

## Methoden der Reaktivitätsumpolung

Von Dieter Seebach<sup>[\*]</sup>

Professor Horst Pommer zum 60. Geburtstag gewidmet

In den letzten zehn Jahren haben sich die organisch-chemischen Synthesemethoden stürmisch entwickelt. Parallel dazu ist die Analyse synthetischer Probleme systematisiert worden (Syntheseplanung). Die Aufstellung eines Synthesepfades für ein organisches Zielmolekül wird durch die Unterscheidung von Reagentien  $X(C)_n$  ... normaler Reaktivität (Acceptoreigenschaften an  $C^{1,3,5,\dots}$ ; Donoreigenschaften an  $X, C^{2,4,6,\dots}$ ) und umgepolter Reaktivität (Acceptoreigenschaften an  $X, C^{2,4,6,\dots}$ ; Donoreigenschaften an  $C^{1,3,5,\dots}$ ) bedeutend erleichtert. Die Umpolung der Reaktivität wurde als nützliches heuristisches Prinzip, als Einteilungsschema und als Leitfaden zum Auffinden strategischer Bindungen erkannt (Synthon-, Transform- und Retrosynthesebetrachtungen nach Corey). Die Methoden der Umpolung lassen sich in sechs Gruppen einteilen: die 1,2n-Oxidation, den Heteroatom-Austausch, die Homologisierung und ihre Umkehr, den Cyclopropan-„Trick“, die Verwendung von Acetylenen und die Redoxreaktionen; die in speziellen Fällen mögliche, direkte Umpolung kommt ohne diese Methoden aus. – In diesem Aufsatz wird die normale Reaktivität durch grünen Druck, die umgepolte Reaktivität durch roten Druck gekennzeichnet.

### 1. Postulate und Nomenklatur

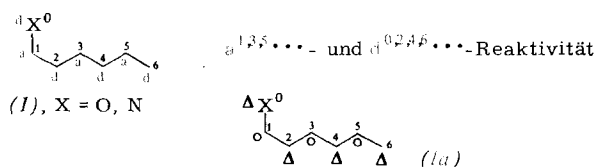
Vor einer Beschreibung und Systematisierung der Umpolungsmethoden soll zunächst das Thema umrissen und die zu seiner Behandlung notwendige Nomenklatur der Synthesemethodologie festgelegt werden. Anschließend werden synthetische Probleme formuliert, welche eine Reaktivitätsumpolung erfordern.

1. Die wichtigsten Reaktionen in der organischen Synthese sind polar, d.h. zum Knüpfen und Lösen von Bindungen werden nucleophile oder *Donor-* (d-) und elektrophile oder *Acceptor-* (a-) Zentren (Lewis-Säure-Base-Kombinationen) verwendet<sup>[1a,b]</sup>.

2. Die meisten Zielmoleküle der organischen Synthese enthalten die Heteroatome *Stickstoff* und *Sauerstoff* als funktionelle Gruppen (Amino-, Imino-, Hydroxy-, Ether-, Carbonylfunktion)<sup>[1a]</sup>.

3. Diese Heteroatome bewirken am Kohlenstoffgerüst ein *Reaktivitätsmuster mit alternierenden Acceptor- und Donor-*

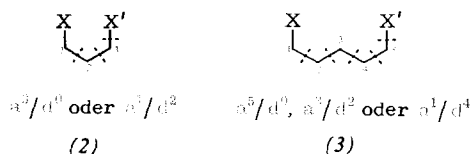
*Zentren* (1), d.h. Acceptoreigenschaften oder Angriff eines Donors an den Kohlenstoffatomen  $C^{1,3,5,\dots}$  und Donoreigenschaften oder Angriff eines Acceptors an  $C^{2,4,6,\dots}$ ; das Heteroatom  $X^0$  selbst ist ein Donorzentrum d<sup>0</sup> [1a].



Um zwischen Donor- und Acceptorreaktivität und Ladungstrennung ( $\delta^+$  oder  $\delta^-$  und  $\delta^+$  oder  $\delta^-$ ) zu unterscheiden, werden in diesem Aufsatz die Buchstaben d und a eingeführt [siehe (1) [1c]]. In komplexeren Formelbildern könnte die Verwendung der Symbole  $\Delta$  für d und  $\circ$  für a die Übersichtlichkeit verbessern [siehe (1a)]. Grüner Druck kennzeichnet normale, roter Druck umgepolte Reaktivität.

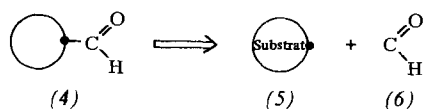
4. Daraus resultiert eine bedeutsame Einschränkung der Synthesemöglichkeiten: Die Kombination von Bausteinen mit dem Reaktivitätsmuster (1) ergibt nur 1,3-, 1,5-, ..., 1, (2n+1)-disubstituierte Produkte (ungerade Anzahl von Kohlenstoffatomen zwischen den funktionellen Gruppen) [siehe (2) und (3)]<sup>[1]</sup>.

[\*] Prof. Dr. D. Seebach  
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule  
ETH-Zentrum, Universitätstr. 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

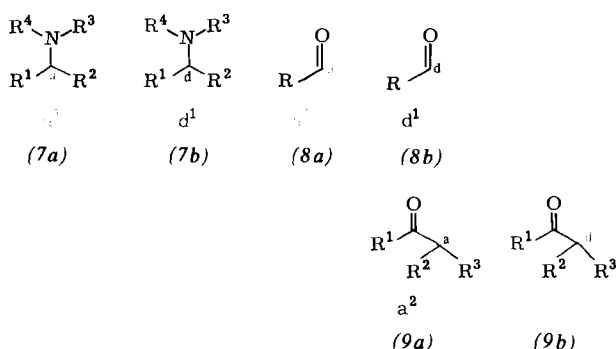


direkte oder vinyloge Prins-, Aldol-, Claisen-, Mannich- und Michael-Reaktionen [1a, 2], X, X' = O, N; Doppelbindungen sind nicht eingezeichnet

5. Gemäß dem ursprünglichen Vorschlag sind *Synthons* „structural units within a molecule which are related to possible synthetic operations“<sup>[13a]</sup>. So steht das Molekül (4) mit dem Substrat-Synthon (5) und dem Formyl-Synthon (6) in Beziehung. Diese Betrachtungsweise ist unabhängig vom Reaktionstyp (polar, radikalisch<sup>[14]</sup>, pericyclisch, Übergangsmetall-katalysiert, photochemisch, elektrochemisch).



6. Ein  $a^n$ - oder  $d^n$ -Synthon ( $n \geq 1$ ) hat an  $C^1$  das Heteroatom O oder N und an  $C^n$  ein Acceptor- bzw. Donor-Zentrum<sup>[13b, 4]</sup>. (7) bis (9) sind einfache derartige Synthons. Ein  $a^0$ - oder

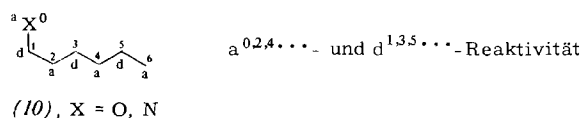


$d^0$ -Synthon ist ein Acceptor- bzw. Donor-Heteroatom (O oder N).

7. Ein *Reagens* ist die Verbindung (oder Zwischenstufe), die für die synthetischen Operationen verwendet wird. *Synthetisch äquivalente* Reagentien oder Reaktionsfolgen bewirken gleiche Transformationen (siehe Tabelle 1 und Definition 1.9)<sup>[13c]</sup>.

8. Normale Reaktivität hat ein Reagens, wenn es einem Synthon des allgemeinen Typs (1) entspricht.

Umgepolte Reaktivität liegt vor, wenn die  $a$ - und  $d$ -Zentren gegenüber (1) vertauscht sind [siehe die allgemeine Darstellung (10); vgl. (7b), (8b), (9a)].  $a^{2n+1}$ - und  $d^{2n}$ -Synthons entsprechen demzufolge Reagentien mit normaler Reaktivität,  $d^{2n+1}$ - und  $a^{2n}$ -Synthons solchen mit umgepolter Reaktivität (siehe Tabelle 1).



Umpolung liegt ebenfalls vor, wenn die Alternanz der Reaktivitäten durchbrochen ist (siehe auch Frage 4 in Abschnitt 2 sowie Abschnitt 3.5).

Schließlich ist Umpolung auch jeder *Prozeß*, bei welchem die Acceptorreaktivität eines Atoms in Donorreaktivität umgewandelt wird und umgekehrt (siehe Abschnitt 3.2 und 3.6).

9. Zur Diskussion bestimmter Transformationen werden die Namen der betreffenden Partialstrukturen mit den zugehörigen Reaktivitätssymbolen verwendet. Die neu geknüpften Bindungen sind hervorgehoben [siehe Gl. (a<sup>16</sup>) und (b<sup>17</sup>) sowie Tabelle 1]<sup>[13c, 5]</sup>.

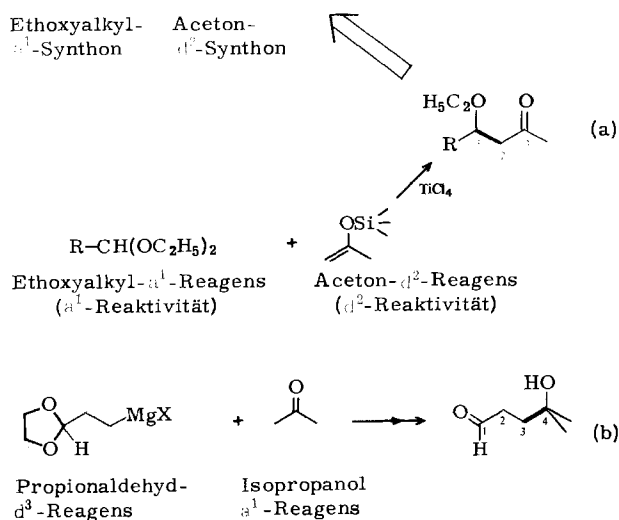
10. *Ambidoselektiv* ist eine Reaktion oder eine Spezies, die zwischen Zentren gleicher Reaktivität in einem konjugierten

Tabelle 1. Möglichkeiten für die Synthese eines Aldehyds  $R-CH_2-CH_2-CHO$  (Zielmolekül).

Transformationen und Synthons	Reagentien	Lit.
$R-CH_2-CH_2-d$ $CHO$ (das Formyl-Synthon)	$R-CH_2-CH_2-MgX$ $+ CH_2O[a]$ $HC(OCH_3)_3[b]$ $HCO[N(CH_3)_2]$ $H \text{---} S \text{---} C_6H_4 \text{---} S \text{---} BF_4^-$	[8] synthetisch äquivalente Reagentien (vier von vielen möglichen Formyl- $a^1$ -Reagentien) [4g, 9]
$R-CH_2-CH_2-r$ $r-CHO$	$R-CH=CH_2$ $+ \begin{matrix} H & O \\   &   \\ H & X & O \\   &   \\ H & O \end{matrix} [c,b]$	[10]
$R-CH_2-CH_2-a$ $d-CHO$ ( $d^1$ )	$R-CH_2-CH_2-Br$ $+ \begin{matrix} H & S \\   &   \\ Li & X & S \end{matrix} [b]$ $+ NaCN[d]$ $+ CH_3OCH=P(C_6H_5)_3[b]$	synthetisch äquivalente Reagentien (Formyl- $d^1$ -Reagentien)
$R-CH_2-a$ $d-CH_2-CHO$ ( $d^1$ )	$R-CH_2X$ $+ \begin{matrix} H & OR \\   &   \\ Li & C & OR \end{matrix} [b]$ $+ \begin{matrix} O & Li \\   &   \\ O & C & N \\   &   \\ O & Li \end{matrix} [d,b]$	synthetisch äquivalente Reagentien (Acetaldehyd- $d^1$ -Reagentien) [11] [12]
$R-CH_2-d$ $a-CH_2-CHO$ ( $a^2$ )	$RBr$ $+ Br-CH_2-CH(OC_2H_5)_2[c, b]$	(Acetaldehyd- $a^2$ -Reagens)
$R-a$ $d-CH_2-CH_2-CHO$ ( $d^3$ )	$R_2CuLi$ $+ \begin{matrix} S \\   \\ 2^0 \\   \\ 2 Li^+ \end{matrix} [f,b]$ $+ \begin{matrix} COOC_2H_5 \\   \\ C \\   \\ C \end{matrix} [d]$	(Propionaldehyd- $d^3$ -Reagens) [13] (Propionaldehyd- $a^3$ -Reagens)

[a] Oxidation des Produkts. [b] Hydrolyse des Produkts. [c] Radikalkettenstarter. [d] Reduktion des Produkts. [e] Raney-Nickel-Entschwefelung. [f] S-Methylierung des primären Alkylierungsprodukts.

Ethoxyalkyl-	Aceton-
$\alpha^1$ -Synthon	$\alpha^2$ -Synthon

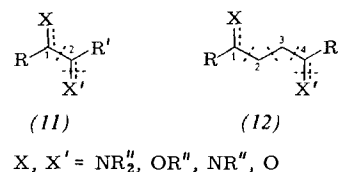


System vom Typ (1) oder (10) unterscheidet (siehe Selektivitäts-Nomenklatur und Beispiele in Tabelle 2).

## 2. Das synthetische Problem

### Vier Formulierungen der synthetischen Situation, die eine Reaktivitätsumpolung erfordert

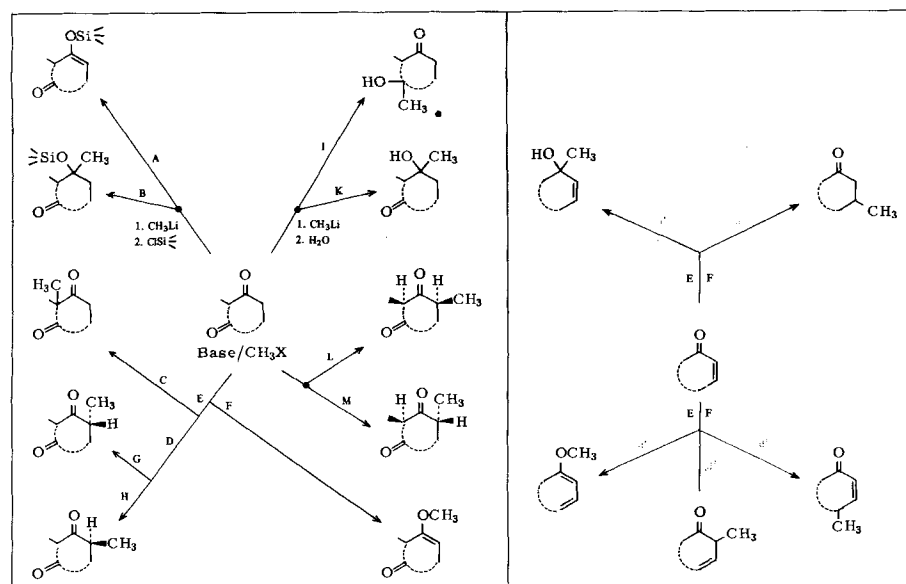
1. Wie in Abschnitt 1 gezeigt, ermöglicht es die normale Reaktivität (1) nicht, 1,2n-disubstituierte Produkte (gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen zwischen den funktionellen Gruppen) aufzubauen. Wie gelangt man dennoch zu Verbindungen vom Typ (11) und (12)?



2. Diese Frage kann man auch wie folgt formulieren: Wie lassen sich zwei Zentren gleicher Polarität oder Affinität miteinander verknüpfen? [siehe Gl. (c) und (d),  $X/X' = O, N$ ].

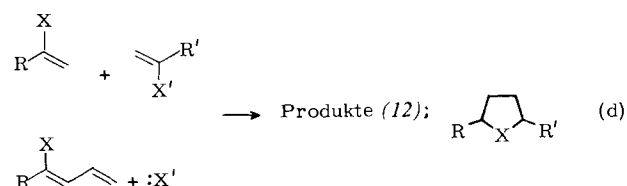
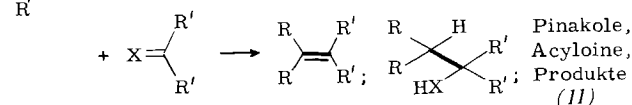
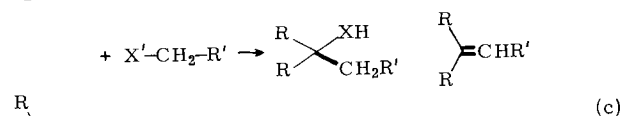
3. Wie können wir systematisch die Reaktivität umpolen oder Reagentien entwerfen, die Synthons wie (13) bis (15)

Tabelle 2. Strukturorientierte Definition von Selektivitäten. – Es werden drei prinzipielle Selektivitäten unterschieden [a]: 1. *Typ-Selektivität* (*nicht-isomere* Produkte, meist verschiedene Reaktionstypen, d. h. Substitution, Addition, Eliminierung, ... A/B); 2. *Konstitutions-selektivität* (gleichartiger Reaktionstyp und konstitutionsisomere Produkte; C/D, E/F, I/K); 3. *Stereoselektivität* (Produkte sind stereoisomer; *Diastereoselektivität* L/M oder *Enantio-selektivität* G/H [b, c]). Die Konstitutionsselektivität wird weiter unterteilt in *Positionselektivität* (unterscheidet zwischen funktionellen Gruppen in einem Molekül, die nicht miteinander in Beziehung stehen, aber gleichen Reaktionsverhalten zeigen; I/K), *Regioselektivität* [d] C/D und *Ambidioselektivität* E/F (siehe Definition 1.10 [e]).

