

Stereokontrollierte Synthese komplizierter cyclischer Ketone durch Oxy-Cope-Umlagerung

Neue synthetische Methoden (81)

Von Leo A. Paquette*

Konvergenz ist einer der nützlichsten Aspekte bei der Planung organischer Synthesen, vor allem im Zusammenhang mit einem hohen Maß an Chiralitätstransfer und Regioselektivität. Eine Umsetzung, die sich diesen Anforderungen besonders gut anpaßt, ist die Oxy-Cope-Umlagerung. Reaktion β,γ -ungesättigter Ketone mit Vinylmetallverbindungen und anschließende [3,3]-sigmatrope Verschiebung ermöglichen den Aufbau komplizierter Strukturen und einer Vielzahl polycyclischer Systeme. Ein zusätzlicher Vorteil ist die Wiederherstellung der Carbonylfunktion im neuen Strukturgefüge; dies bedeutet einen enormen Zuwachs an chemischer Vielfalt. Der Verlauf der 1,2-Addition von Vinylmetallreagentien an Ketone wird nach und nach aufgeklärt. Eine wirkungsvolle diastereoselektive Steuerung dieses bindungsbildenden Schrittes führt – wenn zusätzlich beachtet wird, daß sich bei der anschließenden Oxy-Cope-Elektronenverschiebung eine Sessel- oder Bootanordnung einstellen kann – zu einer bemerkenswerten neuen Dimension der Synthesestrategie, zu der man mit anderen Systemen nur selten gelangt. Wird diese zweistufige Sequenz als Vorspiel einer weiteren chemischen Umsetzung genutzt, so erhöht sich die Zahl der Synthesemöglichkeiten noch weiter. Während ein beträchtlicher Anteil der bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet den Aufbau recht verfeinerter Carbocyclen – vor allem im Hinblick auf die Synthese komplizierter Naturstoffe – zum Ziel hatte, werden nunmehr die Möglichkeiten der Synthese von Heterocyclen mit wachsender Aufmerksamkeit verfolgt.

1. Einleitung

Der synthetisch arbeitende Chemiker macht sich auf molekularer Ebene häufig die Philosophie des Börsenmaklers zu eigen, nämlich zu niedrigen Preisen zu kaufen und zu hohen Preisen zu verkaufen. Greift man etwa bei der Knüpfung von Bindungen auf konventionelle Reaktionen mit hohem Wirkungsgrad zurück und führt anschließend eine Gerüstumlagerung durch, die zu einem stereochemisch komplizierteren Molekül führt, so gewinnt das System in Relation zum Ausgangsniveau beträchtlich an Komplexität. Mit diesem Vorgehen sind ansehnliche „Gewinnspannen“ zu erzielen.

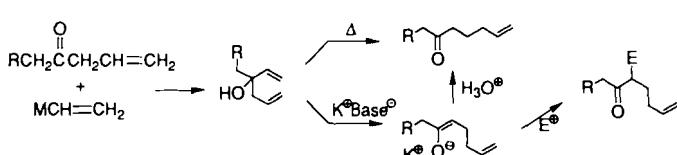
In diesem Zusammenhang haben sich sigmatrope Umlagerungen zu verlässlichen Synthesewerkzeugen entwickelt, denn diese Umsetzungen sind aufgrund ihrer Orbitalsymmetrie bis ins Detail aufgeklärt^[1]. Unter diesen hat die Oxy-Cope-Umlagerung wegen ihrer außergewöhnlichen Flexibilität und ihrer großen Anwendungsbreite rasch wachsende Aufmerksamkeit gefunden^[2–5]. Wie Schema 1 verdeut-

Reaktionen verlaufen oft außergewöhnlich diastereoselektiv. Die wichtigsten Aspekte dieses ersten Reaktionsschrittes sind die Konvergenz und die beträchtliche Anwendungsbreite, die aus dieser Eigenschaft für die Gesamtsequenz folgen kann.

Oxy-Cope-Umlagerungen können thermisch ablaufen^[6, 7], lassen sich jedoch durch Verwendung von Kaliumalkoxiden enorm beschleunigen (bis auf das 10¹⁵-fache)^[8]. Die anionische Reaktion erfordert demnach keine hohen Temperaturen, so daß häufig auch Substrate mit empfindlichen funktionellen Gruppen eingesetzt werden können. Das O[⊖]-Ion muß dort am Substrat gebunden sein, wo die Bindung geöffnet werden soll, da es den Elektronendruck liefert, der die Bindung schwächt und den Bindungsbruch erleichtert^[9, 10].

Sowohl die thermische als auch die anionische Oxy-Cope-Variante unterscheiden sich von der klassischen Cope-Umlagerung durch ihre Irreversibilität. Diese Eigenschaft ermöglicht eine Anwendungsbreite, die weit über die der klassischen [3,3]-sigmatropen Prozesse hinausgeht. Bei der thermischen Variante röhrt die Irreversibilität daher, daß die Carbonylgruppe thermodynamisch stabiler als die CC-Doppelbindung ist. Bei der anionischen Variante beruht die Irreversibilität auf der Resonanzenergie des Enolats. Man beachte dabei, daß die Erzeugung des Enolats regiospezifisch verläuft.

Der hochgeordnete cyclische Übergangszustand der Reaktion kann eine nahezu quantitative Asymmetrie-Übertragung bewirken. In vielen Fällen sind Sesselformen bevorzugt^[11], aber auch bootförmige Alternativen sind energetisch zulässig und können aufgrund der strukturellen Gegebenheiten des Systems erforderlich sein. Diese Eigenheit muß ständig im Auge behalten werden, denn die außerordentliche Stereoselektivität der Reaktion kann einen raschen Zugang zu komplizierten Molekülen mit mehr als sechs sterogenen Zentren eröffnen.



Schema 1. Thermische und anionische Oxy-Cope-Sequenz.

licht, wird das für die Isomerisierung benötigte Substrat häufig durch Kupplung einer Vinylmetallverbindung mit einem β,γ -ungesättigten Keton synthetisiert. Solche einfachen

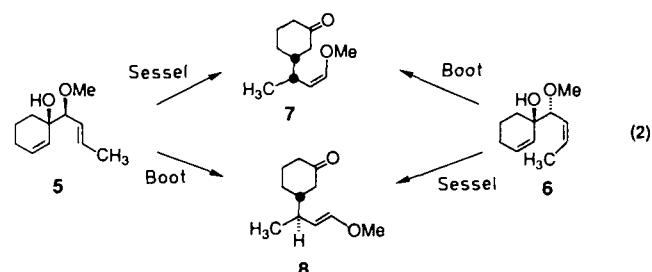
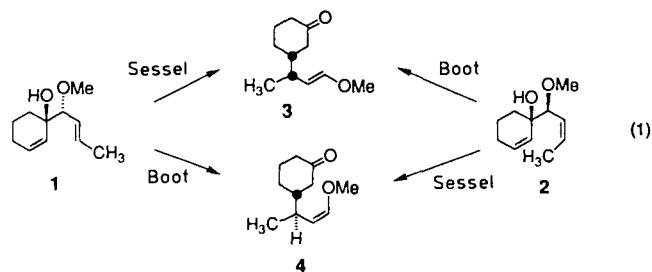
[*] Prof. L. A. Paquette
Department of Chemistry, The Ohio State University
Columbus, OH 43210 (USA)

Neben diesen äußerst attraktiven Möglichkeiten sei noch betont, daß die Oxy-Cope-Sequenz nach Schema 1 ein zweistufiger Prozeß zur Regenerierung der Carbonylfunktion ist^[15]. Das Keton-Endprodukt ist ohne Zweifel strukturell anspruchsvoller als das Ausgangsmaterial, besonders wenn polycyclische Systeme beteiligt sind^[5, 12]. Kaum jemand wird die Bedeutung der Carbonylfunktionalität für das Design organischer Synthesen bestreiten. Das Oxy-Cope-Produkt enthält sogar zwei ungesättigte Reaktionszentren, die selektiv für spezifische Syntheseziele genutzt werden können. In diesem Beitrag wollen wir jene Entwicklungen auf dem Gebiet der Oxy-Cope-Chemie zusammenfassen, die sich insbesondere für die Synthese cyclischer und polycyclischer Ketone heranziehen lassen, von denen viele für den Aufbau von Naturstoffen von Bedeutung sind.

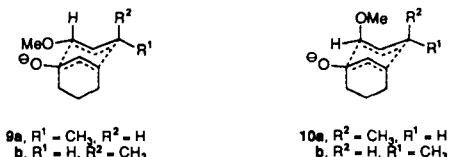
2. Wichtige Merkmale der sigmatropen Umlagerung

Wie oben erwähnt, kann die suprafacial-suprafacial-[3,3]-sigmatrope Umlagerung über zwei Grenzkonformationen des Übergangszustands verlaufen. Eine bevorzugte Reaktion aus der Sesselkonformation setzt voraus, daß die Substituenten äquatoriale Positionen einnehmen. Eine direkte Konsequenz dieser energetischen Forderung ist die Bildung von (*E*)-Doppelbindungen aus Spezies mit äquatorialen und die Bildung von (*Z*)-Doppelbindungen aus Spezies mit axialen Substituenten. Sind beide Doppelbindungen des Substrats in β-Position substituiert, so entstehen bei der Umlagerung zwei neue stereogene Zentren. Der Chiralitätstransfer wird nun zur Kernfrage, denn durch die inhärente Asymmetrie solcher Vinylgruppen wird vorhersagbar und spezifisch ein *erythro*- oder *threo*-Produkt gebildet. Ein lehrreiches Beispiel dazu findet sich in den frühen Arbeiten von Evans [Gl. (1) und (2)]^[13].

Da **1** und **2** die alleinigen Vorstufen für **3** und **4** sind und **5** und **6** ausschließlich **7** und **8** ergeben, erscheint eine Umsetzung über einen oder mehrere nicht-konzertierte Reaktionswege sehr unwahrscheinlich. Die Produktverteilung [**1** → **3** (96%) + **4** (4%); **2** → **4** (70%) + **3** (30%); **5** → **7** (77%) + **8** (23%); **6** → **8** (98%) + **7** (2%)] macht außerdem deutlich, daß **1** und **6** fast ausschließlich über die sesselartigen Übergangszustände **9a** bzw. **9b** isomerisieren (Schema 2). Die Diastereomere mit β-Methoxygruppe (**2** und **5**) werden wäh-



rend der entsprechenden Bindungsumorientierung aufgrund der pseudo-axialen Anordnung der Methoxygruppen in **10a** und **10b** stärker destabilisiert. Als Folge davon verlaufen die beiden letztgenannten Oxy-Cope-Umsetzungen teilweise (zu 23–30%) über die konkurrierende Bootform. Diese Untersuchungen gipfelten in einer stereoselektiven Totalsynthese von (\pm)-Juvabion.

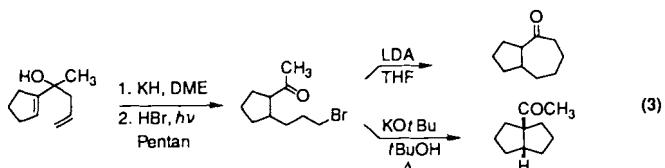


Schema 2. Sesselartige Übergangszustände **9a**, **9b**, **10a** und **10b** für die Dienole **1**, **6**, **2** bzw. **5**.

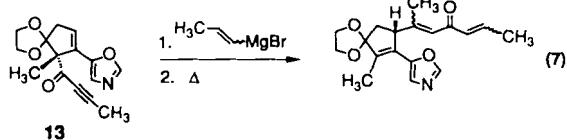
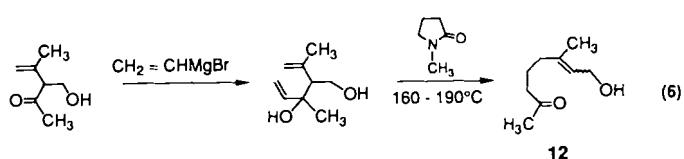
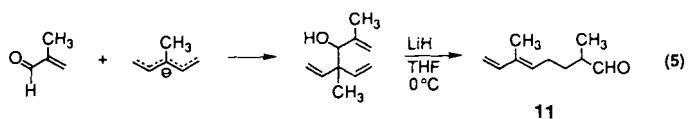
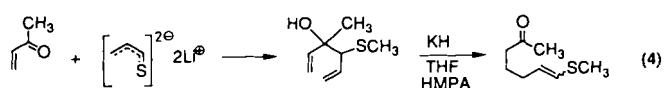
Neben einfachen bicyclischen Ketonen [Gl. (3)]^[14] können über die Oxy-Cope-Sequenz auch polyfunktionelle Verbindungen unterschiedlichster Struktur hergestellt werden [Gl. (4)^[15], (5)^[16], (6)^[17] und (7)^[18]]. Derartige Umsetzungen sind die Grundlage für effiziente neue Synthesen von Pseudoionon (aus einem Abkömmling von **11**), von (*3E*, *8E*)-Suspensolid (aus **12**) und von Gnididion (aus **13**).



Leo A. Paquette, 1934 in Worcester, Massachusetts, geboren, erhielt seinen B. S. 1956 vom Holy Cross College in Worcester und seinen Ph. D. 1959 vom Massachusetts Institute of Technology. Im gleichen Jahr trat er in die Forschungslabore der Upjohn Company ein. 1963 wechselte er als Assistant Professor an das Chemistry Department der Ohio State University in Columbus, Ohio. 1966 wurde er dort Associate Professor, 1969 Full Professor, 1981 Kimberley Professor of Chemistry und 1987 University Distinguished Professor. Zu seinen Forschungsinteressen zählen die Synthese und das Studium ungewöhnlicher organischer Verbindungen, die Synthese von Naturstoffen und die Entwicklung neuer Synthesemethoden. Seine vielfältigen und originellen Beiträge zur Organischen Chemie brachten ihm unter anderem den Arthur C. Cope Scholar Award (1987) und den American Chemical Society Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry (1984) ein. Leo Paquette war ein Sloan, Guggenheim und Humboldt Fellow, und er ist seit 1984 Mitglied der National Academy of Science.



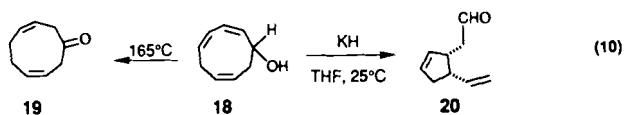
lylmagnesiumchlorid bevorzugt axial ($> 50:1$) an **14** addiert. Diese unerwartet hohe Selektivität erklärt die stereokontrollierte Umwandlung von **15** in die isomeren Lactone **16** (31 %) und **17** (26 %) [Gl. (9)]^[20].



