

- [33] D. A. Seeley, H. McElwee, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1691.
[34] R. W. Herr, D. M. Wieland, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 3813.
[35] K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 5670.
[36] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 2672.
[37] J. R. McDermott, N. L. Benoiton, *Can. J. Chem.* 51 (1973) 2551, 2562.
[38] M. Zaoral, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 27 (1962) 1273.

- [39] W. König, R. Geiger, *Chem. Ber.* 103 (1970) 788.
[40] B. Castro, J. R. Dormoy, J. G. Evin, C. Selva, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1219.
[41] H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angew. Chem.* 92 (1980) 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 133; J. Kovacs in E. Gross, J. Meienhofer: *The Peptides*, Vol. 2, Academic Press, New York 1980, S. 485.

Synthese und biologische Aktivität von α -Methylen- γ -butyrolactonen

Von H. M. R. Hoffmann* und Jürgen Rabe

Dr. Wilhelm A. Schuler zum 70. Geburtstag gewidmet

α -Methylen- γ -butyrolactone [Dihydro-3-methylen-2(3H)furanone] bilden eine wichtige Gruppe von Naturstoffen und haben vielseitige biologische Aktivitäten. Fortschritte in der Synthese des Heterocyclus sowie die Klassifizierung der Synthesemethoden sind nicht nur von praktischem Interesse, sondern auch grundsätzlich wichtig als aktuelles Beispiel für den Aufbau von Verbindungen mit der ungewöhnlichen 1,4-Anordnung der funktionellen Gruppen sowie einer Nucleophil-empfindlichen α -substituierten Acylester-Einheit.

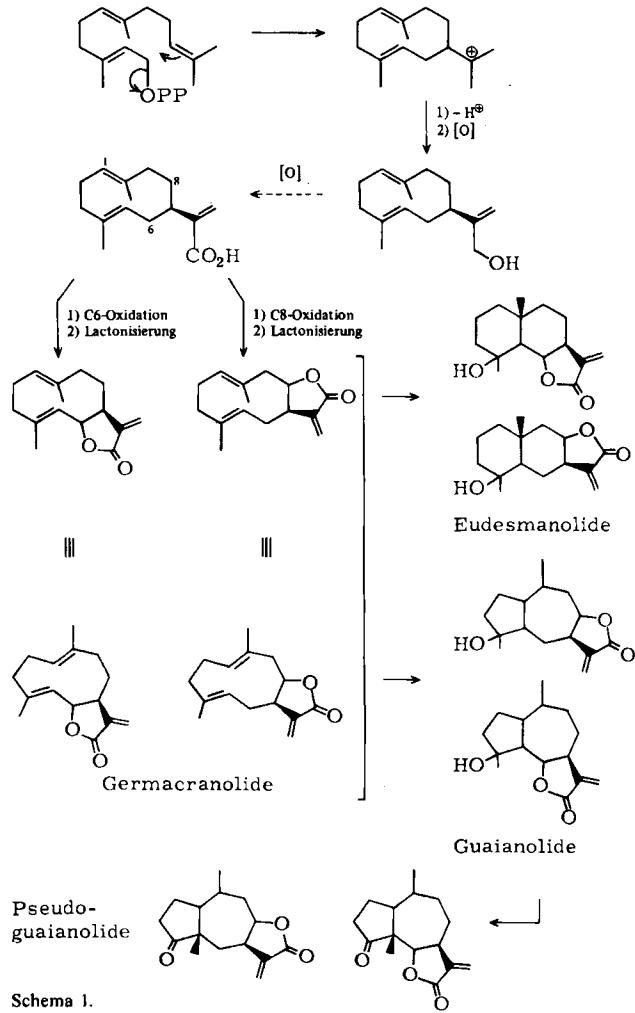
1. Einführung

Der α -Methylen- γ -butyrolacton-Ring ist ein integraler Baustein vieler Naturstoffe, insbesondere der Sesquiterpenlactone, die interessante biologische Eigenschaften aufweisen. In einem 1973 erschienenen Buch^[1a] wurden ca. 200 derartige Substanzen samt $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und physikalischen Daten aufgelistet; sechs Jahre später waren bereits ca. 900^[1b] bekannt. Seitdem hat sich die Zahl dieser Verbindungen weiter erhöht: Eine Chemical-Abstracts-Online-Recherche mit Hochrechnung zeigt, daß zur Zeit mindestens 2000–3000 α -Methylen- γ -butyrolactone, vor allem vom Sesquiterpen-Typ, bekannt sind. Bei schätzungsweise derzeit nur 25 000–30 000 strukturell aufgeklärten Naturstoffen^[2] ist der Anteil dieser α -Methylenlactone mit ungefähr 10% beträchtlich. α -Methylen- γ -butyrolactone sind nach der ersten Zusammenfassung von Grieco^[3] in rascher Folge in weiteren Artikeln^[4] behandelt worden. Zweck dieser Übersicht ist, nach einer Beschreibung der biologischen Aktivitäten die unterschiedlichen Konzeptionen zur Synthese des Heterocyclus vorzustellen und in jüngster Zeit entwickelte Synthesen zu beschreiben.

2. Biosynthese

Die Biosynthese der sesquiterpenoiden α -Methylen- γ -butyrolactone ist recht einfach^[1,5]. Die Verbindungen gehen aus *trans,trans*-Farnesylpyrophosphat hervor, welches zunächst zu dem gespannten Cyclodecadiengerüst von Germacradien (oder Germacratrien) cyclisiert und dann intramolekular unter Bildung eines Perhydroazulensystems (z. B. Guaiiane und Pseudoguaiane) oder eines Deca-

linsystems (z. B. Eudesmane) weiterreagiert. Über die Sequenz der Oxidationsschritte weiß man weniger. In Einklang mit Schema 1 ist die Lactoneinheit, welche durch



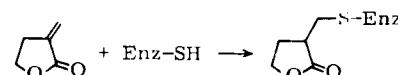
[*] Prof. H. M. R. Hoffmann, Dr. J. Rabe
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover

das Suffix „olid“ gekennzeichnet wird, *cis*- oder *trans*-ständig an ein sechs-, sieben- oder zehngliedriges Ringsystem gebunden. Weitere Umlagerungen und oxidative Modifikationen erzeugen die strukturelle Vielfalt dieser Verbindungen.

Viele Pflanzen, die zu der großen und artenreichen Familie der *Compositae*^[1c] (Korbblütler) gehören, enthalten als charakteristische Inhaltsstoffe Sesquiterpenlactone. Diese Verbindungen sind farblos, lipophil, häufig bitter und kommen vor allem im Blattgewebe vor, wo sie bis zu 5% des Trockengewichts ausmachen können. Je näher zwei Spezies miteinander verwandt sind, desto geringer ist die Abweichung zwischen dem Verteilungsmuster dieser Terpene. Zusätzlich zur Morphologie, d. h. dem Vergleich der äußeren Merkmale, hat sich die Chemotaxonomie, in der sekundäre Pflanzenmetabolite bestimmt und verglichen werden, als Methode zur botanischen Klassifizierung der Pflanzen und zur Klärung evolutionärer Probleme etabliert (Sesquiterpenlactone als chemotaxonomische Markierungssubstanzen)^[1a,c].

3. Wichtige biologische Wirkungen

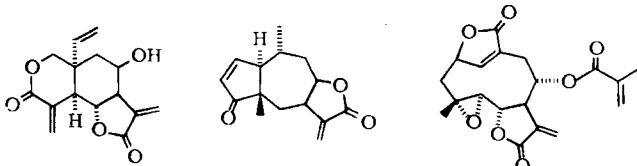
α -Methylensesquiterpenlactone zeigen cytotoxische, antitumorale und bactericide Eigenschaften; andere α -Methylen- γ -butyrolactone verursachen eine allergenische Kontaktdermatitis oder bewirken bei Pflanzen eine Hemmung des Wachstums. Über den Zusammenhang von biologischer Wirkung und Struktur gibt es einige Untersuchungen^[6-10]. Wie sich gezeigt hat, müssen diese Verbindungen als Alkylierungsagentien angesehen werden, die biologisch aktiv sind, weil sie mit biologischen Nucleophilen wie L-Cystein oder thiolhaltigen Enzymen (Enz-SH) eine Michael-Reaktion eingehen.



Damit hemmen diese Lactone wahrscheinlich den Einbau ausgewählter Aminosäuren in Proteine, das heißt sie hemmen den Metabolismus auf zellulärer Ebene und alkylieren nicht etwa die DNA^[8, 11-15]. Für die Wirkungsspezifität sowie den Wirkungsort spielen das Restmolekül und dessen Lipophilie sicher auch eine wichtige Rolle.

3.1. Antitumorale und cytotoxische Aktivität

Aus Pflanzenextrakten, welche eine tumorhemmende Wirkung zeigen, wurde eine große Anzahl aktiver Sesquiterpenlactone isoliert^[16, 17], unter anderem Vernolepin^[18a], Aromaticin^[11] und Elephantopin^[18b] (Schema 2). Dabei zeigte sich, daß fast alle bekannten cytotoxischen Sesqui-

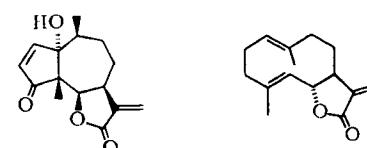


Schema 2. Von links nach rechts: Vernolepin, Aromaticin, Elephantopin.

terpenlactone eine α,β -ungesättigte Lactonstruktur aufweisen und die konjugierte Doppelbindung exocyclics angeordnet sein muß. Eine zusätzliche Cyclopentenon- oder eine α -Methylen-Lacton-Einheit verstärken die cytotoxische Wirkung, auch Hydroxygruppen können dies bewirken. Die hohe Cytotoxicität der Sesquiterpenlactone ist wahrscheinlich durch die Hemmung der DNA-Synthese und/oder -Transkription bedingt^[15], aber auch die Protein synthese wird zum Teil beeinträchtigt^[13, 14]. Es muß allerdings erwähnt werden, daß es zur Zeit keine Sesquiterpen-Cytostatica gibt, welche klinisch eingesetzt werden, offenbar aufgrund ihrer relativ hohen Toxizität. Versuche, die Aktivität durch chemische Modifizierung zu erhöhen, waren bisher erfolglos.

3.2. Allergenische Wirkung

Viele Menschen leiden unter einer allergenischen Kontaktdermatitis (ACD), die durch Berührung von Pflanzen oder deren Inhaltsstoffen hervorgerufen wird^[19]. Da Sesquiterpenlactone manchmal in Pollen vorkommen, können diese – auch vom Winde getragen – ACD verursachen. Die Gegenwart einer α -Methylenbutyrolacton-Einheit ist eine hinreichende Bedingung für die allergenische Wirkung. So ist z. B. Parthenin (Schema 3), das in *Parthenium hysterophorus* vorkommt, ein Hauptallergen dieser weit verbreiteten und ungewöhnlich aggressiven Pionierpflanze. Die hierdurch verursachte Allergie ist ein ernstes dermatologisches Problem in Indien und seinen Nachbarländern^[20].



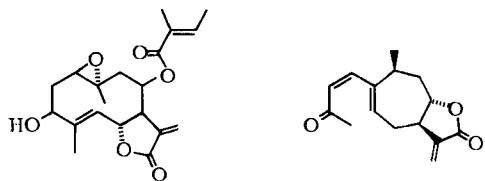
Schema 3. Links Parthenin, rechts Costunolid.

Auch Parfümöl, die aus der Costuswurzel (*Saussurea lappa*)^[21] oder aus dem bereits im Altertum kultivierten Lorbeerbaum (*Laurus nobilis*)^[22] gewonnen werden, können Dermatitis verursachen, die durch das Germacranolid Costunolid bedingt ist. Um ein allergenfreies Parfüm zu erhalten, leitet man das rohe Öl durch eine Säule, welche ein Nucleophil auf festem Träger enthält, z. B. β -Aminoethyl-polystyrol. Auf diese Weise wird das Allergen am Nucleophil fixiert^[19b]. Schließlich können auch einfache Acrylester, die z. B. im Druckgewerbe eingesetzt werden, Berufsdermatosen verursachen^[19d]. Zur Pathogenese von ACD wird angenommen, daß das α -Methylenlacton durch eine Michael-Reaktion an ein Hautprotein gebunden wird und so ein Antigen bildet, das die Sensibilisierung der Lymphocyten bewirkt^[20b]. Angesichts der weiten Verbreitung von ACD können zahlreiche weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet erwartet werden.

3.3. Phytotoxische und antimikrobielle Wirkungen

Neben den beschriebenen cytotoxischen und allergenischen Wirkungen zeigt eine Anzahl von Sesquiterpenlactonen phytotoxische Aktivitäten^[6, 7]. So bewirken Heliangin,

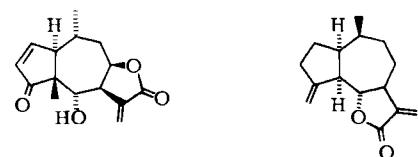
ein Germacranolid der knolligen Sonnenblume (*Helianthus tuberosus L.*), und Vernolepin aus *Vernonia hymenolepis* eine Hemmung des Pflanzenwachstums^[6,23]. Auch Xanthatin wird zur Regulierung des Pflanzenwachstums eingesetzt^[5] (Schema 4).



Schema 4. Links Heliangin, rechts Xanthatin.

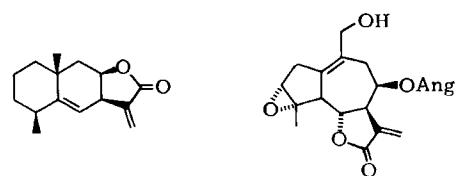
Nach Hager et al.^[24a-c] können α -Methylensesquiterpen-lactone an einer SH-Gruppe des Auxin-Rezeptor-Komplexes angreifen, die bei der Bindung des Wachstumshormons Auxin an dessen Proteinrezeptor frei wird. Über diese Schwefel-Bindung bewirkt das Lacton die irreversible Hemmung des Pflanzenwachstums. Die in der gewöhnlichen Sonnenblume (*Helianthus annuus L.*) enthaltenen α -Methylenlactone scheinen Streßmetaboliten zu sein, d. h. sie entstehen z.B. bei Schädlingsbefall, Trockenheit und starker Belichtung und sind primär wohl Abwehrstoffe gegen Schädlinge, besonders Mikroorganismen^[24c]. Diese faszinierende, ursprünglich aus den USA und Mexiko stammende Pflanze, welche heute besonders in der UdSSR und Osteuropa kultiviert wird, ist nach der Sojabohne die wichtigste Ölpflanze der Erde (Jahresweltproduktion 1982 mehr als $16 \cdot 10^6$ Tonnen Sonnenblumenkerne)^[24d].

Andere α -Methylen- γ -butyrolactone zeigen bactericide, fungicide und anthelminthische Wirkungen^[25]; als Beispiele seien hier Helenalin^[26a] und Eremanthin^[26b] angeführt (Schema 5).



Schema 5. Links Helenalin, rechts Eremanthin.

