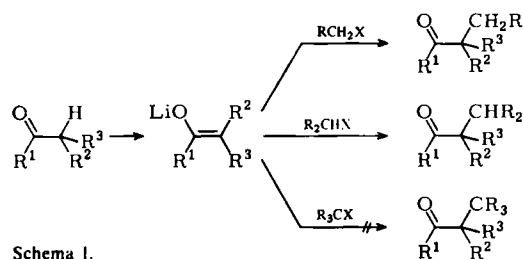


Von Manfred T. Reetz*

Carbonylverbindungen lassen sich über ihre silylierten Enole mit S_N1 -aktiven Alkylhalogeniden oder -acetaten in Gegenwart von Lewis-Säuren glatt α -alkylieren. Diese vorteilhafte Reaktion ist über die herkömmlichen Enolat-Ionen oder deren Stickstoffanaloga kaum oder gar nicht möglich, da S_N1 -aktive Alkylierungsmittel baselabil sind. Ein Paradebeispiel des neuen Verfahrens ist die direkte α -*tert*-Alkylierung von Aldehyden, Ketonen und Estern.

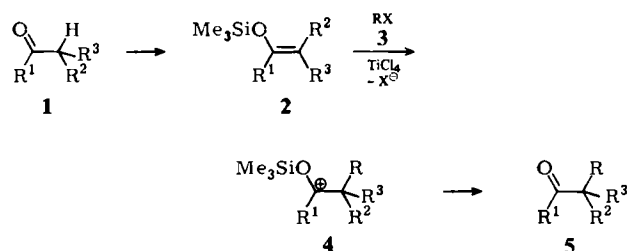
1. Einleitung

Zu den wichtigen CC-Verknüpfungsreaktionen gehört die α -Alkylierung von Carbonylverbindungen^[1]. Dabei wird die Carbonylkomponente mit einer starken Base in das Enolat umgewandelt, das in einer S_N2 -Reaktion mit Alkylhalogeniden oder Tosylaten zum Produkt reagiert (Schema 1). Das gleiche gilt für Stickstoffanaloga wie anionisierte Schiff-Basen, Oxime oder Hydrazone. Die hohe Basizität der Agentien schränkt jedoch die Variationsmöglichkeiten des Alkylierungsmittels ein. Nur S_N2 -aktive Verbindungen, z. B. Methyl-, Allyl-, Benzyl- und manche primären Alkylhalogenide, ergeben durchweg gute bis sehr gute Ausbeuten^[1]. In diesen Fällen kann es jedoch schwierig sein, Probleme wie Polyalkylierung^[2], fehlende Regiospezifität bei unsymmetrischen Ketonen^[1,2] oder mangelnde Stereoselektivität^[3] in den Griff zu bekommen. Bei vielen sekundären Alkylhalogeniden beobachtet man eine konkurrierende baseinduzierte HX-Eliminierung, deren Anteil vom pK_a -Wert des Ketons abhängt^[4]. Das Ausmaß der unerwünschten Olefinbildung kann selbst bei Isopropyljodid bis zu 100% betragen. Darüber hinaus reagieren sekundäre Alkylhalogenide langsam, so daß Regiospezifität nicht gewährleistet ist. Der Umweg über anionisierte Hydrazone ist häufig ratsam, hat jedoch den Nachteil, daß bei unsymmetrischen Ketonen meist nur die weniger substituierte α -Stellung alkyliert werden kann^[1]. Tertiäre Alkylhalogenide reagieren mit Enolat-Ionen lediglich unter Eliminierung^[1]. Selbst die weniger basischen Enamine gehen keine CC-Verknüpfung ein^[5], so daß α -*tert*-alkylierte Carbonylverbindungen bis vor kurzem nur über mehrere Stufen gewonnen werden konnten^[6].

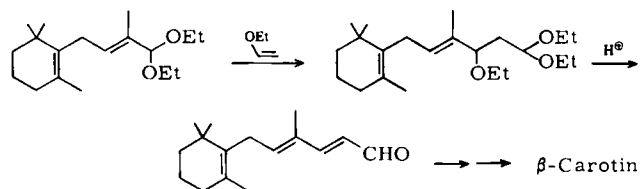


Wir haben in jüngster Zeit eine einfache Lösung der obigen Probleme gefunden und dadurch die Reaktionsmöglichkeiten der Carbonylverbindungen erheblich erweitert. Aus der Carbonylkomponente 1 wird zunächst der elektronenreiche, aber nicht basische Silylenolether 2 herge-

stellt. Dafür existiert eine Reihe von exzellenten Methoden^[7], darunter die sehr milde Reaktion von Carbonylverbindungen mit Trimethylsilylessigsäureethylester in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid^[7c] oder mit Chlor(trimethyl)silan/Triethylamin unter Zusatz von Natriumiodid^[7d] bei Raumtemperatur. Die eigentliche CC-Verknüpfung 2 \rightarrow 5 läßt sich mit geeigneten Alkylhalogeniden 3 in Gegenwart von Lewis-Säuren wie $TiCl_4$, $SnCl_4$ oder ZnX_2 glatt realisieren^[8]. Mechanistisch plausibel ist die vorgelagerte Lewis-Säure-bewirkte Ionisierung von 3 zum Carbokation R^+ , welches vom Silylenolether 2 abgefangen wird. Das Additionsprodukt 4 wird rasch zum Produkt 5 desilyliert, so daß Oligomerisierung unmöglich ist. *Nach diesem Konzept sollten sich nicht nur tert-Alkylhalogenide, sondern alle S_N1 -aktivierten Alkylierungsmittel umsetzen lassen*^[9,10]. Von entscheidender präparativer Bedeutung ist der Befund, daß sich Alkylierungsmittel gerade dieser Klasse bei den herkömmlichen Enolaten selten erfolgreich anwenden lassen. S_N2 -Reaktionen von basischen Enolat-Ionen und Lewis-Säure-bewirkte CC-Verknüpfungen von Silylenolethern mit S_N1 -aktiven Alkylierungsmitteln bieten daher komplementäre Möglichkeiten.



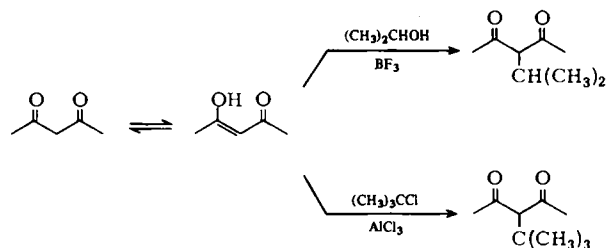
Vorläufer des obigen Konzepts war die 1939 entdeckte BF_3 -induzierte „Aldol-Addition“ von Acetalen und Vinylthern^[11a], eine CC-Verknüpfungsmethode^[11b], die bei der Roche-Synthese von β -Carotin und ähnlichen Verbindungen eine Schlüsselrolle einnimmt^[11c].



Später hat Mukaiyama die Alkylenolether durch ihre Silylanaloga ersetzt und ebenfalls Aldol-Additionen mit Acetalen, Aldehyden und Ketonen auf eindrucksvolle Art durchgeführt^[12]. Mechanistisch verwandt ist auch die von Hauser et al.^[13a] entdeckte und von Boldt et al.^[13b] entwick-

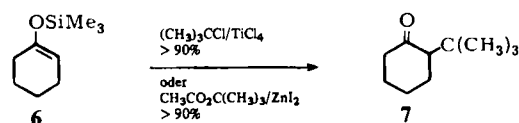
[*] Prof. Dr. M. T. Reetz
 Fachbereich Chemie der Universität
 Hans-Meerwein-Straße, D-3550 Marburg

kelte Isopropylierung bzw. *tert*-Butylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen unter Friedel-Crafts-Bedingungen (Ausbeute 14–68%). Schließlich verdienen die präparativ nützlichen Friedel-Crafts-Reaktionen von Carbokationen mit chlorierten Olefinen nach *Schmerling*^[14] sowie *Bott* und *Hellmann*^[15] Erwähnung.

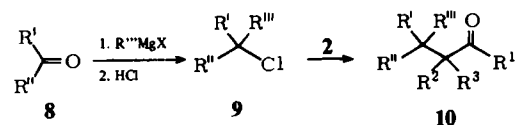


2. α -*tert*-Alkylierung von Carbonylverbindungen

Bei sorgfältig durchgeführten Optimierungsversuchen fanden wir, daß die α -*tert*-Butylierung des aus Cyclohexanon erhaltenen Silylenolethers **6** bei -30°C bis -60°C in Dichlormethan in Gegenwart von TiCl_4 rasch und mit hohem Umsatz (90%) abläuft^[16a]. Dabei läßt man äquivalente Mengen TiCl_4 rasch zu einem 1:1-Gemisch aus **6** und *tert*-Butylchlorid fließen und arbeitet nach etwa 2 h wäßrig auf. Gibt man **6** dagegen zu einem Gemisch aus TiCl_4 und *tert*-Butylchlorid, so beträgt der Umsatz nur 50–60%^[16a]. Diese auch von *Chan et al.*^[17] unabhängig von uns beschriebene Variante ist daher nicht empfehlenswert. Andere Arten der Reaktionsführung, z. B. Zugabe von *tert*-Butylchlorid zum Gemisch aus **6** und TiCl_4 , sind ebenfalls weniger geeignet^[16b]. Neben TiCl_4 sind auch mildere Lewis-Säuren wie SnCl_4 (äquivalente Mengen bei 0°C) oder ZnCl_2 (katalytische Mengen bei Raumtemperatur) wirksam, wobei der Umsatz $\approx 90\%$ bzw. $> 70\%$ beträgt^[6]. Auch *tert*-Butylacetat und *tert*-Butylmethylether eignen sich als Alkylierungsmittel bei TiCl_4 -induzierten Reaktionen, wenngleich die Ausbeuten geringer sind (30–55%)^[6]. Dagegen verläuft die CC-Verknüpfung mit *tert*-Butylacetat in Gegenwart von ZnI_2 sehr glatt, z. B. **6** \rightarrow **7** zu $> 90\%$ ^[18]. Kompliziertere Acetate neigen jedoch zu Eliminierung^[1].



Da nicht nur *tert*-Butylchlorid wirksam ist, sondern nahezu alle *tert*-Alkylhalogenide **9**^[19], steht dem Synthetiker eine neue und einfache Methode zur geminalen Dialkylierung von Ketonen **8** \rightarrow **10** zur Verfügung. Quartäre C-Atome kommen nicht nur bei Naturstoffen häufig vor^[20], sondern auch bei synthetischen Duftstoffen (z. B. **7**)^[21] und pharmakologisch wirksamen Verbindungen^[22] sowie bei theoretisch^[23] und spektroskopisch^[24] interessanten Molekülen.

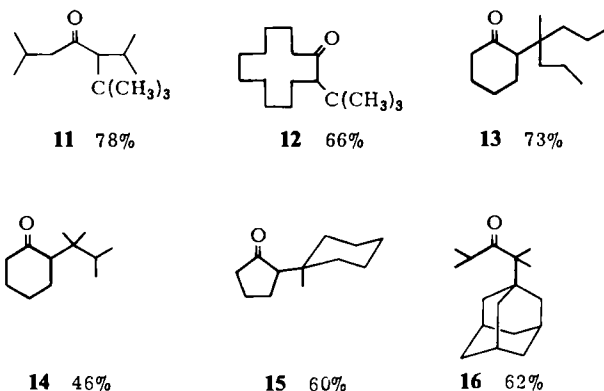


[*] Beispiele für kompliziertere Acetate sind Methylcyclopentyl- und Methylcyclohexylacetat

Für die α -*tert*-Alkylierung von Aldehyden gibt es bisher erst wenige Beispiele^[6, 8, 17].

