

Cyclobutanone und Cyclobutenone in der Natur und in der Synthese

Von Daniel Belluš* und Beat Ernst*

Professor Vladimir Prelog gewidmet

Die chemische Reaktivität der Cyclobutanone und Cyclobutenone unterscheidet sich deutlich von derjenigen der höhergliedrigen cyclischen Ketone; ein Hauptgrund ist die hohe Ringspannung von etwa 25 kcal mol⁻¹. Die detaillierte Kenntnis des Einflusses dieser Ringspannung auf regio-, chemo- und stereoselektive Umwandlungen von Vierringketonen ist von besonderem Wert. Während einige Reaktionen wie die Baeyer-Villiger-Oxidation, die Beckmann- und die Favorskii-Umlagerung sowie die *cine*-Substitution oft vierringspezifisch verlaufen, lassen sich andere Reaktionen wie die leichte Ringöffnung mit Nucleophilen, die Umlagerung zu Tropolonen, die thermische [2 + 2]-Cycloreversion, die Isomerisierung zu Vinylketenen und die photochemische Oxacarbenbildung vorwiegend oder ausschließlich mit Cyclobutanonen und Cyclobutenonen durchführen. Die oft hervorragende Selektivität und die ausgezeichneten Ausbeuten solcher Umwandlungen, welche durch die Ringspannung als inhärente treibende Kraft begünstigt oder bedingt sind, bieten dem präparativ arbeitenden Chemiker faszinierende Möglichkeiten zum Entwurf neuer Strategien für moderne Wirkstoff- und Naturstoffsynthesen.

1. Einleitung

Die Vierringe haben sich von akademischen Kuriositäten zu hervorragenden Werkzeugen der organischen Synthese gewandelt^[1]. Zu den am besten zugänglichen Cyclobutan-Derivaten gehören substituierte Cyclobutanone und substituierte Cyclobutenone. Für die unsubstituierten Vierringketone sind zwar viele Synthesen beschrieben worden^[2], doch gelingt es noch nicht, sie einfach und vor allem preiswert in größeren Mengen herzustellen.

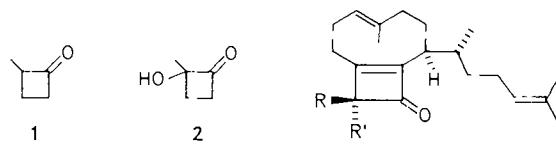
Während bis etwa Mitte der siebziger Jahre die Aufmerksamkeit vor allem den Herstellungsmethoden von Cyclobutanonen^[3,4] und Cyclobutenonen^[5] galt, ist in den letzten zehn Jahren ihre Verwendung als Zwischenprodukte in den Vordergrund gerückt. Die schnelle Entwicklung auf diesem Gebiet ist gewiß kein Zufall, denn Cyclobutanone und Cyclobutenone sind in vieler Hinsicht bemerkenswerte Verbindungen. Neben der schon erwähnten guten Zugänglichkeit bergen ihre hohe Ringspannung^[6], die große Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffes, eine durch die Abstoßung von C2- und C4-Substituenten bedingte Faltung der Cyclobutanone^[7] sowie ihre hohe photochemische Reaktivität interessante Aspekte präparativer und mechanistischer Art. Das Ziel dieses Beitrags ist ein umfassender Überblick über die Umwandlungen von Cyclobutanonen und Cyclobutenonen mit ihren regio-, chemo- und stereospezifischen Besonderheiten. Als Beispiele werden Synthesen natürlicher Zielmoleküle über Cyclobutanone und Cyclobutenone bevorzugt. Abgesehen von wenigen prinzipiellen Beispielen aus der älteren Literatur wurden nur neuere Arbeiten berücksichtigt.

Aus Platzgründen ist es allerdings nicht möglich, die Synthesen von Cyclobutanonen und Cyclobutenonen in jedem Fall formelmäßig zu zeigen. Sie werden deshalb nur an ausgesuchten Beispielen veranschaulicht, insbesondere dann, wenn sie neu, d. h. in älteren Übersichten noch nicht prinzipiell erwähnt sind (z. B. Synthesen von 13, 16, 124, 195, 196, 1 (aus 269), 274, 279, 305, 321, 357 und 417).

In den hier zitierten und in weiteren Artikeln ist eine enorme Anzahl von spektroskopischen, chiroptischen und physikalischen Daten über Vierringketone verstreut. Die Zusammenfassung und Wertung dieser Daten wäre zwar sehr lohnend, da keine solche Übersicht neueren Datums existiert, doch würde sie den Rahmen dieser Übersicht sprengen.

2. Natürliche vorkommende Cyclobutanone und Cyclobutenone

Zahlreiche, in der Natur in optisch aktiver Form vorkommende Verbindungen mit kleinen Ringen, z. B. Chrysanthemumsäureester, Penicilline, Cephalosporine und Pinen sind immer noch bedeutende, wenn auch nicht mehr die einzigen Edukte für die Synthese strukturell verwandter Kleinring-Derivate. Sie werden insbesondere dann als Edukte gewählt, wenn im Produkt eine bestimmte absolute Konfiguration angestrebt wird. Im Unterschied dazu ha-



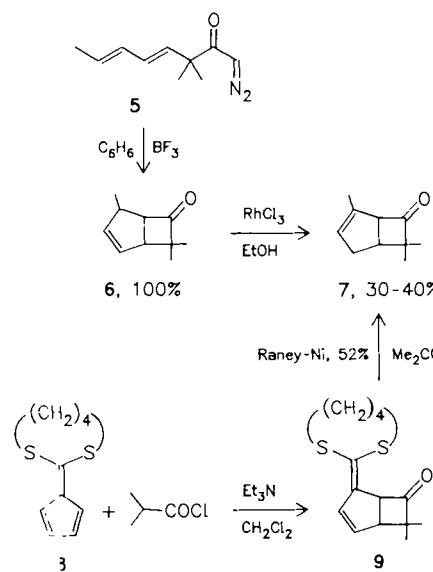
3: R = OCOME, R' = H
4: R = H, R' = OCOME

ben die bislang bekannten, natürlich vorkommenden Vierringketone 1-4, 7, 11 und 18 keine präparative Bedeutung erlangt, zumal man meistens auch nur ihre Konstitu-

[*] Dr. D. Belluš
Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz,
Agro Division, Ciba-Geigy AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

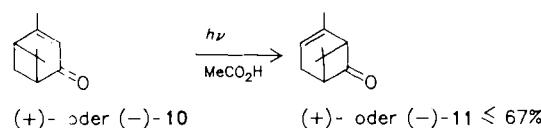
Dr. B. Ernst
Zentrale Forschungslabore, Ciba-Geigy AG
CH-4002 Basel (Schweiz)

tion und nicht ihre Konfiguration kennt. So fehlen z. B. bei den einfachen Cyclobutanonen **1** und **2** (isoliert aus der niedermolekularen Latex-Fraktion des Kautschukbaums *Hevea brasiliensis*^[8]) sowie bei den Diterpenen Acetylcoriacenon **3** und Isoacetylcoriacenon **4** (isoliert aus der braunen Meeresalge *Pachydictyon coriaceum*^[9]) die Angaben über die optischen Drehwerte.



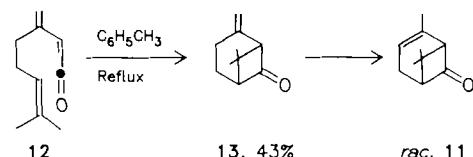
Interessanterweise kommt das Monoterpen Filifolone **7** in der Natur in beiden enantiomeren Formen vor. Das (1S,5S)-Isomer wurde aus *Artemisia filifolia* Torrey, einem Sandsalbei aus Arizona, isoliert, das (1R,5R)-Isomer aus *Ziera smithii* Andrews aus Australien gewonnen^[10,11]. Schon vier Jahre vor seiner Entdeckung als Naturprodukt wurde **7** aus Geranumsäure hergestellt^[12]. Es folgten Synthesen aus isomeren Monoterpenen: durch Photolyse aus Verbenon **10**^[13], durch säurekatalysierte Umlagerung aus Chrysanthonen **11**^[14] und durch AlCl₃-katalysierte Cyclisierung aus Ocimenon^[15]. Kürzlich wurde (±)-Filifolone **7** totalsynthetisch aus dem Diazoketon **5**^[16] sowie aus 6,6-(Tetramethylendithio)fulven **8**^[17] hergestellt.

Als den Blüten von *Chrysanthemum sinense* Sabin wurde 1957 das Monoterpen Chrysanthonen **11** isoliert^[18]. Seine absolute Konfiguration scheint bis heute unbekannt zu sein, obwohl inzwischen beide Enantiomere (allerdings mit nicht eindeutig bestimmter optischer Reinheit) photochemisch aus (+)- bzw. (-)-Verbenon **10** zugänglich geworden sind^[13].

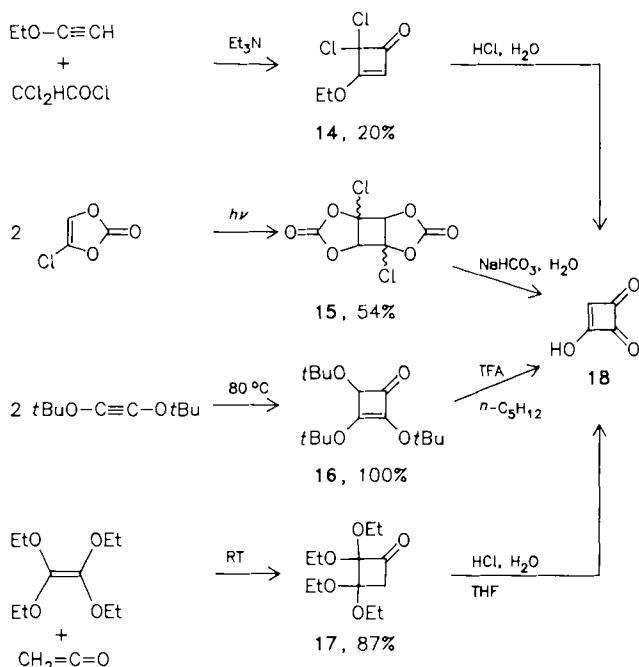


Vor kurzer Zeit haben *Kulkarni* und *Snider*^[19] einen einfachen Weg zum racemischen Chrysanthonen **11** via intramolekulare [2+2]-Cycloaddition des Vinylketens **12** (aus Geranylsäurechlorid) zu **13** und dessen nachfolgende Doppelbindungsverschiebung gefunden.

Das aus den Maischimmelpilzen *Fusarium moniliforme*^[20] (1973) und *Giberella fujikuroi*^[21] (1974) isolierte My-



cotoxin Moniliformin hat eine bemerkenswert einfache und für einen Naturstoff ungewöhnliche Struktur. Es ist das Kaliumsalz von **18**. Moniliformin und insbesondere dessen Ester^[22] zeigen wachstumsregulierende Wirkungen auf diverse Pflanzenarten. Es sind mehrere Synthesen der starken Säure **18** ($pK_a = 0.0 \pm 0.05$ ^[5e,23]) beschrieben, deren gemeinsames Merkmal die Bildung eines hydrolysbaren Vierringvorläufers durch eine [2+2]-Cycloaddition ist, z. B. **14**^[21], **15**^[24], **16**^[25] und **17**^[23].



Nach dem gleichen Prinzip wie die letztgenannte Synthese, d. h. durch [2+2]-Cycloaddition von Keten an Tetraalkoxyethylen als vierringbildendem Schritt, kann eine breite Palette von Moniliformin-Derivaten erhalten werden: Mit Alkyl-, Aryl- oder Vinylketenen lassen sich entsprechende 2-substituierte Moniliformine herstellen^[26]; die Anwendung von Alkoxy-, Acetoxy- und Chlorketenen ermöglicht eine sehr einfache Herstellung der dermatologisch interessanten^[27] Quadratsäure (2-Hydroxy-**18**)^[28] und [¹⁻¹⁴C]Quadratsäure^[29] in Gesamtausbeuten bis zu 90%. Kürzlich wurde die Biosynthese von Moniliformin **18** untersucht^[30]. Dabei erwies sich Natrium[²⁻¹⁴C]acetat als Vorläufer.

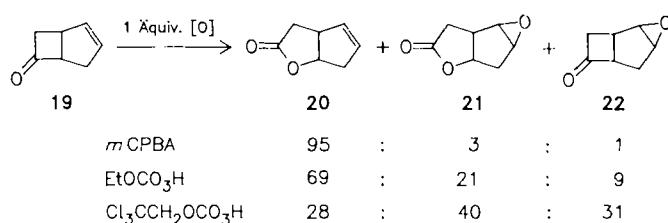
3. Ringerweiterungen von Cyclobutanonen und Cyclobutenonen

3.1. γ -Butyrolactone

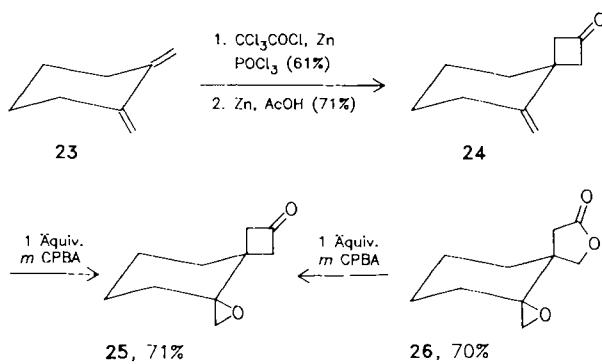
γ -Butyrolactone werden als Zwischenprodukte vielseitig eingesetzt. Die Baeyer-Villiger-Oxidation^[31] von Cyclobutanonen ist eine wichtige Synthese für γ -Butyrolactone.

Eine Vielzahl von Oxidationsmitteln hat sich für diese Transformation als nützlich erwiesen: $\text{H}_2\text{O}_2^{[32]}$; H_2O_2 und $\text{AcOH}^{[33]}$; H_2O_2 und $\text{NaOH}^{[32, 34]}$; $\text{NaOBr}^{[34a]}$; NaOCl und $\text{RuCl}_3^{[35]}$; $\text{Me}_3\text{SiOOSiMe}_3$ und $\text{SnCl}_4^{[36]}$ oder Me_3SiOTf ($\text{Tf} = \text{Trifluormethansulfonat}$)^[37]; $t\text{BuOOH}$ und $\text{NaOH}^{[38]}$; *m*-Chlorperbenzoësäure (*m*CPBA)^[4b, 15a, 39]; Trifluorperessigsäure^[40]; Alkoxyperameisensäure^[39d]. Die Verwendung von $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ und H_2SO_4 ist ringspezifisch auf die Oxidation von Cyclobutanonen zu γ -Lactonen beschränkt^[41]; 2,2,5,5-Tetramethylcyclopentanon z. B. wird unter diesen Reaktionsbedingungen quantitativ zurückgewonnen^[42].

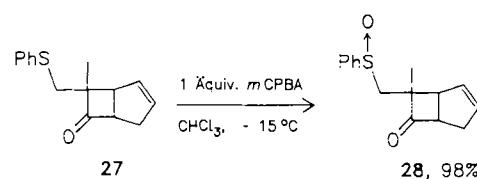
Das *erste zentrale Problem* ist die Chemospezifität dieser Oxidationsmittel. Ein Vergleich ihrer Reaktivität bei der Oxidation von Cyclobutanonen, Alkenen und Thioethern zeigt, daß die Substratspezifität von Fall zu Fall unterschiedlich sein kann. So wird das käufliche (Merck-Schuchardt), für Prostaglandinsynthesen^[43] vielseitig verwendbare Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on **19** von *m*-Chlorperbenzoësäure und Ethoxyperameisensäure hauptsächlich zum γ -Lacton **20** oxidiert^[39d] (Zahlenangaben in Ge-



wichtsanteilen). Dagegen zeigen in 24 die Doppelbindung und die Cyclobutanon-Carbonylgruppe einen bemerkenswerten Reaktivitätsunterschied^[44].

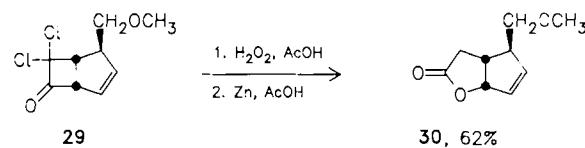


Thioether von Cyclobutanonen werden zuerst ausschließlich am Schwefel oxidiert; ein Beispiel ist die Bildung des Sulfoxids **28** aus **27**^[45].

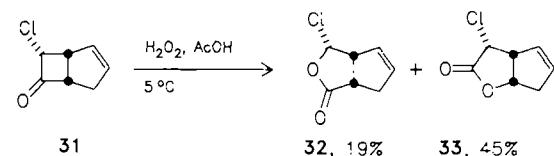


Bei der Oxidation unsymmetrischer Cyclobutanone stellt sich als *zweites zentrales Problem* die Frage nach der Regioselektivität. Wie bei der überwiegenden Zahl der Ketone^[31] wird der Sauerstoff auch bei Cyclobutanonen ent-

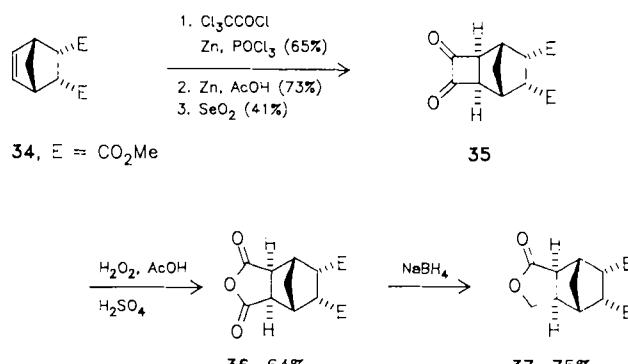
weder auf der höher substituierten Seite des Ketons oder auf der Seite eingeschoben, die keinen elektronenanziehenden Substituenten enthält^[33a,c,34b,c,46]. Dementsprechend verläuft die Oxidation von **29**^[47] aus stereoelektronischen Gründen einheitlich zu **30**.



Weniger spezifisch ist die Baeyer-Villiger-Oxidation des α -Chlorcyclobutanons 31. Die beiden regiosomeren Lactone 32 und 33 fallen im Verhältnis 19 : 45 an^[4b].

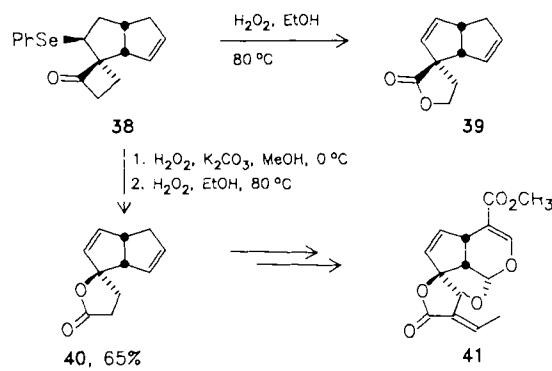


Zur gezielten Einschiebung des Sauerstoffs auf der niedriger substituierten Seite des Vierringketons wurde das Cyclobutandion **35** in einem zweistufigen Prozeß über das Anhydrid **36** zum γ -Lacton **37** umgesetzt^[48]. Wird allerdings bei der Umwandlung vom Typ **34** \rightarrow **35** ein unsymmetrisches Cyclobutan-1,2-dion gebildet, dann verliert diese Methodik ihren Glanz, weil das Problem der Regioselektivität bei einer späteren Stufe, nämlich bei der regioselektiven Reduktion des Anhydrids, wieder auftauchen würde.

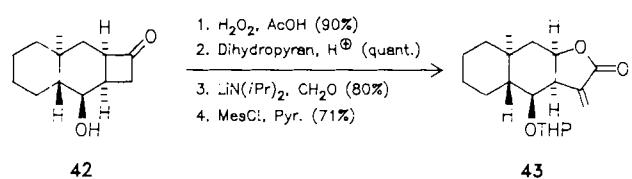


Bei Untersuchungen zur Spirolactonisierung in Zusammenhang mit der Synthese des biologisch breit wirksamen Lactons Plumericin **41** fanden *Trost* et al. einen ungewöhnlichen Effekt von Selensubstituenten auf den Verlauf der Baeyer-Villiger-Oxidation von Cyclobutanon **38**^[32,49]. Je nach Reaktionsbedingungen wurde entweder **39** oder **40** regioselektiv gebildet.

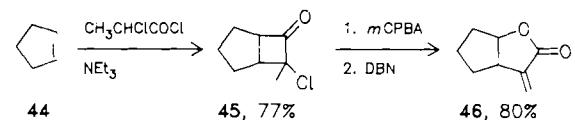
Eine Anzahl natürlich vorkommender Sesquiterpen- γ -lactone ist auf ihre cytotoxische Aktivität^[50] untersucht worden. Es zeigte sich, daß die Cytotoxizität auf das Strukturelement α -Methylen- γ -butyrolacton zurückgeführt werden kann. Daraus erklärt sich das große Interesse an Synthesen in dieser Verbindungsklasse^[33a, 38, 51]. Grieco und Hiroi^[51a] übersührten das Cyclobutanon **42** durch Oxidation mit H_2O_2 und $AcOH$ und Kondensation mit Formaldehyd



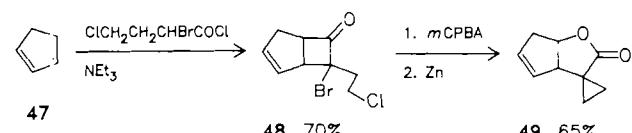
in das α -Methylen- γ -lacton **43** (Pyr. = Pyridin, THP = Tetrahydropyranyl).



Ali und Roberts haben gezeigt, daß sich die Umwandlung von Cyclobutanonen in α -Methylen- γ -lactone auf drei Stufen verkürzen läßt, wenn der Methylenkohlenstoff bereits im [2 + 2]-Cycloadditionsschritt via Chlormethylketen eingebracht wird (**44** \rightarrow **45**)^[33c,39a,52] (DBN = Diazabicyclononen).

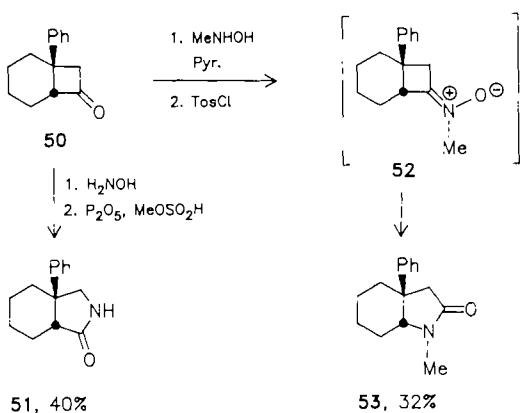


In einer analogen Reaktionssequenz konnte das Cyclopropylanalogon **49** hergestellt werden^[53].

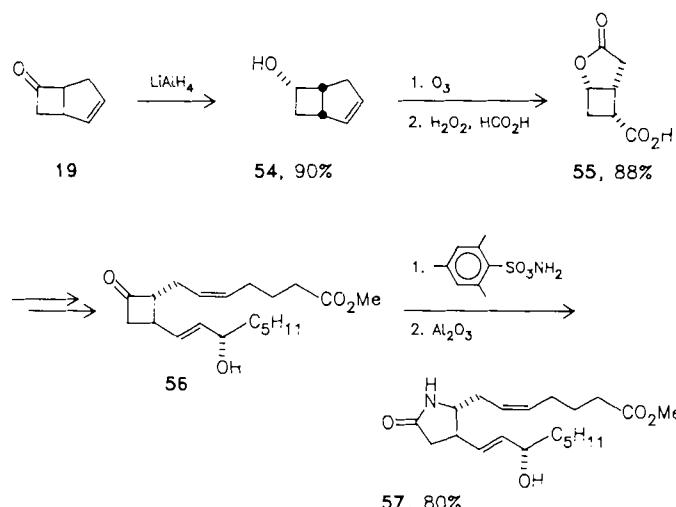


3.2. Pyrrolidone

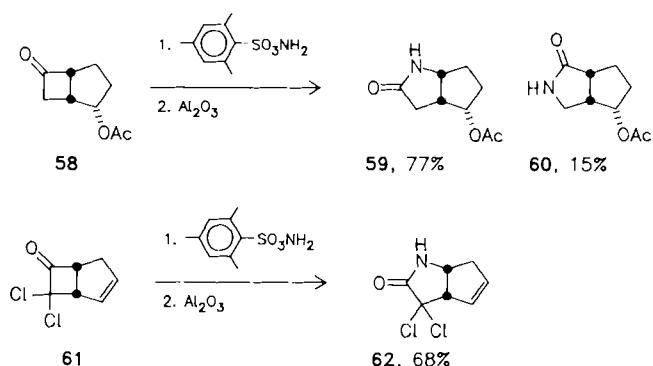
Zur klassischen Synthese von Pyrrolidonen steht eine große Zahl von Cyclisierungsreaktionen zur Auswahl^[54]. Die Stickstoff-Einschiebung in Cyclobutanone, die zu den entsprechenden Pyrrolidonen führt, fand bislang nur wenig Beachtung. Jeffs et al.^[40] eröffneten einen Zugang zu den beiden regiosiomeren γ -Lactamen **51** und **53**. Während unter den üblichen Bedingungen einer Beckmann-Umlagerung von **50**-Oxim das Lactam **51** entstand, lieferte die Umlagerung des nicht isolierten *N*-Methylnitrons **52** das *N*-Methylderivat des isomeren Lactams **53**; es ist ein Vorläufer des Alkaloids Mesembrin.



Greene et al.^[55] nutzten das Tamura-Reagens^[56] zur Synthese des Lactam-Prostanoids **57** über die beiden Cyclobutanone **19** und **56**.



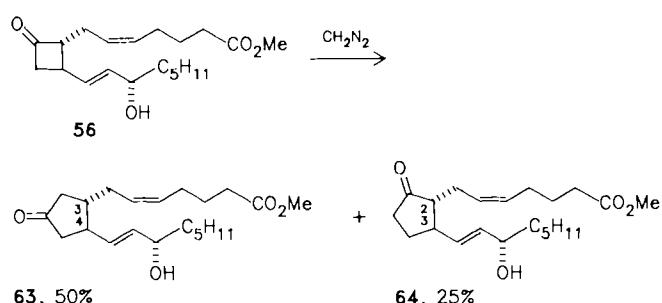
Auch hier verlief die Beckmann-Umlagerung regioselektiv; der Stickstoff schob sich auf der höher substituierten Seite des Vierringketons ein. Ähnliche Resultate erhielten Bartmann et al.^[57] in einer Synthese von Prostacyclin-Analoga. Der Beitrag von Luh et al.^[58] zur Regioselektivität dieser Beckmann-Umlagerung ist eine wertvolle Ergänzung der oben zitierten Arbeiten: Während aus **58** ein Gemisch von **59** und **60** (77 : 15) entsteht, läßt sich **61**, das elektronegative Substituenten in α -Stellung enthält, ausschließlich in das Lactam **62** umwandeln.



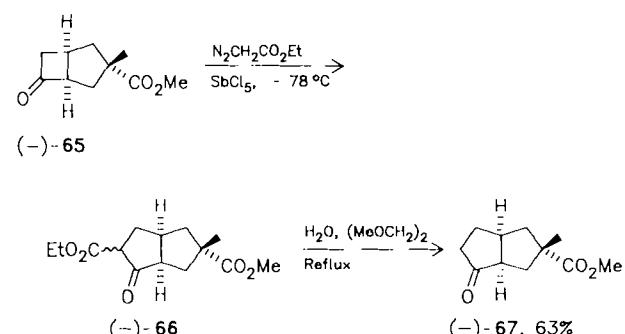
3.3. Cyclopentanone

Zur regioselektiven Anellierung eines funktionalisierten Cyclopentanringes an Olefine stehen nur wenige Synthese-

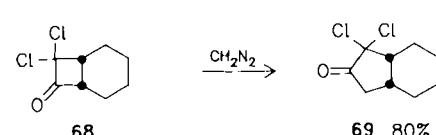
methoden zur Verfügung^[59]. Eine davon, die Überführung des Olefins in ein Cyclobutanon-Derivat, gefolgt von Ringerweiterungen mit Diazoalkanen^[60] zum entsprechenden Cyclopentanon, ist recht breit anwendbar. Am Beispiel des 11-Norprostaglandin-Derivats **56**^[55b] wird allerdings deutlich, daß bei alkylsubstituierten Cyclobutanonen die Ringerweiterung mit Diazomethan wohl mit guter chemischer Ausbeute, aber nur geringer Regioselektivität verläuft.



