

Sequentielle Transformationen in der Organischen Chemie – eine Synthesestrategie mit Zukunft

**Neue synthetische
Methoden (88)**

Von Lutz F. Tietze* und Uwe Beifuss

Professor Burchard Franck gewidmet

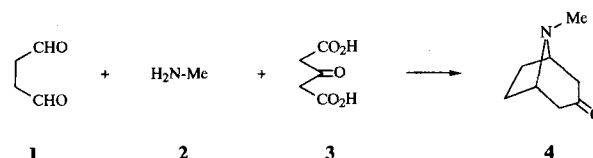
Die organisch-chemische Synthese hat stets eine große Faszination auf den Chemiker ausgeübt, und sie wird auch in Zukunft nichts von ihrer Bedeutung verlieren. Es ist eine Binsenweisheit, daß alle Chemiker – und nicht nur die – auf die Synthese chemischer Verbindungen, mit denen sie arbeiten wollen, angewiesen sind. So ist die organisch-chemische Synthese heute mehr denn je die Schnittstelle von Organischer Chemie, Biologie, Biochemie, Medizin, Physik und Materialwissenschaft. Man sollte auch nicht vergessen, daß die Grundlage der chemischen Industrie die Synthese ist. Für den Synthetiker aus Leidenschaft aber ist die Synthese weit mehr als nur Mittel zu dem Zweck, Verbindungen in die Hand zu bekommen; sie ist Ausdruck seiner Kreativität, Intelligenz und seines handwerklichen Könnens, aber auch seiner Ausdauer.

Einleitung^[**]

In den Anfangsgründen der chemischen Synthese wurden nur einfache Verbindungen hergestellt; inzwischen hat die Komplexität der Zielverbindungen beträchtlich zugenommen, und ihren vorläufigen Gipfel hat die organische Synthese in der Darstellung des Palytoxins^[1] mit 64 stereogenen Zentren erreicht. Um gezielt nur die eine in der Natur vorkommende unter den prinzipiell über 10^{19} möglichen stereoisomeren Formen herzustellen, ergibt sich die Notwendigkeit der Entwicklung chemischer Transformationen mit immer höherer Selektivität. So sind in den vergangenen Jahren eine Fülle von chemo-, regio-, diastereo- und enantioselektiven Reaktionen entwickelt und gefunden worden, die in ihrer Selektivität häufig enzymatischen Umsetzungen nahekommen.

Vergleichen wir jedoch unsere bisherige Syntheseleistung mit der der Natur, so erkennen wir, daß die Natur nicht nur

hochselektiv, sondern darüber hinaus auch sehr effizient zu Werke geht, da sie häufig sequentielle Transformationen einsetzt. Darunter verstehen wir eine Abfolge von Reaktionsschritten, bei der ohne Isolierung der Intermediate mehrere Bindungen geknüpft oder gebrochen werden. Wichtige Beispiele sind die Biosynthesen^[2] von Alkaloiden^[2a], Terpenen^[2b] und Steroiden^[2c]. So entsteht das bicyclische Tropangerüst, das Bestandteil zahlreicher Alkaloide wie Cocain und Atropin ist, über eine doppelte Mannich-Reaktion eines intermediär aus Ornithin gebildeten Δ^1 -Pyrroliniumsalzes mit einem Acetessigsäure-Derivat^[3]. Die Analyse der Biogenese führte zu einer eleganten Darstellung des Tropinons **4** durch eine sequentielle Transformation von Succinaldehyd **1**, Me-

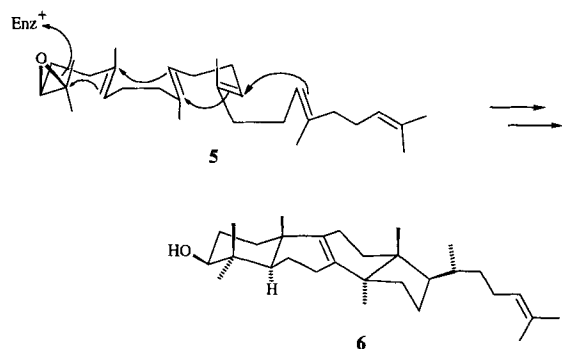


[*] Prof. Dr. L. F. Tietze, Dr. U. Beifuss
Institut für Organische Chemie der Universität
Tammannstraße 2, W-3400 Göttingen

[**] Die Abschnitte dieses Aufsatzes sind nicht systematisch durchnummeriert; die im übernächsten Abschnitt beginnende Bezifferung orientiert sich an der in Tabelle 1 gegebenen Klassifizierung sequentieller Transformationen.

thylamin **2** und Acetondicarbonsäure **3**^[4]. Ein weiteres besonders faszinierendes Beispiel aus der Natur ist die Cyclisie-

ung des Squalenoxids **5** zum Lanosterin **6**, der Vorstufe der Steroide^[5].



Sequentielle Reaktionen zeichnen sich häufig durch große Eleganz, hohe Stereoselektivität und einfache Reaktionsführung aus und ermöglichen es, komplexe Moleküle in wenigen Stufen aufzubauen. Die Entwicklung derartiger Synthesemethoden kann darüber hinaus zur Einschränkung der Menge unerwünschter Abfallprodukte führen und damit einen Beitrag zur Erhaltung unserer Umwelt leisten. So läßt sich die Menge der benötigten Lösungs- und Elutionsmittel gegenüber einer schrittweisen Reaktionsführung beträchtlich verringern. Sequentielle Reaktionen müssen daher in Zukunft stärker in die Syntheseplanung einbezogen werden. Hierbei können in einigen Fällen Biogenesen als Vorbilder dienen, darüber hinaus müssen aber grundsätzlich neue Reaktionssequenzen entwickelt werden. In diesem Aufsatz versuchen wir, sequentielle Transformationen zu klassifizieren und anhand von Beispielen aus der Literatur und aus eigenen Ar-

beiten ihre Möglichkeiten zu demonstrieren. Natürlich ist es nicht möglich, alle bekannten Beispiele zu diskutieren. Es zeigt sich aber, daß es auf der Landkarte der sequentiellen Transformationen zahlreiche weiße Flecken gibt, die zu neuen Entdeckungen anregen sollten.

Definitionen und Klassifizierung

Sequentielle Transformationen, die unter dem alles umfassenden Begriff „Eintopfreaktionen“ jedem Chemiker bekannt sind, lassen sich in zwei Bereiche unterteilen:

1. Domino-Reaktionen
2. Konsekutiv-Reaktionen

Diese Einteilung sowie die nachfolgenden Definitionen der Begriffe sind zwar nicht zwingend, erscheinen uns aber sinnvoll und zweckmäßig. Unter einer *Domino-Reaktion*^[6], die häufig auch als *Tandem-* oder *Kaskaden-Reaktion* bezeichnet wird, verstehen wir zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt. Die einleitende Bildung eines reaktiven Intermediats wie eines Carbokations oder Carbanions wird hierbei nicht als Reaktionsschritt gezählt. Als Domino-Reaktion gilt z.B. die Bildung eines Diens durch Retro-Diels-Alder-Reaktion mit nachfolgender Cycloaddition. Im Idealfall sollten die einzelnen Reaktionsschritte ähnliche Geschwindigkeiten haben; bei nicht vergleichbaren Geschwindigkeiten sollten sie – mit oder ohne Katalysator/Mediator – bei einer Temperatur durchgeführt werden können. Es tritt also keine Anreicherung eines Intermediats auf, sondern man findet eine „steady state“-Konzentration der In-



Lutz F. Tietze, geboren 1942 in Berlin, studierte 1961–1966 Chemie an den Universitäten Kiel und Freiburg und promovierte 1968 als Schüler von B. Franck in Kiel über biomimetische Synthesen von Alkaloiden. Nach einer zweijährigen Postdoktorandenzeit bei G. Büchi am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge, USA, und einem kurzen Forschungsaufenthalt bei A. R. Battersby in Cambridge, England, habilitierte er sich 1975 an der Universität Münster für das Fach Organische Chemie. 1977 wurde er nach Dortmund und 1978 an die Universität Göttingen berufen, wo er zur Zeit tätig ist. Er war als Gastprofessor nach Madison, Wisconsin, USA, eingeladen, ist Mitglied der Akademie der Wissenschaften zu Göttingen, Fellow of The Royal Society of Chemistry, Inhaber des Karl-Winnacker-Preises und des Literaturpreises des Fonds der Chemischen Industrie (zusammen mit T. Eicher). Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung selektiver und effizienter Synthesemethoden, Hochdruckreaktionen, photochemische Transformationen und die stereoselektive Synthese von Naturstoffen sowie die Entwicklung neuer Konzepte für eine selektive Krebstherapie.



Uwe Beifuss, geboren 1957 in Tornesch/Holstein, studierte 1975–1982 Chemie an der Universität Kiel, der ETH Zürich und der Universität Göttingen. Er promovierte 1987 bei L. F. Tietze mit einer Dissertation über hochdiastereoselektive En-Reaktionen zur Synthese von Sesquiterpenoiden. 1987–1988 verbrachte er als Postdoc bei Prof. A. R. Battersby in Cambridge, England, wo er Studien zur Biosynthese von Porphyrinen durchführte. Seit Ende 1988 ist er an der Universität Göttingen mit dem Ziel der Habilitation tätig. Neben Untersuchungen zur selektiven Umsetzung von Thiocarbenium-Ionen betreibt er die Entwicklung neuartiger Farbstoffe für die photodynamische Krebstherapie.

intermediate, wie wir es für die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[6d] durch NMR-Spektroskopie nachgewiesen haben.

Bei einer *Konsekutiv-Reaktion* erfolgt nach der ersten Transformation ohne Isolierung des primär gebildeten Produktes die Zugabe eines weiteren Reagens, Mediators oder Katalysators; die sich anschließenden Reaktionsschritte führen dann zum Endprodukt. Streng genommen müßte man auch Sequenzen, in denen die einzelnen Transformationen bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt werden, zu dieser Gruppe rechnen; wir haben hierbei allerdings keine zu strengen Maßstäbe angelegt. Schließlich findet man in der Literatur auch den Begriff *iterativer Prozeß*; hierunter versteht man die Wiederholung von gleichen Transformationen, die als Domino-, Konsekutiv- oder Einzelreaktionen durchgeführt werden können.

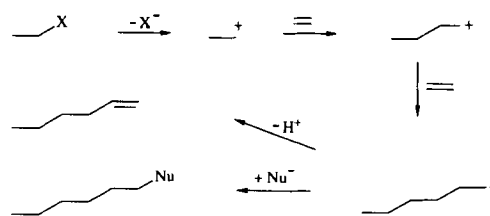
In diesem Aufsatz werden schwerpunktmäßig die Domino-Reaktionen behandelt, da sie häufig besonders elegant und effizient verlaufen. Ein typisches Beispiel hierfür ist die bei uns entwickelte Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion^[6a, c], bei der im ersten Schritt durch Kondensation eines Aldehyds mit einer 1,3-Dicarbonyl-Komponente ein aktiviertes Heterodien aufgebaut wird, das im zweiten Schritt mit einem Dienophil abreagiert. Vicinale Difunktionalisierungen^[7], zu denen formal auch die Diels-Alder-Reaktion, die 1,3-Dipolare Cycloaddition und die Carben-Addition an Alkene sowie die [2+2]-Photocycloaddition gehören, werden von uns nicht als Domino-Reaktionen eingestuft. Prinzipiell können jedoch derartige Reaktionen, bei denen mehr als eine Bindung gebildet wird, auch als Mehrstufen-Prozesse aufgefaßt werden. So lassen sich häufig Diels-Alder-Reaktionen als Tandem-Michael-Reaktionen formulieren, die nach unserer Definition echte Domino-Reaktionen sind.

Zur Einteilung der Domino-Reaktionen haben wir ein Raster entwickelt, das es ermöglicht, anhand der Reaktionstypen der beiden ersten Syntheseschritte eine systematische Zuordnung durchzuführen (Tabelle 1). Es wurden zunächst

vier Gruppen definiert, die sich jeweils entsprechend der Zuordnung der zweiten Transformation in vier Untergruppen gliedern. Da nicht alle Reaktionen in dieses Schema eingeordnet werden konnten, wurden zusätzliche Gruppen angefügt. Als Hauptkriterium der schematischen Klassifizierung wurde die reaktive Spezies – Kation, Anion oder Radikal – gewählt, die im allgemeinen in einer einleitenden Reaktion gebildet wird. Der Begriff Kation steht hierbei als Synonym für Elektrophil und der des Anions für Nucleophil. Die Addition eines Nucleophils an eine C=C- oder C=X-Gruppe – sei sie nun protoniert oder nicht – wird demnach als anionische Transformation formuliert. Daher wird die Mannich-Reaktion, die eine der ältesten Domino-Reaktionen ist, als anionisch-anionischer Prozeß eingeordnet. Bei den meisten Domino-Reaktionen sind die beiden ersten Transformationen vom gleichen Typ, und die anionisch-anionischen Reaktionen sind die häufigsten. Bei der überwiegenden Zahl der Domino-Reaktionen verlaufen zudem die zweiten und nachfolgenden Schritte intramolekular. Jeder Synthetiker weiß, daß dies nur von Vorteil sein kann.

1. Kationischer Primärschritt

Bei diesem Prozeß wird zuerst formal oder tatsächlich ein Carbokation gebildet. Dieses kann z.B. durch Eliminierung von Wasser aus Alkoholen und Alkoholen aus Acetalen oder durch Addition eines positiven Teilchens, z.B. eines Protons, an ein Alken oder Epoxid erfolgen. Das Carbokation reagiert dann mit einem Nucleophil zu einem neuen Carbokation, das im kationisch-kationischen Prozeß (Abschnitt 1.1) eine oder mehrere weitere Transformationen eingeht und dann letztlich durch ein Nucleophil abgefangen wird oder sich durch Abspaltung eines Protons stabilisiert (Schema 1). Umlagerungsreaktionen, bei denen mehrere kationische Spezies durchlaufen werden, gehören ebenfalls zu diesem Reaktionstyp.



Schema 1. Kationisch-kationische Domino-Reaktion.

Im kationisch-anionischen Prozeß (Abschnitt 1.2) müßte intermediär formal ein Zweielektronen-Transfer und im kationisch-radikalischen Prozeß (Abschnitt 1.3) ein Einelektronen-Transfer erfolgen. Zu diesen Prozessen wurden keine Beispiele gefunden. Im kationisch-pericyclischen Prozeß (Abschnitt 1.4) würde das nach Reaktion mit einem Nucleophil gebildete Kation als aktiviertes Allyl-Kation bzw. nach Abspaltung eines Protons als Alken in einer pericyclischen Reaktion reagieren. Für den ersten Reaktionstyp wurden keine Beispiele gefunden; dem zweiten Reaktionstyp könnte die altbekannte säurekatalysierte Reaktion von Allylalkoholen mit Orthoestern zugeordnet werden, die jedoch in diesem Aufsatz nicht behandelt wird.

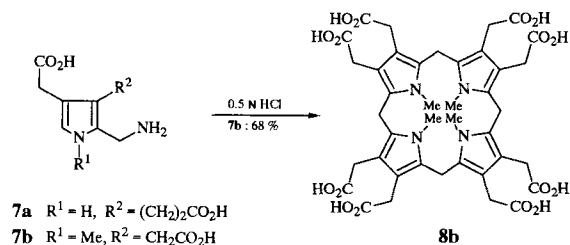
Tabelle 1. Gliederung von Domino-Reaktionen [a]. Auf diese Gliederung beziehen sich auch die Abschnittsnummern des Aufsatzes.

	1. Transformation	2. Transformation
1.1	kationisch	kationisch
1.2	kationisch	anionisch
1.3	kationisch	radikalisch
1.4	kationisch	pericyclisch
2.1	anionisch	anionisch
2.2	anionisch	kationisch
2.3	anionisch	radikalisch
2.4	anionisch	pericyclisch
3.1	radikalisch	radikalisch
3.2	radikalisch	kationisch
3.3	radikalisch	anionisch
3.4	radikalisch	pericyclisch
4.1	pericyclisch	pericyclisch
4.2	pericyclisch	kationisch
4.3	pericyclisch	anionisch
4.4	pericyclisch	radikalisch
5.	photochemisch	
6.	über Carben(oid)e	
7.	übergangsmetallinduziert	

[a] Die Einteilung ist eine schematische Klassifizierung. So wird z.B. die kationische Polyen-Cyclisierung unter kationisch-kationisch abgehandelt, ungeachtet der Möglichkeit, daß es sich hierbei auch um eine konzertierte Reaktion handeln kann.