2.1. Variation des *tert*-Alkylhalogenids und des Ketons

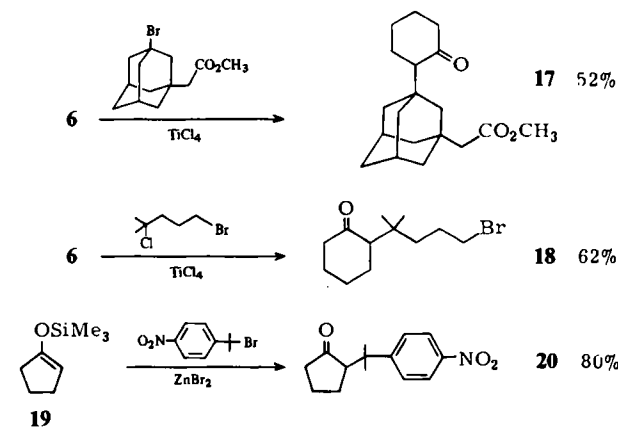
Wir haben eine Vielzahl von Ketonen mit strukturell unterschiedlichen *tert*-Alkylhalogeniden alkyliert. (Die Zahlen neben den Nummern der Verbindungen beziehen sich auf Ausbeuten isolierter Produkte bei der Alkylierung der entsprechenden Silylenolether.) Wichtig ist der Befund, daß bei verzweigten Alkylhalogeniden *keine* unerwünschten Wagner-Meerwein-Umlagerungen eintreten^[19, 25], die zum Fehlen der Positionsspezifität führen würden (vgl. **13**,



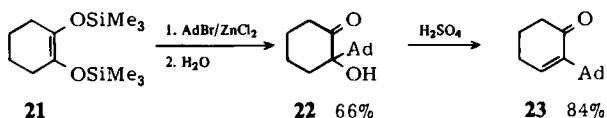
14 und **15**). Auch reaktive Brückenkopfalkylhalogenide sind wirksam (vgl. **16**)^[19, 26], nicht jedoch gespannte Derivate wie 1-Brombicyclo[2.2.2]octan^[29]. Unerwünschte Di- oder Polyalkylierungen wurden in keinem Fall beobachtet. Die gezielte Einführung eines zweiten *tert*-Alkylrestes ist jedoch stufenweise möglich. Dabei lassen sich α, α' -, nicht jedoch α, α -Dialkylierungen realisieren^[19].

2.2. Chemoselektivität

Zusätzliche Gruppen in *tert*-Alkylhalogenid wie Aryl- (vgl. **19** \rightarrow **20**)^[28], Alkoxy-carbonyl- (vgl. **6** \rightarrow **17**)^[19], Alkenyl-^[27], ω -Bromalkyl-^[19] (vgl. **6** \rightarrow **18**) oder Nitro-Gruppen^[28] (vgl. **19** \rightarrow **20**) stören die Alkylierung nicht. In manchen Fällen empfiehlt es sich, TiCl_4 durch mildere Lewis-Säuren wie ZnX_2 zu ersetzen. Die Reaktion mit *p*-Nitrocumylchlorid zu **20** ist komplementär zu den Reaktionen nach *Kornblum*, die über Radikale verlaufen und resonanzstabilisierte oder weiche Carbanionen als Nucleophil erfordern^[29].



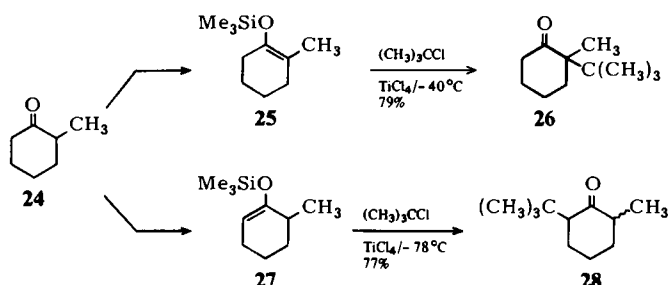
Auch in der Carbonylkomponente werden z. B. Aryl-^[19], Alkenyl-^[27] und Hydroxy-Gruppen^[27] toleriert. Letztere müssen allerdings als Trimethylsilyl-Derivate geschützt werden. Beispielsweise lassen sich α -Hydroxyketone (Acyloine) über die bis-silylierten Derivate α -*tert*-alkylieren (**21**→**22**). Gezielte Eliminierung zum α,β -ungesättigten Keton (hier **23**) ist möglich^[27].



Ad = 1-Adamantyl

2.3. Regiospezifität bei unsymmetrischen Ketonen

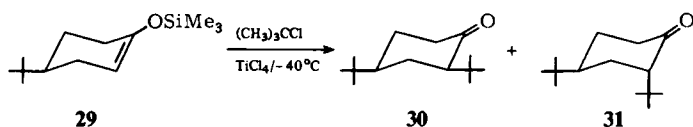
Da unsymmetrische Ketone je nach Reaktionsführung entweder in die kinetisch oder die thermodynamisch bevorzugten Silylenolether umgewandelt werden können^[7], ergibt sich die Möglichkeit, regiospezifische α -*tert*-Alkylierungen durchzuführen. Dies konnte erstmals an 2-Methylcyclohexanon **24** illustriert werden^[8, 17, 19]. Die Reaktionen **25**→**26** und **27**→**28** sind zu 100 bzw. 89% regiospezifisch.



Acyclische Ketone verhalten sich analog^[19]. Sind jedoch die reaktiven Zentren beider Reaktionspartner sterisch stark abgeschirmt, kann die Regiospezifität fehlen^[27, 30]. Erstaunlich ist die hohe Ausbeute an isoliertem Produkt **26**, wenn man bedenkt, daß es sich um ein hexasubstituiertes Ethan mit zwei benachbarten quartären C-Atomen handelt. Die Methode führte auch in anderen Fällen zu Produkten mit diesem Strukturmerkmal^[17, 19].

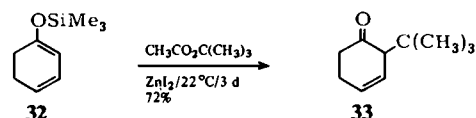
2.4. Diastereo- und Regioselektivität

Wie die α -*tert*-Butylierung von **29** zu **30** und **31** (85 : 15-Gemisch) zeigt, wird der äquatoriale Angriff bevorzugt^[31]. Dies steht im Gegensatz zur Methylierung und Ethylierung des entsprechenden Lithiumenolats, die praktisch nicht diastereoselektiv verlaufen (1 : 1-Gemische)^[32]. Es handelt sich zwar um unterschiedliche Reaktionstypen (S_N1 bzw. S_N2), doch dürften sterische Gründe ausschlaggebend sein.

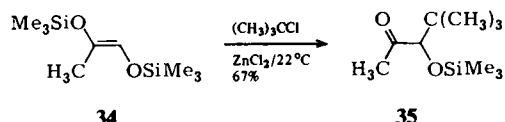


Das Problem der α,γ -Selektivität bei Silylenolethern α,β -ungesättigter Ketone haben wir ebenfalls untersucht. Da-

bei fanden wir ausschließlich α -Alkylierung, z. B. **32**→**33**^[27].

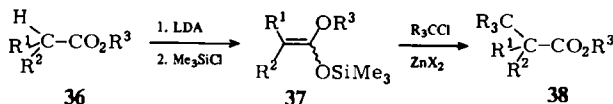


Bei unsymmetrischen bis-silylierten Acyloinen wird strenge Regioselektivität unter Bildung des „Markovnikov-Produkts“ beobachtet^[27], z. B. **34**→**35**. Homologe Verbindungen des Typs **35** finden Anwendung bei stereoselektiven Aldol-Additionen nach *Heathcock*^[33].



2.5. α -*tert*-Alkylierung von Carbonsäureestern

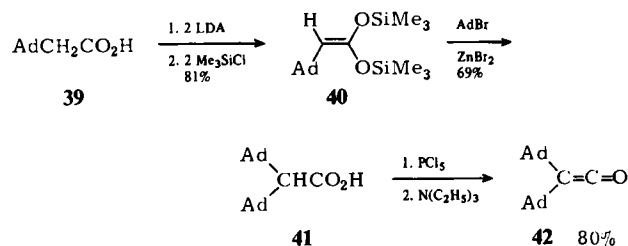
Carbonsäureester **36** lassen sich nach Umwandlung in Ketenketale **37** mit *tert*-Alkylhalogeniden oder -acetaten in Gegenwart katalytischer Mengen ZnX_2 ($X = Cl, Br, I$) in Dichlormethan oder Nitromethan umsetzen^[26, 34, 35]. $TiCl_4$ oder $SnCl_4$ sind nicht geeignet, da sie von der elektronenreichen Doppelbindung reduziert werden^[35] (LDA = Lithiumdiisopropylamid).



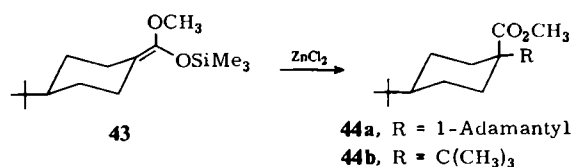
Im Falle von *tert*-Butylchlorid und 1-Adamantylbromid sind die Ausbeuten an **38** gut (60–85%)^[26, 34]; mit verzweigten oder komplizierteren Alkylierungsmitteln betragen sie jedoch nur 20–60%^[35, 36]. In Nitromethan reagieren die Komponenten rascher und mit höheren Ausbeuten als in Dichlormethan. Sind beide Partner sterisch anspruchsvoll, kann die Reaktion ausbleiben^[35, 36]. Erstaunlich glatt verlaufen dagegen ZnX_2 -bewirkte α -Alkylierungen von **37** mit arylaktivierten Acetaten des Typs $ArylR_2COAc$ ^[35]. Da die analogen Reaktionen mit Silylenolethern oft nicht realisierbar sind, könnte ein radikalischer Mechanismus im Spiele sein^[35].

Die Esterkomponente kann praktisch beliebig variiert werden. Eine Ausnahme bildet das Anfangsglied (Essigsäureester), dessen Silylketenacetal sich in Gegenwart von ZnX_2 zum C-Silyl-Derivat umlagert und deshalb nicht alkyliert wird^[34]. Es ist auch möglich, direkt von Carbonsäuren auszugehen und die *tert*-Alkylierung über die bis-silylierten Ketenketale vorzunehmen^[35]. Als Beispiel sei die Adamantylierung von Adamantylessigsäure **39**^[37] erwähnt, die zugleich zeigt, daß Verbindungen mit zwei quartären C-Atomen an *einem* Zentrum leicht zugänglich sind^[35]. Die gute Ausbeute ist allerdings auf die Einführung von Adamantyl-Gruppen beschränkt^[26]. Bei der Reaktion mit *tert*-Butylchlorid beträgt die Ausbeute nur 20–30%, da HCl eliminiert wird. Erwähnenswert ist die glatte Umwandlung der noch nicht beschriebenen Diadamantylessigsäure **41**

in das ebenfalls neue und theoretisch interessante Diadamantylketen **42**^[35].

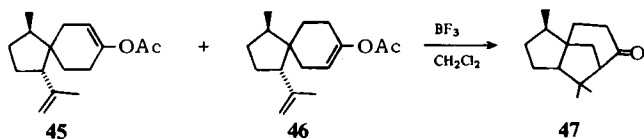


Bei der α -*tert*-Alkylierung von **43** entstehen ausschließlich axiale Ester **44**, deren Stereochemie durch Röntgen-Strukturanalyse bewiesen wurde^[38]. Zum Vergleich sei die geringere Diastereoselektivität bei der Methylierung des entsprechenden Lithiumenolats (84 : 16) oder Dilithiumsalzes (1 : 1) erwähnt^[39].

