. A. Milne, R. J. Feldmann, Science 195, 253 (1977).
 [50] M. Bersohn, A. Esack, Chem. Rev. 76, 269 (1976).
 [51] K. Heusler, Science 189, 609 (1975).
 [52] H. Bruns, Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 304 (1977).
 [53] J. Thiesing: Industrielle Arzneimittelforschung. Medizinische Pharmazeutische Studienges., Frankfurt am Main 1977.
 [54] J. Thiesing, Naturwissenschaften 64, 601 (1977).
 [55] K. Alder, XIVth Int. Congr. Pure Appl. Chem., Experientia Suppl. 2, Birkhäuser, Basel 1955, S. 86.
 [56] A. Fischli, Chimia 30, 4 (1976).
 [57] D. Seebach, H.-O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976).
 [58] A. Fischli, Nachr. Chem. Tech. Lab. 25, 390 (1977).
 [59] D. H. R. Barton, Pure Appl. Chem. 49, 1241 (1977).

Intramolekulare En-Reaktionen in der organischen Synthese

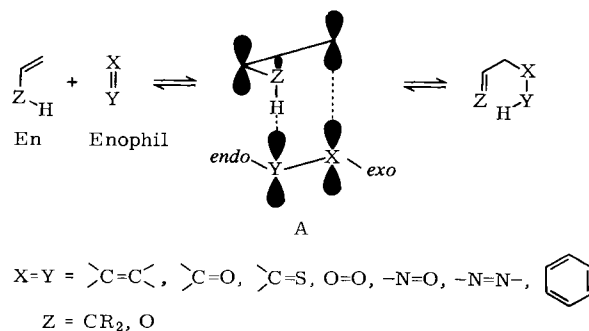
Von Wolfgang Oppolzer und Victor Snieckus^[*]

Neue synthetische Methoden (22)

Thermische Cyclisierungen von Dienen, Eninen, Enonen und ähnlichen ungesättigten Systemen illustrieren das präparative Potential der intramolekularen En-Reaktion. Eine Fülle substituierter, anellierter und überbrückter Ringsysteme, darunter auch Naturstoffe, sind so auf regio- und stereoselektive Weise zugänglich. Zahlreiche Beispiele dienen dazu, die Möglichkeiten, Grenzen und gemeinsamen Gesetzmäßigkeiten dieser Cyclisierungs- und der dazu inversen Ringöffnungsreaktion zu umreißen. Manche dieser Cyclisierungen sind in industrieller Größenordnung durchführbar.

1. Einleitung

Die En-Reaktion, erstmals vor etwa 35 Jahren von Alder als Reaktionsprinzip erkannt^[1] und systematisch untersucht, betrifft in der Regel die thermische Addition eines Olefins mit allylischem Wasserstoff (En) an eine elektronenarme Mehrfachbindung (Enophil); dabei entsteht unter Doppelbindungsverschiebung ein 1:1-Addukt (Schema 1). Zahlreiche experimentelle Befunde^[2] sowie theoretische Orbitalsymmetrie-Überlegungen^[3] deuten auf eine synchrone Reaktion über eine *supra, supra*-faciale *endo*- oder *exo*-Orientierung der beiden Komponenten (siehe A). Dieser Mechanismus ähnelt dem der Diels-Alder-Reaktion^[4] und dem der 1,5-sigmatropen Verschiebung^[4, 5], denen gleichfalls ein aromatischer Übergangszustand zugeschrieben wird. Neuere Berechnungen weisen darauf hin, daß im Übergangszustand der En-Reaktion die C—X-Bindung weiter fortgeschritten ist als die H—Y-Bindung^[3]. (Zur analogen Diskussion eines unsymmetrischen Übergangszustandes für die Diels-Alder-Reaktion siehe^[6].) Mechanistische und präparative Aspekte dieser Reaktion sind 1969 von Hoffmann eingehend behandelt worden^[7] (siehe auch^[8]).



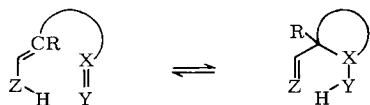
Schema 1. Die intermolekulare En-Reaktion.

Einzelne Beispiele für intramolekulare En-Reaktionen (Schema 2) finden sich bereits in der Literatur um 1930^[9–11]; nichtsdestoweniger erkannte man erst in der jüngsten Zeit die synthetisch nutzbaren Möglichkeiten dieser Reaktion, die denen der intramolekularen $[4+2]$ ^[12–14] und $[3+2]$ -Cycloadditionen^[14, 15] nahekommen. So gibt das Prinzip der Intramolekularität auch dem En-Prozeß eine präparativ vorteilhafte entropische Hilfestellung sowie ausgeprägte Regio- und Stereoselektivität. In Schema 2 sind drei Varianten thermisch induzierter Cyclisierungen (und Ringöffnungen) zusammengestellt. Das Enophil $\text{X}=\text{Y}$ soll dabei über eine Brücke von weniger als vier Atomen entweder mit dem olefinischen Ende (Typ I), dem mittleren C-Atom (Typ II) oder dem allylischen Ende (Typ III) der En-Einheit verknüpft sein.

[*] Prof. Dr. W. Oppolzer[†]
 Département de Chimie Organique, Université de Genève
 CH-1211, Genève 4 (Schweiz)
 Prof. Dr. V. Snieckus
 Guelph-Waterloo Center for Graduate Work in Chemistry
 University of Waterloo
 Waterloo, Ontario (Canada) N2L 3G1

[†] Korrespondenzautor.

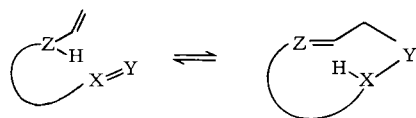
Typ I:



Typ II:



Typ III:



Schema 2. Varianten der intramolekularen En-Reaktion (Typ I, Typ II und Typ III).

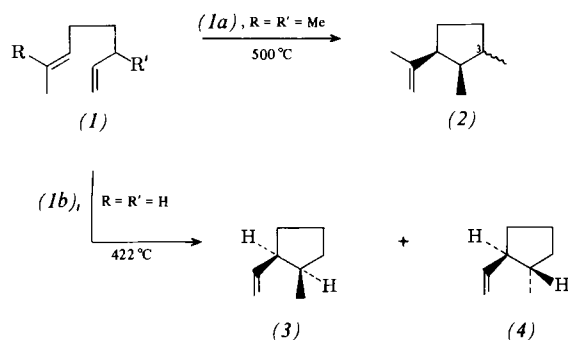
Ziel dieses Aufsatzes ist – in Fortführung einer Übersicht über intramolekulare Cycloadditionen^[14] – die Erfassung der gemeinsamen Gesetzmäßigkeiten der intramolekularen En-Reaktionen; ihre Anwendungsbreite wird durch Beispiele illustriert.

2. Additionen vom Typ I

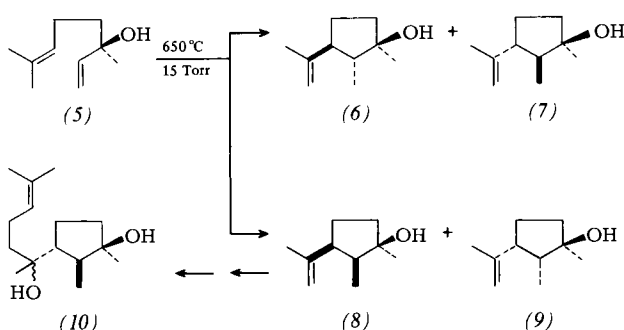
2.1. 1,6-Diene

2.1.1. Offenkettige 1,6-Diene

Die überwiegende Mehrzahl der intramolekularen En-Reaktionen betrifft die Thermolyse von 1,6-Dienen. Diese Verbindungen cyclisieren glatt zu Vinylcyclopentanen, z. B. (1a) → (2), wie die erste systematische Untersuchung von *Huntsman* zeigte^[16]. Demnach sind nichtaktivierte Enophile zur intramolekularen En-Reaktion befähigt, während die intermolekulare klassische Variante auf aktivierte Enophile beschränkt ist. Daß dieser Effekt entropischen Faktoren zukommt, bestätigt die Aktivierungsentropie $\Delta S^\ddagger = -18 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ für die Reaktion (1a) → (2) im Vergleich mit $\Delta S^\ddagger = -30$ bis $-45 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ für intermolekulare En-Reaktionen^[2b, 7]. Ein weiteres Charakteristikum intramolekularer En-Reaktionen von 1,6-Dienen ist die Regioselektivität: Durch Bindungsschluß zwischen den *nächsten* olefinischen Zentren entstehen ausschließlich fünfgliedrige Ringe. Außerdem zeigt sich eine hohe Stereoselektivität; man erhält aus (1a) ein 4:1-Gemisch der C(3)-Epimere (2)^[17] und aus (1b) die *cis*- und *trans*-substituierten Cyclopentane (3) und (4) im Verhältnis 14:1^[16].