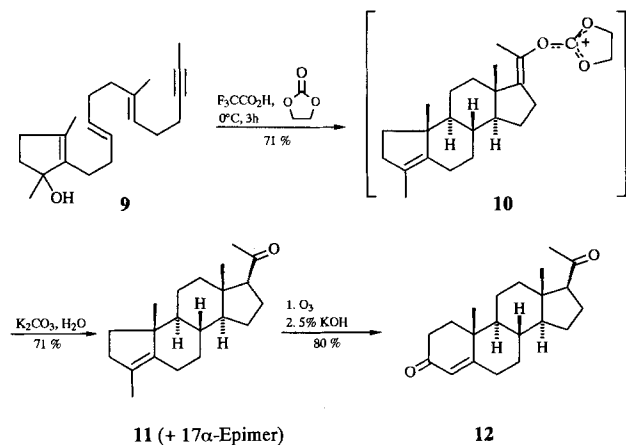
1.1. Kationisch-kationische Sequenz

Ein iterativer kationischer Domino-Prozeß von großer biologischer Bedeutung ist die Cyclotetramerisierung von Porphobilinogen **7a**, das die Biosynthese-Vorstufe der „Pigmente des Lebens“ Protohäm, Chlorophyll und Vitamin B₁₂ ist^[8]. Die säurekatalysierte Cyclotetramerisierung von **7a** verläuft so effizient^[9], daß auch sterisch stark gehinderte Cyclotetramere des Pyrrols aufgebaut werden können. So fanden Franck und Wegner^[8a, 10], daß das Pyrrol-Derivat **7b** durch Erhitzen in 0.5 N Salzsäure innerhalb von 30 min in 68 % Ausbeute das kristalline **8b** ergab. Interessanterweise

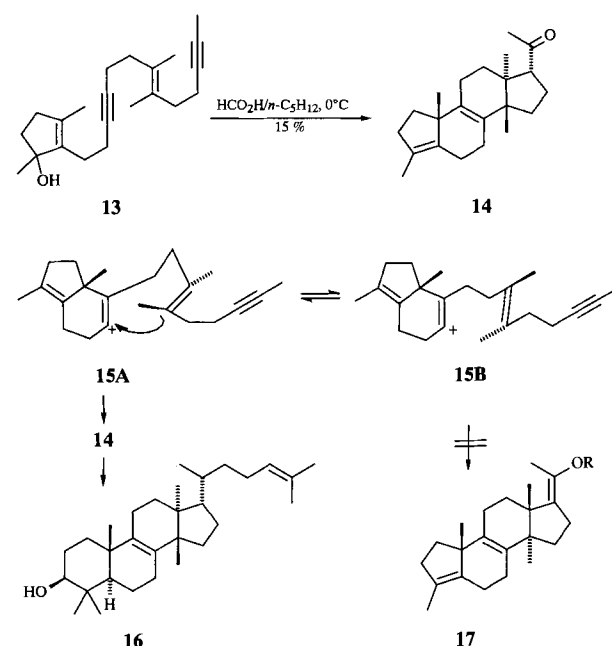


waren alle Versuche, derartige *N,N,N,N*-Tetramethyl-Verbindungen durch Methylierung entsprechender Cyclotetramere mit freien NH-Gruppen zu synthetisieren, erfolglos. Dies unterstreicht einmal mehr die Effizienz biosynthetischer Transformationen. Wir haben vor kurzem durch Berechnungen und Experimente zeigen können, daß dieser selbstkonstituierende Prozeß der Cyclotetramerisierung auf das Substitutionsmuster am Pyrrol zurückzuführen ist^[11].

Ebenfalls von großer biologischer Bedeutung ist die mit hoher Diastereoselektivität ablaufende biomimetische Cyclisierung von Polyenen. Aufgrund der von Eschenmoser et al.^[12] und Stork et al.^[13] entwickelten Vorstellungen über den stereochemischen Ablauf der abiotischen Cyclisierung von Squalenoxid als *trans-anti-parallele* elektrophile Addition wurden von van Tamelen und Corey^[5, 14] in-vitro-Untersuchungen durchgeführt, die in den eleganten Terpen- und Steroid-Synthesen von Johnson^[15] gipfelten. Das Prinzip der kationischen Cyclisierung von Polyenen wird in vielen Bereichen intensiv genutzt^[16]. In einer älteren Synthese des (\pm)-Progesterons **12** von Johnson et al. wurde das Hydroxypolyenin **9** säurekatalysiert in Gegenwart von Ethylen-carbonat zu **10** cyclisiert, das nach Hydrolyse in 71 % Aus-

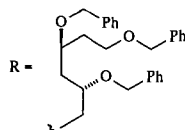
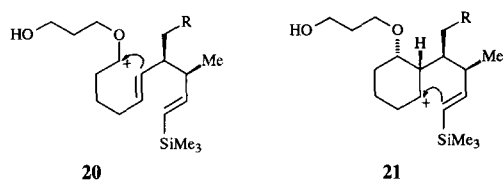
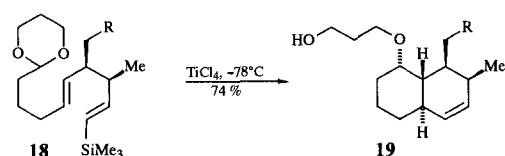


beute das Keton **11** ergab. Ozonolyse von **11** führte in 80 % Ausbeute zum (\pm)-Progesteron **12**^[17]. Eine neuere Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese tetracyclischer Euphan-Triterpene^[18]. Als Substrat wurde das Diendiinol **13** verwendet, das bei Umsetzung mit Säuren nach Methanolyse ein Gemisch von zwei isomeren tetracyclischen Verbindungen ergab, aus dem das Keton **14** als Hauptprodukt durch Kristallisation abgetrennt werden konnte. Es wird angenommen, daß primär das Vinyl-Kation **15A** gebildet wird, das über die Konformation **15A** zu **14** abreagiert. Über eine ozonolytische Spaltung der C-C-Doppelbindung in **14** und nachfolgende Aldolreaktion wird das tetracyclische Triterpen Euphol **16** aus der Gruppe der Euphane erhalten. Cyclisierungsprodukte mit der Konfiguration des Lanostans **17**, die über **15B** gebildet werden könnten, wurden nicht gefunden. Es darf jedoch bei den Polyen-Cyclisierungen – so elegant sie auch sind – nicht übersehen werden, daß die Synthesen der Vorläufer häufig aufwendig sind und die Ausbeuten der Cyclisierungen nicht immer zufriedenstellen.

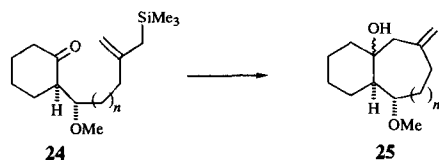
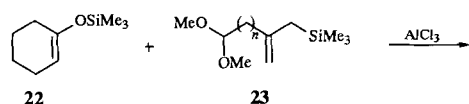


Als Terminatoren in kationischen Polyen-Cyclisierungen werden vielfach Allyl- und Vinylsilane^[19] verwendet. Eines von mehreren interessanten Beispielen hierzu aus der Gruppe von Burke^[20] ist die Lewis-Säure-induzierte Umsetzung des enantiomerenreinen Acetals **18**^[21], das über eine enantioselective Reduktion eines Propargylketons mit BINAL-H und eine nachfolgende Ireland-Claisen-Umlagerung gebildet wird. Reaktion von **18** mit Titan-tetrachlorid bei $-78^\circ C$ ergibt in 74 % Ausbeute neben anderen Diastereomeren als Hauptprodukt das *trans*-verknüpfte Octahydronaphthalin-Derivat **19**, das als Dihydrocompactin-Vorstufe dient. Als Zwischenstufen können hierbei die Carbokationen **20** und **21** formuliert werden.

Eine weitere Cyclisierungssequenz, bei der der erste Schritt intermolekular verläuft, ist die Lewis-Säure-initiierte Umsetzung des Trimethylsilylenolethers **22** mit einem Acetal **23**, das eine Allylsilan-Einheit enthält^[22]. Hierbei erfolgt primär über eine kationische C-C-Verknüpfung die Bildung des Ketons **24**, das mit der Allylsilan-Einheit intramolekular unter

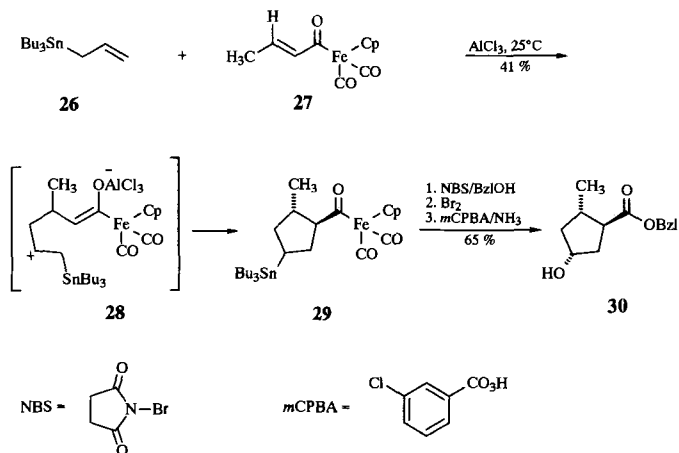


Bildung des Bicyclus **25** abreagiert. Es lassen sich auf diese Weise anellierte Ringsysteme unterschiedlicher Größe aufbauen. Interessanterweise verläuft die intramolekulare Cyclisierung des bifunktionellen Substrates **23** mit $n = 0, 1, 2$ langsamer als die intermolekulare Reaktion mit dem Enol ether **22**. Dagegen ergibt das Acetal **23d** über eine intramolekulare Reaktion ausschließlich den 3-Methylencyclohexylmethylether. Als Grund für die unterschiedliche Reaktivität der Acetale **23a–c** und **23d** kann angenommen werden, daß infolge stereoelektronischer Effekte die intramolekulare Cyclisierung für **23a–c** kinetisch ungünstig ist^[23].



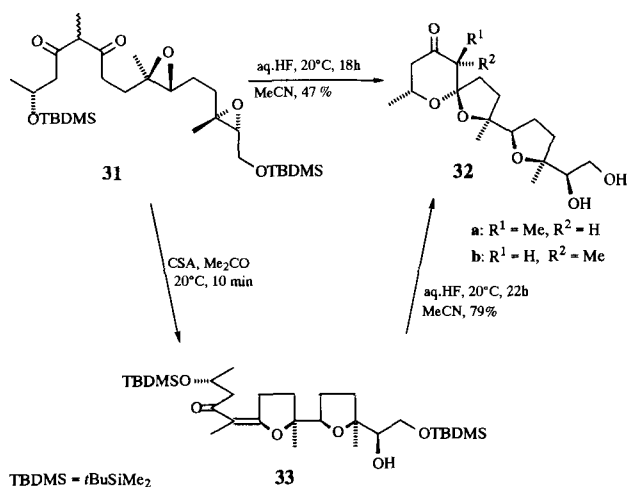
a: $n=0$ b: $n=1$ c: $n=2$ d: $n=3$

Eine vergleichbare Reaktion ist die Lewis-Säure-induzierte Umsetzung des Allylstannans **26** mit einem α,β -ungesättigten Acyleisen-Komplex **27**^[24]. In Abhängigkeit von

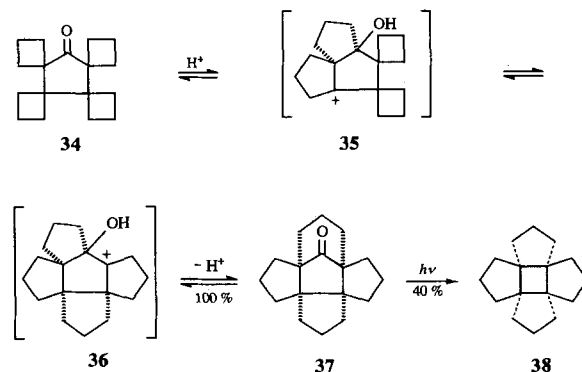


der Konfiguration der Doppelbindung in **27** können hochstereoselektiv *cis*- und *trans*-1,2-disubstituierte Cyclopentane **29** aufgebaut werden. So ergibt der (*E*)-Crotonyleisen-Komplex **27** in 41% Ausbeute ausschließlich das *trans*-Cyclopentan-Derivat **29**, das in drei Stufen in **30** übergeführt werden kann.

Ein schönes Beispiel einer kationischen Domino-Reaktion ist die biomimetische Cyclisierung von Polyepoxiden^[25] zum Aufbau von Polyether-Ionophoren^[26]. Bei der Synthese von Polyethern vom Typ des Monensins und Etheromycins haben Paterson und Craw^[27] das Bisepoxid **31** mit wäßriger Flußsäure in Acetonitril bei Raumtemperatur direkt zu den Polyethern **32a** und **32b** (5:1) mit zwei Tetrahydrofuran- und einer Spiroacetal-Einheit in 47% Ausbeute umgesetzt. **32b** kann durch Epimerisierung mit Kaliumcarbonat in Methanol in **32a** umgewandelt werden. Bei Verwendung von Camphersulfonsäure (CSA) als Katalysator bleibt die Reaktion von **31** auf der Stufe des Bistetrahydrofurans **33** stehen, da unter diesen Bedingungen die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe nicht abgespalten wird und damit die Spiroacetal-Einheit nicht gebildet werden kann. Umsetzung von **33** mit Flußsäure ergibt dann **32a** und **32b** (2.2:1).

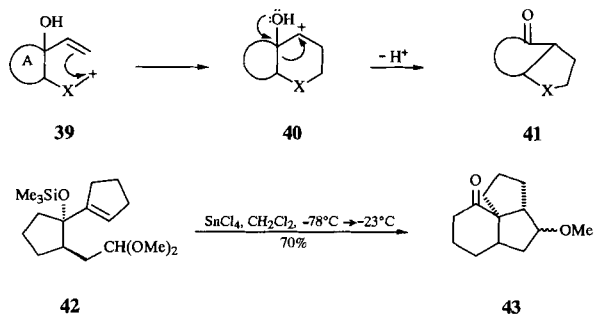


Sehr effizient lassen sich auch kationische Umlagerungen wie die 1,2-Verschiebung in Spiroketonen oder die Pinacol-Umlagerung für Domino-Reaktionen verwenden. So haben Fitjer und Quabeck^[28] bei Behandlung des Tetraspiroketons **34** mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol gleich mehrfache kationische 1,2-Verschiebungen beobachtet. **34** isomerisiert innerhalb von 30 min quantitativ über die möglichen kationischen Zwischenstufen **35** und **36** zum überbrückten Keton



37, dessen photochemisch induzierte Decarbonylierung eine elegante Synthese des [4.5]Coronans **38** abschließt.

Von großem Wert für die Synthese sind die von Overman et al.^[29] entwickelten kationischen Cyclisierungen mit nachfolgender Pinacol-Umlagerung von Verbindungen des Typs **39**, die zum Aufbau von anellierten carbocyclischen und heterocyclischen Fünfring-Systemen **41** verwendet werden können. Als Zwischenstufe wird hierbei das Kation **40** angenommen, das eine 1,2-Verschiebung unter Vergrößerung des Ringes A eingeht. So ergibt die Reaktion des Acetals **42** mit SnCl_4 die diastereomeren tricyclischen Ketone **43** (2:1, 70%).



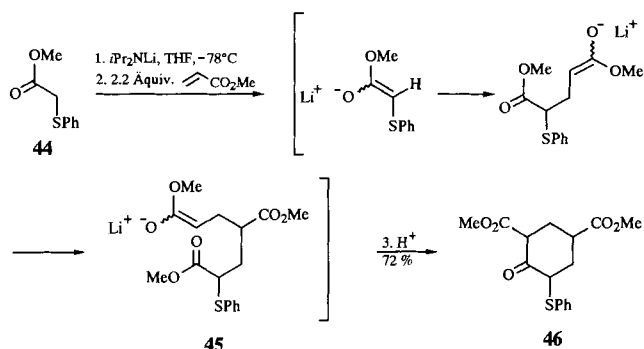
2. Anionischer Primärschritt

Bei Reaktionen dieses Typs ist der Primärschritt die Bildung eines Anions oder Nucleophils. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um die Deprotonierung einer CH-Gruppe unter Bildung eines Carbanions, das dann mit einem Elektrophil zu einer neuen anionischen Funktionalität abreagiert. Dieses Anion attackiert dann bei anionisch-anionischen Prozessen ein weiteres Elektrophil. Die Sequenz wird durch Reaktion mit einem Elektrophil, z.B. einem Proton, oder durch Abspaltung einer Gruppe X^- abgeschlossen (Abschnitt 2.1). Bei den an Bedeutung gewinnenden anionisch-pericyclischen Prozessen wird das nach dem anionischen Schritt gebildete Anion in eine Mehrfachbindung übergeführt, die dann eine pericyclische Reaktion einzugehen vermag (Abschnitt 2.4). Für die anionisch-kationischen und anionisch-radikalischen Reaktionssequenzen wurden keine Beispiele gefunden.

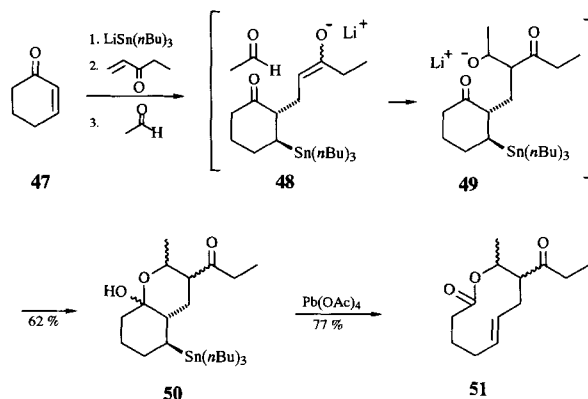
2.1. Anionisch-anionische Sequenz

Bei Polymerisationen wie beispielsweise der anionischen Polymerisation α -aktivierter Olefine^[30] handelt es sich um iterative Prozesse, die durch Kettenabbruchreaktionen beendet werden. Um solche Prozesse zur Synthese einheitlicher niedermolekularer Verbindungen auszunutzen, muß die Kettenverlängerung nach einer definierten Anzahl von Schritten terminiert werden. Wie Posner et al. gezeigt haben, eignen sich dazu unter anderem intramolekulare Cyclisierungsreaktionen, die das Molekül der weiteren Polymerisation entziehen^[6c]. So ist es bei der Synthese des Cyclohexanons **46** eine intramolekulare Dieckmann-Reaktion, die nach der iterativen Michael-Addition von zwei Molekülen Acrylsäureester an das Lithium-Enolat von **44** unter Bildung der wahrscheinlichen Zwischenstufe **45** eine mögliche Polymerisation ver-

hindert^[31]. Der Abbruch der Reaktion nach zwei Additionen kann auch durch eine intramolekulare Wittig-Reaktion erreicht werden^[32].