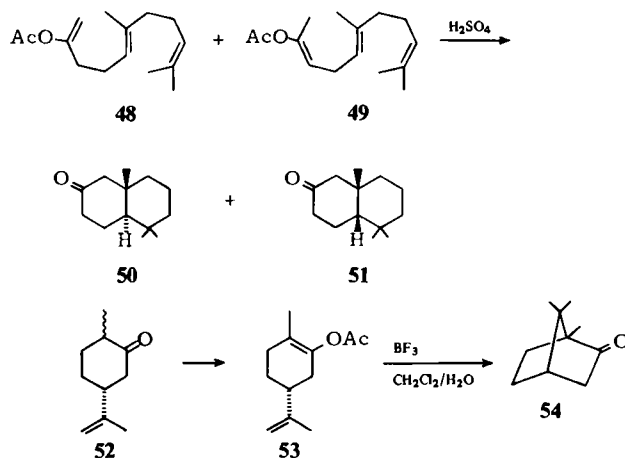


2.6. Intramolekulare α -*tert*-Alkylierung von Carbonylverbindungen

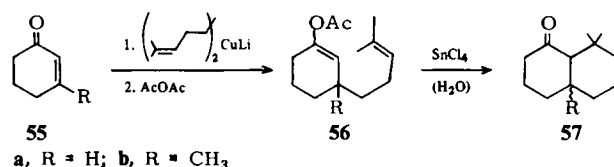
Es gibt nur vereinzelte Beispiele von Reaktionen, die als intramolekulare α -*tert*-Alkylierung aufgefaßt werden können. Elegant, obgleich ohne Angaben über experimentelle Einzelheiten und Ausbeute, ist die von Corey et al. beschriebene BF₃-induzierte Cyclisierung des Acetat-Gemisches **45** + **46** zu **47**^[40a]. Vermutlich wurde wasserhaltiges Dichlormethan benutzt, welches als Protonenquelle dient. Addition von Methylolithium an **47** vervollständigt die Synthese von (\pm)-Cedrol. Stork und Grieco beschrieben mehrere verwandte Reaktionen, bei denen ungesättigte Ketone BF₃-induzierte Cyclisierungen eingehen^[40b]. Diese Autoren nutzten unter anderem die SnCl₄-bewirkte Öffnung von Cyclopropylingen, um Spezies zu erzeugen, die tertiäre kationische Zentren und zugleich Zinnenolat-Einheiten enthalten.



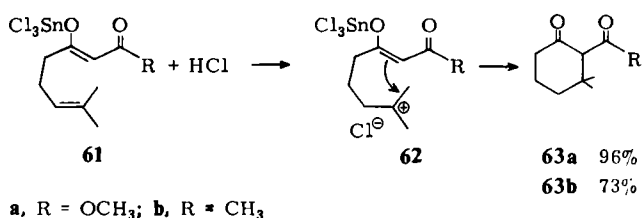
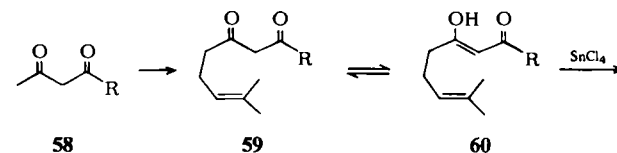
Bei Untersuchungen über Duftstoffe gelang Ohloff et al. die H₂SO₄-bewirkte Cyclisierung eines 42 : 58-Gemisches der Enolacetate **48** und **49** mit 30% Ausbeute zu den Decalonen **50** und **51** (84 : 16)^[41]. Interessant ist auch die von Money et al. entdeckte biomimetische Cyclisierung des aus Dihydrocarvon **52** gewonnenen Acetats **53**^[42]. Dabei werden zwar bei hoher Verdünnung gute Ausbeuten an Campher **54** erzielt, das Produkt ist jedoch racemisch. Wahrscheinlich wird die Isopropenyl-Gruppe in **53** zum tertiären Carbokation protoniert, welches erst nach einer racemisierenden reversiblen 1,2-Hydridverschiebung vom Enolacetat intramolekular abgefangen wird.



Systematische Studien über intramolekulare α -*tert*-Alkylierungen wurden erst in jüngster Zeit begonnen^[43]. Zunächst wurde die Cyclisierung des aus Cyclohexenon **55a** hergestellten Acetats **56a**^[43b] mit diversen Lewis-Säuren wie BF₃, SnCl₄ und TiCl₄ in wasserhaltigem Dichlormethan bei Raumtemperatur untersucht. Dabei erwies sich SnCl₄ als optimal. Bei etwa 60% Umsatz ließen sich 50% **57a** analysenrein isolieren. Enthält das Enolacetat eine zusätzliche Methylgruppe wie **56b**, so ist die intramolekulare α -*tert*-Alkylierung besonders glatt (>90% Umsatz; 80% **57b** isoliert). In beiden Fällen wird jeweils praktisch nur ein Diastereomer erhalten. Unter Annahme einer Sesselform deuten Untersuchungen mit NMR-Verschiebungsagentien auf die *cis*-Form hin^[43b]; die sichere Zuordnung steht aber noch aus.

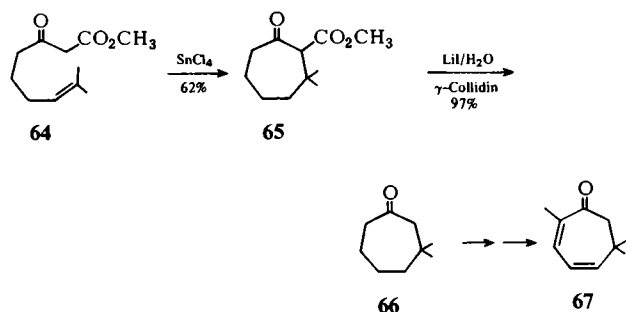


Eine zweite Synthesestrategie macht von einfachen Ausgangsverbindungen wie Acetessigester **58a** oder Acetylacetone **58b** Gebrauch^[35, 43a, c]. Von ihnen ist bekannt, daß die Dianionen am weniger resonanzstabilisierten C-Atom glatt

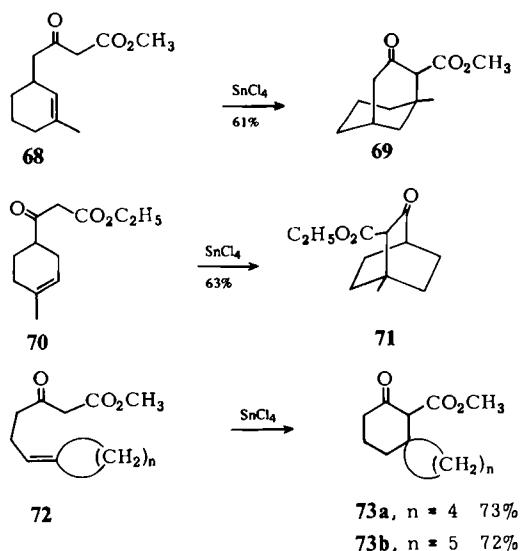


alkyliert werden^[44]. Auf diesem Wege sind Prenylierungen zu **59** möglich. Die eigentliche intramolekulare α -*tert*-Alkylierung findet in Gegenwart katalytischer Mengen SnCl₄ statt. Plausibel ist die O-Stannylierung des Enols **60** unter

Bildung von **61** und Freisetzung von HCl, welches von der Doppelbindung abgefangen wird^[43a]. Die Spezies **62** hat neben der elektronenreichen Enolfunktion ein tertiäres kationisches Zentrum und dürfte deshalb zu **63** cyclisieren. Tatsächlich cyclisiert **59** in Gegenwart von SnCl₄ in etwa 12 h praktisch quantitativ. Andere Cyclisierungsagentien wie TiCl₄, HCl oder saure Ionenaustauscher ergeben deutlich geringere Ausbeuten^[43c]. Im Sinn der Baldwin-Regeln handelt es sich formal um favorisierte 6-*endo*-trigonale Cyclisierungen^[45]; ob diese Regeln für Kationen theoretisch gut fundiert sind, wird derzeit diskutiert. Unabhängig von unseren Untersuchungen haben Weiler et al. die Cyclisierung von **59a** beschrieben^[46]. Sie benutzten das Produkt **63a** als Baustein einer eleganten Synthese von Mokupalid. **63b** ist eine Schlüsselverbindung bei der Naf-Synthese von γ -Damascon^[47]. Ausgehend von 3-Methylcyclohexenon **55b** wurde **63b** durch kupferkatalysierte Grignard-Addition und Acylierung in 30% Ausbeute gewonnen. Der Weg über **59b** ist daher eine attraktive Alternative. Die SnCl₄-bewirkte Cyclisierung wird auch in anderen Fällen angewendet, z. B. bei der ebenfalls „erlaubten“ 7-*endo*-trigonalen Reaktion von **64** zu **65**^[43a]. Decarboxylierung von **65** führt zu **66**, einer Synthese-Vorstufe des Terpens Eucarvon **67**^[43a].

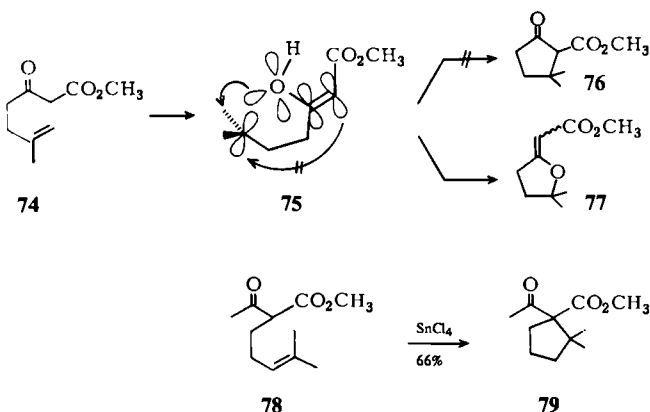


Auch kompliziertere Systeme gehen analog intramolekulare α -*tert*-Alkylierungen ein. So sind z. B. die Bicyclen **69** und **71** sowie die Spiroverbindungen **73** leicht zugänglich^[43a, c], wobei auch hier Decarboxylierung möglich ist.

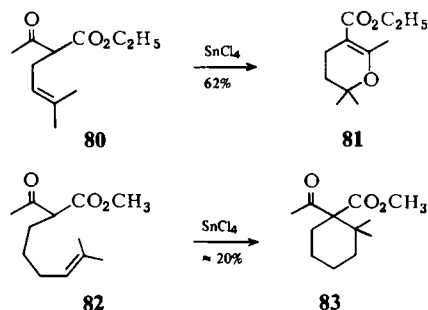


Im Gegensatz dazu gelang die 5-*endo*-trigonale Cyclisierung **74** \rightarrow **76** nicht^[43]; dies ist in Einklang mit den Baldwin-Regeln. Vielmehr entstand ausschließlich das *O*-Alkylierungs-

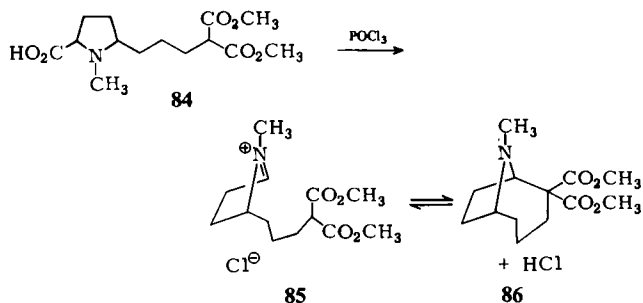
produkt **77**. Möglicherweise kann das kationische Zentrum mit dem einsamen Elektronenpaar des Sauerstoffatoms senkrecht zum π -System aus stereoelektronischen Gründen besser in Wechselwirkung treten (vgl. **75**)^[48]. Bemerkenswert ist der Befund, daß **78** glatt zum *C*-Alkylierungsprodukt **79** cyclisiert. Hier handelt es sich um eine begünstigte 5-*exo*-trigonale Cyclisierung zu einem Produkt mit der Ketofunktion *außerhalb* des Ringes^[43a].



Beim Versuch, mit **80** und **82** die ebenfalls favorisierte 4- bzw. 6-*exo*-trigonale Cyclisierung durchzuführen, wurden Grenzen der Methode sichtbar^[43]. Aus **80** bildet sich in rascher Reaktion ausschließlich das *O*-Alkylierungspro-

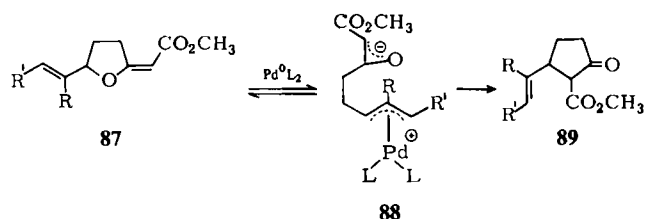


dukt **81**. Dagegen reagiert die homologe Verbindung **82** sehr langsam und ergibt in vier Tagen weniger als 20% **83**; hauptsächlich wird die Ausgangsverbindung zurückgewonnen. Möglicherweise ist die Reaktion reversibel.