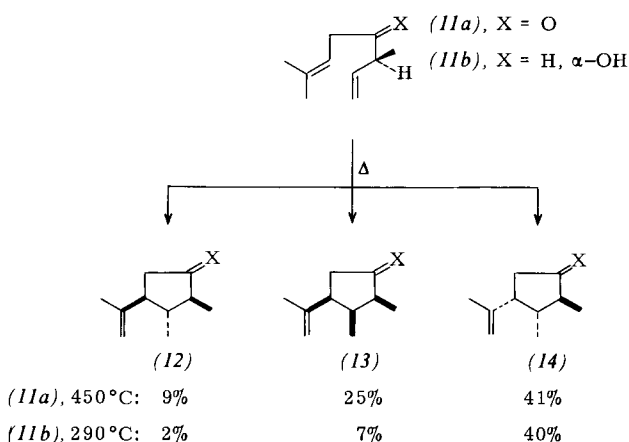


Die analoge Thermolyse von Linalool (5) zu den Plinolen (6) bis (9) wurde erstmals von *Iked* 1936 ausgeführt^[11], jedoch erst 30 Jahre später durch den Arbeitskreis von *Ohloff* gründlicher überprüft^[18]. Kurzzeitiges Erhitzen von (5) bei vermindertem Druck auf 650°C führte in hoher Ausbeute zu einem 9:15:50:26-Gemisch der vier möglichen Plinole (6) bis (9), ein Resultat, das ausgeprägte Regio-, aber geringe Stereoselektivität erkennen läßt. Klarheit brachte erst eine weitere kritische Studie^[19] der Thermolyse von (5) bei tieferer Temperatur unter kinetischer Kontrolle, wobei praktisch ausschließlich (8) und (9) anfielen. Für die Bildung von (8) und (9) durch Gasphasen-Pyrolyse (240–280°C) des aus (5) hergestellten Trimethylsilyl ethers [um die partielle Dehydratisierung von (5) zu unterdrücken] ergaben sich die Aktivierungsparameter $\Delta S^\ddagger = -18.7$ bis $-19.4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, $\Delta H^\ddagger = 31.2$ bis $31.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta G^\ddagger = 32.3$ bis $32.9 \text{ kcal mol}^{-1}$; die Bildung von (8) und (9) ist gegenüber der Bildung von (6) und (7) um $\Delta\Delta G^\ddagger = 2.2$ bis $3.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ bevorzugt. Demnach kann die früher bei 650°C beobachtete Entstehung der Produkte (6) und (7)^[18] darauf zurückgeführt werden, daß bei höheren Temperaturen Rückspaltung zu (5) eintritt.

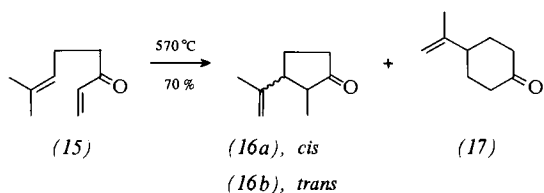


Die synthetische Bedeutung derartiger Ringschlüsse sei durch die Überführung des Hauptproduktes (8) in das Sesquiterpen Cyclonerodiol (10) illustriert^[20].

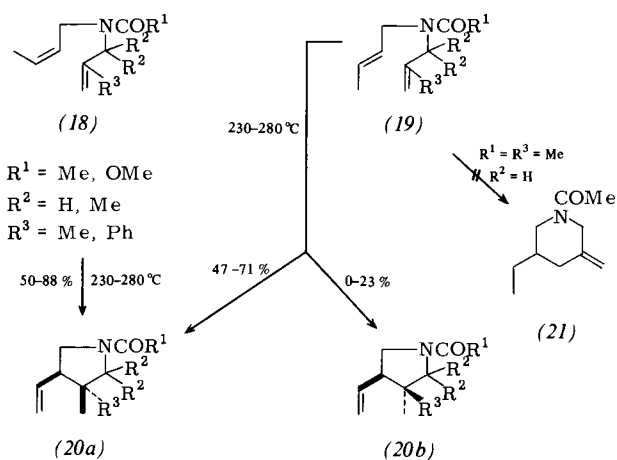
Auch die Diene (11a) und (11b) cyclisierten bevorzugt zu den Cyclopentanen (13) und (14) mit *cis*-ständigen Iso-



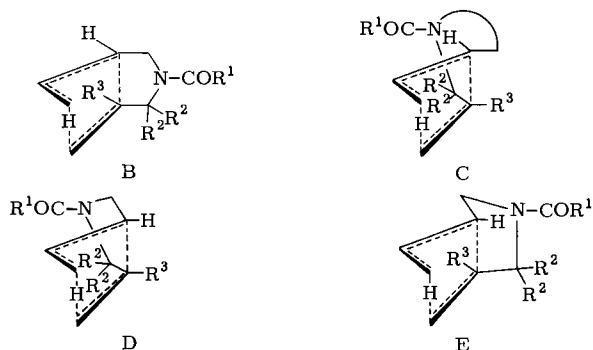
propenyl- und Methyl-Gruppen an C-4 bzw. C-3^[21]. Dagegen ging die Regioselektivität bei der Pyrolyse der Dienone (15) verloren^[22]; man erhielt ein 2:3:1-Gemisch der Cyclopentanone (16a), (16b) und des Cyclohexanons (17). Bei 570°C gingen die Isomere (16) und (17) ineinander über, vermutlich wieder durch einen Retro-En-Prozeß.



Systematisch wurden die stereochemischen Aspekte der intramolekularen En-Reaktion erstmals bei der regioselektiven thermischen Cyclisierung der *N*-Allyl-*N*-(2-butenyl)amide (18) und (19) untersucht^[23]. Die *cis*-Verbindungen (18) reagierten kinetisch kontrolliert mit 100% Stereoselektivität zu den *cis*-substituierten Pyrrolidinen (20a), während die *trans*-Verbindungen (19) neben den gleichen Hauptprodukten (20a) geringe Mengen der *trans*-Isomere (20b) ergaben. Nach Modellbetrachtungen (Schema 3) sind die Befunde mit einem *supra, supra*-facialen Reaktionsverlauf im Einklang. Der *endo*-Übergangszustand C für die Cyclisierung des *cis*-Diens (18) ist stark gespannt; dies erklärt die ausschließliche Bildung von (20a) über den weniger gespannten *exo*-Übergangszu-



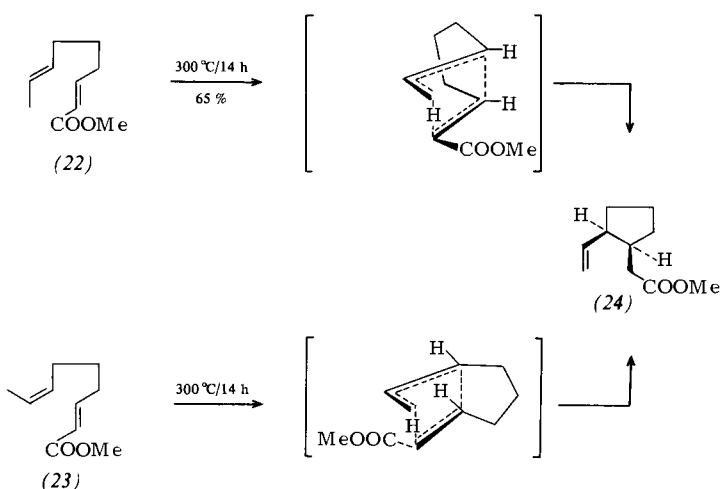
stand B. Bei der analogen Cyclisierung des *trans*-Diens (19) deuten die Experimente auf eine Bevorzugung des *endo*-Übergangszustandes D gegenüber der *exo*-Orientierung E. Als ein weiteres Resultat dieser Studie ergab sich, daß nicht nur die Stereochemie, sondern auch die Geschwindigkeit intramolekularer En-Reaktionen von 1,6-Dienen weitgehend unabhängig von der En-Geometrie ist.



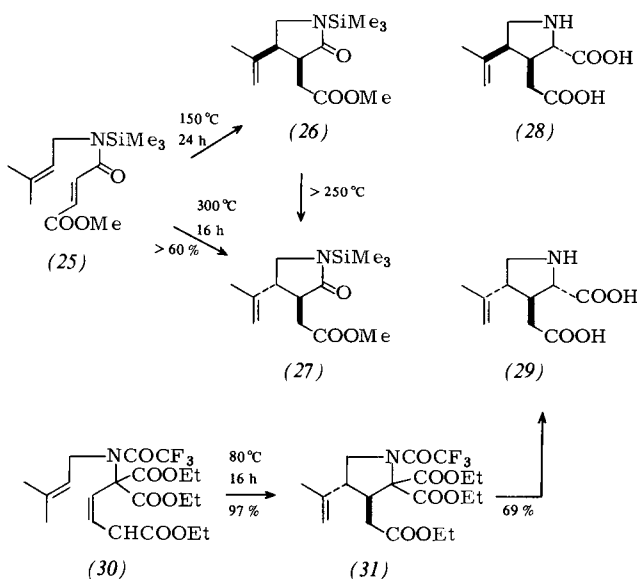
Schema 3. Übergangszustände für die thermische Cyclisierung der Diene (18) und (19).

Analog verlief auch der Ringschluß des carbonyl-konjugierten *trans,trans*-Diens (22) und seines *cis,trans*-Isomers (23)

zum *cis*-substituierten Cyclopentan (24) gleich rasch ohne sichtbare *endo*-Präferenz der Methoxycarbonyl-Gruppe im Übergangszustand^[24].



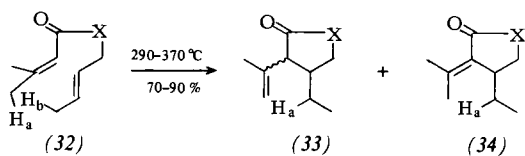
Mit dem Ziel, die anthelminthisch wirksamen Naturstoffe α -Kainsäure (28) und α -Allokainsäure (29) zu synthetisieren, wurde die Thermolyse des leicht zugänglichen Fumarsäure-esteramids (25) untersucht^[25]. Bei 150 °C erhielt man das *cis*-Pyrrolidon (26) als einziges Produkt, während sowohl (25) als auch (26) oberhalb 250 °C in das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer (27) übergingen. Diese Befunde illustrieren die generelle Möglichkeit, jeweils unter kinetischer oder thermodynamischer Kontrolle *cis*- oder *trans*-substituierte fünfgliedrige Ringe aufzubauen. Die Umwandlungen (26) \rightarrow (28) und (27) \rightarrow (29) sind noch nicht realisiert worden; die natürliche Aminosäure (29) ließ sich jedoch in guter Ausbeute



aus dem einfachen Vorläufer (30) herstellen^[25]. Der Schlüsselschritt (30) \rightarrow (31) verlief mit quantitativer Ausbeute bei verhältnismäßig tiefer Temperatur (80 °C/16 h oder 25 °C/3 Monate); warum hier ausschließlich das *trans*-substituierte Produkt entsteht, bedarf noch der Klärung.