In jüngerer Zeit konnten Picman et al. zeigen, daß Sesquiterpenlactone wie Parthenin und das in der Sonnenblume vorkommende Alantolacton auch eine Rolle in der Verteidigung der Pflanzen gegen Insekten^[27a-c] und sogar gegen pflanzenfressende Säugetiere^[27d] spielen. Ähnlich hemmt das aus den Blättern von *Eupatorium japonicum* isolierte Euponin die Entwicklung der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) im Eistadium und schützt somit die Pflanze vor Schädlingsbefall^[27e] (Schema 6).



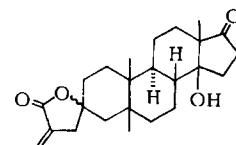
Schema 6. Links Alantolacton, rechts Euponin.

Nicht nur hochfunktionalisierte, komplexe, sondern auch einfache Sesquiterpenlactone wurden auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. Aus Tulpenzwiebeln konnten zwei Verbindungen isoliert und identifiziert werden, welche fungicide Eigenschaften aufweisen und so die Zwiebel vor Pilzbefall schützen^[28]. Tulipalin A (Dihydro-3-methylen-2(3H)furanon) ist das einfachste α -Methylen- γ -butyrolacton; das 4-Hydroxyderivat Tulipalin B tritt in der Natur als (S)-Enantiomer auf (Schema 7). Insgesamt scheint festzustehen, daß α -Methylen- γ -butyrolactone aufgrund ihrer hohen und selektiven antibiotischen Wirksamkeit einen wichtigen Schutz für Pflanzen bieten. Im Laufe der Evolution hat diese Tatsache, neben den hervorragenden adaptiven und reproduktiven Fähigkeiten der *Compositae*, sicher zu einem selektiven Vorteil beim Überleben dieser Pflanzenfamilie sowie zu ihrer weiten Verbreitung über alle Kontinente außer der Antarktis beigetragen.

Schema 7. Links Tulipalin A, rechts Tulipalin B.

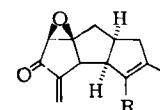


Die nicht natürlich vorkommenden steroidalen Spiro- α -methylenlactone^[29] weisen eine tumorhemmende Wirkung auf^[10,66b].

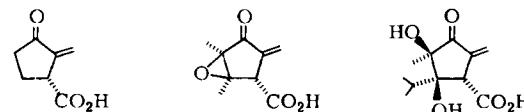


α -Methylen- γ -butyrolactone können auch als Modell bei der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen dienen. Zum Beispiel sind die strukturell verwandten α -Methylenketone Pleurotellool und Pleurotellinsäure mit antibiotischer Wirkung in Pilzen entdeckt worden^[30] (Schema 8).

Schema 8. R = CH₂OH: Pleurotellool,
R = CO₂H: Pleurotellinsäure.



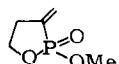
Vergleichsweise einfache Verbindungen dieses Typs sind die cyclopentanoiden Antitumor-Wirkstoffe, welche als Pentenomycine und Methylenomycine bezeichnet werden, z. B. Sarcomycin, Methylenomycin A und Xanthocidin^[31] (Schema 9).



Schema 9. Von links nach rechts: Sarcomycin, Methylenomycin A, Xanthocidin.

Angesichts der Ähnlichkeit der Estergruppe mit der P(O)(OR)₂-Gruppe als π -Acceptor (vgl. auch Horner-Wittig-Reaktion) ist eine entsprechende Modifizierung des Lactons von Interesse. Wie Benezra et al.^[32] zeigen konnten, verändert sich die biologische Aktivität: cyclische

Phosphonate (Schema 10) zeigen keine allergenische Wirkung und eine nur sehr geringe Cytotoxizität.



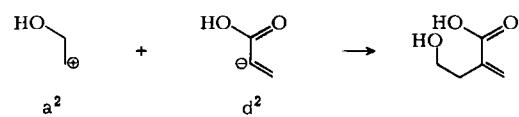
Schema 10.
2-Methoxy-3-methylene-1,2-dioxaphospholan.

Aufgrund der Vielfalt der biologischen Wirkungen und der interessanten Strukturmerkmale stellen Untersuchungen und Synthesen von α -Methylen- γ -butyrolactonen eine naturwissenschaftliche Herausforderung dar, die sich in der steigenden Anzahl von Arbeiten niederschlägt.

4. Synthesen von α -Methylen- γ -butyrolactonen

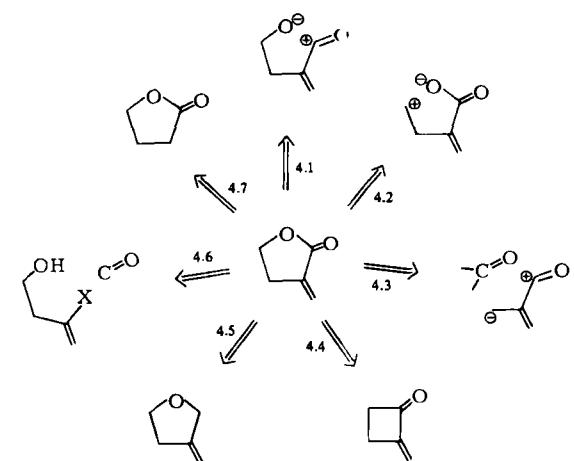
Zwei Hauptprobleme beherrschen die Synthese dieser Lactone:

1. Die ungewöhnliche 1,4-Anordnung der funktionellen Gruppen im acyclischen Vorläufer ruft grundsätzliche Syntheseprobleme hervor, welche auch bei der Herstellung einfacherer fünfgliedriger Heterocyclen wie der Furane, Pyrrole und Thiophene sowie ihrer gesättigten Abkömmlinge auftreten. Eine Lösung bietet sich unter anderem durch eine Umpolung an^[33], z. B. die Kombination $a^2 + d^2$ sowie $a^1 + d^3$ (wobei der d^3 -Baustein bei einer effizienten Synthese zugleich eine $a^1d^3d^3'$ -Komponente ist; vgl. Abschnitt 4.3).



2. Die Konstruktion der Nucleophil-empfindlichen α -Acrylester-Einheit.

Zusätzliche sauerstoffhaltige Funktionen und die Stereochemie des carbocyclischen Restmoleküls erhöhen den Reiz der natürlich vorkommenden Sesquiterpenlactone als Syntheseziel. Allerdings sollen die Totalsynthesen dieser komplexen Verbindungen und die eleganten Arbeiten, welche von Heathcock et al. zusammenfassend beschrieben wurden^[34], hier weitgehend unberücksichtigt bleiben. Stattdessen werden wir uns auf die Methoden zur Herstellung

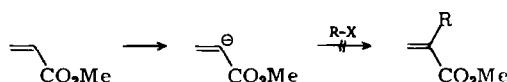


Schema 11.

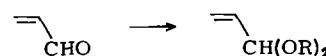
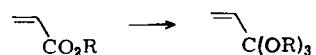
des einfachen fünfgliedrigen Schlüsselbausteins konzentrieren. Soweit es sinnvoll ist, benutzen wir die retrosynthetische Betrachtungsweise sowohl zur Klassifizierung als auch zur mechanistischen Interpretation der zahlreichen Synthesemethoden; somit ergibt sich die Gliederung dieses Fortschrittsberichts wie in Schema 11 darstellt.

Bei den Zerlegungen, die in Abschnitt 4.1, 4.2, 4.3 und 4.4 besprochen werden, kann das Edukt als funktionalisierter Acrylester angesehen werden.

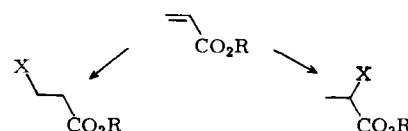
Die direkte α -Funktionalisierung von Acrylverbindungen über das α -Anion ist aufgrund der ausgeprägten Polymerisationstendenz von Acrylestern im alkalischen Medium nur sehr begrenzt möglich^[35]. Deshalb verwendet man maskierte Acrylester, weil diese im allgemeinen leichter zu funktionalisieren sind.



Die Polymerisation von α -Acrylester-Anionen kann auf unterschiedliche Weise verhindert werden. So lässt sich die Carbonylreaktivität durch Überführung der Estergruppe in einen Orthoester oder der Aldehydgruppe in ein Acetal aufheben.



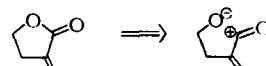
Daneben besteht die Möglichkeit, die CC-Doppelbindung zu maskieren, z. B. durch Addition eliminierungsfähiger Gruppen in α - und β -Stellung (Schema 12). Auch durch reversible Cycloaddition ist eine Maskierung möglich (siehe Abschnitt 4.8).



Schema 12. X = eliminierungsfähige Gruppe.

4.1. Cyclisierung von 4-Hydroxy-2-methylenbuttersäuren

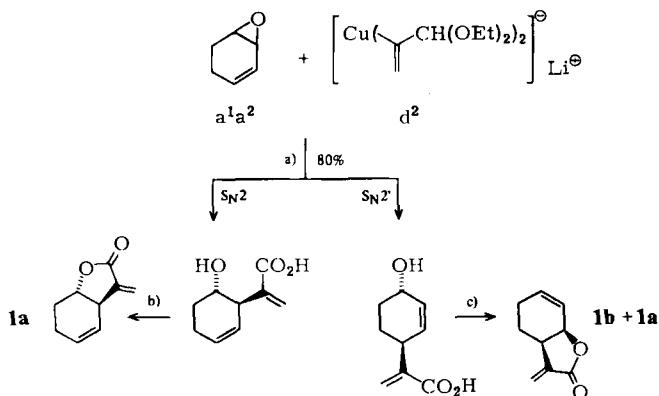
Zerlegung:



Diese Zerlegung reduziert die Synthese auf die Herstellung eines Homoallylalkohols, dessen Methylengruppe zugleich Teil eines Acrylsäure- oder eines verkappten Acrylsäurebausteins sein muß.

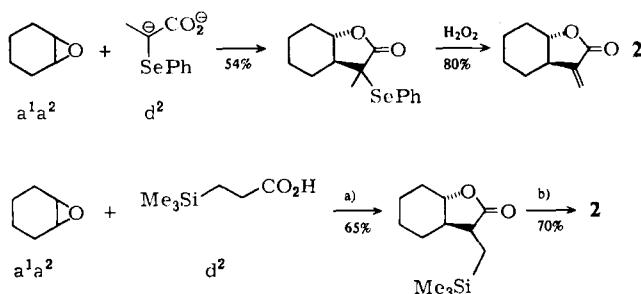
Marino et al.^[36a,b] wählten als Acrylsäureäquivalent Acroleindiethylacetal und setzten es als Cuprat (d^2 -Baustein) mit Epoxiden (a^1a^2 -Baustein) um (Schema 13). Die beiden entstehenden isomeren Alkohole weisen die gewünschte 1,4-Anordnung bzw. vinyloge 1,4-Anordnung auf und kön-

nen nach Oxidation zu den Säuren zu *trans*- und *cis*-verknüpften α -Methylenlactonen **1a** bzw. **1b** cyclisiert werden. Als d²-Komponente für die Reaktion mit Epoxiden kann auch das Natriumsalz des Dimethylmalonesters eingesetzt werden; die anschließende decarboxylierende Methylenierung (vgl. Abschnitt 4.7) ergibt das α -Methylenlacton^[36c].



Schema 13. a) 1) Tetrahydrofuran (THF), -40°C , 2) $\text{Ag}_2\text{O}/\text{OH}^-$. b) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), CHCl_3 ; 5-*exo-trig*. c) TosOH ($\text{Tos} = \text{Tosyl}$), C_6H_5 ; 5-*exo-trig*.

Nach Maskierung der Doppelbindung können Acrylverbindungen ebenfalls funktionalisiert werden. Dies kann nach *Petragnani* und *Ferraz*^[37] durch Einführung einer Phenylselenogruppe über das Dianion der 2-Phenylselenopropionsäure, nach *Fleming* et al.^[38a] durch eine Trimethylsilylgruppe erreicht werden (Schema 14). Beide Gruppierungen können nach der Cyclisierung unter Rückbildung der Doppelbindung wieder eliminiert werden. Allerdings ist im Falle der Siliciumverbindung noch eine Bromierung erforderlich; das Selenid, welches nur zum Selenoxid oxidiert werden muß, ist besonders nützlich, weil die Eliminierung spontan eintritt. In beiden Reaktionen entsteht das *trans*-verknüpfte Lacton **2**.

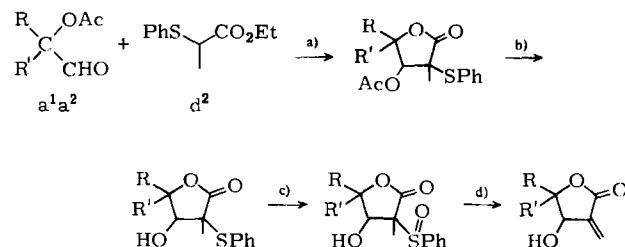


Schema 14. a) 1) 2 Lithiumdiisopropylamid (LDA), 0°C , dann Rückfluß, 2) TosOH , Toluol, Rückfluß. b) 1) LDA, THF, -78°C , 2) Br_2 , CCl_4 , -78°C , 3) $(\text{PhCH}_2)_2\text{Me}, \text{N}^+\text{F}^-$, THF.

Benezra et al.^[38b] gingen bei der Synthese von β -Hydroxy- α -methylenlactonen von einem α -Phenylthiopropionsäureester als d²-Acrylbaustein aus (Schema 15). Die Phenylthiogruppe lässt sich ähnlich der Phenylselenogruppe nach Oxidation zum Sulfoxid entfernen; allerdings muß das Sulfoxid erhitzt werden.

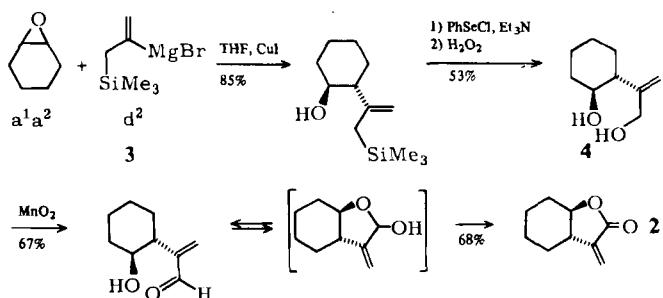
Homologe des α -Phenylselenopropionsäureesters lassen sich ebenfalls allgemein zur Synthese von α -Alkyliden- γ -butyrolactonen heranziehen^[39].

Das Allylsilan **3** wurde von *Itoh* et al.^[40] als verkappte d²-Acrylsäure eingesetzt und mit einem Epoxid (a²a¹) zum



Schema 15. a) LDA, -78°C (Acyl-Verschiebung). b) 1) Ba(OH)_2 , 2) H^+ . c) O_2 . d) Δ , Toluol.