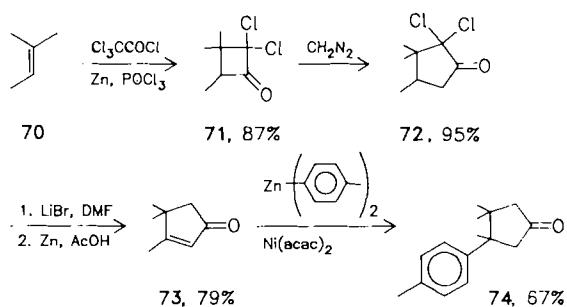
Es gibt jedoch Methoden, die eine gezielte regioselektive Herstellung des jeweils gewünschten Cyclopentanons ermöglichen. Für die Synthese eines 2,3-disubstituierten Cyclopentanons (Typ **64**) wählten *Greene et al.*^[61] einen eleganten Zugang. Wird das optisch aktive Cyclobutanon (–)-**65** in Gegenwart von SbCl_5 mit Ethyldiazoacetat umgesetzt, so entsteht via (–)-**66** fast ausschließlich (98:2) das 2,3-disubstituierte Cyclopentanon (–)-**67**. Auch hier werden mit Diazomethan in einer unselektiven Reaktion (–)-**67** und das isomere 3,4-disubstituierte Cyclopentanon vom Typ **63** zu gleichen Anteilen gebildet.



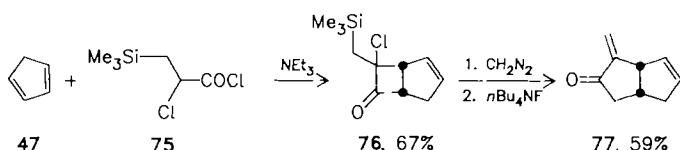
Wie aufgrund des elektronischen Effektes von Chlor-Substituenten zu erwarten ist, steigt bei α -Chlor- und α,α -Dichlorcyclobutanonen^[62] sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Regioselektivität der Ringerweiterungsreaktion mit Diazomethan: Es findet keine Methylen-Einschiebung auf der Seite des halogensubstituierten Kohlenstoffatoms statt. Dieser Effekt lässt sich präparativ zur regioselektiven Herstellung von 3,4-disubstituiertem Cyclopentanon ausnutzen (**68** → **69**)^[62b].



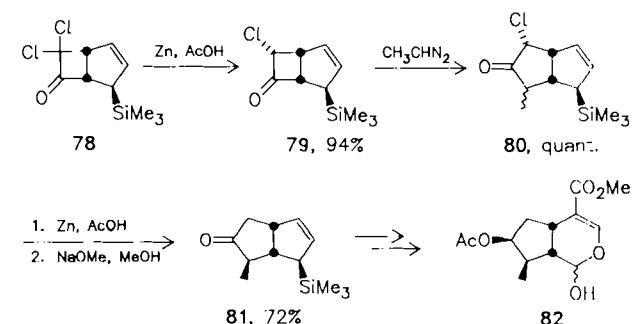
Das Synthesepotential dieser regioselektiven Methode fand bereits eine breite Anwendung in Naturstoffsynthesen^[61,63]. So gelang neuerdings eine elegante Synthese von racemischem β -Cuparenon **74**^[64].



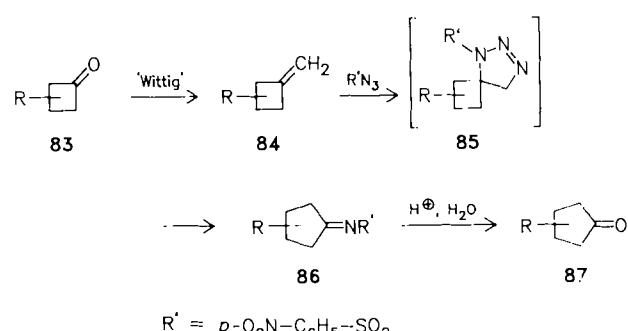
Geeignete substituierte Cycloadditionsprodukte wie **76** ermöglichen die Synthese von α -Methylencyclopentanonen^[65], z. B. **77**.



Durch Ringerweiterung des Cyclobutanons **79** mit Diazomethan lässt sich das racemische Aglyconacetat **82** von Loganin, einer Schlüsselverbindung in der Biosynthese von Alkaloiden, synthetisieren^[66]. Kürzlich haben *Corey et al.*^[67] dieselbe Methode in ihrer bemerkenswerten Synthese von racemischer Retriegeranumsäure verwendet.

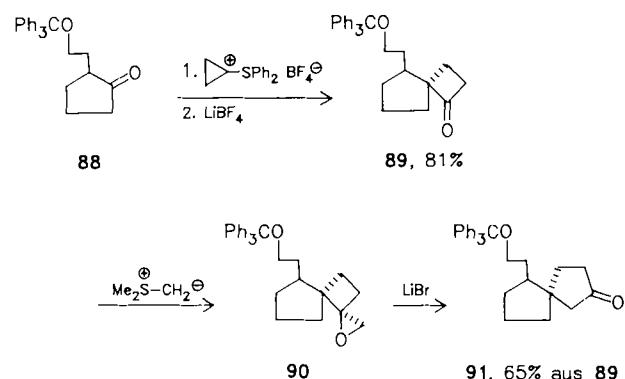


Die dreistufige Ringerweiterungs-Sequenz **83** → **87** ermöglichte *Fitjer et al.*^[68] die Synthese von [3.3.3]Propellonen (32% Gesamtausbeute). Bislang sind keine weiteren präparativen Anwendungen bekannt.

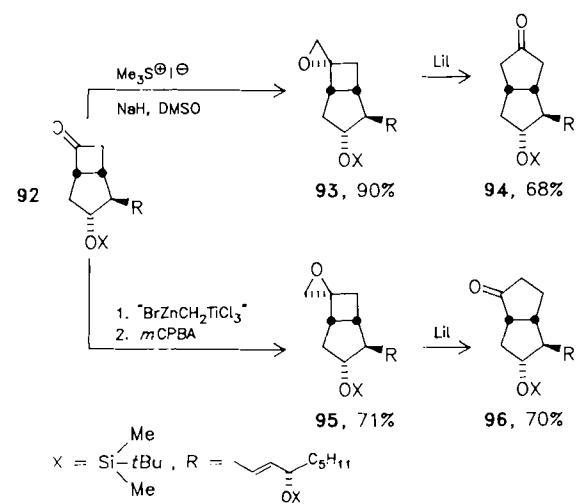


$\text{R}' = p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2$

Eine andere Methode zur Ringerweiterung von Cyclobutanonen durch Umlagerung von spiroanellierten Oxiranen haben *Trost* und *Latimer*^[69] entwickelt. Damit konnten sie z. B. aus dem Spirocyclobutanon **89** das Gibberellin-Zwischenprodukt **91** herstellen.

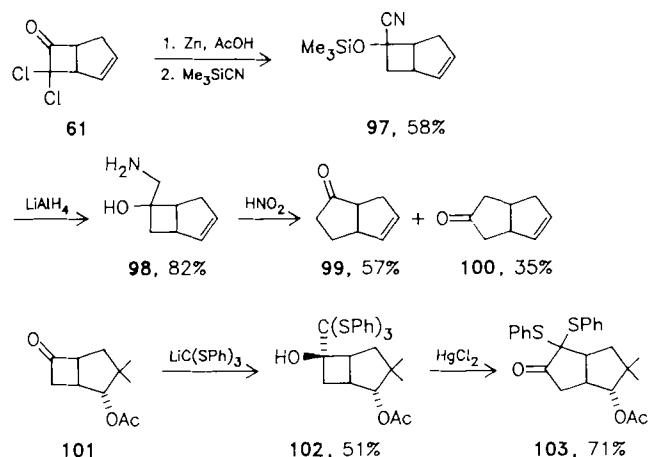


Eine ähnliche Reaktionsfolge wurde zur Synthese des Sesquiterpens Isocomen genutzt^[70]. Schließlich wird ein regioselektiver Zugang zu den beiden Cyclopentanonen **94** und **96** (Carbaprostanacyclin-Vorläufer) via die Spirooxiranen **93** bzw. **95** möglich, die sich mit hoher Stereoselektivität aus **92** synthetisieren lassen^[71].

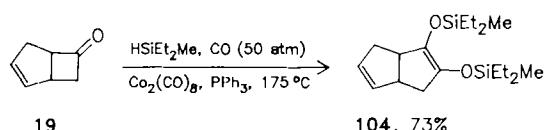


Mechanistisch ähnliche Ringerweiterungen von Cyclobutanonen mit Chlorid^[72], Iodid^[73], ROS-^[70], RSe-^[74] oder ROSe-^[75] als Abgangsgruppe wurden zur Synthese zahlreicher Cyclopentanon-Derivate herangezogen. Zudem gelang die Ringerweiterung zu Cyclopentanonen sowohl aus den leicht zugänglichen Cyanhydrinen von Cyclobutanonen (z. B. **97**) durch Tiffeneau-Demjanov-Reaktion^[76] als auch aus Cyclobutanolen vom Typ **102**^[77]. Das daraus erhaltene **103** ist ein Zwischenprodukt bei der Synthese des Cytostaticums Coriolin.

Mit Cyclobutanonen gelingt die sonst schwierige Carbonylierung einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung sehr gut. Die cobaltkatalysierte Einschiebung von Kohlenstoffmonoxid liefert mit verschiedenen Cyclobutanonen

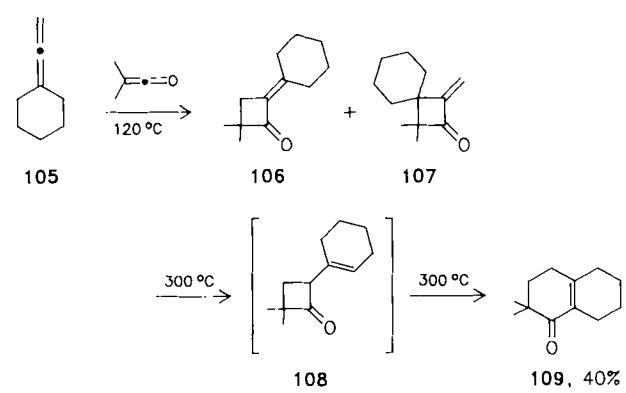


die isolierbaren Disilylether von 2-Hydroxycyclopentanonen in hohen Ausbeuten (70–90%), z. B. das Pentalen-Derivat **104**^[78].

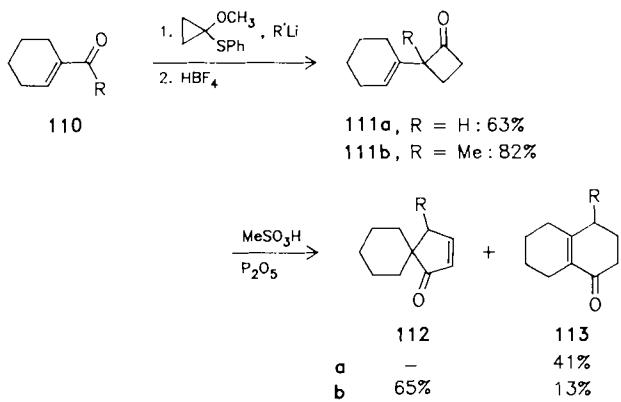


3.4. Cyclopentenone und Cyclohexenone

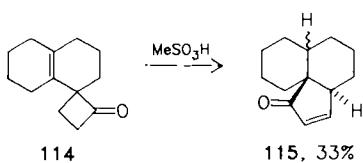
Allgemeine Herstellungsmethoden für 2-Vinylcyclobutanone sind erst in den letzten Jahren verfügbar geworden^[79]. Dies erklärt, warum diese so vielversprechenden Zwischenprodukte für die Synthese fünf-, sechs- und achtgliedriger Ringe noch relativ wenig untersucht sind. Erste interessante Resultate lieferten Thermolyse-Experimente mit den leicht zugänglichen Alkylidencyclobutanonen **106** und **107**^[80]. Über ein gemeinsames Zwischenprodukt, das 2-Vinylcyclobutanon **108**, erfolgt bei 300 °C die 1,3-Umlagerung zu **109**^[81].



Cohen und *Matz* zeigten die Möglichkeiten der 1,2- und 1,3-Umlagerung der 2-Vinylcyclobutanone **111a** und **111b** unter sauren Bedingungen auf^[79d, 82]. Bei **111a** scheint die Bildung des Cyclohexenon-Derivates **113** zu dominieren. Wird jedoch das Carbenium-Ion durch einen α -Substituenten wie in **111b** stabilisiert, so überwiegt die 1,2-Umlagerung zu **112**^[82] (R'Li = Lithium-1-(dimethylamino)naphthalinid).

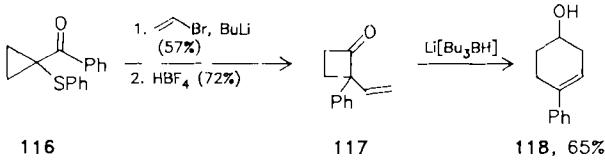


Gänzlich ausschalten lässt sich die 1,3-Umlagerung bei Ringerweiterung von Spirocyclobutanonen^[83]. So liefert **114** in einer 1,2-Umlagerung ausschließlich **115**; eine 1,3-Umlagerung würde hier die Bredt-Regel verletzen^[82].

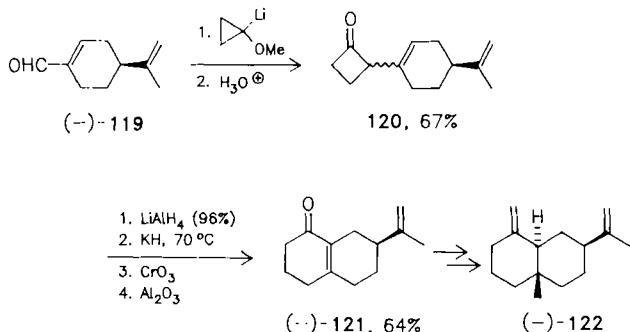


Weitere Untersuchungen zum Verständnis der Faktoren, welche die 1,2- oder die 1,3-Umlagerung begünstigen, haben Dreiding et al.^[84, 85] durchgeführt.

Das von *Evans* und *Golob*^[86] gefundene Prinzip, nach dem ein richtig positioniertes Alkoxid-Ion die 3,3-sigmatropen Umlagerungen außerordentlich beschleunigt, wurde auch auf 1,3-Umlagerungen angewendet. Während die 1,3-Umlagerung von Vinylcyclobutanon zu Cyclohexen Temperaturen bis 550°C verlangt^[87], gelingt die 1,3-Umlagerung der Lithium- oder Kaliumsalze von 2-Vinylcyclobutanolen zu Cyclohex-3-en-1-olen bereits bei 20–70°C. *Danheiser* et al. fanden, daß sich das Vinylcyclobutanon 117 nach Reduktion bei –78°C schon beim Aufwärmen auf Raumtemperatur zu 4-Phenylcyclohex-3-en-1-ol 118 umlagert^[87].

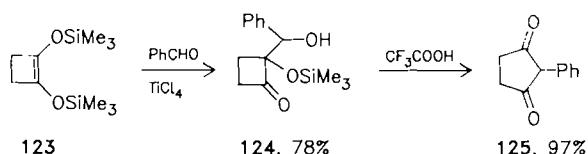


Das Potential dieser Methode wurde auch zur stereoselektiven Synthese des Sesquiterpens (–)- β -Selinens **122** via Cyclobutanon **120** genutzt^[88].

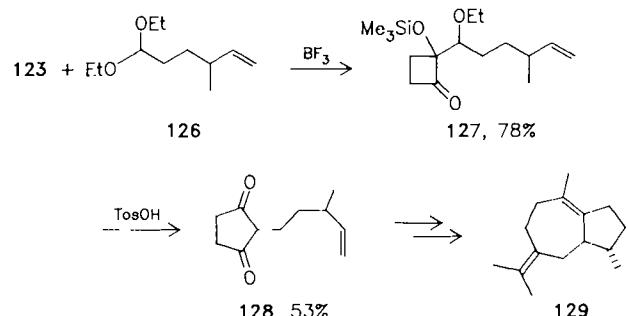


3.5. 1,3-Cyclopentandione

Das disilylierte Derivat des 2-Hydroxycyclobutanons **123**, das durch Acyloinkondensation aus Bernsteinsäure leicht zugänglich ist^[89], zeichnet sich durch eine große Vielfalt der möglichen präparativen Anwendungen aus^[90]. Als Beispiele, bei welchen ein Cyclobutanon-Zwischenprodukt durchlaufen wird, seien die Synthesen von Cyclopentenonen^[91] und 1,3-Cyclopentadionen^[92] erwähnt. So liefert **123** mit Benzaldehyd das Cyclobutanon-Pinakol **124**, das sich säurekatalysiert unter Abbau der Vierringspannung zum 2-substituierten 1,3-Cyclopentandion **125** umlagert^[92b].

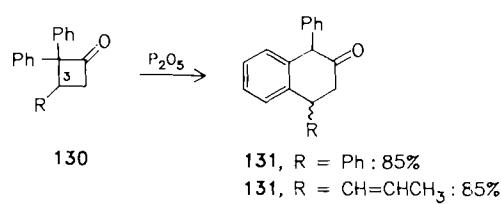


Oppolzer und Wylie verwendeten 123 via Cyclobutanon 127 zur Synthese des Sesquiterpens β -Bulnesen 129^{192c1}.



3.6. Tetralone

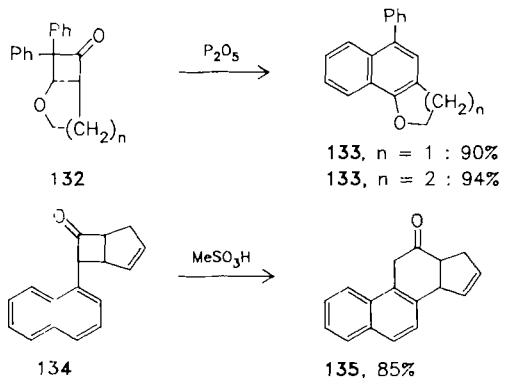
Ausgehend von 2-Arylcyclobutanonen (wie 130) eröffneten *Lee-Ruff* et al.^[93] einen neuartigen Zugang zu Tetralon-Derivaten 131. Präparativ brauchbare Ausbeuten werden jedoch nur dann erhalten, wenn die während der Reaktion auftretende positive Ladung in 3-Stellung des Cyclobutanons durch einen geeigneten Substituenten R stabilisiert werden kann. 130, R = H, ergab kein Tetralon-Derivat.



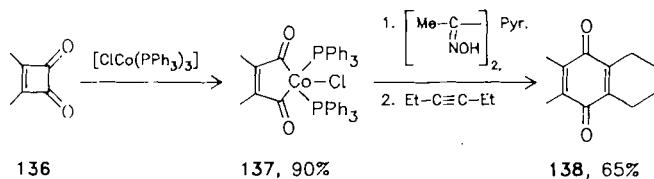
Diese einfache Methode ermöglicht auch die Synthese von polycyclischen Dihydrofuranen und Dihydropyranen, z. B. 133^[94], sowie steroidähnlicher Tetracyclen vom Typ 135^[95].

3.7. Chinone

Chinone sind eine wichtige Verbindungsklasse, die u. a. eine Vielzahl interessanter biologischer Aktivitäten auf-

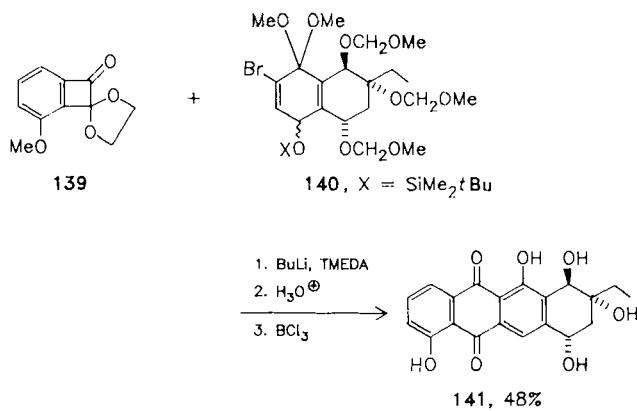


weist^[96]. Einen originellen Zugang zu einer breiten Palette von Chinon-Derivaten, ausgehend von Cyclobutendionen, erschlossen die Arbeiten von Liebeskind et al.^[97]. Das entscheidende Zwischenprodukt ist der Maleoylcobalt-Komplex vom Typ 137.



Mit einer intramolekularen Variante gelang Liebeskind et al.^[98] eine elegante Synthese des Pyranonaphthochinons (\pm)-Nanaomycin. Die Herstellung von Verbindungen dieser Klasse steht wegen möglicher Antitumor-Eigenschaften im Mittelpunkt des Interesses vieler Arbeitsgruppen.

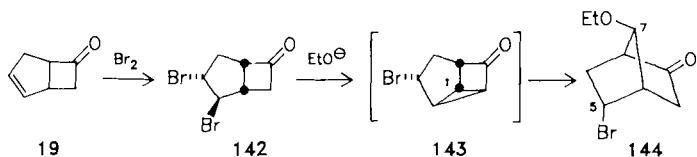
Swenton et al.^[99] untersuchten Anellierungsreaktionen der Monoketale von Cyclobutabenzoaldionen und verwendeten sie zur Synthese des Anthracyclinons (\pm)- α -Citromycinon 141. Dabei wird das *p*-Chinonderivat 140 lithiiert und mit 139, dem Äquivalent eines 1,4-Dipols, umgesetzt.



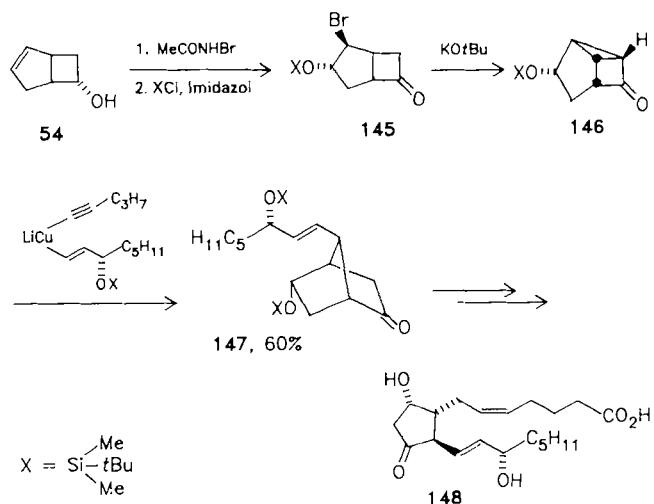
Die skizzierten Beispiele zeigen völlig neue Synthesewege zu Chinonen, die dank des wesentlich verbesserten Zugangs zu Cyclobutendionen^[97a, 100] größere Bedeutung erlangen dürften. Ein weiterer neuartiger Weg zu hochsubstituierten Chinonen vom Typ 317 via Cyclobutendione ist in Abschnitt 8 beschrieben.

3.8. Bicyclo[2.2.1]heptanone für Prostaglandin-Synthesen

Schon 1960 wurde erkannt^[101], daß Tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-on 143, das in situ aus Dibrombicyclo[3.2.0]heptan-6-on 142 erzeugt werden kann und später auch isoliert wurde^[102], ein wertvolles Zwischenprodukt zur Synthese von Bicyclo[2.2.1]heptan-2-onen vom Typ 144 ist.



Während die vorstehende Reaktionssequenz auf eine Substitution von C-1 in 143 mit demselben Nucleophil, das zu seiner in-situ-Generierung benutzt wird, beschränkt ist, konnten Roberts et al.^[103] nachweisen, daß sich die homokonjugierte Addition an isolierte Tricyclo[3.2.0.0^{2,7}]heptan-6-one vom Typ 143 mit mehreren Nucleophilen (Halogenid-Ionen, Cyanid-Ion, Cupraten, Alkoholaten) durchführen läßt. In allen Fällen entstehen stereospezifisch 5-*endo*,7-*anti*-disubstituierte Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one vom Typ 144. Interessante Anwendungen dieser Gerüstumlagerung finden sich bei Prostaglandin-Synthesen. Ein Beispiel ist die Glaxo-Synthese von PGID₂ 148^[43, 104] aus dem durch Reduktion mit Hefe zugänglichen optisch aktiven Cyclobutanol 54 (vgl. Abschnitt 7). Als weitere Anwendung sei die 13-Azaprostacyclin-Synthese von Collington et al.^[105] genannt.



Interessante Ringerweiterungen von Cyclobutanonen, die mit der Addition einer Alkyl- oder Alkenylmetall-Verbindung an die Carbonylgruppe beginnen, sind in Abschnitt 8 (292 \rightarrow 294, 316 \rightarrow 317, 318) und Abschnitt 10 (372 \rightarrow 374, 377 \rightarrow 381, 383 \rightarrow 384) beschrieben.

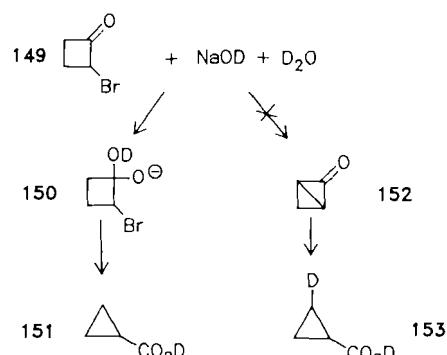
4. Favorskii-Umlagerung

Die 1894 von Favorskii beschriebene Umlagerung^[106] wurde aufgrund zahlloser Untersuchungen über ihren mechanistischen und stereochemischen Verlauf^[14a-d, 107] zu einem zuverlässigen Instrument auf dem Gebiet der organi-

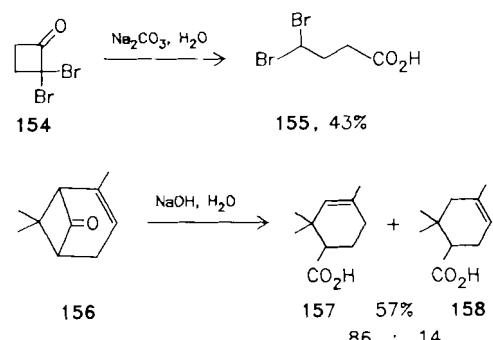
schen Synthese. Für die Favorskii-Umlagerung von α -Halogenketonen zu Carbonsäuren und deren Derivaten stehen heute zwei Mechanismen fest.

Der Cyclopropanon-Mechanismus, den Loftfield^[108] 1951 etablierte, wird von α -Halogenketonen mit H-Atomen in α' -Stellung bevorzugt. Loftfields bemerkenswerte Experimente mit ^{14}C -markierten 2-Chlorcyclohexanonen beweisen, daß ein symmetrisches Cyclopropanon-Zwischenprodukt durchlaufen wird.

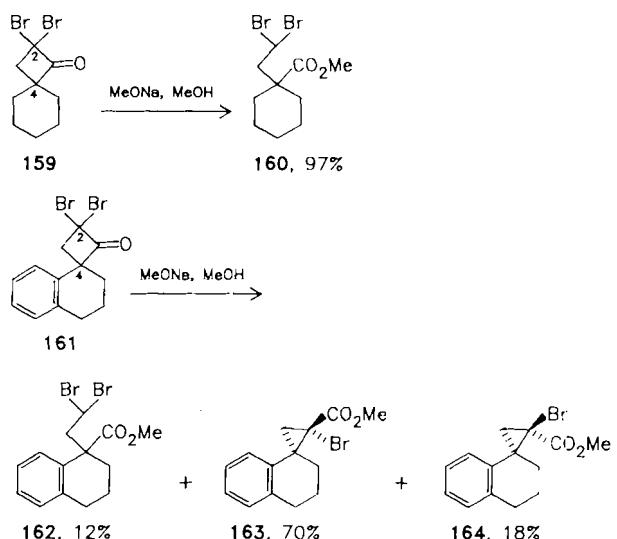
Für α -Halogenketone ohne H-Atome in α' -Stellung wurde der Semibenzilsäure-Mechanismus vorgeschlagen^[109]. Conia und Salaün^[110] zeigten am Beispiel von 2-Bromcyclobutanon **149**, daß dieser Mechanismus auch für die Favorskii-Umlagerung von Cyclobutanonen gilt. Möglicherweise wird das im Loftfield-Mechanismus^[108] zu durchlaufende Bicyclo[1.1.0]butanon **152** wegen der hohen Ringspannung gemieden.