Ähnliche ergiebige Ringschlüsse der Dien-amide, -ester und -ketone (32) zeigen bei Beteiligung von carbonyl-konjugierten

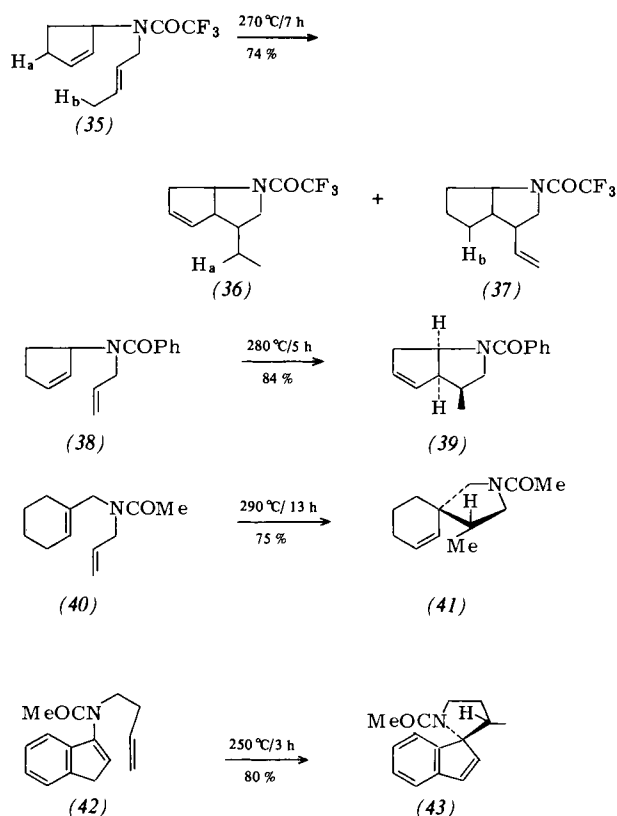
En-Komponenten eine bevorzugte Übertragung von H_a gegenüber H_b ^[26]. (Diese Selektivität kann auch einem H-Transfer über ein Dienol-Zwischenprodukt bei einer Reaktion vom Typ II zugeschrieben werden.)



(a), X = NH, NR; (b), X = O; (c), X = CH₂

2.1.2. Cyclische 1,6-Diene

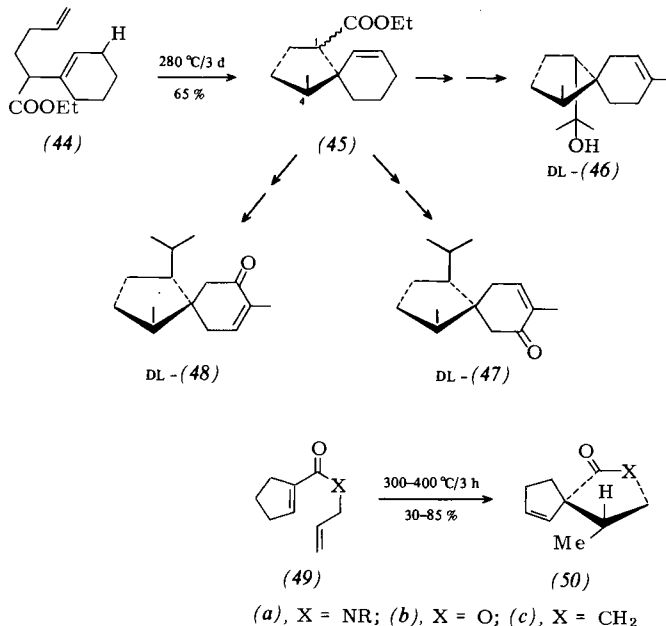
Cyclische Diene, die eine Doppelbindung im Ring und die andere in einer Seitenkette enthalten, können ebenfalls intramolekulare En-Reaktionen eingehen. Im Gegensatz zur Reaktion (32) → (33) + (34) beobachtete man beim Ringschluß (35) → (36) + (37) sowohl Übertragung von H_a als auch von H_b ^[23]. Gute Ausbeuten an einheitlichen bicyclischen Produkten erhielt man jedoch aus 1,6-Dienen mit endocyclischer En- und terminaler Enophil-Einheit. So eröffnen die hoch stereoselektiven Umwandlungen (38) → (39), (40) → (41)



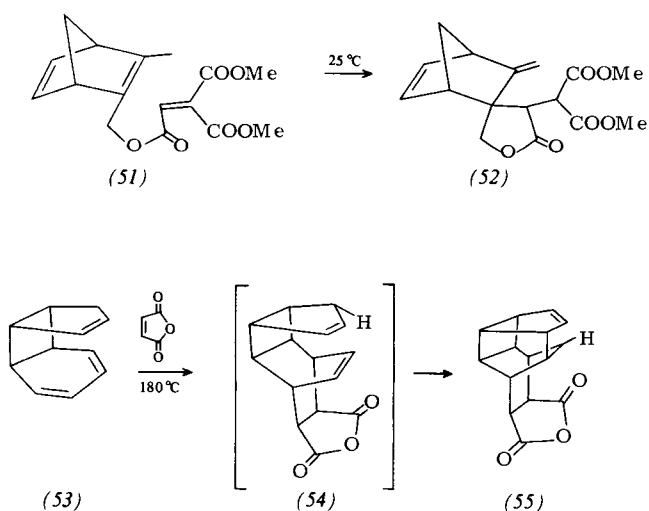
und (42) → (43) einfache Synthesewege zu anellierten und spiroverknüpften Ringsystemen mit *cis*-ständigen Methyl- und Vinyl-Substituenten^[23].

Diese stereochemischen Gesetzmäßigkeiten, die auch für die Umsetzungen offenkettiger Diene gelten (siehe Abschnitt 2.1.1), sind die Grundlage einer flexiblen und stereoselektiven Synthese von Spirosesquiterpenen^[27]. So cyclisiert das leicht erhältliche Cyclohexen-Derivat (44) bei 280 bis 290 °C ausschließlich zu den an C-1 epimeren *endo*-Produkten (45). Die gegenseitige baseinduzierte Überführung der trennbaren Epimere (45) eröffnet somit einen einfachen Zugang sowohl

zu 1,4-*trans*- als auch zu 1,4-*cis*-substituierten natürlichen Spiro[4.5]decanen^[27d] wie β -Acorenol (46)^[27a], Acorenon-B (47)^[27b] und Acorenon (48)^[27c]. Spirolactame, -lactone und -ketone (50) entstanden gleichfalls stereoselektiv beim Erhitzen der Diene (49) auf hohe Temperaturen^[26].

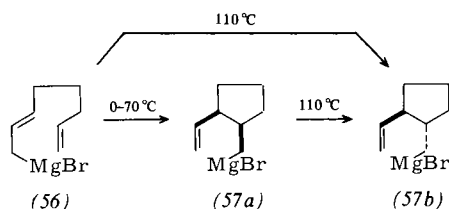


Bei ausgesprochen niedriger Temperatur (25 °C) gelang dagegen der Ringschluß von (51), dessen Enophil-Einheit durch drei Carbonyl-Gruppen aktiviert ist^[28]; dabei entstand ein einziges Spirolactam (52), dessen Stereochemie noch nicht geklärt ist. Eine ergiebige Knüpfung von drei C—C-Bindungen in einer Syntheseoperation wird durch die thermische Addition des Triens (53) an Maleinsäureanhydrid eingeleitet; das intermediäre Diels-Alder-Addukt (54) geht danach spontan eine En-Reaktion ein^[29]. Dieser kurze Weg zur Käfig-Verbindung (55) belegt das Potential einer Kombination mehrerer thermischer Reaktionen.



Die prinzipielle Möglichkeit, bei intramolekularen En-Reaktionen andere Elemente als Wasserstoff zu übertragen, fand bisher wenig Beachtung. Eine interessante Arbeit in dieser Richtung betrifft die Cyclisierung des Grignard-Reagens (56), das in einer Syntheseoperation aus Butadien herstellbar

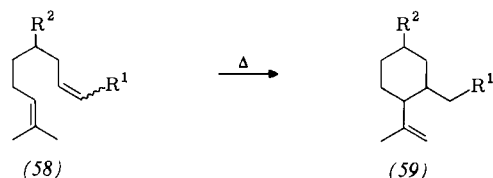
ist^[30a,b]. Schon zwischen 0 und 70 °C wurde ein selektiver Ringschluß zum *cis*-substituierten Cyclopentan (57a) beobachtet; bei 110 °C isomerisieren sowohl (56) als auch (57a) zum stabileren *trans*-Produkt (57b), wobei offensichtlich bei der höheren Temperatur die Reversibilität der Reaktion (56) → (57) zum



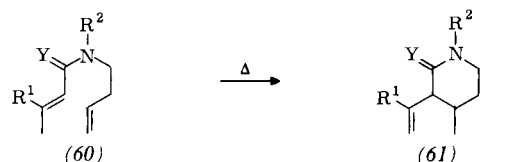
Zuge kommt. Durch Umsetzung der cyclisierten Grignard-Produkte (57) mit einer Reihe von Elektrophilen sind vielfältig funktionalisierte 1,2-disubstituierte Cyclopentane stereokontrolliert zugänglich^[30a]. Eine ähnliche Übertragung von Lithium erfolgte vermutlich bei der Cyclisierung von 3,7-Dimethyl-1,6-octadien mit *n*-BuLi/TMEDA unter Bildung des Allylanions von 1,2-Dimethyl-3-isopropenyl-cyclopentan^[30c].

2.2. 1,7-Diene

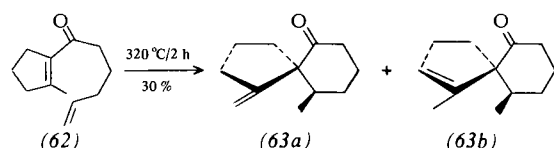
1,7-Diene cyclisieren in der Regel weniger glatt als 1,6-Diene. So verliefen die Gasphase-Pyrolysen (58a) → (59a)^[31], (60a) → (61a)^[23, 26c] und (62) → (63)^[26a] nur bei hoher Temperatur und mit niedrigen Ausbeuten. Präparativ tragbar lassen sich allerdings sechsgliedrige Ringe wie (59b) oder (61b) aus carbonyl-aktivierten En-Komponenten herstellen.