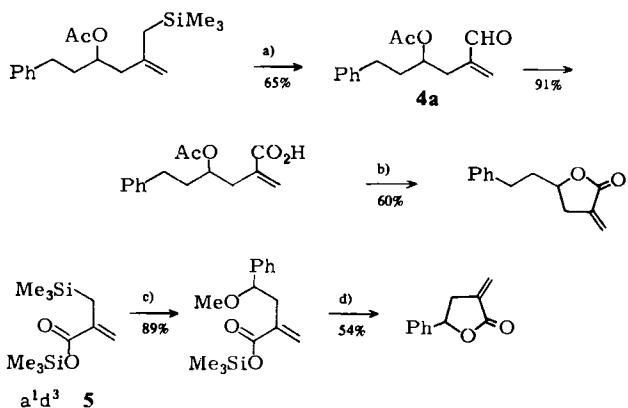
funktionalisierten Homoallylalkohol umgesetzt (Schema 16). Durch Reaktion mit PhSeCl und anschließend mit H_2O_2 (desilylierende Oxidation via Allylselenid und oxidative Umlagerung) wird der Allylalkohol **4** gebildet, der mit MnO_2 selektiv zum α,β -ungesättigten Aldehyd oxidiert wird. Die zweite Hydroxyfunktion wird hier wie in anderen Beispielen (siehe unten) von MnO_2 nicht angegriffen; der Aldehyd cyclisiert zum Lactol, das in situ zum Lacton weiteroxidiert wird. Ausgangsmaterial für das Grignard-Reagens **3** ist 2-Brom-3-(trimethylsilyl)propen **21**, welches auch von *Trost* et al.^[85], aber auf andere Weise, zur α -Methylenlactonsynthese eingesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.6).



Schema 16.

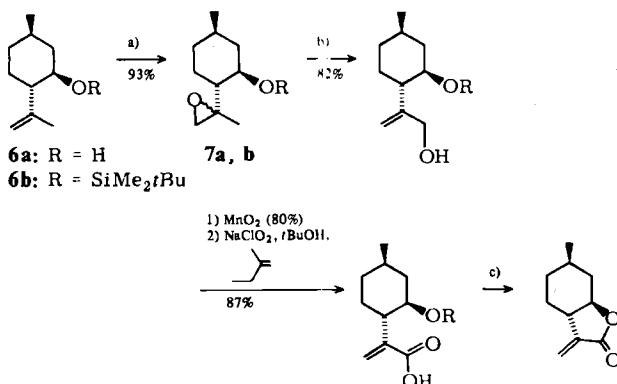
Funktionalisierte Allylsilane als Zwischenstufe treten auch bei den Synthesen von *Fujita* et al.^[41] und *Sakurai* et al.^[42a] auf; bei *Fujita* (Schema 17) ist der Schlüsselschritt eine desilylierende Oxidation eines Allylsilans zum α,β -ungesättigten Aldehyd, welche auf neuartige Weise direkt mit Iodosylbenzol, das durch Koordination mit einer Lewis-Säure aktiviert wurde, gelang (Schema 17). Anders als die Oxidation eines Allylsilans mit *m*-Chlorperbenzoësäure, welche unter Allylinversion verläuft (intermediäre Bildung des Epoxids), entstehen **4** und **4a** unter Allylretention. Bei der Oxidation zu **4a** und auch zu **4** findet zunächst ein Se^{2-} -Angriff auf das elektronenreiche Allylsilan und dann eine intramolekulare 3,2-Verschiebung statt. *Sakurai* et al.^[42a] setzten den Trimethylsilylester **5** mit einem Acetal um und erhielten durch Desalkylierung das α -Methylen- γ -butyrolacton (Schema 17).

Der in der Reaktionssequenz von *Itoh* et al.^[40] (Schema 16) entstehende kombinierte Homoallylalkohol-Allylalkohol **4** wird auch in vielen anderen Synthesewegen als Zwischenstufe angestrebt, da die selektive Oxidation mit MnO_2 eine cyclisierungsfähige Verbindung und dadurch einen guten Zugang zu den gewünschten Lactonen liefert. So wird z. B. in einer Arbeit von *Pinnick* et al.^[42b] (Schema



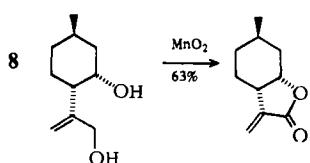
Schema 17. a) C_6H_5IO , $BF_3 \cdot Et_2O$. b) DCC, Pyridin. c) $PhCH(OMe)_2$, $BF_3 \cdot Et_2O$. d) 1) Me_3SiLi , 2) $MeOH$.

18) das geschützte Isopulegol **6b** in das Epoxid **7b** umgewandelt, welches in Gegenwart der starken Base $LiNEt_2$ eine regioselektive E2-Reaktion zum Allylalkohol eingeht. Die weitere Oxidation des durch MnO_2 gebildeten α,β -ungesättigten Aldehyds zur α,β -ungesättigten Carbonsäure ist nicht trivial, auch nicht bei der Oxidation anderer Allylalkohole zu den Carbonsäuren. Für diese Oxidation wurde das wohlfeile $NaClO_2$ empfohlen, auch in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen.

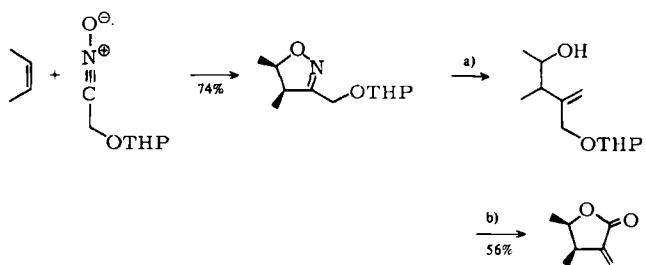


Schema 18. a) *m*-Chlorperoxybenzoic acid (CPBA). b) $LiNEt_2$, $-78^\circ C \rightarrow RT$. c) 1) Desilylierung, 2) DCC, Pyridin (77%); oder 1) Me_3SiLi , $CHCl_3$, Δ , 2) Destillation.

Das epimere Diol **8** wird mit MnO_2 direkt über das cyclische Halbacetal zu *cis*-*p*-Menthanolid umgewandelt^[42b]. Die Cyclisierung zum *cis*-verknüpften Lacton ist also leichter als zum *trans*-verknüpften Isomer.

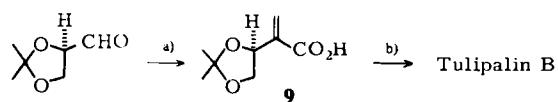


In der Route von Kozikowski et al.^[43a] (Schema 19) wird ein durch Cycloaddition gebildetes Isoxazolin reduktiv geöffnet und anschließend die *exo*-Methylen-Doppelbindung durch eine Wittig-Reaktion eingeführt. Abspaltung des Tetrahydropyranyl(THP)-Ethers und Oxidation mit MnO_2 ergeben auch hier das α -Methylenlacton.



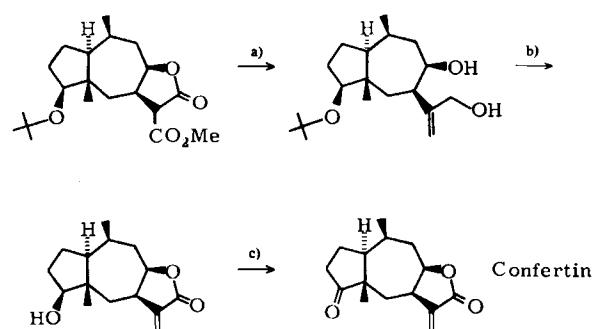
Schema 19. a) 1) H_2 , Raney-Nickel, 2) $H_2C=PPh_3$. b) 1) $TosOH$, $MeOH$ ($-OTHP \rightarrow OH$), 2) MnO_2 , CH_2Cl_2 .

2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd – ein in jüngerer Zeit viel benutzter chiraler Baustein – und vielleicht auch so etwas wie eine Modeverbindung^[43b] – wurde in mehreren Stufen zu **9** homologisiert und anschließend säurekatalysiert zu Tulipalin B cyclisiert^[43c] (Schema 20).



Schema 20. a) 5 Stufen. b) 1N HCl .

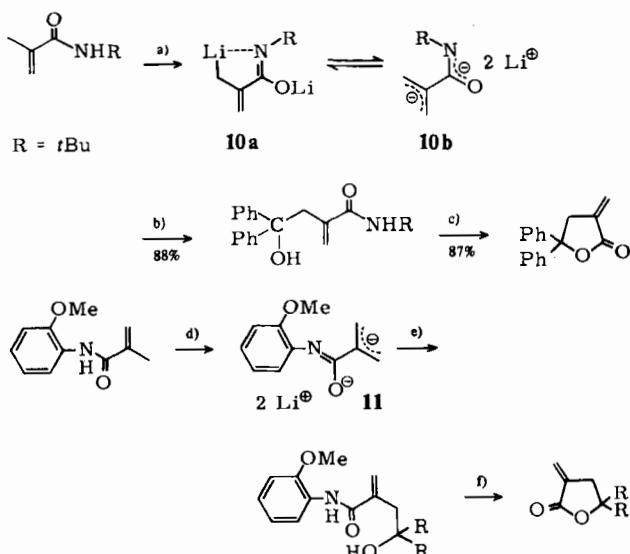
Eine weitere Möglichkeit, den gewünschten „gekreuzten“ Allylalkohol-Homoallylalkohol zu erhalten, zeigten Marshall et al.^[44] in der Synthese von Confertin (Schema 21). Das mit KH gebildete Enolat eines modifizierten Malonesters wird durch $LiAlH_4$ bis zum Dialkohol reduziert. Oxidation mit MnO_2 bildet das α -Methylenlacton; Ausbeuteangaben fehlen allerdings. Diese schon 1966 beschriebene Methode wird auch heute noch angewendet^[45,46].



Schema 21. a) 1) KH , 2) $LiAlH_4$. b) 1) MnO_2 , C_6H_6 , 2) CF_3CO_2H , 3) $iPrOH$, $NaOH$. c) CrO_3 , Pyridin, CH_2Cl_2 (Collins-Oxidation).

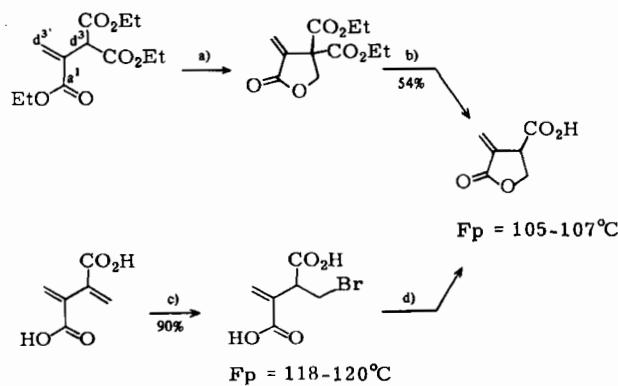
Als synthetische Äquivalente der hypothetischen $a^1d^3d^3$ -Methacrylsäure können *N*-substituierte Methacrylamide dienen, weil sie leichter als Acrylester deprotoniert und alkyliert werden. Diese 1980 entwickelte Methode wurde von drei Arbeitsgruppen zur Synthese von α -substituierten Acrylamiden^[47] und von α -Methylenlactonen^[48,49a] angewendet (Schema 22). Die Synthesen verlaufen über die Dianionen **10b** und **11**, die weniger leicht polymerisieren, wahrscheinlich weil der Amidstickstoff ein Lithium-Ion komplexiert und zugleich die Carbonylaktivität durch Elektronendelokalisation zurückgedrängt wird. Abspangen mit Ketonen liefert die cyclisierungsfähigen Homoallylalkohole (vgl. auch Abschnitt 4.3 zur Umpolung

von (*Z*)-2-Brommethyl-2-alkensäureestern zu $\alpha^1\text{d}^3\text{d}^{3'}$ -Bausteinen).



Schema 22. a) 2 BuLi/*N,N,N',N'*-Tetramethylethylenediamin (TMEDA)/THF, -70 → -20°C, 1 h. b) Ph₂CO. c) Xylool, Rückfluß, 3 d. d) KOtBu/BuLi. e) 1) R₂CO, 2) H₂O. f) 10proz. HCl.

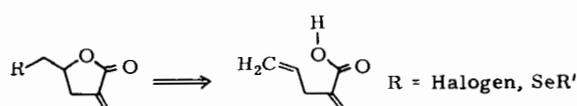
Ein interessanter $\alpha^1\text{d}^3\text{d}^{3'}$ -Baustein ist das leicht zugängliche, doppelt aktivierte Triethyl-2-propen-1,1,2-tricarboxylat, wie vor kurzem von Dowd et al.^[49b] gezeigt werden konnte. Bei dieser Verbindung reichen sogar katalytische Mengen an Kaliumhydrogencarbonat zur Deprotonierung und zur Herbeiführung der nucleophilen Addition an Formaldehyd. Nach der Decarboxylierung des rohen Lactonesters mit Salzsäure erhält man die kristalline β -Carbonsäure des α -Methylen- γ -butyrolactons in insgesamt 54% Ausbeute. Alternativ kann Butadien-2,3-dicarbonsäure glatt in Brommethyl-itaconsäure umgewandelt werden, welche unter neutralen oder schwach basischen Bedingungen spontan zum gleichen Lacton cyclisiert^[49b] (Schema 23).



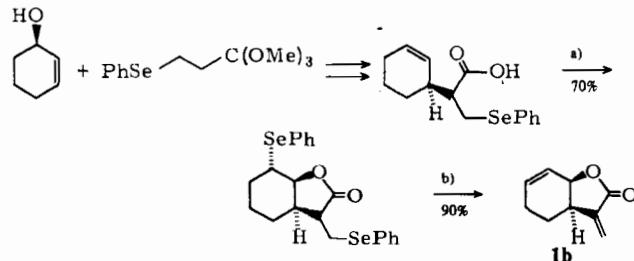
Scheme 23. a) 35% CH₂O, katalytische Mengen KHCO₃, 65°C, 25 min. b) 20% HCl. c) HBr/AcOH (1 mol). d) neutrale oder basische Lösungsmittel.

4.2. Cyclisierung von 2-Methylen-4-pentensäuren

Zerlegung:

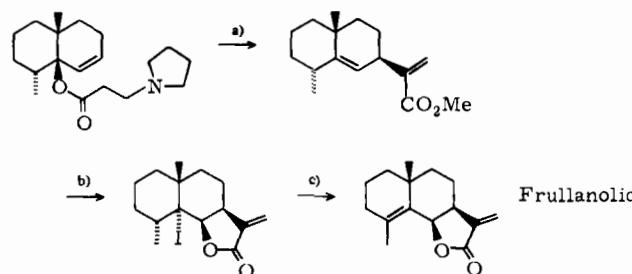


Raucher et al.^[50] nutzten die Claisen-Orthoesterumlagerung, welche direkt zur γ,δ -ungesättigten Carbonsäure oder 4-Pentensäure führt; die Cyclisierung gelang durch Sele-nolactonisierung. Oxidation der Phenylselenogruppen und spontane Eliminierung ergaben die α -Methylengruppe und eine weitere Doppelbindung (Schema 24).



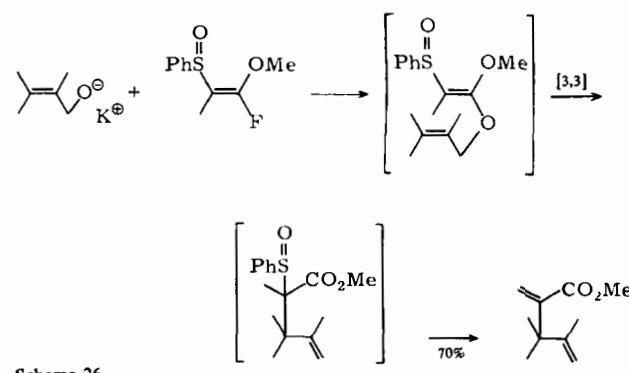
Scheme 24. a) PhSeX. b) 30proz. H₂O₂, THF. Die beiden übereinanderliegenden Pfeile bedeuten 1) Erhitzen in Mesitylen (160°C, 24 h) in Gegenwart von Trimethylessigsäure (0.1 Äquivalent); 2) Entmethylierung mit LiI in 2,6-Dimethylpyridin, Rückfluß, 2 h.