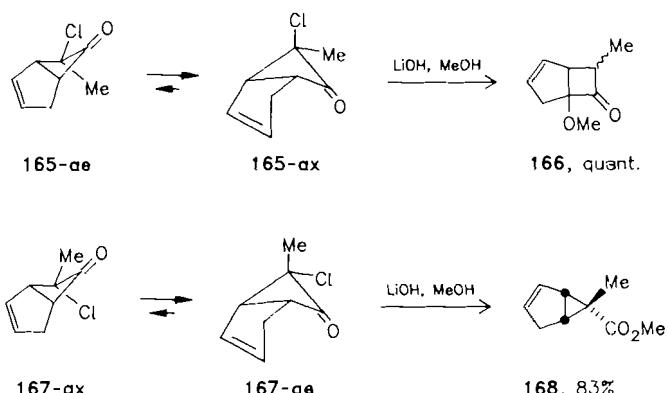
Ringöffnung, *cine*-Substitution (vgl. Abschnitt 5) und im Falle der [3.2.0]bicyclischen Cyclobutanone die Tropolonsbildung (vgl. Abschnitt 5) werden als Konkurrenzreaktionen bei Favorskii-Umlagerungen der α -Halogenyclobutanone beobachtet. Die Ringöffnung wird dann bevorzugt, wenn das Cyclobutanon in α -Stellung ausreichend mit anionenstabilisierenden Gruppen substituiert ist, wie z. B. in **154**^[111] und in **156**^[112].



Die Cyclobutanone **159**^[113] und **161**^[114] veranschaulichen eindrücklich die Konkurrenzsituation zwischen Ringöffnung und Ringkontraktion. Da bei **159** die negative Ladung nur an C-2 mit den Bromsubstituenten stabilisiert werden kann, findet ausschließlich die Ringöffnung zu **160** statt. Bei **161** hingegen wird die negative Ladung offensichtlich bevorzugt am benzylischen C-4 stabilisiert. Deswegen überwiegt die Ringkontraktion zu **163** und **164**.



Eine notwendige Bedingung für die Favorskii-Umlagerung in bicyclischen Systemen scheint die pseudoäquatoriale Lage des Halogenatoms zu sein. Besonders überzeugend wurde dies anhand der beiden diastereomeren α -Chlorcyclobutenone **165** und **167** gezeigt^[115].



In **165** zwingt die sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und dem Fünfring das Chloratom in eine pseudoaxiale Stellung. Beim Behandeln mit LiOH und MeOH reagiert **165** deshalb schon bei Raumtemperatur quantitativ zum Isomerengemisch **166**. Der Mechanismus dieser *cine*-Substitution wird in Abschnitt 5 diskutiert. Ist hingegen eine pseudoäquatoriale Stellung des Chloratoms thermodynamisch günstiger (vgl. **167**), so wird unter stereospezifischer Ringverengung das Cyclopropancarbonatsäure-Derivat **168** gebildet. Es gibt zahlreiche weitere illustrative Beispiele^[116].

Der Einfluß der Abgangsgruppe X (vgl. Tabelle 1), des Lösungsmittels (H₂O, Dioxan, Toluol, Ethanol) und der Reaktionstemperatur (−10 bis +70°C) auf den sterischen Verlauf der Favorskii-Umlagerung wurde am Beispiel des Cyclobutanons **169** systematisch untersucht^[117].

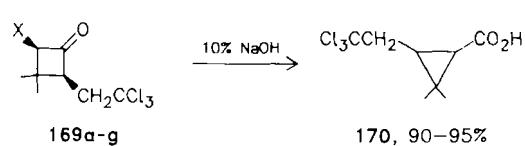
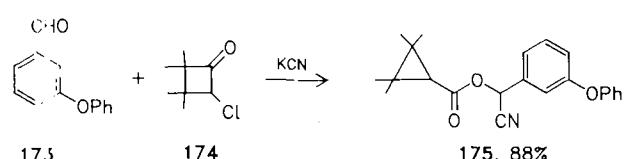
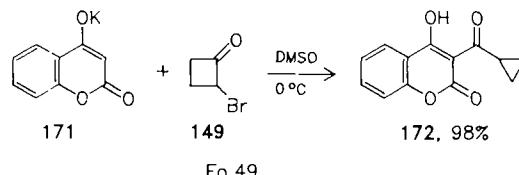


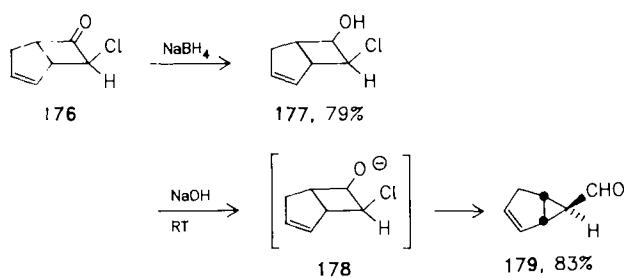
Tabelle I. Einfluß der Abgangsgruppe X auf den stereochemischen Verlauf der Favorskii-Ringverengung von **169**.

169	170, cis : trans
a, X = 4-BrC ₆ H ₄ SO ₃	10 : 0
b, X = 4-MeC ₆ H ₄ SO ₃ ; c, X = Br; d, X = MeSO ₃	9 : 1
e, X = Cl	8 : 2
f, X = MeCO ₂ ; g, X = F	-

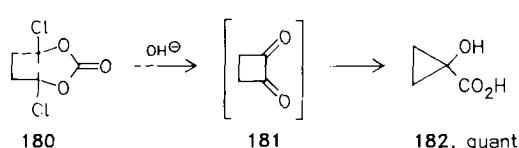
Interessante Spezialfälle bezüglich des Nucleophils sind das Kaliumenolat **171**^[118] und das Cyanhydrin-Anion, das intermediar aus **173** entsteht^[119].



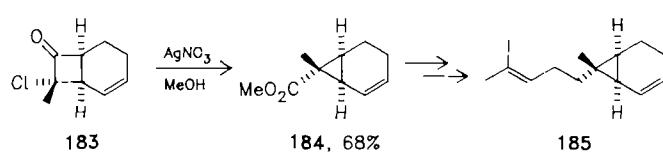
Neben der klassischen Favorskii-Umlagerung sind einige Varianten erwähnenswert. So eröffnen die durch Dehydrohalogenierung induzierten Ringverengungen von α -Halogencyclobutanolen^[120] (z. B. vom Typ **177**^[121]), die durch Reduktion mit NaBH₄ aus α -Halogencyclobutanonen leicht erhältlich sind, einen direkten Zugang zu Cyclopropancarbaldehyden.



Cyclobutan-1,2-dione wie **181** ermöglichen die Synthese von α -Hydroxycyclopropancarbonsäuren wie **182**^[122].

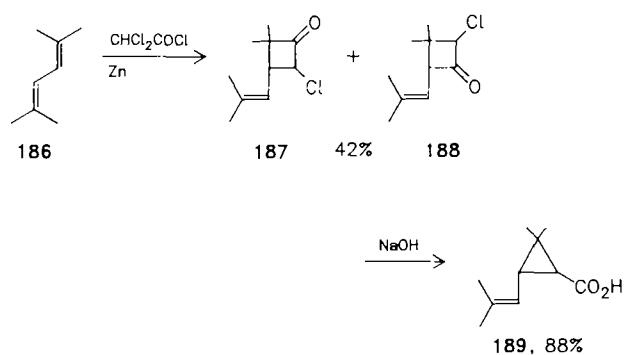


Die Ringverengung des α -Chlorcyclobutanons **183** in Gegenwart von Silber-Ionen^[123] wurde zur Synthese von Dimethylsesquicarenen **185**^[123a] herangezogen.



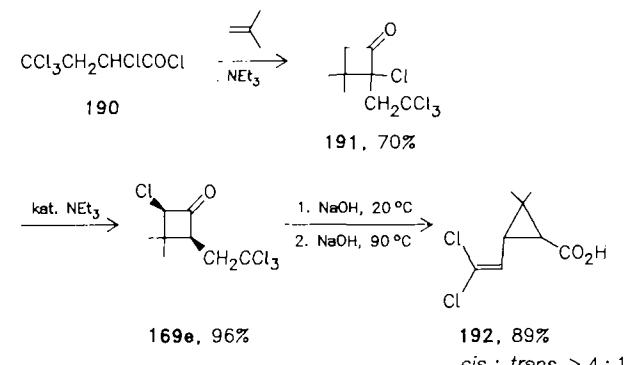
Ebenfalls bekannt ist die „Photo-Favorskii“-Reaktion von α -Halogencyclobutanonen, d.h. die photolytische Ringverengung zu Cyclopropancarbonsäure-Derivaten^[124]. Ein charakteristisches Beispiel ist mit der Ringkontraktion von **169**^[125] in Abschnitt 9 aufgeführt.

Die Synthese des Säureteils von insektizid wirksamen Chrysanthematen und Pyrethroiden ist eine industriell wichtige Anwendung der Favorskii-Umlagerung von α -Halogencyclobutanonen. So erarbeiteten *van den Brink* et al.^[126] eine außerordentlich einfache Synthese für die racemische Chrysanthemumsäure **189** via die isomeren Cyclobutanone **187** und **188**.



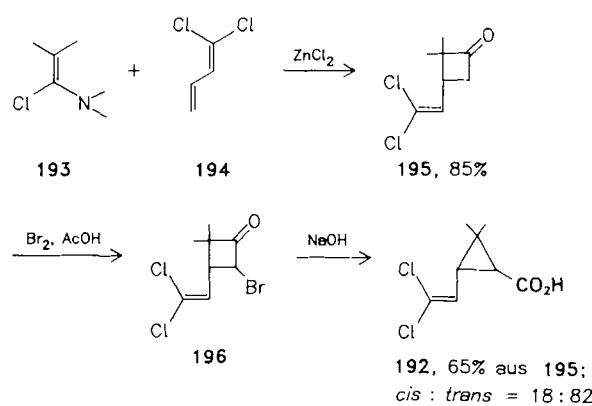
Eine analoge Synthese^[127] geht von Trichloressigsäurechlorid und 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien **186** aus. Die so zugänglichen regiosomeren Dichlorcyclobutanon-Derivate werden durch selektive Reduktion eines Chloratoms in ein 3:1-Gemisch von **187** und **188** überführt.

Zu den wirksamsten Pyrethroiden gehören die Dihalogenvinyl-substituierten Cyclopropancarbonsäureester^[128]. In Laboratorien der Ciba-Geigy wurde durch Kupfer(I)-katalysierte Addition ein einfacher Zugang zu polyhalogenierten Butyrylchloriden (z. B. **190**) gefunden, die sich mit Basen oder Zink in Halogenketene überführen lassen. Diese gehen *in situ* mit endständigen Olefinen eine [2+2]-Cycloaddition zu α -Halogencyclobutanonen (z. B. **191**) ein. *cine*-Umlagerung (vgl. Abschnitt 5) zu stereochemisch einheitlichen 2,4-*cis*-Isomeren (z. B. **169**), gefolgt von Favorskii-Umlagerung, liefert Cyclopropancarbonsäuren mit dem gewünschten hohen Anteil des *cis*-Isomers. Auf diese Weise sind Dichlorvinyl- **192**^[17d, 124c, 125, 129], Dibromvinyl-^[130] und Chloralk-1-enyl- sowie Fluoralk-1-enyl-substituierte^[131] Cyclopropancarbonsäuren leicht zugänglich geworden.



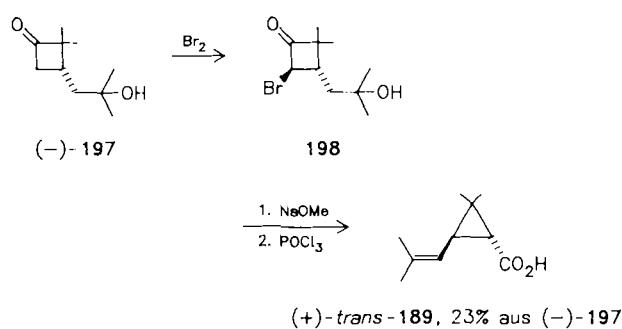
Durch eine Favorskii-Umlagerung des Cyclobutanons **196**, das aus dem Chlorenamin **193** synthetisiert wird,

kann **192** ebenfalls hergestellt werden^[132]. Allerdings isoliert man überwiegend das unerwünschte *trans*-Isomer, da im Unterschied zu **169e** das Cyclobutanon **196** sterisch uneinheitlich entsteht. Auch Spiroalkan^[131, 133], Phenyl^[134] und Phenoxy-substituierte^[135] Cyclopropancarbonsäuren sind aus den entsprechenden Cyclobutanonen durch Favorskii-Umlagerung gut erhältlich.

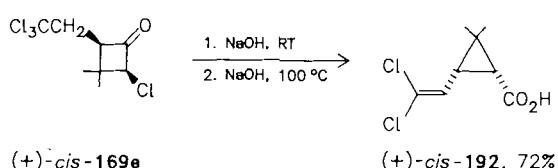


Die Ester der Enantiomerenpaare der *cis*- und *trans*-Cyclopropancarbonsäuren **189** und **192** weisen nicht die gleiche biologische Aktivität auf. Um die zur Schädlingsbekämpfung verwendeten Aktivsubstanz in möglichst geringer Aufwandmenge einsetzen zu können, ist es deshalb vorteilhaft, nur das biologisch aktivste Isomer, nämlich (+)-*trans*-Chrysanthemumsäure (+)-*trans*-**189** und (1*R*,3*R*)-*cis*-3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (+)-*cis*-**192** zur Esterbildung zu verwenden.

Die enantiomerenreine (+)-*trans*-Chrysanthemumsäure (+)-*trans*-**189** konnte aus dem optisch aktiven Cyclobutanon **197** (vgl. Abschnitt 7) über das instabile Bromcyclobutanon **198** und Ringkontraktion synthetisiert werden^[136]. Da die Ringverengung gemäß dem Semibenzilsäure-Mechanismus stereospezifisch verläuft^[111] und hier nur das (+)-*trans*-Isomer **189** isoliert werden kann, muß angenommen werden, daß auch die Bromierung zu **198** stereospezifisch *trans* ist.

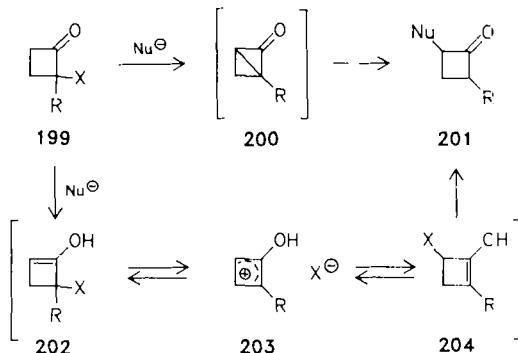


Auch (+)-*cis*-**192** kann durch Favorskii-Umlagerung des optisch aktiven Cyclobutanons (+)-*cis*-**169e** (Abschnitt 7), gefolgt von HCl-Elimination, enantiomerenrein erhalten werden^[137].

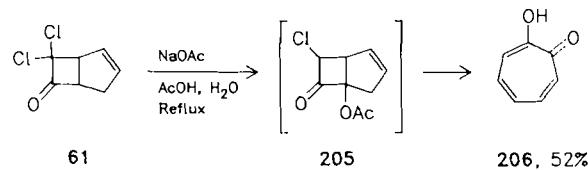


5. *cine*-Substitution, *cine*-Umlagerung

Mit *cine*-Substitution wird die nucleophile Substitution an 2-Halogencyclobutanonen vom Typ **199** bezeichnet, bei welcher der neue Substituent im Produkt **201** in die gegenüberliegende 4-Stellung eintritt. Als mögliche Mechanismen kommen eine Enolat/Bicyclobutanon-Variante via **200** oder eine Enol/Ionenpaar-Variante via **202**, **203** und **204** in Frage^[7d].

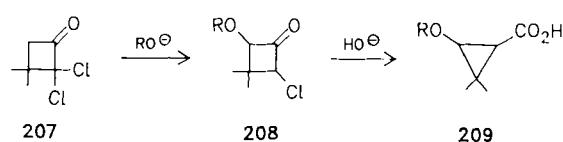


Die wohl bekannteste Anwendung der *cine*-Substitution ist die Synthese von Tropolonen, die aufgrund ihrer antibakteriellen und fungiziden Aktivität interessieren. Bereits 1965 eröffnete Stevens^[138] mit der Herstellung von Tropolon **206** aus dem Dichlorcyclobutanon-Derivat **61** einen prinzipiellen synthetischen Zugang.



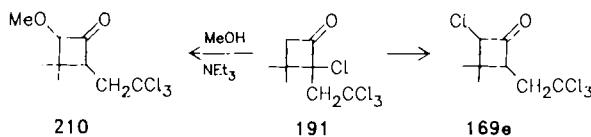
Bartlett und Ando^[139] bewiesen durch ¹⁴C-Markierung, daß die Umwandlung durch eine *cine*-Substitution zum Zwischenprodukt **205** eingeleitet wird. Später wurde Stevens' Tropolonsynthese zur Herstellung von α -Dolabrin sowie β - und γ -Thujaplicin verwendet^[140, 141]. Dieser Reaktionstyp wurde in Übersichtsartikeln^[4a-d, i] ausführlich dokumentiert und unlängst zum Aufbau anellierter Tropolone genutzt^[142].

Die präparative Nützlichkeit der *cine*-Substitution zeigte sich auch am Beispiel der breit verallgemeinerungsfähigen Synthese der 3-Alkoxy- und 3-Aryloxy-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäuren **209** aus dem Cyclobutanon **207** ([2+2]-Cycloaddukt von Dichlorketen und Isobutylen)^[133b]. Einige Ester von **209** wirken stark insektizid^[135].



In Gegenwart eines Nucleophils setzt sich auch das Cyclobutanon **191** unter *cine*-Substitution zu **210** um. Wird die Reaktion in Gegenwart katalytischer Mengen eines tertiären Amins (z. B. Et₃N in Toluol unter Rückfluß, 68%

Ausbeute) oder eines Tetraalkylammoniumchlorids (z. B. $n\text{Bu}_4\text{NCl}$ in der Schmelze, 81% Ausbeute), jedoch ohne externes Nucleophil, durchgeführt, so kann das *cine*-Umlagerungsprodukt **169e** isoliert werden^[7d].



Die experimentellen Befunde zeigen, daß der Ausgang der *cine*-Umlagerung sowohl vom elektronischen als auch vom sterischen Charakter des zweiten α -Substituenten abhängt. Die Produktverteilung, die man unabhängig davon erhält, ob man die Cyclobutanone **211** oder **213** unter den Bedingungen einer mit Triethylamin katalysierten *cine*-Umlagerung reagieren läßt^[7d, 125], deutet auf einen Übergangszustand mit ausgeprägtem ionischen Charakter, z. B. auf ein Ionenpaar vom Typ **212** (Tabelle 2).

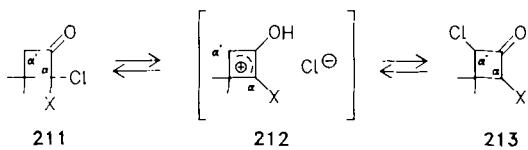


Tabelle 2. Einfluß des zweiten α -Substituenten X auf die Produktverteilung bei der *cine*-Umlagerung von **211** oder **213** in Gegenwart von Triethylamin. **211a** = **191**; **213a** = **169e**.

X	211 : 213
a CH_2CCl_3	0 : 100
b Cl	0 : 100
c Me	57 : 43
d $(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}_2$	15 : 85

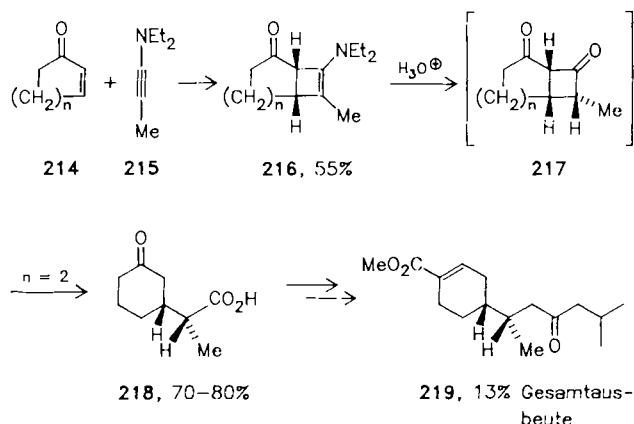
Die elektronenziehenden Gruppen wie Cl oder CH_2CCl_3 destabilisieren die positive Ladung in der α -Position. Demzufolge wird das Chlorid-Ion ausschließlich in die elektronisch *und* sterisch favorisierte α' -Position gelenkt. α -Alkylgruppen, welche die positive Ladung auf dem α -Kohlenstoffatom zu stabilisieren vermögen, erlauben hingegen den Neueintritt des Chlorid-Ions teilweise auch in die sterisch weniger günstige α -Position. Thermodynamische Kontrolle wird bezüglich der Stereoselektivität der Produktbildung beobachtet. Die Hauptprodukte der *cine*-Umlagerung, z. B. die Cyclobutanone **169** (**213a** = **169e**)^[7d], haben die – wegen der Faltung der Cyclobutanone – thermodynamisch stabilere *cis*-Konfiguration, bei der die Substituenten in α - und α' -Stellung pseudoequatorial angeordnet sind.

Da Favorskii-Ringkontraktionen von α -Halogencyclobutanonen mit hoher Stereoselektivität verlaufen, fand die *cine*-Umlagerung der Cyclobutanone vom Typ **191** (\equiv **211a**) bei den Synthesen von insektiziden *cis*-Cyclopropancarbonsäureestern^[143] ihre wichtigste Anwendung. Ein Beispiel hierfür ist die stereoselektive Synthese der *cis*-Dichlorvinylcyclopropancarbonsäure **192** aus **191** über das *cine*-Umlagerungsprodukt **169e**, die in Abschnitt 4 diskutiert wurde.

6. Ringöffnungen von Cyclobutanonen und Cyclobutenonen

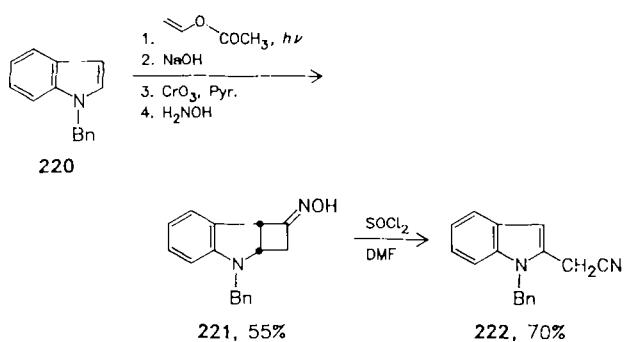
6.1. Monofunktionalisierung von Doppelbindungen

Obwohl dieses Syntheseprinzip bislang nur selten angewendet wurde, kann es in Spezialfällen, in welchen eine eindeutige Regio- oder Stereokontrolle gefordert wird, viele Vorteile haben. So nutzten *Ficini* et al.^[144, 145] die β -Monofunktionalisierung eines α, β -ungesättigten Ketons über ein intermediäres Cyclobutanon zur ersten stereospezifischen Synthese von (\pm)-Juvabion **219**, einem Sesquiterpen mit Juvenilhormon-Aktivität. Der Cyclobutanonring in **217** ließ sich durch [2 + 2]-Cycloaddition mit dem Inamin **215** an die Doppelbindung von **214** anellieren. Im Fall $n=1$ konnte das β -Diketon **217** isoliert werden; bei $n=2$ wurde **217** hingegen in situ zur gewünschten, diastereomerenreinen Oxosäure **218** gespalten^[145].



Weitere Beispiele für die β -Monofunktionalisierung von α, β -ungesättigten Verbindungen nach diesem Prinzip wurden später beschrieben^[146].

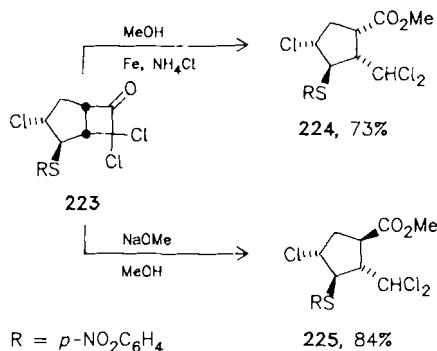
Erwähnenswert ist ferner die Einführung einer 2-Cyanmethylgruppe in geschütztes Indol **220** via das Cyclobutanonoxim **221** unter den Bedingungen einer Beckmann-Umlagerung^[147].



6.2. Vicinale Difunktionalisierung von Doppelbindungen

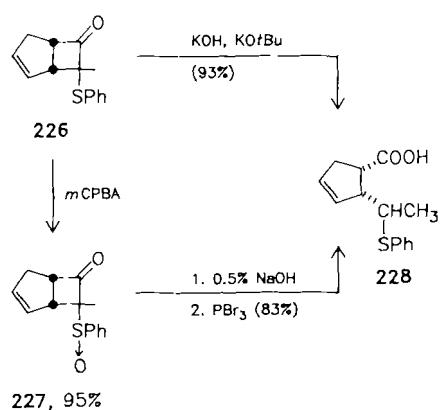
Cyclobutanone sind nützliche Zwischenprodukte bei der Umwandlung eines Olefins in die entsprechende vicinal disubstituierte, gesättigte Verbindung („vicinale Funktionalisierung“). Im ersten Schritt wird in der Regel ein Keten an die zu funktionalisierende Doppelbindung addiert.

Durch Spaltung des so hergestellten Cyclobutanons mit Nucleophilen werden regio- und stereoselektiv vicinal disubstituierte Produkte zugänglich. Eine Voraussetzung für die Spaltbarkeit des Cyclobutanonrings ist die Substitution seiner α -Stellung mit anionenstabilisierenden Substituenten. So gelang es, das Dichlorcyclobutanon **223** durch richtige Wahl der Reaktionsbedingungen in die Cyclopentan-Derivate **224** und **225** zu überführen^[148].

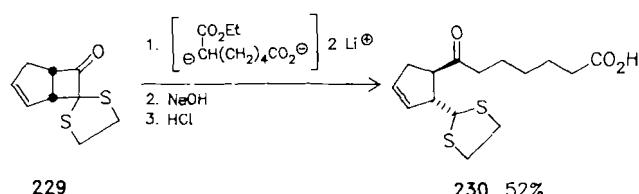


Neben α,α -Dichlor-^[148, 149] und α,α -Dibromsubstituenten^[149c, 150] wird die Ringspaltung von Cyclobutanonen auch durch andere Substituenten mit $-I$ - und $-M$ -Effekt begünstigt. So wurde mit α -ständigen Thioketal-^[151], Sulfoxid-^[151b], Ester-^[152] und Arylsubstituenten^[153] eine saubere Spaltung zum vicinal disubstituierten Produkt beobachtet.

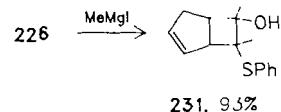
Die Rolle des anionenstabilisierenden Substituenten haben Ghosez et al. eindrücklich an den Cyclobutanon-Derivaten **226** und **227** demonstriert^[151b]. Während bei **226** die Ringspaltung erst mit KOH und t BuOK möglich wird, kann der Cyclobutanonring in **227** aufgrund der besseren Stabilisierung des intermedialen Carbanions schon mit 0.5% NaOH geöffnet werden.



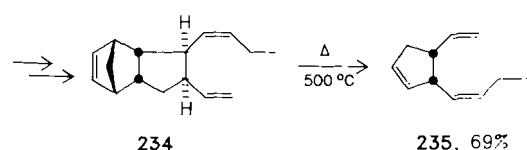
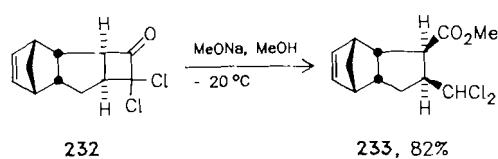
Auch mit C-Nucleophilen gelingt die zur vicinalen Disubstitution führende Spaltung des Cyclobutanons. So kann aus **229** mit dem Dianion des Pimelinsäure-Halbesters das Cyclopenten-Derivat **230** synthetisiert werden^[151b].



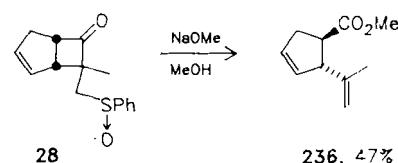
Wird die Anionenstabilisierung jedoch ungenügend, bleibt die Reaktion mit C-Nucleophilen (CH₃MgI, *n*BuLi) nach einer 1,2-Addition stehen. So liefert **226** mit Methylmagnesiumiodid ausschließlich den tertiären Alkohol **231**^[151b]. Weitere Beispiele solcher 1,2-Additionen, die nicht zur Ringöffnung führen, sind in Abschnitt 10 zu finden.