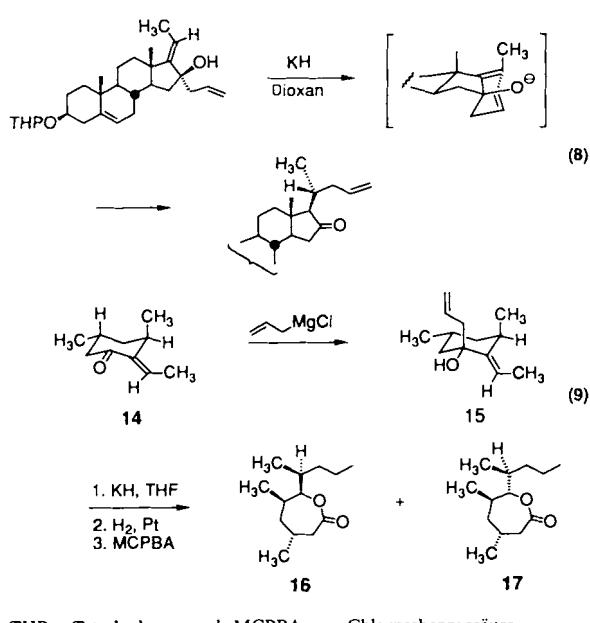
Eine der vorteilhaftesten Eigenschaften der Oxy-Cope-Umlagerung ist ihre Fähigkeit, neue stereogene Zentren ohne externe chirale Hilfsreagentien oder Ähnliches praktisch stereospezifisch aufzubauen. In vielen Fällen lässt sich sogar die endgültige Konfiguration durch einfache Cyclohexan-Konformationsanalyse vorhersagen. Dieser Gesichtspunkt ist in Gleichung (8) verdeutlicht. Durch geschickte Anwendung der Oxy-Cope-Chemie gelang es Koreeda et al., die Desmosterol-Seitenkette mit der korrekten (*R*)-Konfiguration von C-20 zu erzeugen^[19]. Dieselbe Arbeitsgruppe machte auch die bemerkenswerte Entdeckung, daß sich Al-

3. Ringverengungen durch Oxy-Cope-Reaktion

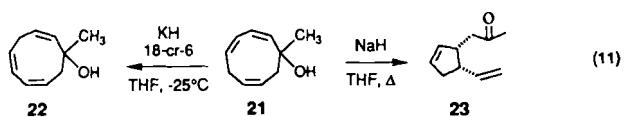
Die Verwendung der Oxy-Cope-Umlagerung zur Ringverengung hat nur begrenzte Bedeutung, da die als Substrate benötigten cyclischen Alkohole mit mittlerer Ringgröße nur relativ schwer zugänglich sind. Dennoch sind durch diese Systeme einige wichtige kinetische Zusammenhänge klar erkennbar geworden. So führt die thermische Aktivierung von **18** ausschließlich unter [1,5]-Wasserstoff-Wanderung zu **19** [Gl. (10)]. Geht man dagegen vom Kaliumalkoxid des Substrats **18** aus, so wird diese Reaktion vollständig unterdrückt, und schon bei Raumtemperatur findet eine rasche Umwandlung zu **20** statt^[21]. Der Aldehyd **20** ist eine wichtige Vorstufe für die Synthese primärer Prostaglandine^[22] und für die Synthese von Multifiden, der Spermien-anziehenden Substanz von Algen^[23].



21, das Methyl-Analogon von **18**, lässt sich mit Kaliumhydrid im Überschuß bei -25°C in trockenem, [18]-Krone-6-haltigem THF sauber zu **22** isomerisieren. Erhitzt man **21** dagegen mit Natriumhydrid in THF, so tritt überwiegend (90 %) eine Ringverengung zu **23** auf [Gl. (11)]^[24]. Diese Beobachtungen machen deutlich, daß sich der aus **21** durch Oxy-Cope-Umlagerung entstandene Produktanteil dann erhöht, wenn die Donor-Eigenschaften des Sauerstoff-Zentrums herabgesetzt sind und die Geschwindigkeit der Isomerisierung vernachlässigt werden kann.



THP = Tetrahydropyran; MCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure



18-crown-6 = [18]-Krone-6

Die hohe Basizität der Alkoxide in polaren, aprotischen Lösungsmitteln und die entsprechende Stabilität des Enolat-Ions bewirken gemeinsam eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten des Carbanions. Durch Zusatz von Komplexbildnern wird die Verschiebung noch verstärkt, und die Reaktionsgeschwindigkeit erhöht sich. Neben der bekannten Dissoziationsreihe ($\text{Cs} > \text{K} > \text{Na} > \text{Li}$) muß sowohl eine sterische Hinderung bei der Bildung des Ionenpaars als auch die inhärente Fähigkeit des Substrats, über konkurrierende Isomerisierungsreaktionen anderweitig abzureagieren, berücksichtigt werden.

Es werden hauptsächlich Kaliumbasen – oft zusammen mit [18]-Krone-6 – verwendet, um die anionische Oxy-Cope-Reaktion einzuleiten. Sie reagieren, vor allem in schwierigen

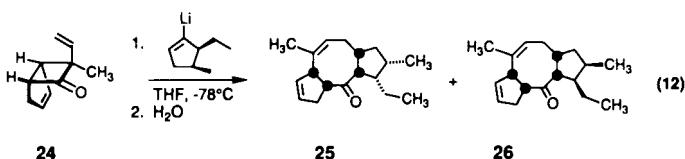
Fällen, nicht immer gleich gut. Käufliches Kaliumhydrid ist recht brauchbar, doch sollte man Verunreinigungen zuvor nach dem Macdonald-Verfahren^[25] entfernen, um eine höchstmögliche Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Kaliumhexamethydisilazanid ist ein einfach zugängliches, lösliches Reagens. Bei kleinen Umlagerungsgeschwindigkeiten kann jedoch die Silylierung des Ausgangsalkohols zur kinetisch begünstigten Reaktion werden^[26]. Kaliumdiethylamid ist ein verlässliches Reagens, aber etwas umständlich herzustellen^[27]. Kalium-*tert*-butoxid reagiert am besten, falls überhaupt, wenn der Substrat-Alkohol besonders stark zu anionischen [3,3]-sigmatropen Reaktionen neigt^[28].

4. Diastereoselektivität bei der einleitenden Kupplungsreaktion

Bis vor kurzem war für den ersten Schritt der Carbonyl-Regenerationssequenz kein Beispiel bekannt, bei dem beide Reaktionspartner chiral sind. Dafür gibt es gute Gründe, denn die 1,2-Addition erzeugt ein weiteres stereogenes Zentrum, so daß mindestens acht diastereomere Produkte zu erwarten sind. Ein hohes Niveau an Stereoselektivität ist jedoch erreichbar, wenn die folgenden Kriterien hinreichend berücksichtigt werden^[28]:

- a) Das Nucleophil sollte die Carbonylgruppe durch geeignete Stereokontrolle ausschließlich von einer der prochiralen Seiten angreifen. Wenn dies gelingt, so verringert sich die Zahl der möglichen Diastereomere auf vier.
- b) Falls das Kriterium (a) erfüllt ist und die Umlagerung mit hoher Diastereoselektivität abläuft, halbiert sich die Zahl der möglichen Produkte erneut. Setzt man nun eines der beiden Reagentien in optisch reiner Form ein, so sollte dies zu einer kinetischen Racematspaltung, d. h. zur Bildung eines einzigen Produkts, führen.

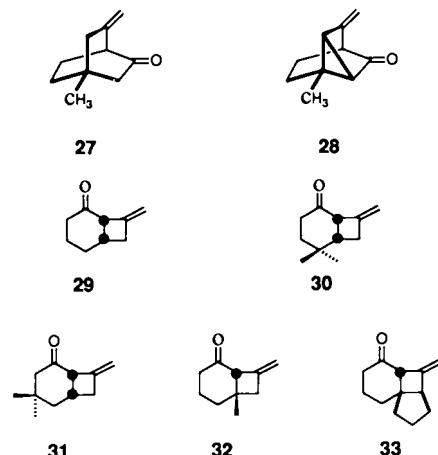
Unser Wissen über Ausmaß und Richtung der bei derartigen Reaktionen zu erzielenden Stereoselektivität beschränkt sich bisher noch auf eine begrenzte Anzahl von Beispielen. Dennoch sind schon interessante Trends zu erkennen und erste Voraussagen möglich. Das bicyclische Keton (\pm)-24 addiert Nucleophile nur von der *exo*-Seite. Die konformative Beweglichkeit der Vinylgruppe setzt jedoch das sterische Unterscheidungsvermögen des Moleküls so stark herab, daß sich das Diastereomerieverhältnis im Folgeschritt deutlich verschlechtert [$25:26 = 1.65:1$; Gl. (12)]^[28]. Positiv läßt sich



zu dieser Reaktion anmerken, daß der Cyclobutoxid-Charakter des ersten Zwischenprodukts eine spontane sigmatrope Umlagerung bei -78°C bewirkt (über einen bootförmigen Übergangszustand). Die dabei entstehenden Produkte enthalten sechs stereogene Zentren.

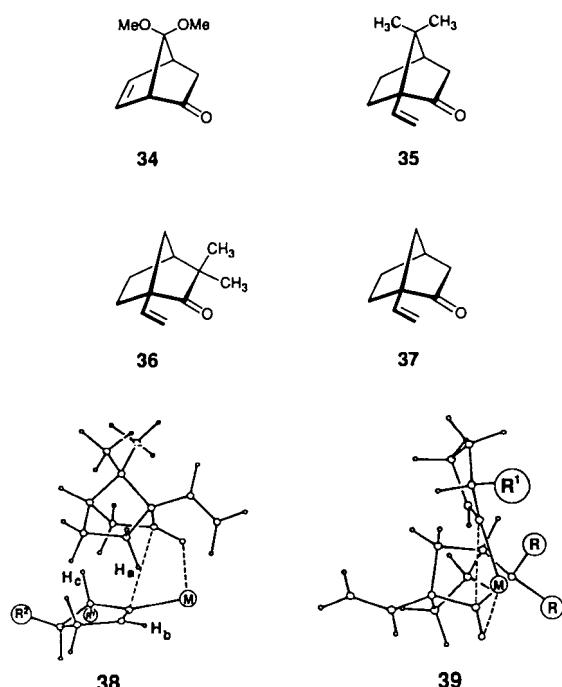
Eine vergleichende Auswertung der Reaktionen der racemischen Ketone 27 und 28 mit chiralen Organocerverbindungen hat ergeben, daß die zusätzliche σ -Bindung in 28 die

entscheidenden intermolekularen sterischen Wechselwirkungen nicht besonders verstärkt (Schema 3)^[28]. In der Reihe der Substrate 29–33 zeigt 33 die höchste Diastereoselektivität^[29]. Basierend auf diesen Ergebnissen war es möglich, ein Modell für den Übergangszustand zu entwickeln, das der stärkeren Unterscheidungsfähigkeit von Substituenten in der Nähe des viergliedrigen Rings Rechnung trägt.



Schema 3. Ausgewählte bicyclische β,γ -ungesättigte Ketone.

Die derzeit am besten verstandenen Szenarien sind einerseits die *endo*-Addition an ungesättigte 7,7-disubstituierte Norbornanone wie 34^[27] und 35^[30] und andererseits die *exo*-Addition an 36 und 37 (Schema 4)^[30]. Bei einem *endo*-Angriff des Reagens auf das Substrat läßt sich ein recht brauchbares Niveau an intermolekularer Erkennung erzielen. Bei einem *exo*-Angriff ist die Unterscheidung zwischen den Diastereomeren dagegen wesentlich geringer, und auch

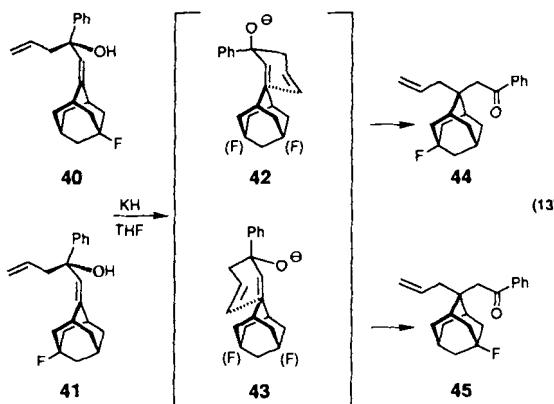


Schema 4. Un gesättigte Norbornanone 34–37 und Modelle für den Übergangszustand bei *endo*- (38) und *exo*-Addition (39) von Cyclopentenylmetallderivaten an 35 bzw. an 36.

der *exo*-3-Methylsubstituent in **36** hat nur einen geringen Einfluß auf die Diastereoselektivität. Diese Beobachtungen lassen sich so erklären, daß bei einem *endo*-selektiven Angriff eine nahezu coplanare Anordnung der Reaktanten mit passender Stapelung vorliegt (siehe **38**). Im Gegensatz dazu sind bei einem *exo*-Angriff auf die Carbonylgruppe die Cyclopentenyl-Anionen vermutlich wie eine Messerschneide zum Norbornanone-System orientiert (siehe **39**). Aus diesem Beispiel ist ersichtlich, daß sich die Reaktanten tatsächlich auf sehr verschiedene Weise einander nähern können. Nur eine genaue Kenntnis derartiger Unterschiede wird uns in Zukunft eine breitere und verlässlichere Anwendung der Oxy-Cope-Methode ermöglichen^[31].

Führt man die Kupplung mit zwei racemischen Verbindungen durch, so kann man aufgrund doppelter Diastereodifferenzierung mit einer 1:1-Stöchiometrie arbeiten. Beide Enantiomere der beiden Reagentien setzen sich mit denselben Geschwindigkeiten um. Wird dagegen eines der Reagenzien in optisch reiner Form eingesetzt, so reagieren die (*R*)- und (*S*)-Form des racemischen Coreagens mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Untersuchungen mit (*R*)(–)-Isopiperitenon ergaben, daß maximale Ausbeuten an homochiralen 1,2-Addukten am günstigsten durch den Einsatz von RLi und Keton im Verhältnis 3:1 realisiert werden konnten^[32].

Die Seiten-Differenzierung während der Oxy-Cope-Umlagerung ist weit weniger beachtet worden. Die einzigen Experimente, die zur Lösung dieser Frage entworfen wurden, gehen von den (*RR*, *SS*)- und (*RS*, *SR*)-Fluoradamantanolkoholen **40** und **41** aus [Gl. (13)]^[33]. Ziel dieser Versuche

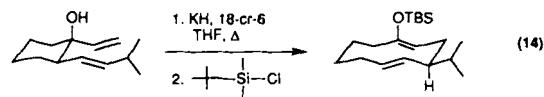


war es, die elektronischen Beiträge des Halogens direkt abschätzen zu können. Für jedes Diastereomer existieren zwei sesselförmige Übergangszustände. In **42** ist die Phenylgruppe axial angeordnet, in **43** äquatorial. Unter sterischen Gesichtspunkten ist demnach in beiden Fällen die Umsetzung über **42** bevorzugt. Der hyperkonjugative Effekt des elektronegativen Fluors begünstigt dagegen eine Bindungsbildung „syn“ zum Halogen. Während aus **40** die diastereomeren Acetophenone im Verhältnis **44:45 = 81:19** entstehen (in diesem Fall wirken die auftretenden Effekte in dieselbe Richtung), ergibt sich ausgehend von **41** eine Produktverteilung von **44:45 = 36:64**. Die „syn“-Annäherung ist somit um einen Faktor von 1.4 begünstigt. Diese Beobachtung ist in Einklang mit Cieplaks Hyperkonjugationsmodell^[34].

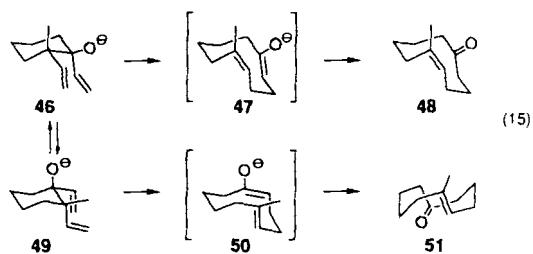
5. Erweiterung sechsgliedriger Ringe

5.1. Erweiterung von Cyclohexanonen

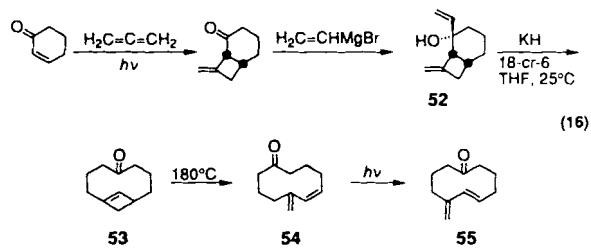
Vor zwanzig Jahren haben Marvell und Whalley erkannt, daß die thermische Oxy-Cope-Umlagerung von *trans*-1,2-Divinylcyclohexanol eine exzellente Methode zur Ringerweiterung um vier Kohlenstoffatome ist^[35]. Die ausschließliche Bildung von *trans*-5-Cyclodecen-1-on signalisierte darüber hinaus, daß die Isomerisierung über einen sesselartigen Übergangszustand verläuft. Ein derartiger Reaktionsmechanismus setzt voraus, daß die kurzzeitig auftretende Enol-Doppelbindung (*E*)-Geometrie aufweist. Diese stereochemische Forderung wurde später von anderen Arbeitsgruppen durch Ablaufexperimente unter anionischen Bedingungen bestätigt [Gl. (14)]^[25].