In diesem Zusammenhang sei auf den Bericht von Rapoport et al. verwiesen, nach dem die ungünstige Lage des Gleichgewichts **85** \rightleftharpoons **86** brauchbare Ausbeuten an Cyclisierungsprodukt verhindert^[49a]. In anderen Fällen verlaufen die von diesen Autoren entdeckten regioselektiven Cyclisierungen von Alkylidenammoniumsalzen irreversibel mit

guten Ausbeuten^[49a]. Präparativ nützlich sind auch die von Ley et al. beschriebenen Se-induzierten Cyclisierungen von Alkenyl- β -dicarbonylverbindungen^[49b]. Hg^{II}-bewirkte Reaktionen an ähnlichen Substraten führen in der Regel zu *O*-alkylierten Produkten; manchmal dominieren aber auch Cyclisierungen unter CC-Verknüpfung^[49c]. Corey et al. nutzten dies bei ihrer Synthese von (\pm)-Aphidicolin^[49c].

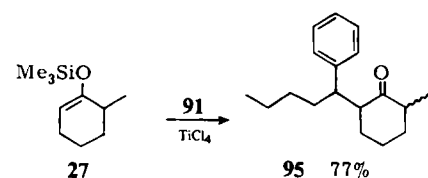
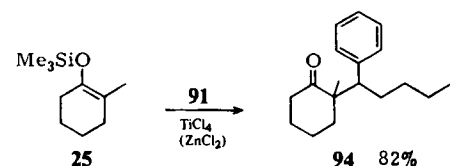
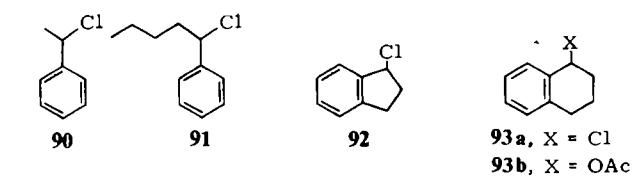


Obwohl bei den SnCl₄-bewirkten Cyclisierungen mit Reversibilität zu rechnen ist, konnten bisher *O*-Alkylierungsprodukte wie 77 oder 81 nicht zu den *C*-Derivaten isomerisiert werden^[43c]. Verwandte und präparativ brauchbare Prozesse haben Trost et al. kürzlich durch Pd⁰-Katalyse realisiert^[50]. Diese Prozesse sind auf Allylsysteme beschränkt, z. B. 87 \rightarrow 88 \rightarrow 89.

3. α -*sec*-Alkylierung von Ketonen und Carbonsäureestern

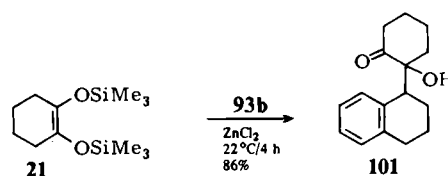
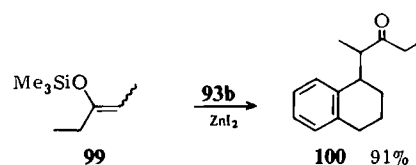
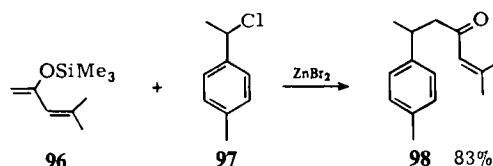
Die Reaktionen herkömmlicher Enolate mit sekundären Alkylhalogeniden verlaufen oft unter Eliminierung und fehlender Regiospezifität. Deshalb versuchten wir, das Konzept der α -*tert*-Alkylierung auf sekundäre Alkylhalogenide auszudehnen. Isopropylbromid geht keine TiCl₄-induzierte Alkylierung von Ketonen ein, weil seine S_N1-Aktivität nicht ausreicht^[51]. Ähnliches gilt für Isopropyliodid in Gegenwart von Ketenketalen und ZnX₂^[51].

Völlig anders verhalten sich arylaktivierte sekundäre Alkylhalogenide wie 90–93, die zu glatten TiCl₄- oder ZnX₂-bewirkten α -Alkylierungen fähig sind^[9, 10, 52]. Die von uns nachgewiesene Regiospezifität (z. B. 25 \rightarrow 94 und 27 \rightarrow 95)

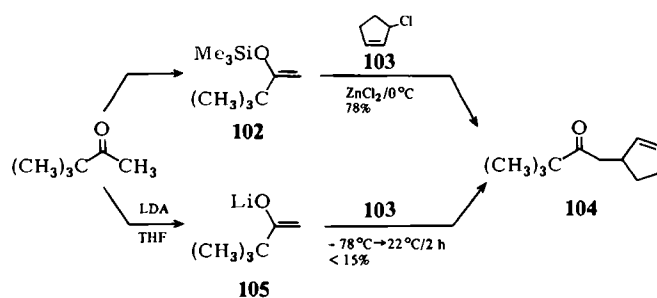


ist ein weiterer Vorteil der Methode, ferner das Fehlen unerwünschter Polyalkylierungsprodukte. Wenn die Möglichkeit besteht, bilden sich Diastereomeregemische. Eine

Anwendung auf dem Terpen-Gebiet ist die einfache Synthese von Turmeron 98 nach Paterson^[52]. Erstaunlicherweise lassen sich auch aktivierte *sec*-Acetate mit ZnI₂ oder ZnBr₂ bei Raumtemperatur sehr leicht umsetzen, wie die glatte Alkylierung von 99 mit 93b zu 100 dokumentiert^[18]. Auch Carbonsäureester sowie Acyloine können auf diese einfache Weise *sec*-alkyliert werden, z. B. 21 mit 93b zu 101^[27]. Das Arbeiten mit Acetaten kann von Vorteil sein, denn sie sind leicht zugänglich und praktisch unbegrenzt lagerungsfähig. Selbstverständlich können sie in der herkömmlichen Enolat-Chemie *nicht* in gleicher Weise angewendet werden, da unter den basischen Bedingungen Claisen-Kondensationen eintreten.

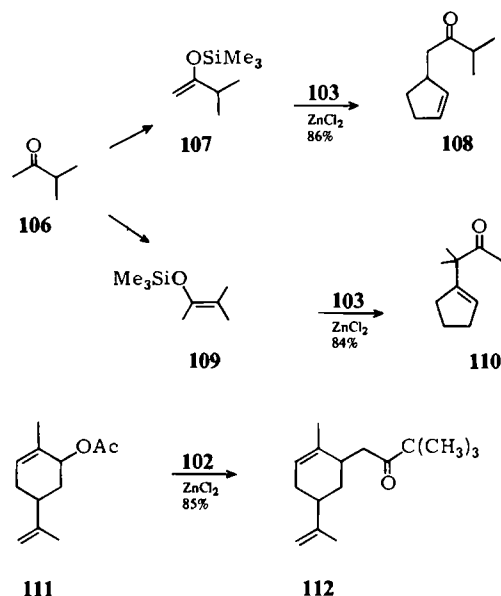


Auch sekundäre Allylhalogenide und Acetate sind ausgezeichnete Reaktionspartner. Die ZnCl₂-bewirkte Reaktion von 103 mit Silylenolethern wie 102 vollzieht sich sehr rasch und nahezu quantitativ unter milden Bedingun-

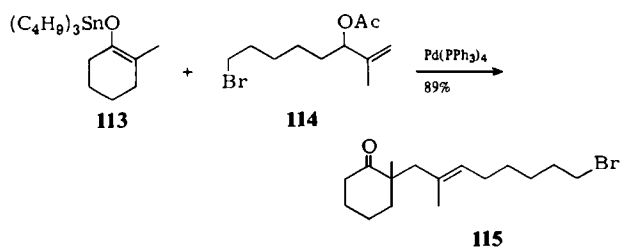


gen ohne konkurrierende HCl-Eliminierung^[53]. Das entsprechende Acetat verhält sich analog. Zum Vergleich: Das aus Pinakolon in Tetrahydrofuran gewonnene stark basische Lithiumenolat 105 ergibt weniger als 15% des gewünschten Produkts 104^[53]! Eindrucksvoll ist auch die vollständige Regiospezifität bei den Reaktionen 107 \rightarrow 108 und 109 \rightarrow 110. Die olefinische Funktion von 108 und 110 läßt sich glatt hydrieren, so daß regiospezifische Cyclopentylierungen erstmals leicht möglich sind. Cyclohexenylacetate (z. B. Carvylacetat 111) sind bei 22°C in gleicher Weise zu ZnCl₂-bewirkten Alkylierungen fähig; die Racemisierung deutet auf einen Carboniumion-Mechanismus hin^[53]. Offenkettige sekundäre Allylacetate wie (1-Methylallyl)acetat reagieren in Gegenwart von ZnCl₂ wesentlich

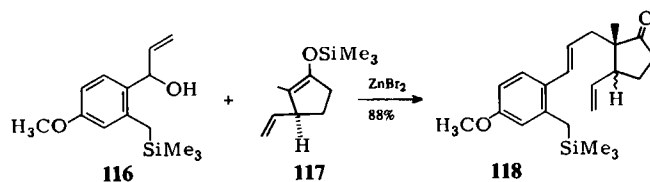
langsamer. Der Silylenolether aus Cyclopentanon wird bei 70°C in 1 h zu 2-(1-Methylallyl)cyclopentanon alkyliert (60% Ausbeute)^[53]. Der Reaktivitätsunterschied hängt damit zusammen, daß das Alkylation nur durch *einen* Alkylrest stabilisiert ist.



Hervorragende Kontrolle der Stereoselektivität bei der Alkylierung mit Allylacetaten ist über die entsprechenden π -Pd-Komplexe nach der eleganten Methode von *Trost* möglich, allerdings nur mit weichen Nucleophilen wie Anionen von Malonsäureestern^[54a]. In Ausnahmefällen können auch Stannyleneolether aus Ketonen verwendet werden (113 + 114 → 115)^[54b]. Allerdings sind Stannyleneolether bisher nicht allgemein zugänglich. Die eigentliche Alkylierung verläuft auch nicht immer regiospezifisch^[54b]. Neuerdings wurden Bedingungen gefunden, unter denen auch harte Enolat-Ionen Pd-bewirkte Alkylierungen eingehen^[54c].

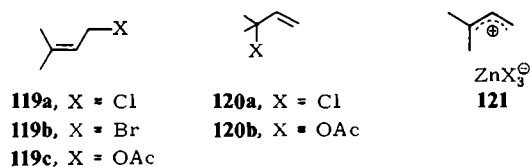


Sekundäre Benzyl- oder Allylalkohole ergeben bei Lewis-Säure-bewirkten Alkylierungen von Silylenolethern meist unbefriedigende Ausbeuten und bieten daher keine Alternative zu Acetaten^[53]. Eine interessante Ausnahme ist der ungewöhnlich reaktive Alkohol 116, der sich mit 117 regiospezifisch zu 118 umsetzt^[55]. Man erhält ein 4 : 1-Diastereomergemisch, in dem die Verbindung mit dem Wasserstoffatom *trans* zur Methylgruppe dominiert; sie kann in wenigen Stufen zu 11 α -Hydroxyöstron-methylether umgewandelt werden. Das Acetat von 116 dürfte ebenfalls wirksam sein.