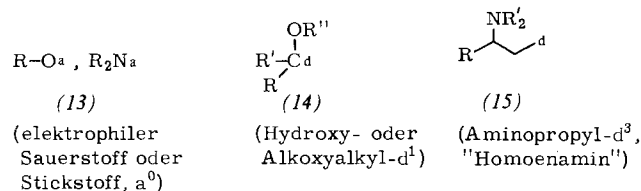


[a] Der Ausdruck *Chemoselektivität* [B. M. Trost, Th. N. Salzmann, K. Hiroi, J. Am. Chem. Soc. 98, 4887 (1976)] ist nicht strukturorientiert definiert, *Stereospezifität* ist ein häufig kritisierter Begriff [H. E. Zimmerman, L. Singer, B. S. Thyagarajan, ibid. 81, 108 (1959); E. Ruch, I. Ugi, Theor. Chim. Acta 4, 287 (1966)]; „Spezifität“ sollte man überhaupt nicht verwenden. [b] Siehe Y. Izumi, A. Tai: Stereodifferentiating Reactions. Academic Press, New York 1977. [c] Natürlich sind G und H nur dann enantioselektive Wege, wenn die Wasserstoffatome der  $\alpha$ -Oxo-methylengruppe im Edukt enantiotop sind; in L/M müssen sie diastereotop sein. [d] Siehe A. Hassner, J. Org. Chem. 33, 2684 (1968). [e] Dies war zwar Teil der ursprünglichen Definition der Regioselektivität (siehe [d]), doch wurde der Begriff kaum benutzt, um z. B. zwischen 1,2- und 1,4-Addition an ein Enon oder zwischen O- und C-Alkylierung eines Enolats zu unterscheiden [Übersichten: J. d'Angelo, Tetrahedron 32, 2979 (1976); R. Gompper, H.-U. Wagner, Angew. Chem. 88, 389 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 321 (1976); L. M. Jackman, B. C. Lange, Tetrahedron 33, 2737 (1977)]. Wie aus dem rechten Teil von Tabelle 2 hervorgeht, ist der Gebrauch der *a/d*-Nomenklatur in diesem Zusammenhang sehr bequem.

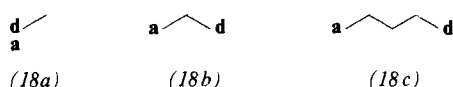
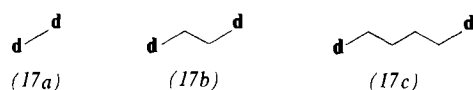
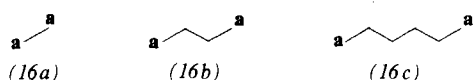
entsprechen? [vgl. Postulate 1.6 und 1.8 sowie (10) und Tabelle 1].



4. Eine vierte Möglichkeit der Fragestellung ist: Wie erzeugt man gleiche Reaktivität in 1,(2n)- oder entgegengesetzte Reaktivität in 1,(2n+1)-Positionen eines Kohlenstoffgerüsts? [siehe (16)–(18)].

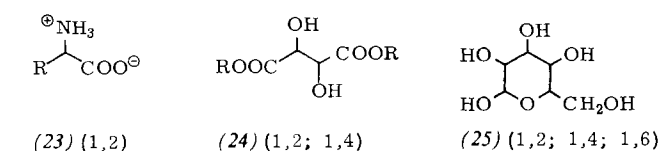
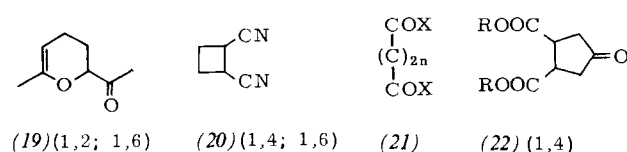


Reaktivität in 1,(2n+1)-Positionen eines Kohlenstoffgerüsts? [siehe (16)–(18)].



### 3. Methoden der Reaktivitätsumpolung

Obwohl das Problem schon früh erkannt wurde<sup>[14–16]</sup> und zahlreiche klassische Lösungen existieren, wurden im letzten



Beispiele für Moleküle aus dem „Zauberkasten“.

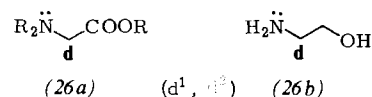
Jahrzehnt intensive Anstrengungen unternommen, um neue Antworten auf die vier Fragen in Abschnitt 2 zu finden. Eine verwirrende Vielfalt von offensichtlich unabhängigen Methoden ist auf dem „synthetischen Markt“ erschienen und verlangt nach einer Klassifizierung, die in den folgenden Abschnitten versucht wird.

Zuvor noch ein wichtiger Hinweis: Die Herstellung von 1,2n-difunktionellen Ausgangsverbindungen wie dem [2+4]-Dimer (19) des Methylvinylketons<sup>[17]</sup> oder dem Kopf-Kopf-[2+2]-Dimer (20) des Acrylnitrils<sup>[18]</sup> läßt sich hier nicht ohne weiteres einordnen. Auch liefern industrielle und biochemische Prozesse – nur zum Teil auf den im folgenden beschriebenen Wegen – leicht zugängliche und oft ungewöhnliche Verbindungen in großen Mengen, z. B. die Dicarbonsäurederivate (21) (Bernstein-, Adipin-, Fumar-, Malein-, Phthalsäure) und (22) (aus Fumarsäureester und Cyanid<sup>[19,20]</sup>), Furan und seine Derivate, Aminosäuren (23), hochfunktionalisierte Moleküle wie Weinsäure (24) und Kohlenhydrate (25)<sup>[21]</sup>. Diese Quellen könnte man den „Zauberkasten“ nennen, welchen der Organiker nie vergessen darf, wenn er die Synthese eines (chiralen) Moleküls mit komplexer Funktionalität plant<sup>[21,22]</sup>.

#### 3.1. 1,2n-Oxidation

Eine Reaktion, die ohne C—C-Verknüpfung zu einem 1,2n-sauerstoff- und/oder stickstoff-funktionalisierten Kohlenstoffgerüst führt, ist eine Oxidation („konservative“ Umwandlung). In Tabelle 3 sind viele klassische Reaktionen dieser Art und deren neuere Varianten aufgeführt: Epoxidierung (Nr. 1, 2), Hydroxylierung (Nr. 3, 4, 6, 7), Oxygenierung (Nr. 5, 8, 10, 11, 16), Aminierung (Nr. 4), Oximierung und Iminierung (Nr. 9), Ozonolyse (Nr. 18), Hydroborierung/Oxidation (Nr. 12), die Neber- (Nr. 13), Baeyer-Villiger- (Nr. 17) und Criegee-Hock-Umlagerung (Nr. 19), die Hofmann-Löffler-Freytag- (Nr. 14) und die Barton-Reaktion (Nr. 15).

In allen diesen Fällen reagieren Sauerstoff und Stickstoff nicht als Donorzentren ( $d^1$ ), sondern als Acceptor-Zentren (Sextett oder Septett) (10) [Umpolung der Heteroatom-Reaktivität;  $a^0$ -Synthons; gleiche Polarität an benachbarten Heteroatomen  $R-O-O-R'$ ,  $R_2N-NR'_2$ , vgl. (17a)]. Da die Methodologie der Erzeugung und selektiven Anwendung von Reagentien mit elektrophilem N oder O recht begrenzt ist, bedienen sich zahlreiche Verfahren anderer Acceptor-Heteroatome, die nachträglich durch Sauerstoff oder Stickstoff ersetzt werden (siehe Abschnitt 3.2).



Wie die Moleküle (19)–(25) aus dem „Zauberkasten“ enthalten natürlich alle Produkte in Tabelle 3 eine „eingebaute“ Reaktivitätsumpolung: Als Folge der 1,2n-Difunktionalisierung ist jede ihrer Reaktionen normal [(1)] bezüglich der einen funktionellen Gruppe und umgepolt [(10)] bezüglich der anderen. So entspricht das Enolat eines Aminosäurederivates<sup>[44,42]</sup> sowohl einem  $d^1$ - als auch einem  $d^1$ -Synthon (26) (vgl. Anwendung dieses Reagens-Typs zur homologisierenden Umpolung, Abschnitt 3.3).

Tabelle 3. 1,2n-Difunktionalisierungen ohne C—C-Verknüpfung [23].

Nr.	Edukt	Reagens [Lit.]	Produkt
1		$R-CO_3H$	
2		$t-Bu-OOH/Mo$	
3		V-Derivate [24]	
4		$OsO_4/R_3NO$ [25]	
		$OsO_4/Chloramin-T$ [26]	
5		$^1O_2$ [27]	
6		$O_2$ [28]	
7		$MoOPH$ [29]	
8		$HC(OR)(NR_2)_2/^1O_2$ [30]	
9		$ArN_2^{\oplus}, NO^{\oplus}$ [31, 32]	
10		$R-CO_3H$ [6c, 33]	
11		$^1O_2$ [34]	
12		$BH_3(H_2O_2)$ [6c, 35]	
13		$NH_2OH/TosCl/Base$ [2]	
14		$H_2SO_4$ [2, 36]	
15		$RONO/h\nu$ [2, 37]	
16		$Base/O_2$ [38]	
17		$H_2O_2$ [2, 18, 39]	
18		$O_3$ oder $OsO_4/IO_4^{\ominus}$ ; $Pb(OAc)_4$ [40]	
19		$TosCl$ [2, 41]	

### 3.2. Heteroatom-Austausch und -Modifizierung

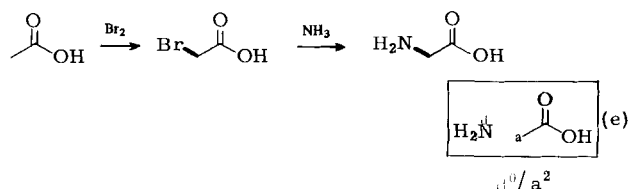
Glücklicherweise ist die organische Chemie nicht auf die Elemente C, H, N, O beschränkt! Um zur Synthese C, H, N, O-haltiger Produkte das Reaktivitätsmuster (1) zu durchbrechen, stehen uns alle Elemente des Periodensystems zur Verfügung. Der bekannteste und am besten ausgearbeitete systematische Weg zur Reaktivitätsumpolung von N- oder O-funktionalisierten Molekülen ist der *vorübergehende Austausch* dieser Heteroatome gegen solche, die umgekehrte Reaktivität am Kohlenstoffgerüst bewirken. So benutzen wir Derivate anderer Heteroatome gleichsam als Boot, um einen Fluß zu überqueren.

Stickstoff hat zudem – im Gegensatz zu Sauerstoff – viele Oxidationsstufen und kann in vielerlei Bindungszuständen auftreten, so daß seine „Modifizierung“ das Hin- und Herspringen zwischen den Reaktivitätsmustern (1) und (10) ermöglicht.

#### 3.2.1. Heteroatom-Austausch

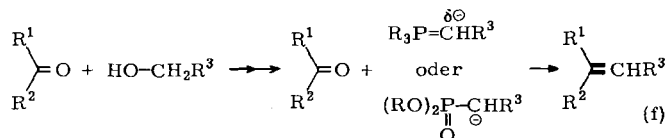
Wie bereits festgestellt wurde, besteht ein Mangel an Methoden, mit denen Stickstoff und Sauerstoff sauber auf Donorzentren übertragen werden können. Die Verwendung von  $Br^{\oplus}$  ist eine klassische Lösung dieses Problems [siehe Gl. (e)]: Bei der Bildung der gewünschten C—N-Bindung reagiert

der Stickstoff als Donor mit dem elektrophilen  $\alpha$ -Carbonyl-Kohlenstoffatom; die entsprechenden Synthons sind  $d^1$  und  $a^2$  (siehe auch die 1,4-Oxidation, Nr. 1 in Tabelle 4).

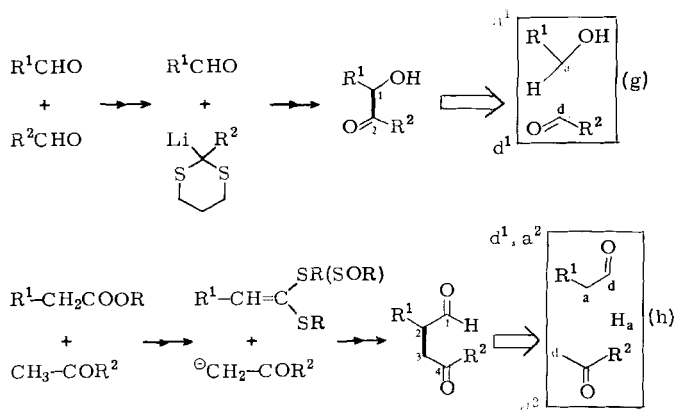


Neuartige C—C-Verknüpfungs-Reaktionen verwenden  $\alpha$ -Chlornitrone (Tabelle 4, Nr. 2) sowie  $\alpha$ -heterosubstituierte Oxime<sup>[43]</sup> und Hydrazone<sup>[44]</sup> als Keton- $a^2$ -Reagentien. Die Herstellung von Grignard-Verbindungen, die Verwendung zinnhaltiger Zwischenprodukte und der Gebrauch von Acyl-Metall- und Acyl-Phosphorverbindungen zur Reaktivitätsumpolung sind ebenfalls in Tabelle 4 (Nr. 3–5) angedeutet.

Besonders vielseitige Heteroatome Y sind Phosphor, Schwefel und Selen<sup>[48,45]</sup>. Sie können leicht auf elektrophile ( $+R_nY^\ominus$ ) und auf nucleophile Zentren ( $+R_nYX$ ) übertragen werden. Vor allem Schwefel stabilisiert positive und negative Ladungen

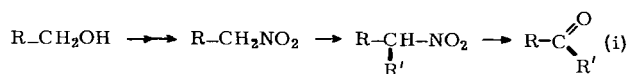


in  $\alpha$ -Stellung, und alle drei Heteroatome lassen sich auf vielerlei Arten wieder aus dem Molekül entfernen<sup>[46]</sup>. Die mit den Namen Wittig, Horner, Emmons, Wadsworth, Michaelis und Arbusow<sup>[2]</sup> verbundenen Umwandlungen ermöglichen die Kupplung von Kohlenstoffatomen gleicher Polarität [vgl. Gl. (c) und (f)]; neuere Verbesserungen und vielversprechende Entwicklungen auf diesem allgemeinen Gebiet sind die Redox-kondensationen mit Phosphanen<sup>[46]</sup> und die Umwandlung von  $\text{NH}_2$  in die Abgangsgruppe  $\text{N}(\text{SO}_2\text{R})_2$ <sup>[47]</sup>.



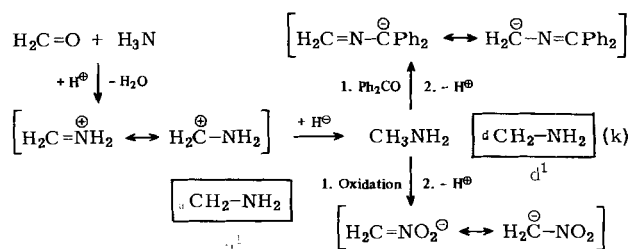
Der vorübergehende Ersatz von Sauerstoff durch Schwefel zur Herstellung 1,2n-difunktionalisierter Produkte wird in Gl. (g) und (h) beschrieben [vgl. mit Gl. (c) und (d)]; weitere Beispiele siehe Tabelle 4, Nr. 6–8, und ausführliche Übersichten<sup>[4b, g, h, 12, 45]</sup>. Die Austauschbarkeit von Sauerstoff- und Stickstoff-Funktionen (äquivalente funktionelle Gruppen<sup>[3a]</sup>)

macht die Verwendung N-haltiger Reagentien mit Reaktivitätsumpolung (siehe Abschnitt 3.2.2) zu einer Heteroatom-austausch-Methode für Sauerstoff [Gl. (i)].



### 3.2.2. Modifizierung des Heteroatoms

Sauerstoff läßt sich ohne Heteroatom-Austausch nur schwer so modifizieren, daß  $d^1$ - und  $a^2$ -Reaktivität wie in (10) möglich wird<sup>[48–50]</sup> (siehe Abschnitt 4.1). Stickstoff verhält sich völlig anders. Dies hat zwei grundlegende Ursachen: Stickstoff kann 1. eine Bindung mehr bilden und daher mitten in ein konjugiertes System eingebaut werden, und 2. tritt er in insgesamt neun Oxidationsstufen auf; in den niedrigeren stabilisiert er  $\alpha\text{-C}^\oplus$ , in den höheren  $\alpha\text{-C}^\ominus$ . So wird der Stickstoff in Methylamin durch Überführen in die Schiff-Base mit Benzophenon derart modifiziert, daß  $\alpha\text{-N}-\text{CH}$ -Deprotonierung möglich wird (vgl. Umpolung der Amin-Reaktivität mit Pyridoxal in



der Natur<sup>[51]</sup>. Damit ist die normale Reaktionsweise von Immoniumderivaten (elektrophile Aminoalkylierung<sup>[52]</sup>) in  $d^1$ -Reaktivität umgekehrt worden<sup>[53]</sup> [siehe Gl. (k)].

Wir können aber auch das Amin (Oxidationsstufe –3) in das Nitronat umwandeln (Oxidationsstufe +5) und dieses als Aminomethyl- $d^1$ -Reagens verwenden<sup>[41]</sup>.

Man muß aber nicht bis zur Nitro- oder Diazogruppe gehen, um  $\alpha\text{-N}-\text{CH}$ -Acidifizierung und  $\alpha\text{-N}-\text{C}$ -Donorverhalten zu erreichen. Unter den „richtigen“ Bedingungen sind offenbar

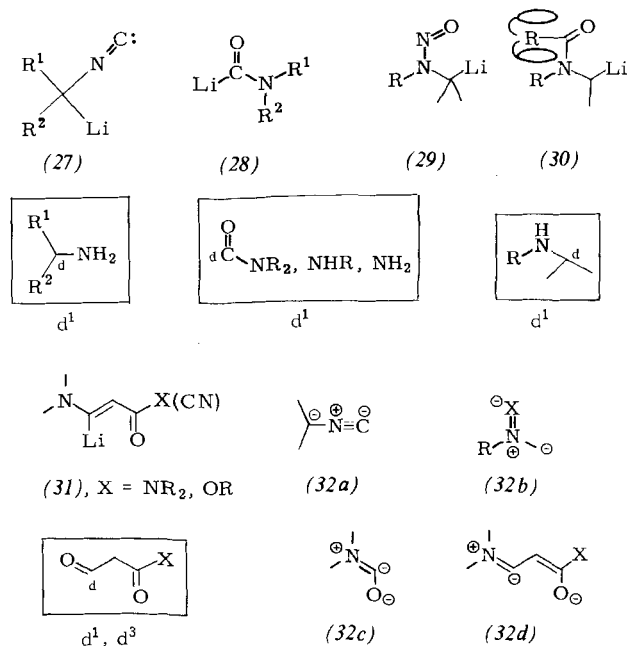
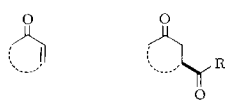
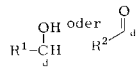


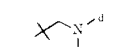
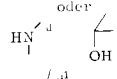




Tabelle 4. Heteroatom-Austausch und -Modifizierung [23].