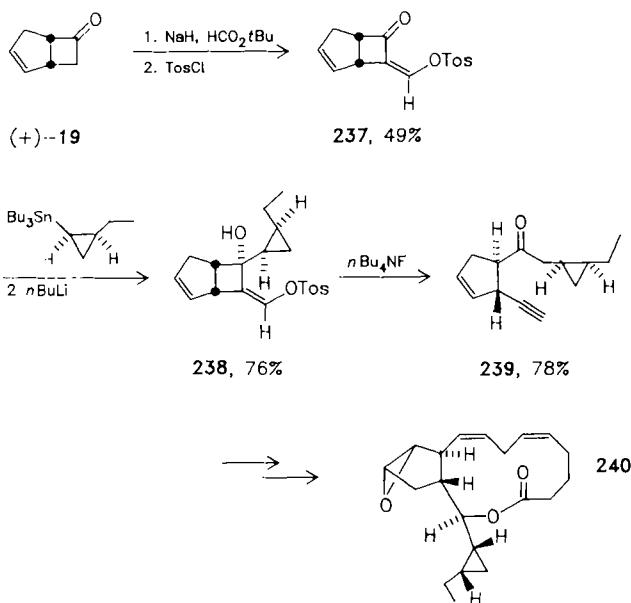
Diese Methode zur stereoselektiven vicinalen Funktionalisierung wurde zur Synthese von Multifiden, einem Bestandteil der mediterranen Braunalge *Culteria multifida*, herangezogen^[149c, 150a]. Die Ringspaltung des Cyclobutanons **232** – eines der beiden regioisomeren Cycloaddukte aus Dichlorketen und Dicyclopentadien – lieferte mit NaOCH₃ bei -20°C ausschließlich das *cis*-Produkt **233**. Daraus gelang durch Wittig-Olefinition (\rightarrow **234**) und pyrolytische Abspaltung des Cyclopentadiens, d. h. der Doppelbindungs-Schutzgruppe, die Synthese von Multifiden **235**. Auch eine neuere, jedoch weniger stereoselektive Synthese von Multifiden nutzt dieses Prinzip der vicinalen Funktionalisierung via Cyclobutanone^[154].



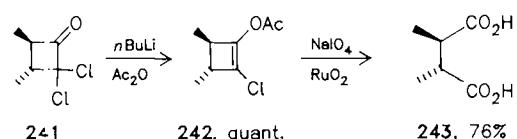
Neben der Ringspaltung, die durch anionenstabilisierende Gruppen in α -Stellung zur Carbonylgruppe begünstigt wird, bieten Fragmentierungsreaktionen eine weitere interessante Möglichkeit zur vicinalen Funktionalisierung. So gelang es, den Ester **236** aus dem Sulfoxid **28** durch eine Fragmentierung herzustellen, bei welcher sich simultan eine Doppelbindung bildet^[145].



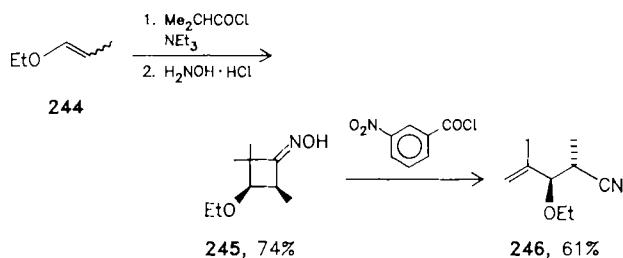
Die Fragmentierung des Cyclobutan-Derivats **238** zum Alkin **239** ist der Schlüsselschritt in der Synthese des aus der Meeresalge *Laurencia hybrida* isolierten makrocyclischen Lactons **240**^[155]. Bei der Umsetzung des Kondensationsproduktes **237** mit dem Cyclopropyl-nucleophil bildet sich zunächst das 1,2-Additionsprodukt **238**. Mit *n*Bu₄NF gelingt anschließend die Ringöffnung zum Acetylen-Derivat **239**.



Kürzlich fanden Greene et al.^[156] eine stereoselektive Umwandlung von Olefinen in vicinale Dicarbonsäuren vom Typ 243. Dazu wurden die Olefine durch [2+2]-Cycloaddition zu Cyclobutanonen vom Typ 241 umgesetzt. Überführung in das α -Chlorenolacetat 242 und anschließende oxidative Spaltung der Doppelbindung lieferte die Dicarbonsäure 243 in guter Ausbeute. Diese einfache Methodologie benutzten Greene et al.^[157] auch für eine stereoselektive Totalsynthese des Sesquiterpens Bakkenolid A in wenigen Stufen.



Eine neuartige Möglichkeit der vicinalen Difunktionalisierung zeigten Fráter et al.^[158] auf. Das Oxim 245 ließ sich stereoselektiv unter den Bedingungen der Beckmann-Umlagerung in die difunktionalisierte C_5 -Einheit (Makrolid-Zwischenprodukt) 246 überführen.

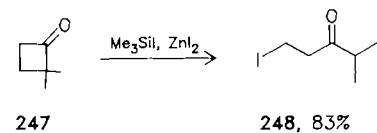


γ -Lactone, die leicht durch Oxidation von Cyclobutanonen zugänglich sind (Abschnitt 3.1), und die durch Reduktion solcher γ -Lactone hergestellten γ -Lactole sind de facto ebenfalls Produkte einer vicinalen Difunktionalisierung von Doppelbindungen via Cyclobutanone^[33a, 66b, 159].

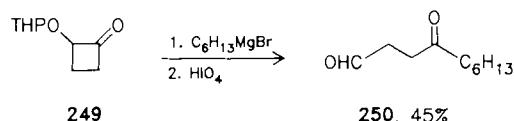
6.3. Spezielle Ringöffnungsreaktionen

In den Abschnitten 8 und 9 sind viele thermische bzw. photochemische Ringöffnungen der Cyclobutanone an Beispielen veranschaulicht. Hier sollen lediglich zwei Einzelbeispiele erwähnt werden, die wegen der einfachen Reaktionsbedingungen präparative Bedeutung erlangen könnten.

Das elektrophile Trimethylsilyliodid kann in Gegenwart von ZnI_2 als Katalysator eine regioselektive Ringöffnung des Cyclobutanons 247 zum β -Iodketon 248 bewirken^[160].



Das Cyclobutanon 249 lässt sich über zwei Stufen (1,2-Addition, gefolgt von einer oxidativen Ringspaltung des resultierenden 1,2-Diols) in den γ -Oxoaldehyd 250 umwandeln. 250 ist ein Vorläufer von Dihydrojasmon^[161].



7. Optisch aktive Cyclobutanone: Herstellung und Anwendung

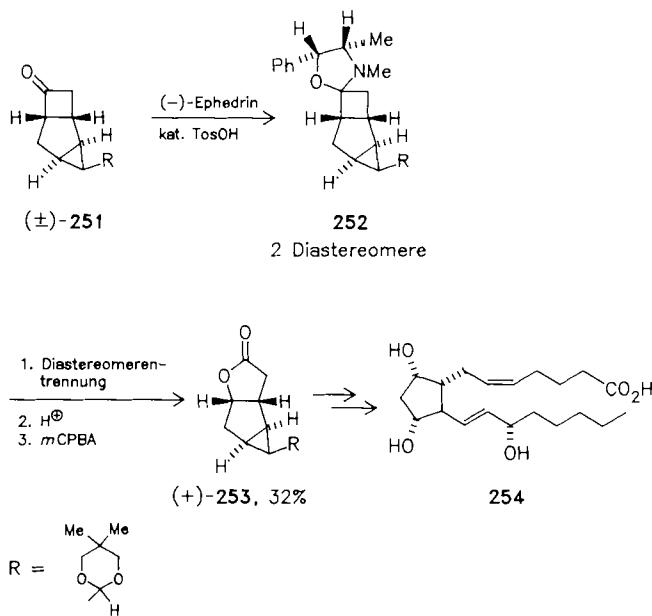
Cyclobutanone haben sich als wertvolle Edukte für die Synthese racemischer Prostaglandine und Pyrethroide bewährt. Wegen der interessanten biologischen Eigenschaften dieser Substanzklassen wurde auch die Synthese optisch aktiver Verbindungen verstärkt bearbeitet. Um in den Folgestufen die erprobten Synthesestrategien anwenden zu können, wurden Methoden zur Herstellung optisch aktiver Cyclobutanone gebraucht.

Im folgenden werden mit der Racemattrennung, der asymmetrischen Synthese aus chiralen Bausteinen und der asymmetrischen Synthese unter Verwendung eines chiralen Hilfsstoffes drei Möglichkeiten aufgezeigt. Natürlich vorkommende Cyclobutanone und Cyclobutenone sind in Abschnitt 2 erwähnt.

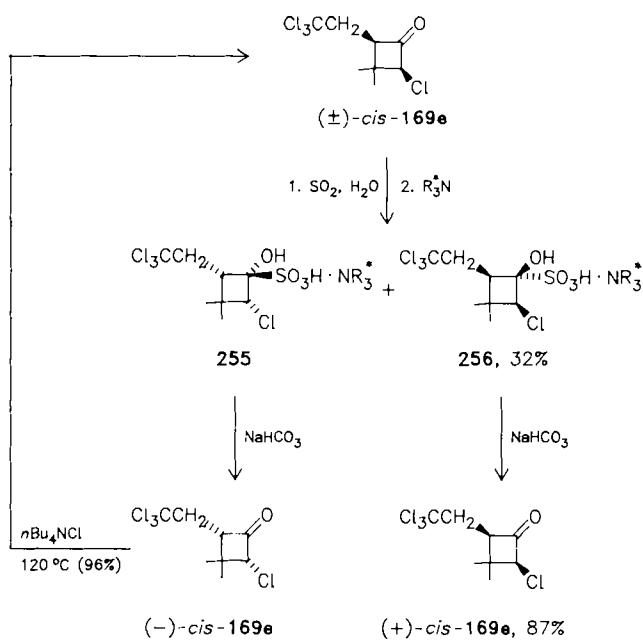
7.1. Optisch aktive Cyclobutanone durch Racemattrennung

Bei der Umsetzung eines racemischen Cyclobutanons mit einem optisch aktiven Reagens entsteht am prochiralen Carbonylkohlenstoff ein neues Chiralitätszentrum. Dabei können sich grundsätzlich vier Diastereomere bilden, was für eine effiziente Racemattrennung wenig attraktiv erscheint. Wird jedoch das zu trennende Cyclobutanon unter reversiblen Reaktionsbedingungen mit einem optisch aktiven Reagens umgesetzt, dann entstehen – weil bekanntlich^[162] die beiden sterisch anspruchsvollsten Substituenten in gefalteten Cyclobutanen die 1,3-pseudoäquatoriale Lage bevorzugen – meistens nur die beiden thermodynamisch stabilsten Diastereomere. Ihre Trennung durch Um-

kristallisation oder Chromatographie und anschließende Freisetzung der Cyclobutanone ermöglicht die Trennung des eingesetzten Racemats. Erfolgreich angewendet wurde diese Methode der Racemattrennung von Kelly et al.^[163]. Dazu setzten sie das racemische Cyclobutanon (\pm)-251 mit (–)- oder (+)-Ephedrin zu den entsprechenden Oxazolidinen um. Wie schon aufgrund von Modellbetrachtungen zu erwarten war, wurden wegen sterischer Hinderung nur zwei der möglichen vier Diastereomere 252 gebildet. Diastereomerentrennung durch Umkristallisation aus Methanol, saure Hydrolyse und Baeyer-Villiger-Oxidation lieferten das γ -Butyrolacton (+)-253, das in Prostaglandin PGF_{2 α} 254 überführt werden konnte.

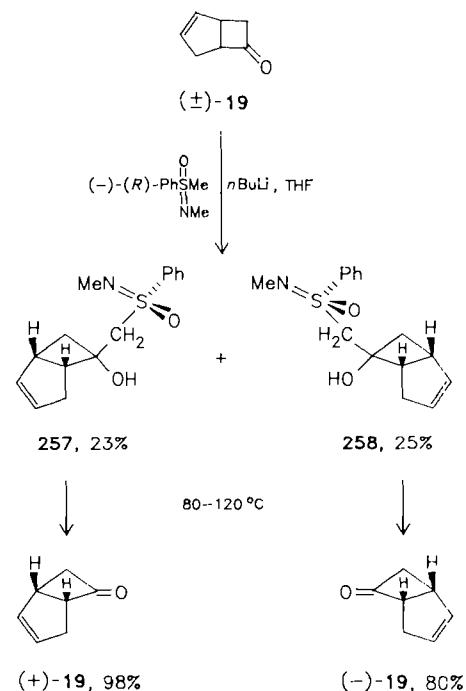


Das Cyclobutanon (+)-*cis*-169e, das als Edukt zur Synthese von (1*R*,3*R*)-*cis*-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure (192, vgl. Abschnitt 4) dient, wurde ebenfalls durch Racemattrennung gewonnen^[137]. Erster Schritt war die Überführung von (\pm)-*cis*-169e in die Hy-



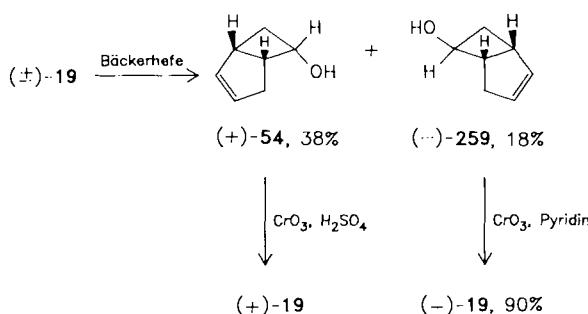
drogensulfat-Addukte. Auch hier wurden bei der Umsetzung mit chiralen Aminen (z. B. (S)-1-Phenylethylamin) nur zwei der vier möglichen diastereomeren Salze (vom Typ 255 und 256) erhalten. Diese konnten durch Umkristallisation leicht getrennt werden. Die Freisetzung des optisch aktiven Cyclobutanons (+)-*cis*-169e (2*S*,4*R*) erfolgte in saurem (6 N HCl, 60 °C) oder schwach basischem (NaHCO₃, H₂O) Medium. Da das zur Synthese der biologisch interessanten (1*R*,3*R*)-Cyclopropancarbonsäure 192 nicht verwendbare Isomer (–)-*cis*-169e (2*R*,4*S*) mit Bu₄NCl leicht racemisiert, kann diese Racemattrennung als chiral ökonomisch bezeichnet werden.

Dasselbe Prinzip für die Gewinnung optisch aktiver Cyclobutanone wurde bei einer Synthese von Prostaglandin E₂ und F_{2 α} zur Trennung von racemischem Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (\pm)-19 angewendet^[164]. An diesem Cyclobutanon konnte auch eine weitere Möglichkeit der Racemattrennung demonstriert werden^[165]: Durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Sulfoximid wurden wegen des bevorzugten *exo*-Angriffs an (\pm)-19 nur zwei chromatographisch trennbare α -Hydroxysulfoximide 257 und 258 erhalten. Die Cyclobutanone ließen sich durch Thermolyse dieser Addukte bei 80 bis 120 °C regenerieren. Diese außergewöhnlich leichte Spaltung einer CC-Bindung beruht zweifellos auf der Stabilität der Ylid-Abgangsgruppe.



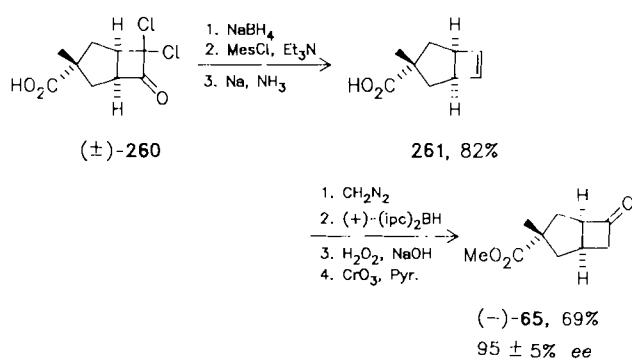
Eine attraktive Möglichkeit zur Enantiomerentrennung bietet die enzymkatalysierte Reduktion eines prochiralen Cyclobutanons. So gelang es^[159a, 166], racemisches Cyclobutanon (\pm)-19 mit Bäckerhefe in guter optischer Ausbeute (84% ee bzw. 88% ee) zu den diastereomeren Bicycloheptanolen (+)-54 und (–)-259 zu reduzieren. Beide Reduktionsprodukte weisen S-Konfiguration am OH-substituierten Kohlenstoffatom auf, sind somit diastereomer und lassen sich durch Chromatographie trennen.

Oxidation der Cyclobutanole (+)-54 und (–)-259 liefert die enantiomeren Cyclobutanone (+)-19 bzw. (–)-19.



Beide wurden als Edukte einer Prostaglandin-A₂-Synthese eingesetzt^[167]. Die Vorteile der enzymatischen Trennung sind a) geringe Kosten des chiralen Katalysators, d.h. des Enzyms; b) Voraussagbarkeit des stereochemischen Verlaufs, weil Dehydrogenasen im allgemeinen zu sekundären Alkoholen mit S-Konfiguration führen^[168]; c) gute Trennbarkeit der Diastereomere. Der Nachteil der geringen Substrat-Enantioselektivität konnte durch ein breites Screening von Hefe- und anderen Pilz-Stämmen beseitigt werden. So reduzieren z.B. *Curvularia falcata* oder *Martierella ramanniana* mit hoher Enantioselektivität von (\pm) -19 nur $(+)$ -19 zum Alkohol $(+)$ -54; das Enantiomer $(-)$ -19 hingegen kann unverändert zurückgewonnen werden.^[166b] Kürzlich wurde auch die enantioselektive enzymatische Reduktion des 7,7-Dimethylderivats von 19 beschrieben^[169].

Die bislang einzige Methode, die im Unterschied zu den obenerwähnten Methoden die gezielte und vollständige Umwandlung eines racemischen Cyclobutanons ausschließlich in eines der Enantiomere ermöglicht, fanden Greene et al.^[161]. Sie beruht auf einer Überführung des racemischen α,α -Dichlorcyclobutanons (\pm) -260 in das prochirale Cyclobuten 261, dessen enantioselektiver Reaktion zu einem Cyclobutanol via Hydroborierung mit $(+)$ -Diisopinocampheylboran und abschließender Collins-Oxidation zum Cyclobutanon $(-)$ -65.

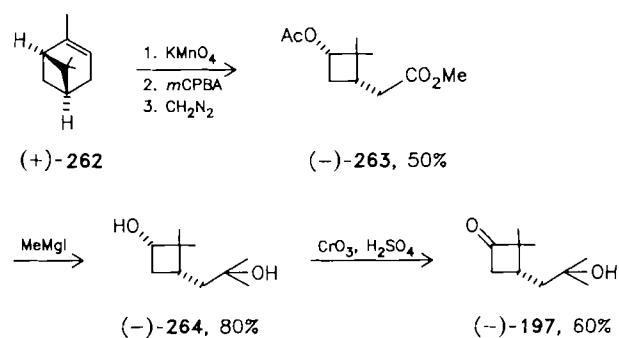


Da jetzt sowohl $(+)$ - als auch $(-)$ -enantiomerenreine Hydroborierungsreagentien zur Verfügung stehen^[170], dürfte sich diese Reaktionssequenz zu einer breit anwendbaren Synthese von optisch aktiven Cyclobutanonen entwickeln lassen.

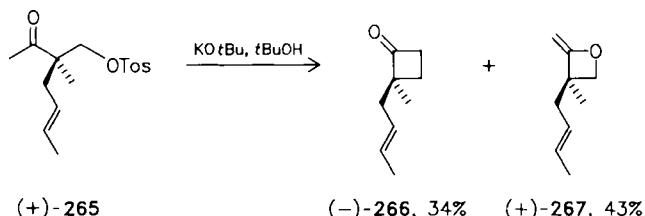
7.2. Optisch aktive Cyclobutanone aus chiralen Bausteinen

Bisher sind nur wenige Synthesen dieser Art bekannt. $(+)$ - α -Pinen 262 diente bei der Synthese des optisch akti-

ven Cyclobutanons $(-)$ -197 als Edukt^[136]. Daraus konnte durch Ringverengung $(+)$ -*trans*-Chrysanthemumsäure 189 hergestellt werden (vgl. Abschnitt 4).



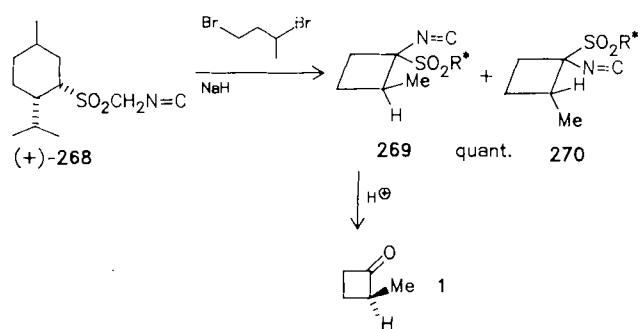
Zur Gewinnung des optisch aktiven Cyclobutanons $(-)$ -266 haben Fráter et al.^[171] mit klassischen Methoden zuerst aus *(S)*-3-Hydroxybuttersäure das Keton $(+)$ -265 hergestellt. Eine basenkatalysierte Cyclisierung lieferte ein Gemisch von optisch aktivem Cyclobutanon $(-)$ -266 und Oxetan $(+)$ -267 im Verhältnis $\approx 3:4$.



7.3. Asymmetrische Synthese von Cyclobutanonen unter Verwendung chiraler Hilfsstoffe

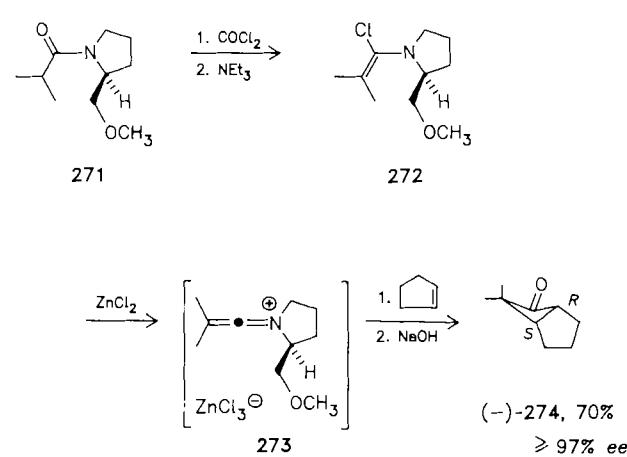
Das typische Merkmal dieses Synthesetyps ist die Verwendung eines chiralen Ausgangsmoleküls, das aus zwei Teilen besteht, die durch eine leicht spaltbare Bindung verknüpft sind. Während der erste, achirale Teil zum Aufbau des Cyclobutanonringes dient, induziert der zweite, optisch aktive Teil dabei die gewünschte optische Aktivität. Dieser Teil, d.h. der chirale Hilfsstoff (Terpen, Aminosäure, Phosphanligand), wird anschließend freigesetzt und kann zurückgewonnen werden.

Analog der Cycloalkylierung von Tosylmethylisocyanid (Tosmic) mit 1,3-Dibrombutan^[2m] kann aus $(+)$ -(Neomenthylsulfonyl)methylisocyanid $(+)$ -268 ein 1:1-Gemisch der beiden verkappten Cyclobutanone 269 und 270 erhalten werden^[172]. Die Hydrolyse von 269, das sich durch Chromatographie von 270 abtrennen lässt, ist jedoch bei

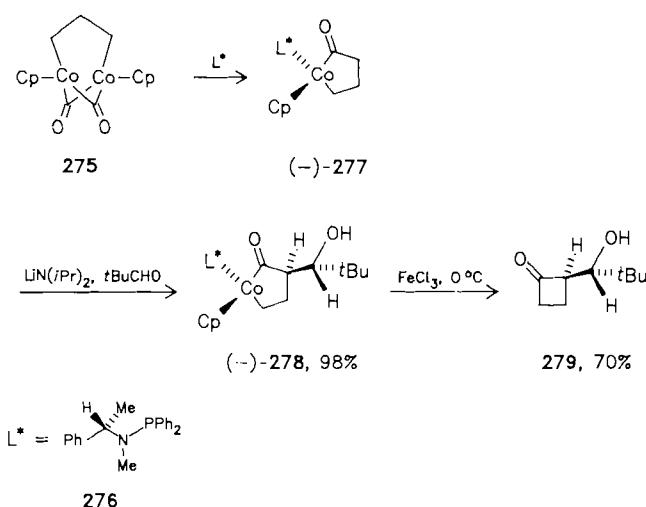


zunehmender Reaktionsdauer von beträchtlicher Racemisierung begleitet: Bei 44% Umsatz **269** → **1** beträgt der Enantiomerenüberschuß 87%, während bei 62% Umsatz nur 43% *ee* erreicht werden.

Ghosez et al.^[173] untersuchten als erste die asymmetrische Induktion bei [2 + 2]-Cycloadditionen. Das dazu verwendete Keteniminiumsalz **273** wurde aus dem (2S)-Methoxymethylpyrrolidin **271** über das Chlorenamin **272** hergestellt. Cycloaddition mit Cyclopenten und Hydrolyse des Additionsproduktes lieferte mit hoher asymmetrischer Induktion (> 97% *ee*) das Cyclobutanon (–)-**274**. Kürzlich erreichten Greene und Charbonnier^[174] bis 80% *ee* bei [2 + 2]-Cycloadditionen von Dichlorketen an optisch aktive Vinylether.

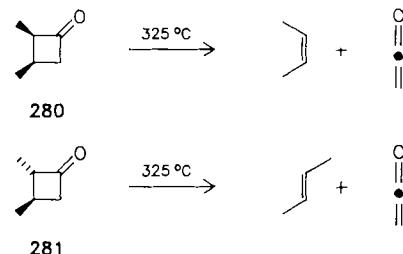


Acylübergangsmetall-Komplexe bieten eine weitere bemerkenswerte Möglichkeit zur Synthese von optisch aktiven Cyclobutanonen. So konnte der Metallacyclus **275** mit dem chiralen Phosphanliganden **276** in 78% Ausbeute zum Acylcobalt-Komplex (–)-**277** und dessen Diastereomer mit entgegengesetzter Konfiguration am Cobaltatom umgesetzt werden^[175]. Durch Umkristallisation wurde reines (–)-**277** erhalten. Daraus konnte das Lithiumenolat hergestellt werden, dessen Umsetzung mit Pivalaldehyd unter hoher asymmetrischer Induktion verlief. Aus dem Aldolprodukt (–)-**278** ließ sich schließlich mit FeCl_3 das gewünschte, optisch reine Cyclobutanon **279** gewinnen.

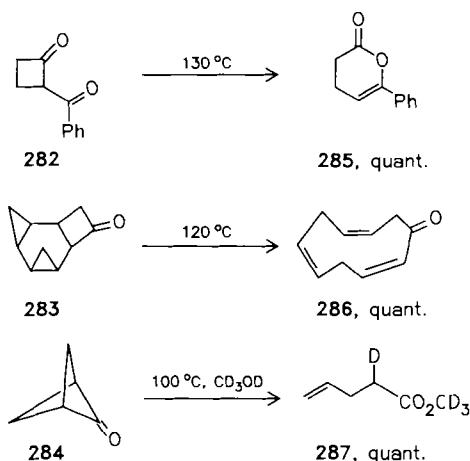


8. Thermische Umwandlungen

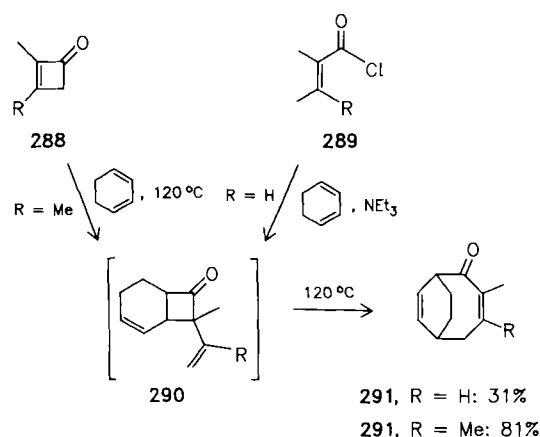
Cyclobutanone zerfallen in der Hitze in Ketene und Olefine^[176]. Diese [2 + 2]-Cycloreversionen treten in der Regel erst ab 300°C ein und sind deshalb von geringem präparativem Interesse. Der konzertierte Verlauf der Reaktion folgt aus Experimenten von Carless und Lee^[177]. Diese Autoren zeigten, daß die thermische Spaltung der stereoisomeren Cyclobutanone **280** und **281** zu mehr als 98% stereospezifisch verläuft.



Einige substituierte Cyclobutanone – **282**^[178], **283**^[179] und **284**^[180] – können jedoch schon bei wesentlich tieferen Temperaturen thermisch umgewandelt werden, und zwar in quantitativer Ausbeute.