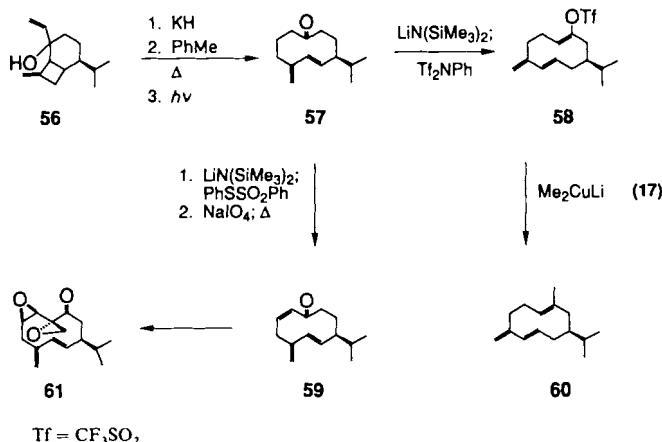
Erhitzt man *cis*-1,2-Divinylcyclohexanol unter den gleichen Bedingungen auf 220 °C, so findet keine vergleichbar stereoselektive Reaktion statt, sondern man erhält ein Gemisch aus *trans*- und *cis*-5-Cyclodecen-1-on im Verhältnis 60:40^[35]. Mit diesem Verlust an Stereoselektivität befaßten sich Clive et al., die die Umsetzung des Kaliumalkoxids **46** bei sehr viel niedrigerer Temperatur (siedendes THF) untersuchten^[36]. Bei dieser Reaktion bilden sich nur 3% an **48** (via **47**). Kinetisch bevorzugt ist statt dessen eine Inversion von **46** zu **49**, und diese Verbindung isomerisiert dann über **50** zu **51** [97%, Gl. (15)]. Es ist noch ungeklärt, ob die Bildung von **48** aufgrund der (*Z*)-Doppelbindung oder aufgrund des äquatorial angeordneten elektronenreichen Substituenten in **46** benachteiligt ist (in **49** ist der Substituent axial angeordnet).



Diesen Effekt haben sich Schreiber et al. bei einem Syntheseweg zu Germacrandervaten zunutze gemacht [Gl. (16)]. Die dort beschriebene [2 + 2]-Photoaddition von



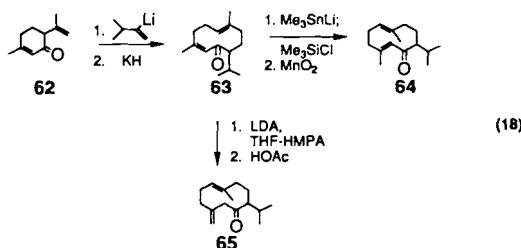
Allen an 2-Cyclohexenone hat den Vorteil, daß die β,γ -Enone regioselektiv erzeugt werden. An die Bildung von **52** schließt sich eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung an, die in 71% Ausbeute zum bicyclischen Brückenkopf-Olefin **53** mit Cyclobuteneinheit führt. Durch Thermolyse von **53** bilden sich **54** und **55** im Verhältnis 5:1. Bestrahlst man dieses Gemisch in Cyclohexan, so stellt sich rasch ein photostationärer Zustand ein, in welchem **55** begünstigt ist (**54:55 = 1:10**). **56**, ein Isopropylderivat von **52**, ist analog in



57 umgewandelt worden. Die hohe Selektivität, mit der **57** in das zugehörige Enolat überführt werden kann, eröffnet den Zugang zu **58** und **59**. Diese Verbindungen sind Vorstufen für Germacren D **60**^[38] bzw. Periplanon B **61**^[39], den Sexuallockstoff der Küchenschabe [Gl. (17)].

5.2. Erweiterung von 2-Cyclohexenonen

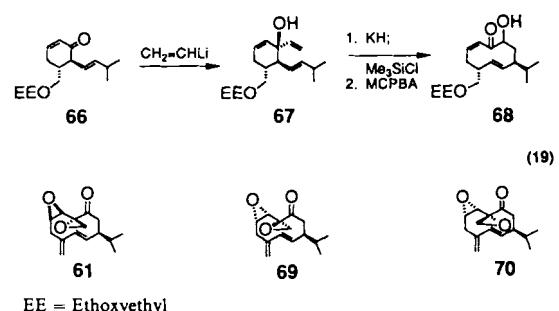
Ein kürzerer Weg zu Germacranen geht von geeignet funktionalisierten 2-Cyclohexenonen aus. Frühe Synthesewege von *Still* zu Acoragermacron **64** und Preisocalamendiol **65** illustrieren dieses Konzept [Gl. (18)]^[40]. Die Addition



von 2-Lithio-3-methyl-1-buten an Isopiperitenon **62** und die anionische Oxy-Cope-Umlagerung des dabei entstandenen Diols führen zu **63**. Die konjugierte Doppelbindung in **63** kann durch eine elegante Additions-Eliminations-Sequenz isomerisiert werden, so daß direkt das Zielmolekül **64** entsteht. Durch einfache Verschiebung dieser Doppelbindung wird **63** dagegen in **65** umgewandelt.

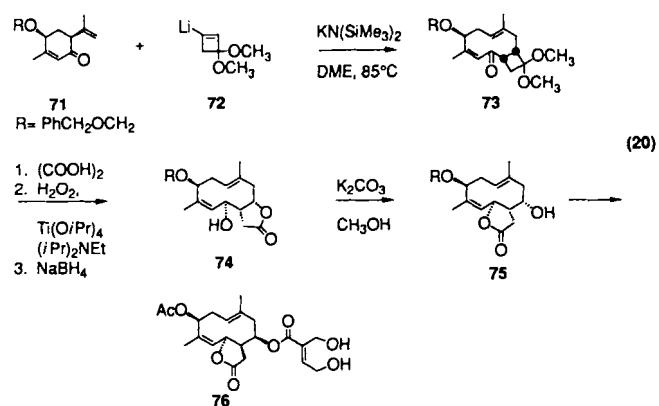
Addiert man Vinyllithium an das Elektrophil **66**, so erhält man **67**. Ringerweiterung von **67** über den Oxy-Cope-Weg, anschließende direkte Umsetzung des dabei entstehenden Produkts mit Trimethylsilylchlorid und Aufarbeitung mit *m*-

Chlorperbenzoësäure führen zu **68**. Dieses Acyloin kann in Periplanon B **61** und seine inaktiven Diastereomere **69** und **70** umgewandelt werden [Gl. (19)]^[41].



Eine neuere, strategisch verwandte Synthese von (\pm) -**61** ist von *Hauptmann* et al.^[42] beschrieben worden. *Mori* et al. ist es gelungen, $(-)$ -Periplanon B in 18 Stufen aus (*S*)-3-Cyclohexen-1-carbonsäure über eine sehr ähnliche Oxy-Cope-Ringerweiterung zu erhalten^[43].

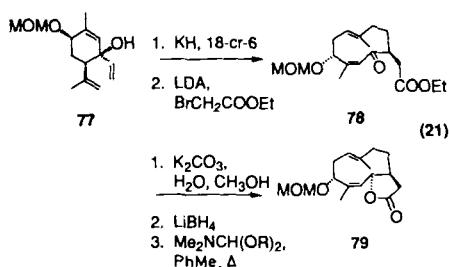
Eine weitere Anwendung dieser Methode, die einen kurzen Syntheseweg zu Germacranoliden ermöglicht, haben unabhängig voneinander *Still* et al.^[44] und *Takahashi* et al.^[45, 46] erarbeitet. Dazu war es nicht nur notwendig, stereochemische und regiochemische Ungenauigkeiten zu überwinden, sondern es galt auch, mögliche Eliminierungsreaktionen zu verhindern und die Lactonisierung in die gewünschte Richtung zu lenken. Ein Weg, auf dem diese Probleme umgangen werden, ist die Kupplung von Verbindung **71**, die sich leicht aus (+)-Carvon herstellen läßt, mit dem Lithiocyclobuten **72**. Bei der anschließenden Oxy-Cope-Ringerweiterung des erhaltenen *trans*-Divinylalkohols ist – wie üblich – der sesselartige Übergangszustand stark bevorzugt, denn bei der thermodynamischen alkalischen Äquilibrierung wurde der Makrocyclus **73** erhalten [Gl. (20)]. Wei-



tere Reaktionsschritte führen zum Hydroxylacton **74**. Mit dieser Verbindung sind die Voraussetzungen für die Umlactonisierung und die Anpassung der Konfiguration an C-7 und C-8 geschaffen. Diese Reactionssequenz führt schließlich über **75** zu Eucannabinol **76**^[44].

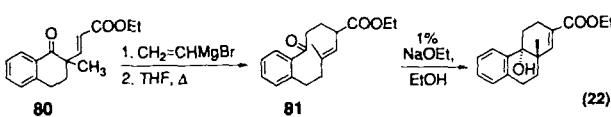
Die Synthese von optisch aktivem, 3-oxygeniertem 13-Norheliangolid **79** gelang über folgende Reaktionsschritte: Umformung von $(-)$ -Carvon zu **77**, Oxy-Cope-Umlage-

rung, Einführung der beiden fehlenden Kohlenstoffatome durch Alkylierung und schließlich Bildung des Lactonrings [Gl. (21)]^[45].

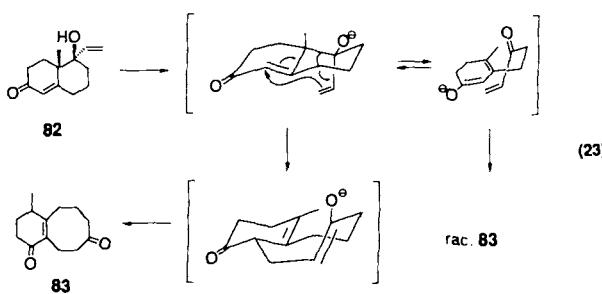


MOM = Methoxymethyl, LDA = Lithiumdiisopropylamide

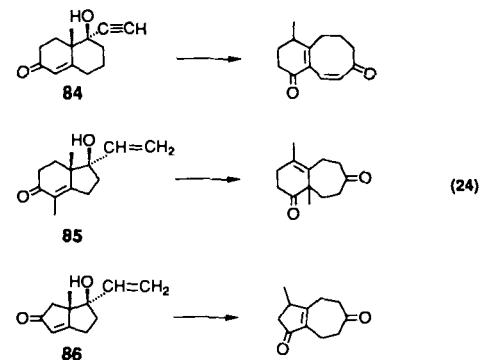
In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Toleranz weiterer Carbonylgruppen gegenüber der Oxy-Cope-Sigmatropie. Ein klassisches Beispiel ist *Rajagopalan* et al. zu verdanken, die bei der Addition von Vinylmagnesiumbromid an **80** nach längerem Sieden in THF eine Umwandlung zu **81** beobachtet hatten [Gl. (22)]^[47]. Die Struktur von **81** fördert eine transanulare Cyclisierung unter schwach basischen Bedingungen. In diesem Zusammenhang sei auch auf Arbeiten von *Sworin* und *Lin* zur Ringerweiterung hingewiesen^[48].



Die Umwandlung von **82** in **83** ist ohne Zweifel das am intensivsten untersuchte Oxy-Cope-System. Ursprünglich wurde diese Reaktion von *Swaminathan* et al. als Ergebnis eines Fragmentierungs/Rekombinations-Mechanismus gedeutet^[49]; heute nimmt man an, daß – je nach Reaktionsbedingungen – auch eine konzertierte sigmatrope Reaktion möglich ist. Diese Aussage stützt sich hauptsächlich auf Untersuchungen, die erst vor einigen Jahren mit optisch aktiven Substraten durchgeführt wurden^[50]. Bei der Isomerisierung des (*1R*, *8aS*)-Alkohols **82** mit Kaliumhydrid in THF erhält man das Keton **83** in optisch aktiver Form. Verwendet man



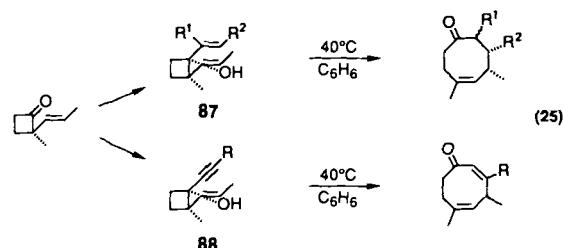
dagegen Kaliumhydroxid in Methanol, so bildet sich racemisches **83**. Diese Ergebnisse lassen sich – wie Gleichung (23) zeigt – plausibel erklären.



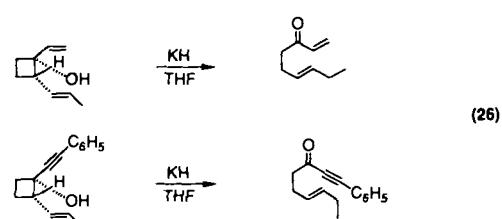
Dieser Umlagerungstyp ist allgemein verbreitet und unter anderem erfolgreich bei den Substraten **84**^[51], **85**^[52] und **86**^[53] angewendet worden [Gl. (24)].

6. Ringerweiterung von 2-Vinylcyclobutanonen und -cyclopentanonen

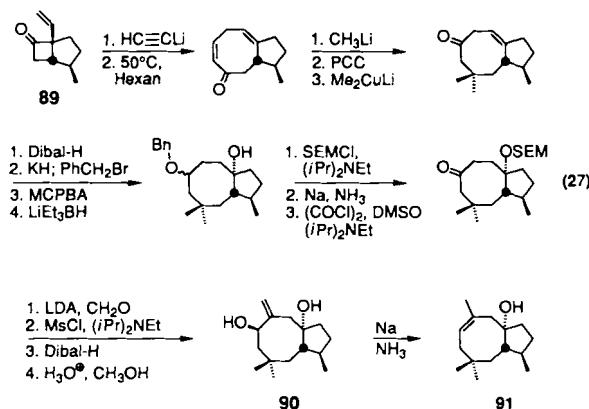
Bei Verwendung von 2-Vinylcyclobutanonen als Substrat läßt sich die Oxy-Cope-Methode auch zur Herstellung von Cyclooctenen und Cyclooctadienonen nutzen. Diese Synthesemöglichkeit hat besonders in den letzten Jahren Beachtung gefunden, da in diesem Zeitraum immer mehr Naturstoffe mit achtgliedrigem Ring entdeckt worden sind. Aufgrund der Ringspannung sind Alkohole wie **87** und **88** leicht zu isomerisieren [Gl. (25)]^[54].



Gadwood et al. berichteten, daß sowohl *cis*- als auch *trans*-1,2-Dialkenylcyclobutanole mit Kaliumhydrid eine [3,3]-sigmatrope Ringerweiterung eingehen^[55]. Die Fähigkeit der *trans*-Alkohole, in Oxy-Cope-Umlagerungen zu reagieren, wurde zunächst durch eine vorangehende *trans-cis*-Isomerisierung gedeutet. *Salaun* hat später darauf hingewiesen, daß sich die Reaktivität dieser Isomere aufgrund ihrer stereochemischen Eigenschaften deutlich unterscheidet. Entgegen der ursprünglichen Deutung hat die französische Arbeitsgruppe gefunden, daß die *trans*-Alkohole nur durch Retro-en-Fragmentierung reagieren können [Gl. (26)]^[56].