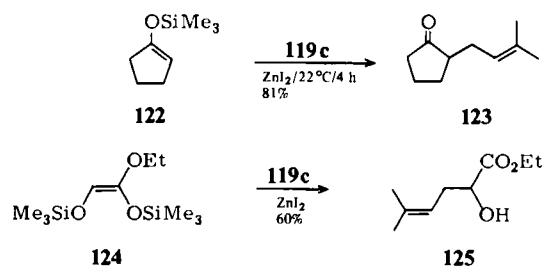


4. α -Prenylierung von Ketonen, Acyloinen, Carbonsäureestern und Lactonen

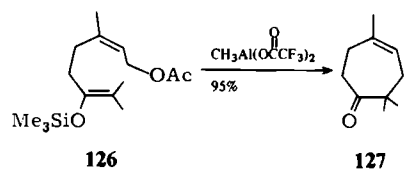
Obwohl Prenylhalogenide 119a, b sich in der Enolchemie als S_N2-aktive Alkylierungsmittel eignen, wurden sie bisher nicht häufig angewendet^[56]. Auch Probleme wie Polyalkylierung oder mangelnde Regiospezifität wurden noch nicht untersucht. Demgegenüber liegen systematische Studien über ZnX₂-bewirkte Prenylierungen vor^[10, 18, 52, 53]. Alle bisherigen Versuche mit Halogeniden und Acetaten des Typs 119a–c und 120a, b verliefen günstig. Da das intermediäre Auftreten des ambidenten Prenylkations 121 anzunehmen ist, sind entweder α -tertiäre oder α -primäre Alkylierungen zu erwarten.



In Übereinstimmung mit *Paterson*^[52] stellten wir fest^[10], daß Silylenolether mit tetrasubstituierter Doppelbindung ausschließlich unter primärer Alkylierung oder Prenylierung reagieren. Ansonsten entstehen bis zu 40% der isolierbaren *tert*-alkylierten Verbindungen^[10]. Das Verhältnis von primärem zu tertiärem Angriff ist unabhängig von der Struktur des Alkylierungsmittels, denn ZnX₂ induziert eine zu erwartende rasche Isomerisierung 120a → 119a. Um so wichtiger ist unser Befund, daß die Natur des Halogens am Zink eine große Rolle spielt^[10]. Während ZnCl₂ zu merklichen Mengen an *tert*-alkyliertem Produkt führt, entstehen mit äquivalenten Mengen ZnI₂ nur Spuren davon, die bei der Aufarbeitung vom prenylierten Keton leicht abgetrennt werden können. Der gleiche Effekt wird mit dem weniger aktiven CuI beobachtet^[10]. Noch einfacher ist die Prenylierung von Silylenolethern mit dem leicht zugänglichen Prenylacetat 119c oder mit 120b in Gegenwart von ZnI₂ bei Raumtemperatur, z. B. 122 → 123^[18]. Die Methode ist sehr mild und regiospezifisch und ergibt keine Polyalkylierungsprodukte. Andere Lewis-Säuren wie TiCl₄ oder SnCl₄ sind deutlich weniger effizient. Es können auch Carbonsäureester^[52, 53], Lactone^[52] und Acyloine über die entsprechenden Silylverbindungen glatt prenyliert werden, so z. B. 124 → 125^[53]. Eine Anwendung in der Terpen-Chemie bietet sich an. Mit Geranylacetat sind die Ausbeuten dagegen enttäuschend (< 30%)^[53].



Auch intramolekulare „Prenylierungen“ sind realisierbar, so z. B. die von Nozaki et al. beschriebene Methylaluminium-bis(trifluoracetat)-bewirkte Cyclisierung des Acetats **126** zu Karahanaenon **127**^[57]. Die aus Trimethylaluminium und Trifluoressigsäure zugängliche Lewis-Säure scheint besonders mild zu sein und führt zu deutlich höheren Ausbeuten als AlCl_3 , Et_2AlCl , TiCl_4 oder SnCl_4 (ZnX_2



wurde in diesen Fällen nicht getestet). Das Verfahren ist auch bei anderen biomimetischen Cyclisierungen nützlich^[57]. Palladium(0)-induzierte intramolekulare Allylierungen mit anionisierten aktiven Methylengruppen als Akzeptor sind ebenfalls bekannt^[58].

5. Anchimer beschleunigte Alkylierungen

Die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Aktivität bei Solvolysen wird bekanntlich auch durch anchimere Unterstützung erhöht^[59]. Da das Solvens häufig die Nachbargruppe im Folgeschritt verdrängt, resultiert Retention der Konfiguration. Deshalb stellten wir uns die Frage, ob eine „solvolytische“ Reaktion mit Silylenolethern möglich ist, bei der die neue CC-Bindung stereoselektiv unter Retention der Konfiguration entsteht^[60]. Tatsächlich reagiert *exo*-2-Norbornylbromid **128a** mit äquivalenten Mengen diverser Silylenolether **129** ausschließlich zu *exo*-Produkten **130** (Tabelle 1). Auch das tertiäre Alkylchlorid **128b** ergibt nur *exo*-Verbindungen^[60]. Da das entsprechende tertiäre Carbokation klassisch sein dürfte, spielen sterische Faktoren die entscheidende Rolle.

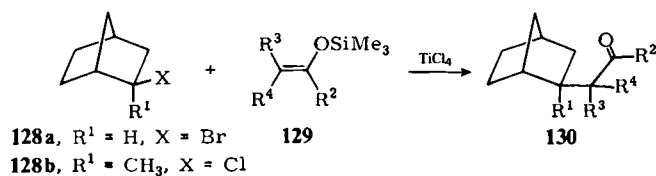
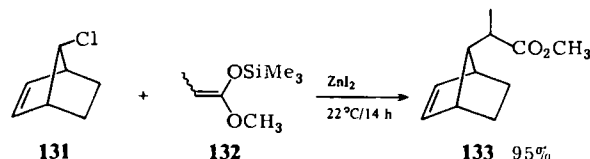


Tabelle 1. α -Norbornylierung von Ketonen zu **130** [60].

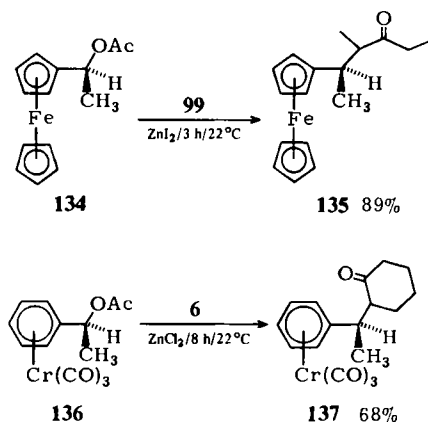
Alkylierungsmittel	R^1	R^2	R^3	R^4	130 Ausb. [%]
128a	H	C_2H_5	CH_3	H	40
128a	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	73
128a	H	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	48
128a	H	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	CH_3	61
128b	CH_3	C_2H_5	CH_3	H	90
128b	CH_3	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	66
128b	CH_3	$-(\text{CH}_2)_3-$	H	H	65
128b	CH_3	$-(\text{CH}_2)_4-$	H	H	78

anti-7-Chlornorbornen **131** wird häufig als Beispiel für die drastische Erhöhung der Solvolysegeschwindigkeit durch den anchimeren Effekt einer Doppelbindung zitiert^[59]. Dabei formuliert man allgemein ein nicht-klassisches Carbokation als reaktive Zwischenstufe, welche vom Solvens stereoselektiv von der *anti*-Seite angegriffen wird.

Die Erwartung, daß **131** mit Silylenolethern unter Retention der Konfiguration reagiert, wurde erfüllt^[60]; als beste Lewis-Säure erwies sich ZnI_2 bei Raumtemperatur. Sowohl acyclische Ketone als auch Carbonsäureester kann man auf diese einfache Weise glatt α -norbornenylieren (z. B. **132** → **133**), nicht aber cyclische Ketone^[61]. Die Methode ist präparativ potentiell nützlich, denn oxidative Spaltung der Doppelbindung in den Produkten (z. B. **133**) ergäbe trisubstituierte Cyclopentan-Derivate unter vollständiger Kontrolle der relativen Stereochemie^[60].



Mit Enolat-Ionen oder deren Stickstoffanaloge lassen sich die obigen α -Alkylierungen nicht durchführen. Das breite Feld der klassischen Carbokation-Chemie enthält viele Fälle von Nachbargruppenbeteiligung, so daß die Entdeckung weiterer Beispiele für anchimer unterstützte Alkylierungen wahrscheinlich ist.

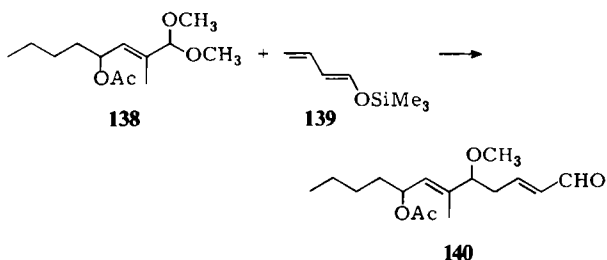


Übergangsmetallkomplexe des Typs **134** und **136** zeichnen sich durch ungewöhnlich hohe Solvolysegeschwindigkeiten aus^[62]. Dies hängt damit zusammen, daß die freierwerdenden Carbokationen durch das Metall erheblich stabilisiert werden. Das Lösungsmittel greift stereoselektiv von der *anti*-Seite (zum Metall) an. Wir haben deshalb begonnen, **134** und **136** als Alkylierungsmittel systematisch zu testen. Tatsächlich erwies sich das Konzept der $\text{S}_{\text{N}}1$ -Aktivität bei Lewis-Säure-bewirkten Alkylierungen als brauchbar, wie die glatten Reaktionen mit **99** bzw. **6** illustrieren^[63]. Während sich beim Ferrocen-Derivat **134** sowohl ZnCl_2 als auch ZnI_2 als Katalysator eignet, versagt ZnI_2 bei **136**, weil es zur Abspaltung des Chroms führt^[63]. Die hier beschriebenen α -Alkylierungen sind mit herkömmlichen Enolat-Ionen nicht durchzuführen, da die **134** und **136** entsprechenden Chloride sehr leicht HCl abspalten. Wahrscheinlich verlaufen diese ungewöhnlichen CC-Verknüpfungen unter Retention der Konfiguration; die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Da insbesondere bei den Chrom-Verbindungen das Metall leicht eingeführt oder abgespalten werden kann, ergeben sich interessante präparative Perspektiven. Das Metall dient als Vehikel, um CC-Bindungen stereoselektiv zu knüpfen. In

diesem Zusammenhang interessieren die von *Pearson*^[64a] sowie *Birch* et al.^[64b] beschriebenen CC-Verknüpfungen von kationischen Tricarbonyl(dienyl)eisen-Komplexen mit Nucleophilen wie weiche Enolat-Ionen^[64a] und Silylenolether^[64b]. Ebenfalls verwandt sind die für Synthesen sehr nützlichen Reaktionen von Silylenolethern mit Hexacarbonyl(propargyl)dicobalt-Kationen^[64c].