Analog zur Synthese von Raucher et al.^[50] gingen Still et al.^[51] von einem Allylalkohol aus (nicht gezeigt) und synthetisierten in einer Claisen-Triethylsilylketenacetal-Umlagerung (Ireland-Variante) den funktionalisierten Acrylesther, der in zwei Stufen mit 30% Gesamtausbeute in Frullanolid überführt wurde (Schema 25).



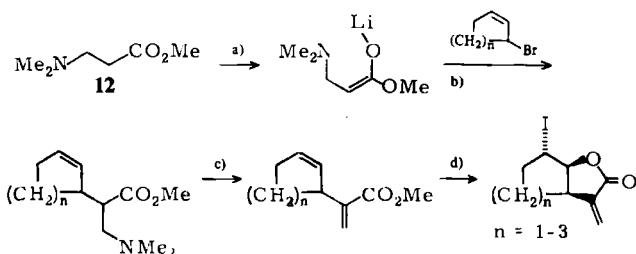
Scheme 25. a) 1) LDA/THF, 2) Et₃SiCl, 3) Δ , 4) (MeO)₂SO₂, MeOH, K₂CO₃. b) Iodolactonisierung; 5-exo-trig. c) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Mechanistisch verwandt ist auch die von Vatele^[52] kürzlich beschriebene Eintopfreaktion zur Synthese γ,δ -ungesättigter Ester mit α -Methylengruppe. Wiederum fungiert ein Allylalkohol als Edukt, das in drei Stufen in eine cyclisierungsfähige 2-Methylen-4-pentensäure umgewandelt wird (Schema 26): 1. Nucleophile Substitution am aktivierten vinylischen Kohlenstoffatom, 2. Claisen-Esterenolat-Umlagerung, 3. Sulfoxideliminierung unter Einführung der Doppelbindung.



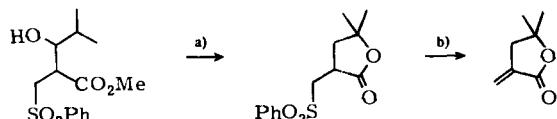
Scheme 26.

Helquist und *Yu*^[53a] setzten als d²-Acrylbaustein den 3-(*N,N*-Dimethylamino)propionsäuremethylester **12** ein (Schema 27), der durch Michael-Addition von Dimethylamin an Acrylester leicht zugänglich ist. Die Metallierung des Esters wird – wie bei den schon beschriebenen Methacrylamiden (Abschnitt 4.1) – durch Komplexierung mit Stickstoff erleichtert^[53b]. Die Umsetzung des Anions mit Allylbromiden ergibt die gewünschten γ,δ -ungesättigten Ester, welche nach Eliminierung der Aminogruppe der Iod-lactonisierung unterworfen werden.



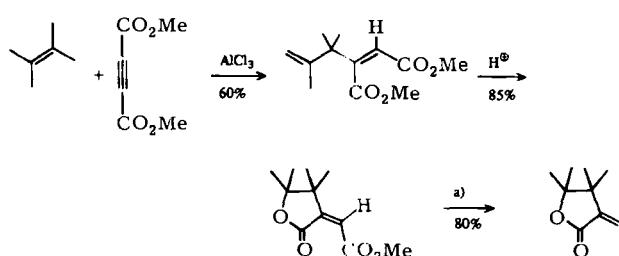
Schema 27. a) LDA, THF, -78°C. b) THF, Hexamethylphosphortriamid (HMPT), -78-25°C. c) 1) MeI, CH₃OH, 2) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), C₆H₆. d) 1) KOH, CH₃OH, H₂O, 2) HCl, H₂O, 3) KI, I₂, NaHCO₃.

Mechanistisch interessant, aber aufgrund ihrer drastischen Reaktionsbedingungen nicht allgemein anwendbar, sind die Methoden von *Shono* et al.^[54] (Schema 28) und *McCulloch* et al.^[55]. *Shono* et al.^[54] wandten eine von *Dobrev* und *Ivanov*^[56] beschriebene Methode zur Lactonbildung auf die Synthese von α -Methylenlactonen an.



Schema 28. a) Konz. H₂SO₄. b) Na₂CO₃, Dimethylformamid (DMF).

Die Synthese nach *McCulloch* et al.^[55] (Schema 29) wird von einer AlCl₃-katalysierten En-Reaktion^[57] des stark enophilen Acetylendicarbonsäure-dimethylesters eingeleitet. Nach der säurekatalysierten Lactonisierung wird die

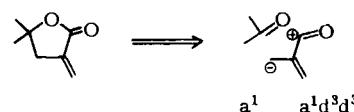


Schema 29. a) Cu, Chinolin.

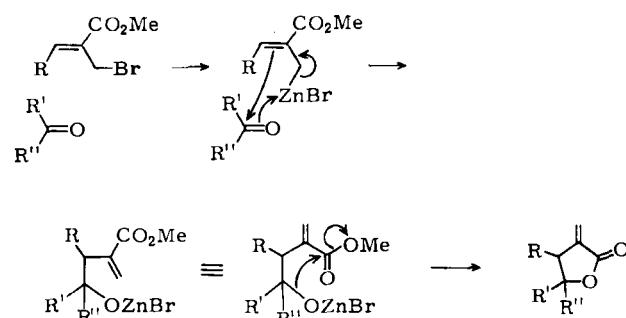
Esterfunktion reduktiv mit Kupfer in Chinolin entfernt. Da die Reduktion nur bei hochsubstituierten Fünfringen gelingt, ist die Anwendungsbreite dieser Reaktion ebenfalls begrenzt.

4.3. Metallunterstützte Reaktion von Aldehyden und Ketonen mit a¹a³a³-Komponenten

Zerlegung:

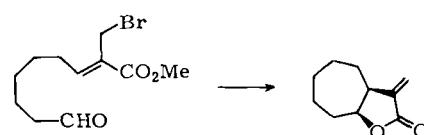


Bei dieser von *Dreiding* et al.^[58,59] und *U. Schmidt* et al.^[60] entwickelten Methode (Schema 30) wird ein (*Z*)-2-Bromomethyl-2-alkensäureester (a¹a³a³-Baustein) mit Zink in eine a¹d³d³-Zwischenstufe umgepolzt. Die Umsetzung mit a¹-Aldehyden oder -Ketonen verläuft unter Allylverschiebung und liefert ein intermediäres Alkoholat, welches spontan zum α -Methylenlacton cyclisiert. Die Dreiding-Schmidt-Reaktion, welche fälschlicherweise auch als Reformatsky-Synthese bezeichnet wird (bei der d²-Esterenolate, aber keine umgepolten d³-Komponenten eingesetzt werden), hat sich inzwischen vielfach zur Darstellung monocyclischer und Spiro- α -methylene lactone bewährt^[61].



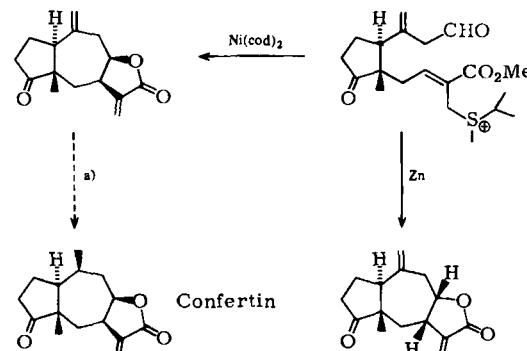
Schema 30.

Verläuft die Reaktion intramolekular, so entstehen aus acyclischen Verbindungen in einem Schritt bicyclische α -Methylenbutyrolactone^[62] (Schema 31).



Schema 31.

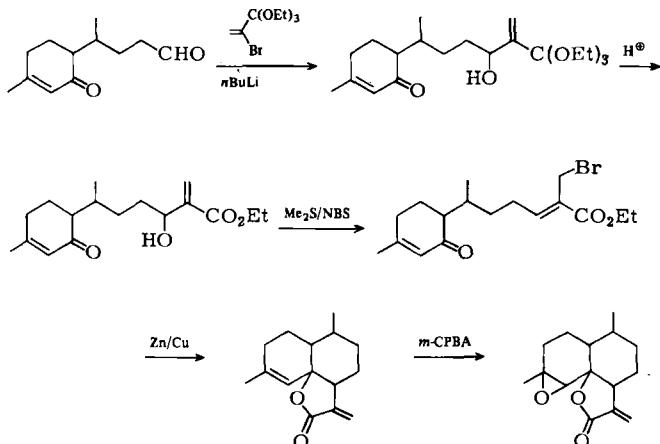
Semmelhack et al.^[63] gelang auf diese Weise 1978 die Synthese von (\pm)-Confertin (Schema 32). Bei der Zink-un-



Schema 32. a) Niedrige Ausbeute. cod = Cyclooctadien.

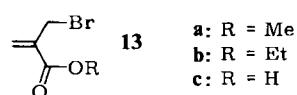
terstützten Cyclisierung erhielten sie das Confortin-Isomer mit der unnatürlichen Konfiguration, während die Nickel-unterstützte Cyclisierung das natürliche Isomer lieferte. Die selektive Hydrierung dieser Vorstufe zum Confortin gelingt allerdings nicht, ist aber auf einem Umweg möglich.

Dreiding et al.^[64] synthetisierten Verbindungen vom Arteannuin-Typ (Schema 33).

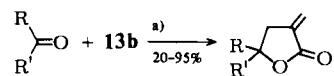


Schema 33. NBS = *N*-Bromsuccinimid.

Velleicht die wichtigsten Bausteine zur Synthese von γ -monosubstituierten und γ,γ -disubstituierten α -Methylen- γ -butyrolactonen sind der 2-(Brommethyl)acrylester 13a und der Ethylester 13b.

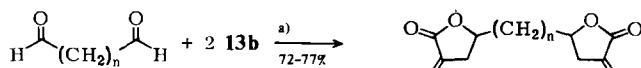


Kürzlich wurden die Darstellung von 13a in drei Stufen mit 50% Ausbeute und die von 13b in zwei Stufen mit 30% Ausbeute beschrieben^[65a]. 2-(Brommethyl)acrylsäure 13c ist auch kommerziell erhältlich^[65b]. Ben Ezra et al.^[10] berichteten über die Synthese von mehr als dreißig, zum Teil strukturell komplexen Lactonen, ausgehend von 13b (Schema 34).



Schema 34. a) 1) Zn/THF, 2) verd. HCl.

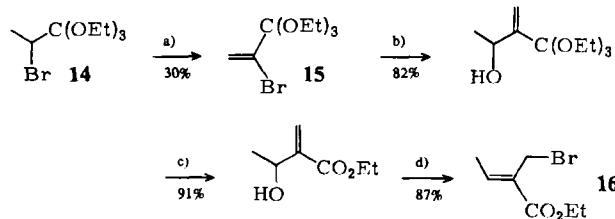
Ähnlich verfuhren Heindel et al.^[66a], Lee et al.^[66b] sowie Cassady et al.^[67a] (Schema 35), die aus Dialdehyden in der entsprechenden Eintopfreaktion Bislactone^[67b] (Doppel-Haptene) erhielten^[67c].



Schema 35. a) 1) Zn/THF, 2) verd. H₂SO₄, 0°C.

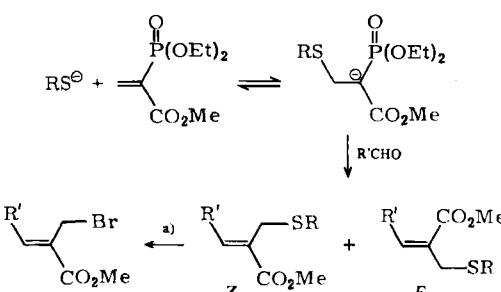
Bei der metallunterstützten Cyclisierung zu bicyclischen α -Methylenlactonen liegt die Schwierigkeit der Synthese oft in der Darstellung der funktionalisierten Methacrylsäure als Edukt.

Dreiding et al.^[68a] stellten ausgehend vom 2-Brom-ortho-propionsäureester 14 in mehreren Stufen den 2-Brom-orthoacrylsäureester 15 her. 15 wurde mit *n*-Butyllithium zur Lithiumverbindung, einem d²-Acrylsäureester, ummetalliert. Nach Abfangen mit Aldehyden wurde der Hydroxy-ester zu den substituierten Allylbromiden 16 umgelagert (Schema 36).



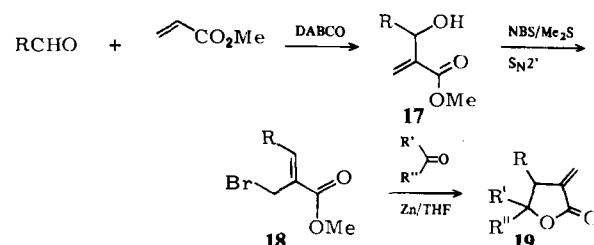
Schema 36. a) 1) KOtBu, 2) Br₂, CuO, 3) KOH, EtOH, 2) CH₃CHO. c) H₂SO₄. d) NBS/Me₂S.

Die Synthese der allylischen Schwefel-Verbindung als a¹a³a^{3'}-Verläufer (Semmelhack et al.^[68b]) erfordert ebenfalls mehrere Stufen und ist nicht (*Z*)-selektiv. Die letzte Stufe, die Umwandlung des allylischen Sulfids ins Bromid, ist ebenfalls nicht ganz einfach (Schema 37).



Schema 37. a) 1) [O], 2) (MeO)₂P, 3) PBr₃ (Gesamtausbeute 20-25%); oder 1) MeOSO₂F, 2) LiBr (Gesamtausbeute 93%).

Bei der Synthese einer Vielfalt von Allylalkoholen und ihrer Vorläufer, welche am zentralen Kohlenstoffatom weiter funktionalisiert sind^[69], haben wir die notwendigen a¹a³a^{3'}-Kupplungsreagentien (die allylischen Bromide 18) in sehr guten Ausbeuten durch DABCO (Diazabicyclo[2.2.2]octan)-katalysierte Kupplung von Acrylestern und Aldehyden zu 17 und anschließende bromierende Allylumlagerung erhalten^[70-72] (Schema 38).

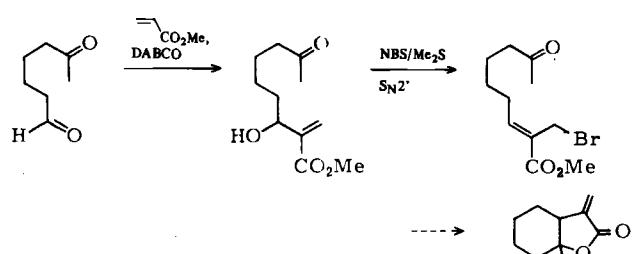


Schema 38.