(a), $R^1 = R^2 = \text{H}$; 490 °C; 25%
 (b), $R^1 = \text{COOMe}$, $R^2 = \text{Me}$; 400 °C; 82%



(a), $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Ac}$, $Y = \text{H}_2$; 290 °C; 27h; 26%
 (b), $R^1 = R^2 = \text{Me}$, $Y = \text{O}$; 355 °C; 3h; 65%

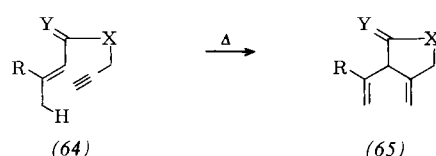


2.3. 1,6-Enine und 1,2,6-Triene

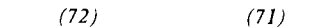
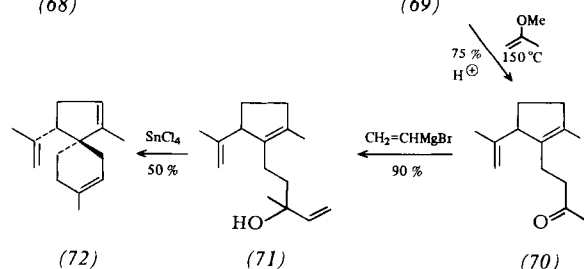
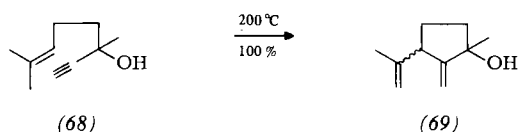
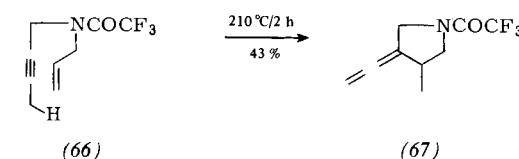
Bei Beteiligung von CC-Dreifachbindungen an intramolekularen En-Reaktionen genügen im allgemeinen wesentlich mildere Bedingungen als bei Reaktionen von Dienen. Das Enin (64a) isomerisiert bereits bei kurzzeitigem Erhitzen auf 400 °C in guter Ausbeute zum cyclischen 1,4-Dien (65a)^[32]. Der

Ringschluß der Enine (64b)^[23] und (64c)^[26c], die ebenfalls ein acetylenisches Enophil enthalten, gelang schon bei 180 bzw. 220 °C. Unter ähnlichen Bedingungen lagerte sich das Enin (66) (mit einer „acetylenischen En-Komponente“) in das Allen (67) um^[23].

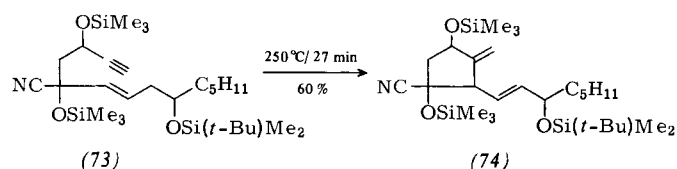
Die technisch interessante Umwandlung von Dehydrolinalool (68) in (69)^[33a] verläuft bei 200 °C mit $\Delta S^\ddagger = -13.7 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ und $\Delta H^\ddagger = 28.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ^[19] und zeigt somit eine deutlich niedrigere Aktivierungsbarriere als die analoge Reaktion von Linalool (5). Den synthetischen Nutzen derartiger Ringschlüsse demonstriert die Verwendung von (69) als vielseitiges Ausgangsmaterial, z. B. für eine Synthese des Spirosesquiterpens β -Acoratrien (72)^[33b]. Ein bequemer Zugang zum industriell bedeutsamen Riechstoff (82) beruht ebenfalls auf einer Claisen-Umlagerung durch Umsetzung von (69) mit 1-Ethoxy-1-propen^[33c].



X	Y	R	Temp	Time	Yield
(a), CH ₂	H ₂	H	400 °C	Sekunden	65%
(b), NTs	H ₂	H	180 °C	5h	50%
(c), NMe	O	Me	220 °C	2h	80%

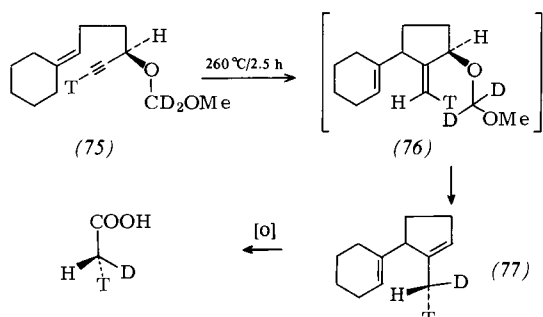


Ähnliches gilt für die Cyclisierung des mehrfach funktionalisierten Enins (73) zu (74), den Schlüsselschritt in einer Total-synthese von Prostaglandinen^[34]. In einer eleganten Synthese

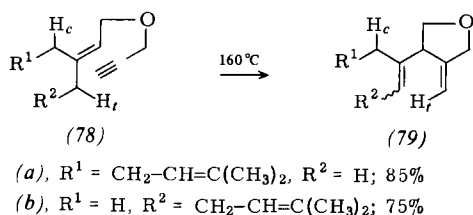


von chiraler Essigsäure^[35] diente der *supra, supra*-faciale Charakter der En-Reaktion dazu, die Konfiguration der exocyclischen Doppelbindung in der nicht isolierbaren Zwischenstufe

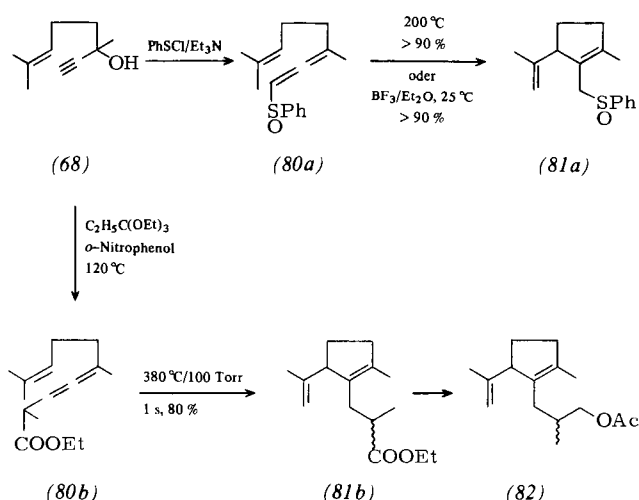
(76) zu steuern. Intramolekulare Chiralitätsübertragung durch die Retro-En-Reaktion (76) → (77) lieferte das gewünschte Chiralitätszentrum; Verbindung (77) ergab schließlich durch Kuhn-Roth-Oxidation (*R*)-[²H,³H]-Essigsäure in hoher optischer Reinheit.



Eine interessante Selektivität zeigte sich bei der thermischen Cyclisierung der Propargylether von Nerol (78a) und Geraniol (78b) zu (79a) bzw. (79b)^[36a]; in beiden Fällen dominierte die Übertragung von H_f gegenüber der von H_c.



Allen-Enophile wurden erst in neuester Zeit zu intramolekularen En-Reaktionen herangezogen. So wurde kürzlich ein quantitativer Ringschluß des Sulfoxids (80a) zum doppelt funktionalisierten Cyclopenten (81a) beobachtet^[36b]; die Reaktion ließ sich durch Lewis-Säure-Katalyse drastisch beschleunigen. Ein Industrieverfahren, das heute bereits im 100 kg-Maßstab durchgeführt wird, beruht auf der ergiebigen Thermolyse des Allens (80b), das wie (80a) leicht aus (68)



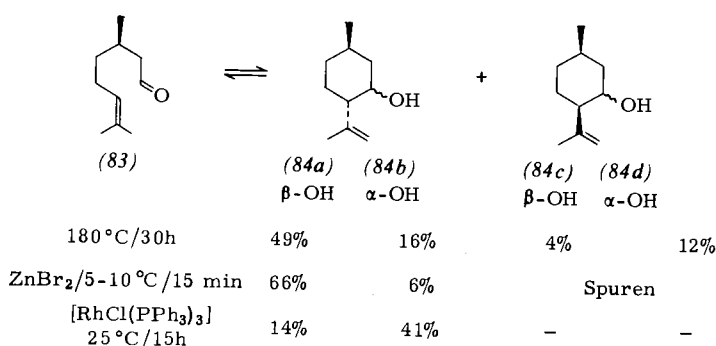
erhältlich ist^[36c]. Das so hergestellte Cyclopenten (81b) wurde auf einfache Weise in den Riechstoff (82) übergeführt [alternative Herstellung von (82) aus (69) siehe oben].

2.4. Enone

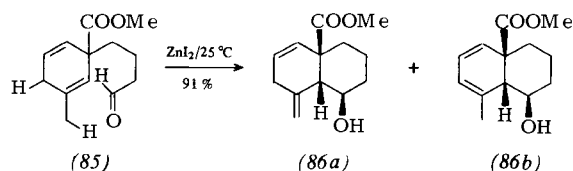
Intramolekulare En-Reaktionen von Enonen fanden breite Anwendung zur Synthese fünf- und sechsgliedriger Ringe. Die Carbonyl-Gruppe reagiert entweder als Enophil oder über ihr Enol-Tautomer als En.

2.4.1. H-Übertragung von C an O (Carbonyl als Enophil)

Die bereits 1896 beobachtete säureinduzierte Cyclisierung von Citronellal (83) zu (84)^[37] verläuft vermutlich über kationische Zwischenstufen. Dagegen dürfte der 31 Jahre später^[9] beschriebenen thermischen Umwandlung (83) → (84) bei 350 °C eine intramolekulare En-Reaktion zugrunde liegen. Dies gilt auch für die Ringöffnung (84) → (83), die sich bei 500 °C vollzieht^[10] und den geringen Energieunterschied zwischen (83) und (84) widerspiegelt. Sowohl die Hin- als auch die Rückreaktion sind beschrieben worden, bevor die En-Reaktion als allgemeines Reaktionsprinzip formuliert wurde.