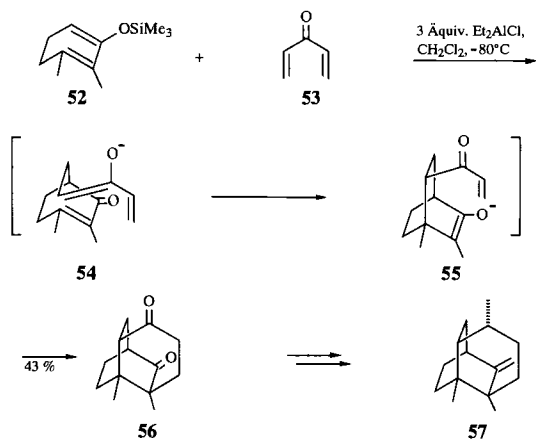


Der Nutzen dieser Reaktion konnte beträchtlich gesteigert werden, da es gelang, nacheinander auch unterschiedliche Elektrophile zur Umsetzung zu bringen^[33]. So reagiert das aus 2-Cyclohexenon **47** durch Reaktion mit Tributylstannyl-lithium erhaltene Enolat in einer Michael-Reaktion mit Ethylvinylketon zu **48**. Die sich anschließende Aldol-Reaktion mit Acetaldehyd zu **49** gefolgt von einer intramolekularen Halbacetalbildung ergibt das anellierte Tetrahydropyran **50**. Oxidative Fragmentierung zu **51** vervollständigt diesen neuartigen Zugang zu ungesättigten makrocyclischen Lactonen. Die Stereoselektivität der einzelnen Reaktionsschritte ist allerdings gering. So erhält man die makrocyclischen Lactone als Gemisch zweier Diastereomere (*trans:cis* = 0.7(**51**)-5.3:1)^[33c].

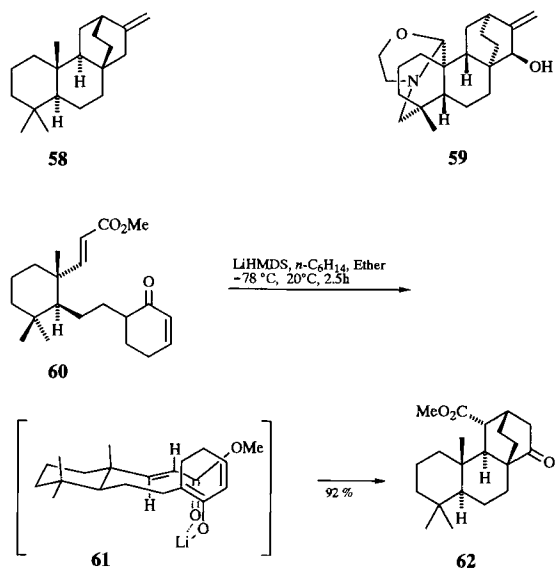


Die Synthese polycyclischer Systeme hat sich als Domäne der Michael-Michael-Reaktionen^[34] erwiesen, zum Beispiel bei der Darstellung des Bicyclo[2.2.2]octan-^[35] und des Tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undecan-Gerüsts^[36] sowie anderer Gerüsttypen^[37], die wichtige Intermediate beim Aufbau von Sesquiterpenoiden sind. Ein schönes Beispiel ist die Synthese des Seychellens **57** aus **52** und **53**, deren Umsetzung mit Diethylaluminiumchlorid das tricyclische Keton **56** in 43% Ausbeute ergibt. Als Zwischenstufen können **54** und **55** formuliert werden. **56** läßt sich in wenigen Stufen in **57** überführen^[36].

Die Schlüsselsequenz bei der Synthese des Diterpens (+)-Atisiren **58** und des Diterpenalkaloids Atisin **59** nach Fukumoto et al. ist ebenfalls eine Tandem-Michael-Reak-

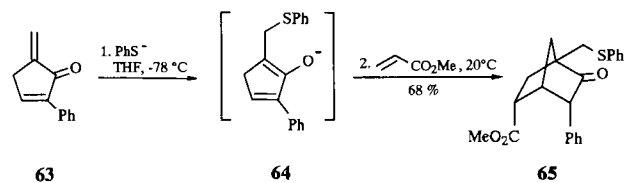


tion^[38, 39]. Umsetzung von **60** mit Lithiumhexamethyldisilazid ergibt über **61** hochdiastereoselektiv den Tetracyclus **62**, der in **58** übergeführt wurde^[38].



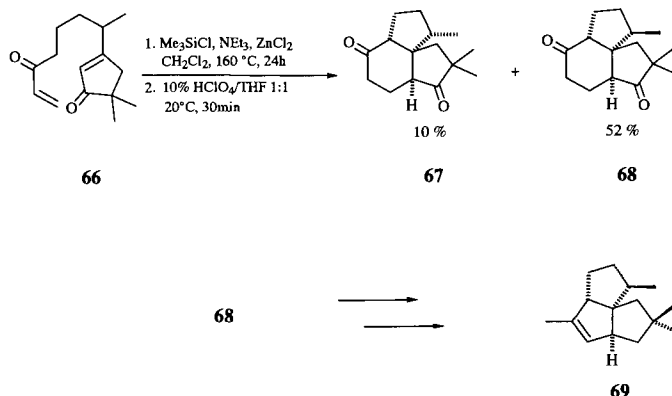
LiHMDS = LiN(SiMe₃)₂

Möglicherweise gleich drei aufeinanderfolgende Michael-Additionen werden zur Synthese von Bicyclo[2.2.1]heptanen vom Typ **65** genutzt. **64** wird durch eine intermolekulare 1,4-Addition des Thiophenolat-Anions an **63** generiert und reagiert dann mit Acrylsäuremethylester in zwei weiteren 1,4-Additionen zu **65** ab^[40]. Man kann jedoch die zwei intramolekularen Michael-Reaktionen auch als Diels-Alder-Reaktion eines Cyclopentadiens mit Acrylat formulieren.

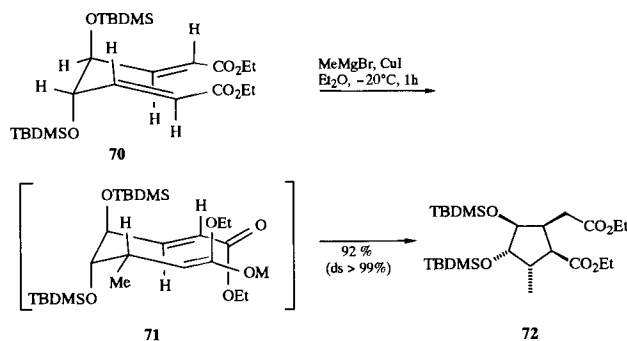


Tricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodecane wie **68**, die bei entsprechender Funktionalisierung durch Ringkontraktion zu Tricyclo[6.3.0.0^{4,8}]undecanen (z.B. **69**), dem Gerüsttyp einiger Triquinan-Sesquiterpene, umgelagert werden können, sind

durch zweifache Michael-Addition zugänglich. **66** wird in Gegenwart von Chlortrimethylsilan, Triethylamin und Zinkchlorid im Bombenrohr erhitzt und ergibt neben 10% **67** 52% des für die Synthese einiger Pentalene wie (±)-Pentalenen **69** nützlichen Bausteins **68**^[41].

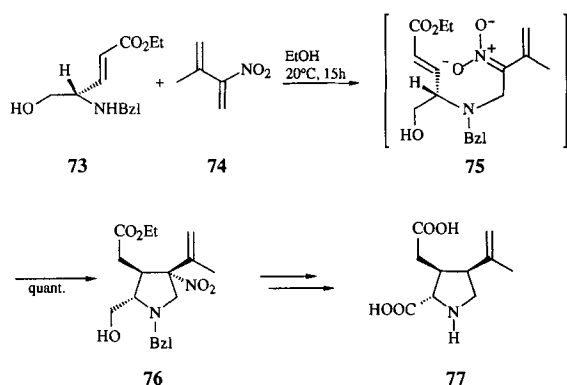


Das Potential der Tandem-Michael-Reaktionen ist jedoch nicht mit der Darstellung bi- und tricyclischer Systeme erschöpft, sondern kann ebenso zur effizienten Synthese hochfunktionalisierter carbo- und heterocyclischer Ringsysteme ausgenutzt werden^[42-44]. Die mit ausgezeichneten Diastereoselektivitäten (*ds* > 99%) verlaufenden Synthesen von pentasubstituierten Cyclopentanen wie **72** aus dem L-Weinsäure-Derivat **70** beruht vermutlich darauf, daß die Konformation der Übergangsstruktur durch die antiperiplanare Anordnung der beiden sperrigen Silyl ethergruppen kontrolliert wird. Der einleitende nucleophile 1,4-Angriff des Cuprat-Reagens an **70** zu **71** kann so nur an einer der beiden außenliegenden homofacialen Alkenoatgruppen stattfinden. Die sich daran anschließende intramolekulare 1,4-Addition des Esterenolats an die „Innenseite“ der verbliebenen Alkenoatgruppe in **71** führt dann zum Produkt **72**^[42].

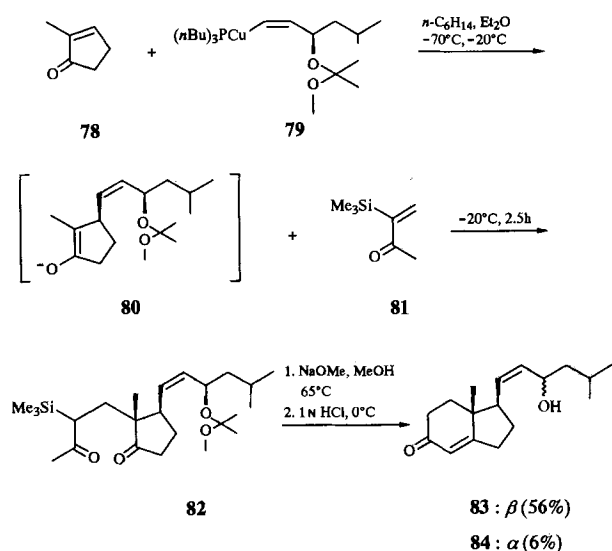


Ein Beispiel für eine Tandem-Michael-Reaktion zur Bildung von N-Heterocyclen^[44] ist die Synthese der (-)-α-Kaininsäure **77**^[44a]. Umsetzung des aus D-Serinmethylester dargestellten γ-Amino-α,β-ungesättigten Esters **73** mit dem Nitrobutadien **74** in Ethanol bei Raumtemperatur ergibt das Pyrrolidin **76** als einziges Produkt in quantitativer Ausbeute mit der für die Synthese von **77** erforderlichen Konfiguration. Die Nitrogruppe kann anschließend unter Erhaltung der Konfiguration durch Hydridtransfer abgespalten werden. Die exzellente Diastereoselektivität der Cyclisierung der

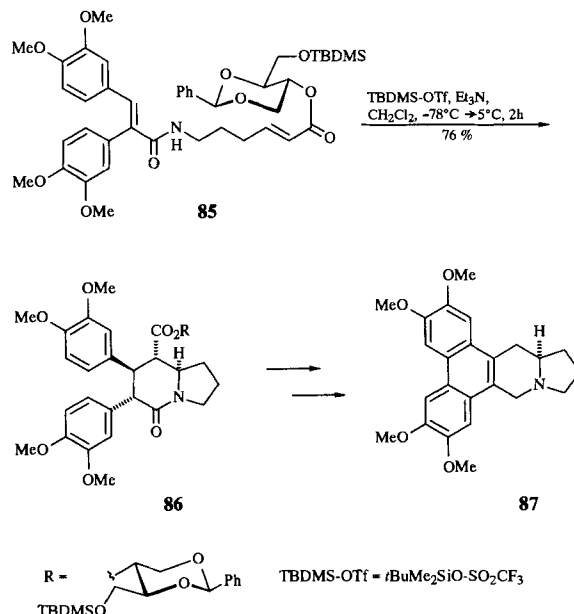
Zwischenstufe **75** zu **76** beruht vermutlich darauf, daß die Addition des Nitronats an das Acrylat unter Kontrolle des vorhandenen stereogenen Zentrums als antiperiplanarer Prozeß verläuft.



Tandem-Michael-Reaktionen haben auch bei der Synthese von Decalinen^[45], Steroiden^[46] und Steroid-Vorstufen^[47] große Bedeutung. Eine konsekutive zweifache Michael-Reaktion verwendeten Takahashi, Tsuji et al. in einer Darstellung eines enantiomerenreinen Steroid-CD-Ring-Bausteins durch Umsetzung von 2-Methyl-2-cyclopentenon **78** mit einem enantiomerenreinen (*Z*)-Vinylcuprat wie **79**. Das intermediäre Enolat **80** wird mit dem anschließend zugegebenen Michael-Acceptor **81** zum nicht isolierten **82** abgefangen. Die anschließende Aldol-Kondensation und Abspaltung der Schutzgruppe ergibt für diese Eintopfreaktion die beachtliche Ausbeute von 56% **83** und nur 6% **84**^[47a, b].

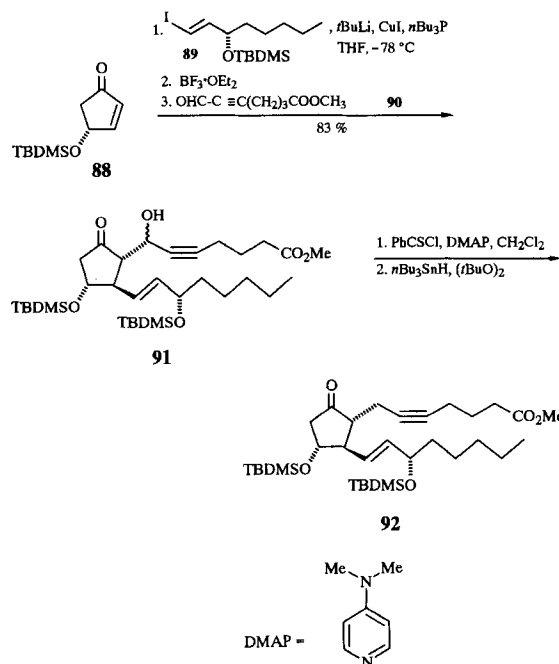


Eine einfache Synthese des Phenanthroindolizidin-Alkaloids (–)-Tylophorin **87** konnte durch eine intramolekulare Tandem-Michael-Sequenz des Eduktes **85** verwirklicht werden. Die Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat ergibt unter sehr milden Reaktionsbedingungen in 76% Ausbeute **86**, das in **87** umgewandelt werden konnte^[48]. Als chirales Auxiliär in **85** wurde ein Glucose-Derivat verwendet. Die Diastereoselektivität der Umsetzung ist >99:1; es wurde nur ein Produkt gefunden. Nach dem gleichen Prinzip kann-



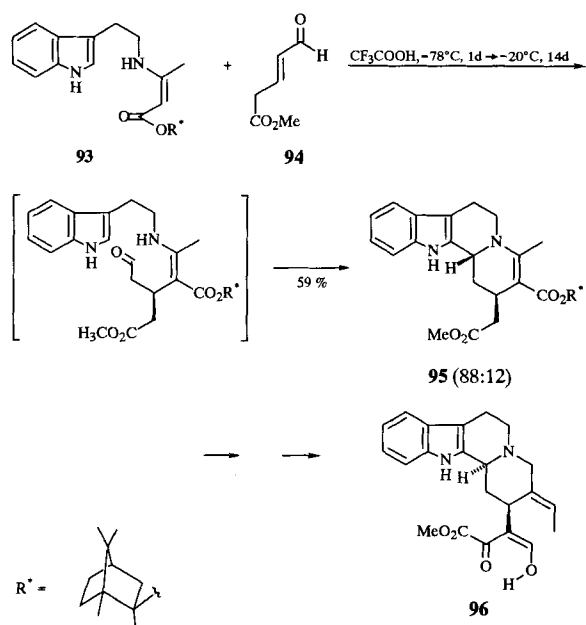
te das Chinolizidin-Alkaloid (\pm)-Epilupinin synthetisiert werden^[49].

Bei konsekutiver Reaktionsführung lassen sich auch Michael- und Aldol-Reaktionen miteinander verknüpfen. Dieses Prinzip ist vielfältig angewendet worden, so zur Synthese von Pyronen^[50], Pseudoguanoliden^[51], Lignan^[52], Oxapropellanen^[53], Cyclopentan-Derivaten^[54] und besonders spektakulär zur Synthese von Prostanoiden^[55]. So konnten Noyori et al. das Ziel einer konvergenten Prostaglandin-Synthese durch eine „Dreikomponenten-Kupplung“ verwirklichen. Die Strategie beruht auf der Einführung der ω -Seitenkette durch 1,4-Addition an ein Cyclopentenon und Abfangen des Enolats durch Umsetzung mit einem funktionalisierten α -Seitenketten-Baustein, der als Iodid, als Nitroolefin oder als Aldehyd eingesetzt werden kann. Zur Synthese des Prostaglandin-Derivats **92** wurde das enantiomerenreine Cyclopentenon **88** mit dem enantiomerenreinen Bau-

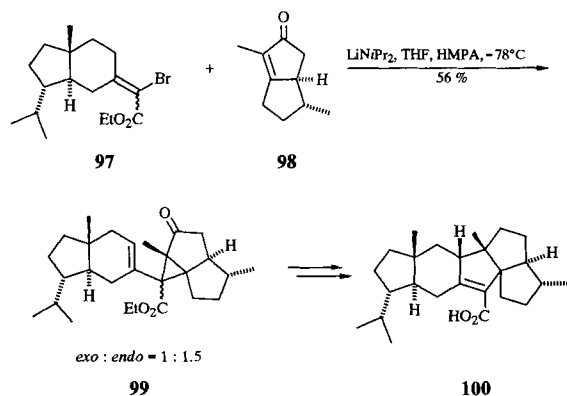


stein **89** in Form seines Cuprats in Tetrahydrofuran bei -78°C umgesetzt und das intermediär gebildete Enolat mit **90** zu **91** als 1:1-Gemisch in 83% Ausbeute abgefangen^[55].