Die Reaktion der 2-(Hydroxyalkyl)acrylester 17 mit N-Bromsuccinimid/Dimethylsulfid liefert regioselektiv (S_N2'-Reaktion) und stereoselektiv (*Z*)-2-(Brommethyl)-2-alkensäureester 18, unabhängig von der Gruppe R¹^[70-72]. Durch die metallinduzierte Kupplung von 18 mit Carbo-

nylverbindungen sind auch β -substituierte α -Methylenlactone wie **19** leicht zugänglich. Ein weiterer Vorteil dieses Weges ist, daß Acrylester ohne Substanzverlust α -funktionalisiert werden können, wobei zahlreiche potentielle Reaktionszentren toleriert werden. Esoterische Acrylsäurebausteine und Organometall-Bedingungen sind überflüssig.

Die selektive Kupplung eines Ketoaldehyds, z. B. 6-Oxo-heptanal, mit Acrylester in Gegenwart von DABCO ist ebenfalls möglich, wobei die weniger reaktive Ketongruppe nicht maskiert zu werden braucht. Nach der Bromierung mit NBS/Me₂S, welche wie üblich mit sauberer Allylumlagerung abläuft, erhält man ein cyclisierungsfähiges Molekül^[73] (Schema 39).

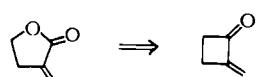


Schema 39.

Neben diesen Verbindungen wurden – wie bereits in Abschnitt 4.1 beschrieben – auch andere a^1d^3 -Komponenten zur Cyclisierung verwendet: das Allylsilan **5** und die Dianionen von **10** und **11**. Die Methode mit allylischen Bromestern bietet folgende Vorteile: einfache Synthese, hohe Konvergenz, milde Reaktionsbedingungen und Verträglichkeit mit weiteren potentiellen Reaktionszentren. Zumindest für die Synthese vieler strukturell einfacher α -Methylen- γ -butyrolactone handelt es sich hier um die Methode der Wahl.

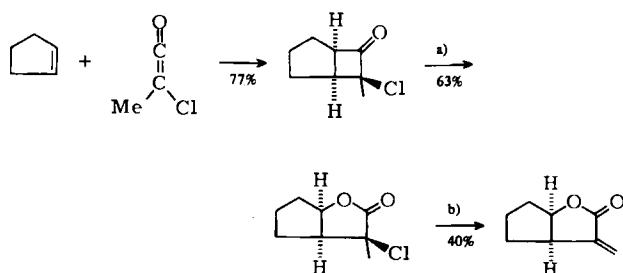
4.4. Einschub von Sauerstoff über die Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-Methylencyclobutanonenen

Zerlegung:



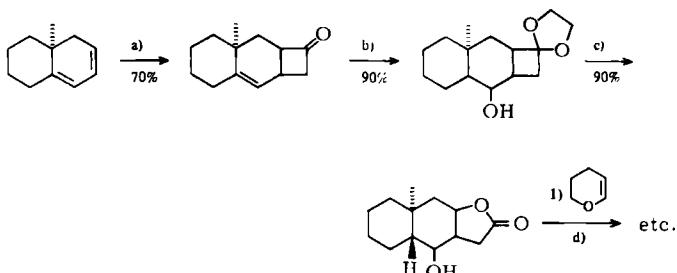
Für die Synthese von α -Methylenlactonen durch Baeyer-Villiger-Oxidation gibt es nur wenige Beispiele. Die Synthesen von Hassner et al.^[74] und Roberts et al.^[75] seien hier angeführt. Wie Schema 40 zeigt, wird dieser Weg durch eine [2+2]-Cycloaddition von Chlor- oder Bromketenen an reaktionsfähige Doppelbindungen unter Bildung eines funktionalisierten Cyclobutanons eingeleitet. Baeyer-Villiger-Oxidation mit ausschließlicher Wanderung des Brückenkopfkohlenstoffatoms und anschließender Abspaltung von Halogenwasserstoff liefern das gewünschte Lacton.

Verfolgt man das Schicksal der drei Kohlenstoffatome des Chlorketens, so sieht man, daß diese in das Produkt als Acryleinheit eingebaut werden. In dieser Reaktion beträgt die Gesamtausbeute an α -Methylenlacton – ausgehend vom Halogenketenvorläufer – 20%. Es bleibt abzuwarten, wie weit sich dieser Weg präparativ ausbauen läßt. Eine Limitation der Cycloadditionsroute ist, daß nur *cis*-verknüpfte Lactone entstehen (vgl. auch Abschnitt 4.8).



Schema 40. a) H₂O₂, CH₃CO₂H. b) Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), NaI, Dimethylsulfoxid (DMSO).

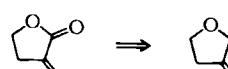
Auch Grieco et al.^[76] erhielten ein γ -Lacton in einer Baeyer-Villiger-Oxidation und bauten die α -Methylengruppe nachträglich durch Umsetzung des Enolates mit Formaldehyd ein (siehe Abschnitt 4.7) (Schema 41).



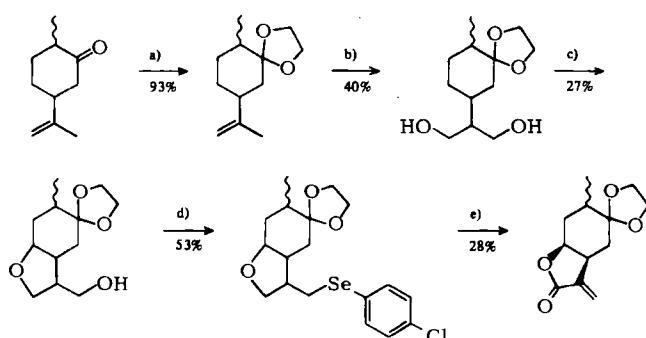
Schema 41. a) 1) Cl₂CHCOCl, 2) Zn/CH₃CO₂H. b) 1) Ketalbildung, 2) BH₃/THF, NaOH/H₂O₂. c) 1) 10proz. HCl, 2) HOAc/30proz. H₂O₂. d) 2) α -Methylierung.

4.5. Einbau von Carbonylsauerstoff durch Oxidation von 3-Methylentetrahydrofuranen

Zerlegung:



Diese sehr einfache Methode, die möglicherweise auch bei der Biosynthese abläuft, wurde erst kürzlich beschrieben. Ausgehend vom Dihydrocarvon stellten Brocksom und Ferreira^[77] monoterpenoide α -Methylen- γ -butyrolactone dar (Schema 42). Nach einer interessanten oxidativen Cyclisierung mit Bleitetraacetat zum Tetrahydrofuranerivat (vgl. auch Barton-Reaktion) wird die *exo*-Methylengruppe durch Selenoxid-Eliminierung gebildet. Schließlich

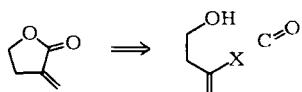


Schema 42. a) TosOH, HOCH₂CH₂OH. b) 1) *m*-CPBA, 2) LDA, 3) Bz₂H, H₂O₂, NaOH. c) Pb(OAc)₄. d) 1) TosCl, Pyridin, 2) *p*-Cl-C₆H₄-Se⁺. e) 1) H₂O₂, THF, 2) CrO₃, Pyridin.

wird der Carbonylsauerstoff analog zur Methode von *Dauben* et al.^[78] durch Collins-Oxidation mit $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyridin}$ eingeführt. Es bleibt abzuwarten, ob andere Oxidationsmittel bessere Ausbeuten bringen.

4.6. Einbau einer Carbonylgruppe in funktionalisierte Homoallylalkohole

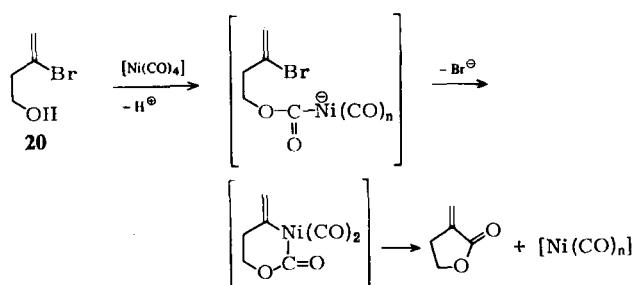
Zerlegung:



Diese Synthese kann durch Reaktionen aus der „Zauberkiste“ des Organikers realisiert werden:

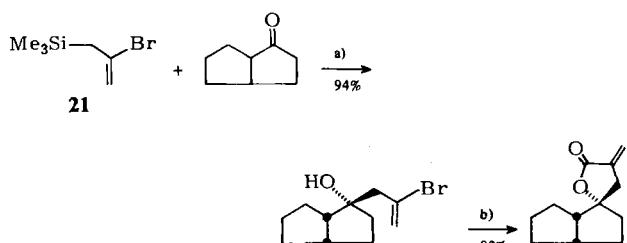
- Übergangsmetall-katalysierte Carbonylierung eines vinyatisch substituierten Homoallylalkohols,
- Anwendung der Shapiro-Reaktion.

a) Die von *Corey* und *Hegedus*^[79] beschriebene Übergangsmetall-katalysierte Carbonylierung diente in intramolekularer Reaktion in den letzten Jahren immer häufiger zur Synthese von α -Methylenlactonen. Katalysatoren und Reagentien sind Übergangsmetall(0)-Verbindungen, meist von Nickel oder Palladium. Schema 43 zeigt den diskutierten Mechanismus^[80,81] der Nickel-induzierten Reaktion, bei der meist 3-Bromhomoallylalkohole **20** eingesetzt werden. In jüngster Zeit haben *Ban* et al. auch die reaktiveren 3-Iodhomoallylalkohole als Edukte eingesetzt^[86b].



Schema 43.

Stellvertretend für andere Synthesen^[82-84] seien hier jene von *Trost* et al.^[85] und *Stille* et al.^[86a] beschrieben. *Trost* et al.^[85] verknüpften ein funktionalisiertes Allylsilan mit einer Carbonylverbindung, um den für den Einschub der Carbonylgruppe benötigten funktionalisierten Homoallylalkohol zu erhalten. Das tricyclische Spiro- α -methylene-lacton wird stereoselektiv und in hoher Ausbeute gebildet (Schema 44).

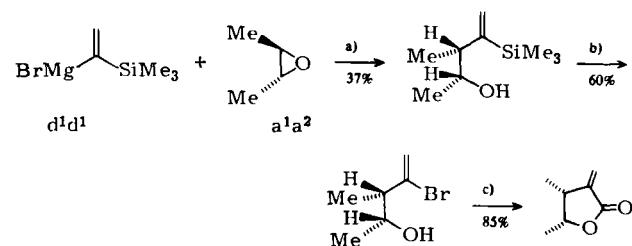


Schema 44. a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78 \rightarrow 0^\circ\text{C}$. b) $1.5[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Ni}(\text{CO})_2]$, Et_3N , THF , Rückfluß.

Das Grignard-Reagens **3** von 2-Brom-3-(trimethylsilyl)propen **21** kann auch mit Epoxiden zu Verbindungen mit 1,4-Abstand umgesetzt werden^[40] (vgl. Abschnitt 4.1) und unter CuI -Katalyse an α,β -ungesättigte Enone Michael-artig addiert werden, wobei Cyclopentanvorläufer gebildet werden^[85]. Die Möglichkeit, in **21** die Carbanionenreaktivität zu speichern und selektiv das Allylsilan zu aktivieren (mit TiCl_4) und das Bromid zu metallieren (mit Magnesium), macht es zu einem wertvollen Äquivalent für das hypothetische Dianion **22** (vgl. auch die Umwandlung von **3** in **4**).

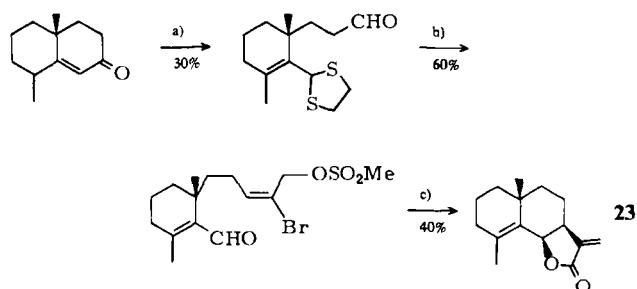


Stille et al.^[86a] setzten eine vinyliche Grignard-Verbindung (einen d^1d^1 -Ethylen-Baustein) mit Epoxiden (a^1a^2 -Komponente) um und erhielten so den gewünschten Homoallylalkohol. Die elektrophile Substitution der Trimethylsilylgruppe durch Brom liefert den erforderlichen 3-Bromhomoallylalkohol für die carbonylierende Cyclisierung^[86a] (Schema 45).



Schema 45. a) 1) CuI , THF , Et_2O , 2) H^+ . b) 1) $\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C , 2) NaOMe/MeOH . c) 1) CO , $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, 2) CH_3CN , K_2CO_3 .

Eine interessante Doppelrolle spielt Carbonynickel bei der Synthese von (\pm)-Frullanolid **23** (*Semmelhack* et al.^[87], Schema 46).

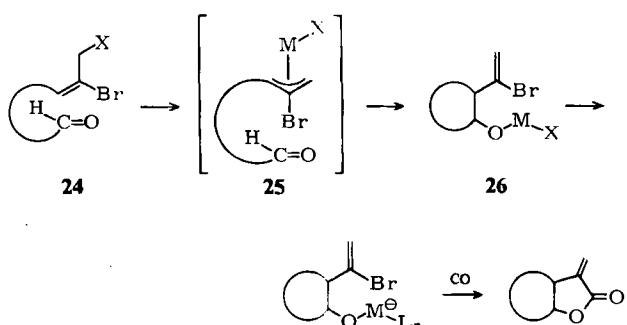


Schema 46. a) 4 Stufen. b) 2 Stufen. c) $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$, C_6H_6 , 65°C .

Das allylische System in **24** kann zunächst als π -Allylnickel-Komplex **25** aktiviert werden ($M = \text{Ni}$)^[88] und mit der Aldehydfunktion zu **26** cyclisieren (potentiell eine *cis/trans*-Mischung). In der nächsten Stufe fungiert Tetracarbonynickel als Carbonylierungsreagens zur Bildung des α -Methylenlactons (Schema 47).

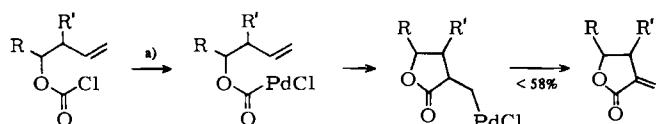
Eine sehr hohe Selektivität für eine *cis*-Verknüpfung des Lactons sowie für die *syn*-Orientierung des Lactons in Bezug auf die anguläre Methylgruppe wird beobachtet (vgl. **23**); der Grund für diese stereochemischen Befunde ist noch nicht klar.

Eine Variante der Übergangsmetall-katalysierten Cyclisierung wurde jüngst von einer französischen Arbeitsgruppe



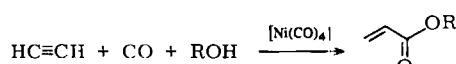
Scheme 47.

pe^[92] vorgestellt. Bei dieser Reaktion wird CO nicht unter Pd⁰-Katalyse eingebaut und cyclisiert, sondern der Homallyalkohol wird mit Phosgen als C₁-Baustein zum Chlorformiat verestert, welches dann zum α-Methylenlacton cyclisiert (Schema 48).