Wirtschaftliches Interesse veranlaßte die genauere Untersuchung der Pyrolyse von (83): Bei 180 °C erhielt man die vier möglichen stereoisomeren Isopulegole (84), darunter ein Hauptisomer (84a) mit *trans*-ständigen Hydroxyl- und Isopropenyl-Gruppen^[38a-c]. Wesentlich selektiver erfolgte die Cyclisierung (83) → (84a) bereits bei 5-10 °C in Gegenwart eines Moläquivalents ZnBr₂^[38d]. Die Katalyse mit einem Rhodiumkomplex ermöglichte den Ringschluß von (83) bei 25 °C, führte aber zu (84b) als Hauptprodukt^[39]. Die analoge Cyclisierung des von (83) abgeleiteten Benzylimins mit SnCl₄ bei

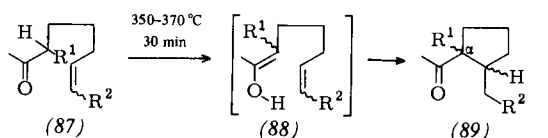


– 25 °C^[40] ergab eine ähnliche Produktverteilung wie der nicht-katalysierte Prozeß von (83). Ein verwandtes Beispiel ist die Synthese von Eudesman-Sesquiterpenen; der Aldehyd (85), leicht erhältlich durch reduktive Alkylierung von *m*-Toluolsäure, isomerisiert glatt unter Katalyse mit ZnI₂ zu einem 1:3-Gemisch der bicyclischen Dienole (86a) und (86b)^[41].

2.4.2. H-Übertragung von O an C (Enol als En-Komponente)

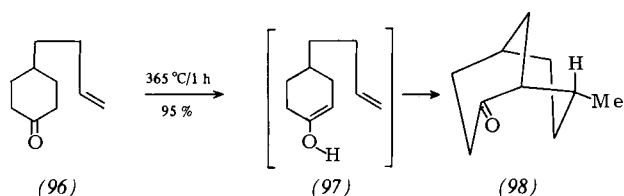
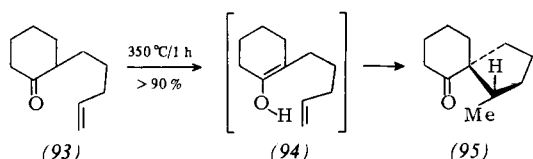
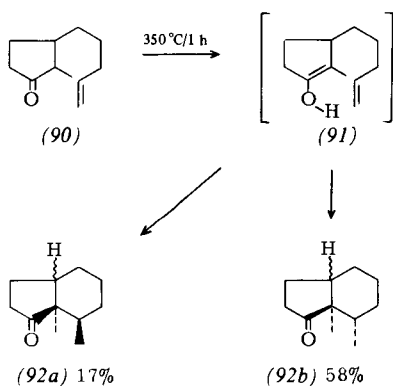
Monocyclisierungen: Bei den meisten intramolekularen En-Reaktionen von Enonen wird ein Wasserstoffatom von einem intermediären Enol an ein olefinisches Enophil übertragen. *Conia* entwickelte diese Methode, die zu einer bemerkenswer-

ten Fülle monocyclischer, bicyclischer und überbrückter Systeme führt. Die Diskussion sei hier auf wenige Beispiele beschränkt, die für das Gesamtbild der intramolekularen En-Reaktion relevant erscheinen (Übersicht siehe ^[42]). So erhielt man beim Erhitzen von ϵ,ζ -ungesättigten Ketonen (**87**) auf 350 bis 370 °C auf einer Glasoberfläche die substituierten Cyclopentane (**89**) in hoher Ausbeute^[43]. Im allgemeinen verläuft diese Umsetzung über zwei Stufen: die geschwindigkeitsbestimmende Tautomerisierung (**87**) \rightarrow (**88**) und den Ringschluß (**88**) \rightarrow (**89**). Die für den ersten Schritt erforderlichen hohen Temperaturen und die Oberflächen-Katalyse verringern allerdings die Anwendungsbreite der Reaktion. Eine auch nach dem Ringschluß unvermeidbare Enolisierung bestimmt die *trans*-Konfiguration der Produkte (**89a**) und (**89b**) mit α -ständigem Wasserstoff. Ähnlich wie bei den Cyclisierungen von 1,6-Dienen begünstigt jedoch die kinetische Kontrolle Produkte mit *cis*-ständigen H-Donor- und H-Acceptor-Einheiten wie (**89c**).



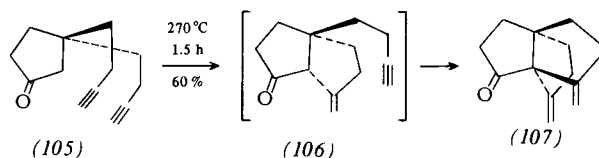
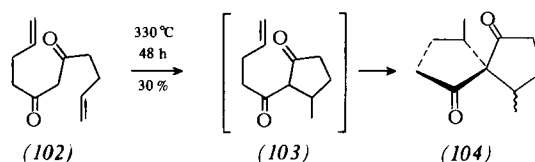
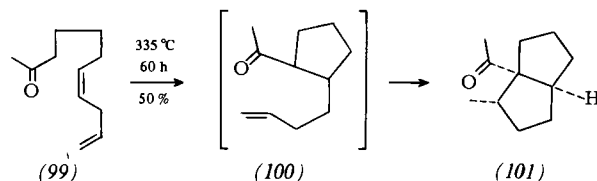
- (a), $R^1 = R^2 = H$; R^1/H : *trans*; 84%
 (b), $R^1 = H$; $R^2 = COOMe$; R^1/H : *trans*; 90%
 (c), $R^1 = Me$; $R^2 = H$; R^1/H : *cis*; 90%

Bei cyclischen Ketonen hängt eine derartige Kontrolle überdies davon ab, ob die enophile Brücke in *trans*- oder *cis*-Stellung an der Doppelbindung des intermediären Enols fixiert ist. Im Einklang mit Modell-Studien ergab das aus (**90**) entstandene „*trans*“-Enol (**91**) ein Gemisch der Stereoisomere



(**92a**) und (**92b**)^[44], während das aus (**93**) abgeleitete *cis*-Enol (**94**) ausschließlich zum Spiro-Produkt (**95**) mit *cis*-ständigen Methyl- und Carbonyl-Gruppen cyclisierte^[45]. Von den zahlreichen Beispielen sei noch die einfache Bildung des überbrückten Ringsystems (**98**) aus (**96**) erwähnt^[46].

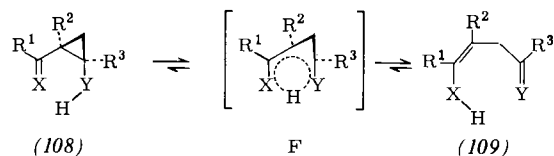
Doppel-Ringschlüsse: Als elegante Anwendungen einer Sequenz von pericyclischen Reaktionen seien die thermischen Umsetzungen (**99**) \rightarrow (**101**)^[47], (**102**) \rightarrow (**104**)^[47] und



(**105**) \rightarrow (**107**)^[48] hervorgehoben. Durch die Kombination zweier En-Reaktionen erhielt man somit aus einfachen Vorläufern in einer Syntheseoperation komplizierte anellierte Systeme sowie Spiro- und Propellan-Systeme.

2.5. Retro-En-Reaktionen

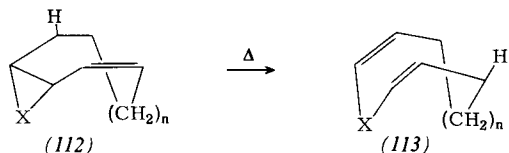
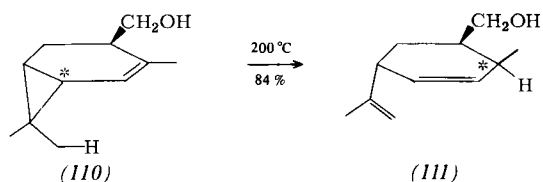
Ringspannungseffekte verschieben offensichtlich das Gleichgewicht zwischen (**108**) und (**109**) zugunsten des Diens (Retro-En-Prozeß)^[49]. In Einklang mit einem synchronen Mechanismus (Übergangszustand F) werden Cyclopropane mit *cis*-ständigen H-Donor- (Y) und H-Acceptor-Einheiten (X) bei signifi-



kant tieferen Temperaturen als die entsprechenden *trans*-Isomere thermisch gespalten.

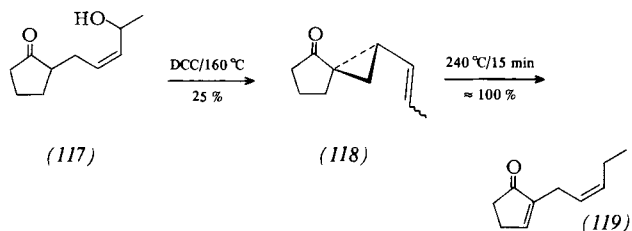
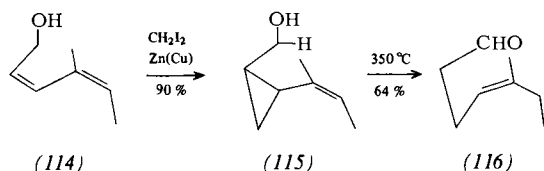
2.5.1. H-Übertragung von C an C

Der suprafaciale Verlauf der Retro-En-Reaktion bedingt den spezifischen Chiralitäts-Transfer, der die Umwandlung des Caren-Derivates (**110**) in das Menthadien-Derivat (**111**) auszeichnet^[50]. Verwandte Ringerweiterungsreaktionen der anellierten Cyclopropane^[51] und Epoxide (**112**)^[52] zu den Dienen (**113**) beruhen auf einer transanularen H-Übertragung und gleichzeitiger Spaltung der beiden Ringe gemeinsamen C—C-Bindung.



- (a), X = CHCH₂OH; n = 2; 340 °C; Sekunden
 (b), X = O; n = 2; 195 °C; 2 Tage
 (c), X = CH₂; n = 1; 180–300 °C; ?