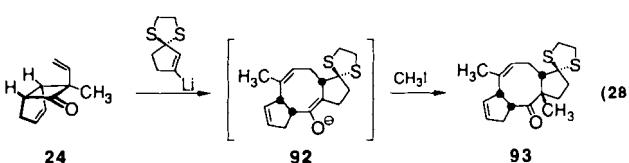


Nichtsdestoweniger ist diese Methode ein wirkungsvolles Hilfsmittel für die rasche Synthese von cyclooctanoiden Terpenen. So lassen sich beispielsweise die Sesquiterpenalkohole Poitediol **90** und Dactylool **91** durch Ringerweiterung des bicyclischen Vinylcyclobutanons **89** gewinnen [Gl. (27)]^[57]. Die Isomerisierung des Lithiumacetylid-Addukts verläuft unter neutralen Bedingungen mit guter Gesamtausbeute. Durch anschließende geminale Dimethylierung und Verschiebung der Carbonylgruppe werden die Voraussetzungen für die richtige Oxygenierung des Ringsystems geschaffen. Die Reduktion von Poitediol **90** mit Natrium in flüssigem Ammoniak ergibt Dactylool **91**.



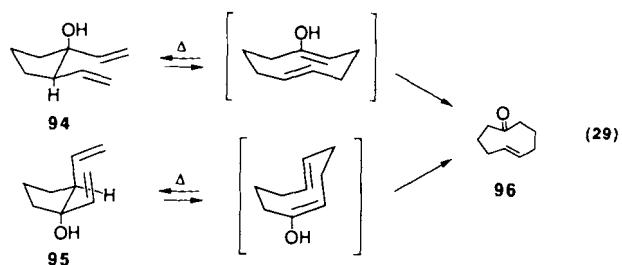
PCC = Pyridiniumchlorochromat, Dibal-H = Diisobutylaluminiumhydrid, SEMCl = $\text{Me}_2\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}$, MsCl = Methansulfonylchlorid.

Addiert man Cyclopentenyllithium-Verbindungen an **24**, so setzt spontan eine oxyanionische Cope-Umlagerung ein. Fängt man das dabei entstehende regiospezifisch positionierte Enolat (z. B. **92**) mit Methyljodid ab, so erhält man Derivate wie **93** mit all-*cis*-Dicyclopenta[*a,d*]cyclooctenstruktur [Gl. (28)]^[58]. Dieses gewinkelte 5-8-5-Kohlenstoffgerüst, der grundlegende Baustein der Ophioboline, Cero-plastole und Fusicoccine, ist somit in nur zwei Reaktionsschritten zugänglich (**24** wird aus Vinylketen und Cyclopentadien hergestellt)^[59].

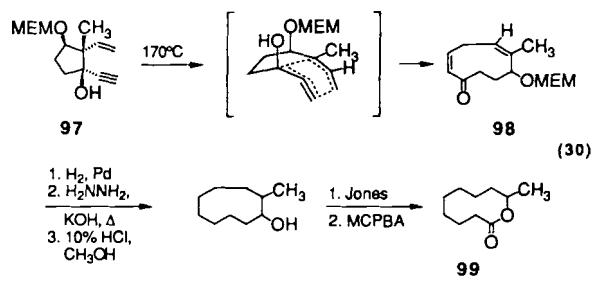


Die Divinylierung von 2-Chlorcyclopentanon führt zu einem Gemisch der Isomere **94** und **95** im Verhältnis 81:19^[60]. Wird dieses Isomerengemisch thermisch aktiviert, so entsteht als einziges Produkt (*E*)-5-Cyclononen-1-on **96** [Gl. (29)]. Dieses stereochemische Ergebnis entspricht den Erwartungen, wenn man einen sesselartigen Übergangszustand für die Reaktion annimmt.

(+)-Phoracantholid I **99**, der Abwehrstoff eines australischen Käfers, ist auf elegante Weise synthetisiert worden. Trockenes Erhitzen des Substrats **97** auf 170 °C bewirkt eine acetylenische Oxy-Cope-Umlagerung, die sauber das neungliedrige (*Z*, *Z*)-Dienon **98** ergibt [Gl. (30)]^[61]. Das *trans*-

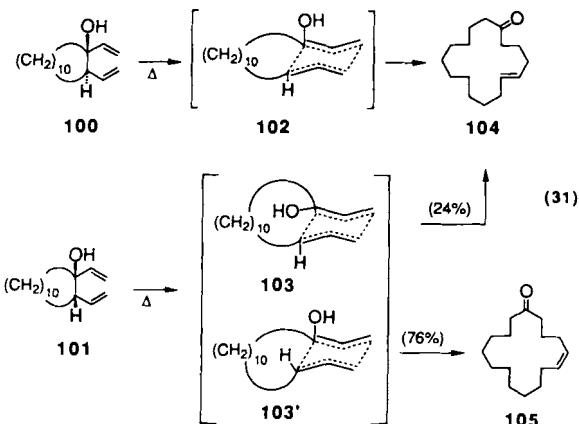


Isomer von **97** erwies sich bis 200 °C als unreakтив. Aus **98** konnte das flüchtige, ölige Zielmolekül **99** in weiteren fünf Schritten erhalten werden.



7. Erweiterung mittlerer Ringe

Die thermische Umlagerung von *trans*- und *cis*-1,2-Divinylcyclodecanolen führte zu interessanten Ergebnissen. Während aus dem *trans*-Substrat **100** ausschließlich das Produkt **104** entsteht, bildet sich aus dem *cis*-Substrat **101** unter den gleichen Bedingungen ein 24:76-Gemisch der Produkte **104** und **105** [Gl. (31)]^[60]. Soweit konzertierte stereospezi-

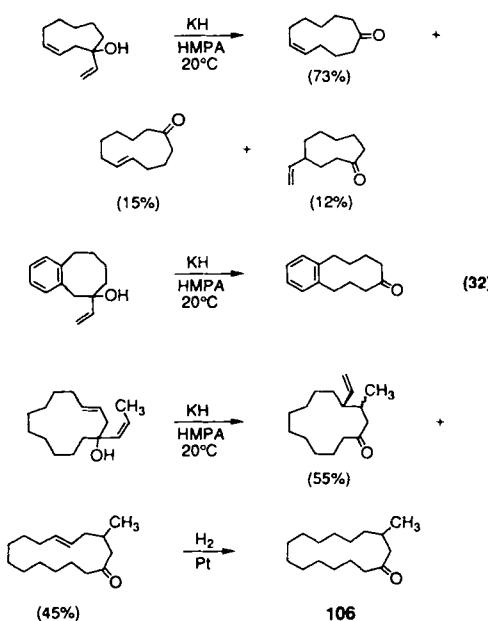


fische Reaktionen beteiligt sind, durchläuft das *trans*-Isomer **100** vermutlich nur den sesselförmigen Übergangszustand **102**. Dieses Verhalten von **100** stimmt mit der Reaktion von *trans*-1,2-Divinylcyclohexanol überein. Beim *cis*-Isomer **101** konkurrieren die Übergangszustände **103** und **103'**. Von diesen beiden Möglichkeiten ist der Reaktionsweg zum (*Z*)-Enon **105** deutlich bevorzugt, anders als beim Sechsring-Ho-

mologen **46**, bei dem die Bildung des (*E*)-Isomers geringfügig begünstigt ist. Substrate mit sieben bis neun Ringgliedern sind nicht mit vergleichbarer Genauigkeit untersucht worden^[60].

Alkohole mit endocyclischer Doppelbindung sind weit weniger zur Oxy-Cope-Umlagerung fähig. Statt dessen wird eine ausgeprägte Tendenz zu [1,3]-sigmatropen Verschiebungen beobachtet. Einige ausgewählte Beispiele sind in Gleichung (32) zusammengefaßt^[62]. Diese alternative Methode

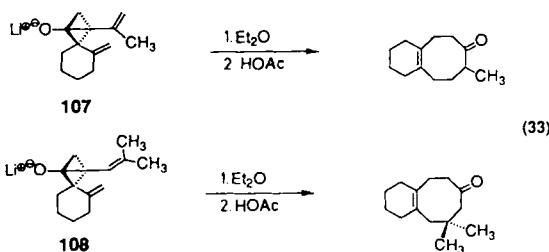
setzen sich mit solchen Ketonen unter *syn*-Addition zu Vinylalkoholen um, aus denen durch oxyanionische Cope-Umlagerung bicyclische Brückenkopf-Olefine entstehen, die in der längsten Brücke eine Carbonylgruppe tragen [Gl. (34)]^[55, 64, 65]. Über diesen Weg lassen sich selbst so



zur Ringerweiterung haben Thies et al. bei ihrem kurzen Syntheseweg zum Muscon **106** genutzt^[63].

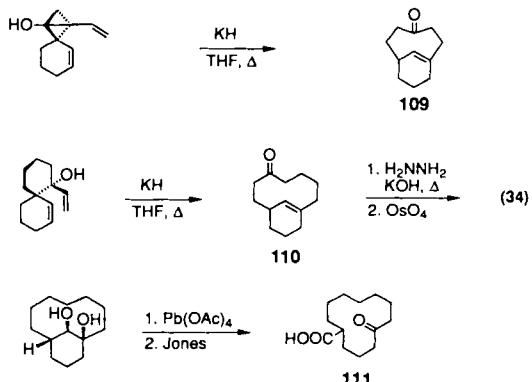
8. Ringerweiterung spirocyclischer, β,γ -ungesättigter Ketone

Spiroverbindungen bieten zwei Alternativen als Oxy-Cope-Substrate. Entspricht die β,γ -Doppelbindung einer Methylengruppe wie in **107** und **108**, so erhält man bei der Umlagerung hydrierte Benzocyclooctenone [Gl. (33)]^[55].



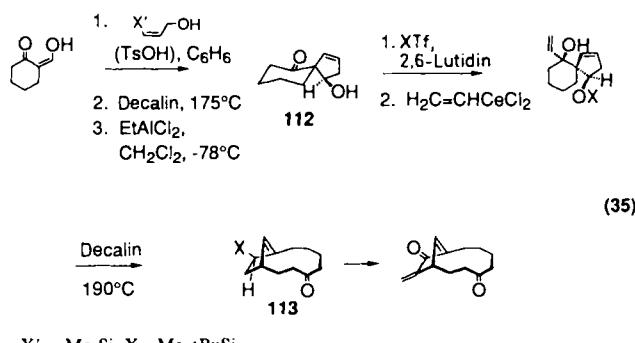
Die allylischen Alkohole isomerisieren allgemein so schnell, daß sie nicht isoliert werden können, wobei die starre *s-cis*-Bootorientierung der Doppelbindungen die Aktivierungsenergie für den Umlagerungsschritt noch weiter herabsetzt.

Liegt die Doppelbindung aber innerhalb des Rings, so läuft die Reaktion deutlich anders ab. Vinylmetallreagen-



kleine Ringsysteme wie das des Pleuromutilin-Prototyps **109** auf bequeme Weise erhalten. Levine et al. ist es gelungen, das homologe Keton **110** in die Oxocyclododecancarbonsäure **111** umzuwandeln^[65].

Ein interessantes Beispiel für diesen speziellen Isomerisierungstyp beschreiben wir in Gleichung (35)^[66]. Zunächst wird Verbindung **112** über eine stereokontrollierte dreistufige Synthese aus 2-(Hydroxymethylen)cyclohexanon herge-



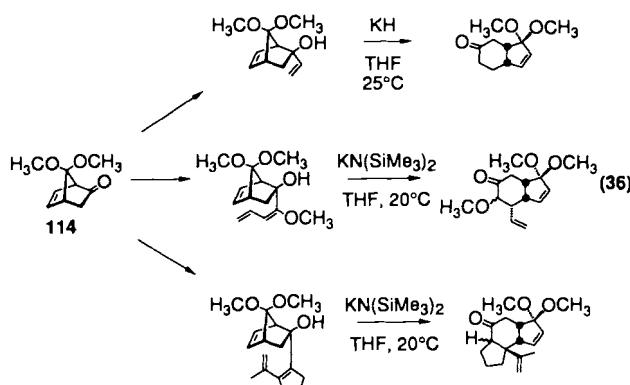
stellt. Durch anschließende Silylierung der Hydroxygruppe und Abfangen des Ketons mit Vinylcer(III)-chlorid entsteht eine Vinylverbindung, die beim Erhitzen in Decalin eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu **113** eingeht. Aus **113** wird das Dien-dion erzeugt; dieses Brückenkopf-Olefin ist das Kernstück der cytotoxischen 8,9-Seco-*ent*-kauren-Diterpene.

9. Umsetzungen bicyclischer Ketone mit endocyclischen Doppelbindungen

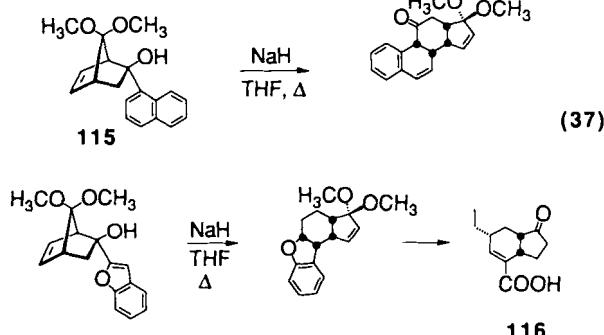
9.1. Umsetzungen 7-substituierter 5-Norbornen-2-one

Jung hat als erster erkannt, welche enormen Möglichkeiten der Einsatz von 7,7-Dimethoxy-5-norbornen-2-on **114** als Substrat in der Oxy-Cope-Chemie bietet^[67]. Eine nucleo-

phile Vinylspezies muß sich diesem Substrat aus sterischen Gründen von der *endo*-Seite nähern. Auf diese Weise wird der Vinylsubstituent in den passenden Abstand zur gespannten bicyclischen Doppelbindung gebracht, so daß eine [3,3]-sigmatrope Verschiebung stattfinden kann. Bei den Beispielen in Gleichung (36) entstehen – ungeachtet anderer Reaktionsmöglichkeiten dieses Systems – hochfunktionalisierte *cis*-Hydrindanone^[67, 68].

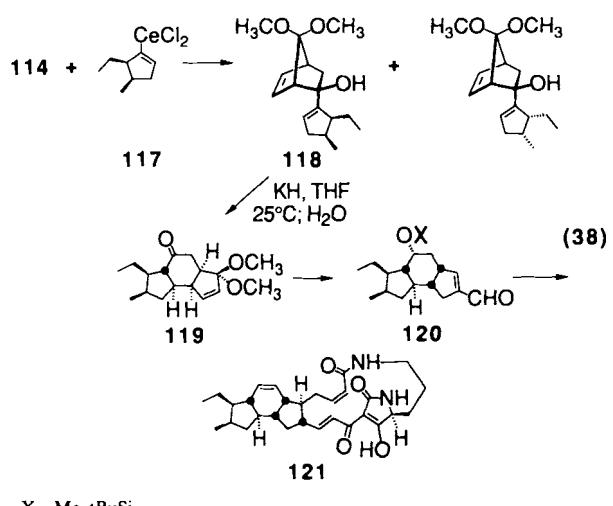


Das bicyclische Keton 114 ist sogar reaktiv genug, um mit aromatischen Verbindungen in einer Oxy-Cope-Umlagerung zu reagieren, eine Fähigkeit, die sonst nur selten erreicht wird^[62, 69]. Der rasche Zugang zu Steroidhormon-Analoga ausgehend vom α -Naphthylderivat 115 illustriert die Leistungsstärke dieser Methode [Gl. (37)]^[67]. Auf ähnliche Weise kann das Benzofuran-Analogon von 115 in wenigen Stufen in Coronafacinsäure 116 übergeführt werden^[68]. Eine andere elegante Variante dieses Konzepts eröffnet einen Syntheseweg zu Reserpin-Zwischenprodukten^[70].