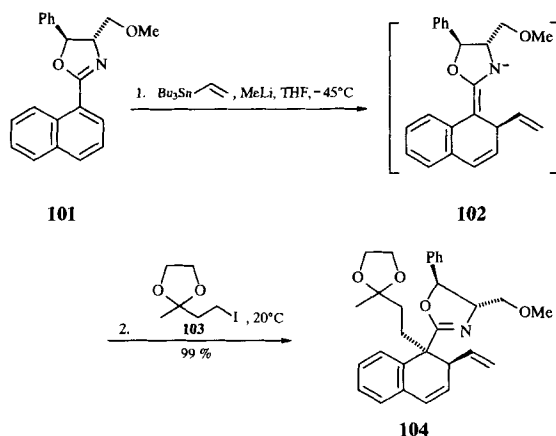
Ein eleganter Aufbau des Gerüsts der Corynanthe-Alkaloide gelang Winterfeldt et al. durch die Reaktion des enantiomerenreinen vinylogenen Urethans **93** mit dem Michael-Acceptor **94**. In der Abfolge einer diastereoselektiven Michael-Reaktion (88:12), Carbinol-Amin-Bildung und diastereoselektiver Pictet-Spengler-Reaktion wird **95** aufgebaut. Nachfolgende Reduktion, Methylen-Lactam-Umlagerung und Isomerisierung ergeben (+)-Geissoschizin **96** und (–)-Geissoschizol^[56].



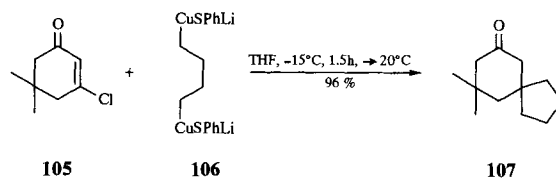
Auch eine echte Domino-Reaktion ist die Cycloalkylierungssequenz, die von Hudlicky et al. bei der Synthese von (–)-Retigeraninsäure **100** eingesetzt wurde. Michael-Addition des Dienolats von **97** an das bicyclische Enon **98** mit anschließender intramolekularer Substitution unter Abspaltung von Bromid ergibt das Cyclopropan-Derivat **99** als 1:1.5-Gemisch der *exo/endo*-Isomere. Vinylcyclopropan-Umlagerung von **99** führt dann in einem Schritt zum Grundgerüst der Retigeraninsäure **100**^[57]. Weitere verwandte Methoden zur Darstellung von Cyclopropanen^[58] und höheren Cycloalkenen sind bekannt. In der Synthese von Steroiden und cyclopentanoiden Naturstoffen hat sich die konsequente Michael-Alkylierungs-Sequenz auf das Beste bewährt^[59].



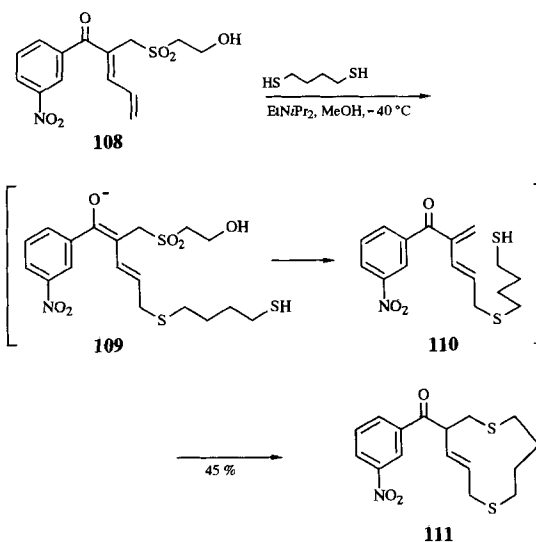
Naphthylloxazoline haben Meyers et al. bei solchen Sequenzen als chirales Templat zur Synthese enantiomerenreiner substituierter 1,2-Dihydronaphthaline gedient^[60]. In Modelluntersuchungen zur Synthese von Aphidicolin und Scopadulcinsäure wurde beispielsweise **101** in einer 1,4-Addition zum vermuteten intermediären Lithiumazaenolat **102** vinyliert, das dann in diastereoselektiver Reaktion mit dem Iodid **103** zu **104** abgefangen werden kann^[60b].



Organobisthiocuprate haben sich als extrem gute Nucleophile bei der Eintopfsynthese von Spiroverbindungen entpuppt, wie Wender et al. in der Umsetzung von **105** mit **106** zu **107** demonstrierten. Die Reaktionssequenz besteht vermutlich aus einer Michael-Addition, Eliminierung und nochmaliger Michael-Addition^[61].

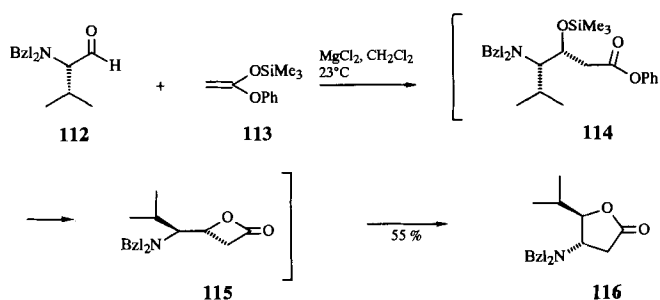


Ein ungewöhnliches Konzept zur Synthese von Heteromakrocyclen wie **111** basiert auf der Abfolge von 1,6-Michael-Addition, Eliminierung und abschließender 1,4-Michael-

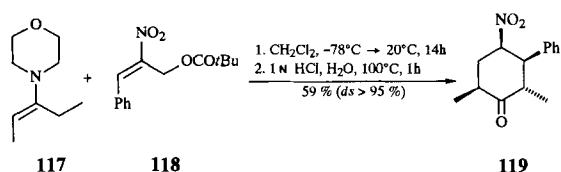


Addition. Reaktion von **108** mit Butandithiol liefert das Enolat **109**, das zu dem hochreaktiven kreuzkonjugierten Michael-Acceptor **110** eliminiert. Die sich anschließende Addition der verbliebenen SH-Gruppe führt dann zum elfgliedrigen Cyclus **111**^[62]. Durch Variation der Edukte ist eine Vielzahl heteromakrocyclischer Strukturen zugänglich.

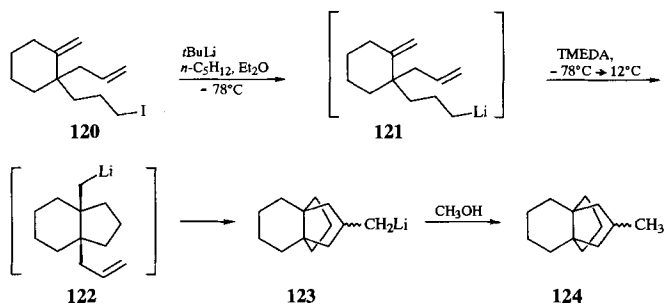
Ähnlich wie die 1,4-Additionen lassen sich nach Reetz et al. auch 1,2-Additionen mit einer Reihe weiterer anionischer Umsetzungen zu Domino-Sequenzen kombinieren^[63]. In der Abfolge einer nichtchelat-kontrollierten Aldol-Addition, einer Lactonisierung und einer abschließenden stereospezifischen dyotropen Umlagerung verläuft die Umsetzung von *N,N*-Dibenzyl-geschützten α -Aminoaldehyden wie **112** mit dem *O*-Silylketenacetal **113** über **114** und **115** zu diastereo- und enantiomerenreinen 4-substituierten 3-Amino- γ -lactonen **116**^[63].



Seebach et al. konnten zeigen, daß die sequentielle Umsetzung von Enaminen mit den Pivaloaten von 2-Nitroallylalkoholen die Synthese von sechsgliedrigen Ringen ermöglicht^[64]. Umsetzung von **117** mit **118** ergibt so über zahlreiche Zwischenstufen **119** in 59% Ausbeute und mit hoher Diastereoselektivität (*ds* > 95%)^[64].



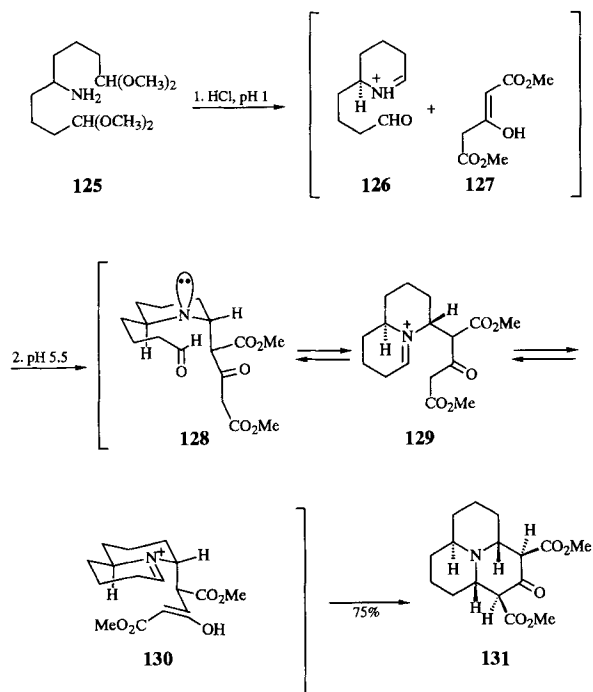
Eine hübsche anionische Domino-Olefin-Cyclisierung^[65, 66], die bisher im Gegensatz zur kationischen und radikalischen Variante einen Dornröschenschlaf geführt hat, entdeckt man bei der von Bailey et al. beschriebenen Umset-



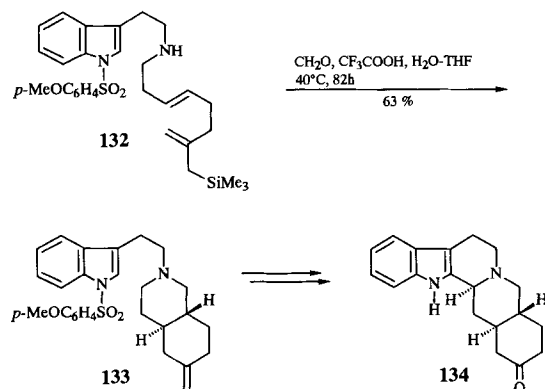
TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin

zung von **120** mit *tert*-Butyllithium. Primär entsteht das Intermediat **121**, das über **122** zu **123** cyclisiert. Quenchen mit Methanol führt zu **124** in 81% Gesamtausbeute^[66].

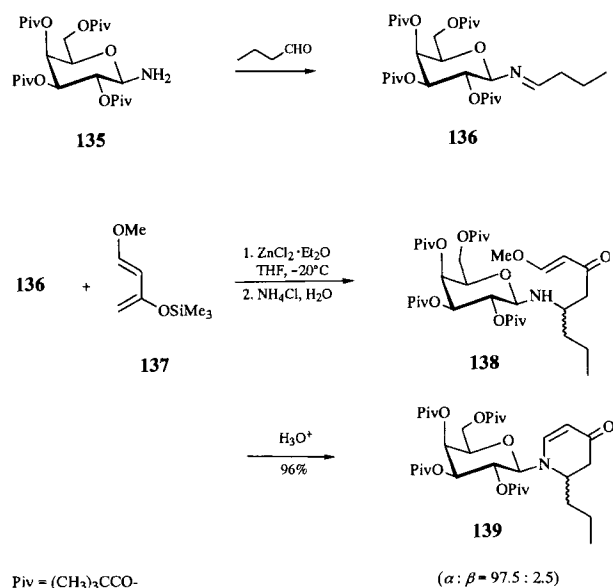
Eine der ältesten Domino-Transformationen ist die Mannich-Reaktion sowie ihre modernen Varianten, die zu den wichtigsten Aufbau-Reaktionen stickstoffhaltiger Verbindungen zählen. Die Fülle des Materials ist nahezu unüberschaubar^[29c, 67], es wurden daher nur zwei Beispiele ausgewählt, bei denen sich an die Mannich-Reaktion weitere Umwandlungen anschließen. So erfolgt der hochdiastereoselektive Aufbau des Precoccinellin-Gerüsts **131** nach Stevens et al. durch eine inter- und nachfolgend intramolekulare Mannich-Reaktion des aus **125** freigesetzten Aminodialdehyds mit Acetondicarbonsäuremethylester **127**. Vermutete Zwischenstufen sind **126** und **128–130**^[68].



Die Kombination aus Mannich-Reaktion und Polyen-Cyclisierung mit einem Allylsilan als Terminator haben Grieco et al. in der Synthese von (\pm)-Yohimbon **134** genutzt. Dabei wird das *trans*-verknüpfte D/E-Ringsystem **133** des Zielmoleküls diastereoselektiv durch Behandeln von **132** mit Formaldehyd und Trifluoressigsäure erzeugt^[69].

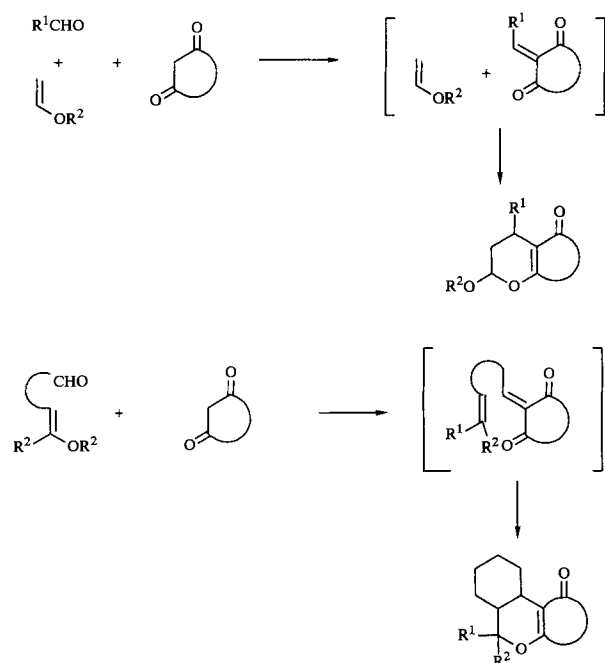


Die Anwendungsbreite der Mannich-Reaktion kann außerordentlich erweitert werden, wenn es gelingt, stereoselektive Varianten zu entwickeln. Dies konnten Kunz et al. kürzlich mit der Synthese von Piperidin-Alkaloiden demonstrieren. Reaktion des *O*-Pivaloyl-geschützten Galactopyranosylamins **135** mit Butanal ergibt die Schiff'sche Base **136**, die mit dem Silylenolether **137** hochdiastereoselektiv zum dünn-schichtchromatographisch nachgewiesenen Mannich-Addukt **138** führt, das bei saurer Aufarbeitung direkt zum Michael-Produkt **139** cyclisiert. **139** kann unter Abspaltung des Galactosyl-Auxiliars in wenigen Stufen in das Piperidin-Alkaloid (*S*)-Coniin übergeführt werden^[70].



2.4. Anionisch-pericyclische Sequenz

Drei sehr gut untersuchte und vielseitig einsetzbare Domino-Reaktionen sind die von uns entwickelten Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktionen^[6a, d], Tandem-Knoevenagel-En-Reaktionen^[71] und Tandem-Knoevenagel-Allylsilan-Cyclisierungen^[72]. Bei geeigneter Wahl der Substrate kann sich noch eine intramolekulare Prins-Reaktion anschließen^[71a]. Alle drei Sequenzen zeichnen sich durch einfache Reaktionsführung und – bei intramolekularem Verlauf des zweiten Reaktionsschrittes – sehr hohe Stereoselektivität aus. Bei der Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion wird primär in situ durch Kondensation eines Aldehyds mit einer cyclischen oder hochreaktiven acyclischen 1,3-Dicarbonyl-Verbindung ein 1-Oxa-1,3-butadien gebildet^[73], das dann im zweiten Schritt mit einem Dienophil eine Cycloaddition eingeht. In einer vergleichbaren Reaktion können auch Azabutadiene und Diazabutadiene durch Kondensation von Aminen mit Aldehyden aufgebaut werden. Die Sequenz kann als Drei- oder Zweikomponenten-Reaktion durchgeführt werden. Im ersten Fall wird ein Gemisch des Aldehyds, der 1,3-Dicarbonyl-Verbindung und des Dienophils z.B. eines Enoethers eingesetzt. Im zweiten Fall wird die 1,3-Dicarbonyl-Verbindung mit Aldehyden umgesetzt, die bereits eine Dienophil-Komponente enthalten; die Diels-Alder-Reaktion verläuft hierbei intramolekular.



Schema 2. Drei- und Zweikomponenten-Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion.