Nr.	Umwandlungen und Reagentien	Synthons	Lit.
1			[61]
2			[62]
3			[63]
4			[64]
5			[65]
6			[66]
7			[67-69]
8			[70]
9			[4g, 71]
10			[45]
11			[72]

Tabelle 4. (Fortsetzung).

Nr.	Umwandlungen und Reagentien	Synthons	Lit.
9	$\begin{array}{l} \text{R}'\text{COOH} \\ \text{R}'\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{R}'\text{CHO} \end{array} \xrightarrow{\text{HCN}} \begin{array}{l} \text{homologe Säure, Amid, Keton,} \\ \text{Aldehyd, Alkohol, Amin,} \\ \alpha\text{-Aminosäure, } \alpha\text{-Hydroxyamid,} \\ \text{-säure, -keton, -aldehyd, -amin} \end{array}$ 	$\text{d}^1 \text{COOH} \quad \text{d}^1 \text{CONH}_2$ $\text{d}^1 \text{CHO} \quad \text{d}^1 \text{COR}$ $\text{d}^1 \text{CH}_2\text{OH} \quad \text{d}^1 \text{CH}_2\text{NH}_2$	[2] [23] [73–76]
10	$\text{R}^1\text{-COOH} + \text{HO-CH}_2\text{-CH-CR}_2^2 \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{CH}_2\text{-CH-CR}_2^2 \end{array}$ $+ \begin{array}{c} \text{R}^1\text{-CH-COOH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}^1\text{-CH-CH}_2\text{-CH-CR}_2^2 \\    \\ \text{O} \end{array}$	 $\text{CH}_2\text{CH-CR}_2^2$ $/ \text{d}^1$	[77]
11	$\text{>NH}_2 \xrightarrow{\text{SOCl}_2} \text{>N-S-O}$ $\xrightarrow[3. \text{H}_2\text{O}]{1. \text{Base}, 2. \text{>CH=CH-X}} \text{>NH}_2$	  $/ \text{d}^1$	[78]
12	$\text{>C(=S)-X} + \text{HN(CH}_3)_2 \xrightarrow{\quad} \text{>C(=S)-N(CH}_3)_2$ $\xrightarrow[2. \text{Raney-Ni oder Oxidation oder Hydrolyse}]{1. \text{>C=O}} \text{>C(=O)-N(CH}_3)_2$ $\text{X} = \text{H}_2, \text{O}$	  $/ \text{d}^1$	[79]
13	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{NO}_2 \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{NO}_2\text{Li} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{Li} \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\   \\ \text{R}^1\text{-CH-CH}_2\text{-R}^3 \\   \\ \text{HO} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{NO}_2 \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{NO}_2 \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{OSi} \\   \quad   \\ \text{C} \\   \quad   \\ \text{R}^2 \quad \text{O}^- \end{array} \xrightarrow{\quad} \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{R}^1\text{-CH-CH}_2\text{-R}^3 \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	  $/ \text{d}^1$	[41]

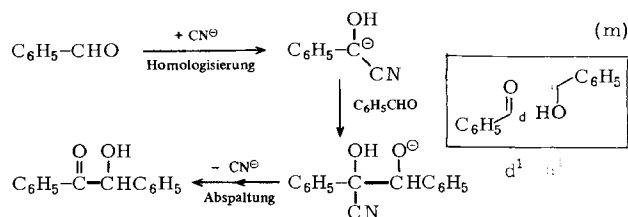
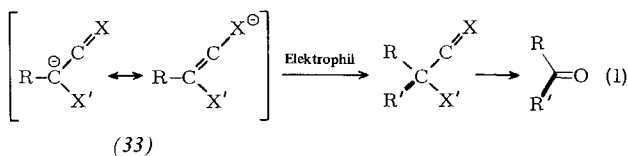
die meisten Aminderivate mit elektronenziehenden Substituenten geeignet, die eine positive Partialladung am Stickstoff verursachen [siehe Isocyanide (27)<sup>[54]</sup>, Carbamoyllithiumverbindungen (28)<sup>[50, 55]</sup>, Nitrosamine (29)<sup>[4d, 56]</sup>, Amide (30) mit sterisch abgeschirmten, aber elektronisch wirksamen Carbonylgruppen<sup>[48, 49, 57]</sup> sowie vinyloge Harnstoffe, Urethane und Cyanamide (31)<sup>[58]</sup>. Es ist noch nicht ganz klar, ob für die einfache Bildung und unerwartete Stabilität dieser Systeme die dipolare Anionstabilisierung [(32)] entscheidend ist<sup>[4d, 48, 49, 57]</sup>. Eine noch heute fast vollständige Liste der N-Derivate mit nucleophilen  $\alpha$ -Kohlenstoffatomen ist in einer früheren Übersicht enthalten (Tabelle 3 in<sup>[4d]</sup>). Die Verwendung von Cyanid (Kolbe- und Strecker-Synthesen<sup>[21]</sup>, Cyanhydrin-Bildung), ein neueres Beispiel für den Stickstoff-Einbau in ein konjugiertes System (vgl. Abschnitt 3.5) sowie Derivate mit „Dipolstabilisierung“ finden sich in Tabelle 4 (Nr. 9–13).

Beispiele für Heteroatom-Austausch und gleichzeitige -Modifizierung sind das vielseitige Reagens  $\text{TosCH}_2\text{NC}$ : (Tosmic<sup>[54, 59]</sup>) und die Lithio-thiocarbamoylderivate  $\text{LiCSNR}^1\text{R}^2$ <sup>[60]</sup>.

### 3.3. Homologisierung und Umkehr

Jede Verbindung mit 1,2n-Doppelfunktionalisierung hat bezüglich der einen funktionellen Gruppe das normale Reaktivi-

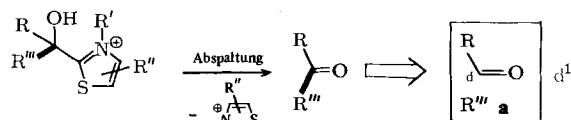
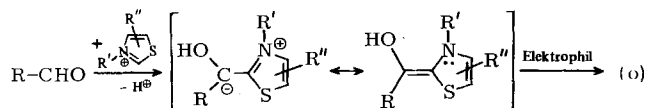
tätsmuster (9) und umgepolte Reaktivität (10) hinsichtlich der anderen [vgl. Abschnitt 3.1, (26)]. So kann z.B. nach einer Reaktion mit einem Acceptor an  $\text{C}^2$ , das in diesem Fall sowohl ein  $\text{d}^{2-}$ - als auch ein  $\text{d}^{2n-1}$ -Zentrum ist, die  $\text{C}^1\text{—C}^2$ -Bindung gespalten werden („Deshomologisierung“, Abbaureaktion). Durch dieses Vorgehen wird also ein Reagens zugänglich, das einem  $\text{d}^{2n+1}$ -Synthon entspricht. Das zusätzliche funktionalisierte Kohlenstoffatom ( $\text{C}^1$ ) kann spezifisch zum



Zwecke der Reaktivitätsumpolung eingeführt werden (Homologisierung).

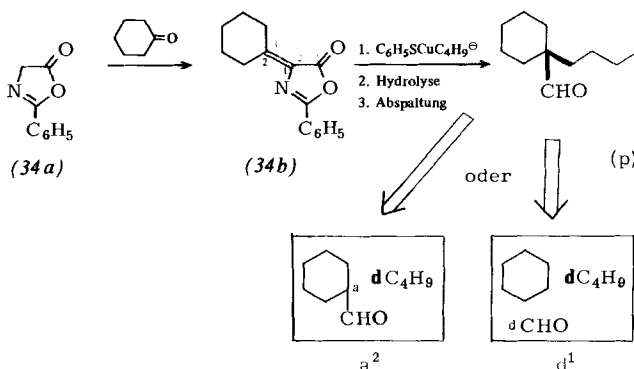
Ein  $\text{d}^1$ -Reagens dieses Typs hat die allgemeine Formel (33), in der X und X' für Sauerstoff und/oder Stickstoff oder andere



$$R = -\text{CH} \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array}$$


des Elektrophils am Kohlenstoff und Spaltungsmöglichkeit des Produkts zu einer Carbonylverbindung [siehe Gl. (I) und Tabelle 5]. Besonders attraktiv sind katalytische Prozesse.

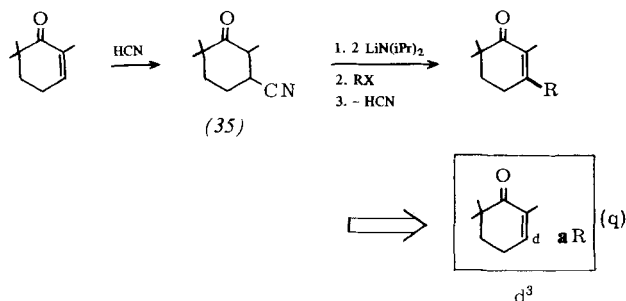
Die Benzoinkondensation [Gl. (m)] ist das bekannteste Beispiel. Die nicht katalytische Stork-Methode<sup>[80]</sup> ist entsprechend konzipiert; sie benutzt Lithiumderivate geschützter Cyanhydrine (siehe Tabelle 5) und wurde in genialer Weise bei einer Prostaglandinsynthese [Gl. (n)] angewendet<sup>[81]</sup>. In der Natur verläuft die nucleophile Acylierung über eine katalytische Homologisierung mit Thiamin-pyrophosphat<sup>[51, 82]</sup>. Stetter et al. gelang es, dieses Prinzip ins Laboratorium zu übertragen<sup>[83]</sup> [Gl. (o)].



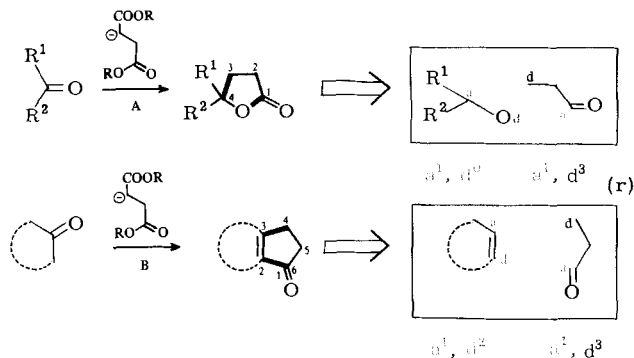
Bisher haben wir nur Fälle diskutiert, in denen die d<sup>1</sup>-Reaktion an Homologen des benötigten Kohlenstoffgerüsts erfol-

Reagentien (oder Reaktionsfolgen)	Lit.	Reagentien (oder Reaktionsfolgen)	Lit.
$\begin{array}{c} \text{N}^\ominus \text{M}^\oplus \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R} \quad \text{X} \end{array} + \text{Elektrophile}$ <p>X = OC(H)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  CH<sub>3</sub>  O-Tetrahydropyranyl  OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  OC(O)R<sup>1</sup>  SCSN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  NR'<sup>1</sup>OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Reissert-Verb.)  NR'<sub>2</sub></p>	[80, 81]	$\begin{array}{c} \text{MO}^\ominus \text{OR}^2 \\   \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R}^1 \quad \text{X} \end{array} \xrightarrow{\text{Elektrophil}} \begin{array}{c} \text{COOH} \\   \\ \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{X} \\   \\ \text{R}^3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^3 \end{array}$ <p>R<sup>2</sup> = Metall oder Alkyl, X = SR  N-CR  H(→OOH, siehe oben)  COOH  Cl (Darzens-Reaktion)</p>	[98] [84, 99] [100] [101] [2]
$\text{R-CH}_2\text{CN} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R-CH-CN} \\   \\ \text{R}' \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OOH} \\   \\ \text{R-C-CN} \\   \\ \text{R}' \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R-C} \\   \\ \text{R}' \end{array}$	[96]	$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O}^\ominus \text{M}^\oplus \quad \text{O}^\ominus \text{M}^\oplus \end{array} \xrightarrow{\text{R}^2\text{X}} \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^1 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{Spaltung}]{\text{Oxidation}} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R}^1 \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^2 \end{array}$	[102]
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\   \\ \text{C=O} \end{array} + (\text{EtO})_2\text{P}^\ominus\text{C}^\ominus\text{CN} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{H} \\   \quad   \\ \text{C} \text{---} \text{C} \\   \quad   \\ \text{CHO} \end{array}$ <p>(vgl. Darzens-Reaktion [2])</p>	[97]	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OSi}^\lessgtr \\   \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{Si}^\lessgtr\text{O} \quad \text{OSi}^\lessgtr \end{array} \xrightarrow{\text{RCOCl}} \begin{array}{c} \text{Si}^\lessgtr\text{O} \quad \text{COOSi}^\lessgtr \\   \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{R} \quad \text{OSi}^\lessgtr \end{array} \xrightarrow[\cdot\text{CO}_2]{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{R-C-C-H}_2\text{OH} \end{array}$	[103]

te. Man kann jedoch diese Methode genauso gut zur Erzeugung von  $a^2$ - und  $d^3$ -Reagentien verwenden [siehe Gl. (p)–(r)]. In Gleichung (p) dient das Glycinderivat (34a) als 1,2-difunktionalisiertes Molekül<sup>[84]</sup>. Kondensation mit Cyclohexanon führt zum Michael-Acceptor ( $a^3$ ) (34b), der zugleich ein Enaminderivat ist (normale Reaktivität ( $d^2$ , hier  $a^2$ ); das Produkt der Gilman-Reaktion<sup>[85]</sup> wird zur  $\alpha$ -Aminosäure hydrolysiert und diese mit Bleitetraacetat zum Aldehyd gespalten (Deshomologisierung; der Carbonylkohlenstoff „hat seine Schuldigkeit getan“). Betrachtet man diese Synthese ausgehend vom Cyclohexanon, so ist das Oxazolidon (34a) ein  $d^1$ -Reagens (in der Dakin-West-Reaktion<sup>[2]</sup>:  $d$   $\text{CH}_2\text{—NH}_2$ ); vergleicht man hingegen (34b) mit dem synthetisierten Aldehyd, so erweist es sich als  $a^2$ -Reagens.



Die reversible Homologisierung nach Gleichung (q)<sup>[86]</sup> ist der oben erwähnten Verwendung von Cyanid zur nucleophilen Acylierung vinylog und führt zur  $\beta$ -Alkylierung eines Enons (vgl. Nr. 7 und 9 in Tabelle 4). Die Reaktionsfolge in Gleichung (q) ergibt ein 1,4-difunktionalisiertes Zwischenprodukt (35) wie die klassische Stobbe-Kondensation<sup>[2]</sup> (und ihre neueren Varianten<sup>[87]</sup>; siehe auch Abschnitt 3.4).

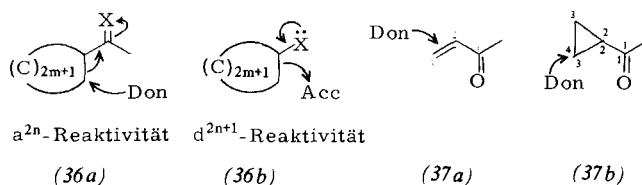


Gleichung (r) zeigt, daß das Bernsteinsäureesterenolat einem  $d^3$ -Synthon entspricht; die Cyclopentenonanellierung (Weg B) ist Teil einer Drei-Kohlenstoff-Ringerweiterungsmethode<sup>[88]</sup>. Einige weitere klassische Reaktionen<sup>[2]</sup>, die in diesem Sinne zur homologisierenden – oder hier besser deshomologisierenden – Reaktivitätsumpolung Verwendung finden, sind die Methoden nach Baeyer-Villiger, Beckmann, Hofmann-Curtius-Lossen-Schmitt, Hunsdiecker (alle:  $\text{RCOR}'$  oder  $\text{RCOOH} \rightarrow \text{ROH}$ ,  $\text{RNH}_2$ ), sowie Barbier-Wieland ( $\text{R}_2\text{CHCOOH} \rightarrow \text{R}_2\text{CO}$ ), in denen der funktionalisierte Kohlenstoff zur Abgangsgruppe wird und durch ein Heteroatom (N oder O) ersetzt wird.

### 3.4. Verwendung von Cyclopropanen

Die Öffnung eines wie in (36a) und (36b) substituierten Cycloalkans mit ungerader Anzahl von Kohlenstoffatomen

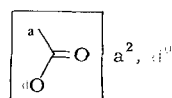
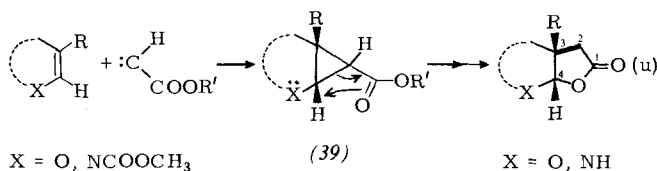
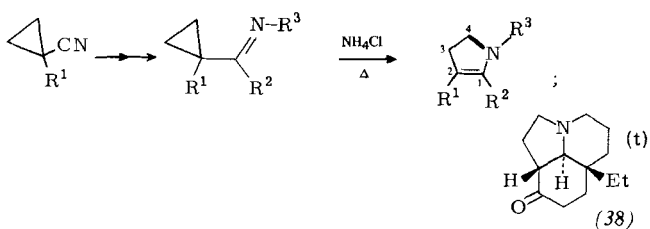
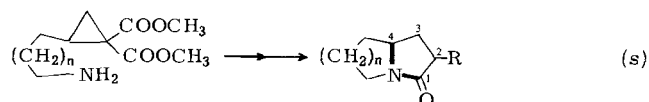
durch einen Donor bzw. Acceptor ist eine weitere prinzipielle Möglichkeit zur Reaktivitätsumpolung. Wie bei der Homolo-



gisierung (Abschnitt 3.3) wird die normale Reaktivität ( $d^1$ ) ausgenutzt [Zählung entlang des kürzesten Weges], die gleichzeitig die umgepolte Reaktivität ( $a^1$ ) ist [Zählung entlang des Ringes von (36)]; die Ähnlichkeit wird noch deutlicher, wenn man bedenkt, daß Prozesse dieser Art am leichtesten an Cyclopropanen (110 kJ/mol Spannungsenergie wird freigesetzt), den nächst höheren Homologen von „Cycloethanen“, ablaufen [siehe (37a), (37b) und Tabelle 6].