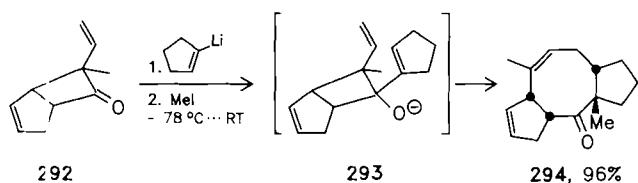


Thermische Umwandlungen von Cyclobutanon-Derivaten, die als unerlässliches Merkmal ein 1,5-Hexadien-Strukturelement enthalten, können zur Synthese von Cyclooctan-Derivaten dienen. So beruht die Synthese des Cyclooctenons **291** auf einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung

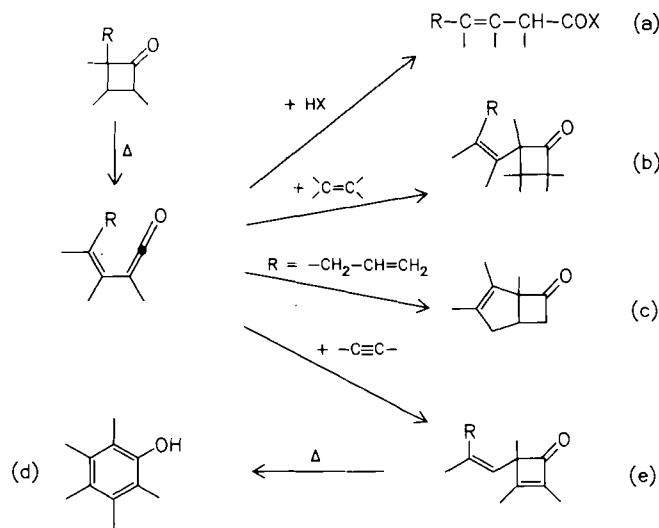


des Cyclobutanons **290**^[179c]. **290** ist leicht durch eine [2 + 2]-Cycloaddition zugänglich. Das dazu notwendige Vinylketen wird entweder durch eine elektrocyclische Ringöffnung des Cyclobutenons **288** ($R = \text{CH}_3$) oder durch eine 1,4-Dehydrochlorierung von Tiglinsäurechlorid **289** ($R = \text{H}$) erzeugt.

Weitere Cope-Umlagerungen zur Synthese von Cyclooctenonen haben Dreiding et al.^[84, 181] und Trahanovsky et al.^[182] beschrieben. Schon bei bedeutend tieferen Temperaturen läßt sich die Anion-assistierte Oxy-Cope-Umlagerung von **292** zu **294** via Carbanionaddukt **293** durchführen^[183]. Mit derselben Strategie gelang Gadwood et al.^[184] die Synthese der Sesquiterpendiole Poitediol und 4-Epi-poitediol sowie Still et al. die Synthese des cytotoxischen Eucannabinolids^[185].

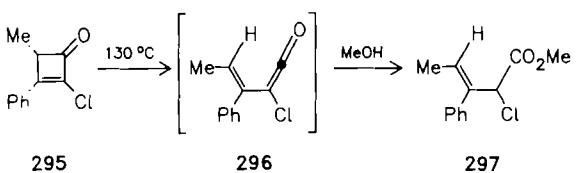


Anders als bei Cyclobutanonen ist bei Cyclobutenonen schon lange bekannt, daß sie generell bei etwa 120°C in Vinylketene überführt werden können und sich somit manigfältig für präparative Zwecke anwenden lassen. Die prinzipiellen Reaktionsmöglichkeiten (a)–(e) sind in Schema 1 illustriert und werden im weiteren Text mit Beispielen belegt.

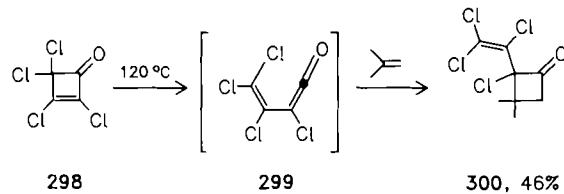


Schema 1.

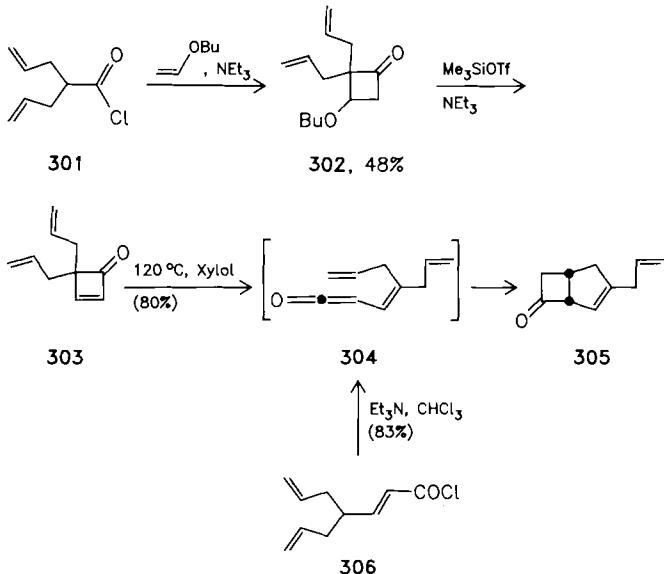
a) Baldwin und McDaniel^[186] zeigten, daß die elektrocyclische Ringöffnung von Cyclobutenonen stereoselektiv verläuft. So wird ausgehend vom Cyclobutenon **295** über das Vinylketen **296** ausschließlich das Doppelbindungsisomer **297** erhalten.



b) Die durch elektrocyclische Ringöffnung aus Cyclobutenonen erzeugten Vinylketene können mit intermolekular angebotenen Olefinen unter [2 + 2]-Cycloaddition zu Cyclobutanonen reagieren. Auf diese Weise konnte aus dem Cyclobutenon **298** über das Vinylketen **299** das Trichlorvinyl-substituierte Cyclobutanon **300** erhalten werden^[124c].

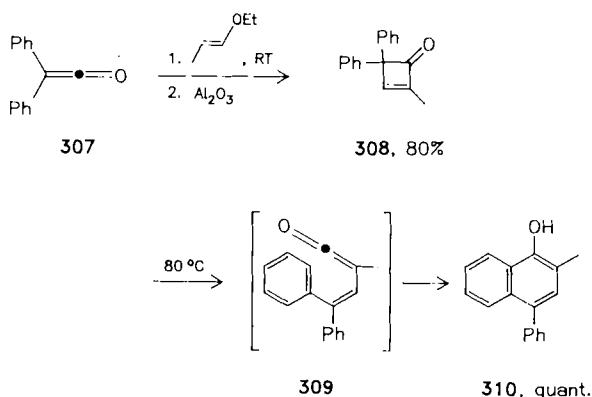


c) Im Cyclobutenon **303** übernehmen nach der elektrocyclischen Ringöffnung zum Vinylketen **304** die Allylseitenketten die Rolle des Ketenophils^[187]. Die dadurch mögliche intramolekulare [2 + 2]-Cycloaddition liefert in 80% Ausbeute das bicyclische Cyclobutanon **305**. Die Elimination von 1-Butanol aus **302** gelingt am besten mit Trimethylsilyl-trifluormethylsulfonat und NH_3 . Die herkömmlichen Methoden mit Al_2O_3 ^[188] oder SiO_2 und NEt_3 ^[26b] führen bei **302** nur zu komplizierten Gemischen. Das Cycloaddukt **305**, eines der in jüngerer Zeit intensiv untersuchten Cyclobutanon-Analoga der β -Lactame^[78, 187, 189], entsteht in 83% Ausbeute auch aus **306**^[190] ebenfalls über das Vinylketen **304**.

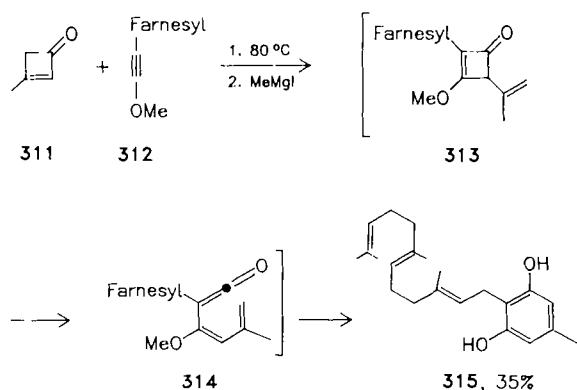


d) Mayr und Huisgen zeigten 1975, daß sich geminal diphenylsubstituierte Cyclobutenone wie **308** quantitativ zu α -Naphtholen vom Typ **310** umlagern lassen^[191]. Dazu wurde **308** durch thermische Ringöffnung in das (Arylvinyl)keten **309** (d. h. ein 1,3,5-Tri-en) überführt, das zum Naphthol **310** cyclisierte.

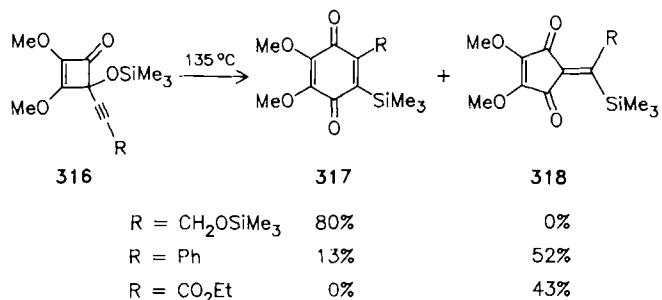
e) Hochsubstituierte Phenole werden meistens aus einfachen aromatischen Vorläufern über elektrophile Substitutionen und/oder Metallierungs-Alkylierungs-Reaktionen hergestellt^[192]. Mit steigender Anzahl von Substituenten am aromatischen Ring wird es dabei zunehmend schwieriger, den regiochemischen Verlauf bei der Ein-



führung weiterer Substituenten zu steuern. Deshalb ist für hochsubstituierte aromatische Systeme eine ab-initio-Strategie, bei welcher der aromatische Ring mit allen Substituenten in einem Schritt aufgebaut wird, von besonderem Interesse. Diese Strategie verwendeten Danheiser und Gee^[193] zu einer Synthese des Antibiotikums Grifolin 315, die nur wenige Schritte umfaßt. Dazu wurde das aus 311 thermisch erzeugte Vinylketen mit dem Alkin 312 zum nicht isolierten vinylsubstituierten Cyclobutenon 313 umgesetzt, welches unter den gleichen Reaktionsbedingungen thermolytisch den Ring zum Butadienylketen 314 (d. h. zu einem 1,3,5-Trien) öffnete. Ein elektrocyclischer Ringschluß dieses ebenfalls nicht isolierten Butadienylketens und die anschließende Aromatisierung führten schließlich zum Phenol-Derivat 315, d. h. Grifolin. Mit derselben Strategie wurden kürzlich die antibiotisch wirksame Mycophenolsäure^[194] und Phenole mit Cyangruppen^[195] synthetisiert.

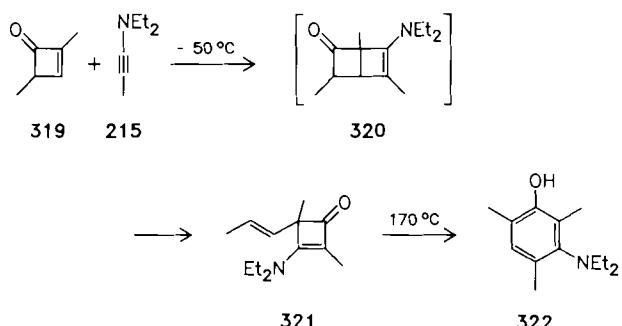


Moore et al.^[196] untersuchten kürzlich die Thermolyse von alkenyl- und alkinylsubstituierten Cyclobutenonen (hergestellt aus dem Dimethylester der Quadratsäure^[197]) in siedendem Xylool. Das aus **316** erzeugte, nicht isolierte

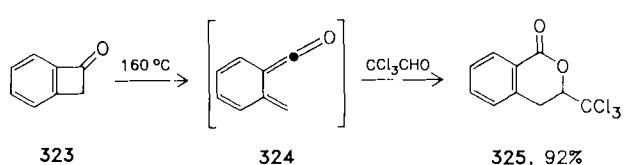


Vinylketen cyclisierte in Abhängigkeit vom elektronischen Charakter des Substituenten R zu Benzochinonen 317 und/oder zu Cyclopentendionen 318.

Einen ähnlichen Zugang zu hochsubstituierten Phenol-Derivaten fanden *Ficini* et al.^[144, 198] schon 1976. Im Gegensatz zu den Arbeiten von *Danheiser* et al.^[193, 194] wurde dabei das elektrophile Cyclobutenon **319** nicht als Quelle für thermisch erzeugtes Vinylketen verwendet. **319** wurde vielmehr mit dem Inamin **215** schon bei -50°C über das vermutete bicyclische [2+2]-Cycloaddukt **320** in das vinylsubstituierte Cyclobutenon **321** übergeführt, das sich nun bei 170°C thermolytisch zum Phenol **322** umlagerte.



Das Synthesepotential der *ortho*-chinoiden Vinylketene vom Typ 324, die leicht durch Valenzisomerisierung^[199] aus den gut zugänglichen benzoanellierten Cyclobutenen^[200] vom Typ 323 in situ herstellbar sind, wurde kürzlich von Schiess et al.^[199b] angedeutet. Sie fanden, daß 324 mit vielen Dienophilen leicht [4 + 2]-Cycloadditionen eingehet, z. B. mit Chloral zu 325.



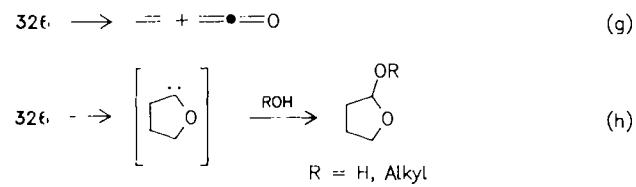
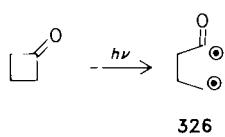
Die große Vielfalt der benzoanellierten Cyclobutenone und der einfache thermische Zugang zu *ortho*-chinoiden Vinylketenen vom Typ 324 lassen vermuten, daß die Möglichkeiten dieser Reaktion mit dem Beispiel 323 → 325 bei weitem noch nicht ausgeschöpft sind.

9. Photochemische Umlagerungen

Werden Cyclobutanone in Lösung mit UV-Licht bestrahlt, bilden sich gemäß Schema 2 Produkte der Decarbonylierung [Cyclopropane und CO; Gl. (f)], der [2+2]-Cycloreversion [Olefine und Ketene; Gl. (g)] und der Ringerweiterung [2-Hydroxy- oder 2-Alkoxytetrahydrofurane; Gl. (h)]. Diesen drei Konkurrenzreaktionen geht ein gemeinsamer photochemischer Primärprozeß, nämlich eine α -Spaltung zum 1,4-Diradikal **326**, voraus.

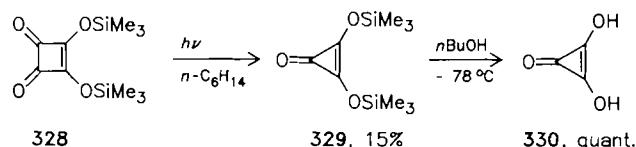
In der Regel treten alle diese drei Photoreaktionen in unterschiedlichem Maß nebeneinander auf. Dies führt dazu, daß das photochemische Verhalten von substituierten Cyclobutanonen zwar gut untersucht ist^[44], jedoch für präparative Zwecke der chemo-, regio- und stereochemi-

sche Verlauf der Photolyse eines Cyclobutanons nur schwer vorhergesagt werden kann. Die besten experimentellen Bedingungen müssen jeweils ermittelt werden; deswegen gibt es bislang nur wenige, produktbezogene Einzelanwendungen der Cyclobutanon-Photochemie in der Synthese.



Schemma 2.

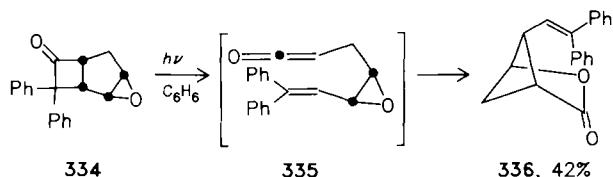
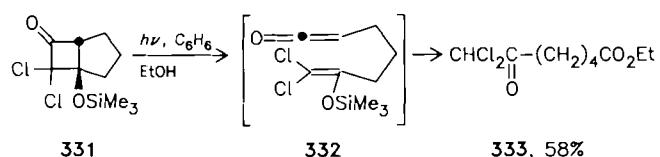
Cyclische Anionen $C_nO_n^{2-}$ sind theoretisch interessant, weil sie eine hohe aromatische Stabilisierung aufweisen^[201]. Die erste Synthese der konjugaten Säure der Verbindung mit $n=3$, der „Dreiecksäure“ 330, gelang *West* und *Eggerding*^[202] durch Photodecarbonylierung des Bis(trimethylsilyl)esters 328 der Quadratsäure. Den Diethylester von 330 hatte *Dehmlow* auf ähnliche Weise schon früher in 10% Ausbeute hergestellt^[203], doch ließ der Ester sich nicht zur freien Säure 330 hydrolyseren.



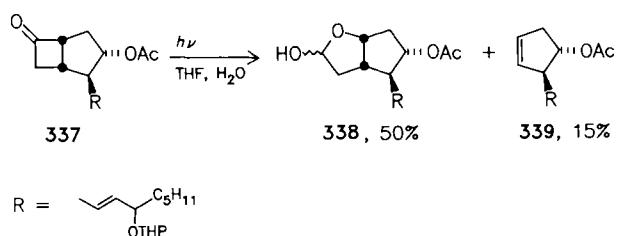
Ein weiteres theoretisch interessantes Molekül, 1,3-Dimethylenecyclobutadien (ein neues Benzolisomer mit sechs π -Elektronen), wurde kürzlich durch sensibilisierte Photodecarbonylierung des Dimethylen-Derivats von 284 bei 10 K hergestellt^[204].

Vereinzelt sind intramolekulare photochemische [2+2]-Cycloreversionen von Cyclobutanonen mit anellierte Fünfring, wie 331 und 334 in präparativ brauchbaren Ausbeuten beschrieben worden^[205]. Da Cyclobutanone wie 331 und 334 durch [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen an Cycloolefine gebildet werden, ist die Ringöffnung zu 332 bzw. 335 de facto eine zweistufige Olefin-Metathese^[159a].

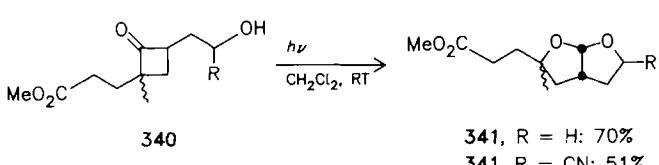
Photochemische Ringerweiterungen bicyclischer Cyclobutanone vom Typ 337 haben *Roberts* et al. wiederholt zur Synthese von racemischen^[206] sowie optisch aktiven^[159a] Prostaglandinen aus dem einfach zugänglichen Addukt 61 von Dichlorketen an Cyclopentadien herangezogen. Neben den regioselektiv gebildeten γ -Lactolen vom Typ 338 ließen sich stets die durch Keten-Abspaltung gemäß Glei-



chung (g) entstehenden Cyclopentene vom Typ 339 als Nebenprodukte isolieren^[206c].

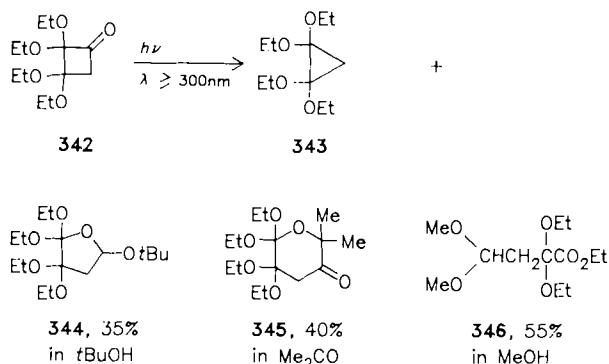


Bei der Umwandlung 337 → 338 wurde das intermediär gebildete Oxacarben vom Typ 327 mit Wasser abgefangen. In seltenen Fällen lässt sich das Oxacarben auch als Dimer abfangen^[207]; diese Reaktion hat jedoch bislang noch keine präparative Bedeutung gewonnen. – Durch eine intramolekulare Abfangreaktion können bei der Bestrahlung von Cyclobutanonen bicyclische Acetale erhalten werden^[208], z. B. 341 aus 340^[208a]. Solche anellierte Tetrahydofuran-Einheiten sind als Teilstrukturen in Aflatoxinen und Caryoptinen enthalten.

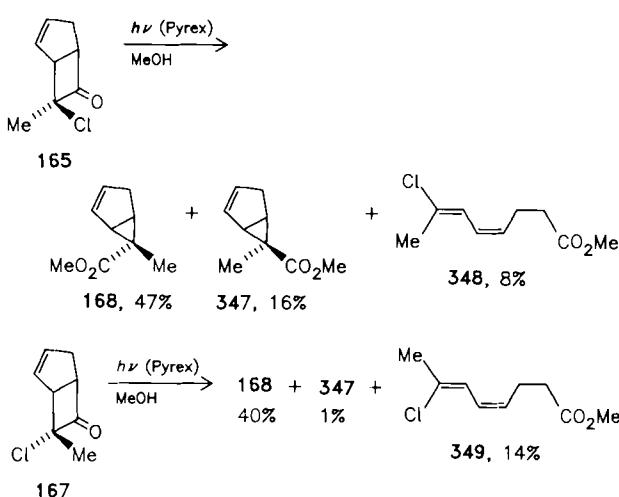


Die Produkte der direkten Photolyse von Tetraethoxy-cyclobutanon 342 hängen stark vom Lösungsmittel ab^[209]. Neben 25–30% des in allen Fällen isolierten, sehr angenehm riechenden Cyclopropan-Derivats 343 werden folgende Produkte erhalten: 344 (via das Oxacarben vom Typ 327) in *tert*-Butylalkohol; 345 (via Cycloaddition des 1,4-Diradikals vom Typ 326 an die Aceton-Carbonylgruppe) in Aceton; 346 in Methanol. Die Entstehung des ungewöhnlichen Esters 346 (eventuell auch die von 345) deutet auf eine mögliche heterolytische α -Spaltung des photoangeregten Edukts 342 hin.

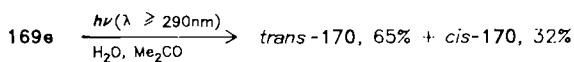
Bei der Bestrahlung von α -Chlorcyclobutanonen werden je nach Substitutionsmuster Produkte einer [2+2]-Cycloreversion [Schema 2, Gl. (g)] in Konkurrenz zu Derivaten von Cyclopropancarbonsäuren gebildet. Dieses Auftreten einer Photo-Favorskii-Reaktion wurde zuerst von *Kaplan* und *Turner*^[210] beobachtet und später von *Jones* und



McDonnell^[124a, b] bestätigt. Die Produktverhältnisse hängen von der Konfiguration der α -Chlorcyclobutanone 165 und 167 ab.



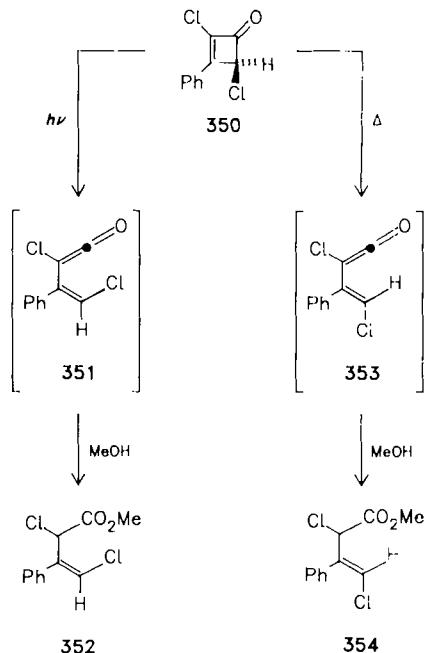
Im Unterschied zu **165** und **167** liefert das α -Chlorcyclobutanon **169e** bei der Bestrahlung in Alkohol nur ein kompliziertes Produktgemisch. Sehr sauber verläuft jedoch die Photolyse von **169e** in Wasser/Aceton (1:4)^[125]: Die stereoisomeren Cyclopropancarbonsäuren *cis*-**170** und *trans*-**170** entstehen in 97% Gesamtausbeute. Im Unterschied zur stereoselektiven basischen Favorskii-Umlagerung von **169e**, die zu *cis*-**170** und *trans*-**170** im Verhältnis 8:2 führt (Abschnitt 4, Tabelle 1), wird bei der Photo-Favorskii-Reaktion das biologisch interessantere^[133a] *cis*-Isomer **170** nur zu einem Drittel gebildet.



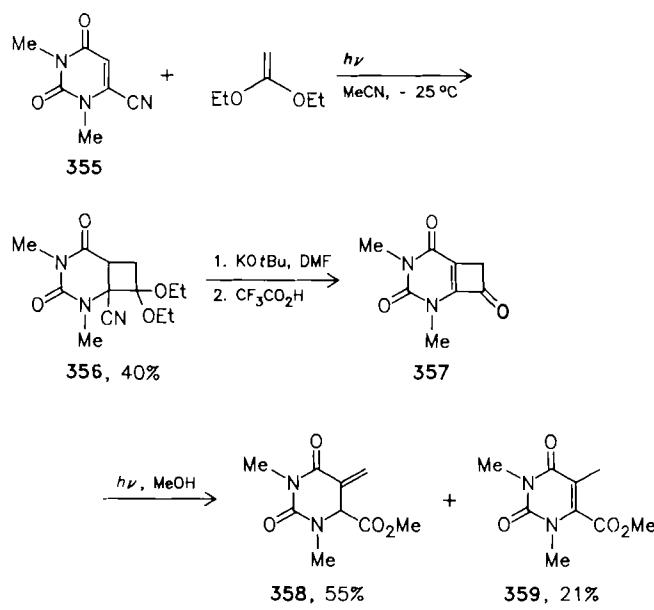
Die mangelnde Retention der Konfiguration bei der Photo-Favorskii-Reaktion von **169e** läßt sich durch den von *Jones* und *McDonnell*^[24a] vorgeschlagenen Mechanismus erklären. Dabei wird angenommen, daß primär durch heterolytische Spaltung der α -Chlor-Kohlenstoff-Bindung ein trigonales α -Oxacyclobutyl-Kation entsteht, das sich unter Verlust der stereochemischen Information vorwiegend zum thermodynamisch stabileren^[211] *trans*-Cyclopropylacyl-Kation umlagert. Dieses reagiert schließlich mit Wasser zu *trans*-**170**^[125].

Bei der Photolyse der Cyclobutenone lassen sich vereinzelt Produkte isolieren, die formal den Primärreaktionen

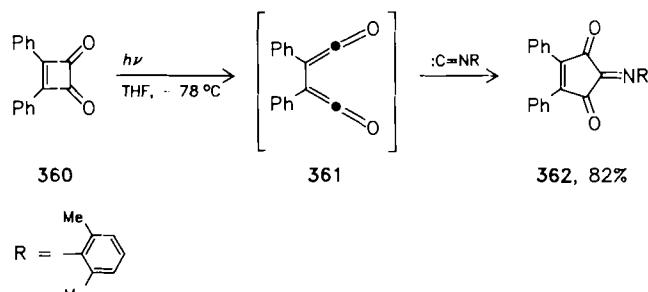
(f)–(h) in Schema 2 entsprechen, z. B. die Bildung von **329** durch Photodecarbonylierung von **328**. Die dominante Photoreaktion der Cyclobutenone ist jedoch ihre Valenzisomerisierung zu Vinylketenen^[212]. Die wenigen bekannten Vergleichsexperimente deuten auf einen stereochemisch unterschiedlichen Verlauf von photochemischer und thermischer Ringöffnung (siehe Abschnitt 8); z. B. reagiert **350** zu den Vinylketenen **351** bzw. **353**^[186].



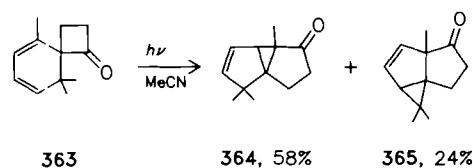
Im Unterschied zur thermischen Ringöffnung von Cyclobutenonen wurde die photochemische Variante bislang für Synthesen nur wenig genutzt. Bei der Herstellung der neuen Pyrimidinbasen **358** und **359** wurde dafür das Licht gleich zweimal angewendet – zuerst in der ersten Stufe der Cyclobutenon-Synthese **355** → **357**, dann zur Herstellung von **358** via Photolyse zum intermediären Vinylketen, das mit Methanol abgesangen wird (**359** ist Folgeprodukt von **358**)^[213].