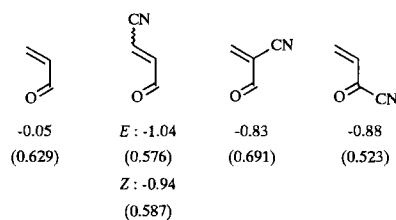
In vergleichbarer Weise werden für die Tandem-Knoevenagel-En-Reaktionen 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen wie Malonat oder Malodinitril eingesetzt, die keine Hetero-Diels-Alder-Reaktion eingehen; für die Tandem-Knoevenagel-Allylsilan-Cyclisierung werden Aldehyde mit einer Allylsilan-Einheit verwendet, die sehr einfach durch photochemische Norrish-Typ-I-Spaltung von α -Trimethylsilylmethylalkanonen zugänglich sind^[74]. Bei den Tandem-Knoevenagel-En- und Allylsilan-Sequenzen ist es häufig günstiger, eine konsekutive Reaktionsführung zu wählen; dies ist aber nicht immer unbedingt erforderlich (Abschnitt 5). Die Anwendungsbreite der Reaktionen ist sehr groß. Es können viele Aldehyde und 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen eingesetzt werden; Einschränkungen sind nicht bekannt. Enantiomerenreine Produkte lassen sich durch Verwendung enantiomerenreiner Aldehyde oder enantiomerenreiner 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen sowie chiraler Lewis-Säuren erhalten.

Für die hohe Effizienz und die große Anwendungsbreite der Sequenzen sind drei Faktoren wesentlich:

1. Einfache Darstellung der reaktiven Acceptor-Komponente durch eine Knoevenagel-Reaktion^[73] aus leicht verfügbaren Edukten.

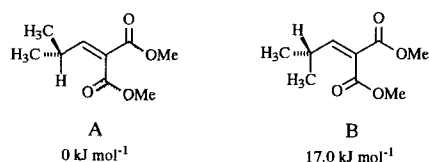
2. Hohe Reaktivität der Acceptor-Komponente durch ein tief liegendes LUMO und günstige Koeffizienten. AM-1-Berechnungen^[75] von CN-substituierten Acroleinen ergaben, daß bei der C-3-substituierten Verbindung aufgrund der günstigen Koeffizienten die höchste Reaktivität zu erwarten ist, wenngleich die LUMO-Energien der 4-substituierten Acroleine etwas niedriger liegen (Schema 3).

3. Bei der Knoevenagel-Kondensation von Aldehyden mit 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen wird eine trisubstituierte Doppelbindung gebildet. Moleküle mit diesem Strukturelement enthalten eine C-C-Doppelbindung, die formal sowohl (*E*)- als auch (*Z*)-konfiguriert ist; infolge der (*Z*)-Doppelbindung tritt grundsätzlich eine 1,3-Allylspannung^[76] auf. Wir gehen nun davon aus, daß diese Allylspannung bei den nachfolgenden Cyclisierungen auch eine konformative



Schema 3. AM1(CI)-Berechnungen von CN-substituierten Acroleinen (LU-MO-Energien in eV, in Klammern Koeffizient an Position 4 des 1-Oxa-1,3-butadiens).

Fixierung der Übergangsstruktur bewirkt, und führen hierauf die exzellente Stereoselektivität der intramolekularen Reaktionen zurück. Nach AM1-Berechnungen ist die Grundzustandskonformation A des Propyldenmalonats um 10.2 kJ mol^{-1} stabiler als Konformation B (Schema 4). Bei dem beobachteten Effekt handelt es sich um ein allgemeines Phänomen, das grundsätzlich bei intramolekularen Reaktionen an trisubstituierten C-C- und C-N-Doppelbindungen zu beobachten ist; wir haben deshalb die durch geminale Substitution am Terminus einer C-C- oder C-N-Doppelbindung bedingte räumliche Kontrolle *sp*²-Geminal-Effekt genannt^[71b].

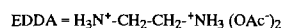
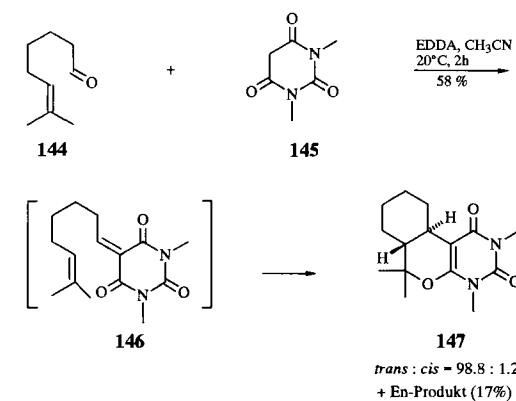
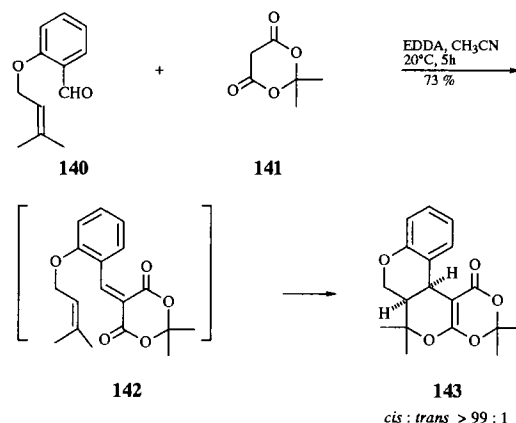


Schema 4. AM1-Berechnungen der relativen Grundzustandsenergien von Konformationen des Propyldenmalonsäuremethylesters.

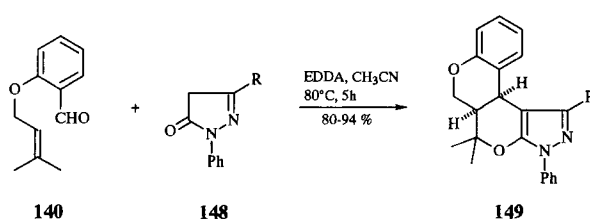
Bei den sequentiellen Reaktionen mit intramolekularem zweiten Schritt werden zwei Ringe neu gebildet, die entweder *cis*- oder *trans*-verknüpft sind. So ergibt z.B. die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion des aromatischen Aldehyds **140** mit Meldrumsäure **141** über die intermediär gebildete Benzyliden-1,3-dicarbonyl-Verbindung **142** ausschließlich (>99:1) das *cis*-verknüpfte Cycloaddukt **143**^[77a], während aliphatische Aldehyde wie **144** z.B. mit Dimethylbarbitursäure **145** – oder auch **141** – via **146** überwiegend zu den *trans*-verknüpften Produkten wie **147** führen (*trans/cis* = 98.2:1.8)^[77b-d].

Es können bei der Reaktion als 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen auch heteroanaloge Verbindungen wie Pyrazolone **148** oder Isoxazolone verwendet werden. Die Selektivität wird hierbei über den Substituenten R gesteuert; bei Umsetzung mit dem Aldehyd **140** zum Cycloaddukt **149** nimmt die *cis*-Selektivität mit abnehmender Raumerfüllung von R ab (R = *tert*-Butyl: *cis/trans* = 50.2:1; R = Me: *cis/trans* = 17.0:1; R = H: *cis/trans* = 4.6:1)^[78].

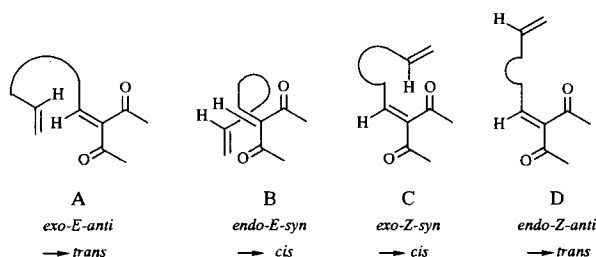
In den Intermediaten **142** und **146** liegt jeweils eine zugleich (Z)- und (E)-konfigurierte 1-Oxa-1,3-butadien-Komponente vor. Es können somit vier unterschiedliche Übergangsstrukturen postuliert werden (Schema 5); es wurde hierbei für die Klassifizierung festgelegt, daß die reagierende CO-Gruppe die höhere Priorität hat. Die *trans*-Cycloaddukte werden über die *exo-E-anti*-Struktur A gebildet, da die *endo-Z-anti*-Anordnung D bei intramolekularen Reaktionen aus sterischen Gründen eine zu hohe Energie aufweist. Die *cis*-



anellierten Verbindungen können über eine *endo-E-syn*- oder eine *exo-Z-syn*-Geometrie B bzw. C entstehen. Wir gehen aufgrund von Rechnungen^[79] und Experimenten^[77b, 78, 80] davon aus, daß die aus α,β -ungesättigten aliphatischen und aromatischen Aldehyden wie **140** gebildeten *cis*-Cycloaddukte wie **143** oder **149** über eine *endo-E-syn*-Geometrie entstehen. Im Gegensatz dazu muß man für die Umsetzung



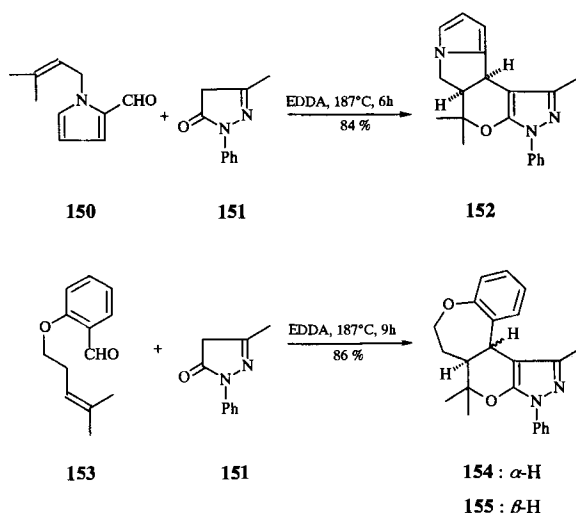
der α,β -gesättigten Aldehyde **144** zu den *cis*-anellierten Nebenprodukten eine *exo-Z-syn*-Übergangsstruktur annehmen.



Schema 5. Übergangsstrukturen der Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Alkylden- und Benzyliden-1,3-dicarbonyl-Verbindungen.

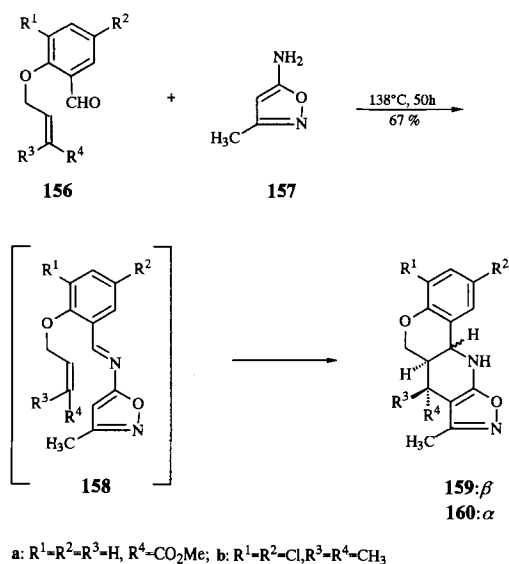
Diese Beispiele zeigen deutlich, daß es bei der Analyse der Selektivität von Diels-Alder-Reaktionen erforderlich ist, das Vorliegen von (*E*)- und (*Z*)-Dienen in die Diskussion einzubeziehen. So können grundsätzlich *trans*-substituierte Cycloaddukte über eine *exo-E-anti*- oder *endo-Z-anti*- und *cis*-substituierte Verbindungen über eine *endo-E-syn*- oder *exo-Z-syn*-Übergangsstruktur gebildet werden. Es muß deshalb auch die Möglichkeit einer Isomerisierung des Diens oder Heterodiens in Betracht gezogen werden^[81].

Durch Verkürzung oder Verlängerung der die reagierenden π -Elektronensysteme verbindenden Kette können auch anellierte Cyclopentane bzw. Cycloheptane aufgebaut werden. Infolge der ungünstigeren Geometrie der Übergangsstrukturen sind hierbei allerdings höhere Reaktionstemperaturen erforderlich. So ergibt ein Gemisch von **150** und **151** in Gegenwart von Ethylendiammoniumdiacetat (EDDA) bei 187 °C mit 84 % Ausbeute ausschließlich das Addukt **152** (*cis* > 99%), bei Reaktion von **153** und **151** werden **154** und **155** im Verhältnis 99:1 gebildet^[82].

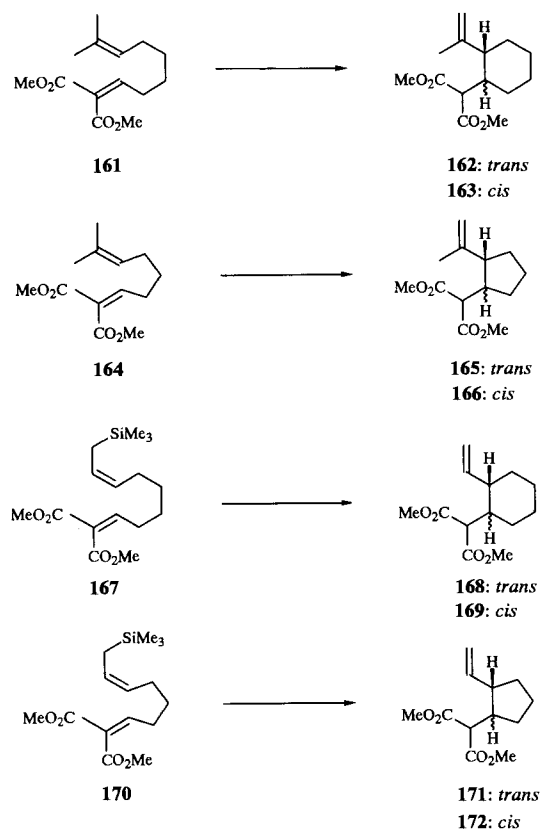


Werden bei der Kondensation mit einem Aldehyd Verbindungen mit einer formalen Enamin-Struktur wie **157** verwendet, so können intermediär 2-Azabutadiene erhalten werden, die eine intramolekulare Cycloaddition eingehen. Bei diesen Reaktionen findet man eine erstaunliche Abhängigkeit der Selektivität von den Substituenten R^1 – R^4 . Umsetzung von **156a** mit **157** in siedendem Xylol ergibt in 67 % Ausbeute ausschließlich das *trans*-anellierte **159a**, das aus dem primär gebildeten Cycloaddukt durch 1,3-H-Shift entsteht. Führt man die Reaktion bei 80 °C durch, erhält man das als Intermediat postulierte 2-Azabutadien **158a**. Reaktion von **156b** mit **157** führt zum *cis*-Addukt **160b**. Die unterschiedliche Selektivität wird primär auf eine Änderung in der dominanten Orbital-Wechselwirkung (normale \rightarrow inverse Diels-Alder-Reaktion) aufgrund der Substituenten am Dienophil zurückgeführt^[83].

Alkyldienmalonate wie **161** und **164**, die aus den entsprechenden Aldehyden und Malonsäureestern in guten Ausbeuten in Gegenwart von Piperidiniumacetat erhalten werden, können ohne Isolierung thermisch bei 180 °C, mit $ZnBr_2$ bei 20 °C oder mit anderen Lewis-Säuren wie $FeCl_3$ oder Et_2AlCl bei –78 °C zu Cyclohexan- bzw. Cyclopentan-Derivaten umgesetzt werden^[71, 84]. Wiederum ist die Selektivität



sehr hoch, so wird aus **161** unter allen Bedingungen ausschließlich das *trans*-1,2-disubstituierte Cyclohexan **162** erhalten (**162/163** > 99:1)^[71c, 84], auch bei Reaktion von **164** wird überraschenderweise das *trans*-1,2-disubstituierte Cyclopentan-Derivat **165** bevorzugt gebildet ($ZnBr_2$, 20 °C: **165/166** = 96.5:3.5)^[71b]. Die Methode wurde von Corey et

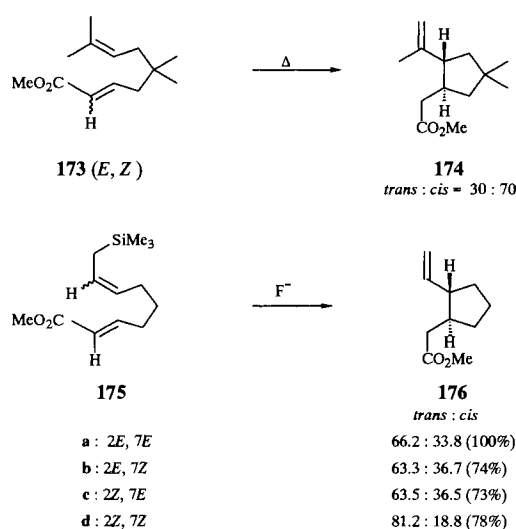


al. zur Synthese von Sesquiterpenen vom Typ der Pseudoopterosine eingesetzt^[85]. Ähnliche Ergebnisse werden mit den Allylsilanen **167** und **170** gefunden, wobei allerdings die Bildung der Cyclohexane unselektiver und die der Cyclopentane selektiver erfolgt (Tabelle 2)^[72].

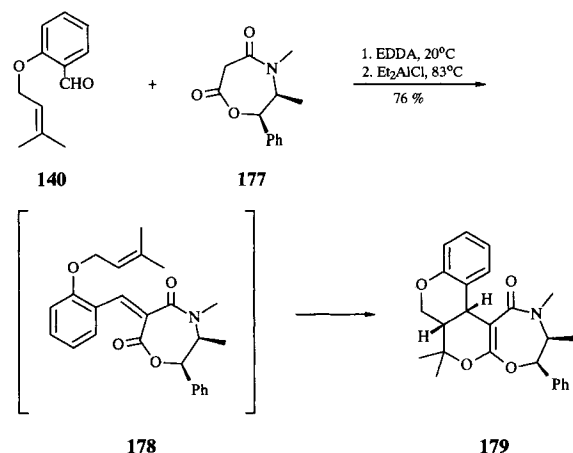
Tabelle 2. Lewis-Säure-induzierte Umsetzung von **167** und **170**.