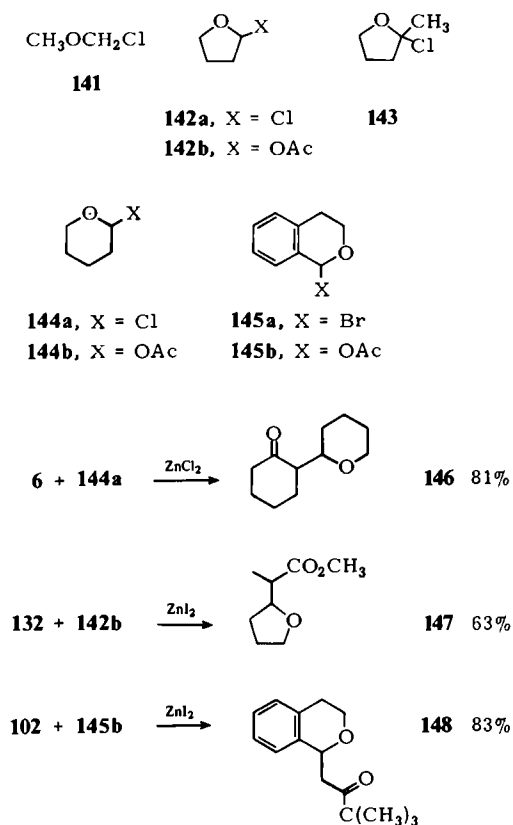
6. α -Alkoxyalkylierung

Silylenolether reagieren mit Acetalen in Gegenwart von TiCl_4 im Sinne einer Aldol-Addition unter Bildung von β -Alkoxyketonen^[12]. Für besonders empfindliche Systeme eignet sich ein 1:1-Gemisch aus TiCl_4 und $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$ ^[12], welches zur milderen Lewis-Säure $\text{Cl}_2\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_2$ reagiert^[65]. So konnte **138** mit **139** zu **140** umgesetzt werden, einer Zwischenverbindung bei einer Synthese von Variotin^[66a]. Bemerkenswert ist die γ -Selektivität bei dieser CC-Verknüpfung sowie der Befund, daß die Acetoxygruppe im Produkt **140** erhalten bleibt! Das gleiche Prinzip zogen *Mukaiyama* et al. auch zur Synthese von Vitamin A heran^[66b]. Ähnliche Reaktionen, die durch Trimethylsilyltrifluormethansulfonat katalysiert werden, verlaufen nach *Noyori* et al. diastereoselektiv^[67]. Präparativ wertvoll ist auch die Reaktion von 1,2-Bis(trimethylsiloxy)cyclobuten mit Ketalen in Gegenwart von TiCl_4 oder BF_3 -Ether: Die Primärprodukte können leicht in 2,2-Dialkyl-1,3-cyclopentandione umgewandelt werden^[68]. Schließlich ist die Benzyloxymethylierung von Silylenolethern nützlich, denn die Produkte lassen sich hydrogenolytisch zu α -Hydroxymethylketonen abwandeln^[69a]. Orthoameisensäureester gehen ebenfalls Lewis-Säure-bewirkte CC-Verknüpfungen mit Silylenolethern ein^[12, 69b].

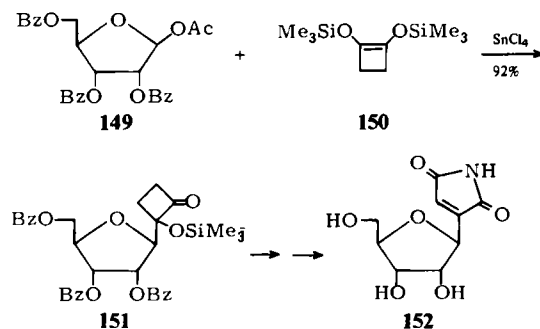


α -Alkoxyalkylierungen von Enolat-Ionen mit α -Chlothern sind in bestimmten Fällen möglich, z. B. bei weichen Anionen, wie sie im Natrium-Malonsäurediester vorliegen^[70]. Über analoge Reaktionen von stärker basischen Enolat-Ionen aus nicht aktivierten Ketonen oder Aldehyden ist wenig bekannt. In diesen Fällen bietet sich die Methode der Lewis-Säure-bewirkten α -Alkylierung an, denn die α -Chlorether sind extrem $\text{S}_{\text{N}}1$ -aktiv. Neben dem Anfangsglied **141**^[52, 71] gehen auch cyclische α -Chlorether **142–145** glatte ZnCl_2 -bewirkte α -Alkoxyalkylierungen ein^[72]. Dabei konnten wir Regiospezifität nachweisen. Ebenfalls von präparativer Bedeutung ist der Befund, daß sich die Acetate **142b**, **144b** und **145b** analog verhalten^[72]. Während die Chloride mit katalytischen Mengen ZnX_2 bei ca. -20°C rasch reagieren (1–2 h), erfordern die Acetate Raumtemperatur (4–6 h). Interessanterweise kann das sonst übliche Lösungsmittel Dichlormethan durch Ether

ersetzt werden. Dieses Solvens löst das Zinkhalogenid völlig auf und sorgt für Homogenkatalyse. Die zu **146–148** führenden Reaktionen sind typisch für diese milde Alkylierungsmethode^[72].



Dieser Reaktionstyp dürfte in der Zuckerchemie Anwendung finden, speziell zur Synthese von C-substituierten Verbindungen. Tatsächlich gelang eine verwandte SnCl_4 -induzierte CC-Verknüpfung zwischen dem geschützten β -D-Ribose-Derivat **149** und dem bis-silylierten Acyloin **150**^[73a]. Das Produkt **151** ließ sich in vier weiteren Stufen in das Antibioticum Showdomycin **152** umwandeln. **149** wurde schon früher von *Hanessian* et al. in ähnlicher

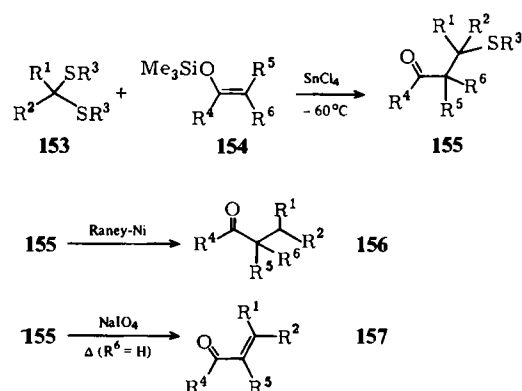


Weise umgesetzt^[73b]; ob das Verfahren auch mit anderen Zuckern realisierbar ist, wurde noch nicht geprüft (Bz = Benzoyl).

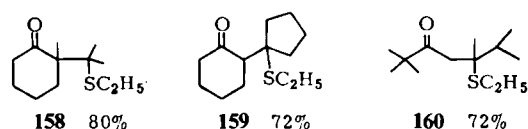
7. α -Thioalkylierung

Für Synthesen wichtig ist die Lewis-Säure-induzierte α -Thioalkylierung von Silylenolethern **154** mit Thioketalen

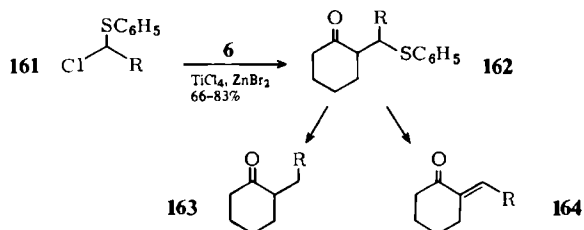
153 zu 155. Auch bei starker Variation der Gruppen R in beiden Komponenten erhielten wir Ausbeuten von 65–80%^[10,74]. Die Thioalkylierung ist regiospezifisch. Ursprünglich wurde FeCl₃^[10] als thiophile Lewis-Säure verwendet; später erwies sich SnCl₄ als optimal^[74].



Der Wert der Methode ist darin begründet, daß die Produkte **155** entweder mit Raney-Nickel glatt zu **156** entschweifelt oder im Falle von R⁶ = H oxidativ in α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen **157** umgewandelt werden können. Im ersten Fall enthält die zweistufige Sequenz eine regiospezifische α -sec-Alkylierung. Die gezielte Einführung von sekundären Gruppen in α - und α' -Stellung von unsymmetrischen Ketonen war mit herkömmlichen Methoden nicht möglich^[1]. Entscheidend ist auch, daß sowohl cyclische als auch verzweigte Reste eingeführt werden können. Bei der oxidativen Aufarbeitung handelt es sich um eine gekreuzte Aldolkondensation, denn beide Komponenten **153** und **154** werden aus Ketonen hergestellt. – **158–160** dienen als typische Beispiele.

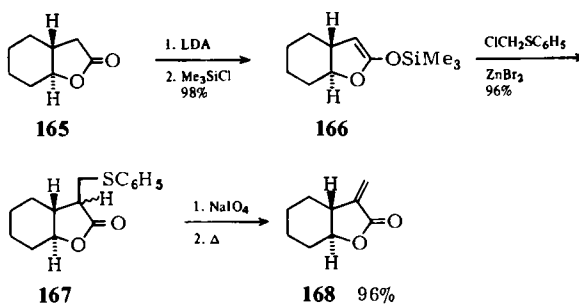


Thioalkylierungen sind auch mit α -Chlorthioethern **161** nach *Paterson und Fleming* möglich^[75]. Die Produkte lassen sich (wie **155**) reduktiv oder oxidativ verarbeiten, z. B. **162** zu **163** bzw. **164**^[75c]. Der Unterschied zu den Reaktionen mit Thioketalen besteht darin, daß *primäre* Gruppen eingeführt werden. Auch regiospezifische Methylierungen

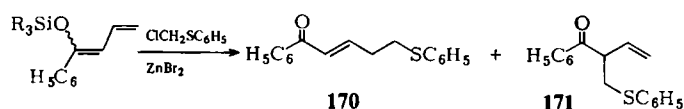


sind realisierbar^[75b]. Nützlich ist eine Methylenierungs-methode (vgl. z. B. **165** → **168**), die auf dem gleichen Prinzip beruht^[75a]. Es sei erwähnt, daß Lithiumenolate aus Lactonen mit C₆H₅SCH₂I, CH₃SCH₂Cl, CH₃SCH₂I oder C₆H₅CH₂SCH₂Br schlechte Ausbeuten an thioalkylierten Produkten liefern^[75a]. Die ZnBr₂-bewirkte Thiomethylierung

dürfte z. B. bei der Synthese von cytotoxischen Sesquiterpenlactonen wie Vernolepin, Helenalin oder Elephantin Anwendung finden^[76].



Eine interessante Möglichkeit, bei der Alkylierung von Silyldienolethern das γ,α -Verhältnis zu optimieren, besteht in der Variation der Gruppen am Silicium^[77]. Ersetzt man die Methyl- durch Phenyl-Gruppen, so steigt der Anteil an



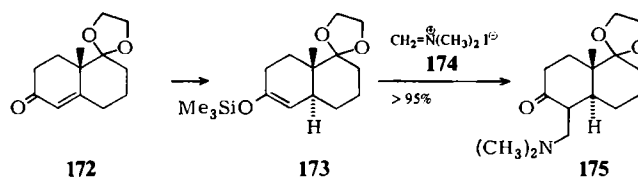
169a, R = CH₃

169b, R = C₆H₅

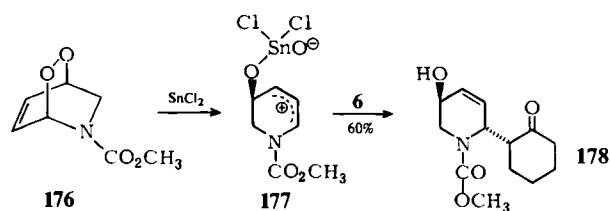
γ -Alkylierung. Beispielsweise entstehen bei der Thiomethylierung von **169a** und **169b** die Produkte **170** und **171** im Verhältnis 45:55 bzw. 85:15. Allerdings sind die Ausbeuten bei der Herstellung der Silylenolether und der eigentlichen Reaktion nicht immer gut^[77].

8. α -Aminoalkylierung

Nach *Danishefsky et al.* reagieren Silylenolether, z. B. **173**, mit dem Methylenammoniumsalz **174** ohne Zusatz einer Lewis-Säure^[78a]. Dieser Reaktionstyp ist auch mit Lithium^[78b] oder Borenolaten^[78c] möglich, bei höheren Temperaturen sogar mit Ketonen und Aldehyden^[78d]. Die Mannich-Basen lassen sich in zwei Stufen in α -Methylen-carbonylverbindungen umwandeln, so z. B. bei der Synthese von Vernolepin^[78a].