Die meisten Reaktionen dieses Schemas sind schon vor langer Zeit entdeckt worden<sup>[104]</sup> ( $d^3$ <sup>[105a]</sup>,  $a^4$ <sup>[105b]</sup>,  $a^6$ <sup>[105c]</sup>), werden aber erst neuerdings systematisch zur Reaktivitätsumpolung verwendet. Voraussetzung dafür war die Entwicklung verbesserter Cyclopropanierungsmethoden<sup>[104, 106]</sup>. Eine angemessene Würdigung ist hier nicht möglich<sup>[107]</sup>, doch sollen einige illustrative Beispiele erwähnt werden.

In der Chemie der Heterocyclen und der Naturstoffsynthese treten mit Reaktivitätsumpolung zusammenhängende Probleme beim Aufbau von Pyrrolinen, Pyrrolidinen, Tetrahydrofuranen,  $\gamma$ -Lactonen und  $\gamma$ -Lactamen auf, weil in all diesen fünfgliedrigen Ringen die Kohlenstoffkette 1,4-difunktionalisiert ist. Die weitverbreitete Anwendung von Cyclopropanen auf diesem Gebiet überrascht daher nicht. Die Gleichungen (s)–(u) zeigen je ein Beispiel von Danishefski<sup>[108]</sup>, Stevens<sup>[109]</sup> und Wenkert<sup>[110]</sup>. Reaktionen des Typs (s)<sup>[111]</sup>, bei denen der Dreiring stereoselektiv unter Inversion geöffnet wird, wurden

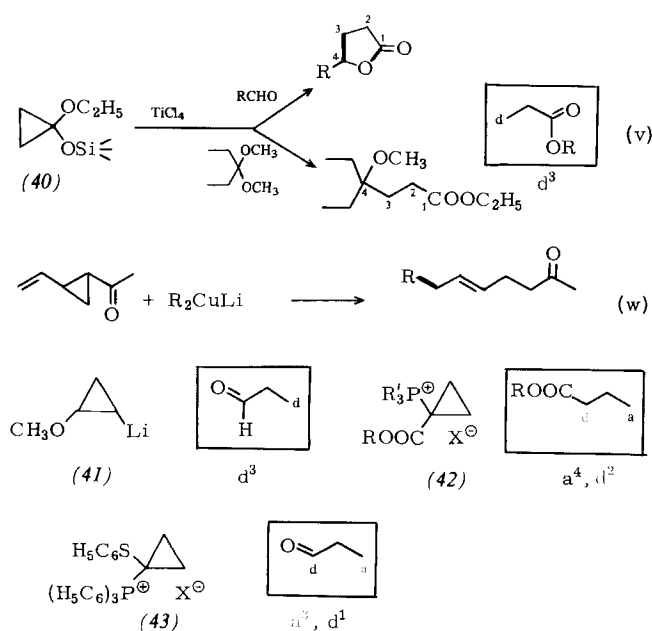


als „homokonjugate Additionen“ bezeichnet<sup>[108]</sup>. Eine Aspidospermin-Synthese über (38)<sup>[112]</sup> verläuft nach Gleichung (t);

Tabelle 6. Umpolung der Carbonylreaktivität mit Cyclopropanen.

Synthon	Olefin oder „Cycloethan“	„Homoolefin“ oder Cyclopropan	Synthon

der Schlüsselschritt einer Eburnamonin-Synthese<sup>[110,113]</sup> ist in Gleichung (u) skizziert. Die 1,4-Beziehungen N—C<sub>4</sub>—N und O—C<sub>4</sub>—O erreicht man in allen drei Fällen formal durch a<sup>4</sup>-Reaktion mit einem Stickstoff- oder Sauerstoffatom. Die Ringerweiterungen in Gleichung (t) und (u) können auch als Heteroanaloga der pericyclischen Vinylcyclopropan→Cyclopenten-Umlagerung klassifiziert werden. Das Carben in Gleichung (u) [vgl. (18a)] entspricht dem darunter gekennzeichneten a<sup>2</sup>-Synthon; in (39) spielt wahrscheinlich der Donor-Effekt von X zusätzlich eine Rolle [vgl. (36a) und (36b)].

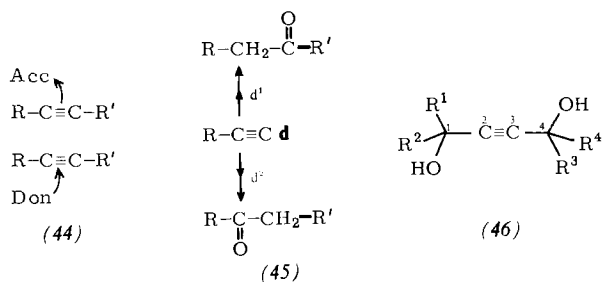


Umwandlungen vom Stobbe-Typ sind mit dem Cyclopropanonacetal (40)<sup>[114]</sup> [Gl. (v)] möglich, a<sup>6</sup>-Reaktivität wurde an Methyl(vinylcyclopropyl)keton [Gl. (w)] beobachtet<sup>[115]</sup>, Methoxycyclopropyllithium (41) ist ein Propionaldehyd-d<sup>3</sup>-Reagens<sup>[116]</sup>, und die Phosphoniumsalze (42)<sup>[117]</sup> und

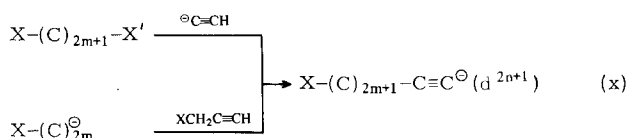
(43)<sup>[118]</sup> werden zur Cyclopentananellierung an 1,3-Dicarboxylderivate verwendet [vgl. die Synthons mit (18b)]; siehe auch Abschnitt 5, (77)–(82), Gl. (av) und Tabelle 9].

### 3.5. Acetylene

Acetylene sind äußerst vielseitige Zwischenprodukte<sup>[119]</sup>. Die hochreaktive „gespannte“ Dreifachbindung kann von Elektrophilen oder Nucleophilen angegriffen werden [siehe (44), vgl. (18a)], endständige Acetylene sind ziemlich starke CH-Säuren, und die durch Deprotonierung erhaltenen Acetyliden sind sehr gute, nicht behinderte Nucleophile [(45), vgl. (18a), Acyl-d<sup>1</sup>-Reagentien]. Acetylen selbst ist daher ein be-

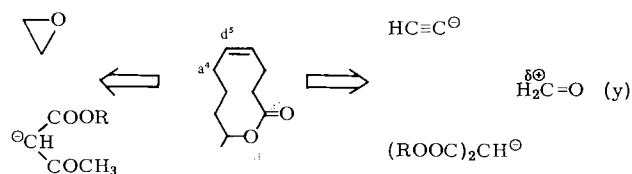


liebter Baustein für die Synthese 1,2n-difunktionalisierter Systeme (46) [siehe (17a)]. Als nützliche stereochemische Zugabe sei die Möglichkeit der selektiven Hydrierung disubstituierter Alkine zu (E)- oder (Z)-Olefinen erwähnt.

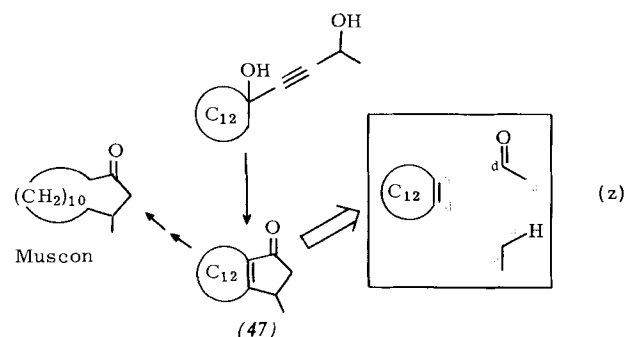


Wird Acetylen mit einem Molekül normaler Reaktivität (1) verknüpft, resultiert ein Kohlenstoffgerüst mit umgepolter

Reaktivität (10) [Gl. (x)]. Man bedient sich dieses Prinzips bei der Verwendung von Propiolsäure oder Propargylderivaten (-aldehyd, -alkohol, -bromid) ( $d^3$ ) oder 4-Pentinsäure ( $d^5$ )<sup>[120]</sup>. Verfolgt man die Komponenten einer kürzlich veröffentlichten Phoracantholid-Synthese zurück, gelangt man schließlich zu Oxiran (siehe Abschnitt 3.1) und Acetylen als



Reagentien mit Reaktivitätsumpolung [siehe Gl. (y)]<sup>[121]</sup>. Komponenten einer über (47) verlaufenden Musconsynthese sind Cyclododecanon, Acetaldehyd und Acetylen<sup>[122]</sup>; diese werden zunächst zu einem 1,4-Diol verknüpft, das durch auf-

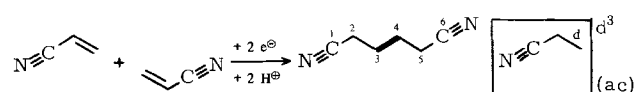
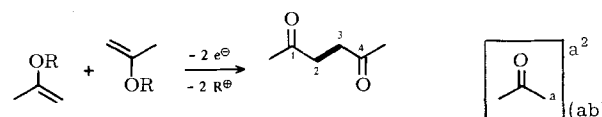
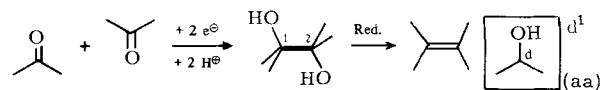


einanderfolgende Rupe-Meyer-Schuster<sup>[21]</sup> und Nasarow-Reaktionen<sup>[2]</sup> cyclisiert wird. Acetylen entspricht einem  $d^1$ -Synthon [vgl. Gl. (z)].

### 3.6. Redoxreaktionen

Die denkbar einfachste Methode zur Reaktivitätsumpolung ist die Elektronenaufnahme oder -abgabe eines elektrophilen bzw. nucleophilen Systems, dessen Reaktivität dadurch natürlich umgekehrt wird (vgl. auch die Bildung von Grignard-Rea-

gentien in Tabelle 4, Nr. 3). Die Reduktion von Ketonen und Aldehyden zu Pinakolen [Gl. (aa)] und von Estern zu Acyloinen<sup>[123]</sup> gelingt elektrochemisch<sup>[124]</sup>, photochemisch<sup>[125]</sup> oder mit Metallen<sup>[126]</sup>. Die Weiterreduktion führt zu Olefinen, die auch direkt aus den Ketonen mit niedervalentem Titan zugänglich sind<sup>[127-131]</sup>. Die elektrochemische Oxidation oder die Oxidation von Enolethern<sup>[132]</sup> oder Enolaten<sup>[133-135]</sup> mit Metallen ergibt 1,4-Dicarbonylderivate [Gl.

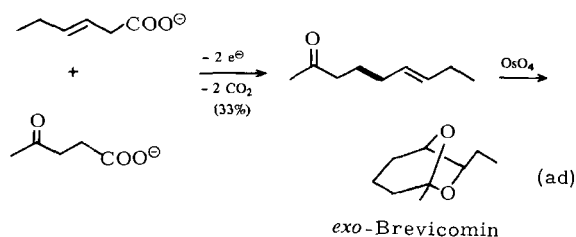


(ab)]; elektrochemische Prozesse dieses Typs werden auch als kathodische Umpolung bezeichnet<sup>[136]</sup>. Technische Bedeutung hat die anodische Dimerisierung von Acrylnitril zu Adiponitril [Gl. (ac)]. Die Umkehrung von Gleichung (ab), die Spaltung eines 1,4-Diketons mit Alkalimetall, läßt sich leicht bewerkstelligen<sup>[126]</sup>, während man Pinakole und Olefine normalerweise nicht durch einfache „Elektronenmanipulationen“ spalten kann. Außer den Olefinen sind die erwähnten Produkte 1,2n-difunktionell und wurden durch Verknüpfung von Kohlenstoffatomen gleicher Polarität synthetisiert (vgl. Frage 1 und 3 in Abschnitt 2). Formal erhält man diese Produkte, wenn man annimmt, daß die Hälfte der Eduktmoleküle in Reagentien mit umgepolter Reaktivität überführt wird [siehe  $d^{1,3}$ - und  $a^2$ -Synthons in Gl. (aa)–(ac)] und dann mit der verbliebenen Hälfte (normale Reaktivität) kuppelt. In Wirklichkeit verläuft die Reaktion in den meisten Fällen über

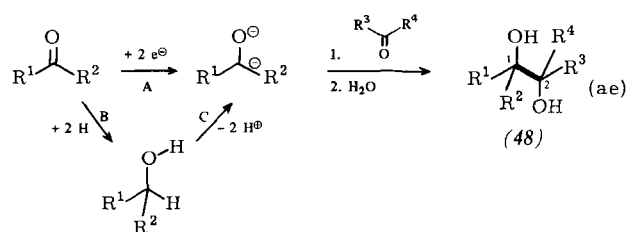
Tabelle 7. Beispiele für gekreuzte Kupplungen von Carbonylderivaten zu Olefinen, Pinakolen und 1,4-Dicarbonylverbindungen.

Kupplungsreaktion	Ausb. [%]	Lit.
$C_3H_7CHO + CH_2=CHCN \xrightarrow[+ 2 H^+]{+ 2 e^-}$		[141]
	20–35	[135]
	85	[138]
	75	[130]
	65	[134]

Radikalanionen oder -kationen (r-Reaktivität<sup>[1c]</sup>). Darum ist es – außer bei intramolekularen Reaktionen<sup>[137]</sup> – schwierig, Kupplungsprodukte aus zwei verschiedenen Partnern in besserer als statistischer Ausbeute herzustellen. Dies gilt auch für die Kolbe-Carboxylat-Elektrolyse<sup>[21]</sup>, bei der unter Decarboxylierung zwei  $\alpha$ -Carbonyl-C-Atome verknüpft werden; eine sehr kurze Synthese des Pheromons Brevicomin<sup>[139, 140]</sup> bestätigt dies [Gl. (ad)]. In Tabelle 7 sind einige Beispiele angegeben, bei denen gekreuzte Kupplung gelungen ist. Meist war das Redoxpotential der Edukte deutlich verschieden, oder es wurde eine Komponente in mehrfach molarem Überschuß verwendet.



Reaktionswege zur selektiven Kreuzkupplung werden in unserer Gruppe<sup>[4f, 65, 142–148]</sup> systematisch untersucht. Das Prinzip ist in Gleichung (ae) erläutert. Anstatt zwei zusätzliche Elektronen in das  $\pi$ -System zu „pumpen“ (Weg A), wird es reduziert (B) und die Dihydroverbindung doppelt deprotoniert (C). Das Ergebnis ist das gleiche, ohne daß Zwischenprodukte



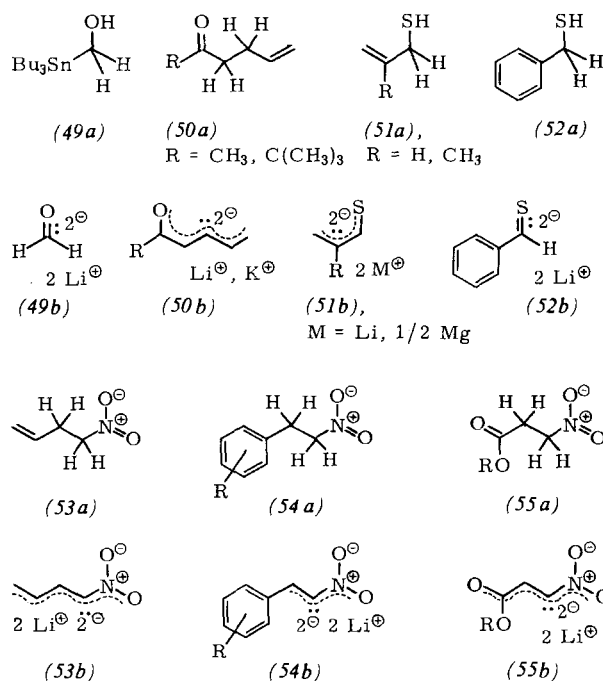
beteiligt sind, die untereinander kuppeln können. Das auf diesem Umweg erhaltene Derivat mit „LUMO-gefülltem“  $\pi$ -System kann mit unterschiedlichen Partnern „Kreuzkuppelungs-Dimere“, z. B. (48), ergeben. Nur ein Einelektronentransfer während dieses letzten Schrittes könnte einen sauberen Kupplungsprozeß verhindern und zu Nebenprodukten führen. Durch die Umwandlung A ist das ursprünglich elektrophile Carbonylkohlenstoffatom nucleophil geworden – eine Umpolung im wahrsten Sinne des Wortes [siehe auch (18a)]. Bei ausgedehnteren  $\pi$ -Systemen gibt es mehrere potentielle Vorläufer für die erwünschten Dianionen (siehe Tabelle 8).