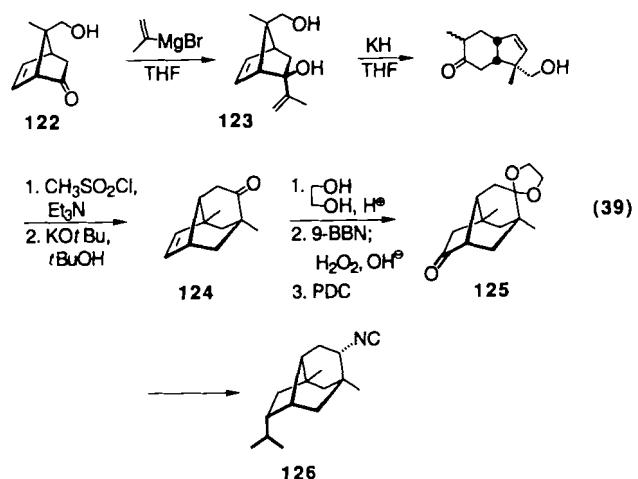


Die Kupplung von (\pm) -114 mit racemischem 117 führt zu hoher Diastereoselektivität (12:1) zugunsten des Diastereomers 118^[71]. Die anionische Oxy-Cope-Umlagerung von 118 ergibt in guten Ausbeuten das *trans*-AB-verknüpfte Ringsystem 119 [Gl. (38)]. Die weitere Umsetzung zu 120 schafft die Grundlage für eine kinetische Racematspaltung nach der Koga-Methode^[72] und ermöglicht damit die erfolgreiche Totalsynthese des Naturstoffs (+)-Ikarugamycin 121^[73].

Tatsächlich bedarf es sogar nur eines *syn*-Substituenten an C-7 des Norbornenon-Gerüsts, damit die Vinylmetallverbindung das System von der *endo*-Seite her angreift^[74]. Die



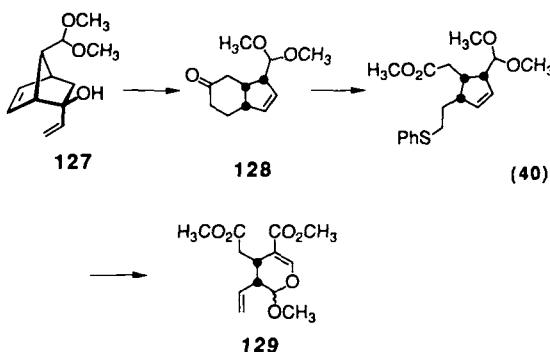
geminalen Methoxygruppen im Substrat 114 entsprechen einer maskierten Carbonylfunktion, doch ist diese Eigenschaft in bestimmten Fällen nicht von Bedeutung. Ein solcher Fall ist beispielsweise die von Chang et al. beschriebene Synthese von (\pm) -9-Isocyanopupukean 126 [Gl. (39)]^[75]. Die wesentlichen Schritte dieser Arbeit sind die stereokontrollierte Addition von Isopropenylmagnesiumbromid an 122 und die anionische Oxy-Cope-Umlagerung des Diols 123. Durch diese Isomerisierung wird eine der Hydroxygruppen in eine Oxogruppe umgewandelt. Dadurch werden eine chemospezifische Mesylierung und der intramolekulare Ringschluß zu 124 ermöglicht. Hydroborierung und Oxidation des Ketals von 124 ergeben das Keton 125, dessen Überführung in 126 bereits beschrieben ist^[76].



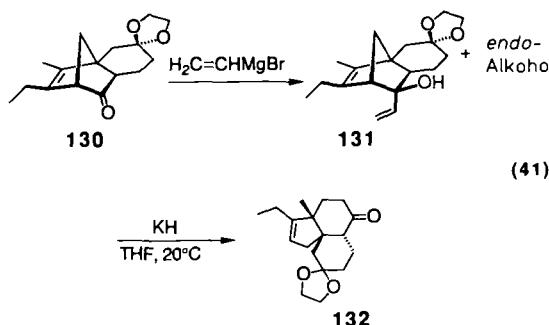
9-BBN = 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan, PDC = Pyridiniumdichromat

Die Umlagerung des Norbornenols 127 verläuft wie bei weiter oben beschriebenen Beispielen stereoselektiv über einen bootförmigen Übergangszustand. Über einen solchen Reaktionsverlauf lassen sich sehr gut all-*cis*-Produkte erzeugen [Gl. (40)]^[77]. Die beiden Ringe in Verbindung 128 werden dann nacheinander gespalten, wodurch man schließlich zum Dimethylsecolaganosid-*O*-methylether 129 gelangt.

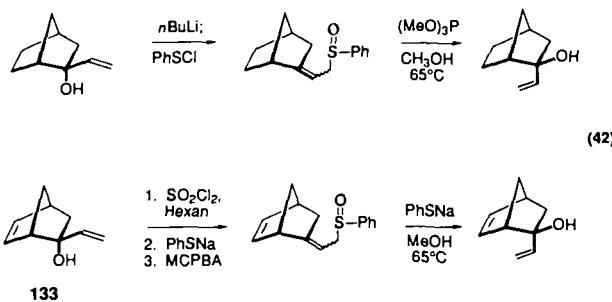
Fallis et al. konnten zeigen, daß ein zusätzlicher *exo*-annelierter Cyclohexanring am bicyclischen System – wie in 130



– nicht ausreicht, um den Angriff des Nucleophils bevorzugt auf die *endo*-Seite des Moleküls zu lenken. Die Ausbeute an 131 beträgt nur 25 % der Vinylierungsprodukte [Gl. (41)]^[78]. Das Kaliumsalz von 131 geht in siedendem THF eine glatte sigmatrope Umlagerung zum tricyclischen Keton 132 ein. 132 kann als Prototyp für das strukturell einzigartige Sesterterpen Gascardinsäure angesehen werden.

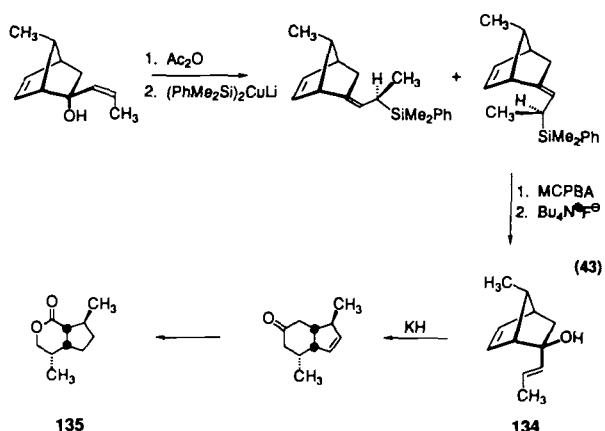


Zwei Methoden sind derzeit bekannt, um *exo*-Norbornenole herzustellen, auch dann, wenn die Bildung dieser speziellen Isomere nach den üblichen Methoden kinetisch nicht begünstigt ist. Fallis et al. gehen bei der Lösung des Problems vom *endo*-Alkohol aus. Die Konfiguration dieses Alkohols wird dann über eine [2,3]-Sulfenat-Sulfoxid-Umlagerung invertiert^[79]. Während 2-Vinylnorbornanole direkt mit Phenylsulfenylchlorid umgesetzt werden können, ist im Fall des 2-Vinylnorbornenols 133 ein etwas umständlicherer Weg erforderlich, da bei diesem Substrat ein elektrophiler Angriff an der gespannten Doppelbindung konkurriert [Gl. (42)].



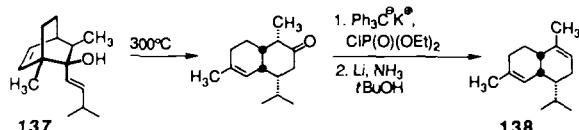
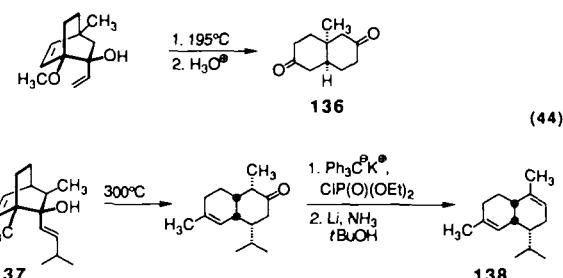
Fleming et al. verwenden in ihrem Reaktionsschema eine stereospezifisch verlaufende Allylsilan-Epoxidierung [Gl. (43)]^[80]. Aus der Möglichkeit, reines 134 trotz der *anti*-An-

ordnung des Methylsubstituenten an C-7 herzustellen, leitet sich eine brauchbare Totalsynthese von Dihydronepetalacton 135 ab.



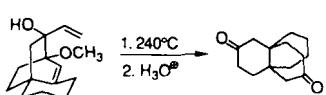
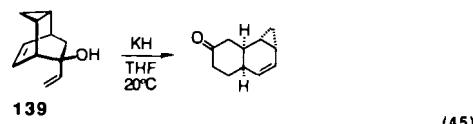
9.2. Umsetzungen von Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-onen

Erste Untersuchungen an Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-onen haben gezeigt, daß diese Verbindungen – wie erwartet – über die gleichen Übergangszustände (Bootform) reagieren wie Norbornenole. Durch diese Substratkasse eröffnet sich somit ein äußerst effizienter, stereoselektiver Syntheseweg zu *cis*-verknüpften Decalinen^[81]. Die Synthese von Verbindung 136 illustriert diesen Umlagerungstyp [Gl. (44)]^[81]. Die von Mirrington et al. beschriebene stereospezifische Synthese von (\pm)- α -Amorphen 138 eignet sich ausgezeichnet für eine Untersuchung dieser Reaktion^[82]. So findet mit dem *Z*-Isomer von 137 keine Oxy-Cope-Umlagerung statt. Der Grund für dieses Verhalten ist vermutlich die beachtliche sterische Hinderung, die sich zwischen der Isopropylgruppe und der olefinischen Brücke auswirkt, wenn die Seitenkette die notwendige Konformation für den sigmatropen Schritt einnimmt.

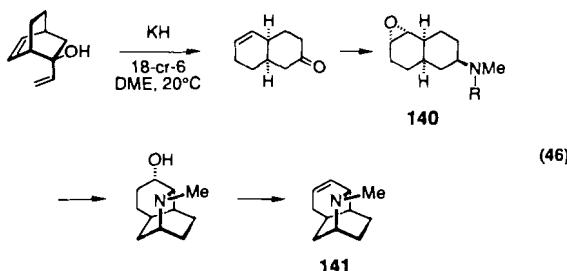


Es können auch veränderte Substrate eingesetzt werden, die zu komplizierteren Produkten führen. Ein Beispiel dafür ist die von Rigby et al. untersuchte Isomerisierung von 139, die einen direkten Zugang zum tricyclischen Ringsystem der Aristolan-Sesquiterpene liefert [Gl. (45)]^[83]. Außerdem ist eine allgemein anwendbare Methode zur Synthese von [4.4.4]Propellanan entwickelt worden^[81, 84].

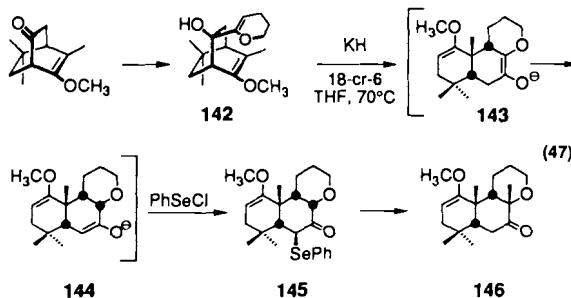
Zwei weitere Arbeitsgruppen^[85, 86] haben eine ähnliche Alkoxid-beschleunigte Umlagerung dazu verwendet, den Inhaltsstoff der Preiselbeere, Cannivonin 141, zu synthetisieren. Sie konnten damit zeigen, daß die für diese Verbindung



bisher angenommene Struktur falsch ist [Gl. (46)]. Das ungewöhnliche Isochinuclidin-Gerüst wurde durch transanulare Cyclisierung von **140** erhalten.



Es hat den Anschein, daß die Einführung eines Heteroatoms in die allylische Alkoholkomponente die Geschwindigkeit der Oxy-Cope-Umlagerung beeinflußt und die Gleichgewichtseinstellung des Enolat-Ions nach dem sigma-tropen Schritt beschleunigt. Das letztgenannte Phänomen wurde schon bei der Umsetzung des Substrats **142** erkannt^[86]. Die Oxy-Cope-Umlagerung des Kaliumsalzes von **142** erfordert Erhitzen in siedendem THF. Während der kurzen Reaktionszeit isomerisiert das zunächst entstandene α -Alkoxyenolat **143** vollständig zu **144**, wie – nach Addition von Phenylselenylchlorid – anhand der guten Ausbeute an **145** erkennbar war [Gl. (47)]. Dieses Beispiel demonstriert,

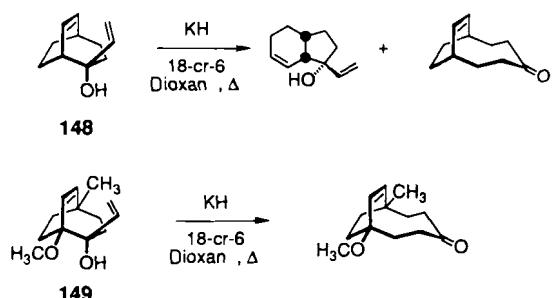
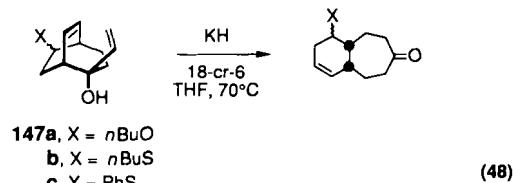


wie man mit nur wenigen Reaktionsschritten zum Forskolin-Prototyp **146** gelangt. Mit **142** verwandte Verbindungen, die noch zusätzliche Substituenten am Dihydropyranring enthalten, zeigten allerdings keine vergleichbare sigma-trope Verschiebung^[87].

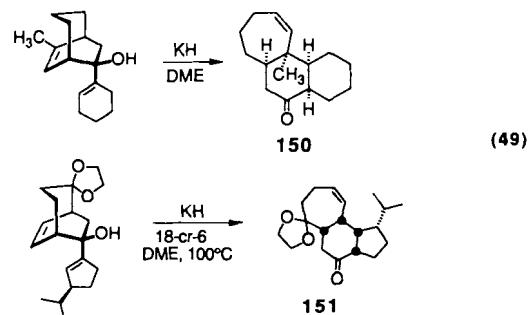
9.3. Umsetzung höherer Homologe

Bicyclo[3.2.2]non-6-en-2-ole wie **147a** und **147b** sind zu einer oxyanionischen Cope-Umlagerung befähigt, doch hängt das Reaktionsvermögen dieser Substratklasse von Art und Lage der Substituenten ab [Gl. (48)]. So zerfällt sich

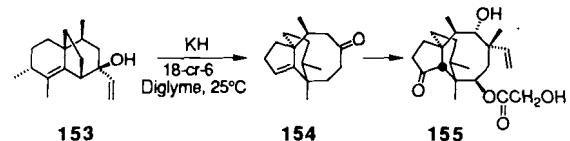
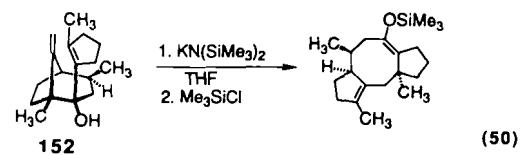
beispielsweise das Substrat **147c** unter den Bedingungen, unter denen sich **147a** und **147b** umlagern^[88]. Der unsubstituierte Alkohol **148** und am Brückenkopf substituierte Analoga wie **149** reagieren dagegen über eine [1,3]-sigmatrope Umlagerung (unter Inversion der Konfiguration)^[89]. Es sind noch weiterführende Untersuchungen notwendig, bis die Ursachen dieser Phänomene vollständig zu verstehen sind.



Obwohl nur wenige isomere Substrate eingehend untersucht worden sind, hat sich diese Variante als außerordentlich erfolgreich erwiesen, um tricyclische Ketone wie **150** und **151** mit wohldefinierter all-cis-Ringverknüpfung zu synthetisieren [Gl. (49)]^[90, 91]. Der Chiralitätstransfer bei der Bildung von **151** ist ein besonderer Pluspunkt dieses Ansatzes.