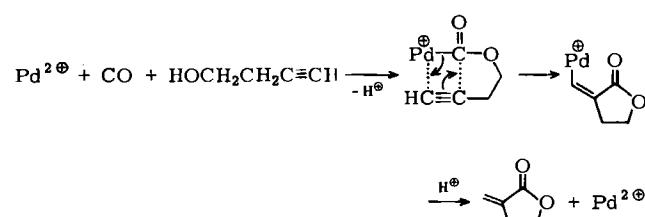
Scheme 48. a) [Pd(PPh₃)₄], Na₂CO₃.

Ein fundamentales Ergebnis der Reppe-Chemie ist die Darstellung von Acrylestern durch Nickel-katalysierte Carbonylierung von Acetylenen^[93] (Schema 49).



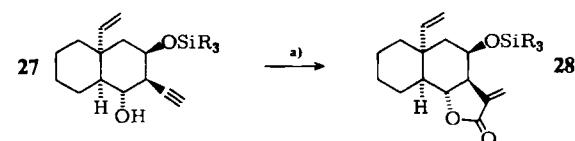
Scheme 49.

Wie Norton et al. zeigen konnten, verläuft die Reaktion intramolekular, wenn man einen Homopropargylalkohol mit CO in Gegenwart von PdCl₂/SnCl₂ und tertiärem Phosphor als Katalysator umsetzt^[90] (Schema 50).



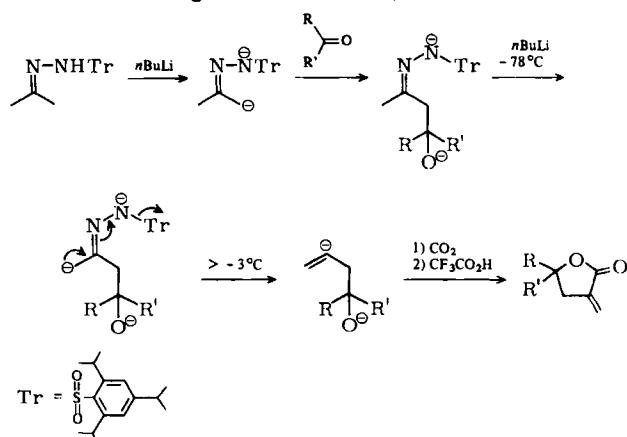
Scheme 50.

Die Reaktion verläuft unter vergleichsweise milden Bedingungen. In einem Modellexperiment zur Etablierung der Ring-BC-Funktionalität wandelten Heathcock et al.^[91] den *trans*-Homopropargylalkohol 27 in das *trans*-verknüpfte Lacton 28 um (Schema 51). Die Ausbeute ist zwar niedrig (21%), doch wird auf diesem Weg das α-Methylenlacton direkt gebildet, und die α-Methylenierung eines γ-Lactonvorläufers ist nicht notwendig.



Scheme 51. a) PdCl₂, CO, Thioharnstoff

b) Eine weitere Variante ist der Einbau von CO nach Barrett et al. über die Shapiro-Reaktion, wobei CO₂ als CO-Baustein fungiert^[93] (Schema 52).

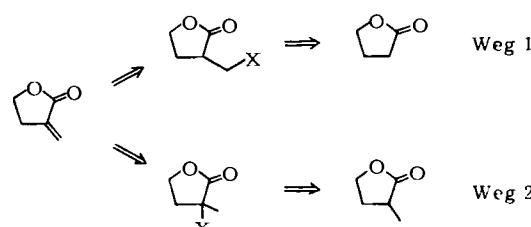


Scheme 52.

Das Dianion, gebildet aus aktiviertem Acetonhydrazen, wird mit Ketonen umgesetzt. Durch Stickstoffabspaltung bildet sich wie üblich ein Vinyl-Anion (vgl. auch 22), das nach Abfangen mit Kohlendioxid (Carboxylierung statt Carbonylierung) zum α-Methylenlacton cyclisiert. Diese Reaktionssequenz verläuft nur in stark basischem Milieu, in dem hochfunktionalisierte Moleküle nicht immer stabil sind.

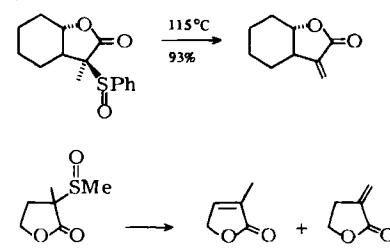
4.7. α-Methylenierung von 2-Oxotetrahydrofurancyclen

Zerlegung:



Der nachträgliche Einbau der α-Methylengruppe hat sich schon seit vielen Jahren zur Synthese der α-Methylen-lactone bewährt. Da die Methoden in Übersichten beschrieben worden sind, sollen hier nur Unterschiede und neue Methoden erwähnt werden.

Zum Einbau der α-Methyleneinheit wird meist ein funktionalisierter C₁-Baustein eingeführt und anschließend durch Eliminierung die Doppelbindung gebildet (Weg 1). Aber auch die Einführung einer Fluchtgruppe α-ständig zur Carbonylgruppe bei bereits vorhandener Methylengruppe ist bekannt (Weg 2). Hier führt die Eliminierung ebenfalls zur exocyclischen Doppelbindung, obwohl auch die endocyclische Doppelbindung gebildet werden kann^[94–96] (Schema 53).

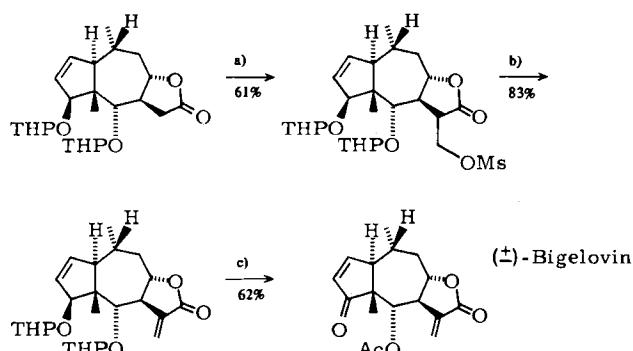


Scheme 53.

Um die Bildung der endocyclischen Doppelbindung zu vermeiden, baut man die Fluchtgruppe β -ständig zur Carbonylgruppe ein (Weg 1).

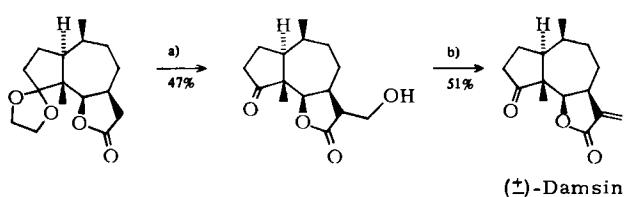
Zwei Methoden werden zur Zeit am häufigsten genutzt:

1. Das Lacton wird in das Enolat umgewandelt und anschließend mit Formaldehyd als Hydroxymethyllderivat abgefangen. Alternativ wird das Anion mit Ameisensäureester abgefangen und dann zum Hydroxymethyllderivat reduziert. Nach Umwandlung der Hydroxygruppe in eine Tosylat- oder Mesylatgruppe gelingt leicht Eliminierung mit einer Base.



Schema 54. a) 1) LDA, 2) CH_2O , 3) MsCl ($\text{Ms} = \text{Methansulfonyl}$), Pyridin. b) DBU. c) 1) Hydrolyse, 2) MnO_2 , 3) Ac_2O , Dimethylaminopyridin (DMAP).

Als fast willkürliche Beispiele seien hier die Synthese von (±)-Bigelovin (Grieco et al.^[97], Schema 54) und die Synthese von (±)-Damsin (Vanderwalle et al.^[98], Kretschmer et al.^[99], Schema 55) gezeigt.

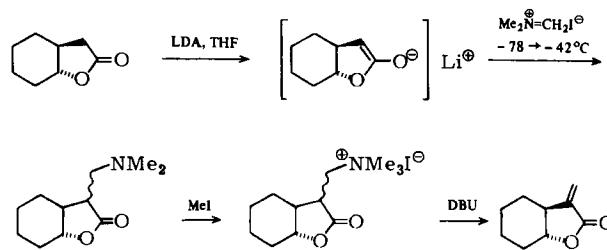


Schema 55. a) 1) NaH , HCO_2Et , 2) NaBH_4 , MeOH , 3) HCl , MeOH . b) 1) TosCl , 2) Δ , Pyridin.

Andere Sesquiterpenlactone, die durch α -Methylenierung auf diese Weise erhalten wurden, sind z. B. (±)-Ambrosin, (±)-Psilotachycin C^[100a] sowie (±)-Eriolanin und (±)-Eriolangin^[100b]. Auch auf die Synthese von Guaianoliden, die bisher viel weniger als Pseudoguaianolide bearbeitet wurden, wurde diese von Grieco et al.^[101c] entwickelte Methodik angewandt; so entstanden unter anderem (±)-Compressanolid und (±)-Estasiatin (Vanderwalle et al.^[101a,b]).

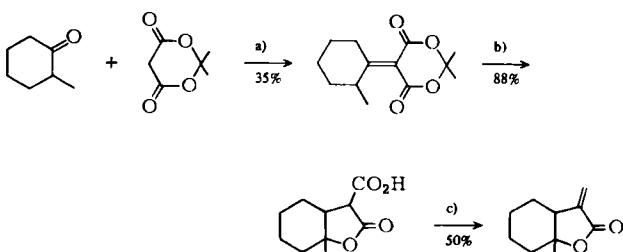
2. Bei einer weiteren wertvollen Methode zur Einführung der α -Methylengruppe tritt die $-\text{NR}_3$ -Gruppe aus. Diese kann durch Abfangen des Lactonenolats mit Dimethyl(methylen)ammoniumsalzen eingeführt werden. Nach Quaternierung des Stickstoffs wird unter Bildung der Doppelbindung eliminiert^[102–105] (Schema 56).

Ähnlich verlaufen die Synthesen von (±)-Eriolanin (Schlessinger et al.^[106a]) und von Vernolepin (Isobe et al.^[106b]). Auch die Einführung der α -Methylengruppe



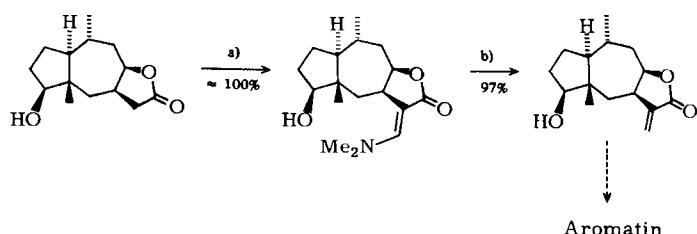
Schema 56.

durch reduktive Aminierung eines α -Carboxylactons mit $\text{CH}_2\text{O}/\text{HNEt}_2$ ist schon seit zehn Jahren bekannt^[107a] und vor einiger Zeit wieder bei der Synthese von bicyclischen α -Methylenlactonen über Meldrumsaure angewendet worden^[107b] (Schema 57).



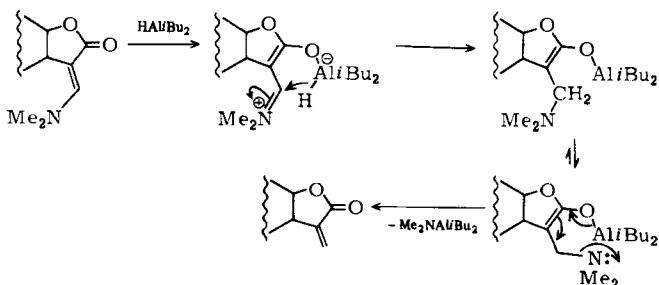
Schema 57. a) TiCl_4/THF , Pyridin. b) H_2SO_4 . c) 1) $\text{H}_2\text{CO}/\text{HNEt}_2$, 2) NaOAc/HOAc .

Ein Nachteil vieler bisher beschriebener Methoden ist die Verwendung starker Basen zur Erzeugung des Lactonenolates. Einen Fortschritt brachte die Einführung des Bredereck-Reagens^[108] durch Ziegler et al.^[109a] (Schema 58).



Schema 58. a) $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CHOMe}$, Δ . b) 1) HAliBu_2 , THF, Hexan, $-78\text{--}25^\circ\text{C}$, 2) aq. NH_4Cl .

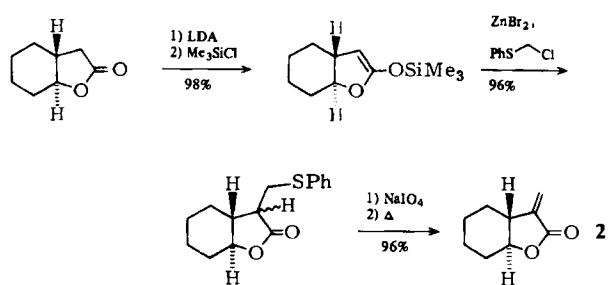
Durch dieses Reagens wird im ersten Schritt das vinylogue Carbamat gebildet, das mit HAliBu_2 selektiv und in bemerkenswert hoher Ausbeute zum α -Methylenlacton reduziert wird (Schema 58). Starke Basen, die bei den anderen Methoden zur Bildung des Lactonenolats notwendig sind, werden somit vermieden. Weiterhin legt der in Schema 59 formulierte Reaktionsmechanismus nahe, daß



Schema 59.

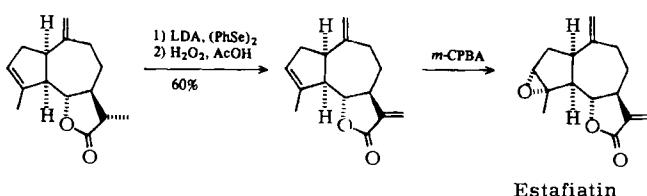
die spezifische Deuterierung der Methylengruppe^[109b] durch Reduktion des vinylogen Carbamats mit DALiBu₂ möglich sein sollte.

Auch Schwefel- und besonders Selen-haltige Substituenten können als Fluchtgruppen dienen. Paterson und Fleming^[110a] beschrieben eine Synthese, in der die CH₂SPh-Gruppe exocyclic in β-Stellung eingebaut wurde (Weg 1). Nach der Oxidation zum Sulfoxid wird die Gruppe wie üblich durch Erhitzen in einer pericyclischen Reaktion entfernt (Schema 60).



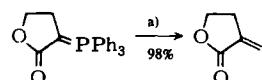
Schema 60.

Der Einbau der Phenylselenogruppe über das elektrophile Diphenyldiselenid und die Eliminierung zur Doppelbindung waren Schritte der Synthese von Estafiatin^[110b,c] (Schema 61).



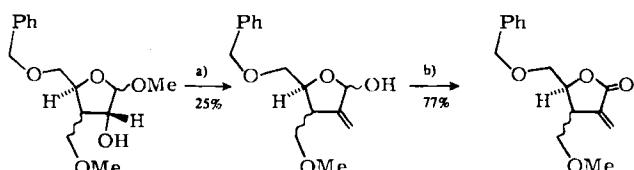
Schema 61.

Seit einigen Jahren ist bekannt, daß α-Methylenlactone über die Wittig-Reaktion synthetisiert werden können^[111, 112], doch wurde diese Reaktion nur vereinzelt eingesetzt (Schema 62).