Während zahlreiche Studien des photochemischen Verhaltens der Cyclobutonen^[199b, 214] und Cyclobutendione^[215] kein ersichtliches präparatives Ziel verfolgten, dürfte die effiziente Bildung von **362**, einem Cyclopenten-1,2,3-trion-Derivat, durch in-situ-Absfangen des photochemisch aus **360** generierten Bisketens **361** mit 2,6-Dimethylphenylisocyanid präparatives Interesse erlangen^[216].



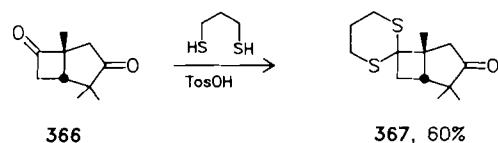
Das photochemische Verhalten von bicyclischen α -Alkenyl- oder α -Dienylcyclobutanonen (z. B. **363**) haben *Frei* et al. untersucht^[217]. Bei der Singulett-Anregung entstehen Produkte gemäß den Gleichungen (f) und (g) in Schema 2; die sensibilisierte Triplett-Anregung führt zu Cyclopentanor-Derivaten (z. B. **364** und **365**) via 1,2-Acylverschiebung.



10. Reaktionen an der Carbonylgruppe

10.1. Umsetzung mit Nucleophilen

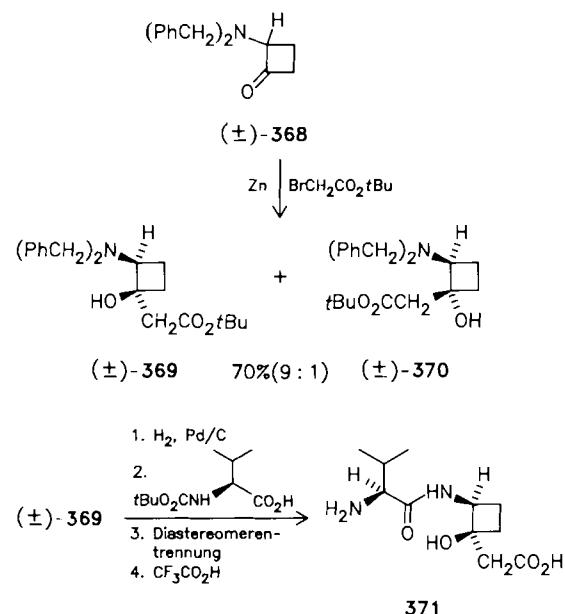
In Cyclobutanon ist der Bindungswinkel am Carbonylkohlenstoff bis auf fast 90° komprimiert^[218]. Reaktionen an der Carbonylgruppe, bei denen der sp^2 - zum sp^3 -Kohlenstoff wird, sind deshalb mit einer Verminderung der Winkelspannung verbunden, was die besondere Reaktivität der Carbonylgruppe in Cyclobutanonen erklärt^[219]. So gelingt es beispielsweise, **366** regioselektiv in das Thioetal **367** zu überführen^[220].



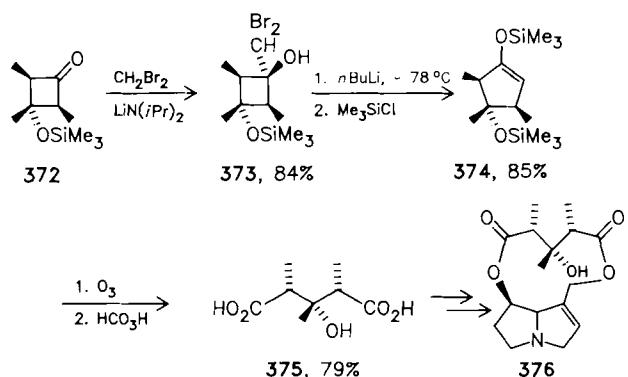
Ist die α -Stellung im Cyclobutanon mit einer oder mehreren anionenstabilisierenden Gruppen substituiert, so führt der Angriff eines Nucleophils an der Carbonylgruppe zur Ringspaltung (vgl. Abschnitt 6).

Beim Fehlen anionenstabilisierender Gruppen in α -Stellung werden tertiäre Alkohole gebildet, die sich zur Synthese interessanter Zielverbindungen verwenden lassen. Stellvertretend für viele andere^[77, 161, 221] sei die Synthese

des antibakteriell wirksamen Cyclobutanol-Derivats **371** nach diesem Prinzip erwähnt. Ausgehend vom Cyclobutanon (\pm)-**368** wurde in einer Reformatsky-Reaktion ein Diastereomerengemisch der Alkohole **369** und **370** hergestellt. Aus dem Hauptprodukt (\pm)-**369** konnte anschließend mit Boc-(S)-Valin der Aminosäure-Antimetabolit **371**, der aus *Streptomyces* X-1092 isoliert worden war, erhalten werden^[222].

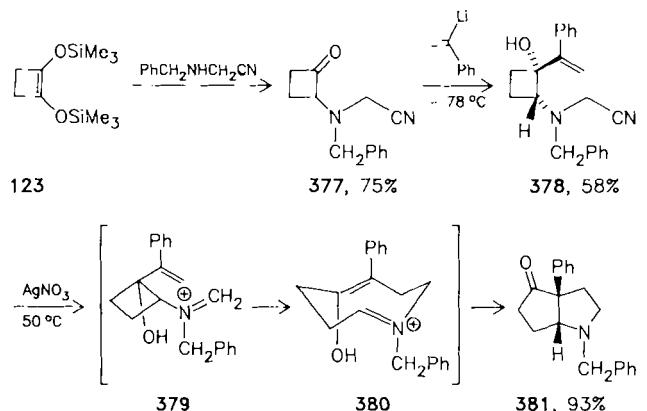


Vedejs und *Larsen*^[223] ließen das Cyclobutanon **372**, das durch eine [2+2]-Cycloaddition von Methylketen und einem entsprechenden Silylenolether leicht zugänglich ist, mit Dibrommethylolithium stereoselektiv zum Cyclobutanon **373** reagieren. Ringerweiterung zu **374** und Ringöffnung lieferten die γ -Dicarbonsäure **375**, die zur Synthese von Fulvin **376** verwendet werden konnte.

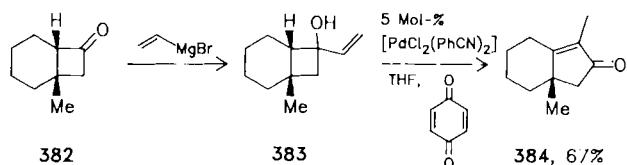


Die 1,2-Addukte von Vinylmetallverbindungen und Cyclobutanonen^[183b, 224] lassen sich mannigfaltig umwandeln. Enthält das Cyclobutanon einen zusätzlichen Vinylsubstituenten in α -Stellung, so ist die Möglichkeit der thermischen Oxy-Cope-Umlagerung (vgl. Abschnitt 8) gegeben. Ein Beispiel einer Ag^+ -induzierten Aza-Cope-Umlagerung publizierten *Overman* et al.^[224b]. Als Edukt diente ihnen das disilylierte 2-Hydroxycyclobutanon **123**, das mit Benzylaminoacetonitril in guter Ausbeute das Cyclobutanon **377** lieferte. Der Angriff der Carbonylgruppe in **377** durch

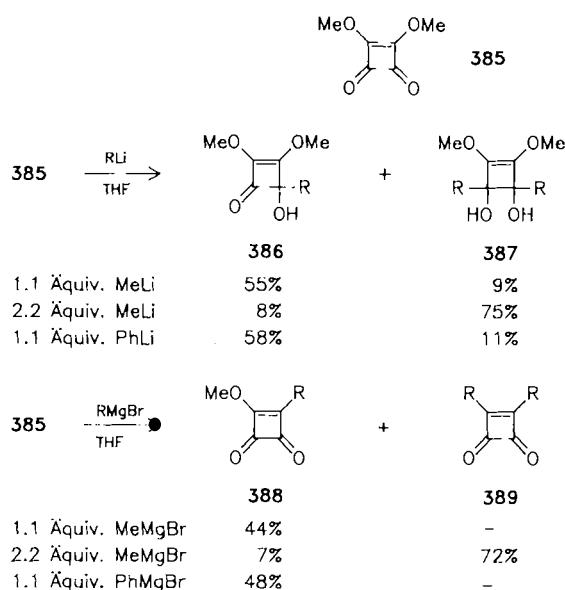
1-Phenylvinyllithium findet ausschließlich *trans* zur Dialkylaminogruppe statt und führt zu **378**. Eine Ag^+ -katalysierte Aza-Cope-Umlagerung, gefolgt von einer intramolekularen Mannich-Cyclisierung, ergibt schließlich das Pyrrolidin **381**.



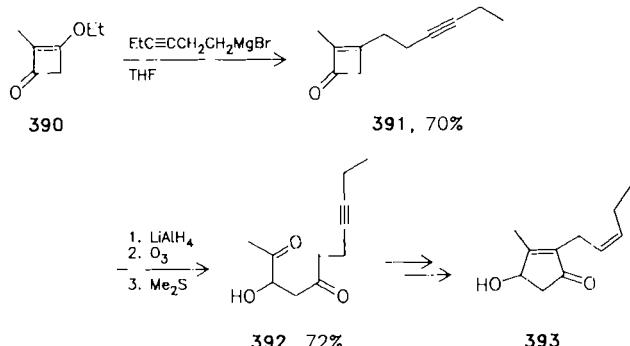
Gut untersucht wurde die Pd-katalysierte Umlagerung von 1-Vinyl-1-cyclobutanolen (z. B. **383** → **384**)^[225] in Gegenwart von Benzochinon.



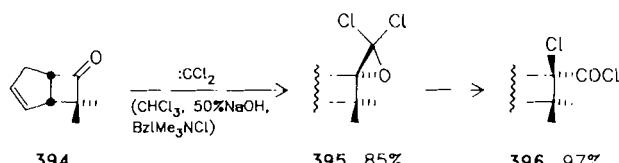
Aus Cyclobutanonen lassen sich durch Alkylmetallverbindungen sowohl die 1,2- als auch die 1,4-Addukte selektiv herstellen. So zeigte *Kraus*^[226] am Beispiel von Quadratsäuredimethylester **385**, daß die Resonanzstabilisierung des angreifenden Carbanions nicht der dirigierende Faktor ist. Vielmehr scheint die Regioselektivität hauptsächlich von der Natur des Metall-Ions abzuhängen; so favorisieren Alkyl- und Aryllithiumverbindungen die 1,2-Addition zu **386** und **387**, während Grignard-Reagentien die 1,4-Addition zu **388** und **389** bevorzugen (vgl. auch^[227]).



Eine Anwendung fand die 1,4-Addition zur Synthese von Jasmolon **393**^[228]. Dazu wurde das Cyclobutonen **390** zuerst mit Hex-3-inylmagnesiumbromid in einer 1,4-Addition zu **391** umgesetzt. Reduktion von **391** mit LiAlH_4 (eine 1,2-Addition) und anschließende Ozonolyse lieferten das α -Hydroxy- γ -diketon **392**, das durch intramolekulare Aldolkondensation zu Jasmolon **393** cyclisiert werden konnte.

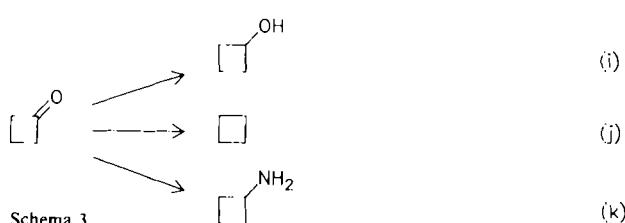


Olefinierungen von Cyclobutanonen nach *Wittig* (z. B. [68, 91, 229]) oder *Horner* (z. B. [230]) zu Methylencyclobutan-Derivaten verlaufen erwartungsgemäß ohne Probleme. Mit dem Cyclobutanon **394** gelang es zum erstenmal überhaupt, ein isolierbares Addukt von Dichlorcarben an eine Carbonylgruppe herzustellen: Mit dem unter Bedingungen der Phasentransferkatalyse erzeugten Dichlorcarben entstand das sterisch einheitliche Dichloroxiran **395**, das sich beim Erwärmen stereospezifisch in das *endo*-Säurechlorid **396** umlaglierte^[231].



10.2. Reduktionen

Die Reduktion von Cyclobutanonen zu Cyclobutanolen (i) oder Cyclobutanen (j) und die reduktive Aminierung zu Cyclobutylaminen (k) gemäß Schema 3 ist in der Literatur mit Beispielen breit belegt:



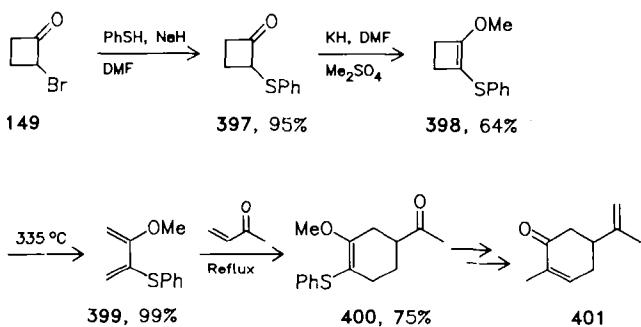
(i) Neben Enzymen^[166a, b, 232] (vgl. auch Abschnitt 7) wurde eine Vielzahl von Hydriden zur Reduktion von Cyclobutanonen zu Cyclobutanolen eingesetzt: LiAlH_4 ^[55a, 91, 154, 233], NaBH_4 ^[39b, 145b, 152, 179, 234], Diisobutylaluminiumhydrid^[235], $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe})_2\text{H}_2$ ^[236], $\text{Li}[\text{Al}(t\text{BuO})_3\text{H}]$ ^[237], $(i\text{PrO})_3\text{Al}$ zusammen mit

*i*PrOH^[238] sowie $\text{Li}[(s\text{Bu})_3\text{BH}]$ ^[239]. Cyclobutenone wurden mit LiAlH_4 ^[240] oder NaBH_4 ^[234] chemoselektiv zum Cyclobutanol reduziert, während mit Wasserstoff und Ru/C-Katalysator^[241] ausschließlich das Cyclobutanol erhalten wurde.

- (j) Die Reduktion von Cyclobutanonen zu Cyclobutanen lässt sich mit den üblichen Methoden durchführen, z. B. nach *Wolff-Kishner*^[42, 73a, 242], Reduktion des Tosylhyrazons mit NaBH_4 ^[2d] oder Reduktion des Thioketals mit Raney-Nickel^[220, 234e].
- (k) Einige Fälle der problemlosen reduktiven Aminierung von Cyclobutanonen zu Cyclobutylaminen via Reduktion der entsprechenden Cyclobutanonoxime mit Natrium in 2-Propanol^[243] oder LiAlH_4 ^[244] sind bekannt.

10.3. Synthesen von Cyclobuten-Derivaten

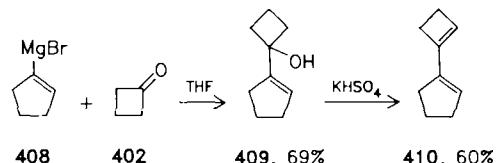
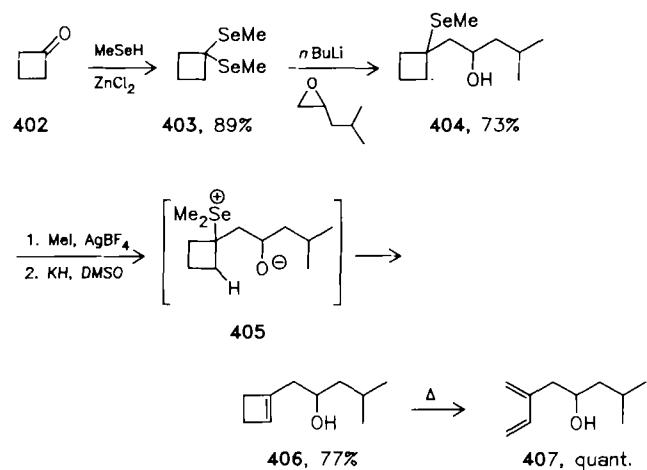
Cyclobuten-Derivate können thermisch durch elektrocyclische Ringöffnung in Butadien-Derivate umgewandelt werden. Besonders interessant ist diese in-situ-Herstellungsmethode für Butadiene, die sich sonst nicht isolieren lassen, weil sie polymerisieren. Aus diesem Grunde kommt der Synthese der als Edukte dienenden Cyclobutene oft eine Schlüsselrolle zu. *Trost* et al. untersuchten die Umsetzung von Cyclobutanonen zu 2,3-disubstituierten Butadienen vom Typ **399**^[245] und zu 1,4-disubstituierten Butadienen^[234b] durch elektrocyclische Ringöffnung. Das Prinzip sei am Beispiel der Synthese von Carvon **401**^[245a] und Ipenol **407**^[246] demonstriert. Das Cyclobuten-Derivat **398**, das aus α -Bromcyclobutanon **149** leicht zugänglich ist, lässt sich durch thermische elektrocyclische Ringöffnung in das Butadien **399** überführen. Die [4+2]-Cycloaddition von **399** mit Methylvinylketon liefert mit hoher Regioselektivität den Carvonvorläufer **400**.



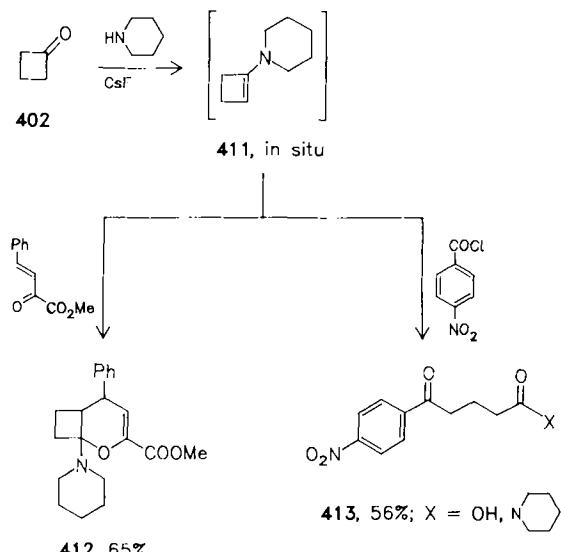
Krief und *Halazy* synthetisierten Ipenol **407** durch thermische elektrocyclische Ringöffnung des Cyclobuten-Derivats **406**^[246]. Dieses wurde aus Cyclobutanon **402** über 1,1-Bis(methylseleno)cyclobutan **403** und den γ -(Methylseleno)alkohol **404** erhalten.

Eine weitere Methode zur Synthese von Butadien-Derivaten erschlossen *Thummel* et al.^[247]. Im Zusammenhang mit der Untersuchung von [4+2]-Cycloadditionen der 1-Vinylcyclobutene stellten sie z. B. das Cyclobuten **410** via das Grignard-Addukt an Cyclobutanon **402** her.

Während sich die Silylenolether von Cyclobutanonen (Vorläufer für präparativ wertvolle, elektronenreiche Butadiene) leicht durch Trimethylsilylierung unter basischen Bedingungen herstellen lassen^[248], ist die erste erfolgreiche



in-situ-Gewinnung des Enamins **411** nach einem modifizierten Mannich-Davidson-Verfahren erst 1985 gelungen^[249]. **411** reagiert sowohl als Dienophil (\rightarrow **412**) als auch als typisches Enamin (\rightarrow **413**).

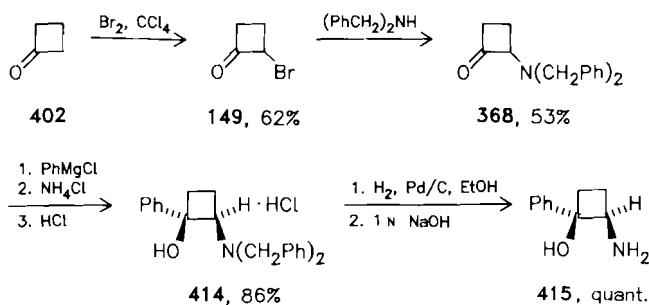


11. Substitution in α -Stellung

Im Hinblick auf die bisher beschriebenen zahlreichen Möglichkeiten zur Umwandlung α -substituierter Cyclobutanone verdienen die Methoden ihrer α -Funktionalisierung besonderes Augenmerk. Sie unterscheiden sich im Prinzip wenig von den allgemeinen Methoden zur α -Funktionalisierung von Ketonen. Einige Reaktionen jedoch, die z. B. die Anwendung nucleophiler Basen zur Erzeugung des α -Anions erfordern, versprechen wegen der leichten Ringöffnung der Cyclobutanone und ihrer hohen Selbstkondensationsneigung wenig Erfolg.

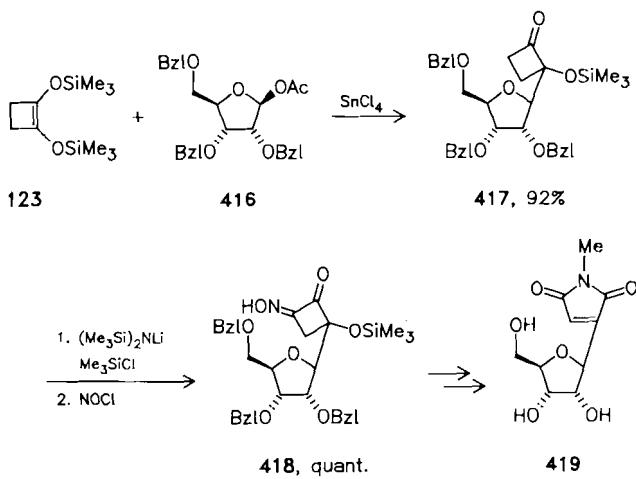
11.1. Mono- und Dibromierung

Mit Brom ist sowohl die Monobromierung in α -Stellung (z. B. **195** \rightarrow **196**, vgl. auch ^[250]) als auch die α,α -Dibromierung ^[23, 144] von Cyclobutanonen leicht möglich. Die entstehenden α -Bromcyclobutanone werden hauptsächlich für Favorskii-Ringverengungen verwendet (vgl. Abschnitt 4). Ein weiteres Beispiel veranschaulicht die Synthese des Norephedrin-Analogons **415** ^[250b]. Dazu wird α -Bromcyclobutanon **149** mit Dibenzylamin zum α -Aminocyclobutanon **368** umgesetzt. Stereoselektive *trans*-Addition von Phenylmagnesiumchlorid liefert den Aminoalkohol **414**, einen Vorläufer von **415**.



11.2. Oxidation

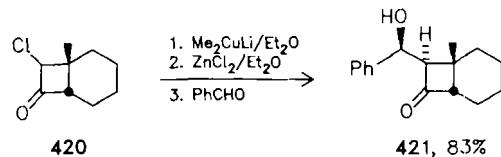
Cyclobutanone lassen sich mit SeO_2 in α -Stellung zu Cyclobutandion-Derivaten oxidieren (vgl. 34 → 35). Für die Synthese des Nucleosids Showdomycin 419 verwendeten Inoue und Kuwajima^[251] Nitrosylchlorid zur Oxidation des Cyclobutanon-Derivats 417 zum 2-(Hydroxyimino)cyclobutanon 418. Die glycosidische Bindung in 417 wurde vorher durch Umsetzung von 123 mit dem β -D-Ribose-Derivat 416 in Gegenwart von SnCl_4 geknüpft.



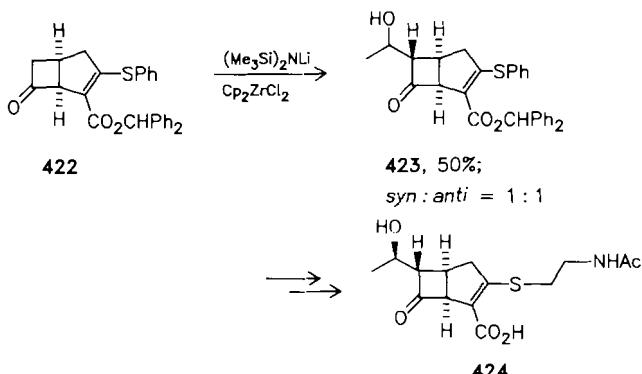
11.3. Kondensation

Die Kondensation von Cyclobutanonen mit Aldehyden via Lithiumenolate führt zu komplizierten Gemischen^[252], oder die Cyclobutanone kondensieren mit sich selbst^[253]. Clark et al.^[252] zeigten jedoch, daß Enolate, die mit Me_2CuLi aus α -Chlorcyclobutanonen erzeugt werden, mit

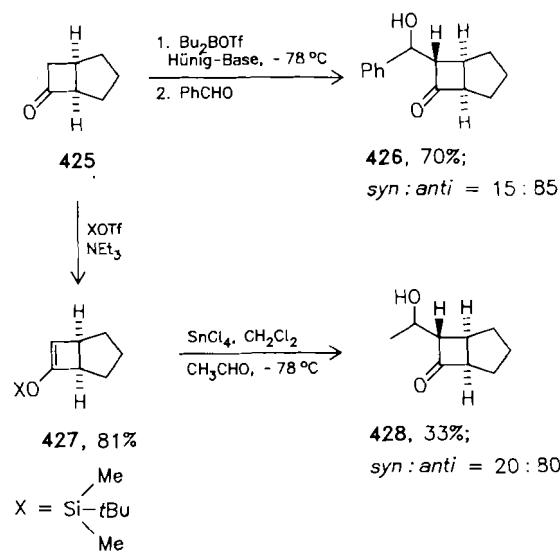
einer Vielzahl von Aldehyden in guten Ausbeuten zu den Aldolprodukten umgesetzt werden können (z. B. 420 → 421).



Eine Alternative, mit der unter milden Bedingungen gearbeitet werden kann, bieten Zirconiumenolate. So wurde bei der Synthese von *N*-Acetyl-1-desazathienamycin **424**, einem Cyclobutanon-Analogon^[79, 187, 189] von β -Lactamen, zur Einführung des für Thienamycin charakteristischen Hydroxyethylsubstituenten das Zirconiumenolat von **422** verwendet^[189d].

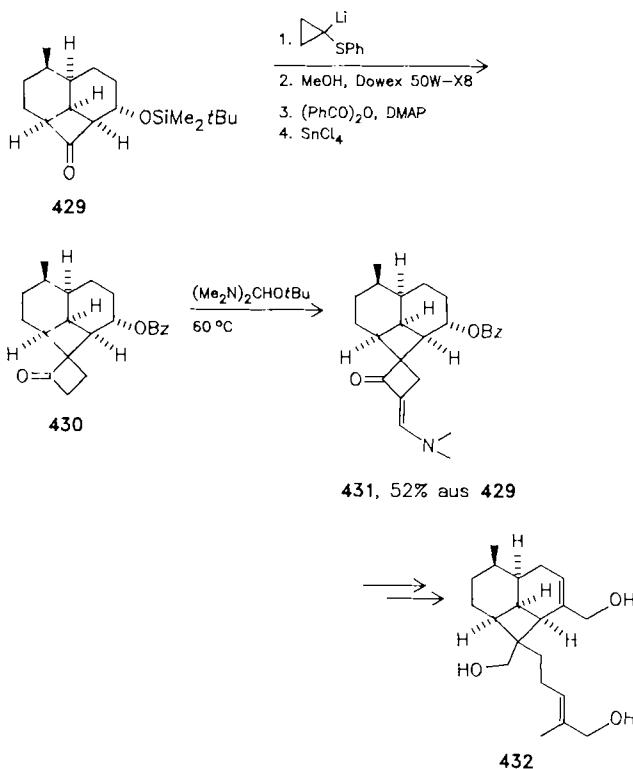


Schließlich gelingt die Kondensation mit Aldehyden via Borenolate (z. B. **425** → **426**) oder über die Lewis-Säure-katalysierte Umsetzung der Silylenolether (z. B. **427** → **428**)^[253].



Die Kondensation von Cyclobutanonen mit *tert*-Butylformiat (z. B. 19 → 237) oder mit dessen Äquivalent $(Me_2N)_2CHO/Bu^{[114, 250a, 254]}$ ist eine weitere Möglichkeit zur Funktionalisierung der α -Stellung. Auf diese Weise gelang Greenlee^[254] ausgehend vom Cyclobutanon 429 die Synthese des Diterpens (\pm)-Trihydroxydecipiadien 432.

Der Tetracyclus **430** wurde durch Spiroanellierung von **429**^[255] nach *Trost* et al.^[79c, 256] hergestellt. Die Synthese enthält eine ganze Reihe bemerkenswerter Stufen, in welchen Aufbau und Umwandlung von Cyclobutanonen jeweils eine zentrale Rolle spielen (DMAP = 4-Dimethylaminopyridin).