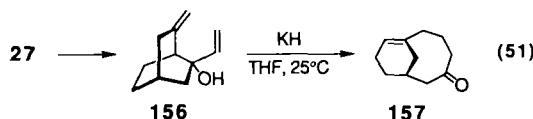
Verwendet man Substrate wie **152**, bei denen die homoallylische Doppelbindung exocyclics angeordnet ist, so leitet sich daraus ein Zugang zu mehrfach anellierten Cyclooctanonen und ihren Derivaten ab [Gl. (50)]^[92]. Eine gut durch-



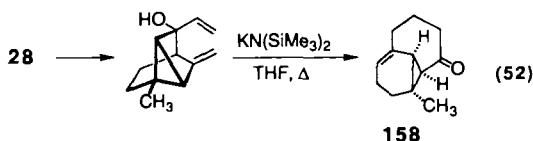
dachte Anwendung dieses speziellen Umlagerungstyps ist die von Boeckman et al. beschriebene stereoselektive Synthese von (\pm)-Pleuromutilin 155^[93]. Der Alkohol 153 hat – wie 152 – nur eine Möglichkeit der Rotation, so daß die Isomerisierung zu 154 quantitativ abläuft.

10. Umsetzungen bicyclischer Ketone mit exocyclischen Doppelbindungen

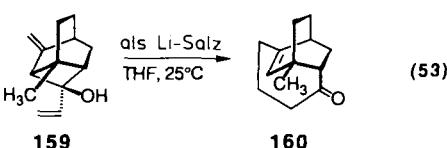
Martin et al. haben die Umwandlung des Ketons 27 und strukturell verwandter Ketone zu Alkoholen wie 156 untersucht, denn über die anionisch beschleunigte Umlagerung dieser Verbindungen lassen sich Produkte wie 157 gewinnen, die dem charakteristischen [5.3.1]Bicyclus der tricyclischen Taxan-Diterpene entsprechen [Gl. (51)]^[94].



Das tricyclische Substrat 28^[95] dient dagegen als Vorstufe zu 158, einem Keton mit der Struktur des ABC-Kernstücks der Cerorubensäure III [Gl. (52)]^[96]. Das Besondere an der Molekülstruktur von 158 ist die Vinylcyclopropangruppierung, deren thermische Ringerweiterung zum Cyclopenten nach der Bredt-Regel ausgeschlossen ist.



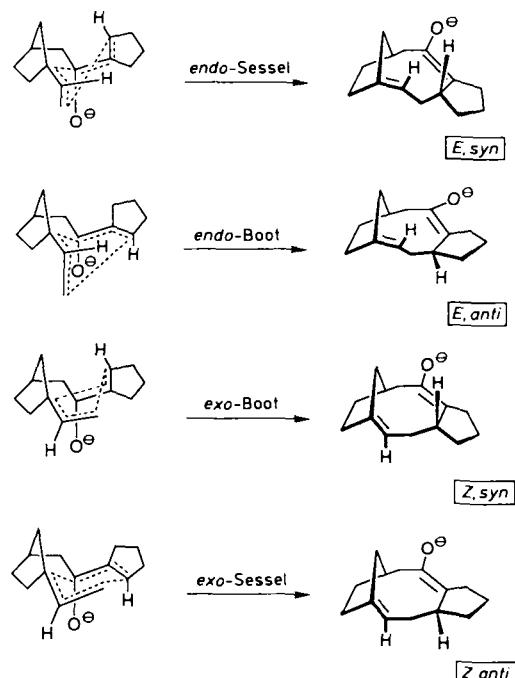
Das außergewöhnlich hohe Potential der Oxy-Cope-Umlagerung zur Synthese oligocyclischer Ketone mit einer Doppelbindung am Brückenkopf ist erst in den letzten Jahren richtig erkannt worden. Wie einfach derartige faszinierende Strukturen^[97] entstehen können, haben wir bereits in den Reaktionsgleichungen (16), (34), (51) und (52) demonstriert. Zu diesen Beispielen zählt auch die recht ungewöhnliche Umsetzung von 159 zu 160, die von Snider et al. entdeckt worden ist [Gl. (53)]^[98].



In all diesen Fällen hat der Divinylalkohol nur einen geringen Konformationsspielraum, da das bicyclische Kohlenstoffgerüst, an dem sich noch weitere Reaktionszentren befinden, sehr starr ist. 1-Alkenyl-2-(1-cyclopentenyl)-*endo*- und -*exo*-norbornan-2-ole haben dagegen einen erheblich größeren Bewegungsspielraum, da weder die Alkenyldoppel-

bindung noch das ungesättigte Zentrum an C-2 irgendeiner Spannung unterliegt [vgl. 161 und 162 in Gl. (54)].

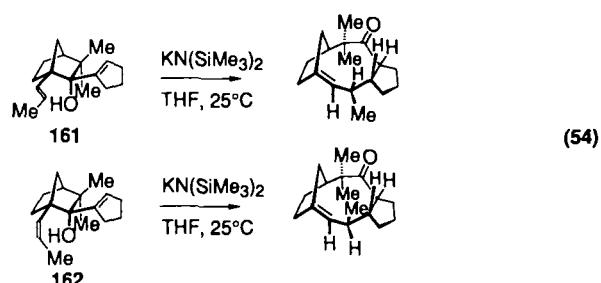
In der Reihe der *endo*-Verbindungen sind vier geometrische Anordnungen für die Annäherung der entsprechenden trigonalen Kohlenstoffatome denkbar (Schema 5).



Schema 5. Möglichkeiten für den Übergangszustand von 1-Alkenyl-2-cyclopentenyl-*endo*-norbornan-2-olen (siehe Text).

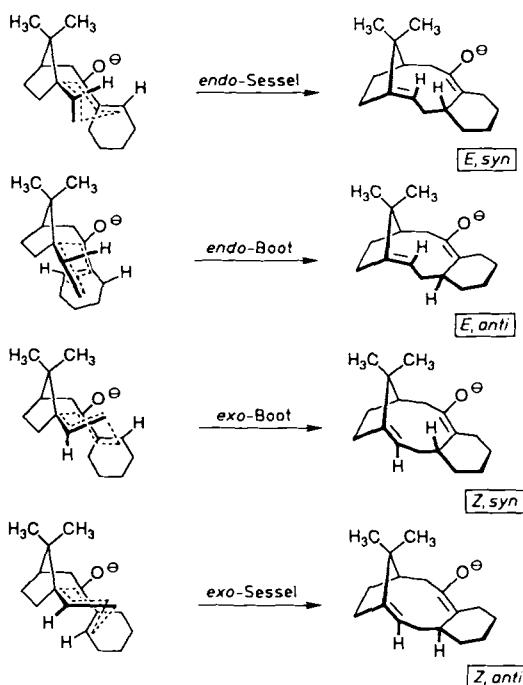
Es handelt sich jeweils um zwei sessel- und zwei bootförmige Anordnungen, die alle vier durch Kombination von zwei Kriterien eindeutig beschrieben werden können. Das erste Kriterium legt die spezifische Orientierung der Vinylgruppe am Brückenkopf in Relation zum Norbornangerüst fest, das zweite Kriterium die räumliche Anordnung bei der Bildung des sechsgliedrigen Übergangszustands. Jeder dieser möglichen Übergangszustände führt zu einem Produkt mit spezifischer Kombination der stereochemischen Merkmale der Doppelbindung und der Ringverknüpfung. Ist die am Brückenkopf gebundene Vinylgruppe *endo*-orientiert, so ergibt sich ein Produkt, dessen olefinische Doppelbindung *E*-konfiguriert ist. Eine *exo*-Orientierung der Vinylgruppe führt notwendigerweise zu einer *Z*-Geometrie. Das sterische Resultat der Ringverknüpfung (*syn* oder *anti*) folgt daraus, ob eine Sessel- oder Bootform durchlaufen wird.

Die ausschließliche Bildung der *Z,syn*-Produkte aus 161, 162 und verwandten Substraten setzt voraus, daß bei all



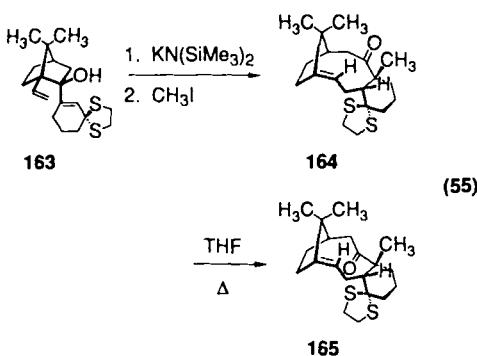
diesen Isomerisierungen der *exo*-Boot-Übergangszustand kinetisch stark bevorzugt ist [Gl. (54)]^[99]. Offensichtlich wird bei den Beispielen in Gleichung (54) – als Folge der einheitlich verlaufenden sigmatropen Umlagerung – noch ein weiteres stereogenes Zentrum eindeutig festgelegt.

Geht man von den epimeren *exo*-Alkoholen aus, so ist die Konfiguration der Produkte ebenfalls durch den Übergangszustand der Umlagerung festgelegt (Schema 6). Auch in diesem Fall verläuft die Isomerisierung bei Raumtemperatur



Schema 6. Möglichkeiten für den Übergangszustand von 1-Alkenyl-2-cyclohexenyl-exo-norbornan-2-olen (siehe Text).

schnell. Es fällt auf, daß die [3,3]-sigmatrope Umlagerung nur über einen der möglichen Übergangszustände, die *endo*-Sesselform, stattfindet^[100]. Die Umsetzung von **163** zu **164** ist vollständig stereoselektiv [Gl. (55)]. Da die oxyanionische



Cope-Umlagerung bei 20 °C abläuft, besteht eine Chance für die Existenz diskreter Atropisomere. Diese sind in der Tat beobachtet worden: Erhitzt man **164** mehrere Tage in THF unter Rückfluß, so wandelt es sich irreversibel in das Konformer **165** um. Die Rotationen um σ -Bindungen, die bei dieser Umwandlung auftreten, sind aufgrund der strukturellen Gegebenheiten von **164** bei Raumtemperatur erschwert. Ist der

Carbonyl-Sauerstoff dagegen einmal „heruntergedrückt“ wie in **165**, so ist eine Spezies mit niedrigerer Energie erreicht. Die Umwandlung von **163** in ein einziges Atropisomer ist eines der seltenen Beispiele für eine atroposelektive Reaktion und das bisher einzige derartige Beispiel auf dem Gebiet der Oxy-Cope-Umlagerungen.

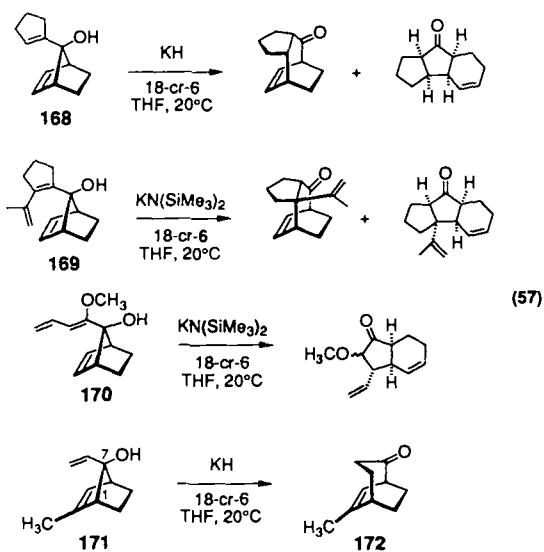
11. 2-Norbornen-7-one und andere leicht fragmentierende Substrate

Die Pyrolyse des Substrats **166** in der Gasphase führt überwiegend (zu 88 %) zum Produkt **167**. Dieses Ergebnis ist in Einklang mit der besonderen Neigung dieses Vinylnorbornenols, über einen Fragmentierungs/Rekombinations-Mechanismus zu reagieren [Gl. (56)]. *Berson et al.* konnten an



höher substituierten Substraten nachweisen, daß diese biradikalische [1,3]-sigmatrope Umlagerung unter Retention der Konfiguration an der wandernden Gruppe stattfindet^[101].

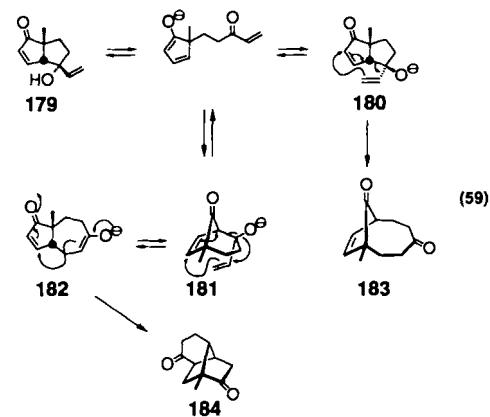
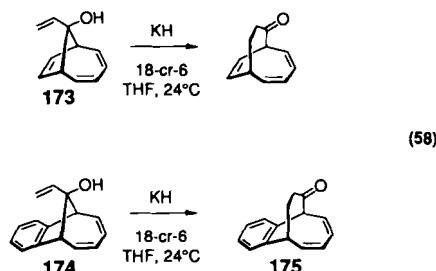
Es ist bekannt, daß die Erzeugung des Enolats bei derartigen Systemen die Umlagerung über eine antarafaciale, unter Retention verlaufende [1,3]-Wanderung des Brückenkopf-Kohlenstoffs begünstigt. Unter diesen Bedingungen findet aber auch die Oxy-Cope-Umlagerung als Konkurrenzreaktion statt; das Produktverhältnis hängt von den strukturellen Gegebenheiten des 7-Vinylsubstituenten ab^[102]. Bei der Umsetzung des Alkohols **168** bilden sich zwei Ketone im Verhältnis 3:1 [Gl. (57)]. Beim Substrat **169** erhöht sich die



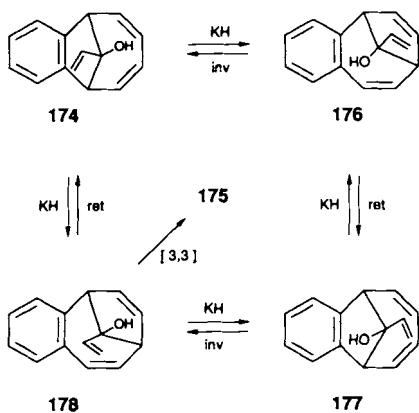
Ausbeute an [3,3]-umgelagertem Produkt auf ein Verhältnis von 1:20, und **170** ergibt sogar ausschließlich das [3,3]-umgelagerte Produkt^[68]. Bei **171** existieren zwei Möglichkeiten einer [1,3]-Wanderung; die ausschließliche Bildung des Pro-

dukt 172 spiegelt die Bevorzugung der C-1/C-7-Bindungsspaltung wider^[102].

Der Hang zur [1,3]-Verschiebung bleibt bei größeren bicyclischen Systemen wie 173 weiterhin erhalten [Gl. (58)]^[103]. In gleicher Weise reagiert auch das benzoannelierte Substrat 174 in zwei Minuten bei 24°C zu 175. Durch Senken der Reaktionstemperatur konnten Mukai et al. zeigen, daß sich nach Zugabe von Kaliumhydrid zu 174 rasch ein Gleichgewicht mit den drei isomeren Allylalkoholen 176–178 einstellt (Schema 7). Im Laufe der Zeit erhöht sich dann die Ausbeute an 175 auf Kosten der basenempfindlichen Benzobicyclonatrienoole^[103].



lierte Substrat 174 in zwei Minuten bei 24°C zu 175. Durch Senken der Reaktionstemperatur konnten Mukai et al. zeigen, daß sich nach Zugabe von Kaliumhydrid zu 174 rasch ein Gleichgewicht mit den drei isomeren Allylalkoholen 176–178 einstellt (Schema 7). Im Laufe der Zeit erhöht sich dann die Ausbeute an 175 auf Kosten der basenempfindlichen Benzobicyclonatrienoole^[103].