Das kleinste System, das  $\text{Li}_2$ -Formaldehyddianion (49b), konnte nicht durch Doppeldeprotonierung von Methanol erhalten werden; nur Zinn/Lithium-Austausch in (49a) war erfolgreich<sup>[65]</sup> (siehe auch Tabelle 4, Nr. 4). Die anderen Dialkalimetallderivate (50b)–(55b) von Dianionen sind aus den hydrierten Vorläufern (50a)–(55a) mit starken Basen zugänglich. (50b)–(55b) setzen sich mit Elektrophilen bevorzugt in  $\omega$ -Stellung um. Das Reagens (50b) entspricht einem  $d^5$ -Synthon<sup>[144b, 148]</sup>; die Lithiumverbindung (51b) reagiert mit allen Elektrophilen bevorzugt an C<sup>3</sup> ( $d^3$ )<sup>[4f, 13, 142, 144]</sup>, während das Magnesiumderivat sich an Carbonylverbindungen mit >95%  $\alpha$ -Selektivität addiert ( $d^1$ ); (52b) reagiert am  $\alpha$ -S-Kohlenstoffatom. Doppelt deprotonier-

Tabelle 8. Doppelt reduzierte  $\pi$ -Systeme aus hydrierten Vorläufern [siehe Gl. (ae)].

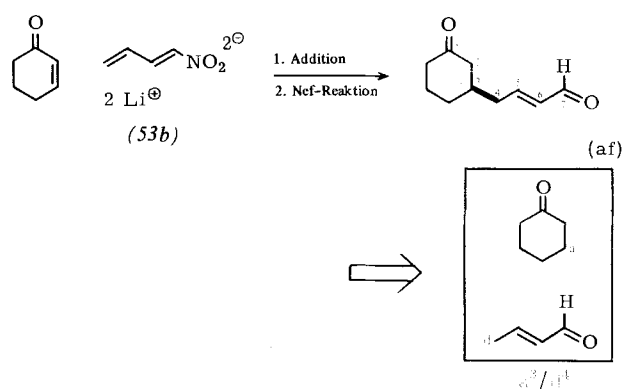
Vorläufer	„LUMO-gefüllte“ $\pi$ -Systeme	
		2 Atome 4 Elektronen
		4 Atome 6 Elektronen
		6 Atome 8 Elektronen

te Nitroalkane<sup>[41]</sup> sind Nitroolefine mit umgepolter Reaktivität: Während sich 1-Nitrobutadien mit Nucleophilen an C<sup>2</sup> oder C<sup>4</sup> umsetzt, kuppelt das zugehörige Dianionderivat (53b)



(tieftrote Lösung in Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriäthyl, bei Raumtemperatur einige Stunden stabil) mit Elektrophilen, hauptsächlich unter  $d^4$ -Reaktion. (54b) und (55b) reagieren mit Alkylhalogeniden, Ketonen und Aldehyden ausschließlich in  $\beta$ -Stellung zur Nitrogruppe. Es sei daran erinnert, daß die Nitroolefindianionen (53b)–(55b) Reagentien mit doppelter Reaktivitätsumpolung sind, wenn sie zur Herstellung normaler O,N-Derivate verwendet werden (siehe Postulate 1.2–1.4): Die erste Umpolung erreicht man

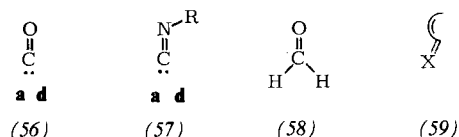
durch Hetero-Atomaustausch oder -Modifizierung, die zweite durch die Redoxmethode [siehe Gl. (af); vgl. Gl. (i) und Abschnitt 5]. Auf einige Aminderivate, die über „LUMO-gefüllte“ Spezies umgepolt wurden, kann hier nur verwiesen werden<sup>[149]</sup>.



## 4. Direkte Umpolung und Substratumpolung

### 4.1. Direkte Umpolung

Natürlich gilt das Postulat 1.3 nicht in jedem Fall. Wenn in einem Molekül oder Reagens umgepolte Reaktivität ohne Anwendung einer der in Abschnitt 3 beschriebenen Methoden auftritt, sprechen wir von direkter Umpolung. Kohlenmonoxid und seine „Schiff-Basen“, die Isocyanide, entsprechen sowohl

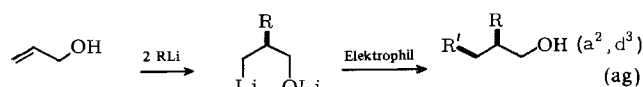
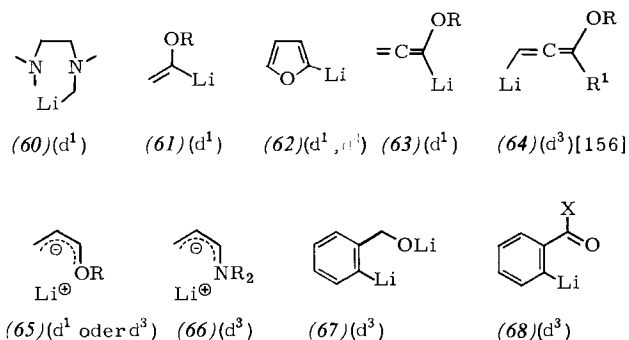


$a^1$ - als auch  $d^1$ -Synthons [siehe (56) und (57) und vgl. mit (18a)]. Reagieren zum Beispiel Kohlenmonoxid, ein Olefin und Wasser unter stark sauren Bedingungen zu einer Carbonsäure<sup>[10b]</sup>, so wird Kohlenmonoxid als  $a^1$ ,  $d^1$ -Komponente formal mit einem Carbeniumion und  $\text{OH}^\ominus$  vereinigt. Isocyanide finden in Passerini- und Ugi-Reaktionen (siehe Lit. in<sup>[4c]</sup>) zur Synthese von  $\alpha$ -Hydroxy- bzw.  $\alpha$ -Aminocarbonsäurederivaten Anwendung. Bei geeignetem Substituenten R in (57) werden Grignard- oder Lithiumverbindungen an dieses  $a^1$ ,  $d^1$ -Reagens angelagert; die anschließende Addition eines Elektrophils und Hydrolyse ergibt Aldehyde und Ketone (Walborsky-Methode<sup>[150]</sup>). – Bei der Formose-Reaktion<sup>[151]</sup> oligomerisiert Formaldehyd (58) unter Alkali-Einwirkung zu Kohlenhydraten.

Es ist sicher willkürlich, CO und CNR Reagentien mit direkter Umpolung zu nennen, während wir andere ähnliche Verbindungen [(27)–(31), Nr. 9 und 11–13 in Tabelle 4] unter Reaktivitätsumpolung durch Heteroatom-Modifizierung einordnen; in (56) und (57) liegen außer den Kohlenstoffatomen auch Sauerstoff und Stickstoff in besonderen Bindungsverhältnissen vor. Bei ausgedehnten konjugierten Systemen wie (59)<sup>[152]</sup> schließlich vermischen sich am Kettenende die Unterschiede von Donor- und Acceptor-Zentren.

Bei der Erzeugung von (60)–(68) direkt aus den CH-Vorläufern und starken Basen (Metallierungsmitteln) ohne jegliche Manipulation gemäß Abschnitt 3 handelt es sich unzweifelhaft um direkte Umpolungen. (60) entsteht bei der Metallierung

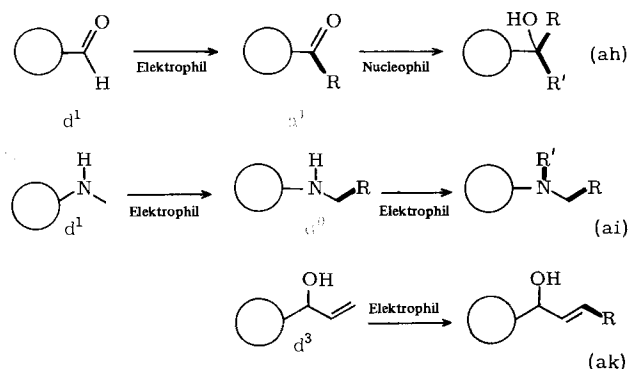
von Tetramethylethylendiamin<sup>[153]</sup> und ist wie die anderen  $\alpha$ -O- und  $\alpha$ -N-Lithiumderivate (61), (63), (65) und (66)<sup>[157]</sup> überraschend stabil gegen Wittig-Umlagerungen<sup>[154]</sup>. (61)–(63) sind ebenfalls durch Deprotonierung erhältlich<sup>[155]</sup>. Das *ortho*-Lithiumderivat von Benzylalkohol und mehrere substituierte Analoga, einschließlich  $\alpha$ -Tetralol<sup>[158]</sup>, sowie (68)<sup>[159]</sup> sind nur zwei Beispiele für eine Vielzahl ähnlicher Reagentien, die durch direkte *ortho*-Metallierung entstehen<sup>[160]</sup>. Gleichung (ag) zeigt aufeinanderfolgende  $a^2$ - und  $d^3$ -Reaktionen am Allyl-



alkohol<sup>[161]</sup>. – Lithium ist in diesen Fällen vinyllisch, arylisch (beide  $sp^2$ ) oder allyllisch gebunden und/oder intramolekular komplexiert (Chelatisierung).

### 4.2. Substratumpolung

Per Definition muß eine Umpolung reversibel sein: Das Ziel sind immer O,N-Derivate normaler Reaktivität. Eine reversible Umpolung ist eine Folge von Reaktionen, in deren Verlauf die Reaktivität einer funktionellen Gruppe vorübergehend umgekehrt wird; dies ist nicht mit allen der bisher vorgestellten Methoden möglich. Falls wir z. B. an einer bestimmten Stelle einer Synthese eine der Umwandlungen (ah)–(ak) durchführen wollten, wäre dies eine viel schwierigere Aufgabe als die Konstruktion eines kleinen Reagensmoleküls mit umgepolter Reaktivität, haben wir es doch mit komplizierten Molekülen zu tun, deren funktionelle Gruppen alle für die Umpolung erforderlichen Operationen überstehen müssen. Daher sprechen wir hier von Substratumpolung. Unter den Methoden in Abschnitt 3 müssen wir die mildesten wählen; schärfere Reaktionsbedingungen sind nur zur Reagensumpolung oder zu Beginn einer Synthese bei geringer Komplexität des Moleküls anwendbar.

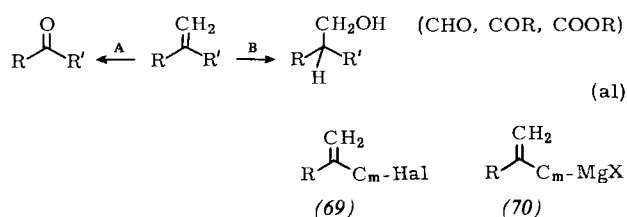


Zur Realisierung des Prozesses (ah) erscheint z. B. die reversible Homologisierung über Cyanhydrine [Gl. (n)] und Thiazoliumderivate [Gl. (o)] sowie der Heteroatom-Austausch über Thioacetalderivate<sup>[4h]</sup> am aussichtsreichsten. Die Nitrosamin-Methode<sup>[4d]</sup> [siehe (29)] könnte die Operation (ai), die Allylsulfoxid-Route<sup>[70]</sup> (Nr. 6 in Tabelle 4) die Transformation (ak) ermöglichen.

## 5. Analyse einiger Synthesemethoden

Zur Reaktivitätsumpolung sind viele Kombinationen der in den Abschnitten 3 und 4.1 besprochenen Methoden möglich. Eine interessante Übung ist die Analyse der zahlreichen Herstellungsmöglichkeiten für 1,4-Dicarbonylverbindungen (12), besonders im Hinblick auf die Bedeutung von Synthesen in der Jasmon-, Rethrolon- und Prostaglandin-Reihe (Über-sichten siehe<sup>[113, 162]</sup>). In der folgenden Diskussion werden einige Reaktionen analysiert, die die sechs grundlegenden Methoden aus Abschnitt 3 verwenden.

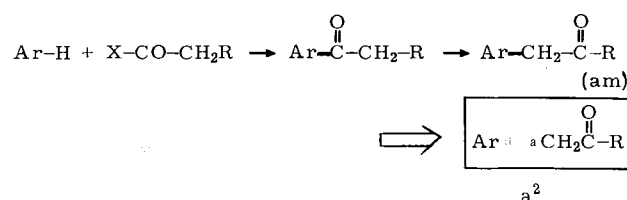
Ein Beispiel ist die Verwendung  $\omega$ -funktionalisierter terminaler Olefine (siehe Lednicer<sup>[5]</sup>)<sup>[163]</sup>. Diese Methode beruht auf der oxidativen Spaltung zu einer Carbonylverbindung [Gl. (al), Weg A], der anti-Markownikow-Hydratisierung [Gl. (al), Weg B] oder verwandten Reaktionen von Doppelbindungen; die Halogenide (69) und die zugehörigen Grignard-Verbindungen (70) werden durch diese Reaktionen „auf Wunsch“ zu Reagentien normaler oder umgepolter Reaktivität. Schließt



normale	A, m = 2n : a <sup>1,3</sup> ...	A, m = 2n + 1 : d <sup>1,3</sup> ...
Reaktivität (1)	B, m = 2n + 1 : a <sup>1,5</sup> ...	B, m = 2n : d <sup>1,5</sup> ...
Reaktivitäts-	A, m = 2n + 1 : a <sup>2,4</sup> ...	A, m = 2n : d <sup>1,3</sup> ...
umpolung (10)	B, m = 2n : a <sup>2,4</sup> ...	B, m = 2n + 1 : d <sup>3,5</sup> ...

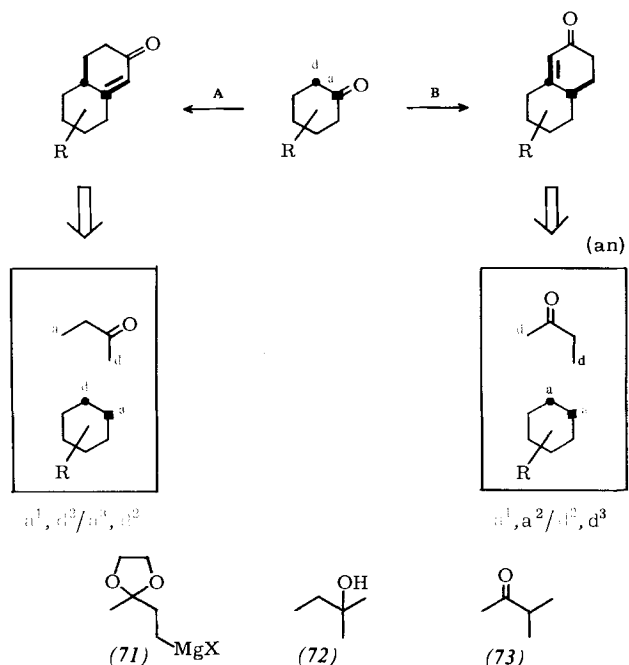
man die Herstellung der Halogenide (69) mit in die Überlegungen ein, so stellt man fest, daß mehrere Kombinationen von 1,2n-Oxidation (Abschnitt 3.1), Heteroatom-Austausch (Abschnitt 3.2) sowie Homologisierung und deren Umkehr (Abschnitt 3.3) vorliegen. Dies gilt auch für Reagentien, die anstelle der Doppelbindung RO-Gruppen enthalten<sup>[164]</sup>.

Ein anderes, sehr nützliches Vorgehen besteht in der Kombination normaler Reaktivität (1) mit einer 1,2n-Funktionalitätstransposition<sup>[165]</sup> – eine 1,(2n+1)-Transposition verschiebt die Reaktivität lediglich innerhalb von (1) oder (10) (siehe unten). Ein einfaches Beispiel für eine 1,2n-Verschiebung gibt



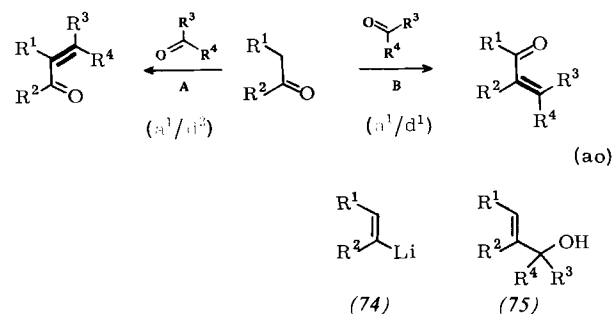
Gleichung (am) wieder: Die 1,2-Carbonyltransposition wandelt das Produkt der Friedel-Crafts-Acylierung (a<sup>1</sup>/d<sup>1</sup>) in das Produkt einer a<sup>2</sup>/d-Kombination (Acylmethylierung) um.

Alle Transpositionen dieses Typs sind 1,2n-Redoxprozesse (Abschnitt 3.1). Sie überführen entweder das C<sup>1</sup>-Kohlenstoffatom in (1) in ein Donor-Atom, oder sie polen d<sup>1</sup>- oder d<sup>2</sup>- in a<sup>0</sup>- bzw. a<sup>2</sup>-Reaktivität um (siehe auch Tabelle 3). Zwei Beispiele sind in Gleichung (an), Weg B<sup>[166]</sup>, und Gleichung (ao), Weg B<sup>[167a]</sup> gegeben, eine „verrückte“ Robinson-Anellierung [normal: Gl. (an), Weg A]<sup>[168]</sup> bzw. Aldol-Kondensation [normal: Gl. (ao), Weg A]<sup>[169]</sup>. Die Reaktionsfolge (an), Weg B, erfordert zweimalige Umpolung: Die erste wird durch Heteroatom-Austausch zu (71) (Abschnitt 3.2), die zweite, eine 1,2-Funktionalitätstransposition (72)→(73) (Was-



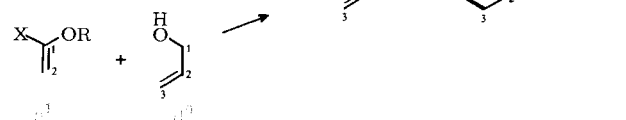
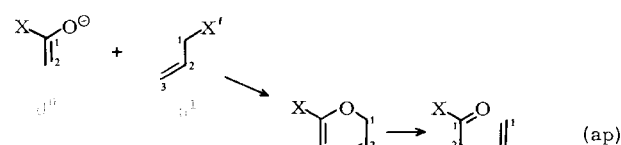
serabsplattung, anti-Markownikow-Hydratisierung und Oxidation), mit einem a<sup>0</sup>-Reagens bewerkstelligt. (BH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> entspricht dem HO-a<sup>0</sup>-Synthon und dem H-d-Synthon.)