11.4. Deshalogenierung in α -Stellung

Die Mono- und Dihalogencyclobutanone sind durch [2+2]-Cycloaddition von Mono- und Dichlorketenen außerordentlich leicht zugänglich^[4a-d] und somit präparativ wertvolle Edukte. Da jedoch die Zielmoleküle meistens halogenfrei sind, ist die Reduktion von α -Halogencycloaddukten zu halogenfreien Cyclobutanonen unzählige Male untersucht worden. Außer der Standard-Methode mit Zink und Essigsäure (z. B. **23** → **24** oder **61** → **97**; vgl. auch ^[7g, 43, 44, 46c, 53, 66b, 76, 127, 189c, 206d, 233b, 234d, 239b]) und mit Zn, NH₄Cl und MeOH^[33d, 235d, 254] wurden noch folgende Reduktionsmittel verwendet: *n*Bu₃SnH und Azoisobutyronitril (AIBN)^[4a, 39b, 152, 257]; Ph₃SnH und AIBN^[234a] sowie CrCl₂^[141, 233c, 258].

Die Reduktion kann auch selektiv zu Monochlor-Derivaten durchgeführt werden. So wird z. B. **61** mit Zn und AcOH^[259] oder mit *n*Bu₃SnH und AIBN^[257a] selektiv zum *endo*-Chlorisomer **31** reduziert. Die genauen experimentellen Bedingungen für eine Monoreduktion müssen jedoch von Fall zu Fall ermittelt werden.

12. Schlußbetrachtung und Ausblick

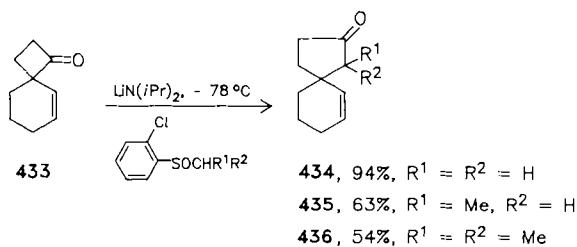
Seit *Perkin*^[260] vor etwa hundert Jahren das erste Cyclobutan synthetisierte, haben sich diese hochgespannten Moleküle sowohl für das Wechselspiel von Theorie und Experiment^[261] als auch für den Wettbewerb um die Synthese von Verbindungen mit größtmöglicher Spannung^[262] als

besonders nützlich erwiesen. Erst durch den einfachen Zugang zu den substituierten Cyclobutanonen in den letzten beiden Jahrzehnten ließ sich jedoch die inhärente Vierringspannung von etwa 25 kcal mol⁻¹ definitiv in den Dienst des präparativ arbeitenden Chemikers stellen. Die [2+2]-Cycloadditionen von Ketenen an Olefine und der Aufbau von Cyclobutanonen aus Aldehyden und Ketonen nach *Trost* sind derzeit die variationsreichsten und zuverlässigsten Wege zu Cyclobutanonen und Cyclobutenonen. Breit ausbaufähig sind daneben auch einige weitere, hier nur in Ansätzen erwähnte Methoden sowie die in Abschnitt 7 beschriebenen Wege zu optisch aktiven Cyclobutanonen. So mit ist garantiert, daß die hier zusammengefaßten Methoden zur Umwandlung der Cyclobutanone und Cyclobutenone zu neuartigen Strategien in der Syntheseplanung führen werden. Es ist zu erwarten, daß das komplexe und einzigartige Zusammenwirken der „Spannung-Elektrophilie-Faltung“-Phänomene in den Titelverbindungen noch für zahlreiche faszinierende Überraschungen sorgen wird. Diese Übersicht soll einen Beitrag zur Überwindung des „Versuch und Irrtum“-Vorgehens liefern, damit in Zukunft die gewünschte Regio-, Chemo- und Stereoselektivität bei Umwandlungen der Cyclobutanone und Cyclobutenone schneller und genauer überblickt werden kann.

13. Addendum^[*]

Für die Herstellung von γ -Butyrolactonen (vgl. Abschnitt 3.1) aus Cyclobutanonen empfehlen *Matsumoto* et al.^[263] die Verwendung von H₂O₂/2,2,2-Trifluorethanol.

Die Ringerweiterung von Cyclobutanonen vom Typus **433** zu Cyclopentanonen **434**–**436** (vgl. Abschnitt 3.3) mit α -Lithioalkylarylsulfoxiden und -selenoxiden ermöglicht in einem Schritt sowohl die Einführung eines unsubstituierten als auch eines mono- oder disubstituierten α -Kohlenstoffatoms^[264].

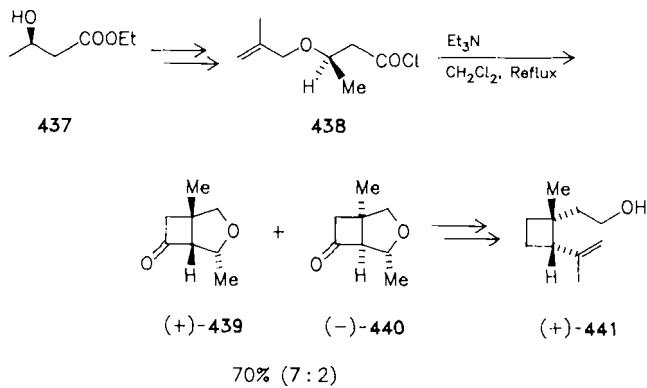


Eine Ringerweiterung zum Cyclopentanon (vgl. Abschnitt 3.3) kann auch durch Umsetzung von Cyclobutanonen mit lithiertem Thioacetal erreicht werden^[265].

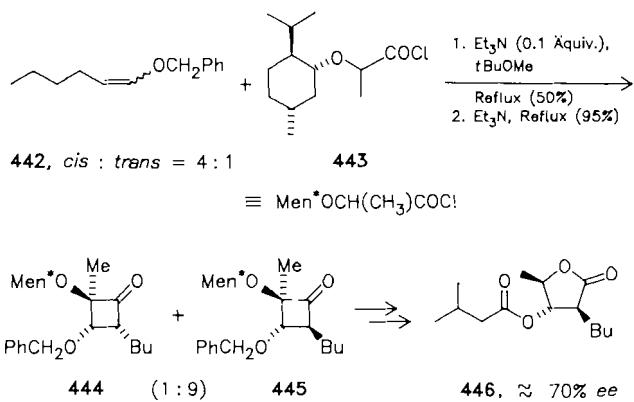
Ausgehend von (*R*)-3-Hydroxybuttersäureester **437** bauten *Mori* und *Miyake*^[266] den Ketenvorläufer **438** auf. Eine intramolekulare Ketencycloaddition lieferte die beiden diastereomeren Cyclobutanone (+)-**439** und (-)-**440** im Verhältnis 7:2. Das Hauptprodukt (+)-**439** wurde in (+)-Grandisol **441**, das Pheromon des Baumwollkapselkäfers, überführt (vgl. Abschnitt 7.2).

Fräter et al.^[267] zeigten, daß die [2+2]-Cycloaddition von Menthoxymethylketen an (*Z*)-Benzyl-hexenylether

[*] Eingegangen am 6. Mai 1988.

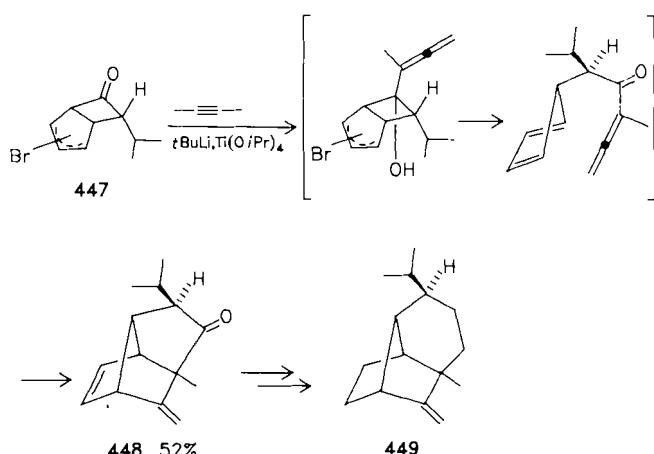


442 hauptsächlich zum kinetisch kontrollierten Produkt 443 führt. Anschließendes Refluxieren in Triethylamin liefert das Cyclobutanon 445 als Hauptprodukt einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion. Daraus wurde (–)-Blastmycinon 446 erhalten (vgl. Abschnitt 7.3).



Pirrung und Deamicis^[268] untersuchten viele Beispiele für Bildung von α -O-, α -S- und α -N-substituierten Tetrahydrofuranen durch photolytische Ringerweiterung von Cyclobutanonen in Gegenwart von O-, S- und N-Nucleophilen (vgl. Abschnitt 9).

Eine interessante Umwandlung des 1,2-Adduktes der Buta-1,2-dienyltitanverbindung (aus But-2-in, *t*BuLi und $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) an das Cyclobutanon 447 verwendeten Dreiding et al.^[269] zur Synthese von (\pm)-Sativin 449 (vgl. Abschnitt 10.1).



Wakamatsu et al.^[270] entwickelten zwei Methoden zur 1,2-Carbonyl-Verschiebung bei Cyclobutanonen (vgl. Abschnitt 11).

Die selektive Monodehalogenierung von 2,2-Dichlorcyclobutanonen mit Magnesiumanthracen lässt sich in mäßigen bis guten Ausbeuten durchführen^[271] (vgl. Abschnitt 11.4).

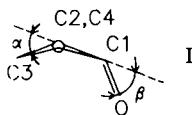
Danheiser und Savaria^[272] zeigten, daß 4,4-Dichlorcyclobutenone sich mit Zink/Ethanol in Gegenwart von je 5 Äquivalenten AcOH und TMEDA in Ausbeuten von 70–90% zu den entsprechenden Cyclobutenonen reduzieren lassen.

Die hier zitierten eigenen Arbeiten waren nur durch engagierte Einsatz der in den Literaturzitaten genannten Kollegen möglich. Ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Ein eingegangen am 12. Dezember 1986 [A 573]

- [1] Neueste Übersichten: a) B. M. Trost, *Top. Curr. Chem.* 133 (1986) 3; b) H. N. C. Wong, K.-L. Lau, K.-F. Tam, *ibid.* 133 (1986) 83; c) E. Winterfeldt, *Kontakte (Darmstadt)* 1986, 52.
- [2] Cyclobutanon: I) aus Cyclopropanen: a) J. R. Salaün, J. M. Conia, *Chem. Commun.* 1971, 1579; b) D. H. Aue, M. J. Meshishnek, D. F. Shellhamer, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4799; c) J. P. Barnier, B. Garnier, C. Girard, J. M. Denis, J. Salaün, J. M. Conia, *ibid.* 1973, 1747; d) J. R. Salaün, J. Champion, J. M. Conia, *Org. Synth.* 57 (1977) 36; e) B. M. Trost, W. C. Vladuchick, *Synthesis* 1978, 821; f) M. Krumpolc, J. Röcek, *Org. Synth.* 60 (1981) 20; II) durch [2+2]-Cycloadditionen: g) H. K. Hall, Jr., D. E. Plorde, U.S.-Pat. 3646150 (1968), Du Pont; h) J. B. Sieja, *J. Chem. Eng. Data* 17 (1972) 108; III) aus 1,3-Dihalogenpropan und umgepoltem Formaldehyd: i) D. Seebach, N. R. Jones, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 300; k) D. Seebach, A. K. Beck, *Org. Synth.* 51 (1971) 76; l) K. Ogura, M. Yamashita, S. Furukawa, M. Suzuki, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2767; m) D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Synthesis* 1980, 325; n) K. H. Theopold, R. G. Bergmann, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 5694; o) J. W. F. L. Seetz, R. Tol, O. S. Akkerman, F. Bickelhaupt, *Synthesis* 1983, 721; IV) durch 1,4-Verknüpfung: p) K. Hummel, M. Hanack, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 746 (1971) 211; q) H. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1664; r) M. Hanack, T. Dehesch, K. Hummel, A. Nierth, *Org. Synth.* 54 (1974) 84; s) G. Stork, J. C. Depazey, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* 1975, 389; Cyclobutanon: t) J. B. Sieja, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 2481; 1,2-Cyclobutandion: u) J. M. Denis, J. Champion, J. M. Conia, *Org. Synth.* 53 (1973) 158; v) J. P. Barnier, J. M. Denis, J. Salaün, J. M. Conia, *Tetrahedron* 30 (1974) 1405; w) J. Salaün, A. Fadel, J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1429; 1,3-Cyclobutandion: x) H. H. Wasserman, J. U. Piper, E. V. Dehmow, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1451; y) M. A. Pericas, F. Serratosa, E. Valenti, *Synthesis* 1985, 1118; 1,2-Cyclobutendion: z) J. C. Hinshaw, *Chem. Commun.* 1971, 630; aa) A. H. Schmidt, W. Ried, *Synthesis* 1978, 1; ab) H.-D. Martin, A. Ofring, R. Iden, E. Schwichtenberg, H.-J. Schiwek, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 841; ac) B. Albert, C. Heller, R. Iden, G. Martin, H.-D. Martin, B. Mayer, A. Ofring, *Isr. J. Chem.* 25 (1985) 74.
- [3] Übersichten: a) J. M. Conia, J. Gore, *Bull. Soc. Chem. Fr.* 1963, 726; J. M. Conia, J. Gore, *ibid.* 1963, 735; J. M. Conia, J.-P. Sandré, *ibid.* 1963, 744, 752; J. M. Conia, J.-L. Ripoll, *ibid.* 1963, 755, 763, 768, 773; b) F. Effenberger, P. Fischer, G. Prosser, G. Kiefer, *Chem. Ber.* 104 (1971) 1987.
- [4] Cyclobutanone: I) durch [2+2]-Cycloaddition von Halogenketenen an Mehrfachbindungen: a) W. T. Brady, *Synthesis* 1971, 415; b) S. M. Ali, T. V. Lee, S. M. Roberts, *ibid.* 1977, 155; c) W. T. Brady in S. Patai (Hrsg.): *The Chemistry of Ketenes, Allenes and related Compounds*, Interscience, New York 1980, S. 279; d) W. T. Brady, *Tetrahedron* 37 (1981) 2949; e) H. W. Moore, M. D. Gheorghiu, *Chem. Soc. Rev.* 1981, 289; II) via Ringerweiterungen und Ringverengungen: f) B. M. Trost, *Top. Curr. Chem.* 41 (1973) 1; g) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 7 (1974) 85; h) B. M. Trost in C. J. M. Stirling (Hrsg.): *Organic Sulfur Chemistry. Structure, Mechanism, and Synthesis*, Butterworths, London 1975, S. 563; i) J. M. Conia, M. J. Robson, *Angew. Chem.* 87 (1975) 505; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 473; k) D. R. Morton, N. J. Turro, *Adv. Photochem.* 9 (1974) 197.
- [5] a) W. Ried, A. H. Schmidt, *Angew. Chem.* 84 (1972) 1048; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 997; b) A. H. Schmidt, W. Ried, *Synthesis* 1978, 869; c) H. Knorr, W. Ried, *ibid.* 1978, 649; d) A. H. Schmidt, *ibid.* 1980, 961; e) D. Belluš in R. West (Hrsg.): *Chemistry of Oxocarbons*, Academic Press, New York 1980, S. 169; f) R. West, *Isr. J. Chem.* 20 (1980) 300; Benzocyclobutene: g) P. Schiess, S. Rutschmann, *Chimia* 39 (1985) 213.
- [6] N. L. Allinger, Y. Yuh, J. T. Sprague, *J. Comput. Chem.* 1 (1980) 30.
- [7] Um den Zustand minimaler Gesamtspannung zu erreichen, sind die Cyclobutanone in der Regel gefaltet. Die Durchsicht der Kristallstrukturdaten von 26 Cyclobutanonen zeigte, daß der Normalenwinkel α zwischen den durch C1, C2 und C4 sowie C2, C3 und C4 definierten Ebenen bis zu 41.6° [7a] beträgt. Eine dabei zusätzlich gefundene, unerwartete Abweichung β des Carbonyl-O-Atoms nach der *endo*-Seite („Concorde-Nase“) wird durch die Seitenprojektion I veranschaulicht. Die Winkel α und β sind voneinander abhängig; eine Zunahme von α bedeutet im allgemeinen auch eine Zunahme von β : 5-*endo*-(*o*-Hydro-

xphenoxo)-1,2,5,6-tetramethyltricyclo[2.2.0.0^{2,6}]hexan-3-on, $\alpha = 38.2^\circ$; $\beta = 11.3^\circ$ [7b]; 4'-Chlor-1',2',3',4'-tetrahydro-3'-oxocyclobutyl[1',2';2,3]-cholestan-3-ylacetat, $\alpha = 35.4^\circ$; $\beta = 13.5^\circ$ [7c]; 2-Chlor-3,3-dimethyl-4-(2,2,2-trichloroethyl)cyclobutanon, $\alpha = 31.5^\circ$; $\beta = 10.6^\circ$ [7d]; 2,2-Diphenyltricyclo[4.4.1.0^{2,6}]undecan-3-on, $\alpha = 26.2^\circ$; $\beta = 6.3^\circ$ [7e]; 2,2,4,4-Tetramethyl-3-pyrrolidinocyclobutanon, $\alpha = 19.4^\circ$; $\beta = 3.0^\circ$ [7f]; 6,6-Dichlor-7-oxobicyclo[3.2.0]hept-3-en-2-carbonsäure, $\alpha = 16.9^\circ$; $\beta = 1.0^\circ$



[7g]. Durch diese O1-endo-Abweichung β stehen die p-Orbitale an C1 und O1 senkrecht auf der C1-Tangentialebene der Cyclobutanon-„Bananen“-Bindungen, was eine optimale sp^2 -Hybridisierung an C1 ergibt [7d]. - a) C. G. Biefield, H. A. Eick, *Acta Crystallogr. Sect. B* 30 (1974) 172; b) F. van Bolhuis, *Cryst. Struct. Commun.* 10 (1981) 465; c) A. Hassner, J. L. Dillon, Jr., L. R. Krepki, K. D. Onan, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1135; d) P. Martin, H. Greuter, G. Rihs, T. Winkler, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2571; e) K. B. Becker, M. K. Hoherinuth, G. Rihs, *ibid.* 65 (1982) 235; f) B. Balbach, R. Alt, M. L. Ziegler, *Z. Naturforsch. B* 37 (1982) 1005; g) E. M. Gordon, J. Plušec, M. A. Ondetti, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1871.

- [8] I. Nishimura, R. P. Philip, M. Calvin, *Phytochemistry* 16 (1977) 1048.
 [9] M. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1937.
 [10] a) S. Takahashi, H. Iinuma, T. Takita, K. Maeda, H. Umezawa, *Tetrahedron Lett.* 1969, 4663; b) *ibid.* 1970, 1639.
 [11] a) R. B. Bates, M. J. Onore, S. K. Paknikar, C. Steelink, E. P. Blanchard, *Chem. Commun.* 1967, 1037; b) S. J. Torrance, C. Steelink, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 1068.
 [12] I. J. Beereboom, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3525; *J. Org. Chem.* 30 (1965) 4230.
 [13] W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 3828.
 [14] a) W. F. Erman, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 779; b) W. F. Erman, R. S. Treptow, P. Bakuzis, E. Wenkert, *ibid.* 93 (1971) 657.
 [15] a) D. R. Adams, S. P. Bhatnagar, R. C. Cookson, R. M. Tuddenham, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 1741; b) R. Weyerstahl, W. Zombik, C. Gansau, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 422.
 [16] T. Hudlicky, T. Kutchan, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 691.
 [17] H. Stadler, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1854.
 [18] M. Kotake, H. Nonaka, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 607 (1957) 153.
 [19] Y. S. Kulkarni, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2809.
 [20] R. J. Cole, J. W. Kirksey, H. G. Cutler, B. L. Doupnik, J. C. Peckham, *Science (Washington, D.C.)* 179 (1973) 1234.
 [21] J. P. Springer, J. Clardy, R. J. Cole, J. W. Kirksey, R. K. Hill, R. M. Carlson, J. L. Isidor, *J. Am. Chem.* 96 (1974) 2267.
 [22] D. Belluš, H. Fischer in H. Geissbühler (Hrsg.): *Advances in Pesticide Sciences*, Vol. 2, Pergamon Press, Oxford 1979, S. 373.
 [23] D. Belluš, H. Fischer, H. Greuter, P. Martin, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 1784.
 [24] H.-D. Scharf, H. Frauenrath, W. Pinski, *Chem. Ber.* 111 (1978) 168.
 [25] A. Bou, M. A. Pericàs, F. Seratosa, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 361.
 [26] a) D. Belluš, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8026; b) D. Belluš, P. Martin, H. Sauter, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1130.
 [27] R. Happle, K. J. Kalveram, U. Büchner, K. Echternacht-Happle, W. Göggelmann, K. H. Summer, *Dermatologica* 161 (1980) 289.
 [28] D. Belluš, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 1208.
 [29] J. R. Heys, E. H. Chew, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 21 (1984) 409.
 [30] B. Franck, G. Breipohl, *Angew. Chem.* 96 (1984) 999; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 996.
 [31] a) C. H. Hassall, *Org. React.* 9 (1957) 73; b) B. Plesničar in W. S. Trahanovsky (Hrsg.): *Organic Chemistry*, Vol. 5C, Academic Press, New York 1978, S. 211.
 [32] B. M. Trost, P. Bühlmayer, M. Mao, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 1443.
 [33] a) P. A. Grieco, N. Marinovic, M. Miyashita, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 1670; b) H.-J. Liu, P. C.-L. Yao, *Can. J. Chem.* 55 (1977) 822; c) A. Hassner, H. W. Pinnick, J. M. Ansell, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1774; d) K. Jarowicki, T. Jaworski, *Monatsh. Chem.* 115 (1984) 605.
 [34] a) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 5321; b) R. D. Miller, D. L. Dolce, V. Y. Merritt, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 1221; c) B. M. Trost, J. H. Rigby, *ibid.* 43 (1978) 2938; d) B. M. Trost, A. Brandi, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 5041.
 [35] a) R. A. Whitney, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 2650; b) *ibid.* 61 (1983) 1158.
 [36] S. Matsubara, K. Takai, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 2029.
 [37] M. Suzuki, H. Takada, R. Noyori, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 902.
 [38] P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1616.

- [39] a) A. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1976, 1934; b) W. T. Brady, T. C. Cheng, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2036; c) H. G. Heine, A. Hübner, W. Hartmann, DBP 2740849 (1977), Bayer AG; d) L. Ghosez, I. Markó, A.-M. Hesbain-Frisque, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5211; e) Y. Tsunokawa, S. Iwasaki, S. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 4578.
 [40] a) P. W. Jeffs, G. Molina, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 3; b) P. W. Jeffs, G. Molina, N. A. Cortese, P. R. Hauck, J. Wolfram, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3876.
 [41] R. Jeanne-Carlier, F. Bourelle-Wargnier, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1841.
 [42] R. Jeanne-Carlier, F. Bourelle-Wargnier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 297.
 [43] S. M. Roberts, R. F. Newton: *Prostaglandins and Thromboxanes*, Butterworths, London 1982.
 [44] K. Kakiuchi, Y. Hiramatsu, Y. Tobe, Y. Odaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 1779.
 [45] Y. Ohshiro, M. Ishida, J. Shibata, T. Minami, T. Agawa, *Chem. Lett.* 1982, 587.
 [46] a) L. A. Paquette, M. J. Wyvatt, O. Schallner, J. L. Muthard, W. J. Begley, R. M. Blankenship, D. Balogh, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 3616; b) U. R. Ghatak, B. Sanyal, G. O. S. V. Satyanarayana, S. Ghosh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1203; c) P. W. Jeffs, G. Molina, M. W. Cass, N. A. Cortese, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3871; d) T. Imanishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 1235; e) G. Rosini, R. Ballini, *Tetrahedron* 39 (1983) 1085.
 [47] B.-W. Au Yeung, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 79.
 [48] W. Ried, O. Bellinger, *Liebigs Ann. Chem.* 1984, 1109.
 [49] B. M. Trost, J. M. Balkovec, M. K.-T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6755.
 [50] K.-H. Lee, E.-S. Huang, C. Piantadosi, J. S. Pagano, T. A. Geissman, *Cancer Res.* 31 (1971) 1649.
 [51] a) P. A. Grieco, K. Hiroi, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3467; b) P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5886; c) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, G. V. J. Silva, *Synthesis* 1986, 157.
 [52] S. M. Ali, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1975, 887.
 [53] S. M. Ali, T. V. Lee, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 708.
 [54] a) R. Livingstone in: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. IVa, Elsevier, Amsterdam 1973, S. 379; b) C. W. Bird, G. W. H. Cheesman in: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4, Pergamon, Oxford 1984, S. 89.
 [55] a) A. E. Greene, J. P. Deprès, M. C. Meana, P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3755; b) A. E. Greene, J. P. Deprès, H. Nagano, P. Crabbé, *ibid.* 1977, 2365.
 [56] Y. Tamura, H. Fujiwara, K. Sumoto, M. Ikeda, *Synthesis* 1977, 1.
 [57] a) W. Bartmann, G. Beck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 751; b) W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3647.
 [58] T.-Y. Luh, H.-F. Chow, W. Y. Leung, S. W. Tam, *Tetrahedron* 41 (1985) 519.
 [59] M. E. Jung, *Tetrahedron* 32 (1976) 3.
 [60] C. D. Gutsche, *Org. React.* 8 (1954) 364.
 [61] A. E. Greene, M.-J. Luche, A. A. Serra, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3957.
 [62] a) A. E. Greene, J.-P. Deprès, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4003; b) J.-P. Deprès, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2036; c) G. D. Annis, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4504; d) G. Mehta, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3481; e) *ibid.* 25 (1984) 1839; f) *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5537.
 [63] a) A. E. Greene, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3059; b) A. E. Greene, M.-J. Luche, J.-P. Deprès, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2435.
 [64] A. E. Greene, J.-P. Lansard, J.-L. Luche, C. Petrier, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 931.
 [65] L. A. Paquette, R. S. Valpey, G. D. Annis, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1317.
 [66] a) B.-W. Au-Yeung, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 81; b) I. Fleming, B.-W. Au-Yeung, *Tetrahedron* 37 (1981) 13.
 [67] E. J. Corey, M. C. Desai, T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4339.
 [68] L. Fitjer, A. Kanschik, M. Majewski, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5277.
 [69] B. M. Trost, L. H. Latimer, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1031.
 [70] E. Wenkert, T. S. Arrhenius, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2030.
 [71] T. W. Hart, M.-T. Comte, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2713.
 [72] F. Karrenbrock, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1521.
 [73] a) M.-L. Leriverend, M. Vazeux, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 866; b) V. Reutrakul, C. Panyachotipun, V. Hahnvajanawong, S. Sotheeswaran, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1825; c) B. F. Riefling, *ibid.* 26 (1985) 2063.
 [74] a) S. Halazy, A. Krief, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1200; b) S. Halazy, F. Zutterman, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4385; c) L. Fitjer, H.-J. Scheuermann, D. Wehle, *ibid.* 25 (1984) 2329; d) A. Krief, J. L. Labourer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 702.
 [75] R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2098.
 [76] M. Nee, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 67.