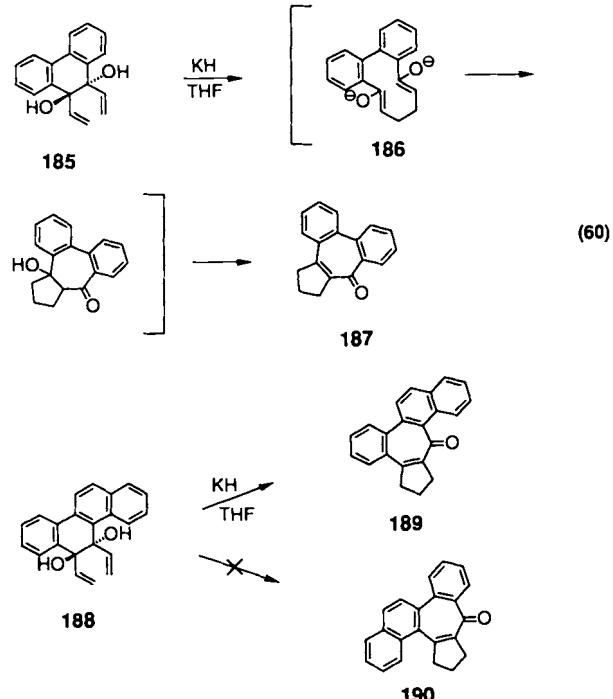


Schema 7. Anionisch beschleunigte [1,3]-sigmatrope Karussellumlagerung von 174.

Das Hydroxyketon 179 ist so gestaltet, daß sich die beiden olefinischen Zentren einander nicht nähern können. In Gegenwart einer Base setzt sich 179 dennoch – in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen – zu 183 oder zu 184 um [Gl. (59)]^[104]. Verwendet man Kaliumhydroxid in wäßrigem Methanol, so erhält man 183. Mit Kaliumhydrid im Überschuß in Tetrahydrofuran bildet sich hingegen 184. Diese Ergebnisse lassen sich durch eine Ringöffnung deuten, der ein erneuter Ringschluß zu 180 oder 181 folgt. Beide Zwischenprodukte haben die strukturellen Voraussetzungen für eine Oxy-Cope-Isomerisierung. Während 180 die unmittelbare Vorstufe von 183 ist, muß das Enolat-Ion 181 zunächst einen Aldolringschluß zu 182 eingehen, bevor 184 entsteht.

12. Dianionische Oxy-Cope-Umlagerungen

Dianionische Oxy-Cope-Umlagerungen haben erstaunlich wenig Beachtung gefunden, obwohl man weiß, daß Divinylalkohole zu thermischen [3,3]-sigmatropen Umlagerungen fähig sind^[105]. Bei den wenigen untersuchten Beispielen entstehen Dienolate großer Ringe, die bei der Aufarbeitung eine transanulare Aldolreaktion eingehen. Das *trans*-Diol 185, das sich aus 9,10-Phenanthrachinon herstellen läßt, isomerisiert beim Erhitzen mit Kaliumhydrid in THF zunächst zu 186. Isoliert wird am Ende jedoch das Dibenzotropo-187, das sich – wie bereits erwähnt – vermutlich durch transanulare Aldolreaktion bildet [Gl. (60)]^[106]. Die *trans*-Kon-



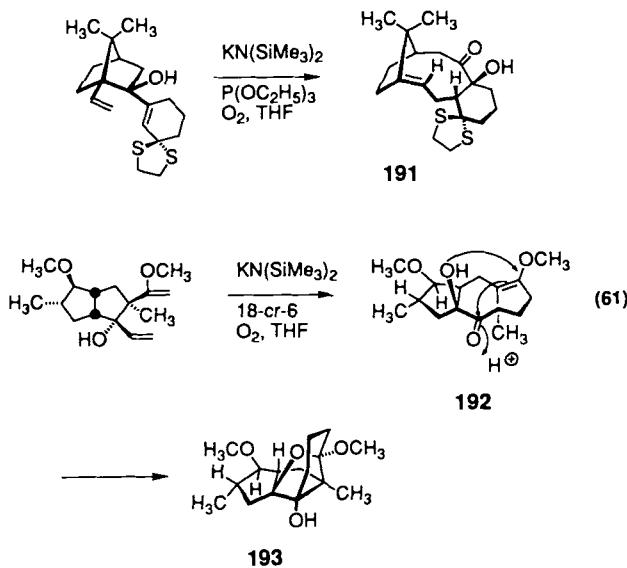
figuration ist eine notwendige Voraussetzung für diese Umlagerung, da beide Vinylgruppen äquatorial ausgerichtet sein müssen, um den richtigen Abstand für die Bindungsbildung einzunehmen.

Das Diol 188 reagiert analog. Als Produkt entsteht 189 und nicht 190^[106].

13. Kopplung der Oxy-Cope-Umlagerung mit einem zweiten Reaktionsschritt

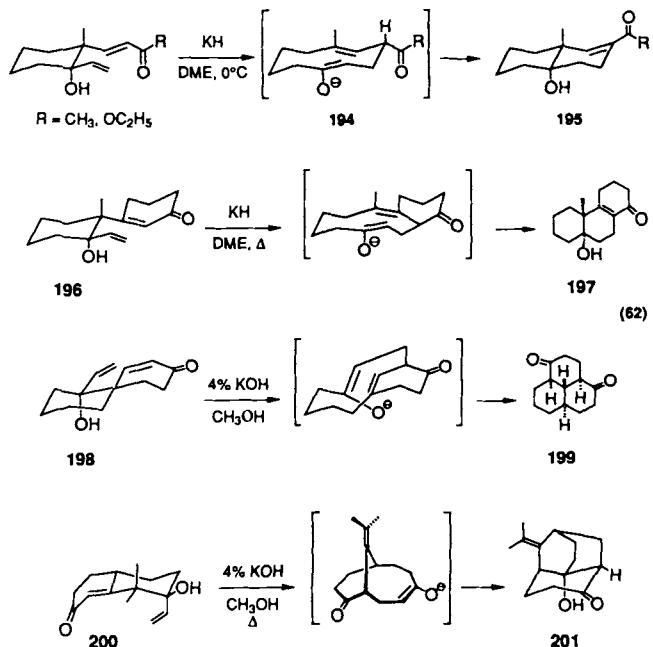
13.1. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung als erster Reaktionsschritt

Die Anwendungsbreite der anionischen Oxy-Cope-Umlagerungen in stereoselektiven Synthesen kann noch verbessert werden, wenn man den Isomerisierungsschritt mit einer Folgereaktion koppelt. Weiter oben haben wir bereits Beispiele erwähnt, bei denen das regioselektiv erzeugte Enolat-Ion am Sauerstoff abgefangen [Gl. (14), (17)] oder am α -Kohlenstoff alkyliert wird [Gl. (28), (55)]. Wenn eine Äquilibrierung des Enolats möglich ist, so hat dies häufig den Vorteil, daß die negative Ladung in eine neue Position rückt. Durch in-situ-Hydroxylierung des Enolats konnte ein zweckmäßiges Verfahren zur Synthese polycyclischer α -Hydroxyketone entwickelt werden [Gl. (61)]^[107]. Die Position des neu eingebrachten Sauerstoffatoms ist natürlich an die Regiochemie der Enolatbildung gekoppelt, wie die Produkte **191** und **192** demonstrieren. Der säurekatalysierte Ringschluß von **192** zu **193** bereichert diese Reaktionsfolge noch um einen weiteren

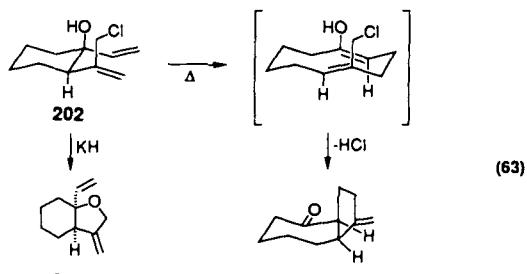


interessanten Parameter. Da die Oxy-Cope-Umlagerung eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert, ist es häufig günstig, in den Ausgangsalkohol Substituenten einzubauen, die im Anschluß an die Isomerisierung einen transanularen Ringschluß ermöglichen [Gl. (33), (59), (60)]. In Gleichung (62) sind vier originelle Beispiele für eine derartige Reaktionsfolge zusammengestellt. Um das Produkt **195** zu erhalten, muß zuvor am Zwischenprodukt **194** ein Protonentransfer stattfinden. Dabei entsteht ein neues Enolat, dessen stereoelektronische Eigenschaften einen intramolekularen nucleophilen Angriff auf die nicht-konjugierte Doppelbindung ermöglichen^[108]. Eine ähnliche Orbitalüberlappung liegt auch den Umsetzungen von **196** → **197**^[109], **198** → **199**^[51] und **200** → **201**^[110] zugrunde.

Wie Gleichung (63) demonstriert, kann das bei der Isomerisierung entstehende Enol auch durch eine irreversible Alkylierung abgefangen werden^[48]. Wenn – wie bei **202** – ein

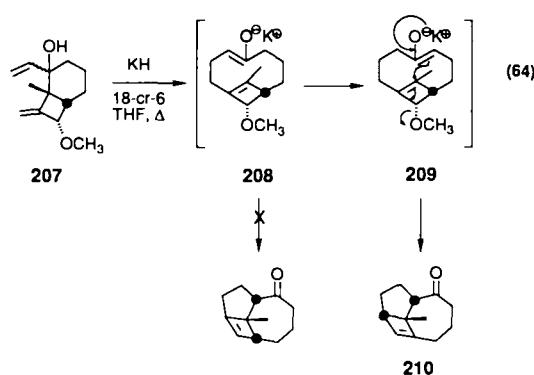
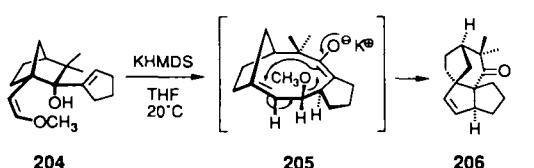


Halogenid als Abgangsgruppe an der Reaktion beteiligt ist, muß die Oxy-Cope-Umlagerung thermisch durchgeführt werden. Versuche, die Reaktion durch Einführung einer Ladung zu beschleunigen, ergaben durch vorzeitigen intramolekularen Ringschluß den Ether **203**.



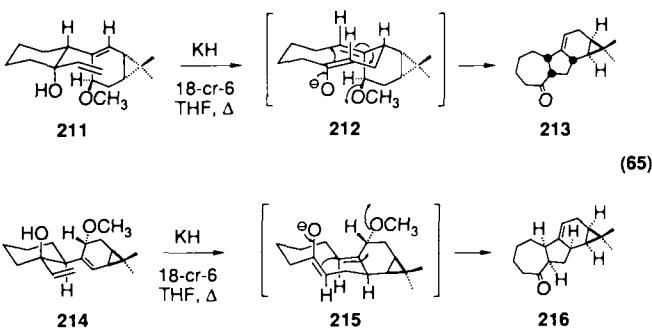
Durch [3,3]sigmatrope Reaktionen erzeugte Enolat-Ionen mittlerer Ringe können dagegen unter Freisetzung eines Methoxid-Ions transanular cyclisieren, vorausgesetzt, daß die C-OCH₃-Bindung korrekt zum angrenzenden π -Orbital ausgerichtet ist. Komplizierte polycyclische Ketone lassen sich auf diesem Weg schnell und wirkungsvoll synthetisieren. Ein anschauliches Beispiel dafür ist die glatte Umsetzung von **204** bei Raumtemperatur, die in einem einzigen Schritt via **205** zum anspruchsvollen Diquinan **206** führt [Gl. (64)]^[111]. Eine weitere faszinierende Reaktion läuft ab, wenn man das Kaliumalkoxid von **207** erhitzt. Als erstes Zwischenprodukt bildet sich **208**. Da der Austritt des Methoxid-Ions aus **208** nur durch eine enorme Verzerrung des Systems möglich ist, bleibt genügend Zeit für die Äquilibrierung des Enolats zu **209**, bevor es zum Produkt **210** cyclisiert.

Beachtliche Erfolge sind auch bei der stereokontrollierten Darstellung von Hydroazulenonen erzielt worden. Diese Synthese verläuft über eine Reaktionssequenz aus einer oxyanionischen Cope-Umlagerung und dem Ringschluß eines Allylethers unter S' -Abspaltung eines Methoxid-Ions.



KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazanid

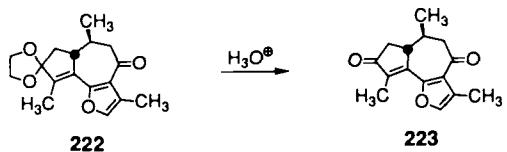
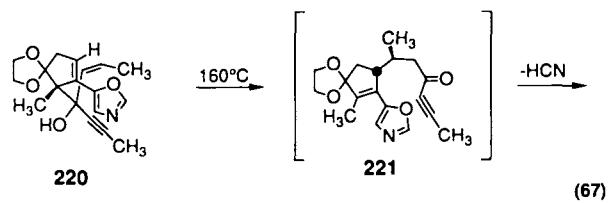
So führt die Ringerweiterung des Substrats **211** über **212** zum Tetracyclus **213** [Gl. (65)]^[112]. Auch aus dem Alkohol **214** entsteht unter kinetischer Kontrolle ein *trans,trans*-Cyclooctadien (nämlich **215**), das zum Produkt **216** weiterreagiert. Während die geometrische Anordnung der Zwischenprodukte **212** und **215** notwendig ist, um die Doppelbindungen in den richtigen Abstand für die Bindungsbildung zu bringen, kann die anschließende S_N'-Abspaltung des Methoxid-Ions genauso einfach von der Vorder- wie von der Rückseite erfolgen.



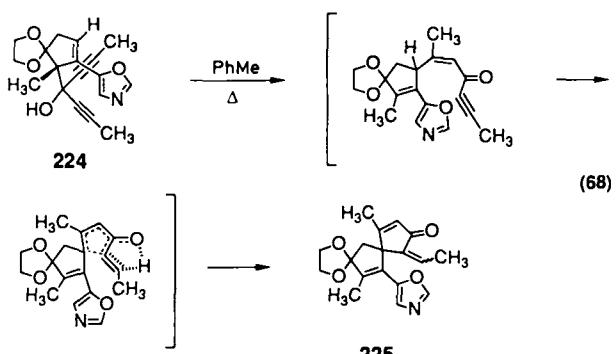
Wender et al. haben gefunden, daß sich das Substrat **217** unter alkalischen Bedingungen zum 14gliedrigen Ring **219** umlagert. Das Keton **219** dient als Vorstufe zu (\pm)-Muscon^[113] und (-)-(3Z)-Cembrene A^[114]. Obwohl die beobachtete Ringerweiterung zum Makrocyclus mit einer direkten Beteiligung des Enolat-Ions **218** oder seines makrocyclischen Isomers vereinbar ist [Gl. (66)]^[115], haben spätere Un-

tersuchungen zuverlässige Hinweise für einen schrittweisen Reaktionsverlauf erbracht^[116]. Da sich das Zwischenprodukt **218** bei dieser schnellen Reaktion nicht in größeren Mengen anreichert, muß man annehmen, daß die Enolat-Funktion in **218** die Oxy-Cope-Umlagerung zum makrocyclischen Enolat beschleunigt. Den Synthesemöglichkeiten, die sich aus der Beschleunigung des Reaktionsablaufs in Gegenwart einer Ladung ableiten, wird nunmehr wachsende Aufmerksamkeit geschenkt^[117].

Die regiochemische Kontrolle, die durch die geometrischen Zwänge der Oxy-Cope-Reaktion sichergestellt ist, kann auch als Grundlage für eine anschließende intramolekulare Cycloaddition oder Elektrocyclisierung dienen. Jacoby et al. haben einige Beispiele für derartige Tandem-Reaktionen gefunden. Erhitzt man reinen Z-Alkohol **220** auf 160 °C, so setzt er sich direkt zum tricyclischen Keton **222** um, das durch milde saure Hydrolyse in Gnidiidon **223** übergeführt werden kann [Gl. (67)]^[118]. Diese elegante Reaktionsfolge beruht darauf, daß die elektronenarme Dreifachbindung und der Oxazolring im Zwischenprodukt **221** in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion reagieren können.