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen			
		ZnBr ₂ (20 °C)	TiCl ₄ (–78 °C)	Me ₂ AlCl (–78 °C)	TMS-OTf (–78 °C)
		Produktverhältnis [Ausbeute in %]			
167	168/169	95.2:4.8 [56]	95.9:4.1 [70]	94.4:5.6 [90]	keine Umsetzung
170	171/172	95.8:4.2 [54]	96.6:3.4 [81]	99.7:0.3 [86]	99.6:0.4 [97]

Die besondere Bedeutung des sp²-Geminal-Effektes (*Geminal*-Substitution am Terminus einer C=C- oder C=N-Bindung) ergibt sich aus einem Vergleich der Cyclisierung von **164** und **170** mit der Reaktion der mono-acceptor-substituierten Verbindungen **173** und **175 a–d**. Thermische Umsetzung von **173** ergibt **174** als 70:30-Gemisch der *cis*- und *trans*-Isomere^[86]. Reaktion von **175 a–d** mit Fluorid führt zu einem 63.3–81.2:36.7–18.8-Gemisch der entsprechenden *trans*- und *cis*-1,2-disubstituierten Cyclopentane **176**. Reaktion von **175** mit Lewis-Säuren führt zur Desilylierung^[87].

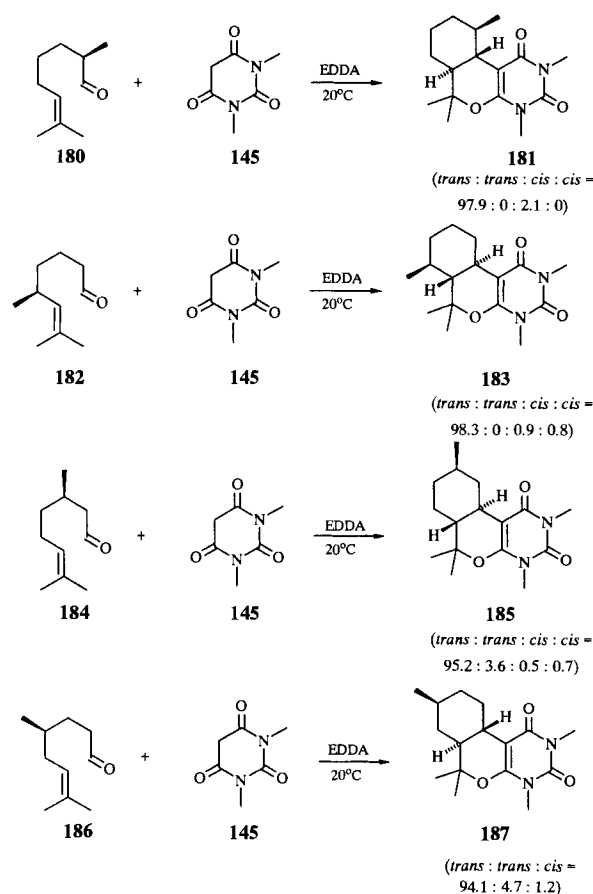


Als chirale 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen können Oxazepandione **177** verwendet werden, die aus Malonsäureestern und Ephedrin zugänglich sind^[88]. Umsetzung von **140** und **177** mit Ethylendiammoniumdiacetat und Diethylaluminiumchlorid ergibt in einer konsekutiven Sequenz über die



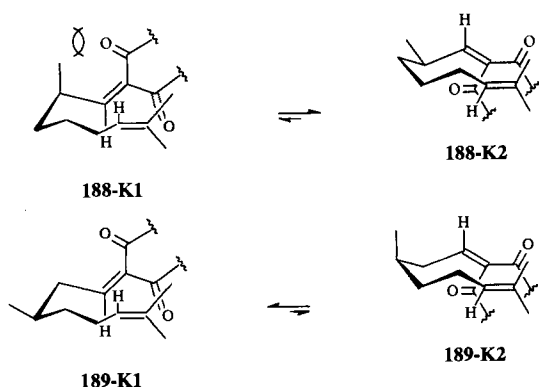
(*Z*)-Benzyliden-Verbindung **178** fast ausschließlich das *cis*-Cycloaddukt **179** (Induktion: >99:1). Die hohe Diastereoselektivität der Hetero-Diels-Alder-Reaktion ist auf eine Pseudo-Bootkonformation des Oxazepan-Ringes in **178** zurückzuführen, die den Angriff von der *Si*-Seite verhindert^[89]. Es sei darauf hingewiesen, daß die Reaktion somit *syn* zu den sterisch anspruchsvolleren Gruppen an den beiden stereogenen Zentren in **178** erfolgt^[90]. Unsere Sicht der stereochemischen Kontrolle wurde inzwischen von Trost et al.^[91] in ihren Arbeiten mit **177** als chiralem Auxiliar bestätigt.

Eine hohe induzierte Diastereoselektivität findet man auch bei der Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung der Aldehyde **180**, **182**, **184** und **186** mit einem Substituenten in α - δ - β - bzw. γ -Position. Es

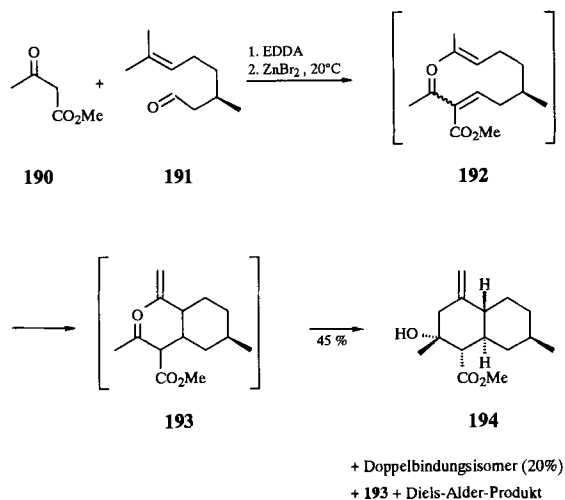


müssen hierbei „sterische Wechselwirkungen“ der Substituenten mit der Dien- oder Dienophil-Komponente und „konformative Effekte“ der Kette unterschieden werden. Die sterischen Wechselwirkungen dominieren bei Verwendung der α - und δ -substituierten Aldehyde, die konformativen Effekte bei den β - und γ -substituierten Verbindungen. So besteht aufgrund von 1,3-Allylspannung (sp²-Geminal-Effekt^[17b]) in den aus **180** und **145** sowie **182** und **145** intermediär gebildeten Alkylidenverbindungen, z.B. **188-K1/188-K2**, eine derart starre konformative Fixierung der Übergangsstruktur unter Bevorzugung von **188-K2**, daß bei Bildung der Produkte **181** bzw. **183** die induzierte Diastereoselektivität >99% beträgt. Bei den aus **184** und **145** sowie **186** und **145** gebildeten Alkylidenverbindungen, z.B. **189-K1/189-K2**, ist die Bildung einer sesselförmigen Übergangs-

struktur mit äquatorialer Anordnung der Substituenten wie in **189-K1** die treibende Kraft für die Selektivität, so daß bevorzugt **185** und **187** entstehen^[77b].

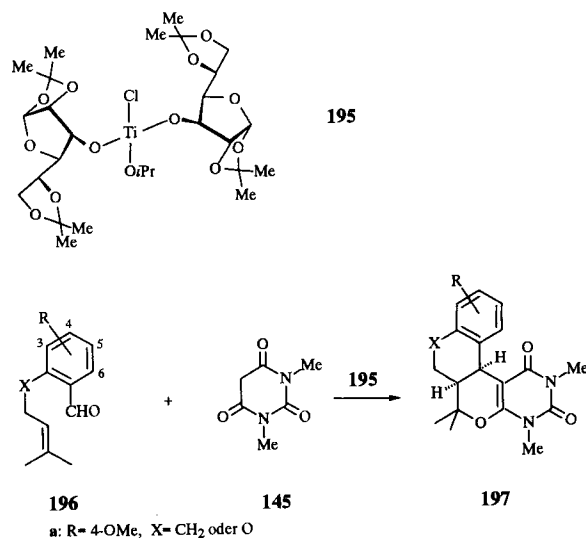


Noch höhere Selektivitäten werden bei den Lewis-Säure-initiierten En-Reaktionen der Knoevenagel-Produkte der Aldehyde **180**, **182**, **184** und **186** mit Malonsäureestern gefunden. So ergibt die Reaktion der Alkylidenmalonate aus **180** und **182** Lewis-Säure-initiiert und auch thermisch bei 180 °C jeweils nur ein einziges *trans*-1,2-disubstituiertes Cyclohexan-Derivat^[92]; bei Einsatz des Alkylidenmalonats aus **184** wurden mit katalytischen Mengen an FeCl₃ auf Al₂O₃ (0.1 Äquiv.) die beiden möglichen *trans*-Produkte im Verhältnis 98.8:1.2 gefunden^[93]. Aufbauend auf dieser Reaktion gelingt eine effiziente diastereoselektive Decalinsynthese über eine Knoevenagel-En-Prins-Sequenz^[71a]. Das primär aus Citronellal **191** und Acetessigsäuremethylester **190** gebildete Knoevenagel-Produkt **192** reagiert unter ZnBr₂-Einfluß über das En-Produkt **193** in 45 % Ausbeute zu **194**. Zusätzlich erhält man 20 % des Doppelbindungsisomers von **194** und in geringen Anteilen ein Diastereomer (< 3 %) sowie das Diels-Alder-Produkt und das En-Produkt **193**.



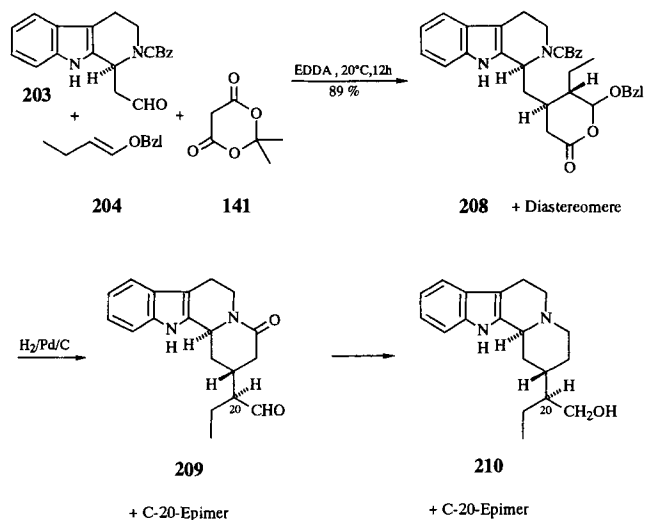
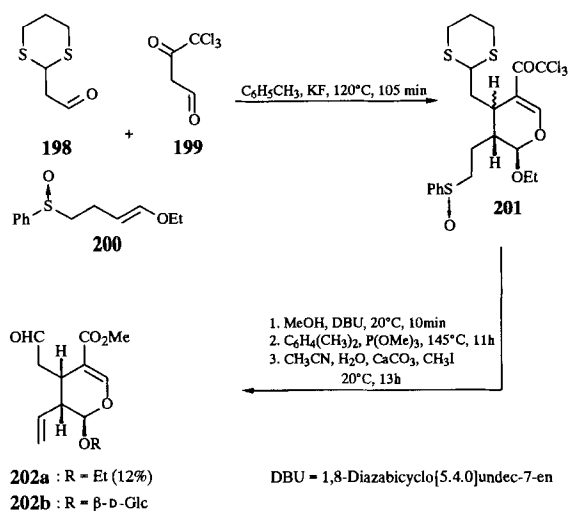
Kürzlich ist es uns gelungen, eine enantioselektive Variante der Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion unter Verwendung chiraler Lewis-Säuren zu entwickeln. Bei enantioselektiven intramolekularen Reaktionen unter Verwendung chiraler Katalysatoren oder Mediatoren sind bis-

her generell kaum Erfolge erzielt worden. So war es wenig verwunderlich, daß die ersten Untersuchungen mit bekannten chiralen Lewis-Säuren nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse ergeben haben (*ee* < 20 %). Bei Verwendung der neuen chiralen Lewis-Säure **195** (stöchiometrische Formel), die aus 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden- α -D-glucufuranose (Diacetonglucose), Titantetraisopropoxid und Titantetrachlorid (8:3:1) leicht zugänglich ist, konnten dagegen bei der Umsetzung aromatischer Aldehyde **196** mit Dimethylbarbitursäure **145** als Modellreaktion gute Enantiomerenüberschüsse erhalten werden. Die besten Ergebnisse unter Bildung von **197a** mit *ee* = 88 % wurden in der Domino-Reaktion des 4-Methoxybenzaldehyds **196a** mit **145** gefunden^[94]. Die Lewis-Säure **195** katalysiert hierbei beide Transformationen in der Sequenz Knoevenagel-Diels-Alder-Reaktion; ohne die Zugabe von **195** wird kein Knoevenagel-Produkt gebildet.



Die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Sequenz und die Tandem-Knoevenagel-En-Sequenz sind bereits in vielfältiger Weise zur Synthese von Naturstoffen eingesetzt worden. So gelingt es in einer Dreikomponenten-Reaktion, das Grundgerüst des Secologanins **202b**, das als Schlüsselverbindung in der Biosynthese der monoterpenoiden Indolalkaloide sowie der Ipecacuanha-, Cinchona- und Pyrrolchinolin-Alkaloide große Bedeutung hat^[95], in einer Sequenz aufzubauen. Hierzu wurden der monogeschützte Malondialdehyd **198**, die reaktive 1,3-Dicarbonyl-Verbindung **199** (Äquivalent für Formylessigsäureester) und der Enoether **200** in Gegenwart von Kaliumfluorid als Base umgesetzt. Die Domino-Reaktion führt direkt zum Dihydropyran **201**, das nach Umwandlung der Trichlormethylcarbonyl- in eine Methoxycarbonyl-Gruppe, Eliminierung, Hydrolyse des Thioacetals und chromatographischer Reinigung das 1-Ethoxysecologanin-Aglucon **202a** in 12 % Gesamtausbeute ergibt^[96].

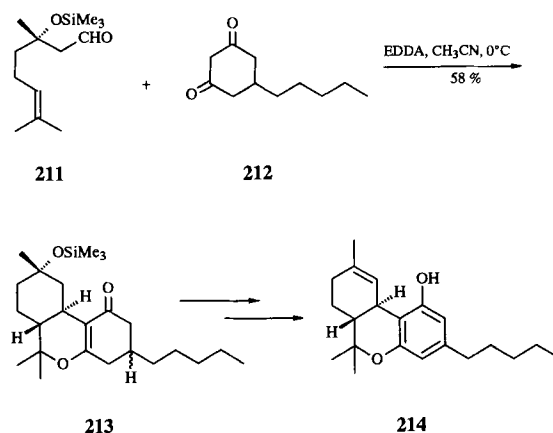
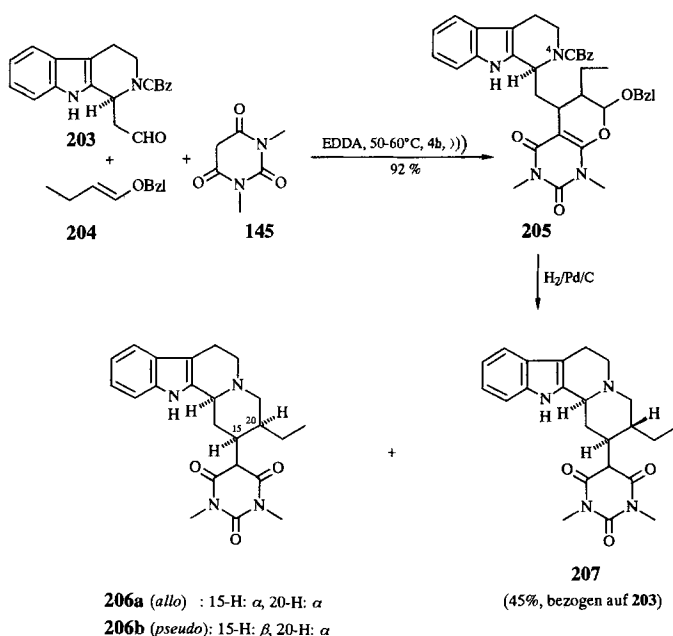
Eine vergleichbare Synthesesequenz wurde beim Aufbau des Strictosidin-Analogons **207** verwendet. Strictosidin, das bisher totalsynthetisch noch nicht hergestellt wurde, ist die erste stickstoffhaltige Vorstufe der monoterpenoiden Indolalkaloide und wird in vivo durch enzymatische Kondensation von Tryptamin und Secologanin gebildet^[97]. Umsetzung des enantiomerenreinen Aldehyds **203** mit Di-



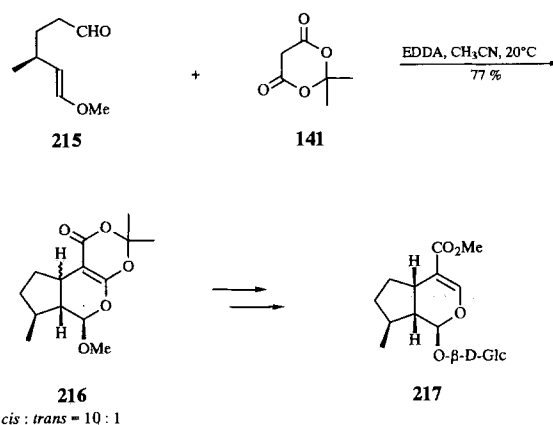
methylbarbitursäure **145** und dem Enoether **204** in Gegenwart von Ethylendiammoniumdiacetat unter Ultraschall führte innerhalb von 4 h bei 20 °C in 92 % Ausbeute zu **205**. Hydrierung des erhaltenen Diastereomeren-Rohgemisches mit $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ lieferte in Art einer biomimetischen Transformation unter Abspaltung der beiden Schutzgruppen, Öffnung des Halbacetals, Kondensation von N-4 mit der gebildeten Aldehydgruppe und Hydrierung des entstehenden Iminium-Salzes bzw. Enamins mit 45 % (bezogen auf **203**) zum Dihydrocorynanthin-Derivat **207** mit der korrekten relativen und absoluten Konfiguration an allen stereogenen Zentren^[98]. Zusätzlich werden die *allo*-Verbindung **206a** mit

Ajmalicin **220**^[103] und Tetrahydroalstonin **221**^[103] sowie von Furofuran-Lignan^[104], Heterosteroiden wie **223**^[105] und D-Homosteroiden wie **225**^[106] verwendet.