Die Enon-Synthese in Gleichung (ao) verwendet zur Umpolung des Carbonylkohlenstoffatoms [→(74)]<sup>[45, 72, 167b]</sup> den Heteroatom-Austausch (Abschnitt 3.2), gefolgt von einer 1,3-Transposition der Sauerstofffunktion in (75).

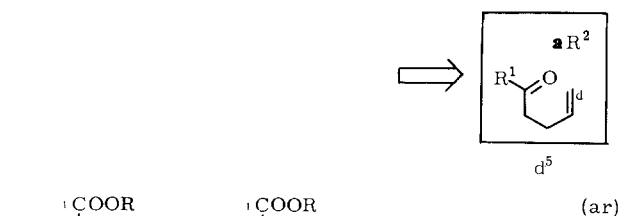
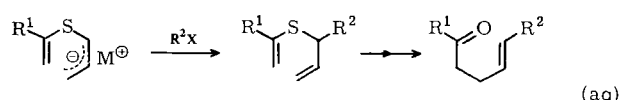


Bindungsverschiebungen mit C—C-Verknüpfung sind eine andere wichtige Gruppe synthetischer Transformationen. Eine [3,3]-Verschiebung ändert nichts daran, ob sich eine ungerade oder gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen zwischen den funktionellen Gruppen befindet. Die klassische Claisen-Umla-

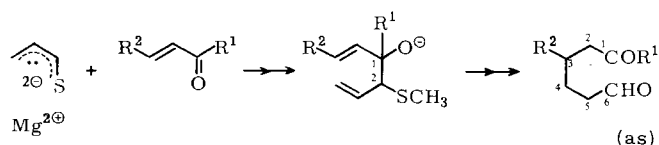
gerung<sup>[2, 170]</sup> wandelt z. B. ein  $a^1/d^0$ -Edukt in ein  $a^3/d^2$ -Produkt um [Gl. (ap)]. Synthetisiert man den Vorläufer einer [3,3]-Verschiebung mit Reaktivitätsumpolung [Gl. (aq)<sup>[171]</sup>] oder verwendet man eine Verbindung mit gerader Anzahl



von Kohlenstoffatomen zwischen den funktionellen Gruppen [Gl. (ar)<sup>[172]</sup>], so bleibt die gerade Anzahl im umgelagerten Produkt erhalten. Gleichung (aq) umfaßt Heteroatom-Austausch und [3,3]-Verschiebung, die das Produkt der  $d^1$ -Reaktion in ein  $\gamma,\delta$ -ungesättigtes Carbonylderivat umwandelt; das Allylvinylsulfidion entspricht also einem  $d^5$ -Synthon. In

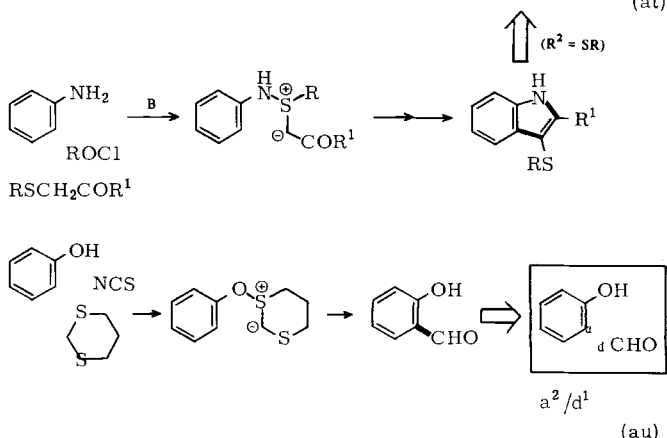
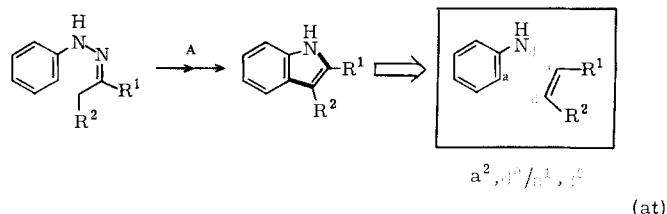


Gleichung (ar) geht man hingegen von einem 1,2-Edukt (siehe Abschnitt 3, „Zauberkasten“ und 1,2n-Oxidationen), einem Mandelsäurederivat, aus und erhält eine 1,6-difunktionalisierte Verbindung. Entsprechendes gilt auch für die Oxid-Cope-Um-



lagerung<sup>[2, 173]</sup> in Gleichung (as)<sup>[14f, 142, 144]</sup>; die Reaktivität wird durch Heteroatom-Austausch umgepolt (Abschnitt 3.2).

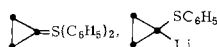
In einem Molekül mit X-X'-Hetero-Hetero-Bindungen ( $R-O-O-R$ ,  $R-O-NR_2$ ,  $R-N=O$ ,  $R_2C=N(O)R$ ,  $RO-N=CR_2$ ,  $R_2N-NR_2$ ,  $R_2C=N-NR_2$ ,  $RN=NR$ , ... oder Heteroatomaustausch-Analoga) ist formal bereits eine



1,2-Oxidation vollzogen (Abschnitt 3.1, Tabelle 3) und damit umgepolte Reaktivität eingebaut. Darum kann man die Indolsynthese nach Fischer<sup>[21]</sup> und Gassmans neuere Modifikation<sup>[174]</sup> als  $a^2/d^1$ -Kombinationen betrachten, die zu einem

Tabelle 9. Umwandlung von Aldehyden und Ketonen mit schwefelsubstituierten Cyclopropyl-Nucleophilen vom Typ (76).

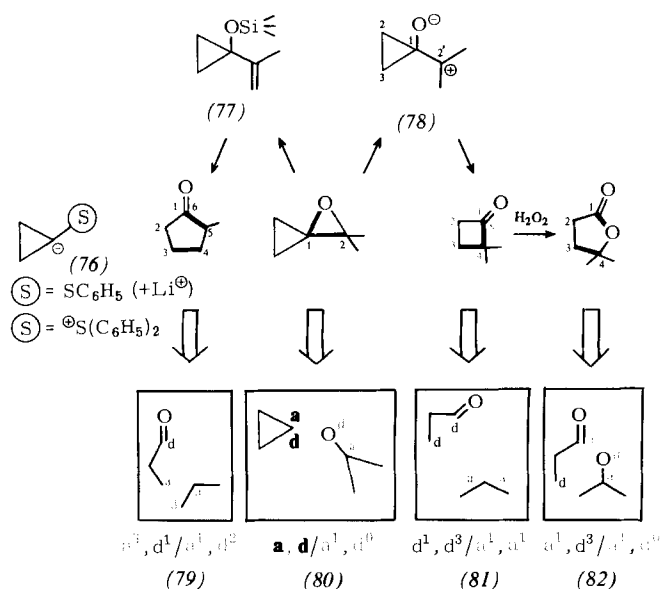
Reagentien:



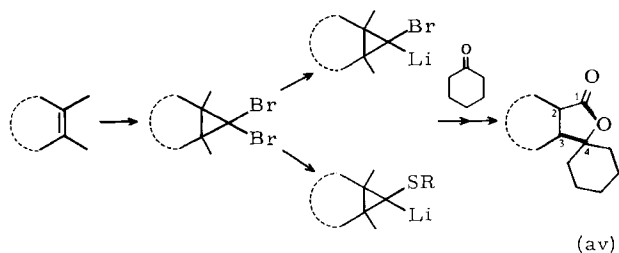


1,4-disubstituierten Kohlenstoffgerüst führen [Gl. (at), Weg A und B]. Die Reaktion vom Reimer-Tiemann-Typ<sup>[2]</sup> in Gleichung (au)<sup>[175]</sup> ist offensichtlich eine  $a^2/d^1$ -Kombination; weil beide Komponenten die Reaktivität (10) zeigen, erhalten wir zwangsläufig ein 1,4-(2+1)-difunktionalisiertes System – wie aus normalen Bausteinen (1) (vgl. Postulat 1.4).

Tabelle 9 macht deutlich, daß Trosts Cyclopropylen-sulfurane und das Phenylthiocyclopropyllithium (76)<sup>[176]</sup> wahre synthetische Chamäleons sind. Man kann leicht zehn Synthon-Kombinationen zusammenstellen, wenn man die Produkte mit den Ausgangscarbonylverbindungen vergleicht; bei allen wird mindestens eine Bindung unter Umpolung geknüpft [siehe z. B. (79)–(82)].

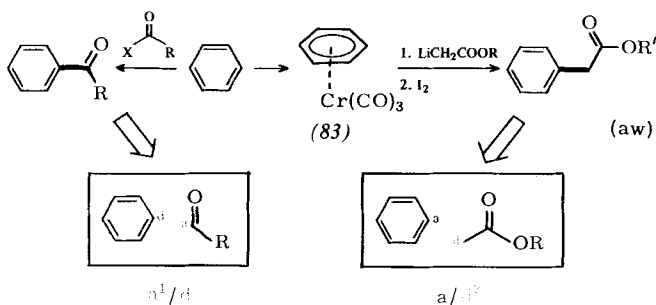


Diese Überfülle von Möglichkeiten kommt zustande durch 1. Heteroatom-Austausch [Abschnitt 3.2; siehe Oxaspiropentanbildung (80)], 2. den Cyclopropan-Trick [Abschnitt 3.4; siehe (77) und (78) ( $a^2/d^3$ )] und 3. die 1,2n-Oxidation [Abschnitt 3.1, siehe (82)]. Ein Nachteil dieser Methode, die schlechte Zugänglichkeit substituierter Reagentien (76), kann umgangen werden, indem man von Dibromcyclopropanen entsprechend Gleichung (av) ausgeht<sup>[139b, 177]</sup>; sie lassen sich leicht in Br/Li-Carbenoide oder RS-substituierte Cyclopropyllithiumderivate überführen, die bis zu vier Substituenten tragen können und sich wie das unsubstituierte Reagens (76) verhalten. Der Zusammenbau des Endproduktes in (46) aus Cyclohexen, Bromoform und Cyclohexanon veranschaulicht, daß bei dieser Methode das Kohlenstoffgerüst sowohl des Ketons als auch des Olefins ausgebaut wird<sup>[139b, 177]</sup>. Auf die Anwendung der Trost-Methode zur Herstellung von 1,6- und 1,8-difunktionalisierten Molekülen kann hier nur hingewiesen werden<sup>[178]</sup>.



Als letztes Beispiel einer neueren nützlichen Entwicklung auf dem Gebiet der aromatischen Substitution mit Reaktivitäts-

umpolung sei die Methode von Semmelhack<sup>[179]</sup> erwähnt: Die Bildung des Benzol(tricarbonyl)chrom-Komplexes (83) ermöglicht einen nucleophilen Angriff am Benzol; anstelle von Arylketonen, den Friedel-Crafts-Produkten<sup>[2]</sup>, werden  $\alpha$ -arylierte Carbonylderivate gebildet [siehe Gl. (aw), vgl. mit



Gl. (am)]. Ursache hierfür ist die Verringerung der Elektronendichte im Benzolring durch das Chromatom (Senkung der LUMO-Energie). Zumindest formal können wir dies als Redox-Umpolung (Abschnitt 3.6) bezeichnen.

## 6. Schlußbemerkungen

Im vorliegenden Aufsatz werden die Methoden zur Reaktivitätsumpolung klassifiziert. Er kann vielleicht dem Organiker helfen, notwendige Umpolungen bei der Synthesepaltung leichter zu erkennen, neue Methoden systematisch einzuordnen und die besten Reagentien für sein synthetisches Problem auszuwählen oder selbst zu erfinden. Die Reaktivitätsumpolung ist ein wesentlicher Bestandteil der Synthesestrategie, zu deren Entwicklung heute auch Computer eingesetzt werden<sup>[180]</sup>. Dies ist noch immer ein höchst kontroverses Thema unter synthetisch arbeitenden Chemikern<sup>[181]</sup>; die Methode wird aber in vielen Forschungslaboratorien der pharmazeutisch-chemischen Industrie und der Pflanzenschutz-Industrie hoch eingeschätzt. Einer der wichtigsten Aspekte der organischen Synthese, die Stereochemie, muß naturgemäß bei einer Diskussion der Umpolungsmethodik unberücksichtigt bleiben. Ihre Bedeutung sei durch die folgenden Zitate hervorgehoben: „Stereochemistry rears its ugly head“ und „Multistage synthesis: logistics and stereochemistry combine to produce nightmares“<sup>[182]</sup>.

*Ich danke Fräulein R. Pfister und den Dipl.-Chem. E. Hungerbühler, M. Liesner und Dr. N. Meyer für ihre große Hilfe bei der Anfertigung des Manuskripts und meinen Kollegen, besonders Professor A. Eschenmoser, für wertvolle Diskussionen. Unsere eigenen, hier referierten Beiträge wären ohne begeisterungsfähige Mitarbeiter, deren Namen im Literaturverzeichnis aufgeführt sind, nicht möglich gewesen. Wir wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der BASF AG (Ludwigshafen) und der SANDOZ AG (Basel) großzügig unterstützt.*

Eingegangen am 2. November 1978 [A 264]

[1] a) Siehe Lehrbücher der organischen Chemie; b) vgl. V. Gutmann: The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions. Plenum Press, New York 1978; c) das Symbol für Radikalreaktivität ist  $r$  [zum Begriff „radicophil“ siehe: L. Stella, Z. Janousek, R. Merényi, H. G. Viehe, Angew. Chem. 90, 741 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 691 (1978)].