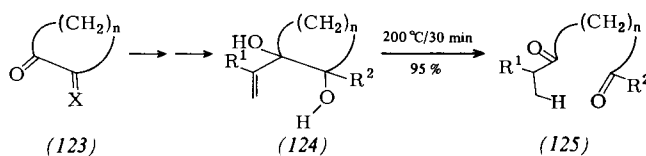
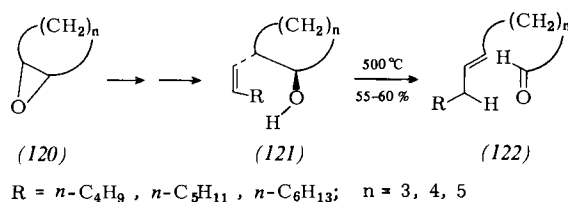
Frühere Beobachtungen zur selektiven Bildung von (Z)-Olefinen (109) durch Ringöffnung von *cis*-Alkyl(vinyl)cyclopropanen (108)^[49] wurden zu eleganten stereoselektiven Synthesen trisubstituierter Olefine ausgebaut. So entstand die zur Synthese des Cecropia-Juvenilhormons benötigte Verbindung (116) in guter Ausbeute durch Pyrolyse des *cis*-Cyclopropanen (115), das seinerseits dem Dienol (114) entstammt^[53].



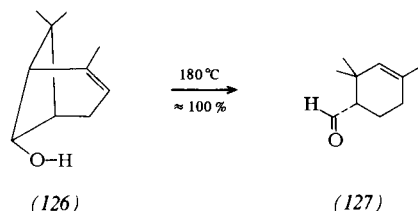
Die Synthese eines Jasmon-Vorläufers bedient sich der Sequenz (117) → (118) → (119) unter stereoselektiver (Z)-Olefin-Bildung im Retro-En-Schritt (118) → (119)^[54].

2.5.2. H-Übertragung von O an C

Wie in Abschnitt 2.4 erwähnt, ist das Gleichgewicht (83) ⇌ (84) bei höheren Temperaturen auf die Seite des offenkettigen Enons (83) verschoben. Ähnliches gilt für die β-Hydroxyolefine (121), deren Pyrolyse bei 500 °C einen interessanten Zugang zu ungesättigten Aldehyden verschiedener Kettenlänge erschließt^[3,8a,55a]. Beispielsweise erhält man durch Säurespaltung von 7-Hydroxymethylbicyclo[4.1.0]heptanen *trans*-2-Vinylcyclohexanole, die sich bei 440 °C/2 min stereoselektiv zu (E)-ε,ζ-ungesättigten Carbonylverbindungen öffnen^[55b]. Die ungesättigten Glykole (124) werden bereits bei wesentlich tieferer Temperatur zu den energetisch günstigeren Diketonen (125) gespalten^[56]. Das Nachlassen der Cyclobutan-Ringspannung dürfte hingegen die treibende Kraft für die Umsetzung (126) → (127) sein^[57].

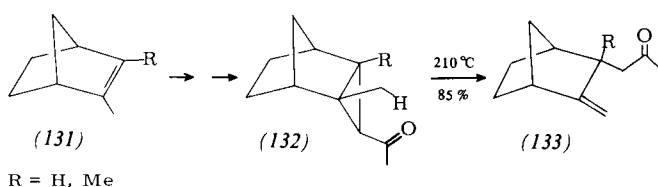
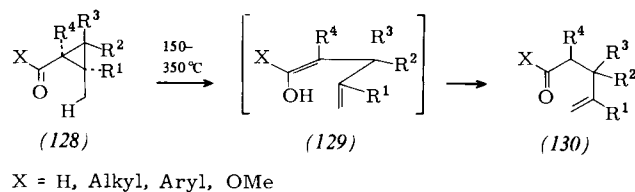


- R¹ = H, Me; R² = H, Me, Et; n = 3, 10

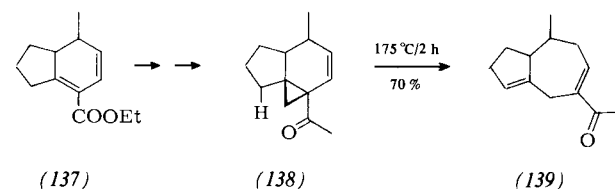
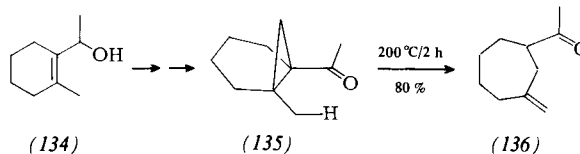


2.5.3. H-Übertragung von C an O

Nach dem gleichen Prinzip öffnet sich auch die *cis*-Methylcyclopropan-carbaldehyde sowie die entsprechenden Ketone und Ester (128) thermisch in guten Ausbeuten zu den ungesättigten Carbonylverbindungen (130)^[49a,49c,58]. Diese Umsetzungen, die über die intermediären Enole (129) ver-



laufen, und die verwandte Spaltung (132) → (133)^[59] sind ein Retro-En-Äquivalent der in Abschnitt 2.4 erwähnten Reaktion (87) → (88) → (89). Die analogen Beispiele

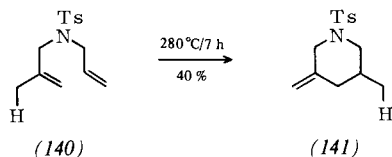


(135) → (136) und (138) → (139) repräsentieren interessante Ringerweiterungsreaktionen^[60]; so ist das anellierte Cycloheptan (139) ein potentieller Vorläufer für die Synthese von Hydroazulen-Sesquiterpenen.

3. Additionen vom Typ II

3.1. 1,6-Diene

Typ-II-Additionen von Dienen fanden bisher nur wenig Beachtung. Dies beruht vermutlich darauf, daß diese Reaktion weniger glatt abläuft als die Variante vom Typ I, wie z.B. die niedrige Ausbeute der Umsetzung (140) → (141) zeigt^[61].



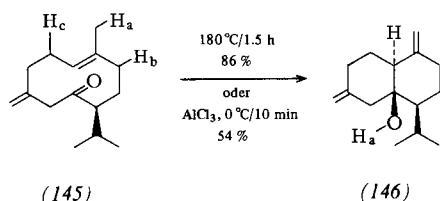
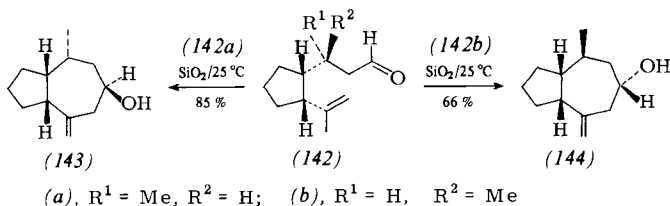
Aus dem gleichen Grund wurde bei der Thermolyse von (19), $R^1 = R^3 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, das nach Typ I [→(20)] und Typ II [→(21)] reagieren könnte, nur die erste Alternative beobachtet^[61].

3.2. Enone

Die präparative Nützlichkeit der Typ-II-Additionen von Enonen läßt sich bereits mit einigen Beispielen belegen.

3.2.1. H-Übertragung von C an O (Carbonyl als Enophil)

Hydroazulene sind glatt durch SiO_2 -katalysierten Ringschluß der Enone (142a) und (142b) zu erhalten^[62]. Es erscheint plausibel anzunehmen, daß hier ein En-Prozeß für die ausschließliche Bildung von *exo*-Methylen-Produkten und für die ausgeprägte Stereoselektivität verantwortlich ist; in

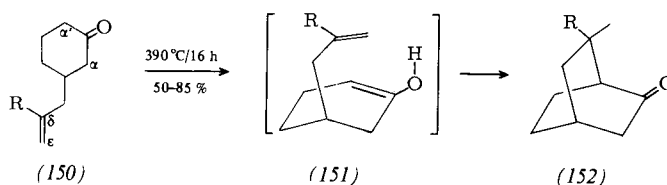
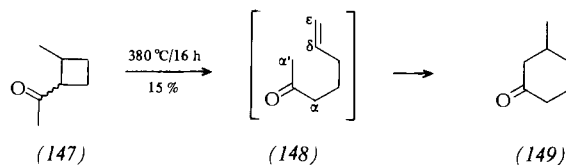


beiden Fällen entstand ein dominierendes Hauptprodukt, dem die Struktur (143) bzw. (144) zugeordnet wurde. Dieser Zugang zu Hydroazulen fand zur Synthese des Sesquiterpens (+)-Kessanol Anwendung^[62d]. Kürzlich wurde auch der stereoselektive, SnCl_4 -katalysierte Ringschluß eines δ,ϵ -olefinischen Aldehyds zu einem Methylendecanol beobachtet^[62e]. Im gleichen Sinne verlief die thermische oder Lewis-Säure-katalysierte Cyclisierung des Cyclodecenons (145) zum Dekalin (146)^[63]; hier scheinen konformationelle Faktoren

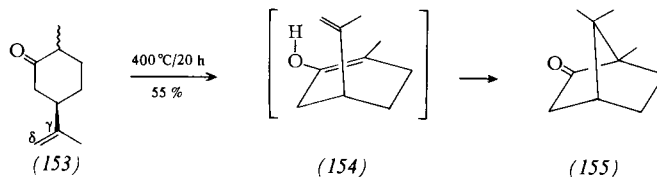
die Übertragung von H_a (Typ-II-Addition) gegenüber der von H_b oder H_c (Typ-I-Addition) zu begünstigen.

3.2.2. H-Übertragung von O an C (Enol als En-Komponente)

δ,ϵ -Ungesättigte Ketone mit α' -Protonen liefern aus Ringspannungsgründen beim Erhitzen Cyclohexanone (Typ II) statt Cyclobutylketone (Typ I). Dies wird durch das thermische Verhalten von (147) demonstriert, das sich über eine Retro-En-Reaktion zu (148) öffnet, das seinerseits bei höherer Temperatur über sein α' -Enol direkt zu (149) cyclisiert^[64]. Auf analoge Weise sind komplizierte, überbrückte Ringsysteme durch Thermolyse von δ,ϵ - und γ,δ -ungesättigten cyclischen Ketonen bequem zugänglich, wie die Umsetzungen (150) → (152) und (153) → (155) zeigen^[65]; Erwähnung ver-



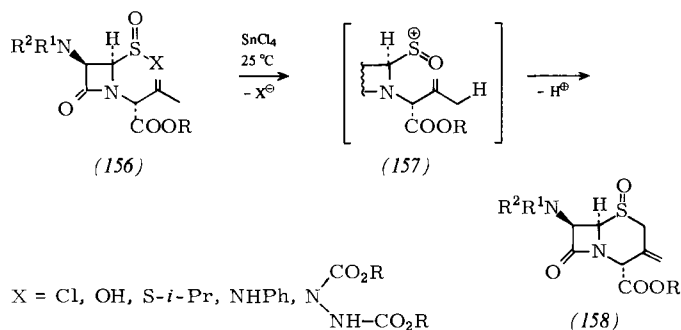
$R = \text{H}, \text{Me}$



dient die relative Konfiguration von (152), die daraus resultiert, daß derartige Additionen vom Typ II einen *endo*-Übergangszustand durchschreiten müssen.