Reaktion von **211**, das aus Linalool zugänglich ist, mit 5-*n*-Pentyl-1,3-cyclohexandion **212** ergab das Addukt **213**, aus dem in zwei Stufen **214** erhalten wurde.



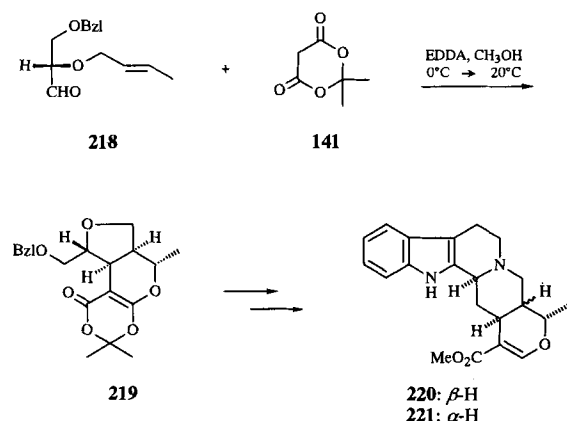
Analog führte die Kondensation des aus (*S*)-Citronellal zugänglichen Aldehyds **215** mit Meldrumsäure **141** in 77 % Ausbeute zum Tricyclus **216** (*cis/trans* = 10:1), der in vier Stufen in Desoxyloganin **217** umgewandelt wurde.



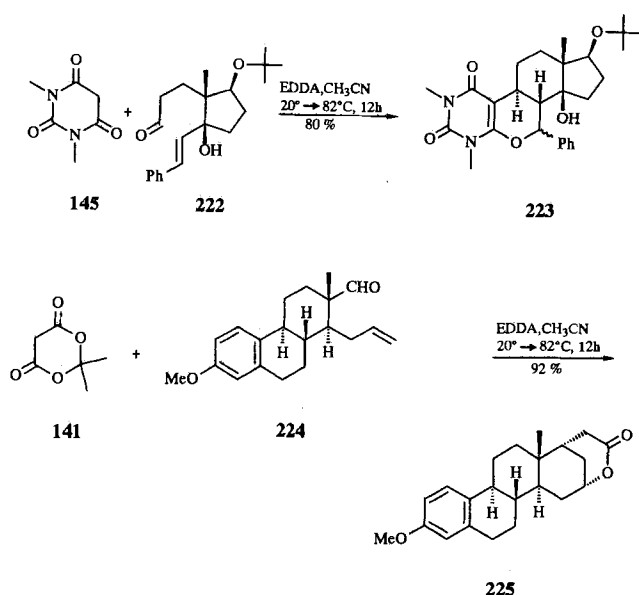
7 % und die *pseudo*-Verbindung **206b** mit 12 % erhalten. In vergleichbarer Weise synthetisierten wir den Naturstoff Dihydroantirhin **210** aus **203**, **204** und Meldrumsäure **141** über die Zwischenstufen **208** und **209**^[99].

Die Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion mit intramolekularem zweiten Schritt wurde unter anderem zur Synthese von enantiomerenreinem Hexahydro-^[100] und Tetrahydrocannabinol **214**^[101], Desoxyloganin **217**^[102],

Auch andere Arbeitskreise haben die von uns entwickelte Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Sequenz für die Naturstoffsynthese eingesetzt, wie die Arbeiten von Takano, Ogasawara et al. zur Darstellung von Furofuran-Lignan^[104] und Indolalkaloiden^[103] demonstrieren. Umsetzung des enantiomerenreinen Aldehyds **218** mit Meldrumsäure **141** ergab das Cycloaddukt **219**, aus dem **220** und **221** erhalten wurden.

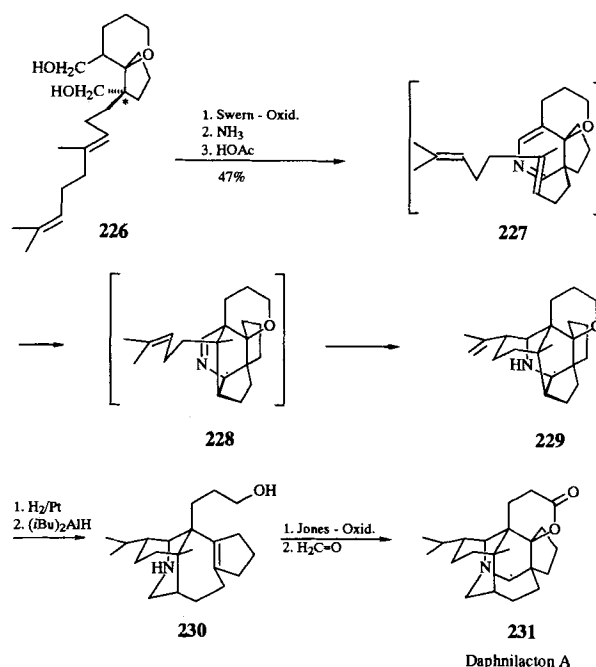


Zahlreiche Heterosteroide wie **223** konnten wir durch Domino-Reaktion von enantiomerenreinem **222** mit 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen wie *N,N*-Dimethylbarbitursäure **145** synthetisieren^[105]. Ein weiteres interessantes Beispiel ist die Darstellung von D-Homosteroiden wie **225** unter Verwendung von Meldrumsäure **141** und dem Aldehyd **224**, der aus Östronmethylether zugänglich ist^[106]. Hierbei wird aufgrund der Elektronendichteverteilung in der Dienophil-Komponente anstelle der anellierten Verbindung ausschließlich das überbrückte Cycloaddukt **225** gebildet. So können generell durch geeignete Wahl der Substituenten am Dienophil in den Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Sequenzen gezielt entweder überbrückte oder anellierte Produkte erhalten werden^[77a].



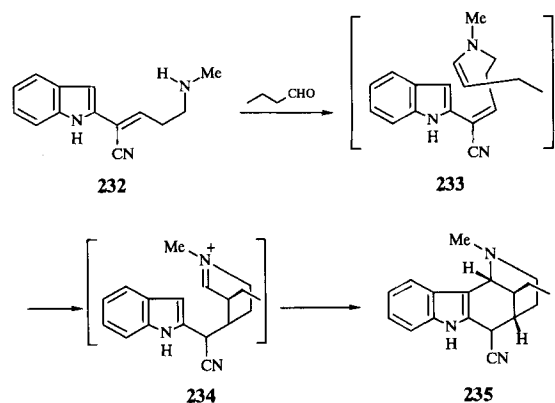
Aber es gibt auch noch andere Möglichkeiten, anionisch-pericyclische Sequenzen zu verwirklichen. So wurde dieses

Prinzip von Heathcock et al. in einem der schönsten Beispiele einer Domino-Reaktion in der Naturstoff-Synthese verwendet. Sie konnten aus einfachen Edukten unter anderem das komplexe hexacyclische Alkaloid Daphnilacton A **231** in wenigen Stufen hochselektiv aufbauen^[107]. Es werden hierbei in einer Sequenz vier Ringsysteme und sechs neue stereogene Zentren gebildet. Oxidation des leicht zugänglichen Diols **226** nach Swern (Oxalylchlorid/Dimethylsulfoxid (DMSO)/Et₃N) führt zum nicht isolierbaren Dialdehyd, der nach Zugabe von NH₃ zum 3,4-Dihydropyridin **227** cyclisiert. Dieses reagiert als 2-Aza-1,3-butadien in Art einer Diels-Alder-Reaktion mit der mittleren, konfigurativen Doppelbindung der Seitenkette unter Aufbau des Tetracyclus **228**. Der letzte Schritt der Sequenz zu **229** ist eine intramolekulare Aza-Prins-Reaktion des bei der Diels-Alder-Reaktion in situ gebildeten Imins. Bezeichnend für die Qualität dieser Sequenz ist die Stereoselektivität der einzelnen Reaktionsschritte – es wird nur ein Diastereomer gebildet –, die sich allein aus der Konfiguration des quartären C*-Atoms in **226** ergibt. Die Struktur des exzellent gewählten Eduktes zwingt die folgenden Schritte in die richtige Bahn. Der Abschluß der Synthese des Daphnilactons A **231** erfolgte dann durch katalytische Hydrierung der Isopropenylgruppe, reduktive Fragmentierung mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) unter Bildung eines ungesättigten Siebenringes, Oxidation des entstandenen Alkohols zur Säure und schließlich Reaktion mit Formaldehyd zum Iminiumsalz, das sich über eine zweifache intramolekulare Cyclisierung **231** ergibt.

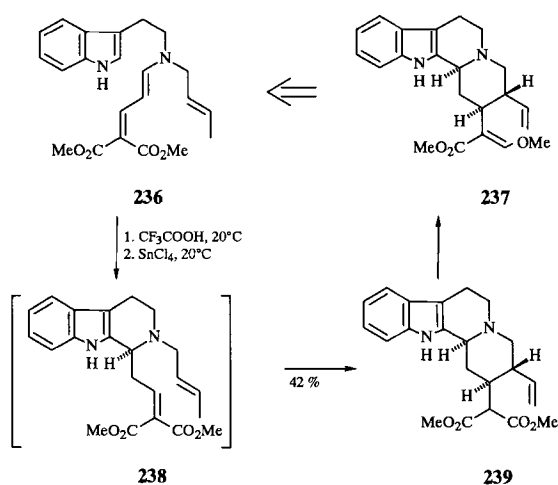


Ebenfalls über sequentielle Transformationen ablaufende Synthesen von Alkaloiden, die mit der Bildung eines Imins oder Enamins beginnen, wurden von Blechert et al. entwickelt^[108]. Zum Aufbau des Grundgerüsts des Indolalkaloids *epi*-Dasycarpidon wurde das Alkenylindol **232** mit Butanal unter Bildung des gewünschten Tetrahydrocarbazol-Gerüsts **235** umgesetzt. Wir haben diese Sequenz als anionisch-pericyclischen Prozeß aufgefaßt, wobei das Enamin **233** in

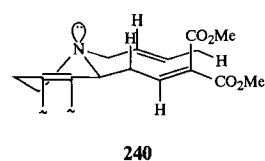
Art einer Diels-Alder-Reaktion zu **235** abreagiert. Es ist natürlich auch möglich, daß **233** zuerst in einer Michael-Reaktion zu **234** führt, das dann eine Mannich-Reaktion eingeht. Die Alkenylindole werden ebenfalls über einen sequentiellen Prozeß durch 1,3-dipolare Cycloaddition und eine 2,3-sigmatrope Umlagerung aus aromatischen Hydroxylaminen, einem Aldehyd und einem Allen hergestellt^[108].



Zur Synthese von Indolalkaloiden der Corynanthe-Gruppe wie Corynanthein **237**, aus einfachen Vorstufen entsprechend der Retrosynthese $237 \Rightarrow 236$, wurde von uns eine Sequenz aus einer Pictet-Spengler- und einer En-Reaktion entwickelt. Dabei entsteht hochdiastereoselektiv das *trans*-Indolo[2,3-*a*]chinolizidin **239**, das in wenigen Stufen in die racemischen Indolalkaloide Corynanthein **237**, Dihydrocorynanthein, Corynantheol und Dihydrocorynantheol umgewandelt werden kann. Die sequentielle Behandlung von **236**

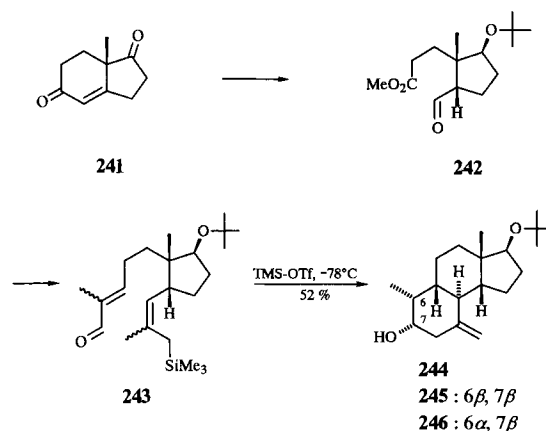


mit Trifluoressigsäure und Zinntetrachlorid liefert den Tricyclus **239** als einziges Produkt in 42% Ausbeute^[109]. Als Übergangsstruktur für die En-Reaktion von **238** nach **239** wird die Konformation **240** angenommen, die aufgrund von



1,3-Allylspannung infolge der zwei terminalen Estergruppen am Enophil (sp^2 -Geminal-Effekt^[71b]) weitgehend fixiert ist und dadurch die hohe Selektivität der Reaktion ermöglicht.

Eine weitere neuartige Sequenz in der organischen Synthese ist die Kombination einer Sakurai- mit einer Prins-Reaktion, die wir im Rahmen der Synthese 7-methylsubstituierter Steroide entwickelt haben^[110]. Verbindungen dieses Typs weisen häufig gegenüber den unsubstituierten Steroiden eine erhöhte biologische Wirkung auf. So zeigt 7 α -Methylprednisolon eine fünffach höhere antiphlogistische Wirkung als Cortison^[111]. Wir sind bei der Synthese der Verbindungen von dem enantiomerenreinen Hajos-Wiechert-Keton **241**^[112] ausgegangen, das über **242** in den für die Domino-Reaktion erforderlichen Aldehyd **243** übergeführt wurde. Bei Umsetzung des Isomerengemisches mit Trifluormethansulfonsäuretrimethylsilylester (TMS-OTf) wird ausschließlich das enantiomerenreine **244** unter Bildung von vier stereogenen Zentren erhalten. Interessanterweise läßt sich die Stereoselektivität der Tandem-Sakurai-Prins-Reaktion durch Wahl der Lewis-Säure steuern. So führt Behandlung von **243** mit Et_2AlCl zum Diastereomer **245**; allerdings ist die Transformation nicht so selektiv wie mit TMS-OTf, da zusätzlich auch **246** erhalten wird (**245**:**246** = 3:1). Eine neuartige Tandem-Michael-Diels-Alder-Sequenz wurde von Naruta et al. zur Synthese von Daunomycinon-Derivaten genutzt^[113].



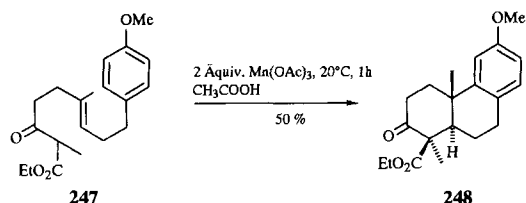
3. Radikalischer Primärschritt

Für die Sequenzen, die mit einem radikalischen Primärschritt beginnen, haben wir ausschließlich Beispiele von radikalisch-radikalischen Transformationen (Homosequenz, Abschnitt 3.1) gefunden. Es gibt somit in diesem Bereich noch eine Fülle von Möglichkeiten; gerade auch die radikalisch-pericyclische Sequenz scheint uns sehr interessant.

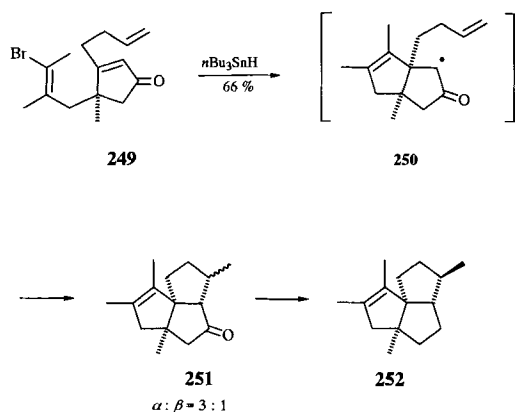
3.1. Radikalisch-radikalische Sequenz

Radikalreaktionen haben im vergangenen Jahrzehnt zunehmend Bedeutung auch für die stereoselektive Synthese von Naturstoffen erlangt. Ähnlich wie bei den kationischen, anionischen und übergangsmetallkatalysierten sequentiellen Cyclisierungen von Polyenen oder Polyenininen ist auch eine radikalische Reaktionsfolge entsprechender Substrate mög-

lich. Die Bildung des primären Radikals kann durch Reaktion von Halogeniden sowie Phenylthio- und Phenylselen-Verbindungen mit Stannanen wie $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, Silanen und Germanen erfolgen^[114]. Aber auch Redoxprozesse lassen sich verwenden; hierbei hat sich die Mn^{III} -Oxidation^[115, 116] von C-H-Bindungen, die durch eine oder zwei Elektronen-acceptor-Gruppen aktiviert sind, etabliert. So führt nach Snider et al. die Umsetzung von **247** mit $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ in 50% Ausbeute zum Tricyclus **248**^[115c].