- [2] H. Krauch, W. Kunz: Reaktionen der organischen Chemie. Hühig, Heidelberg 1976; siehe auch J. E. Gowan, T. S. Wheeler: Name Index of Organic Reactions. Longmans, London 1960.
- [3] a) E. J. Corey, Pure Appl. Chem. 14, 19 (1967). b) Bisher haben wir die Ausdrücke N<sup>o</sup>- und E<sup>n</sup>-Synthon [4] gebraucht, um die Affinität zu einer angreifenden Einheit anzudeuten. Plus- und Minuszeichen wiesen auf Elektrophilie bzw. Nucleophilie des Reagens bezüglich eines Synthons hin. Obwohl diese Terminologie unter praktischen Gesichtspunkten entstanden war, wird sie wegen Verwirrungsgefahr verworfen. c) Wir verwenden „Syntheseäquivalent“ nicht als Hauptwort; „synthetische Äquivalente von Acetaldehydenolat“ sind einfach Acetaldehyd- $\beta$ - $\gamma$ -Reagentien.
- [4] Übersichten: a) D. Seebach, Angew. Chem. 81, 690 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 639 (1969); b) D. Seebach, Synthesis 1969, 17; c) D. Seebach, M. Kolb, Chem. Ind. (London) 1974, 687; d) D. Seebach, D. Enders, Angew. Chem. 87, 1 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 15 (1975); e) Journal of Organometallic Chemistry Library. Elsevier, Amsterdam; f) D. Seebach, K.-H. Geiss in [4e], Bd. 1, 1976, S. 1; g) D. Seebach, K.-H. Geiss, M. Kolb, A. K. Beck: Modern Synthetic Methods 1976. Schweizer Chemiker-Verband, Zürich 1976, S. 173 ff.; h) B. Gröbel, D. Seebach, Synthesis 1977, 357; i) D. Seebach, M. Kolb, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 811; k) D. Seebach, R. Bürstinghaus, B. T. Gröbel, M. Kolb, ibid. 1977, 830; l) D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, Th. Weller, Chimia, 33, 1 (1979).
- [5] Wir benutzen nicht die Ausdrücke „latent“ [D. Lednicher, Adv. Org. Chem. 8, 179 (1972); O. W. Lever, Jr., Tetrahedron 32, 1943 (1976); L. Call, Chem. Unserer Zeit 12, 123 (1978)], „symmetrization of reactivity [3a], charge affinity inversion operation, consonant and dissonant relationships“ [D. A. Evans, G. C. Andrews, Acc. Chem. Res. 7, 147 (1974) und persönliche Mitteilung], „control elements“ [St. Turner: The Design of Organic Syntheses. Elsevier, Amsterdam 1976] und „illogical disconnections“ [St. Warren: Designing Organic Synthesis. Wiley, Chichester 1978].
- [6] Übersichten: a) T. Mukaiyama, Angew. Chem. 89, 858 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 817 (1977); b) J. K. Rasmussen, Synthesis 1977, 91; c) E. W. Colvin, Chem. Soc. Rev. 7, 15 (1978).
- [7] G. Büchi, H. Wiest, J. Org. Chem. 34, 1122 (1969); H. J. J. Loozen, E. F. Godefroi, J. S. M. M. Besters, ibid. 40, 892 (1975); A. A. Ponaras, Tetrahedron Lett. 1976, 3105.
- [8] a) Houben-Weyl-Müller: Methoden der organischen Chemie. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart; b) K. Nützel in [8a], Bd. XIII/2a, 1973, S. 264.
- [9] I. Degani, R. Fochi, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1886 (1976).
- [10] J. Mathieu, J. Weill-Raynal: Formation of C—C-Bonds. Bd. I. Thieme, Stuttgart 1973; a) S. 168; b) S. 303.
- [11] R. H. Wollenberg, K. F. Albizzati, R. Peries, J. Am. Chem. Soc. 99, 7365 (1977); A. Alexakis, G. Cahiez, J. F. Normant, J. Villieras, Bull. Soc. Chim. Fr. 1977, 693; K. S. Y. Lau, M. Schlosser, J. Org. Chem. 43, 1595 (1978). Für den vinyligen Fall (d<sup>4</sup>) siehe: R. H. Wollenberg, Tetrahedron Lett. 1978, 717.
- [12] a) A. I. Meyers: Heterocycles in Organic Synthesis. Wiley-Interscience, New York 1974; b) Übersicht: K. Hirai, Y. Kishida, Heterocycles 2, 185 (1974); c) Übersicht: J. ApSimon, A. Holmes, ibid. 6, 731 (1977).
- [13] K.-H. Geiss, D. Seebach, B. Seuring, Chem. Ber. 110, 1833 (1977).
- [14] D. Vorläufer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 263 (1919); A. Lapworth, J. Chem. Soc. 121, 416 (1922); W. O. Kermack, R. Robinson, ibid. 121, 427 (1922). Vgl. die Rechnungen von J. A. Pople, M. Gordon, J. Am. Chem. Soc. 89, 4253 (1967); siehe auch S. W. Benson, Angew. Chem. 90, 868 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 812 (1978) und zit. Lit.
- [15] E. Hückel: Theoretische Grundlagen der organischen Chemie. 8. Aufl., Bd. 2. Geest und Portig, Leipzig 1957.
- [16] H. Staudinger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 2217 (1908).
- [17] P. Chaquin, J. P. Morizur, J. Kossanyi, J. Am. Chem. Soc. 99, 903 (1977).
- [18] D. Seebach in [8a], Bd. IV/4, 1971, S. 1 ff.
- [19] L. J. Dolby, Sh. Esfandiari, C. A. Elliger, K. S. Marshall, J. Org. Chem. 36, 1277 (1971).
- [20] P. A. Bartlett, F. R. Green, J. Am. Chem. Soc. 100, 4858 (1978).
- [21] D. Seebach, H. O. Kalinowski, Nachr. Chem. Tech. 24, 415 (1976).
- [22] D. Seebach, B. Seuring, H. Kalinowski, W. Lubosch, B. Renger, Angew. Chem. 89, 270 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 264 (1977); B. Seuring, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 60, 1175 (1977); Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
- [23] Dies ist keinesfalls eine vollständige Liste, sondern eine recht willkürliche Auswahl von Beispielen.
- [24] S. Tanaka, H. Yamamoto, H. Nozaki, K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, S. D. Cuttnig, J. Am. Chem. Soc. 96, 5254 (1974).
- [25] V. Van Rheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, Tetrahedron Lett. 1976, 1973; V. Van Rheenen, D. Y. Cha, W. M. Hartley, Org. Synth. 58, im Druck.
- [26] D. W. Patrick, L. K. Truesdale, S. A. Biller, K. B. Sharpless, J. Org. Chem. 43, 2628 (1978).
- [27] Übersicht: W. Adam, Adv. Heterocycl. Chem. 21, 438 (1977).
- [28] H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, Tetrahedron Lett. 1975, 1731.
- [29] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, J. Org. Chem. 43, 188 (1978).
- [30] H. H. Wasserman, J. L. Ives, J. Am. Chem. Soc. 98, 7868 (1976).
- [31] R. Pütter in [8a], Bd. X/3, 1965.
- [32] H. Metzger in [8a], Bd. X/4, 1968.
- [33] G. Stork, E. W. Colvin, J. Am. Chem. Soc. 93, 2080 (1971).
- [34] E. Friedrich, W. Lutz, Angew. Chem. 89, 426 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 413 (1977).
- [35] J. Klein, R. Levene, E. Dunkelblum, Tetrahedron Lett. 1972, 2845; G. L. Larson, D. Hernandez, A. Hernandez, J. Organomet. Chem. 76, 9 (1974); G. L. Larson, E. Hernandez, C. Alonso, I. Nievers, Tetrahedron Lett. 1975, 4005.
- [36] Vgl. Nitren-Cyclisierung; Übersichten: J. J. G. Cadogan, R. K. Mackie, Chem. Soc. Rev. 3, 87 (1974); V. P. Semenov, A. N. Studenikov, A. A. Potekhin, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1978, 291.
- [37] Siehe auch: J. Kaldova, J. Grob, Helv. Chim. Acta 61, 1996 (1978); vgl. elektrochemische Einführung einer Aminogruppe in 4-Stellung zu einem Keton: Übersicht: L. L. Miller, E. Kariv, J. R. Behling, Annu. Rep. Med. Chem. 12, 309 (1977).
- [38] D. S. Watt, J. Am. Chem. Soc. 98, 271 (1976).
- [39] a) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, J. Am. Chem. Soc. 93, 3773 (1971); B. M. Trost, D. E. Keely, H. C. Arndt, M. J. Bogdanowicz, ibid. 99, 3088 (1977); b) D. Seebach, M. Braun, Angew. Chem. 86, 279 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 277 (1974); M. Braun, R. Dammann, D. Seebach, Chem. Ber. 108, 2368 (1975); R. Dammann, M. Braun, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 59, 2821 (1976).
- [40] S. Terahima, J. Synth. Org. Chem. Jpn. 35, 1045 (1977).
- [41] R. Criegee, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 77, 722 (1944).
- [42] D. Hoppe, I. Hoppe, U. Schöllkopf, Tetrahedron Lett. 1976, 609; J. F. Fitt, H. W. Gschwend, J. Org. Chem. 42, 2639 (1977); P. Bey, J. P. Kevert, Tetrahedron Lett. 1977, 1455.
- [43] A. J. Birch, J. Chem. Soc. 1944, 314; A. Dornow, H. D. Jordan, Chem. Ber. 94, 76 (1961); E. J. Corey, L. S. Melvin, M. F. Haslinger, Tetrahedron Lett. 1975, 3117; Übersicht: W. Pritzkow et al., Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Carl Schorlemmer Leuna-Merseburg 8, 187 (1966); Chem. Abstr. 69, 18337z (1968).
- [44] C. E. Sacks, P. L. Fuchs, J. Am. Chem. Soc. 97, 7372 (1975); P. L. Fuchs, J. Org. Chem. 41, 2935 (1976); G. Stork, A. A. Ponaras, ibid. 41, 2937 (1976).
- [45] Übersicht: D. L. J. Clive, Tetrahedron 34, 1049 (1978).
- [46] Übersicht: E. Schacht, Merck-Kontakte 1974 (3), 9; 1975 (2), 3; R. Appel, Angew. Chem. 87, 863 (1975); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 14, 801 (1975); T. Mukaiyama, ibid. 88, 111 (1976) bzw. 15, 94 (1976); H. Loibner, L. Zbiral, Helv. Chim. Acta 59, 2100 (1976); 60, 417 (1977); Y. Tanigawa, H. Kanamaru, A. Sonoda, S.-I. Murahashi, J. Am. Chem. Soc. 99, 2361 (1977).
- [47] J. B. Hendrickson, R. Bergeron, A. Giga, D. Sternbach, J. Am. Chem. Soc. 95, 3412 (1973); V. A. Curtis, H. S. Schwartz, A. F. Hartmann, R. M. Pick, L. W. Kolar, R. J. Baumgarten, Tetrahedron Lett. 1977, 1969.
- [48] R. Schlecker, D. Seebach, W. Lubosch, Helv. Chim. Acta 61, 512 (1978).
- [49] P. Beak, B. G. McKinnie, J. Am. Chem. Soc. 99, 5213 (1977); P. Beak, M. Baillargeon, L. G. Carter, J. Org. Chem. 43, 4255 (1978).
- [50] P. Beak, Chem. Rev. 78, 275 (1978); vgl. auch G. Büchi, M. Cushman, H. Wüest, J. Am. Chem. Soc. 96, 5563 (1974).
- [51] W. P. Jencks: Catalysis in Chemistry and Enzymology. McGraw Hill, New York 1969.
- [52] H. Böhme, H. G. Viehe in E. C. Taylor: Advances in Organic Chemistry. Vol. 9. Wiley, New York 1976.
- [53] P. Hüllot, Th. Cuvigny, Bull. Soc. Chim. Fr. 1973, 2989; Th. Kauffmann, H. Berg, E. Köppelmann, D. Kuhlmann, Chem. Ber. 110, 2659 (1977).
- [54] U. Schöllkopf, Angew. Chem. 89, 351 (1977); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 16, 339 (1977); D. Hoppe, ibid. 86, 878 (1974) bzw. 13, 789 (1974).
- [55] U. Schöllkopf, H. Beckhaus, Angew. Chem. 88, 296 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 293 (1976).
- [56] D. Seebach, D. Enders, Chem. Ber. 108, 1293 (1975); D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger, D. Seebach, Synthesis 1976, 548; D. Seebach, D. Enders, B. Renger, Chem. Ber. 110, 1852 (1977); B. Renger, H. O. Kalinowski, D. Seebach, ibid. 110, 1866 (1977); D. Seebach, D. Enders, R. Dach, R. Pieter, ibid. 110, 1879 (1977); B. Renger, D. Seebach, ibid. 110, 2334 (1977); D. Seebach, R. Dach, D. Enders, B. Renger, M. Jansen, G. Brachtel, Helv. Chim. Acta 61, 1622 (1978); B. Renger, H. Hügel, W. Wykypiel, D. Seebach, Chem. Ber. 111, 2630 (1978).
- [57] R. Schlecker, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 60, 1459 (1977); D. Seebach, T. Hassel, Angew. Chem. 90, 296 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 274 (1978); T. Hassel, D. Seebach, Helv. Chim. Acta 61, 2237 (1978).
- [58] R. R. Schmidt, G. Berger, Chem. Ber. 109, 2936 (1976); R. Schmidt, J. Talbiersky, Angew. Chem. 88, 193 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 171 (1976); Synthesis 1977, 869; Angew. Chem. 90, 220 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 204 (1978).
- [59] T. Saegusa, Y. Ito, Synthesis 1975, 291; A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, J. Org. Chem. 42, 1153 (1977).
- [60] D. Seebach, D. Enders, Angew. Chem. 85, 1104 (1973); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 12, 1014 (1973); D. Seebach, W. Lubosch, D. Enders, Chem. Ber. 109, 1309 (1976).

- [61] P. R. Ortiz de Montellano, Ch. K. Hsu, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4215; B. M. Trost, J. A. Rigby, *J. Org. Chem.* 43, 2938 (1978); zur Thiolierung von Carbonylverbindungen siehe auch H. Horstmann in [8a], Bd. VII/2c, 1977, S. 2317; D. Seebach, M. Teschner, *Tetrahedron Lett.* 1973, 5113; *Chem. Ber.* 109, 1601 (1976); B. M. Trost et al., *J. Am. Chem. Soc.* 98, 4887 (1976); 99, 4405 (1977); *Chem. Rev.* 78, 363 (1978); verknüpfende Herstellung von  $\alpha$ -thiolierten Ketonen: M. Braun, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3695.
- [62] A. Eschenmoser et al., *Helv. Chim. Acta* 56, 2950, 2961, 2975 (1973) und zit. Lit.; S. Levinger, Sh. Shatzmiller, *Tetrahedron* 34, 563 (1978).
- [63] Übersicht: G. H. Posner, *Org. React.* 22, 253 (1975); M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86, 751 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 701 (1974); J. F. Normant in [4e], Bd. 1, 1976, S. 219; Übersicht über Barbier-Reaktion: C. Blamberg, F. A. Hartog, *Synthesis* 1977, 18; N. Cohen, W. F. Eichel, L. J. Lopresti, Ch. Neukom, G. Sancy, *J. Org. Chem.* 61, 3505 (1976).
- [64] D. J. Peterson, *Organomet. Chem. Rev.* A7, 295 (1972).
- [65] D. Seebach, N. Meyer, *Angew. Chem.* 88, 484 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 438 (1976), und unveröffentlichte Ergebnisse.
- [66] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1481 (1978).
- [67] Übersicht: J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* 8, 342 (1975); A. P. Kozikowski, H. F. Wetter, *Synthesis* 1976, 561; H. Alper in I. Wender, P. Pino: *Organic Synthesis via Metal Carbonyls*, Bd. 2. Wiley-Interscience, New York 1977, S. 545; H.-A. Kurmeier, *Merck-Kontakte* 1978, (1), 3; (2), 3; P. Collman, R. G. Finke, J. N. Cawse, J. I. Braumann, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4766 (1978).
- [68] Übersicht: J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* 88, 402 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 333 (1976); J. Schwartz et al., *J. Am. Chem. Soc.* 99, 638, 8045 (1977).
- [69] D. G. Smith, D. J. H. Smith, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 459; C. A. Scott, D. G. Smith, D. J. H. Smith, *Synth. Commun.* 6, 135 (1976).
- [70] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* 7, 147 (1974); B. M. Trost, J. L. Stanton, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4018 (1975).
- [71] Übersicht: P. D. Magnus, *Tetrahedron* 33, 2019 (1977); [4e]; K. Kondo, D. Tunemoto et al., *Tetrahedron Lett.* 1975, 1007, 1397, 2275; L. J. Dolby et al., *ibid.* 1976, 4675; *J. Org. Chem.* 42, 1349 (1977); G. A. Kraus, K. Frazier, *Synth. Commun.* 8, 483 (1978).
- [72] D. Seebach, N. Peleties, *Angew. Chem.* 81, 465 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8, 450 (1969); D. Seebach, N. Peleties, *Chem. Ber.* 105, 511 (1972); D. Seebach, A. K. Beck, *Angew. Chem.* 86, 859 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 806 (1974); D. Seebach, N. Meyer, A. K. Beck, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 846.
- [73] D. A. Evans, G. L. Carroll, L. K. Truesdale, *J. Org. Chem.* 39, 914 (1974); I. Ojima, S. Inaba, K. Nakatsugawa, *Chem. Lett.* 1975, 331; I. Ryu, S. Murai, T. Horiike, A. Shinonaga, N. Sonoda, *Synthesis* 1978, 154; B. Uznanski, W. J. Stec, *ibid.* 1978, 154; P. G. Gassman, J. J. Talley, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3773.
- [74] E. J. Corey, D. N. Crouse, J. E. Anderson, *J. Org. Chem.* 40, 2142 (1975).
- [75] M. Schlosser, Z. Brich, *Helv. Chim. Acta* 61, 1903 (1978).
- [76] M. Samson, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* 8, 231 (1978).
- [77] W. Steglich et al., *Angew. Chem.* 83, 725, 727 (1971); 89, 408 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10, 653, 655 (1971); 16, 394 (1977).
- [78] F. M. Schell, J. P. Carter, Ch. Wiaux-Zamar, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 2894 (1978).
- [79] D. Seebach, W. Lubosch, *Angew. Chem.* 88, 339 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 313 (1976); W. Lubosch, *Dissertation*, Universität Giessen 1979.
- [80] G. Stork et al., *J. Am. Chem. Soc.* 93, 5286 (1971); 96, 5272 (1974); *Tetrahedron Lett.* 1975, 389.
- [81] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 1275 (1977), und unveröffentlichte Ergebnisse.
- [82] R. Breslow et al., *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1762 (1957); 81, 3080 (1959); *Chem. Ind. (London)* 1957, 893; J. P. Kuebrich, R. L. Schowen, M. Wang, M. E. Lupes, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1214 (1971); vgl. auch: K. H. Bräutigam, Th. Severin, *Chem. Ber.* 108, 379 (1975).
- [83] Übersicht: H. Stetter, *Angew. Chem.* 88, 695 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15, 639 (1976); H. Stetter, J. Nienhans, *Chem. Ber.* 111, 2825 (1978); T. Chancellor, M. Quill, D. E. Bergbreiter, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* 43, 1245 (1978) und zit. Lit.
- [84] R. Lohmar, W. Steglich, *Angew. Chem.* 90, 493 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 450 (1978).
- [85] G. H. Posner, *Org. React.* 19, 1 (1972).
- [86] A. Debal, Th. Cuwigny, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3187; vgl. M. Larchevêque, Th. Cuwigny, *ibid.* 1975, 3851; A. Debal, Th. Cuwigny, M. Larchevêque, *Synthesis* 1976, 391 und zit. Lit.
- [87] J. Ficini et al., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 871 und zit. Lit.; *Tetrahedron Lett.* 1971, 1565, 1569.
- [88] D. Felix, R. K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 55, 1276 (1972).
- [89] A. Kalir, D. Balderman, *Synthesis* 1973, 358.
- [90] S. Hünig et al., *Synthesis* 1976, 416; 1975, 180, 391; 1973, 777.
- [91] J. P. Kuebrich, R. L. Schowen, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1220 (1971); M. Hamana, T. Endo, S. Saeki, *Tetrahedron Lett.* 1975, 903.
- [92] B. C. Uff, A. Al-Kolla, K. E. Adamali, V. Harutunian, *Synth. Commun.* 8, 163 (1978).
- [93] Y. Masuyama, Y. Ueno, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2967 und zit. Lit.
- [94] F. D. Popp, *Adv. Heterocycl. Chem.* 9, 1 (1968); M. D. Rozawadowska, D. Brozda, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* 26, 33 (1978).
- [95] E. Leete, S. A. S. Leete, *J. Org. Chem.* 43, 2122 (1978); siehe auch S. F. Dyke et al., *Tetrahedron* 31, 561, 1219 (1975); G. Büchi, P. H. Liang, H. Wüest, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2763.
- [96] Überführung von Nitrilen in Ketone siehe [38]; S. J. Selikson, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* 40, 268 (1975); E. Vedejs, J. E. Telschow, *ibid.* 41, 740 (1976).
- [97] D. S. Watt et al., *J. Org. Chem.* 41, 2846, 2939 (1976); *J. Am. Chem. Soc.* 99, 182 (1977).
- [98] P. A. Grieco, C. L. J. Wang, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 714; B. M. Trost, Y. Tamaru, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 3101 (1977).
- [99] G. Stork, A. Y. W. Leong, A. M. Tauzin, *J. Org. Chem.* 41, 3491 (1976).
- [100] H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4611; W. Adam, O. Cueto, V. Ehrig, *J. Org. Chem.* 41, 370 (1976).
- [101] R. A. Sheldon, J. K. Kochi, *Org. React.* 19, 279 (1972).
- [102] T. Wakamatsu, K. Akasaka, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3879; 1977, 2751, 2755; Y. Ueno, M. Okawara, *Synthesis* 1975, 268; E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 962 (1977).
- [103] A. Wissner, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2749.
- [104] D. Wendisch in [8a], Bd. IV/3, 1971.
- [105] a) P. Lipp et al., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 54, 1316 (1921); Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 1 (1932); H. H. Wasserman, D. C. Clagett, *Tetrahedron Lett.* 1964, 341; Übersicht: J. Haywood-Farmer, *Chem. Rev.* 74, 315 (1974); D. H. Gibson, C. H. DePuy, *ibid.* 74, 605 (1974); H. H. Wasserman, G. M. Clark, P. C. Turley, *Top. Curr. Chem.* 47, 73 (1974); J. M. Conia, M. J. Robson, *Angew. Chem.* 87, 505 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 473 (1975); b) W. A. Bone, W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* 67, 108 (1895); c) R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, *ibid.* 1952, 3610, 3616; J. M. Stewart, D. R. Olsen, *J. Org. Chem.* 33, 4534 (1968).
- [106] J. Buddrus, *Angew. Chem.* 84, 1173 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 1041 (1972); J. Dockx, *Synthesis* 1973, 441; H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick, *Org. React.* 20, 1 (1973); A. P. Marchand, N. M. Brockway, *Chem. Rev.* 74, 431 (1974); E. V. Dehmlow, *Angew. Chem.* 86, 187 (1974); 89, 521 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 170 (1974); 16, 493 (1977); M. Makosza in: *Modern Synthetic Methods* 1976. Schweizer Chemiker-Verband, Zürich 1976, S. 7ff; W. P. Weber, G. W. Gokel: *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*. Springer, Berlin 1977.
- [107] Übersicht: D. Seebach et al., noch unveröffentlicht; einige Aspekte siehe in D. Tunemoto, K. Kondo, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 35, 1070 (1977).
- [108] S. Danishefsky et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 821; 1975, 7; *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1256 (1974); 97, 3239 (1975); *J. Org. Chem.* 39, 2658, 2924 (1974); 40, 114, 2969 (1975); 41, 1668 (1976); *Tetrahedron Lett.* 1975, 79.
- [109] R. V. Stevens in J. W. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products*. Bd. 3. Wiley-Interscience, New York 1977, S. 439; R. V. Stevens, *Acc. Chem. Res.* 10, 193 (1977).
- [110] E. Wenkert et al., *J. Org. Chem.* 42, 2137 (1977); *J. Am. Chem. Soc.* 100, 1267, 4893 (1978); vgl. S. Bernasconi, C. Capellini, M. Sisti, *Synth. Commun.* 8, 71 (1978).
- [111] S. Danishefsky et al., *J. Org. Chem.* 39, 1979 (1974); *Tetrahedron Lett.* 1977, 3029, 3031.
- [112] R. V. Stevens, J. M. Fitzpatrick, M. Kaplan, R. L. Zimmerman, *Chem. Commun.* 1971, 857.
- [113] Verwendung dieses Prinzips bei der Prostaglandinsynthese: A. Mitra: *The Synthesis of Prostaglandins*. Wiley, New York 1977; J. S. Bindra: *Prostaglandin Synthesis*. Academic Press, New York 1977; Brefeldin A-Synthesis: T. Livinghouse, R. V. Stevens, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 754.
- [114] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7360 (1977).
- [115] A. Suzuki et al., *Synthesis* 1975, 317; *Tetrahedron Lett.* 1976, 255.
- [116] E. J. Corey, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3685.
- [117] P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 1607 (1974); W. G. Dauben, D. J. Hart, *ibid.* 97, 1622 (1975).
- [118] J. P. Marino, R. C. Landick, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4531.
- [119] V. Jäger, H. G. Viehe in [8a], Bd. V/2a, 1977; R. A. Raphael: *Acetylenic Compounds in Organic Synthesis*. Butterworths, London 1955.
- [120] Alkylierungen von  $\alpha$ -Hydroxy-1-alkinen: J. Flahaut, P. Miginiac, *Helv. Chim. Acta* 61, 2275 (1978); Acetylid eines Propiolats: R. M. Carlson, A. R. Oyler, *Tetrahedron Lett.* 1974, 2615; L. J. Chinn, B. N. Desai, J. F. Zawadzki, *J. Org. Chem.* 40, 1328 (1975); K. Mori, M. Oda, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3173; K. Heyns, K.-M. Grünh, *ibid.* 1978, 2861; 1-Amino-3-lithio-1-propin: E. J. Corey, D. E. Cane, *J. Org. Chem.* 35, 3405 (1970); metallierte Propargylaminoderivate: B. W. Metcalf, P. Casara, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3337; R. Epsztajn,