3.3.3. Sulfinyl-Kationen und Nitroso-Gruppen als Enophile

Obwohl Gruppen mit Hetero-Mehrfachbindungen wie die Azo- oder die Nitroso-Gruppe als Enophile ergiebige intermolekulare En-Reaktionen eingehen^[7], wurden intramolekulare Varianten bisher kaum untersucht. Eines der seltenen Beispiele^[66] betrifft die Umwandlung der aus Penicillin-S-oxid berei-

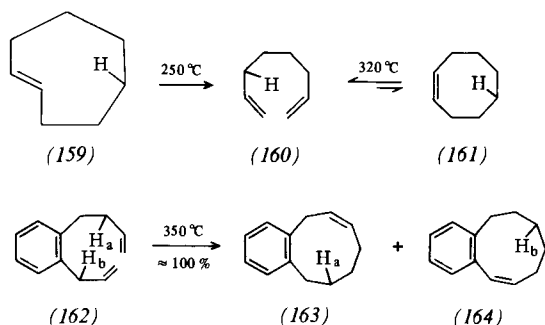


teten Sulfinsäure-Derivate (156) in das Cephem (158), die vermutlich über das nicht direkt nachweisbare Sulfinyl-Kation

(157) verläuft. In diesem Zusammenhang sei auch der Ringschluß einer nicht isolierbaren aliphatischen Nitroso-Verbindung zu einem cyclischen Hydroxylamin erwähnt^[67].

4. Additionen vom Typ III

Die wenigen Anwendungen des Reaktionstyps III beschränken sich auf das Gleichgewicht zwischen Cycloalkenen mittlerer Ringgröße und offenkettigen α,ω -Dienen, in dem bei hohen Temperaturen die Diene bevorzugt sind^[7, 49a, 68]. So erhielt man beispielsweise 1,7-Octadien (160) durch Erhitzen von *trans*- (159) oder *cis*-Cycloocten (161), wobei das gespannte



trans-Isomer bei tieferer Temperatur gespalten wird. Demgegenüber wurde bei 350°C der vollständige Ringschluß (162) \rightarrow (163) + (164) beobachtet^[69].

5. Diskussion

Die bisher beschriebenen experimentellen Befunde lassen die folgenden Gesetzmäßigkeiten erkennen.

5.1. Entropische Hilfestellung

Nachdem der intermolekulare En-Prozeß eine stark negative Aktivierungsentropie beansprucht^[2b, 7], sollte er wie andere pericyclische Reaktionen^[14] entscheidend vom Prinzip der Intramolekularität profitieren. In der Tat ergaben sich für die Umwandlungen (1) \rightarrow (2) und (5) \rightarrow (8) + (9) die Werte $\Delta H^\ddagger = 31.2$ bis $31.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -18.0$ bis $-19.4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, während die intermolekulare En-Reaktion von Alkenen mit Maleinsäureanhydrid^[2b] die Aktivierungsparameter $\Delta H^\ddagger = 18.0$ bis $21.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ und $\Delta S^\ddagger = -36$ bis $-45 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ aufweist. Daraus folgt, vor allem bei der Bildung fünfgliedriger Ringe, daß die ergiebige Beteiligung nichtaktivierter Enophile am intramolekularen En-Prozeß auf eine weniger negative Aktivierungsentropie zurückzuführen ist, welche die höheren ΔH^\ddagger -Werte aufwiegt. Die bemerkenswert milden Bedingungen, unter denen sich aktivierte Enophile intramolekular an Ene addieren, z.B. bei den Reaktionen (30) \rightarrow (31) und (51) \rightarrow (52), sind der gleichen Ursache zuzuschreiben.

5.2. Additionsrichtung

1,6- und 1,7-Diene sowie Enine und die entsprechenden Allene, Enone und Dienole, welche mehrere allylische oder propargylische Wasserstoffatome enthalten, könnten bei der Thermolyse nach Typ I, Typ II oder Typ III cyclisieren.

Bezogen auf den übertragenen Wasserstoff ergibt sich die Reihenfolge Typ I > Typ II > Typ III [konformativ bedingte Ausnahme: (145) \rightarrow (146)]. Ist dagegen die Brücke zwischen En und Enophil kürzer als drei Atome, wird die Bildung von drei- und viergliedrigen Ringen thermodynamisch benachteiligt zugunsten von weniger gespannten Typ-II-Produkten, wie die Reaktionen (147) \rightarrow (148) \rightarrow (149), (150) \rightarrow (152) und (153) \rightarrow (155) zeigen.

Bei Reaktionen vom Typ I und II wird im allgemeinen die C—C-Bindung zwischen den am engsten benachbarten ungesättigten Zentren geschlossen. Dies gilt auch für die Bildung fünf- bis siebengliedriger Ringe unter Verwendung nichtpolarisierter Enophile und beruht vermutlich auf entropischem Einfluß im Einklang mit dem postulierten „unsymmetrischen“ Übergangszustand^[3]. Es erscheint demnach plausibel anzunehmen, daß die C—C-Verknüpfung der Wasserstoff-Übertragung vorselektiert und damit eine Regioselektivität impliziert, die auch bei anderen biradikaloiden intramolekularen Reaktionen beobachtet wird. Sterische Abstoßungskräfte dürften hingegen bei den Typ-III-Reaktionen von α,ω -Dienen zu mittleren Ringen dafür sorgen, daß die C—C-Bindung vorzugsweise zwischen den terminalen olefinischen Zentren geknüpft wird.

5.3. Stereochemie

Reaktionen von Systemen, bei denen En und Enophil durch eine Brücke von drei oder vier Atomen verbunden sind, zeigen zumeist eine wertvolle Diskriminierung zwischen einer *endo*- oder *exo*-Orientierung. Dieser Unterschied basiert offensichtlich darauf, daß nichtbindende Wechselwirkungen zwischen Brücke und Substituenten und/oder Deformationen der Bindungswinkel im hochgeordneten Übergangszustand vermieden werden. Insbesondere führen Typ-I-Additionen von Systemen mit zur enophilen Brücke *cis*-ständigem H-Donor Z (Schema 4) ausschließlich zu Ringen, die eine *cis*-Relation der H-Donor- und H-Acceptor-Zentren Z bzw. Y aufweisen. An Modellen sieht man, daß der *endo*- gegenüber dem stark winkelgespannten *exo*-Übergangszustand energetisch bevorzugt ist (siehe auch Schema 3).



Schema 4. Stereochemie von Typ-I-Reaktionen mit „cis“-Enophilen.

Diese *endo*-Begünstigung erzwingt auch bei Typ-II-Ringschlüssen die Bildung *endo*-konfigurierter fünf-, sechs- oder siebengliedriger Ringe [siehe z.B. die Umsetzung (150) \rightarrow (151) \rightarrow (152)]. Das Gegenspiel von kinetischer und thermodynamischer Kontrolle kann nicht zuletzt die Stereochemie entscheidend beeinflussen, wie die Thermolyse von (5), (25) und (56) zeigt.

6. Schlußbetrachtung

Das ständig zunehmende experimentelle Material belegt das synthetische Potential der intramolekularen En-Reaktion und läßt eine Reihe von Regeln erkennen, die nützliche Voraussetzungen bei der Syntheseplanung ermöglichen. Besonderes Inter-

esse beansprucht der stereoselektive Aufbau von fünfgliedrigen, substituierten, anellierten, spiroverknüpften und überbrückten Carbo- und Heterocyclen. Beachtung verdient auch die glatte Übertragung von Magnesium bei intramolekularen En-Reaktionen, die sich vielleicht auf andere organometallische En-Komponenten ausdehnen lassen könnte. Weitere faszinierende Möglichkeiten eröffnet die Kombination des intramolekularen En-Prozesses mit sich selbst oder mit anderen pericyclischen Reaktionen. Es ist überdies möglich, daß tiefere Einblicke in die mechanistischen Details der En-Reaktion durch zukünftige Studien der intramolekularen Variante enthüllt werden. Der anhaltende Bedarf an Methoden für ergiebige und selektive Ringschlüsse zwischen Kohlenstoff-Zentren zur Synthese von Naturstoffen und anderen komplexen Molekülen läßt weitere Anwendungen dieser Reaktion in der nahen Zukunft erwarten.

Die in diesem Aufsatz erwähnten eigenen Arbeiten sind teils in der Sandoz AG, Basel, teils an der Universität Genf durchgeführt worden. Letztere Arbeiten wurden durch den Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique, die Sandoz AG, Basel, und die Givaudan SA, Vernier, in dankenswerter Weise unterstützt. Unser Dank gilt den Herren Hendrik Andres, Kumar Mahanabadi, Emil Pfenniger und Tarun Sarkar für ihre wertvolle Mitarbeit. Einer von uns (V. S.) dankt dem National Research Council of Canada und dem Department of External Affairs, Ottawa, für ein Reise-Stipendium, und der Universität Genf für eine Gast-Professur (1976–1977).