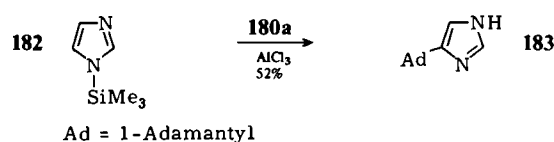
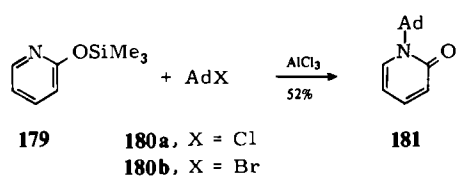
Für die α -Aminoalkylierung von Carbonylverbindungen^[70,79,80a] sind intramolekulare kationische Prozesse bekannt geworden^[49,80b], die bei der Synthese von Alkaloiden nützlich sind. Eine ungewöhnliche α -Aminoalkylierung



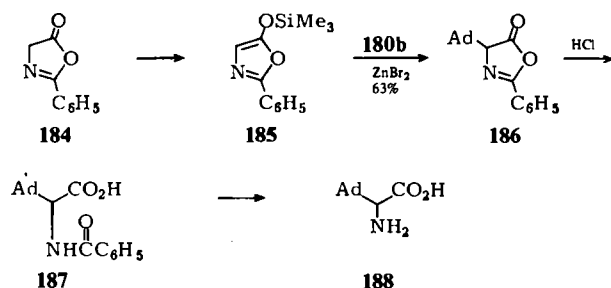
beruht auf der reduktiven Spaltung der Peroxidbrücke in **176** mit $\text{SnCl}_2^{[81]}$. Das intermediäre aminostabilisierte Alkylation **177** reagiert mit **6** regio- und stereoselektiv in α -Stellung zu **178**. Die Methode findet Anwendung in der Alkaloidchemie.

9. Alkylierung von Heterocyclen

Für Lewis-Säure-induzierte C-Alkylierungen von O- oder N-silylierten Heterocyclen gibt es bisher nur wenige Beispiele. So wird **179** mit **180a** nicht am C-, sondern am N-Atom (zu **181**) adamantyliert^[82]. N-Trimethylsilylimidazol **182** reagiert jedoch mit **180a** bevorzugt an C-4; nur **183** konnte isoliert werden^[82].



Vielversprechend für Synthesen sind ZnBr_2 -bewirkte C-Alkylierungen des Oxazolons **184** über dessen O-Silylderivat **185**^[83]. Beispielsweise reagiert **185** mit Adamantylbromid **180b** glatt zu **186**^[84], welches unter sauren Bedingungen **187** bildet, eine Vorstufe von **188**. Formal handelt es sich um die α -Adamantylierung von Glycin. Auch andere Aminosäuren sowie Acylaminoketone sind auf diesem Weg zugänglich. Es sei erwähnt, daß **184** unter schwach basischen Bedingungen sehr leicht mit $\text{S}_{\text{N}}2$ -aktiven Alkylierungsmitteln reagiert und somit die Basis für eine vielfältige Chemie bildet^[85a]. Ebenfalls von Steglich et al.

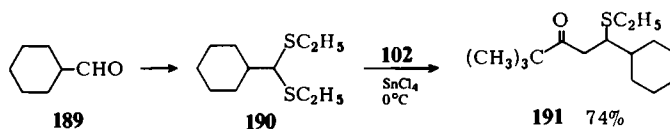


stammt eine variable mehrstufige Methode zur Herstellung von Aminosäuren mit sperrigen Resten in α -Stellung^[85b], die sich jedoch zur Einführung von voluminösen polycyclischen Gruppen wie Adamantyl nicht eignet. Siloxyfurane gehen TiCl_4 -induzierte Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen ein^[85c].

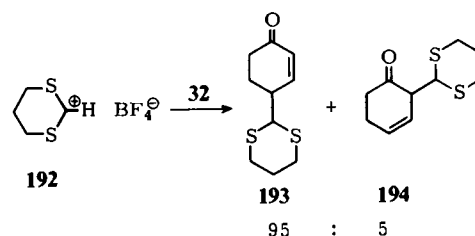
10. Zusammenfassung und Ausblick

In der kurzen Zeit zwischen Fertigstellung und Korrektur dieser Übersicht haben sich einige neue Aspekte erge-

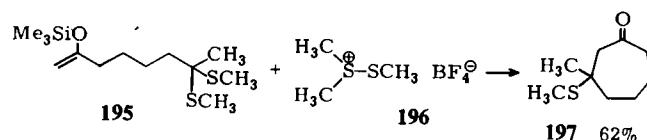
ben. Das regiospezifische Thioalkylierungsverfahren mit Thioketalen läßt sich zwanglos auf Thioacetale übertragen, wobei Ausbeuten von 65–85% erzielt werden; ein Beispiel ist die Synthese von **191**. Auf diese Weise werden CC-Verknüpfungen realisiert, die auch bei der Alkylierung mit primären α -Chlorthioethern (z. B. **162** \rightarrow **163**) beobachtet werden^[75,86]. Die Verbesserung besteht darin, daß im neuen Verfahren die aus Aldehyden (z. B. **189**) generell zugänglichen, stabilen und lagerungsfähigen Thioacetale (z. B. **190**) als Alkylierungsmittel dienen.



Thioalkylierungen von Silylenolethern sind auch mit dem 1,3-Dithian-Derivat **192** möglich^[87a]. Von großer Bedeutung ist der Befund, daß Silydienolether durch **192** γ -selektiv alkyliert werden^[87b], z. B. **32** zu **193**. Ähnliche Reaktionen wurden mit 2-Ethoxy-1,3-dithiolan durchgeführt^[88].

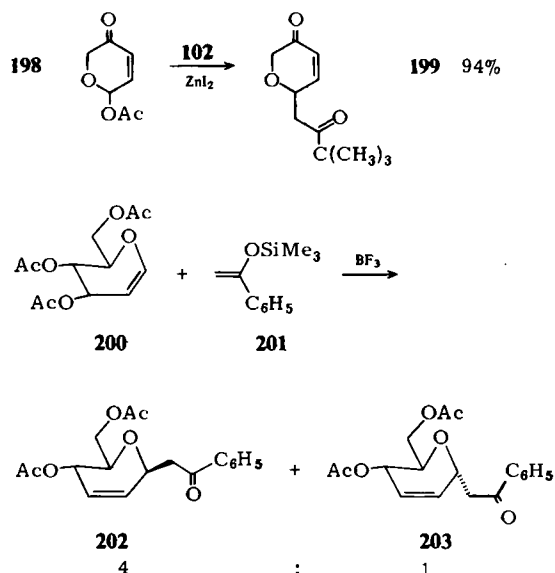


Intramolekulare Thioalkylierungen von Silylenolethern unter Bildung von Fünf-, Sechs- und Siebenringen sind mit Dimethyl(methylthio)sulfonium-tetrafluoroborat **196**, nicht aber mit gängigen Lewis-Säuren wie SnCl_4 oder BF_3 , glatt realisierbar, z. B. **195** \rightarrow **197**^[89].



Auf dem Gebiet der Zuckerchemie wurden ebenfalls Fortschritte erzielt. Desoxy-enonpyranoside des Typs **198** reagieren regioselektiv mit Silylenolethern glatt zu C—C-Verknüpfungsprodukten (z. B. **199**)^[72]. Eng verwandt ist die sehr elegante Sequenz **200** \rightarrow **202**^[90].

Das Konzept der Lewis-Säure-bewirkten α -Alkylierung von O-silylierten Carbonylverbindungen mit $\text{S}_{\text{N}}1$ -aktiven Alkylierungsmitteln hat sich in den vergangenen vier Jahren als außerordentlich fruchtbar und vielseitig erwiesen. Es wurde konsequent entwickelt, um die klassische Enolatchemie in wichtigen Bereichen zu ergänzen. Unter anderem wurde so das alte Problem der α -tert-Alkylierung von Carbonylverbindungen gelöst. Die in diesem Beitrag beschriebenen Reaktionen laufen unter milden Bedingungen ab, sind fast immer regiospezifisch und ergeben keine unerwünschten Polyalkylierungsprodukte. Einige Probleme blieben noch unerforscht. Mechanistisch ist insbesondere die genaue Rolle der Lewis-Säure noch ungeklärt. Radikalische Prozesse sind zumindest in Sonderfällen denk-



bar^[16,35]. Der mögliche Einfluß der Natur der Lewis-Säure auf die Diastereodifferenzierung bei der CC-Verknüpfung wurde ebenfalls noch nicht systematisch untersucht. Schließlich sei die potentielle Enantioselektivität bei Reaktionen von Silylenolethern mit chiral modifiziertem Silicium erwähnt, ferner die Möglichkeit, chirale Lewis-Säuren zu verwenden.

Ich danke meinen Mitarbeitern, die mit Enthusiasmus viele der in diesem Aufsatz beschriebenen Reaktionen erforscht haben. Mein Dank gilt auch dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung unserer Bemühungen.

Eingegangen am 29. Mai 1981 [A 397]