Schema 62. a) Paraformaldehyde.

Fraser-Reid et al.^[113] und Nair et al.^[114] haben gezeigt, daß chirale α-Methylenlactone aus dem chiralen Pool durch eine Wittig-Reaktion erhalten werden können (Schema 63).

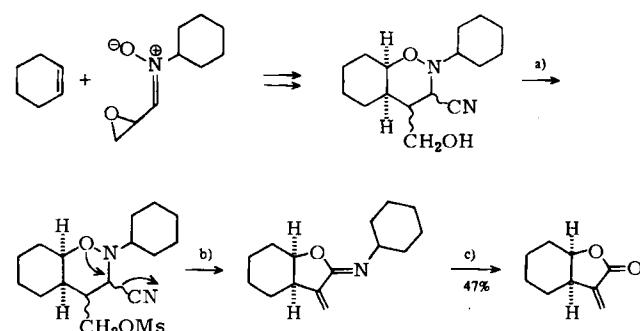


Scheme 63. a) 1) Pyridiniumchlorochromat (PCC), CH₂Cl₂, 2) Ph₃P=CH₂, 3) 1,2-Dimethoxyethan (DME)/H₂O. b) Ag₂CO₃-Celite.

4.8. Verschiedenes

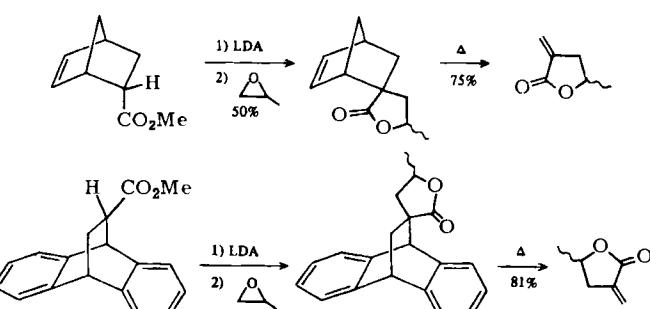
An dieser Stelle sollen Synthesemethoden behandelt werden, deren Zersetzung nicht durch Schema 2 erfaßt wird. Es handelt sich dabei um pericyclische Reaktionen und Umlagerungen:

a) Die von Eschenmoser et al.^[115] beschriebene Cycloaddition von Nitronen an Olefine (Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf) wurde von Riediker und Graf^[116] weiter untersucht. Wie bereits erwähnt (siehe Abschnitt 4.4), ist die Cycloaddition in ihrer Anwendbarkeit insofern limitiert, als nur *cis*-verknüpfte Lactone hergestellt werden können (Schema 64).



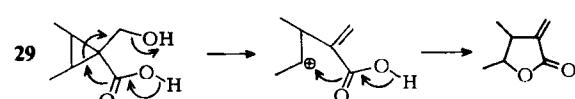
Scheme 64. a) MsCl/Pyridin. b) KOtBu/tBuOH. c) 0.25 N H₂SO₄, CCl₄.

b) In einer Diels-Alder-Reaktion kann eine Schutzgruppe an die CC-Doppelbindung des Acrylesters addiert werden. Nach der Deprotonierung mit LDA ergibt die S_N2-Reaktion mit Propylenoxid die Verbindung mit der gewünschten 1,4-Anordnung der funktionellen Gruppen, und dann wird das Spirolacton gebildet. Im letzten Schritt wird die Schutzgruppe durch Cycloreversion wieder abgespalten^[117, 118] (Schema 65).



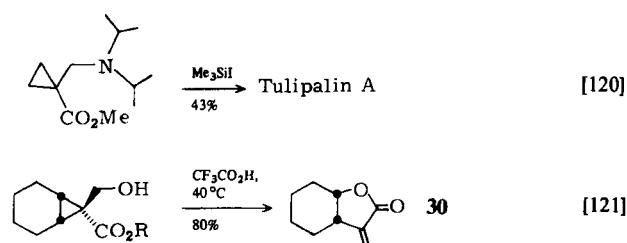
Scheme 65.

c) Ein dritter Weg zur Synthese von α-Methylenlactonen ist die von Hudrik et al.^[119] entwickelte Cyclopropan-Umlagerung. Im Cyclopropanedukt **29** sind bereits alle Atome des Produkts vorgegeben. Die Ionisierung unter S_N1-ähnlichen Bedingungen gibt ein Homoallyl-Kation, welches intramolekular von der Carboxygruppe abgefangen wird (Schema 66). Im Fall der Bildung des bicyclischen Lactons **30** sind die beiden Ringe *cis*-verknüpft (Schema 67).



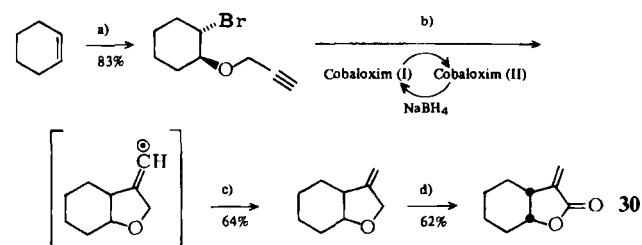
Scheme 66.

Beispiele aus jüngerer Zeit wurden von Hiyama et al.^[120] und Hudrik et al.^[121] beschrieben. Das empfindliche Tulipalin A bildet sich im praktisch neutralen, nichtwäßrigen Milieu in 43% Ausbeute^[120].



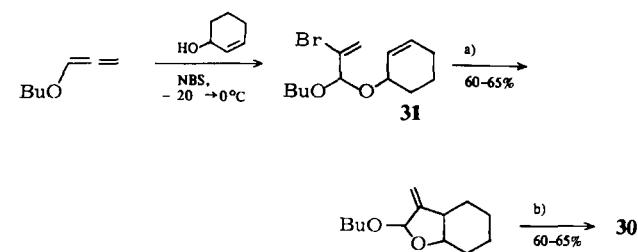
Schema 67.

d) Die Bildung von CC-Bindungen kann auch durch Kohlenstoffradikale ausgelöst werden; dies ist in jüngster Zeit ein populäres Forschungsgebiet^[122]. Die Radikale reagieren mit elektronenreichen und elektronenarmen π-Systemen im neutralen Milieu. So sind Verbindungen mit zahlreichen weiteren potentiellen Reaktionszentren ohne Schutzgruppen einsetzbar. Ein Beispiel ist die Cyclisierung eines Propargylethers zu einem sekundären Kohlenstoffradikal. Dieses Radikal entsteht durch Einelektronenübertragung (SET) aus katalytischen Mengen Cobaloxim(I), welches aus Cobaloxim(II) in einem Kreislauf regeneriert wird^[123]. Der letzte Schritt, die Oxidation des 3-Methylen-tetrahydrofurans zum Lacton, bleibt präparativ schwierig (Schema 68).



Schema 68. a) HC≡C-CH₂OH, NBS, -30°C→RT. b) e° (-Br°). c) Solvens-H. d) CrO₃, Pyridin, CH₂Cl₂.

Ein anderer Weg geht vom funktionalisierten Bisallyl-ether **31** aus, welcher wiederum mit NBS und Allylalkohol im Überschuß bei niedriger Temperatur hergestellt wird, wahrscheinlich über eine ionische Zwischenstufe. Die Erzeugung des Vinylradikals aus **31** gelingt unter Standardbedingungen. Obwohl **31** verschiedenartige labile Wasserstoffatome trägt (allylische H-Atome und ein Acetal-H-Atom), verläuft die Cyclisierung mit respektablen 60–65% Ausbeute. Jones-Oxidation gibt das gewünschte Lacton **30**^[124] (Schema 69).



Schema 69. a) Bu₃SnH, 2,2'-Azobis(isobutyronitril) (AIBN), C₆H₆. b) Jones-Oxidation.

Für die Reaktion mit dem Allenylether können neben 2-Cyclohexenol andere Allylalkohole eingesetzt werden.

Die Radikalreaktionen illustrieren, daß neue synthetische Methoden durch das Fegefeuer der praktischen Anwendung und der Totalsynthese gehen müssen. Umgekehrt ist klar, daß eine so wichtige Heterocyclenklasse wie die der α-Methylen-γ-butyrolactone das gesamte uns zur Verfügung stehende Arsenal synthetischer Methoden mobilisiert.

5. Ausblick

Nachdem von Kupchan 1970 die cytotoxische Wirkung der Sesquiterpenlactone erkannt wurde, war der Startschuß für eine stürmische Entwicklung gefallen, die noch heute anhält und in verschiedene Richtungen weitergeht. Die Isolierung sowie Identifizierung vieler weiterer deratiger Verbindungen, besonders durch Bohlmann et al.^[125], und Totalsynthesen folgten. Zugleich fungierten Lactone als Leitsubstanzen bei der Suche nach Verbindungen mit vielseitiger biologischer Aktivität, und die Aufmerksamkeit war auch auf ganz andere Inhaltsstoffe der *Compositae* sowie deren therapeutische und wirtschaftliche Nutzung gelenkt. Von den zahlreichen neuen und erfundensreichen Methoden zur Darstellung der α-Methylen-γ-butyrolacton-einheit ist eine erhebliche Zahl allerdings nur von akademischem Interesse. Zu den häufiger benutzten Methoden gehören:

1. Oxidative Cyclisierung gekreuzter Allyl-homoallylalkohole (Abschnitt 4.1);
2. Halogenolactonisierung und Selenolactonisierung von 2-Methylen-4-pentensäuren (Abschnitt 4.2);
3. metallunterstützte Cyclisierung von a'a³a'-Komponenten mit Carbonylverbindungen (Abschnitt 4.3);
4. Übergangsmetall-katalysierte Carbonylierung von 3-Brom- und 3-Iodhomooallylalkoholen (Abschnitt 4.6);
5. α-Methylenierung von vorgebildeten γ-Butyrolactonen (Abschnitt 4.7).

Die Arbeiten haben die Heterocyclenchemie und die Terpensynthese bereichert und zugleich zur Entwicklung neuer synthetischer Methoden beigetragen.

α-Methylen-γ-butyrolactone sollten auch in Zukunft ein weites Feld für eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen Organische Chemie, Biologie, Immunologie, Medizin und Pharmakologie bieten.

Wir danken Carola Grundke, Andreas Köver, Winnfried Hasel und Wolfgang Poly für experimentelle Mitarbeit und Dr. Engelbert Zass, ETH Zürich, für seine Hilfe bei Literaturrecherchen. Formelzeichnungen danken wir Ulrike Büttel. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Eingegangen am 29. Mai,
in veränderter Fassung am 9. November 1984 [A 522]

[1] a) H. Yoshioka, T. J. Mabry, B. N. Timmermann: *Sesquiterpene Lactones*, University of Tokyo Press, Tokyo 1973; b) N. H. Fischer, E. J. Oliver, H. D. Fischer, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 38 (1979) 47; c) V. H. Heywood, J. B. Harborne, B. L. Turner: *The Biology and Chemistry of the Compositae*, Bd. 1 und 2, Academic Press, London 1977.