Eingegangen am 13. September 1977 [A 221]

- [1] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 76, 27 (1943).
- [2] a) L. M. Stephenson, D. L. Mattern, J. Org. Chem. 41, 3614 (1976); b) F. R. Benn, J. Dwyer, I. Chappell, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 533.
- [3] S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, J. Am. Chem. Soc. 98, 4693 (1976).
- [4] Übersichten: R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781 (1969); K. N. Houk, Acc. Chem. Res. 8, 361 (1975).
- [5] R. C. Bingham, M. J. S. Dewar, J. Am. Chem. Soc. 94, 9107 (1972).
- [6] Übersicht: J. W. McIver, Jr., Acc. Chem. Res. 7, 72 (1974); P. Caramella, K. N. Houk, L. N. Domelsmith, J. Am. Chem. Soc. 99, 4511 (1977).
- [7] Übersicht: H. M. R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 597 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 566 (1969).
- [8] Übersicht: E. C. Keung, H. Alper, J. Chem. Educ. 49, 97 (1972).
- [9] W. Treibs, H. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 2335 (1927).
- [10] V. Grignard, J. Doeuve, C. R. Acad. Sci. 190, 1164 (1930).
- [11] T. Ikeda, K. Wakatsuki, J. Chem. Soc. Jpn. 57, 425 (1936); Chem. Abstr. 30, 5937 (1936).
- [12] Übersicht: R. G. Carlson, Annu. Rep. Med. Chem. 9, 270 (1974).
- [13] Übersicht: G. Mehta, J. Chem. Educ. 53, 551 (1976).
- [14] Übersicht: W. Oppolzer, Angew. Chem. 89, 10 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 10 (1977).
- [15] Übersicht: A. Padwa, Angew. Chem. 88, 131 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 123 (1976).
- [16] a) W. D. Huntsman, T. H. Curry, J. Am. Chem. Soc. 80, 2252 (1958); b) W. D. Huntsman, V. C. Solomon, D. Eros, ibid. 80, 5455 (1958); c) W. D. Huntsman, Intra-Sci. Chem. Rep. 6, 151 (1972); F. J. McQuillin, D. G. Parker, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1974, 809.
- [17] J. Tanaka, T. Katagiri, K. Ozawa, Bull. Chem. Soc. Jpn. 44, 130 (1971).
- [18] H. Strickler, G. Ohloff, E. Kovats, Helv. Chim. Acta 50, 759 (1967).
- [19] W. Pickenhagen, G. Ohloff, R. K. Russel, W. R. Roth, unpublizierte Arbeiten.
- [20] S. Nozoe, M. Goi, N. Morisaki, Tetrahedron Lett. 1971, 3701.
- [21] K. H. Schulte-Elte, M. Gadola, G. Ohloff, Helv. Chim. Acta 54, 1813 (1971).
- [22] C. F. Mayer, J. K. Crandall, J. Org. Chem. 35, 2688 (1970).
- [23] W. Oppolzer, E. Pfenniger, K. Keller, Helv. Chim. Acta 56, 1807 (1973).
- [24] W. Oppolzer, T. Sarkar, unpublizierte Arbeiten.
- [25] W. Oppolzer, H. Andres, unpublizierte Arbeiten.
- [26] a) M. Bortolussi, R. Bloch, J. M. Conia, Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 2722; b) ibid. 1975, 2727; c) ibid. 1975, 2731.

- [27] a) W. Oppolzer, Helv. Chim. Acta 56, 1812 (1973); b) W. Oppolzer, K. K. Mahanabadi, Tetrahedron Lett. 1975, 3411; c) W. Oppolzer, Prelog Symposium, Zürich, November 1976; d) W. Oppolzer, K. K. Mahanabadi, K. Bättig, Helv. Chim. Acta 60, 2388 (1977).
- [28] T. R. Kelly, Tetrahedron Lett. 1973, 437.
- [29] W. Mauer, W. Grimme, Tetrahedron Lett. 1976, 1835.
- [30] a) H. Felkin, J. D. Umpleby, E. Hagaman, E. Wenkert, Tetrahedron Lett. 1972, 2285; b) H. Felkin, L. D. Kwart, G. Swierczewski, J. D. Umpleby, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 242; c) J. H. Edwards, F. J. McQuillin, ibid. 1977, 838.
- [31] W. D. Huntsman, P. C. Lang, N. L. Madison, D. A. Uhrick, J. Org. Chem. 27, 1983 (1962).
- [32] W. D. Huntsman, R. P. Hall, J. Org. Chem. 27, 1988 (1962).
- [33] a) W. Hoffmann, H. Pasedach, H. Pommer, W. Reif, Justus Liebigs Ann. Chem. 747, 60 (1971); b) P. Naegeli, R. Kaiser, Tetrahedron Lett. 1972, 2013; c) K. H. Schulte-Elte, DOS 2405568 (1974).
- [34] G. Stork, G. Kraus, J. Am. Chem. Soc. 98, 6747 (1976).
- [35] C. A. Townsend, T. Scholl, D. Arigoni, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 921.
- [36] a) R. C. Cookson, E. Duff, R. D. G. Rigby, unpublizierte Arbeiten; b) R. C. Cookson, P. J. Parsons, 5th Int. Symp. „Synthesis in Organic Chemistry“, Oxford, Juli 1977; c) V. Rautenstrauch, DOS 2657903 (1977).
- [37] F. Tiemann, R. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 903 (1896).
- [38] a) G. Ohloff, Tetrahedron Lett. 1960, Nr. 11, S. 10; b) K. H. Schulte-Elte, G. Ohloff, Helv. Chim. Acta 50, 153 (1967); c) T. C. Chang, S. Washio, H. Ueda, Agric. Biol. Chem. 34, 1734 (1970); d) Y. Nakatani, K. Kawashima, Synthesis 1978, 147.
- [39] K. Sakai, O. Oda, Tetrahedron Lett. 1972, 4375.
- [40] G. Demailly, G. Solladié, Tetrahedron Lett. 1977, 1885.
- [41] J. A. Marshall, P. G. M. Wuts, J. Org. Chem. 42, 1794 (1977).
- [42] Übersicht: J. M. Conia, P. Le Perche, Synthesis 1975, 1.
- [43] F. Rouessac, P. Le Perche, J. M. Conia, Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 818.
- [44] J. M. Conia, G. Moinet, Bull. Soc. Chim. Fr. 1969, 500.
- [45] F. Rouessac, P. Beslin, J. M. Conia, Tetrahedron Lett. 1965, 3319.
- [46] F. Leyendecker, G. Mandville, J. M. Conia, Bull. Soc. Chim. Fr. 1970, 556.
- [47] F. Leyendecker, J. Drouin, J. M. Conia, Tetrahedron Lett. 1974, 2931.
- [48] J. Drouin, F. Leyendecker, J. M. Conia, Tetrahedron Lett. 1975, 4053; T. Prange, J. Drouin, F. Leyendecker, J. M. Conia, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 430.
- [49] Übersichten: a) W. R. Roth, Chimia 20, 229 (1966); b) D. S. Glass, R. S. Boikess, S. Winstein, Tetrahedron Lett. 1966, 999; c) H. M. Frey, R. Walsh, Chem. Rev. 69, 103 (1969); d) siehe auch M. J. Jorgenson, A. F. Thacher, Tetrahedron Lett. 1969, 4651.
- [50] G. Ohloff, Chem. Ber. 93, 2673 (1960).
- [51] a) W. Grimme, Chem. Ber. 98, 756 (1965); b) D. L. Garin, J. Am. Chem. Soc. 92, 5254 (1970).
- [52] J. K. Crandall, R. J. Watkins, Tetrahedron Lett. 1967, 1717.
- [53] E. J. Corey, H. Yamamoto, D. K. Herron, K. Achiwa, J. Am. Chem. Soc. 92, 6635 (1970); E. J. Corey, H. Yamamoto, ibid. 92, 6636 (1970).
- [54] Y. Baharel, L. Cottier, G. Descotes, Synthesis 1974, 118.
- [55] a) R. T. Arnold, G. Smolinsky, J. Am. Chem. Soc. 82, 4918 (1960); b) E. N. Marvell, R. Rusay, J. Org. Chem. 42, 3338 (1977).
- [56] J. M. Conia, J. P. Barnier, Tetrahedron Lett. 1969, 2679.
- [57] a) D. Joulain, F. Rouessac, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 314; b) G. Ohloff, Angew. Chem. 82, 777 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 743 (1970).
- [58] a) G. Ohloff, Tetrahedron Lett. 1965, 3795; b) D. E. McGreer, N. W. K. Chiu, Can. J. Chem. 46, 2217 (1968); c) W. Ando, Tetrahedron Lett. 1969, 929; d) J. M. Watson, J. L. Irvine, R. M. Roberts, J. Am. Chem. Soc. 95, 3348 (1973), zit. Lit.; d) P. Dowd, K. Kang, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 258; e) T. L. Ho, Synth. Commun. 7, 351 (1977).
- [59] X. Creary, F. Hudock, M. Keller, J. F. Kerwin, Jr., J. P. Dinnocenzo, J. Org. Chem. 42, 409 (1977).
- [60] S. A. Monti, T. W. McAninch, Tetrahedron Lett. 1974, 3239.
- [61] W. Oppolzer, unpublizierte Arbeiten.
- [62] a) J. A. Marshall, N. H. Andersen, P. C. Johnson, J. Org. Chem. 35, 186 (1970); b) N. H. Andersen, H. S. Uh, S. E. Smith, P. G. M. Wuts, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 956; c) siehe auch J. A. Marshall, N. H. Andersen, J. W. Schlicher, J. Org. Chem. 35, 858 (1970); d) N. H. Andersen, F. A. Golec, Jr., Tetrahedron Lett. 1977, 3783; e) N. H. Andersen, D. W. Ladner, Synth. Commun., im Druck.
- [63] M. Niwa, M. Iguchi, S. Yamamura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 49, 3148 (1976).
- [64] J. Brocard, G. Moinet, J. M. Conia, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 1711.
- [65] G. L. Lange, J. M. Conia, Nouveau J. Chim. 1, 189 (1977).
- [66] S. Kukolja, S. R. Lammert, M. R. B. Gleissner, A. I. Ellis, J. Am. Chem. Soc. 98, 5040 (1976).
- [67] W. B. Motherwell, J. S. Roberts, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 329.
- [68] A. T. Blomquist, P. R. Taussig, J. Am. Chem. Soc. 79, 3505 (1957).
- [69] J. B. Lambert, J. J. Napoli, J. Am. Chem. Soc. 95, 294 (1973).