- F. Mercier*, *Synthesis* 1977, 183; *D. Taub, A. A. Patchett*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2745; *Propargyl-phenyl-selenid-dianion: H. J. Reich, Sh. K. Shah*, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 263 (1977).
- [121] *H. Gerlach, P. Künzler, K. Oertle*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1226 (1978).
- [122] *M. Baumann, W. Hoffmann, N. Müller*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3585; vgl. *M. Karpf, D. Walton, A. S. Dreiding*, *Helv. Chim. Acta* 61, 527 (1978).
- [123] *J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, J. M. Nelke*, *Org. React.* 23, 259 (1976).
- [124] *F. Beck: Elektroorganische Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim 1974; *A. J. Fry: Synthetic Organic Electrochemistry*. Harper & Row, New York 1972.
- [125] *A. Schönberg: Preparative Organic Photochemistry*. Springer, Berlin 1968; *O. L. Chapman: Organic Photochemistry*. Edw. Arnold, London 1967.
- [126] Übersicht: *V. Kalyanaraman, M. V. George, J. Organomet. Chem.* 47, 225 (1973) und dort Lit. [1]; siehe auch *Ch. Grugel, W. P. Neumann, J. Sauer, P. Seifert*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2847; *V. Rautenstrauch*, *Synthesis* 1975, 787.
- [127] *J. E. McMurry*, *Acc. Chem. Res.* 7, 281 (1974).
- [128] *J. E. McMurry, M. P. Fleming*, *J. Org. Chem.* 41, 896 (1976); vgl. *G. A. Olah et al.*, *Synthesis* 1976, 318, 607.
- [129] *T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna*, *Chem. Lett.* 1973, 1041; *S. Nishida, F. Kataoka*, *J. Org. Chem.* 43, 1612 (1978).
- [130] *E. J. Corey, R. L. Dunheiser, S. Chandrasekaran*, *J. Org. Chem.* 41, 260 (1976).
- [131] *K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, Th. C. Flood, J. Am. Chem. Soc.* 94, 6538 (1972); *Y. Fujiwara, R. Ishikawa, F. Akiyama, Sh. Teranishi*, *J. Org. Chem.* 43, 2477 (1978); mit  $\text{NaPO}(\text{OEt})_2$ ; *T. Minami, M. Matsumoto, T. Agawa*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 1053.
- [132] *H. Schäfer et al.*, *Chem. Ber.* 105, 2398 (1972); 107, 3640 (1974); vgl. *Angew. Chem.* 90, 483 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 460 (1978).
- [133] *M. W. Rathke, A. Lindert, J. Am. Chem. Soc.* 93, 4605 (1971); *T. J. Brocksom, N. Petragiani, R. Rodríguez, H. La Scala Teixeira*, *Synthesis* 1975, 396; *Y. Kobayashi, T. Taguchi, E. Tokuno*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3741; vgl. auch *H. O. Huisman*, *Pure Appl. Chem.* 49, 1307 (1977); *C. Chassin, E. A. Schmidt, H. M. R. Hoffmann*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 606 (1974); reduktive Kupplung von Enonen zu 1,6-Dicarbonylderivaten: *J. Grimshaw, R. J. Haslett*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1974, 174; *R. Calas, J. Dunogues* in [4e], Bd. 2, 1976, S. 277; intramolekulare Kupplung: *Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Morikawa*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3555.
- [134] *T. Saegusa et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2912 (1975); 99, 1487 (1977); *S. Torii, H. Tanaka, Y. Tomotaki*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 537 (1977).
- [135] Kupplung von Silylenolethern mit  $\text{TiCl}_4$ : *S. Inaba, I. Ojima*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2009; mit  $\text{Ag}_2\text{O}$ : *Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 649 (1975); Dimerisierung von Enol-acetaten mit  $\text{MnIII}$ : *R. M. Dessau, E. I. Heiba*, *J. Org. Chem.* 39, 3457 (1974).
- [136] *H. Schäfer: Festschrift 25 Jahre Fonds der Chemischen Industrie*. Frankfurt 1975, S. 73; Abstract of IUPAC-Meeting on Natural Products, Bulgarien, Sept. 1978; *H. Schäfer*, persönliche Mitteilung.
- [137] *E. J. Corey, R. L. Carney*, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7318 (1971); *J. E. McMurry et al.*, *J. Org. Chem.* 42, 2655 (1977); 43, 3255 (1978); vgl. auch *M. F. Semmelhack, A. Yamashita, J. C. Tomesch, K. Hirotsu*, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 5565 (1978).
- [138] *J. E. McMurry, L. R. Krepski*, *J. Org. Chem.* 41, 3929 (1976).
- [139] Übersicht über Insekten-Pheromone: *R. Rossi*, *Synthesis* 1977, 817; 1978, 413.
- [140] *J. Knolle, H. J. Schäfer*, *Angew. Chem.* 87, 777 (1975); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14, 758 (1975).
- [141] *N. L. Askerov, S. T. Meklitiev, V. M. Mamedova, A. P. Tomilov*, *Zh. Obshch. Khim.* 48, 863 (1978).
- [142] *K.-H. Geiss, B. Seuring, R. Pieter, D. Seebach*, *Angew. Chem.* 86, 484 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 479 (1974).
- [143] *D. Seebach, K.-H. Geiss*, *Angew. Chem.* 86, 202 (1974); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13, 202 (1974).
- [144] a) *M. Pohmakotr, K.-H. Geiss, D. Seebach*, *Chem. Ber.*, im Druck; b) *M. Pohmakotr*, Dissertation, Universität Gießen 1978.
- [145] *D. Seebach, R. Henning, F. Lehr*, *Angew. Chem.* 90, 479 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 458 (1978).
- [146] *D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, J. Gonnemann*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1161; *Chem. Ber.* 112, 234 (1979).
- [147] *R. Henning, F. Lehr, D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta* 59, 2213 (1976).
- [148] *M. Pohmakotr, D. Seebach*, *Angew. Chem.* 89, 333 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 320 (1977).
- [149] *J. G. Smith, G. E. F. Simpson*, *J. Org. Chem.* 41, 2878 (1976); *H. Hoberg, U. Griebisch*, *Synthesis* 1976, 830; *A. N. Tischler, M. H. Tischler*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3, 3407; *C. Degrand, C. Grosdemouge, P. L. Compagnon*, *ibid.* 1978, 3023; *D. A. Evans, P. J. Sidebottom*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 753.
- [150] *Y. Yamamoto, K. Kondo, I. Moritani*, *J. Org. Chem.* 40, 3644 (1975); *H. N. Khatri, H. M. Walhorsky*, *ibid.* 43, 734 (1978).
- [151] *A. Butlerow*, *Ann. Chem. Pharm.* 120, 295 (1861); *E. Fischer*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 23, 2114 (1890).
- [152] *A. Eschenmoser*, *Naturwissenschaften* 61, 513 (1974); *A. Eschenmoser, C. E. Wintner*, *Science* 196, 1410 (1977); *A. Eschenmoser* in: *Jahrbuch der Akademie der Wissenschaften. Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen* 1977, S. 29.
- [153] *D. J. Peterson*, *J. Organomet. Chem.* 9, 373 (1967).
- [154] Übersicht: *U. Schöllkopf*, *Angew. Chem.* 82, 795 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9, 763 (1970).
- [155] Vollständiger Überblick bis 1976: *O. W. Lever, Jr.*, *Tetrahedron* 32, 1943 (1976); *R. K. Boeckman, K. J. Bruza, J. E. Baldwin, O. W. Lever, Jr.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 519; *J. E. Baldwin, O. W. Lever, Jr., N. R. Tzodikov*, *J. Org. Chem.* 41, 2312 (1976); *C. N. Skold*, *Synth. Commun.* 6, 119 (1976); *P. H. M. Schreurs, J. Meijer, P. Vermeer, L. Brandsma*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2387; *A. B. Levy, St. J. Schwartz*, *ibid.* 1976, 2201; *D. A. Evans, P. J. Sidebottom*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 753.
- [156] *J. C. Clinet, G. Linstrumelle*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1137.
- [157] Übersicht: *H. Ahlbrecht*, *Chimia* 31, 391 (1977).
- [158] *N. Meyer, D. Seebach*, *Angew. Chem.* 90, 553 (1978); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 521 (1978) und unveröffentlichte Resultate; vgl. *W. E. Parham et al.*, *J. Org. Chem.* 37, 1545 (1972); 39, 2048 (1974); *Synthesis* 1976, 116.
- [159] *R. E. Ludt, J. S. Griffiths, K. N. McGrath, C. R. Hauser*, *J. Org. Chem.* 38, 1668 (1973); *P. Beak, R. A. Brown*, *ibid.* 42, 1823 (1977) und zit. Lit.; *Ch. F. Beam*, *Chem. Ind. (London)* 1977, 231.
- [160] Übersicht bis Anfang 1976: *H. P. Abicht, K. Issleib*, *Z. Chem.* 17, 1 (1977).
- [161] *J. K. Crandall, A. C. Clark*, *J. Org. Chem.* 37, 4236 (1977); *D. R. Dimmel et al.*, *ibid.* 38, 2756 (1973); 40, 132 (1975).
- [162] Übersicht: *R. A. Ellison*, *Synthesis* 1973, 397; *T. Nakai, J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 36, 49 (1978); *Tse-Lok Ho*, *Synth. Commun.* 4, 265 (1974); *G. Rio A. Lecas-Nawrocka*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 317.
- [163] Neuere Anwendung siehe *E. J. Corey, K. C. Nicolaou, T. Toru*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2287 (1975).
- [164] *E. J. Corey, R. H. Wollenberg*, *J. Org. Chem.* 40, 2265 (1975); *G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3013; *G. Schill, Ch. Merkel*, *Chem. Ber.* 111, 1446 (1978).
- [165] *B. M. Trost, K. Hiroi, S. Kurozumi*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 438 (1975); *W. Oppolzer, T. Sarkar, K. K. Mahalanabis*, *Helv. Chim. Acta* 59, 2012 (1976); *W. E. Fristad, Th.-R. Bailey, L. A. Paquette*, *J. Org. Chem.* 43, 1620 (1978); vgl. *K. Hermann*, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 26, 520 (1978); *S. Kano, T. Yokomatsu, T. Ono, S. Hibino, S. Shibuya*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 414; Übersicht: *T. Nakai, T. Mimura*, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 35, 964 (1977).
- [166] *A. A. Ponnaras*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3105.
- [167] a) *B. M. Trost, J. L. Stanton*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4018 (1975); *T. Nakai, T. Mimura, A. Ari-Izumi*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2425; b) siehe auch: *D. Seebach, H. Neumann*, *Chem. Ber.* 107, 847 (1974); *H. Neumann, D. Seebach*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4839; *Chem. Ber.* 111, 2785 (1978).
- [168] Übersicht: *R. E. Gawley*, *Synthesis* 1976, 777; *M. E. Jung*, *Tetrahedron* 32, 3 (1976).
- [169] Übersicht: *A. T. Nielsen, W. J. Houlihan*, *Org. React.* 16, 1 (1968); *G. Wittig, H. Reiff*, *Angew. Chem.* 80, 8 (1968); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7, 7 (1968); *S. Swaminathan, K. V. Narayanan*, *Chem. Rev.* 71, 429 (1971); *K. Hermann*, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 26, 290 (1978); *I. Kuwajima, T. Sato, M. Arai, N. Minami*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1817; *G. Schulz, W. Steglich*, *Angew. Chem.* 89, 255 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16, 251 (1977); *C. H. Heathcock et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 247, 8109 (1977); *Tetrahedron Lett.* 1978, 1685.
- [170] Übersicht: *S. J. Rhoads, N. R. Raulins*, *Org. React.* 22, 1 (1975); *F. E. Ziegler*, *Acc. Chem. Res.* 10, 227 (1977); *G. B. Bennett*, *Synthesis* 1977, 589; *N. Cohen et al.*, *J. Org. Chem.* 41, 3497, 3505, 3512 (1976).
- [171] Siehe Diskussion in [4f] und [4g].
- [172] *St. Raucher, A. S.-T. Lui*, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 4902 (1978).
- [173] *D. A. Evans, A. M. Golob*, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4765 (1975).
- [174] *P. G. Gassman et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5487, 5495, 5508, 5512 (1976); *Tetrahedron Lett.* 1977, 2055.
- [175] *P. G. Gassman, D. R. Amick*, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3463.
- [176] *B. M. Trost et al.*, *Acc. Chem. Res.* 7, 85 (1974); *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2224 (1975); 99, 3080, 3088 (1977).
- [177] *R. Dammann*, Dissertation, ETH Zürich 1978; *R. Dammann, D. Seebach*, *Helv. Chim. Acta und Chem. Ber.*, im Druck.
- [178] *B. M. Trost et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 6124 (1977); 100, 5512 (1978).
- [179] *M. F. Semmelhack* in [4e], Bd. 1, 1976, S. 361.
- [180] *E. J. Corey et al.*, *Science* 166, 178 (1969); *Q. Rev. Chem. Soc.* 25, 455 (1971); *J. Org. Chem.* 43, 2208 (1978); *M. Bersohn, A. Esack*, *Chem. Rev.* 76, 269 (1976).
- [181] *F. Näf, G. Ohloff*, *Helv. Chim. Acta* 57, 1868 (1974).
- [182] *R. E. Ireland: Organic Synthesis*. Prentice Hall, Englewood Cliffs 1969, Kap. 5.6.