- [2] B. Franck, *Angew. Chem.* 91 (1979) 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 429 und persönliche Mitteilung.
- [3] P. A. Grieco, *Synthesis* 1975, 67.
- [4] a) R. B. Gammill, C. A. Wilson, T. A. Bryson, *Synth. Commun.* 5 (1975) 245; b) S. S. Newaz, *Aldrichimica Acta* 10 (1977) 64; c) D. W. Knight, *Gen. Synth. Methods* 1 (1978) 124; d) S. Kano, S. Shibuya, T. Ebata, *Heterocycles* 14 (1980) 661.
- [5] G. Rücker, *Angew. Chem.* 85 (1973) 895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 793.
- [6] E. Rodriguez, G. H. N. Towers, J. C. Mitchell, *Phytochemistry* 15 (1976) 1573.
- [7] a) Y. Isono, A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* 36 (1972) 2505; b) D. Gross, *Phytochemistry* 14 (1975) 2105.
- [8] J. M. Cassady, S. R. Byrn, I. K. Stamos, S. M. Evans, A. McKenzie, *J. Med. Chem.* 21 (1978) 815.
- [9] E. Fujita, Y. Nagao, *Bioorg. Chem.* 6 (1977) 287.
- [10] G. Schlewer, J. L. Stampf, C. Benezra, *J. Med. Chem.* 23 (1980) 1031.
- [11] S. M. Kupchan, M. A. Eakin, A. M. Thomas, *J. Med. Chem.* 14 (1971) 1147; siehe auch S. M. Kupchan in V. C. Runbeckles: *Recent Advances in Phytochemistry*, Bd. 9, Plenum Press, New York 1975, Kapitel 8.
- [12] S. M. Kupchan, D. C. Fessler, M. A. Eakin, T. J. Giacobbe, *Science* 168 (1970) 376.
- [13] K. H. Lee, I. H. Hall, E. C. Mar, C. O. Starnes, S. A. ElGebaly, T. G. Waddell, R. I. Hadgraft, C. G. Russner, I. Weidner, *Science* 196 (1977) 533.
- [14] B. A. Arrick, C. F. Nathan, Z. A. Cohn, *J. Clin. Invest.* 71 (1983) 258.
- [15] O. Spring, J. Kupka, B. Maier, A. Hager, *Z. Naturforsch. C* 37 (1982) 1087.
- [16] J. M. Cassady, M. Suffness in J. M. Cassady, J. D. Douros: *Medicinal Chemistry*, Vol. 16: *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*, Academic Press, London 1980, Kapitel 7.
- [17] a) M. Ogura, G. A. Cordell, N. R. Farnsworth, *Phytochemistry* 17 (1978) 957; b) K. H. Lee, Y. Imakura, D. Sims, *J. Pharm. Sci.* 65 (1976) 1410; c) S. M. Kupchan, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 32 (1970) 85 und weitere Arbeiten von Kupchan et al.; d) J. L. Hartwell, B. J. Abbott, *Adv. Pharmacol. Chemother.* 7 (1969) 117.
- [18] a) L. Sequeira, R. J. Hemingway, S. M. Kupchan, *Science* 161 (1968) 789; siehe auch *Synform* 3 (1983) 218; b) S. M. Kupchan, Y. Aynehchi, J. M. Cassady, H. K. Schnoes, A. L. Burlingame, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3867.
- [19] a) P. Barbier, C. Benezra, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 296; b) C. Benezra, G. Dupuis, *Recherche* 14 (1983) 1062; siehe auch G. Dupuis, C. Benezra: *Allergic Contact Dermatitis to Simple Chemicals: A Molecular Approach*, Marcel Dekker, New York 1982; c) J. L. Stampf, C. Benezra, G. Klecak, H. Geleick, K. H. Schulz, B. Hausen, *Contact Dermatitis* 8 (1982) 16; d) C. Papageorgiou, C. Benezra, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1303.
- [20] a) A. K. Picman, F. Balza, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* 21 (1982) 1801; b) G. Dupuis, J. C. Mitchell, G. H. N. Towers, *Can. J. Biochem.* 52 (1974) 575; G. Dupuis, C. Benezra, G. Schlewer, J. L. Stampf, *Mol. Immun.* 17 (1980) 1045; A. K. Picman, J. Picman, G. H. N. Towers, *Contact Dermatitis* 8 (1982) 294; Übersicht über Compositae-Dermatitiden: J. Arlette, J. C. Mitchell, *ibid.* 7 (1981) 129.
- [21] J. C. Mitchell, W. L. Epstein, *Arch. Dermatol.* 110 (1974) 871.
- [22] J. Foussereau, J. C. Muller, C. Benezra, *Contact Dermatitis* 1 (1975) 223.
- [23] D. Gross, *Z. Chem.* 20 (1980) 397.
- [24] a) O. Spring, A. Hager, *Planta* 156 (1982) 433; b) O. Spring, K. Albert, A. Hager, *Phytochemistry* 21 (1982) 2551; c) A. Hager, persönliche Mitteilung; d) FAO Production Yearbook, Bd. 36, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rom 1983.
- [25] O. Spring, K. Albert, W. Gradmann, *Phytochemistry* 20 (1981) 1883.
- [26] a) P. Grieco in W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereoselective Synthesis of Natural Products*, Vol. 7, Workshop Conferences Hoechst, Excerpta Medica, Amsterdam 1979, S. 121; b) W. Vichneswski, S. J. Sarti, B. Gilbert, W. Herz, *Phytochemistry* 15 (1976) 191.
- [27] a) A. K. Picman, *Biochem. Syst. Ecol.* 11 (1983) 183; b) A. K. Picman, R. H. Elliott, G. H. N. Towers, *Can. J. Zool.* 59 (1981) 285; c) *Biochem. Syst. Ecol.* 6 (1978) 333; d) J. Picman, A. K. Picman, G. H. N. Towers, *ibid.* 10 (1982) 269; e) S. Nakajima, K. Kawazu, *Agric. Biol. Chem.* 44 (1980) 2893.
- [28] a) R. Tschesche, F. J. Kämmerer, G. Wulff, *Chem. Ber.* 102 (1969) 2057; b) B. H. Bergman, J. C. M. Beijersbergen, J. C. Overeem, A. Kaars Sijpesteijn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 86 (1967) 709.
- [29] a) C. Lindig, DDR-Pat. Nr. 144268, 8. 6. 1979; b) DDR-Pat. Nr. 148221, 21. 12. 1979.
- [30] J. Kupka, T. Anke, B. M. Giannetti, W. Steglich, *Arch. Microbiol.* 130 (1981) 223.
- [31] Vgl. z. B. a) J. N. Marx, G. Minaskanian, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3306; b) B. A. Wexler, B. H. Toder, G. Minaskanian, A. B. Smith, *ibid.* 47 (1982) 3333; c) S. V. Govindan, T. Hudlicky, F. J. Koszyk, *ibid.* 48 (1983) 3581; siehe auch W. A. Ayer, L. M. Browne, *Tetrahedron* 37 (1981) 2199.
- [32] J. N. Collard, C. Benezra, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3725.
- [33] D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239; D. Seebach, P. Knochel, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 261.
- [34] C. H. Heathcock, S. L. Graham, M. C. Pirrung, F. Plavac, C. T. White in J. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 5: *The Total Synthesis of Sesquiterpenes 1970-1979*, Wiley, New York 1983.
- [35] B. A. Feit, U. Melamed, R. R. Schmidt, H. Speer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1329; B. A. Feit, *Eur. Polym. J.* 3 (1967) 523.
- [36] a) J. P. Marino, J. S. Farina, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3213; b) J. P. Marino, D. M. Floyd, *Tetrahedron Lett.* 1979, 675; c) H. Marschall, F. Vogel, P. Weyerstahl, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1977, 1557.
- [37] N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, *Synthesis* 1978, 476.
- [38] a) I. Fleming, J. Goldhill, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1980, 1493; b) P. Barbier, C. Benezra, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2705; allgemeine Methode zur Synthese von β -Acetoxy- und β -Hydroxy- α -methylene- γ -butyrolactonen: J. P. Corbet, C. Benezra, *ibid.* 46 (1981) 1141.
- [39] S. W. Rollinson, R. A. Amos, J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4114.
- [40] H. Nishiyama, H. Yokoyama, S. Narimatsu, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1267.
- [41] M. Ochiai, E. Fujita, M. Arimoto, H. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 777.
- [42] a) A. Hosomi, H. Hashimoto, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 951; b) B. S. Bal, W. E. Childers, Jr., H. W. Pinnick, *Tetrahedron* 37 (1981) 2091.
- [43] a) A. P. Kozikowski, A. K. Gosh, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2623; b) J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 146; c) A. Tanaka, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* 44 (1980) 199.
- [44] J. A. Marshall, N. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 2773; J. A. Marshall, N. Cohen, A. R. Hochstetler, *ibid.* 88 (1966) 3408.
- [45] J. A. Marshall, A. R. Hochstetler, *Tetrahedron Lett.* 1966, 55.
- [46] J. A. Marshall, R. H. Ellison, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 4312.
- [47] P. Beak, D. J. Kempf, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4550.
- [48] J. J. Fitt, H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4257.
- [49] a) K. Tanaka, Y. Nozaki, N. Tamura, R. Tanikaga, A. Kaji, *Chem. Lett.* 1980, 1567; K. Tanaka, Y. Isobe, H. Yoda, A. Kaji, *Heterocycles* 21 (1984) 598; b) P. Dowd, M. Shapiro, J. Kang, *Tetrahedron* 40 (1984) 3069; Dianionen von Halbestern der Itaconsäure sind ebenfalls geeignete Nucleophile für Additionsreaktionen an Aldehyde und Ketone: R. M. Carlson, A. R. Oyler, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 4065.
- [50] S. Raucher, K. J. Hwang, J. E. Macdonald, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3057.
- [51] W. C. Still, M. J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 948.
- [52] J. M. Vatele, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1239.
- [53] a) L. C. Yu, P. Helquist, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4536; *Synth. Commun.* 11 (1981) 591; b) vgl. hierzu auch L. Banfi, A. Bernardi, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3784.
- [54] T. Shono, Y. Matsumura, Y. Kashimura, K. Hatanaka, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4752.
- [55] A. W. McCulloch, A. G. McInnes, *Tetrahedron Lett.* 22 (1979) 1963; A. W. Hanson, A. W. McCulloch, A. G. McInnes, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 288.
- [56] A. Dobrev, C. Ivanov, *Synthesis* 1977, 562.
- [57] Terminologie und Übersicht: H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 597; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 556; siehe auch B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 426; W. Oppolzer, *Angew. Chem.* 96 (1984) 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 876.
- [58] A. Löffler, R. D. Pratt, J. Pucknat, G. Gelbard, A. S. Dreiding, *Chimia* 23 (1969) 413.
- [59] A. Löffler, R. J. Pratt, H. P. Rüesch, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 383.
- [60] E. Öhler, K. Reininger, U. Schmidt, *Angew. Chem.* 82 (1970) 480; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 457.
- [61] Stereochemische Untersuchungen: [10] und W. Gajewski, G. Rücker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316 (1983) 256.
- [62] M. F. Semmelhack, E. S. C. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3384.
- [63] M. F. Semmelhack, A. Yamashita, J. C. Tomesch, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 5565.
- [64] O. Goldberg, I. Deja, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2455.
- [65] a) K. Ramarajan, K. Ramalingam, D. J. O'Donnell, K. D. Berlin, *Org. Synth.* 61 (1983) 56; J. M. Cassady, G. A. Howie, J. M. Robinson, I. K. Stamos, *ibid.* 61 (1983) 77; b) vgl. H. Düttmann, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* 112 (1979) 3480.
- [66] a) N. D. Heindel, J. A. Minatelli, *J. Pharm. Sci.* 70 (1981) 84; b) K. H. Lee, T. Ibuka, S. H. Kim, B. R. Vestal, I. H. Hall, E. S. Huang, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 812.
- [67] a) G. A. Howie, I. K. Stamos, J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* 19 (1976) 309; b) ein anderes Bislacton wurde auf die gleiche Weise hergestellt: A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos, H. Lazarus, G. E. Foley, E. J. Modest, *ibid.* 17 (1974) 672; siehe auch B. Marchand, C. Benezra, *ibid.* 25 (1982) 650; c) zum Gebrauch von Zink-Graphit als Cyclisierungspromotor siehe G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 4108; P. Knochel, J. F. Norment, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1475.

- [68] a) O. Goldberg, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 1904; b) M. F. Semmelhack, J. C. Tomesch, M. Czarny, S. Boettger, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1259.
- [69] Vgl. H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 29; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 1; H. M. R. Hoffmann, R. Henning, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 828 und frühere Arbeiten.
- [70] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* 95 (1983) 795; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 795; *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 413.
- [71] J. Rabe, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 95 (1983) 796; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 796.
- [72] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *J. Org. Chem.*, im Druck.
- [73] H. M. R. Hoffmann, A. Köver, unveröffentlicht.
- [74] A. Hassner, H. W. Pinnick, J. M. Ansell, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1774.
- [75] S. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 1934.
- [76] P. A. Grieco, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3467.
- [77] T. J. Brocksom, J. T. B. Ferreira, *Synth. Commun.* 11 (1981) 1005, 105.
- [78] W. G. Dauben, M. Lorber, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 3587.
- [79] E. J. Corey, L. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1233.
- [80] J. P. Collman, L. S. Hegedus: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1980, S. 489-492.
- [81] M. F. Semmelhack, S. J. Brickner, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1723.
- [82] a) A. Cowell, J. K. Stille, *Tetrahedron Lett.* 1979, 133; b) *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4193.
- [83] R. K. Boeckman, M. Ramaiah, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1581.
- [84] I. Matsuda, *Chem. Lett.* 1978, 773.
- [85] B. M. Trost, B. P. Coppola, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6879.
- [86] a) L. D. Martin, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3630; b) M. Mori, Y. Washioka, T. Urayama, K. Yoshiura, K. Chiba, Y. Ban, *ibid.* 48 (1983) 4058.
- [87] M. F. Semmelhack, S. J. Brickner, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3945.
- [88] M. F. Semmelhack, *Org. React.* 19 (1972) 119.
- [89] a) W. Reppe: *Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Chemie des Acetylens und Kohlenoxids*, Springer, Berlin 1949; b) P. W. Jolly, G. Wilke: *The Organic Chemistry of Nickel*, Bd. II, Academic Press, New York 1975, Kapitel VI; c) siehe [80], S. 493-496; d) P. W. Jolly in G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel: *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Bd. 8, Pergamon Press, Oxford 1982, Kapitel 56.6.
- [90] T. F. Murray, E. G. Samsel, V. Varma, J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7520, zit. Lit.
- [91] C. G. Chavdarian, S. L. Woo, R. D. Clark, C. H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.* 1976, 1769.
- [92] F. Henin, J.-P. Pete, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4687.
- [93] a) R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 1071; b) *ibid.* 1979, 1122; c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 2848.
- [94] B. M. Trost, T. N. Salzmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6840.
- [95] P. Brownbridge, E. Egert, P. G. Hunt, O. Kennard, S. Warren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 2751.
- [96] P. A. Grieco, J. J. Reap, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1097.
- [97] P. A. Grieco, Y. Ohfune, G. F. Majetich, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 360.
- [98] P. DeClercq, M. Vandewalle, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3447.
- [99] R. A. Kretchmer, W. J. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3379.
- [100] a) P. A. Grieco, Y. Ohfune, G. Majetich, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 7393; b) P. A. Grieco, T. Oguri, S. J. Gilman, *ibid.* 102 (1980) 5886; c) zum Gebrauch von BrCH_2OMe vgl.: P. T. Lansbury, D. G. Hangauer, Jr., J. P. Vacca, *ibid.* 102 (1980) 3964.
- [101] a) A. A. Devreese, M. Demuyck, P. J. DeClercq, M. Vandewalle, *Tetrahedron* 39 (1983) 3039; b) 3049; c) P. A. Grieco, K. Hiroi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 1317.
- [102] J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. D. Poulter, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1621.
- [103] N. L. Holy, Y. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 944.
- [104] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6715.
- [105] T. Oida, S. Tanimoto, H. Ikehira, M. Okano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 645; siehe auch K. Hermann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 25 (1977) 396.
- [106] a) M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 724; b) H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto, *ibid.* 101 (1979) 6076.
- [107] a) P. A. Grieco, K. Hiroi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 500; b) E. Campagne, J. C. Beckman, *Synthesis* 1978, 385.
- [108] H. Bredereck, G. Simchen, S. Rebsdat, W. Kantlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann, P. Grieshaber, *Chem. Ber.* 101 (1968) 41.
- [109] a) F. E. Ziegler, J. M. Fang, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 825; b) vgl. hierzu J. L. Stampf, C. Benezra, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3917.
- [110] a) I. Paterson, I. Fleming, *Tetrahedron Lett.* 1979, 993; b) M. T. Edgar, A. E. Greene, P. Crabbé, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 159; c) M. Ando, A. Akahane, H. Yamaoka, K. Takase, *ibid.* 47 (1982) 3909.
- [111] P. A. Grieco, C. S. Pogonowski, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1958.
- [112] G. A. Howie, P. E. Manni, J. M. Cassady, *J. Med. Chem.* 17 (1974) 840.
- [113] T. F. Tam, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 556.
- [114] a) V. Nair, A. K. Sinhababu, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1983; b) andere α-Methylenenlacton-Synthesen aus dem chiralen Pool: S. Hanessian: *Total Synthesis of Natural Products: The "Chiron" Approach*. Pergamon, Oxford 1983.
- [115] M. Petrzilka, D. Felix, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2950.
- [116] M. Riediker, W. Graf, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 205, 1586.
- [117] I. S. Ponticello, *J. Polym. Sci.* 17 (1979) 3509; vgl. auch J. Haslouin, F. Rouessac, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4651.
- [118] Y. Jenkitkasemwong, Y. Thebtaranonth, N. Wajirum, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1615; vgl. M. Kodpinid, T. Siwapinyoyos, Y. Thebtaranonth, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4862.
- [119] P. F. Hudrik, L. R. Rudnick, S. H. Korzeniowski, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6848.
- [120] a) T. Hiyama, H. Saimoto, K. Nishio, M. Shinoda, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2043; b) H. Saimoto, K. Nishio, H. Yamamoto, M. Shinoda, T. Hiyama, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 3093.
- [121] P. F. Hudrik, J. M. Takacs, D. T. W. Chou, L. R. Rudnick, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 786.
- [122] D. J. Hart, *Science* 223 (1984) 883; G. Stork in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity—a Goal for Synthetic Efficiency*; Proceedings of the Fourteenth Workshop Conference Hoechst, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 281.
- [123] M. Okabe, M. Abe, M. Tada, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1775.
- [124] O. Moriya, M. Okawara, Y. Ueno, *Chem. Lett.* 1984, 1437.
- [125] Vgl. z. B. F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, T. Gerke, M. Wallmeyer, R. M. King, H. Robinson, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 162; F. Bohlmann, G. W. Ludwig, J. Jakupovic, R. M. King, H. Robinson, *ibid.* 1984, 228; F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *ibid.* 1984, 240, 250; F. Bohlmann, C. Zdero, G. Schmeda-Hirschmann, J. Jakupovic, V. Castro, R. M. King, H. Robinson, *ibid.* 1984, 495; F. Bohlmann, C. Zdero, R. M. King, H. Robinson, *ibid.* 1984, 503; F. Bohlmann, *Naturwissenschaften* 67 (1980) 588.