- [1] G. Stork, *Pure Appl. Chem.* 43 (1975) 553; H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., W. A. Benjamin, Menlo Park 1972; D. Caine in R. L. Augustine: *Carbon-Carbon-Bond Formation*, Vol. I, Marcel Dekker, New York 1979.
- [2] G. H. Posner, C. M. Lentz, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 934; E. Negishi, M. J. Idacavage, F. DiPasquale, A. Silveira, *Tetrahedron Lett.* 1979, 845, zit. Lit.; R. Noyori, J. Nishida, J. Sakata, *ibid.* 1980, 2085.
- [3] Siehe z. B.: D. Enders, H. Eichenauer, *Tetrahedron Lett.* 1977, 191; J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 377; S. Hashimoto, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* 1978, 573; A. J. Meyers, G. S. Poindexter, Z. Brich, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 892.
- [4] H. D. Zook, W. L. Kelly, I. Y. Posey, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 3477; vgl. auch HX-Eliminierung bei Anwendung anionisierter Imine: T. Cuvigny, H. Normant, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, 3976.
- [5] G. Opitz, H. Mildnerberger, H. Suhr, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 649 (1961) 47.
- [6] M. T. Reetz, W. F. Maier, H. Heimbach, A. Giannis, G. Anastassiou, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3734, zit. Lit.
- [7] a) J. K. Rasmussen, *Synthesis* 1977, 91; b) H. Emde, G. Simchen, *ibid.* 1977, 867, zit. Lit.; c) E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 2346; d) P. Cazeau, F. Moulines, O. Laporte, F. Duboudin, *J. Organomet. Chem.* 201 (1980) C9; e) siehe auch H. Vorbrüggen, W. Krolkiewicz, *Synthesis* 1979, 34.
- [8] M. T. Reetz, W. F. Maier, *Angew. Chem.* 90 (1978) 50; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 48.
- [9] Die Erweiterung der α -tert-Alkylierungsmethode auf andere S_N1 -aktive Alkylierungsmittel wurde erstmals in Fußnote 6 von Lit. [8] erwähnt und in Lit. [10] klar dargelegt.
- [10] M. T. Reetz, S. Hüttenhain, P. Walz, U. Löwe, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4971.
- [11] a) M. Müller-Cunradi, K. Pieroh, US-Pat. 2 165 962 (1939); *Chem. Abstr.* 33 (1939) 8210²; b) F. Effenberger, *Angew. Chem.* 81 (1969) 374; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 295; siehe auch L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* 1965, 639; c) O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 249.
- [12] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* 89 (1977) 858; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 817.
- [13] a) J. T. Adams, B. Abramovitch, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* 65 (1943) 552; b) P. Boldt, H. Miltzer, W. Thielecke, L. Schulz, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 718 (1968) 101; vgl. auch J. Maruet, M. Morena-Manas, *Synthesis* 1979, 348.
- [14] L. Schermerling, *J. Am. Chem. Soc.* 71 (1949) 698.
- [15] K. Bott, H. Hellmann, *Angew. Chem.* 78 (1966) 932; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 870; K. Bott, *ibid.* 92 (1980) 169 bzw. 19 (1980) 171.
- [16] a) W. F. Maier, *Dissertation*, Universität Marburg 1978; b) H. Heimbach, *Diplomarbeit*, Universität Bonn 1980.
- [17] T. H. Chan, I. Paterson, J. Pinsonnault, *Tetrahedron Lett.* 1977, 4183.
- [18] M. T. Reetz, S. Hüttenhain, F. Hübner, *Synthetic Commun.* 1981, 217.
- [19] M. T. Reetz, W. F. Maier, I. Chatziiosifidis, A. Giannis, H. Heimbach, U. Löwe, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3741; M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, F. Hübner, H. Heimbach, *Org. Synth.*, im Druck.
- [20] S. F. Martin, *Tetrahedron* 36 (1980) 419.
- [21] L. J. Dankert, D. A. Permoda, US-Pat. 3 124 614; *Chem. Abstr.* 60 (1964) P14405 g.
- [22] Zum Beispiel gibt es α -Adamantylcyclohexanone mit antiviralen Eigenschaften: K. Aigami, Y. Inamoto, N. Takaishi, H. Hattori, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 713.
- [23] T. T. Tidwell, *Tetrahedron* 34 (1978) 1855; C. Rüchardt, H. D. Beckhaus, *Angew. Chem.* 92 (1980) 417; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 429.
- [24] a) Chiroptische Eigenschaften von α -tert-butylierten Steroiden: C. Djerrassi, P. A. Hart, E. J. Warawa, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 78; b) Zerfall von α -Adamantylcycloalkanonen in Adamanten: H. Schwarz, M. T. Reetz, W. F. Maier, C. Wesdemiotis, I. Chatziiosifidis, M. Schilling, *Angew. Chem.* 91 (1979) 1019; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 952.
- [25] M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, U. Löwe, W. F. Maier, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1427.
- [26] M. T. Reetz, W. F. Maier, K. Schwellnus, I. Chatziiosifidis, *Angew. Chem.* 91 (1979) 78; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 72.
- [27] M. T. Reetz, H. Heimbach, F. Hübner, unveröffentlicht.
- [28] M. T. Reetz, S. H. Hüttenhain, *Synthesis* 1980, 941.
- [29] N. Kornblum, *Angew. Chem.* 87 (1975) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 734.
- [30] I. Fleming, *Chimia* 34 (1980) 265.
- [31] M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, F. Hübner, unveröffentlicht; I. Chatziiosifidis, *Diplomarbeit*, Universität Marburg 1979; Kontrollversuche geben keinen Hinweis für eine Äquilibrierung, jedoch kann dies nicht mit Sicherheit angenommen werden.
- [32] H. O. House, B. A. Teferiller, H. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 935; B. J. L. Huff, F. N. Tuller, D. Caine, *ibid.* 34 (1969) 3070.
- [33] C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, S. D. Young, J. E. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7077.
- [34] M. T. Reetz, K. Schwellnus, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1455; K. Schwellnus, *Diplomarbeit*, Universität Marburg 1978.
- [35] M. T. Reetz, K. Schwellnus, unveröffentlicht; K. Schwellnus, *Dissertation*, Universität Marburg 1982.
- [36] R. Winiker, H. D. Beckhaus, C. Rüchardt, *Chem. Ber.* 113 (1980) 3456.
- [37] 39 läßt sich mit dem Hauser-Verfahren [13a] herstellen: W. H. W. Lunn, W. D. Podmore, S. S. Szinai, *J. Chem. Soc. C* 1968, 1657.
- [38] M. T. Reetz, F. Hübner, W. Massa, noch unveröffentlicht.
- [39] A. P. Krapcho, E. A. Dundulis, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3236.
- [40] a) E. J. Corey, N. N. Girotra, C. T. Mathew, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1557; siehe auch E. J. Corey, R. D. Balanson, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3153; b) G. Stork, P. A. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 2407; *Tetrahedron Lett.* 1971, 1807.
- [41] G. Ohloff, F. Näf, R. Decorzant, W. Thommen, E. Sundt, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1414.
- [42] J. C. Fairlie, G. L. Hodgson, T. Money, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 2109.
- [43] a) M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, K. Schwellnus, *Angew. Chem.* 93 (1981) 716; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 687; b) G. Anastassiou, *Diplomarbeit*, Universität Bonn 1979; c) I. Chatziiosifidis, *Dissertation*, Universität Marburg 1981.
- [44] S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1082.
- [45] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 734.
- [46] F. W. Sum, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4401; siehe auch R. W. Skeean, G. L. Trammell, J. D. White, *Tetrahedron Lett.* 1976, 525; J. D. White, R. W. Skeean, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6296.
- [47] F. Näf, R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta* 37 (1974) 1317.
- [48] Analoge Argumente gelten für andere Cyclisierungsmechanismen. Es ist z. B. denkbar, daß die O-Alkylierung über den Stannyleneoether oder über die Ketoform abläuft.
- [49] a) H. A. Bates, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1259; b) W. P. Jackson, S. V. Ley, A. J. Whittle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1173; c) E. J. Corey, M. A. Tins, J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1742; T. R. Hoyer, A. J. Caruso, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3551.
- [50] B. M. Trost, T. A. Runge, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2840; B. M. Trost, T. A. Runge, *ibid.* 103 (1981) 2485.

- [51] M. T. Reetz, G. Neumeier, K. Schwelinius, unveröffentlicht.
- [52] I. Paterson, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1519.
- [53] M. T. Reetz, S. H. Hüttenhain, H. Heimbach, noch unveröffentlicht.
- [54] a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 385; b) B. M. Trost, E. Keinan, *Tetrahedron Lett.* 1980, 2591; c) F. C. Fiaud, J. L. Malleron, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1159.
- [55] S. Djuric, T. Sarkar, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6885.
- [56] Siehe z. B.: P. A. Grieco, Y. Ohfune, G. Majetich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7393; H. J. Reich, M. L. Cohen, *ibid.* 101 (1979) 1307; M. Yamaguchi, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1979, 957.
- [57] S. Hashimoto, A. Itoh, Y. Kitagawa, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4192.
- [58] Y. Kitagawa, A. Itoh, S. Hashimoto, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3864; B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *ibid.* 99 (1977) 3867.
- [59] B. Capon, S. P. McManus: *Neighboring Group Participation*, Vol. I, Plenum Press, New York 1976.
- [60] M. T. Reetz, M. Sauerwald, P. Walz, *Tetrahedron Lett.* 1981, 1101.
- [61] M. Sauerwald, *Diplomarbeit*, Universität Marburg 1980.
- [62] Siehe z. B.: E. A. Hill, *J. Org. Chem.* 28 (1963) 3586; G. W. Gokel, D. Marquarding, I. K. Ugi, *ibid.* 37 (1972) 3052; S. Top, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 197 (1980) 199.
- [63] M. T. Reetz, M. Sauerwald, noch unveröffentlicht.
- [64] a) A. J. Pearson, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 463; b) L. F. Kelly, A. S. Narula, A. J. Birch, *Tetrahedron Lett.* 1979, 4107; A. J. Birch, A. S. Narula, P. Dahler, G. R. Stephenson, L. F. Kelly, *ibid.* 1980, 979; c) K. M. Nicholas, M. Mulvaney, M. Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2508.
- [65] M. T. Reetz, J. Westermann, unveröffentlicht.
- [66] a) A. Ishida, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 51 (1978) 2077; b) T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* 1975, 1201.
- [67] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3248.
- [68] E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 961.
- [69] a) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 1980, 2527; b) T. H. Chan, P. Brownbridge, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3534.
- [70] H. Gross, E. Höft, *Angew. Chem.* 79 (1967) 358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 335; Reaktionen mit Dianionen aus 1,3-Dicarbonylverbindungen: P. E. Sum, L. Weiler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 91.
- [71] T. Shono, I. Nishiguchi, T. Komamura, M. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 984.
- [72] M. T. Reetz, H. Müller-Stärke, noch unveröffentlicht.
- [73] a) T. Inoue, I. Kuwajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 251; b) T. Ogawa, A. G. Pernet, S. Hanessian, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3543.
- [74] M. T. Reetz, A. Giannis, *Synth. Commun.* 1981, 315; A. Giannis, *Diplomarbeit*, Universität Bonn 1980.
- [75] a) I. Paterson, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* 1979, 993; b) *ibid.* 1979, 995; c) *ibid.* 1979, 2179.
- [76] S. M. Kupchan, M. A. Eakin, A. M. Thomas, *J. Med. Chem.* 14 (1971) 1147; P. A. Grieco, *Synthesis* 1975, 67.
- [77] I. Fleming, T. V. Lee, *Tetrahedron Lett.* 1981, 705, zit. Lit.
- [78] a) S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6715; b) N. L. Holy, Y. F. Wang, *ibid.* 99 (1977) 944; J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. D. Poulter, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1621; c) J. Hooz, J. N. Bridson, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 602; d) L.-F. Tietze, *Angew. Chem.* 88 (1976) 772.
- [79] H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* 9 (1976) 107.
- [80] a) G. A. Kraus, K. Neuenschwander, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3841; b) E. J. Corey, R. D. Balanson, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 6516.
- [81] M. Natsume, Y. Sehine, M. Ogawa, H. Soyagimi, Y. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3473; M. Natsume, Y. Kitagawa, *ibid.* 1980, 839.
- [82] T. Sasaki, A. Usuki, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4925.
- [83] D. Hoppe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2185; H. Takagaki, N. Yasuda, M. Asaoka, H. Takei, *Chem. Lett.* 1979, 183.
- [84] M. T. Reetz, H. Heimbach, noch unveröffentlicht.
- [85] a) W. Steglich, *Chimia* 32 (1978) 394; b) G. Schulz, P. Gruber, W. Steglich, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3221, zit. Lit.; c) E. Yoshii, T. Koizumi, E. Kitatsuji, T. Kawazoe, T. Kaneko, *Heterocycles* 4 (1976) 1663; siehe auch P. Brownbridge, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3431.
- [86] R. Tanikaga, K. Miyashita, H. Sugihara, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1106.
- [87] a) J. Paterson, L. G. Price, *Tetrahedron Lett.* 1981, 2829; b) *ibid.* 1981, 2833.
- [88] K. Hatanaka, S. Tanimoto, T. Sugimoto, M. Okano, *Tetrahedron Lett.* 1981, 3243; die Reaktion von 2-Chlor-1,3-dithian mit Enaminen wurde schon früher beschrieben: E. C. Taylor, J. L. LaMittina, *ibid.* 1977, 2077.
- [89] B. M. Trost, E. Murayama, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6529.
- [90] R. D. Dawe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1180.

Probleme der wirtschaftlichen Verwertung von Ergebnissen der Grundlagenforschung (Entdeckungen, Erfindungen, Patente, Lizenzen)**

Von Friedrich-Karl Beier*

Trotz hoher Aufwendungen für die Grundlagenforschung in den Naturwissenschaften und ihrer unbestrittenen Bedeutung für die technologische Entwicklung findet das dort produzierte Wissen nur mühsam und verzögert den Weg in die industrielle Praxis. Auch bei unveränderter Zielrichtung der Grundlagenforschung werden mehr und mehr wirtschaftlich verwertbare Ergebnisse erhalten. Es ist im Interesse der Allgemeinheit und der Wissenschaftler selbst, daß solche Forschungsergebnisse nicht nur den Erkenntnisstand der Wissenschaft erhöhen und verbreitern, sondern bestmöglich in die innovative Praxis übergeführt werden. Eine intensivierte Patent- und Lizenzpolitik für Wissenschaftler-Erfindungen ist hierfür ein geeignetes Mittel.

[*] Prof. Dr. F. K. Beier
Max-Planck-Institut für ausländisches und internationales
Patent-, Urheber- und Wettbewerbsrecht
Siebertstraße 3, D-8000 München 80

[**] Nach einem Vortrag, den der Autor im Anschluß an ein Referat von Prof. Dr. Charles Weissmann, Universität Zürich, über „Theorie und Praxis der Gen-Technologie“ am 22. Januar 1981 vor dem Wissenschaftlichen Rat der Max-Planck-Gesellschaft in Heidelberg gehalten hat. Der

Beitrag behandelt nur einige Aspekte der vielschichtigen Problematik des Technologietransfers von der Forschung in die Praxis und gibt wie die ausgewählten Literaturhinweise nur eine erste, übersichtsartige Information. Eingehender wird das Thema in zwei demnächst erscheinenden Veröffentlichungen behandelt werden: F. K. Beier, J. Straus: *Der Schutz wissenschaftlicher Forschungsergebnisse*, Verlag Chemie, Weinheim 1982; F. K. Beier, H. Ullrich: *Öffentlich geförderte Forschung und Patentschutz*, 3 Bde., Verlag Chemie, Weinheim 1982 ff.