- [77] S. Knapp, A. F. Trope, R. M. Orna, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4301.
- [78] N. Chatani, H. Furukawa, T. Kato, S. Murai, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 430.
- [79] a) M. Braun, R. Dammann, D. Seebach, *Chem. Ber.* 108 (1975) 2368; b) R. W. Holder, H. S. Feiman, M. F. Stefanick, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3303; c) B. M. Trost, D. E. Keely, H. C. Arndt, J. H. Rigby, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3080; d) T. Cohen, J. R. Matz, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2455; e) R. L. Danheiser, S. K. Gee, H. Sard, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7670.
- [80] M. Bertrand, R. Maurin, J. L. Gras, G. Gil, *Tetrahedron* 31 (1975) 849.
- [81] a) M. Bertrand, G. Gil, A. Junino, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1779; b) M. Bertrand, G. Gil, A. Junino, R. Maurin, *J. Chem. Res. Synop.* 1980, 98.
- [82] J. R. Matz, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2459.
- [83] D. A. Jackson, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 439.
- [84] R. Huston, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1563.
- [85] D. A. Jackson, M. Rey, A. S. Dreiding, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 4817.
- [86] D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4765.
- [87] R. L. Danheiser, C. Martinez-Davila, H. Sard, *Tetrahedron* 37 (1981) 3943.
- [88] T. Cohen, M. Bhupathy, J. R. Matz, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 520.
- [89] J. J. Bloomfield, J. M. Nelke, *Org. Synth.* 57 (1977) 1.
- [90] a) I. Kuwajima, T. Azegami, E. Nakamura, *Chem. Lett.* 1978, 1432; b) J. R. Williams, T. J. Caggiano, *Synthesis* 1980, 1024; c) K. W. Anderson, G. F. Lee, *Synth. Commun.* 10 (1980) 351; d) I. Nishiguchi, T. Hirashima, T. Shono, M. Sasaki, *Chem. Lett.* 1981, 551; e) D. de Keuleleire, M. van Audenhove, L. van Hijfte, F. Audenaert, M. Vandewalle, *J. Photochem.* 28 (1985) 165.
- [91] E. Nakamura, J. Shimada, I. Kuwajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 498.
- [92] a) E. Nakamura, K. Hashimoto, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 4166; b) E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 961; c) W. Oppolzer, R. D. Wylie, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1198; d) J. Shimada, K. Hashimoto, B. H. Kim, E. Nakamura, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1759.
- [93] a) V. P. Abegg, A. C. Hopkinson, E. Lee-Ruff, *Can. J. Chem.* 56 (1978) 99; b) L. H. Dao, A. C. Hopkinson, E. Lee-Ruff, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1413.
- [94] P. Duperrouzel, E. Lee-Ruff, *Can. J. Chem.* 58 (1980) 51.
- [95] a) E. Lee-Ruff, A. C. Hopkinson, H. Kazarians-Moghaddam, P. Duperrouzel, B. Gupta, M. Katz, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4917; b) E. Lee-Ruff, A. C. Hopkinson, L. H. Dao, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 1675.
- [96] a) R. H. Thomson: *Naturally Occurring Quinones*, Academic Press, New York 1971, S. 93; b) W. A. Remers: *Chemistry of Antitumor Antibiotics*, Wiley, New York 1979.
- [97] a) L. S. Liebeskind, S. L. Baysdon, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1747; b) L. S. Liebeskind, J. P. Leeds, S. L. Baysdon, S. Iyer, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6451.
- [98] a) M. S. South, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4181; b) L. S. Liebeskind, S. L. Baysdon, M. S. South, S. Iyer, J. P. Leeds, *Tetrahedron* 41 (1985) 5839.
- [99] a) D. K. Anderson, C. E. Coburn, A. P. Haag, J. S. Swenton, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1329; b) L. A. Spangler, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1800; c) L. A. Spangler, J. S. Swenton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 828.
- [100] a) A. Herrera, H. Hoberg, *Synthesis* 1981, 831; b) H. Hoberg, A. Herrera, *Angew. Chem.* 93 (1981) 924; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1981) 876; c) A. Roeding, E. M. Ganns, C. Henrich, H. Schnuttenhaus, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 1674; d) N. P. Hacker, J. F. W. McOmie, J. Meunier-Pirel, M. Van Meerssche, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1982, 19; e) M. S. South, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3815.
- [101] E. Mitch, A. S. Dreiding, *Chimia* 14 (1960) 424.
- [102] J. C. Gilbert, T. Luo, R. E. Davis, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2545.
- [103] T. V. Lee, S. M. Roberts, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1978, 1179.
- [104] R. F. Newton, S. M. Roberts, *Tetrahedron* 36 (1980) 2163.
- [105] E. W. Collington, H. Finch, C. J. Wallis, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3121.
- [106] A. E. Favorskii, *J. Russ. Phys.-Chem. Soc.* 26 (1894) 559.
- [107] a) C. Rappe, L. Knutson, *Acta Chem. Scand.* 21 (1967) 163; b) P. J. Chenier, *J. Chem. Educ.* 55 (1978) 286; c) A. Baretta, B. Waegell in A. E. Abramowitch (Hrsg.): *Reactive Intermediates*, Vol. 2, Plenum Press, New York 1982, S. 527.
- [108] R. B. Loftfield, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) 4707.
- [109] T. Tchoubar, O. Sackur, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 208 (1939) 1020.
- [110] J. M. Conia, J. Salaün, *Tetrahedron Lett.* 1963, 1175.
- [111] J. M. Conia, J. R. Salaün, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 33.
- [112] W. F. Erman, E. Wenkert, P. W. Jeffs, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 2196.
- [113] B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, J. Kern, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2218.
- [114] B. M. Trost, M. Preckel, L. M. Leichter, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2224.
- [115] D. L. Garin, K. L. Cammack, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 333.
- [116] a) V. R. Fletcher, A. Hassner, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1071; b) W. T. Brady, J. P. Hieble, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 2033; c) P. R. Brook, J. M. Harrison, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 997; d) W. T. Brady, A. D. Patel, *J. Org. Chem.* 33 (1973) 4106; e) W. T. Brady, P. L. Ting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1975, 456.
- [117] a) P. Martin, H. Greuter, D. Belluš, *Pestic. Sci.* 11 (1980) 141; b) P. Martin, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1189.
- [118] V. S. Veleževa, V. A. Barkhash, I. V. Machinskaya, *Zh. Org. Khim.* 6 (1970) 1788.
- [119] M. van den Brink, R. A. Sheldon, *Belg. Pat.* 857985 (1976), Shell.
- [120] a) P. R. Brook, A. J. Duke, *Chem. Commun.* 1970, 652; b) P. R. Brook, A. J. Duke, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1973, 1013; c) W. Hartmann, H.-G. Heine, D. Wendisch, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2263.
- [121] R. Huston, M. Rey, A. S. Dreiding, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 88 (1979) 911.
- [122] a) H.-D. Scharf, W. Droste, R. Liebig, *Angew. Chem.* 80 (1968) 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 7 (1968) 215; b) A. de Groot, D. Oudman, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1529; c) H.-D. Scharf, *Angew. Chem.* 86 (1974) 567; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 520; d) J. P. Barnier, J. M. Denis, J. R. Salaün, J. M. Conia, *Tetrahedron* 30 (1974) 1405; e) J. M. Conia, J. M. Denis, *Tetrahedron Lett.* 1971, 2345; f) H. G. Heine, *Chem. Ber.* 104 (1971) 2869; g) W. Ried, A. H. Schmidt, H. Medem, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1973, 1530.
- [123] a) K. E. Harding, J. W. Trotter, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 4157; b) A. K. Yagoub, G. M. Iskander, F. Stansfeld, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1977, 697.
- [124] a) G. Jones II, L. P. McDonnell, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 6203; b) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 18; c) P. Martin, H. Greuter, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 64.
- [125] P. Martin, H. Greuter, D. Belluš, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5853.
- [126] M. J. van den Brink, H. Austermühle-Bertola, P. A. Kramer, DBP 2539048 (1974), Shell.
- [127] W. T. Brady, S. J. Norton, J. Ko, *Synthesis* 1983, 1002.
- [128] K. Naumann in R. Wegler (Hrsg.): *Chemie der Pflanzenschutz- und Schadlingsbekämpfungsmittel*, Vol. 7, Springer, Berlin 1981.
- [129] a) P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, D. Belluš, US-Pat. 4242278 (1977), Ciba-Geigy AG; b) P. Martin, H. Greuter, D. Belluš, US-Pat. 4255351 (1978), Ciba-Geigy AG; c) H. Greuter, P. Bissig, P. Martin, V. Flück, L. Gsell, *Pestic. Sci.* 11 (1980) 148; d) P. Martin, E. Steiner, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1947.
- [130] P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, D. Belluš, S. Afr.-Pat. 78-05960 (1978), Ciba-Geigy AG.
- [131] P. Martin, E. Steiner, D. Belluš, DBP 3045768 (1979), Ciba-Geigy AG.
- [132] a) H.-G. Heine, W. Hartmann, DBP 2638356 (1976), Bayer AG; b) A. Hübner, H. G. Heine, W. Hartmann, DBP 2918468 (1979), Bayer AG.
- [133] a) M. Elliott: *Synthetic Pyrethroids*, ACS Symp. Ser. 42 (1977); b) D. Belluš, P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, *Chimia* 34 (1980) 238; c) T. Kazunori, M. Noritada, H. Makoto, Y. Toshihiko, I. Nobushige, Eur. Pat.-Anm. 56271 (1981), Sumitomo.
- [134] R. Lantsch, P. Arlt, M. Jautelat, DBP 3220730 (1982), Bayer AG.
- [135] P. Bissig, H. Greuter, L. Gsell, Eur. Pat.-Anm. 4316 (1978), Ciba-Geigy AG.
- [136] R. B. Mitra, A. S. Khanra, *Synth. Commun.* 7 (1977) 245.
- [137] H. Greuter, J. Dingwall, P. Martin, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2812.
- [138] H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt, K. R. Fountain, E. J. Gaughan, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 5257.
- [139] P. D. Bartlett, T. Ando, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 7518.
- [140] T. Asao, T. Machiguchi, T. Kitamura, Y. Kitahara, *Chem. Commun.* 1970, 89.
- [141] K. Tanaka, A. Yoshikoshi, *Tetrahedron* 1971, 4889.
- [142] K. Imafuku, K. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 3242.
- [143] D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantsch, *Angew. Chem.* 93 (1981) 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1981) 703.
- [144] J. Ficini, *Tetrahedron* 32 (1976) 1449.
- [145] a) J. Ficini, J. d'Angelo, J. Noiré, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1213; b) J. Ficini, J. d'Angelo, A. Eman, A. M. Tounzin, *Tetrahedron Lett.* 1976, 683.
- [146] a) F. E. Ziegler, G. R. Reid, W. L. Studt, P. A. Wender, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1991; b) J. Ficini, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1318.
- [147] M. Ikeda, T. Uno, K. Homma, K. Ohno, Y. Tamura, *Synth. Commun.* 10 (1980) 437.
- [148] M. G. Bigg, S. M. Roberts, H. J. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 926.
- [149] a) P. R. Brook, J. M. Harrison, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1974, 778; b) R. Terlinden, W. Boland, L. Jaenicke, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 466; c) W. Boland, L. Jaenicke, *Chem. Ber.* 111 (1978) 3262.
- [150] a) W. Boland, L. Jaenicke, *Chem. Ber.* 110 (1977) 1823; b) N. Nakamura, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1549.

- [151] a) E. Cossement, R. Binamé, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* 1974, 997; b) P. Michel, M. O'Donnell, R. Binamé, A. M. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, J. P. Declercq, G. Germain, E. Arte, M. van Meerssche, *ibid.* 21 (1980) 2577.
- [152] S. Goldstein, P. Vames, C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, C. Wiaux-Zamar, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4616.
- [153] W. Friedrichsen, T. Debaerdemacker, A. Böttcher, S. Hahnemann, R. Schmidt, *Z. Naturforsch. B* 38 (1983) 504.
- [154] J. E. Burks, Jr., J. K. Crandall, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4663.
- [155] E. J. Corey, B. De, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2735.
- [156] J.-P. Deprés, F. Coelho, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1972.
- [157] A. E. Greene, J.-P. Deprés, F. Coelho, T. J. Brocksom, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3943.
- [158] G. Fräter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1133.
- [159] a) J. Davies, S. M. Roberts, D. P. Reynolds, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1317; b) C. Howard, R. F. Newton, D. P. Reynolds, *ibid.* 1981, 2049.
- [160] R. D. Miller, D. R. McKean, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2639.
- [161] A. Murai, M. Ono, T. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 573.
- [162] R. H. Moriarty, *Top. Stereochem.* 8 (1974) 271.
- [163] a) R. C. Kelly, US-Pat. 3946046 (1970), Upjohn; b) R. C. Kelly, US-Pat. 3966751 (1970), Upjohn; c) R. C. Kelly, V. Van Rheenen, I. Schletter, M. D. Pillai, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 2746; d) R. C. Kelly, V. Van Rheenen, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1709.
- [164] C. J. Wallis, Eur. Pat.-Anm. 74856 (1981), Glaxo.
- [165] C. R. Johnson, J. R. Zeller, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4021.
- [166] a) R. F. Newton, J. Paton, D. P. Reynolds, S. Young, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 908; b) M. J. Dawson, G. C. Lawrence, G. Lilley, M. Todd, D. Noble, S. M. Green, S. M. Roberts, T. W. Wallace, R. F. Newton, M. C. Carter, P. Hallett, J. Paton, D. P. Reynolds, S. Young, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 2119; c) S. M. Roberts in *Enzymes in Organic Synthesis: Ciba-Foundation Symposium 111*, Pitman, London 1985, S. 31.
- [167] R. F. Newton, D. P. Reynolds, J. Davies, P. B. Kay, S. M. Roberts, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 683.
- [168] K. Kieslich: *Microbial Transformations of Chemical Compounds Excluding Steroids and Non-Cyclic Structures*, Thieme, Stuttgart 1976.
- [169] S. Butt, H. G. Davies, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, J. Leaver, S. M. Roberts, M. K. Turner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, J. A. Winders, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5077.
- [170] H. C. Brown, P. K. Jadhav, B. Singram in R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods*, Springer, Heidelberg 1986, S. 307.
- [171] G. Fräter, U. Müller, W. Guenther, *Tetrahedron* 40 (1984) 1269.
- [172] D. van Leusen, P. H. F. M. Rouwette, A. M. van Leusen, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 5159.
- [173] C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, A. Mockel, L. Ghosez, J. P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 2920.
- [174] A. E. Greene, F. Charbonnier, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5525.
- [175] K. H. Theopold, P. N. Becker, R. G. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 5250.
- [176] a) M. N. Das, F. Kern, T. D. Coyle, W. D. Walters, *J. Am. Chem. Soc.* 76 (1954) 6271; b) T. H. McGee, A. Schleifer, *J. Phys. Chem.* 76 (1972) 963; c) H. M. Frey, H. Hopf, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1973, 2016; d) G. Rousseau, R. Bloch, P. Le Perche, J. M. Conia, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 795; e) H. M. Frey, R. A. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1977, 752; f) H. M. Frey, R. A. Smith, *ibid.* 1977, 2082; g) J. Indermühle, *Dissertation*, Universität Basel 1978.
- [177] H. A. Carless, E. K. C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 4482.
- [178] F. Huet, A. Lechevallier, J. M. Conia, *Chem. Lett.* 1981, 1515.
- [179] H. Prinzbach, H.-P. Schal, D. Hunkler, H. Fritz, *Angew. Chem.* 92 (1980) 575; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 567.
- [180] M. B. Sponsler, D. A. Dougherty, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4978.
- [181] R. Huston, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 451.
- [182] W. S. Trahanovsky, B. W. Surber, M. C. Wilkes, M. M. Preckel, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6779.
- [183] a) M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4547; b) S. G. Levine, R. L. McDaniel, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2199; c) R. C. Gadwood, R. M. Lett, *ibid.* 47 (1982) 2268; d) L. A. Paquette, J. A. Colapret, D. R. Andrews, *ibid.* 50 (1985) 201.
- [184] R. C. Gadwood, R. M. Lett, J. E. Wissinger, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3869.
- [185] W. C. Still, S. Murata, G. Revial, K. Yoshihara, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 625.
- [186] a) J. E. Baldwin, M. C. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 1537; b) J. E. Baldwin, M. C. McDaniel, *ibid.* 90 (1968) 6118.
- [187] B. Ernst, H. Greuter, S. Veenstra, unveröffentlichte Arbeiten 1986.
- [188] H. Mayr, R. Huisgen, *Angew. Chem.* 87 (1975) 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 499.
- [189] a) G. A. Boswell, Jr., A. J. Cocuzza, US-Pat. 4505905 (1982), Du Pont; b) O. Meth-Cohn, A. J. Reason, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 90; c) G. Lowe, S. Swain, *ibid.* 1983, 1279; d) A. J. Cocuzza, G. A. Boswell, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5363; e) G. Lowe, S. Swain, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1985, 391; f) G. Lange, M. E. Savard, T. Viswanatha, G. I. Dmitrienko, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1791; g) D. Agathocleous, G. Cox, M. I. Page, *ibid.* 27 (1986) 1631.
- [190] I. Markó, B. Ronsmans, A.-M. Hesbain-Frisque, S. Dumas, L. Ghosez, B. Ernst, H. Greuter, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2192.
- [191] a) H. Mayr, *Angew. Chem.* 87 (1975) 491; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 500; b) R. Huisgen, H. Mayr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 55.
- [192] K. F. Wedemeyer in E. Müller (Hrsg.): *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 6/1c*, Thieme, Stuttgart 1976.
- [193] R. L. Danheiser, S. K. Gee, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1672.
- [194] R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 806.
- [195] P. L. Fishbein, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 3226.
- [196] a) J. O. Karlsson, N. V. Nguyen, L. D. Foland, H. W. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3392; b) S. T. Perri, L. D. Foland, O. H. W. Decker, H. W. Moore, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3067; c) H. W. Moore, O. H. W. Decker, *Chem. Rev.* 86 (1986) 821.
- [197] S. Cohen, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 1533.
- [198] J. Ficini, S. Falou, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1931.
- [199] a) N. P. Hacker, N. J. Turro, *Photochem.* 22 (1983) 131; b) P. Schiess, M. Eberle, M. Huys-Francotte, J. Wirz, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2201.
- [200] P. Schiess, M. Heitzmann, *Angew. Chem.* 89 (1977) 485; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 469.
- [201] R. West: *Oxocarbons*, Academic Press, New York 1980.
- [202] D. Eggerding, R. West, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 207.
- [203] E. V. Dehmlow, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1271.
- [204] P. Dowd, Y. H. Paik, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2788.
- [205] a) E. Lee-Ruff, A. C. Hopkinson, H. Kazarians-Moghaddam, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2067; b) H. G. Davies, S. M. Roberts, B. J. Wakefield, J. A. Winders, D. J. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 640.
- [206] a) N. M. Crossland, S. M. Roberts, R. F. Newton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 661; b) R. F. Newton, C. C. Howard, D. P. Reynolds, A. H. Wadsworth, N. M. Crossland, S. M. Roberts, *ibid.* 1978, 662; c) N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, D. P. Reynolds, R. F. Newton, *ibid.* 1979, 681; d) R. F. Newton, D. P. Reynolds, N. M. Crossland, D. R. Kelly, S. M. Roberts, *ibid.* 1979, 683.
- [207] Y. Fukuda, T. Negoro, K. Kimura, Y. Odaira, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 177.
- [208] a) M. Pirrung, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1073; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1985) 1043; b) S. Butt, H. G. Davies, M. J. Dawson, G. C. Lawrence, J. Leaver, S. M. Roberts, M. K. Turner, B. J. Wakefield, W. F. Wall, J. A. Winders, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987, 903.
- [209] D. Bellus, unveröffentlichte Resultate.
- [210] B. E. Kaplan, L. T. Turner, *Abstr. 158th Nat. Meet. Am. Chem. Soc.*, New York, September 1969, ORGN-40.
- [211] G. Frenking, J. Schmidt, H. Schwarz, *Z. Naturforsch. B* 35 (1980) 1031.
- [212] O. Kikuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 1669.
- [213] I. Saito, F. Kubota, K. Shimozono, T. Matsuura, *Angew. Chem.* 95 (1983) 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 629; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 835.
- [214] a) F. Toda, E. Todo, *Chem. Lett.* 1974, 1279; b) T. Nishio, H. Aoyama, Y. Omote, *Heterocycles* 3 (1975) 703; c) F. Toda, E. Todo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 49 (1976) 2503; d) E. Toda, Y. Todo, E. Todo, *ibid.* 49 (1976) 2645.
- [215] G. Maier, W. A. Jung, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3875.
- [216] N. Obata, T. Takizawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 2017.
- [217] a) K. Murato, B. Frei, W. B. Schweizer, H. R. Wolf, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1856; b) T. A. Lyle, B. Frei, *ibid.* 64 (1981) 2598; c) T. A. Lyle, H. B. Mereyala, A. Pascual, B. Frei, *ibid.* 67 (1984) 774.
- [218] Die in der Literatur für monocyclische Cyclobutanone gefundene Werte für den Bindungswinkel C2-C1-C4, die aus Röntgenstrukturanalysen stammen, variieren zwischen 90.4 [21a] und 93.5° [21]. Für unsubstituiertes Cyclobutanon wurde der entsprechende Bindungswinkel durch Mikrowellen-Spektroskopie zu 93.1±0.3° bestimmt [21b]. a) R. Hoge, J. Jager, K. Fischer, *Crys. Struct. Commun.* 6 (1977) 287; b) I. H. Sharpen, V. W. Laurie, *J. Chem. Phys.* 49 (1968) 221.
- [219] D. Seebach in E. Müller (Hrsg.): *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 4/4*, Thieme, Stuttgart 1971, S. 1.
- [220] E. Wenkert, D. A. Berges, N. F. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1263.
- [221] a) R. K. Murray, Jr., D. L. Goff, T. M. Ford, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3870; b) I. Kuwajima, I. Azezami, E. Nakamura, *Chem. Lett.* 1978 1431; c) I. Kuwajima, I. Azezami, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2369; d) B. M. Trost, L. N. Jungheim, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7910; e) M. Fetizon, N. H. T. Huy, *Nouv. J. Chim.* 7 (1983) 321; f) G. Werke, E. N. Jacobsen, G. E. Trotter, A. C. Karydas, Y. E. Rhodes, *Synth. Commun.* 13 (1983) 449; g) P. Filip, N. Stefan, F. Chiraleu, I. G. Dinulescu, M. Avram, *Rev. Roum. Chim.* 29 (1984) 549; h) A. Fadel, J. Salaün, *Tetrahedron* 41 (1985) 413.
- [222] a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, R. H. Jones, J. A. Murphy, M. F. Parisi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1479; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, M. F. Parisi, H.-H. Ting, *Tetrahedron* 42 (1986) 2575.

- [223] E. Vedejs, S. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 3030.
- [224] a) J. B. Sieja, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 130; b) I. E. Overman, M. E. Okazaki, E. J. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 2405; c) L. S. Liebeskind, S. Iyer, C. F. Jewell, Jr., *ibid.* **51** (1986) 3065.
- [225] G. R. Clark, S. Thiensathit, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 2503.
- [226] J. L. Kraus, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 1867.
- [227] E. V. Dehmlow, H. G. Schell, *Chem. Ber.* **113** (1980) 1.
- [228] J. Ficini, J. P. Genêt, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2633.
- [229] J. E. McMurry, D. D. Miller, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1885.
- [230] K. L. Erickson, J. Markstein, K. Kim, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 1024.
- [231] H. Greuter, T. Winkler, D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 1275.
- [232] a) T. A. van Osselaer, G. L. Lemière, J. A. Lepoivre, F. C. Alderweireldt, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **87** (1978) 153; b) J. B. Jones, D. R. Dodds, *Can. J. Chem.* **57** (1979) 2533.
- [233] a) P. Crabbé, *Inf. Chim.* **160** (1976) 229; b) P. Crabbé, E. Barreiro, H. S. Choi, A. Cruz, J. P. Déprés, G. Gagnaire, A. E. Greene, M. C. Meana, A. Padilla, L. Williams, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **86** (1977) 109; c) K. E. Harding, J. W. Trotter, L. M. May, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2715; d) G. R. Lenz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 803; e) A. E. Greene, J. P. Déprés, M. C. Meana, P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3755.
- [234] a) L. R. Smith, G. E. Gream, J. Meinwald, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 927; b) B. M. Trost, S. A. Godleski, J. Ippen, *ibid.* **43** (1978) 4559; c) W. T. Brady, R. D. Watts, *ibid.* **45** (1980) 3525; d) E. J. Corey, J.-W. Ponder, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 137; e) H. Takeshita, I. Kouno, M. Iino, H. Iwabuchi, D. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 3641; f) S. Bernasconi, P. Gariboldi, G. Jommi, M. Sisti, G. Gasparri-Fava, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 995; g) M. F. Semmelhack, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 2427; h) D. Bravetti, R. M. Bettolo, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 371; i) J. F. W. Keana, H. R. Taneja, M. Eriom, *Synth. Commun.* **12** (1982) 167; j) M. Azadi-Ardakani, T. W. Wallace, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 1829; k) M. E. Jung, G. L. Hatfield, *ibid.* **24** (1983) 2931.
- [235] a) W. R. McKay, J. Ounsworth, P.-E. Sum, L. Weiler, *Can. J. Chem.* **60** (1982) 872; b) L. Skatteböl, Y. Stenström, World-Pat. 8403703 (1984), Borregaard; c) L. Skatteböl, Y. Stenström, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 3021; d) B. D. Johnston, K. N. Slessor, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 114.
- [236] M. F. Semmelhack, S. Tomoda, K. M. Hurst, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7567.
- [237] J. V. Paukstelis, J. Kao, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 4783.
- [238] K. E. Harding, J. W. Trotter, L. M. May, *Synth. Commun.* **3** (1973) 201.
- [239] a) K. T. Mori, T. F. Uematsu, M. T. Sasaki, DBP 3247861 (1981), Sumitomo; b) K. Mori, T. Uematsu, M. Minobe, K. Yanagi, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 1921.
- [240] J. Ficini, J.-P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1811.
- [241] a) J. C. Martin, US-Pat. 3 408 344 (1964), Eastman Kodak; b) J. C. Martin, Br. Pat. 1 049 326 (1962), Eastman Kodak; c) J. C. Martin, US-Pat. 3 288 854 (1963), Eastman Kodak.
- [242] a) T. Sasaki, S. Eguchi, Y. Hirako, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2981; b) D. K. Manh, M. Fétizon, S. Lazare, *J. Chem. Res. Synop.* **1978**, 22; c) E. J. Corey, M. C. Desai, *Tetrahedron Lett.* **26** (1985) 3535.
- [243] D. E. Nichols, K. P. Jadhav, R. A. Oberlender, J. E. Zabik, J. F. Boscarrat, A. Hamada, D. D. Miller, *J. Med. Chem.* **27** (1984) 1108.
- [244] a) B. Carnmalm, S. Rämsby, A. I. Renyi, S. B. Ross, S.-O. Oegren, N. F. Stjernström, *J. Med. Chem.* **21** (1978) 78; b) D. D. Miller, J. F. Boscarrat, K. Cheleksis, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 4449.
- [245] a) B. M. Trost, A. J. Bridges, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 5017; b) B. M. Trost, J. Ippen, W. C. Vladuchick, *ibid.* **99** (1977) 8116; c) B. M. Trost, W. C. Vladuchick, A. J. Bridges, *ibid.* **102** (1980) 3548.
- [246] S. Halazy, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 1997.
- [247] a) R. P. Thummel, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 628; b) E. Heilbronner, B. Kovač, W. Nutakul, A. D. Taggart, R. P. Thummel, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 5279.
- [248] R. W. Aben, H. W. Scheeren, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1979**, 3132.
- [249] K. T. Wanner, A. Kärtner, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **318** (1985) 655.
- [250] a) B. M. Trost, D. E. Keely, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 2013; b) D. D. Miller, F.-L. Hsu, K. N. Salman, P. N. Patil, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 180.
- [251] T. Inoue, I. Kuwajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 251.
- [252] G. R. Clark, J. Lin, M. Nikaido, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2645.
- [253] B. Ernst, H. Greuter, S. J. Veenstra, unveröffentlichte Resultate 1985.
- [254] M. L. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 2425.
- [255] W. G. Dauben, G. Shapiro, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4252.
- [256] B. M. Trost, D. E. Keely, H. C. Arndt, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 3088.
- [257] a) W. T. Brady, E. F. Hoff, R. Roe, Jr., F. H. Parry, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 5679; b) R. Montaigne, L. Ghosez, *Angew. Chem.* **80** (1968) 194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7** (1968) 221; c) L. Ghosez, R. Montaigne, A. Roussel, H. Vanlierde, P. Mollet, *Tetrahedron* **27** (1971) 615; d) D. A. Bak, W. T. Brady, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 107; e) W. T. Brady, R. M. Lloyd, *ibid.* **44** (1979) 2560; f) P. Picard, J. Moulines, M. Lecoustre, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, II-65.
- [258] K. E. Harding, J. W. Trotter, L. May, *Synth. Commun.* **2** (1972) 231.
- [259] M. Rey, U. A. Huber, A. S. Dreiding, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3583.
- [260] W. H. Perkin, Jr., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17** (1884) 323; *J. Chem. Soc.* **1929**, 1347, zit. Lit.
- [261] K. B. Wiberg, *Angew. Chem.* **98** (1986) 312; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 312.
- [262] A. de Meijere, *Chem. Unserer Zeit* **16** (1982) 13.
- [263] M. Matsumoto, H. Kobayashi, *Heterocycles* **24** (1986) 2443.
- [264] R. C. Gadwood, I. M. Mallick, A. J. DeWinter, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 774.
- [265] W. D. Abraham, M. Bhupathy, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 2203.
- [266] K. Mori, M. Miyake, *Tetrahedron* **43** (1987) 2229.
- [267] G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1858.
- [268] M. C. Pirrung, C. V. Deamicis, *Heterocycles* **25** (1987) 189.
- [269] R. Sigrist, M. Rey, A. S. Dreiding, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 944.
- [270] T. Wakamatsu, N. Miyachi, F. Ozaki, *Heterocycles* **26** (1987) 1445.
- [271] B. Bogdanović, K. Schlichte, U. Westeppe, *Chem. Ber.* **121** (1988) 27.
- [272] R. L. Danheiser, S. Savariar, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3299.