Bis-acetylenische Alkohole wie **224** sind durch Oxy-Cope-Umlagerung leicht in ein Gemisch von *E*- und *Z*-Eninen zu überführen. Die Enolate dieser Verbindungen können einen elektrocyclischen Ringschluß zu Methylencyclopentenonen wie **225** eingehen [Gl. (68)]^[118].



13.2. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung als letzter Reaktionsschritt

Während die Kopplung von Umlagerungen des Claisen-Cope-Typs wohlbekannt ist^[119], gibt es bisher keine Beispie-

le für eine zweistufige Reaktionssequenz, die als letzten Schritt eine Oxy-Cope-Umlagerung enthält (ausgenommen natürlich die Synthese der Alkoholsubstrate selbst).

14. Zusammenfassung und Ausblick

Die unter neutralen oder anionischen Bedingungen ablaufende Oxy-Cope-Umlagerung ist eine ausgefeilte Methode, um bei der Synthese polycyclischer Ketone einen intramolekularen Chiralitätstransfer zu erzielen. In dem Maße, in dem es gelingt, die Diastereoselektivität bei der Bildung des Divinylalkohols zu steuern, führt auch die anschließende [3,3]-sigmatrope Verschiebung zu einem definierten Netzwerk an stereogenen Zentren. Die Zahl der verwendbaren Nucleophile ist bisher noch sehr begrenzt, sollte jedoch zunehmen, wenn kompliziertere Vinylanionen besser zugänglich werden. Die daraus resultierende größere Strukturvielfalt an β,γ -ungesättigten Ketonen eröffnet auch neue Möglichkeiten für den Isomerisierungsschritt. Alle Anzeichen deuten darauf hin, daß weitere Entwicklungen auf diesem Gebiet nicht nur möglich sind, sondern auch intensiv angestrebt werden.

Die Anzahl der Ringsysteme, die durch Oxy-Cope-Umlagerung hergestellt werden können, scheint einzig durch das Vorstellungsvermögen des Forschers begrenzt zu sein. Das Prinzip der Carbonyl-Regeneration eröffnet in Hinblick auf eine konvergente Syntheseplanung viele kombinatorische Möglichkeiten, die ein weites Betätigungsgebiet für die Zukunft bieten. Die vielleicht aufregendste und am stärksten herausfordernde Aufgabe im Zusammenhang mit dieser zweistufigen Reaktionssequenz ist die Entwicklung verlässlicher Modelle für den Übergangszustand, die letztendlich die gleichzeitige kinetische Racematspaltung ermöglichen sollten – ein Ziel, das zwar bereits in Angriff genommen ist, das aber noch viel weitere Arbeit erfordert.

Die Oxy-Cope-Umlagerung führt bei der Synthese komplizierter Verbindungen zu völlig neuen Dimensionen. Flexibilität, stereochemische Zuverlässigkeit, geringe Zahl der Reaktionsschritte und Effizienz sind gute Vorzeichen für eine ausgedehnte Anwendung dieser Methode in der Zukunft.

Die theoretischen und experimentellen Erkenntnisse, die wir mit unserer Gruppe erarbeitet haben, konnten nur durch den Enthusiasmus, die Einsatzbereitschaft sowie die intellektuellen und experimentellen Fähigkeiten einer relativ kleinen Gruppe von Mitarbeitern erzielt werden. Unsere Arbeiten wurden durch die National Institutes of Health gefördert. Meine Postdoc-Mitarbeiter erhielten finanzielle Unterstützung durch Stipendien der Deutschen Forschungsgemeinschaft, des NATO/SERC (UK), des NSERC (Kanada) und des CNRS (Frankreich).

Eingegangen am 25. Januar 1990 [A 765]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Bergisch-Gladbach

- [1] R. B. Woodward, R. Hoffmann: *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*, Verlag Chemie, Weinheim 1970; *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim/Academic Press, New York 1970; inhaltsgleich mit *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781.
- [2] S. Swaminathan, *J. Indian Chem. Soc.* 61 (1984) 99.
- [3] R. K. Hill in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3A, Academic Press, London 1984, S. 503; R. K. Hill in L. A. Paquette (Hrsg.): *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Pergamon Press, Oxford 1990.

- [4] S. R. Wilson, *Org. React. (NY)*, im Druck.
- [5] L. A. Paquette, *Synlett*, im Druck.
- [6] M. Urion, *Ann. Chim. (Paris)* (1934) 5.
- [7] J. A. Berson, M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 5017, 5019.
- [8] D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4765.
- [9] D. A. Evans, D. J. Baillargeon, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3315, 3319; M. L. Steigerwald, W. A. Goddard III, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1994.
- [10] B. K. Carpenter, *Tetrahedron* 34 (1978) 1877; G. Ahlgren, *Tetrahedron Lett.* 1979, 915; M. D. Rozeboom, J. P. Kiplinger, J. E. Bartness, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 1025; M. J. S. Dewar, C. Xie, *ibid.* 109 (1987) 5893.
- [11] W. von E. Doering, W. R. Roth, *Tetrahedron* 18 (1962) 67.
- [12] G. Mehta, P. Azario, R. Barone, M. Chanon, *Tetrahedron* 45 (1989) 1985.
- [13] D. A. Evans, D. J. Baillargeon, G. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 2242; D. A. Evans, J. V. Nelson, *ibid.* 102 (1980) 774.
- [14] H. O. House, T. S. B. Sayer, C.-C. Yau, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2153.
- [15] D. Seebach, K.-H. Geiß, M. Pohmakot, *Angew. Chem.* 88 (1976) 449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 437.
- [16] S. R. Wilson, D. T. Mao, K. M. Jernberg, S. T. Ezmirly, *Tetrahedron Lett.* 1977, 2559; siehe auch: T. Anishi, Y. Fujita, T. Nishida, *Synthesis* 1980, 651.
- [17] M. A. Battiste, J. R. Rocca, R. L. Wydra, J. H. Tumlinson, III, T. Chuman, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6565.
- [18] P. A. Jacobi, H. G. Selnick, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3041.
- [19] M. Koreeda, Y. Tanaka, A. Schwartz, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 1172.
- [20] M. Koreeda, Z. You, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5195.
- [21] L. A. Paquette, G. D. Crouse, A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4411.
- [22] L. A. Paquette, G. D. Crouse, A. K. Sharma, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3972; L. A. Paquette, G. D. Crouse, *Tetrahedron* 37 (1981) 281.
- [23] L. A. Paquette, M. J. Coghlan, P. C. Hayes, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4516.
- [24] G. D. Crouse, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3167; siehe auch: L. A. Paquette, G. D. Crouse, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6235.
- [25] T. L. Macdonald, K. J. Natalie, Jr., G. Prasad, J. S. Sawyer, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1124.
- [26] Unveröffentlichte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe.
- [27] L. A. Paquette, K. S. Learn, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7873; L. A. Paquette, K. S. Learn, J. L. Romine, H.-S. Lin, *ibid.* 110 (1988) 879.
- [28] L. A. Paquette, W. He, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2291.
- [29] L. A. Paquette, D. T. DeRussy, J. C. Gallucci, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2278.
- [30] L. A. Paquette, D. T. DeRussy, T. Vandenheste, R. D. Rogers, unveröffentlicht.
- [31] L. A. Paquette in O. Chizhov (Hrsg.): *Organic Synthesis: Modern Trends*, Blackwell, Oxford 1987.
- [32] L. A. Paquette, D. T. DeRussy, C. E. Cottrell, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 890.
- [33] M. Lin, W. J. le Noble, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 997.
- [34] A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4540.
- [35] E. N. Marwell, W. Whalley, *Tetrahedron Lett.* 1970, 509.
- [36] D. L. J. Clive, C. G. Russell, S. C. Suri, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1632.
- [37] S. L. Schreiber, C. Santini, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4651.
- [38] S. L. Schreiber, R. C. Hawley, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5971.
- [39] S. L. Schreiber, C. Santini, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 4038.
- [40] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4186.
- [41] W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2493.
- [42] H. Hauptmann, G. Mühlbauer, N. P. C. Walker, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1315.
- [43] S. Kuwahara, K. Mori, *Heterocycles* 28 (1989) 167.
- [44] W. C. Still, S. Murata, G. Revial, K. Yoshihara, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 625.
- [45] C. Kuroda, H. Hirota, T. Takahashi, *Chem. Lett.* 1982, 249; C. Kuroda, T. Nakamura, H. Hirota, E. Enomoto, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 58 (1985) 146.
- [46] A. Utagawa, H. Hirota, S. Ohno, T. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61 (1988) 1207.
- [47] S. P. Ganesh Raj, S. Janardhanan, K. Rajagopalan, *Synth. Commun.* 19 (1989) 1341.
- [48] M. Sworin, K.-C. Lin, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5640; *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1815.
- [49] J. P. John, S. Ramachandran, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* 1962, 720; J. P. John, K. G. Srinivasan, P. S. Venkataramani, S. Swaminathan, *Tetrahedron* 25 (1969) 2661; S. Swaminathan, K. G. Srinivasan, P. S. Venkataramani, *ibid.* 26 (1970) 1453.
- [50] R. Uma, S. Swaminathan, K. Rajagopalan, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5825; R. Uma, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron* 42 (1986) 2757.
- [51] C. S. S. Rao, G. Kumar, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron* 38 (1982) 2195.
- [52] P. V. Ramani, J. P. John, K. V. Narayanan, S. Swaminathan, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* 1972, 1516.
- [53] N. Raju, A. Geetha, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Indian J. Chem. Sect. B* 20 (1981) 238.
- [54] S. A. Miller, R. C. Gadwood, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2214.
- [55] R. C. Gadwood, R. M. Lett, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 2268.

- [56] J. P. Barnier, J. Ollivier, J. Salaun, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2525.
- [57] R. C. Gadwood, R. M. Lett, J. E. Wissinger, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3869; *ibid.* 108 (1986) 6343.
- [58] L. A. Paquette, D. R. Andrews, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 1148; L. A. Paquette, J. A. Colapret, D. R. Andrews, *ibid.* 50 (1985) 201.
- [59] R. L. Danheiser, C. Martinez-Davila, H. Sard, *Tetrahedron* 37 (1981) 3943; R. Huston, M. Rey, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 451.
- [60] T. Kato, H. Kondo, M. Nishino, M. Tanaka, G. Hata, A. Miyoke, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 53 (1980) 2958.
- [61] T. Ohnuma, N. Hata, N. Miyachi, T. Wakamatsu, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 219.
- [62] R. W. Thies, E. P. Seitz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 846; *J. Org. Chem.* 43 (1978) 1050; R. W. Thies, M. Meshgini, R. H. Chiarello, E. P. Seitz, *ibid.* 45 (1980) 185.
- [63] R. W. Thies, K. P. Daruwala, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1188; *J. Org. Chem.* 52 (1987) 3798.
- [64] M. Kahn, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 4547.
- [65] S. G. Levine, R. L. McDaniel, Jr., *J. Org. Chem.* 46 (1981) 2199.
- [66] L. A. Paquette, G. Ladouceur, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4278.
- [67] M. E. Jung, J. P. Hudspeth, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4309.
- [68] L. A. Paquette, D. T. DeRussy, R. D. Rogers, *Tetrahedron* 44 (1988) 3139.
- [69] E. N. Marvel, S. W. Almond, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2779.
- [70] M. E. Jung, L. A. Light, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7614.
- [71] L. A. Paquette, J. L. Romine, H.-S. Lin, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 31.
- [72] K. Tomioka, K. Koga in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2A, Kap. 7, Academic Press, London 1983.
- [73] L. A. Paquette, D. Macdonald, L. G. Anderson, J. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8037.
- [74] M. E. Jung, G. L. Hatfield, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2931.
- [75] N.-C. Chang, W.-F. Lu, C.-Y. Tseng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 182; S.-L. Hsieh, C.-T. Chiu, N.-C. Chang, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3820.
- [76] H. Yamamoto, H. L. Sham, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1609.
- [77] N.-C. Chang, H.-M. Day, W.-F. Lu, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4083.
- [78] G. Berubé, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 4045.
- [79] W. L. Brown, A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 607; *Can. J. Chem.* 65 (1987) 1828.
- [80] K. Fleming, N. K. Terrett, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 5103.
- [81] D. A. Evans, W. L. Scott, L. K. Truesdale, *Tetrahedron Lett.* 1972, 137.
- [82] R. P. Gregson, R. N. Mirrington, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 598.
- [83] J. H. Rigby, J.-P. Denis, *Synth. Commun.* 16 (1986) 1789.
- [84] K. Pramod, G. S. R. Subba Rao, *Indian J. Chem.* 21B (1982) 984.
- [85] D. A. Evans, A. M. Golob, N. S. Mandel, G. S. Mandel, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8170.
- [86] J. A. Oplinger, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5441.
- [87] L. A. Paquette, J. A. Oplinger, *Tetrahedron* 45 (1989) 107.
- [88] J. H. Rigby, J.-M. Sage, J. Raggon, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 4815.
- [89] T. Uyehara, K. Ohmori, Y. Kabasawa, T. Kato, *Chem. Lett.* 1984, 1879.
- [90] R. E. Ireland, W. J. Thompson, G. H. Srouji, R. Etter, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4863.
- [91] K. R. Dahnke, unveröffentlicht.
- [92] S. Liang, unveröffentlicht.
- [93] R. K. Boeckman, Jr., D. M. Springer, T. R. Alessi, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8284.
- [94] S. F. Martin, J. B. White, R. Wagner, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3190.
- [95] M.-A. Poupart, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 269.
- [96] L. A. Paquette, M.-A. Poupart, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 273.
- [97] K. J. Shea, *Tetrahedron* 36 (1980) 1683.
- [98] B. B. Snider, R. B. Beal, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4508.
- [99] L. A. Paquette, C. A. Teleha, R. T. Taylor, G. D. Maynard, R. D. Rogers, J. C. Gallucci, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 265.
- [100] L. A. Paquette, N. A. Pegg, D. Toops, G. D. Maynard, R. D. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 277.
- [101] J. A. Berson, T. Miyashi, G. Jones, II, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 3468.
- [102] L. A. Paquette, F. Pierre, C. E. Cottrell, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5731.
- [103] T. Miyashi, A. Hazato, T. Mukai, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 891; *ibid.* 100 (1978) 1008.
- [104] C. M. Tice, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 9.
- [105] S. J. Rhoads, N. R. Raulins, *Org. React. (NY)* 22 (1975) 63.
- [106] P. Geetha, C. A. M. A. Hug, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 569.
- [107] L. A. Paquette, D. T. DeRussy, N. A. Pegg, R. T. Taylor, T. M. Zydowsky, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 4576.
- [108] K. Thangaraj, P. C. Srinivasan, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4983.
- [109] G. Sathyamoorthy, K. Thangaraj, P. C. Srinivasan, S. Swaminathan, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 4427.
- [110] N. Raju, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, J. N. Schoolery, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1577.
- [111] L. A. Paquette, J. Reagan, S. L. Schreiber, C. A. Teleha, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2331.
- [112] L. A. Paquette, Y.-J. Shi, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 5205.
- [113] P. A. Wender, D. A. Holt, S. M. Sieburth, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3348.
- [114] P. A. Wender, D. A. Holt, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7771.
- [115] P. A. Wender, S. M. Sieburth, J. J. Petraitis, S. K. Singh, *Tetrahedron* 37 (1985) 3967.
- [116] P. A. Wender, R. J. Ternansky, S. M. Sieburth, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4319.
- [117] Zum Beispiel: G. Majetich, K. Hull, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 2773.
- [118] P. A. Jacobi, L. M. Armacost, J. I. Kravitz, M. J. Martinelli, H. G. Selnick, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6865.
- [119] F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* 88 (1988) 1423.