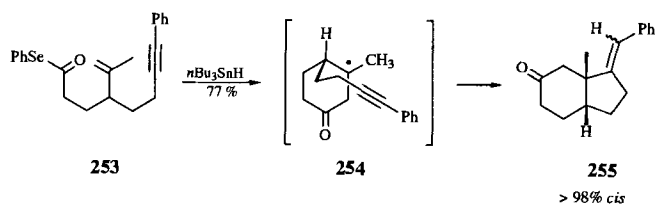


Schöne Beispiele für Domino-Radikal-Cyclisierungen unter Verwendung von Halogen-Verbindungen sind die Synthesen von Hirsuten^[117], $\Delta^9, 12$ -Capnellen^[118] und Silphiperfolen^[119]. So gelang es Curran et al. durch Reaktion des in drei Stufen aus 3-Ethoxy-2-cyclopentenon erhältlichen Bromids **249** mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ über das Radikal **250** in 66% Ausbeute das Gemisch der Triquinane **251** herzustellen, aus dem durch Wolff-Kishner-Reduktion und gaschromatographische Trennung der erhaltenen Epimere Silphiperfolen **252** zugänglich ist^[119].

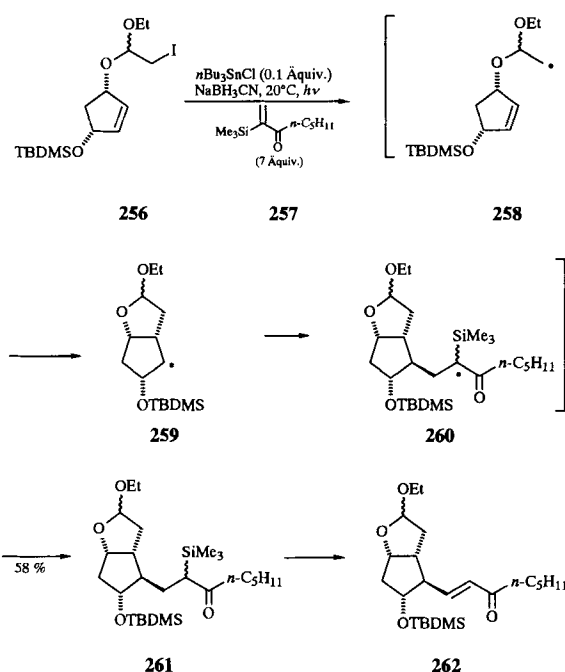


Für die Domino-Polycyclisierung können auch Acyl-Radikale verwendet werden, die sich unter anderem aus Phenylselenoestern mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ intermediär erzeugen lassen. Diastereoselektive Bildung von **255** aus **253** über **254** demonstriert das Leistungsvermögen dieser Methode^[120].

Synthetisch besonders interessant sind Tandem-Radikalreaktionen, bei denen auf eine schnelle intramolekulare Cy-

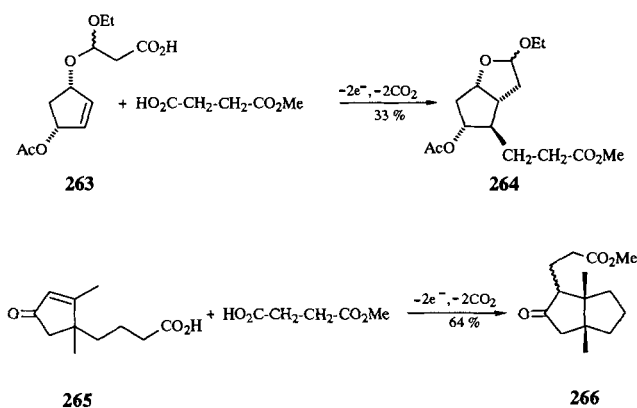


clisierung eine langsamere intermolekulare Addition an ein Alken erfolgt. Dieser Ansatz wurde erfolgreich von Stork et al. in der Synthese von Prostaglandinen eingesetzt^[121]. Im Gegensatz zur Dreikomponenten-Cuprat-Addition an Enoe erfolgt hier zuerst die Bindungsbildung an C-2 und dann an C-3. Umsetzung des α -Iodacetals **256**, das aus Cyclopentadien synthetisiert wurde, und sieben Äquivalenten des α -Trimethylsilylenons **257** mit 0.1 Äquivalenten $n\text{Bu}_3\text{SnCl}$ in Gegenwart von NaBH_3CN führt in 58% Ausbeute zu **261**, das durch eine Saegusa-Oxidation^[122] in die Prostaglandin-Vorstufe **262** überführt wird. Als Zwischenstufen können hierbei die Radikale **258**, **259** und **260** formuliert werden; die Reaktionsfolge wird durch Übertragung eines H-Atoms von $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ auf **260** abgeschlossen. Entscheidend für den Erfolg dieser Domino-Reaktion ist die gegenüber der Addition von **258** an **257** schnelle intramolekulare Cyclisierung von **258** zu **259**. Dies ist unter anderem auf das Sauerstoffatom in der Kette zurückzuführen.

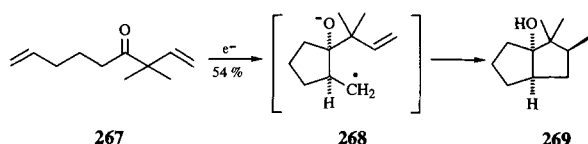


Zur Erzeugung von Radikalen können auch elektrochemische Verfahren herangezogen werden; diese haben gegenüber den chemischen Methoden den Vorteil, daß keine toxischen Reagentien wie $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ benötigt werden und daß weniger Abfall entsteht. So lassen sich sehr einfach aus Carbonsäuren durch Kolbe-Elektrolyse (anodische Decarboxylierung) Radikale bilden. Führt man eine Coelektrolyse mit einer zweiten Säure durch, so erhält man – wie Schäfer et al. gezeigt haben – über eine sequentielle Transformation gekoppelte Produkte. Zur Synthese von Prostaglandinen wurde **263**, das aus 2-Cyclopenten-1,3-diol zugänglich ist, z.B. mit vier Äquivalenten Bernsteinsäuremonomethylester elektrochemisch unter doppelter Decarboxylierung zu **264** in 33% Ausbeute umgesetzt^[123a]. In vergleichbarer Weise wurde das Perhydropentalen **266** in 64% Ausbeute als 1.25:1-Gemisch durch Coelektrolyse von **265** und Bernsteinsäuremonomethylester gebildet^[123b].

Auch durch kathodische Reduktion von Ketonen können Radikale gebildet werden. Bei einem Potential von -2.80 V

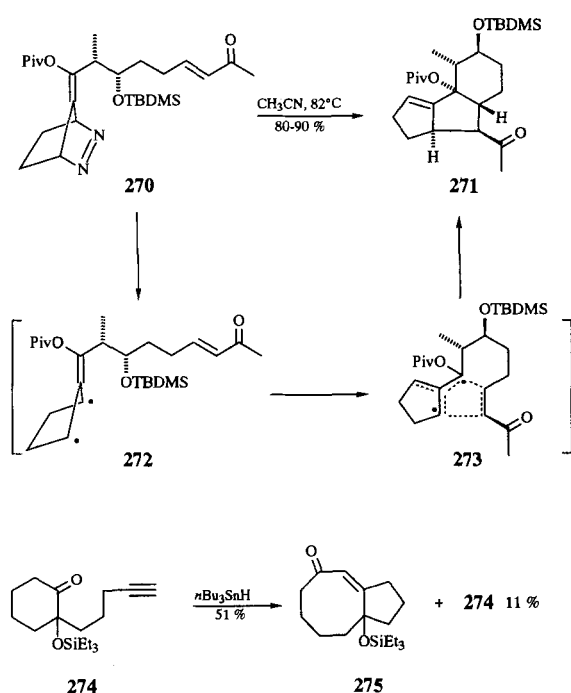


ergibt die Elektrolyse von **267** über **268** in 54% Ausbeute das Perhydropentalen **269**^[124].

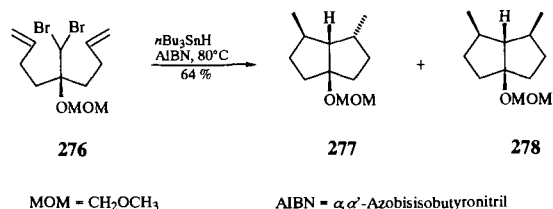


Eine einfache Methode zur Erzeugung von Diradikalen, die intramolekular sequentiell mit Mehrfachbindungen reagieren können, ist nach Little et al. die thermische Abspaltung von Stickstoff aus Diazenen. Die benötigten Diazene lassen sich über eine Diels-Alder-Reaktion von Fulvenen mit Azodicarbonsäureestern herstellen. Thermolyse von **270** bei 82 °C ergibt in 80–90% Ausbeute den Tricyclus **271**. Als reaktives Startmolekül dieser hochdiastereoselektiven Cyclisierung, bei der vier stereogene Zentren aufgebaut werden, kann das Diradikal **272** formuliert werden, das über **273** zu **271** abreagiert^[125].

Detektivisches Gespür erfordert die Aufklärung des Reaktionsherganges von **274** nach **275**, der unter den klassischen Bedingungen mit $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN gefunden wurde^[126].



Keine echte Domino-Transformation gemäß unserer Definition, dennoch ein hübsches Beispiel für eine Eintopf-Mehrfachcyclisierung ist die von Wilcox et al. beschriebene Reaktion von **276** zu **277** und **278**, die in Gegenwart von $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ und AIBN in 64% Ausbeute verläuft^[127].



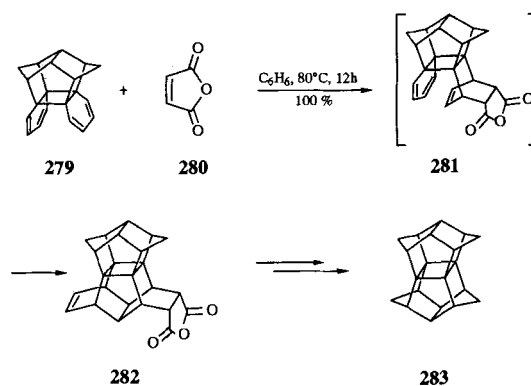
Natürlich gibt es weitere interessante radikalische Sequenzen, wobei auch Kohlenhydrate als chirale Substrate verwendet werden können^[128].

4. Pericyclischer Primärschritt

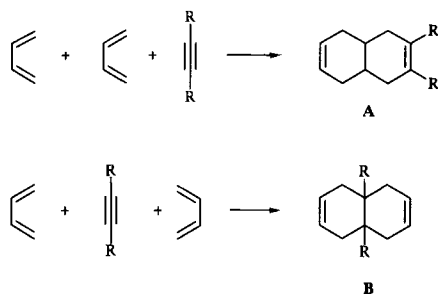
Pericyclische Reaktionen lassen sich sehr gut mit anderen pericyclischen Reaktionen zu Sequenzen kombinieren. Dies gilt insbesondere für die Diels-Alder-Reaktion, die, gleichgültig ob sie nun inter- oder intramolekular, als all-Kohlenstoff- oder Hetero-Variante, als normale, neutrale oder Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf verläuft, zu den leistungsfähigsten Methoden im Repertoire der Organiker gehört^[6a, d, 129]. Aber es gibt auch Sequenzen, in denen eine pericyclische Reaktion mit einem anionischen Prozeß verknüpft ist (Tabelle 1, 4.3). Dagegen wurden für die pericyclisch-kationische (Tabelle 1, 4.2) und die pericyclisch-radikalische Sequenz (Tabelle 1, 4.4) keine Beispiele gefunden.

4.1. Pericyclisch-pericyclische Sequenz

Eines von vielen Beispielen ist der Schlüsselschritt der Synthese des Pagodans **283** von Prinzbach et al., der mit hervorragenden Ausbeuten in einem Domino-Diels-Alder-Prozeß des Bisdiens **279** mit Maleinsäureanhydrid **280** das Cycloadukt **282** ergibt. Dabei findet zunächst durch Angriff des aktivierten Dienophils auf die Außenseite von **279** eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zu **281** statt, das aber nicht isoliert werden kann, sondern in einer intramolekula-

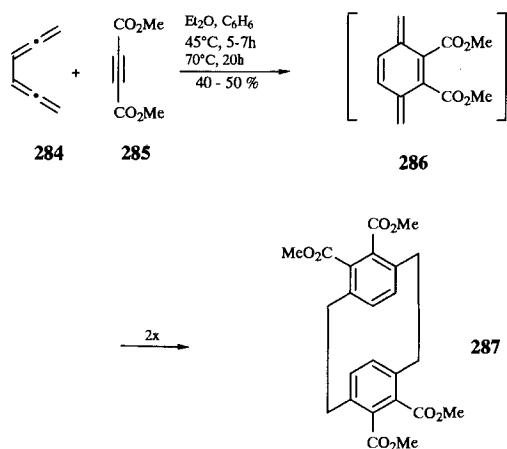


ren Cycloaddition zu **282** weiterreagiert. **282** lässt sich in **283** überführen^[130]. Wird **279** mit acetylenischen Dienophilen umgesetzt, können in einigen Fällen neben Addukten des Typs **A** auch Verbindungen des Typs **B** isoliert werden (Schema 6)^[130].

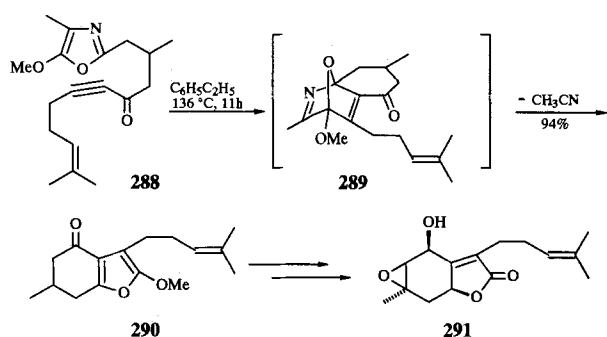


Schema 6. Typen von Diels-Alder-Sequenzen.

Eine vergleichbare sequentielle Transformation, die sich aus einer Diels-Alder-Reaktion und einer nachfolgenden dimerisierenden Cyclisierung zusammensetzt, nutzen Hopf et al. für eine elegante Synthese von [2.2]Paracyclophanen **287**. Hierbei reagiert ein 1,2,4,5-Hexatetraen **284** als 4 π -Elektronenkomponente mit einem elektronenarmen Acetylen **285**. Es bildet sich primär ein hochreaktives *p*-Xylylen **286**, das mit sich selbst zu **287** dimerisiert^[131].

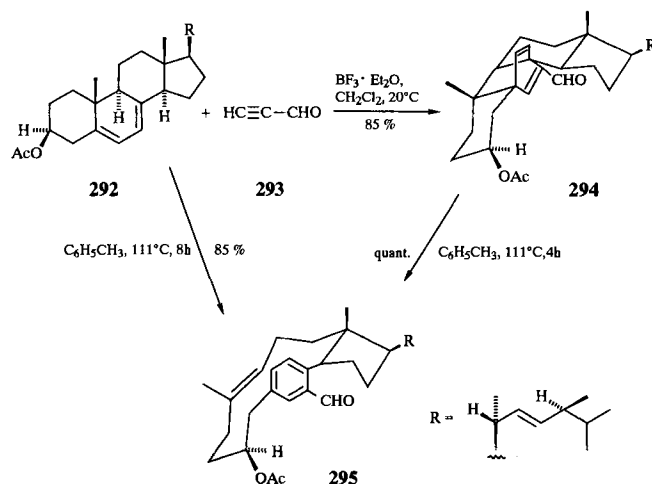


Diels-Alder-Reaktionen lassen sich auch mit Retro-Diels-Alder-Reaktionen^[132] zu interessanten Sequenzen verknüpfen. Illustrativ ist die Reaktion von **288** zu **290** über das nicht isolierbare Diels-Alder-Addukt **289** bei der Synthese von Paniculid A **291** nach Jacobi et al. Bemerkenswert bei dieser



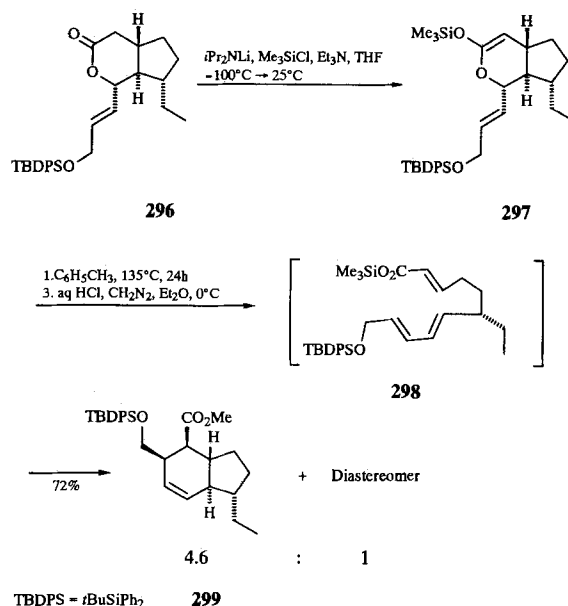
Sequenz ist die Abspaltung von Acetonitril aus dem primären Cycloaddukt **289**^[133].

Ein schönes Beispiel eines Diels-Alder-Retro-Diels-Alder-Prozesses findet man bei der Synthese von Ansa-Verbindungen aus Steroiden nach Winterfeldt et al., bei dem das Grundgerüst des Steroids fast vollständig aufgebrochen wird. So führt die Umsetzung von Ergosterolacetat **292** mit Propargylaldehyd **293** in siedendem Toluol direkt zur Ansa-Verbindung **295**. Bei der Verwendung von Lewis-Säuren bei Raumtemperatur kann dagegen das primäre Cycloaddukt **294** isoliert werden, das beim Erhitzen wiederum **295** ergibt^[134].

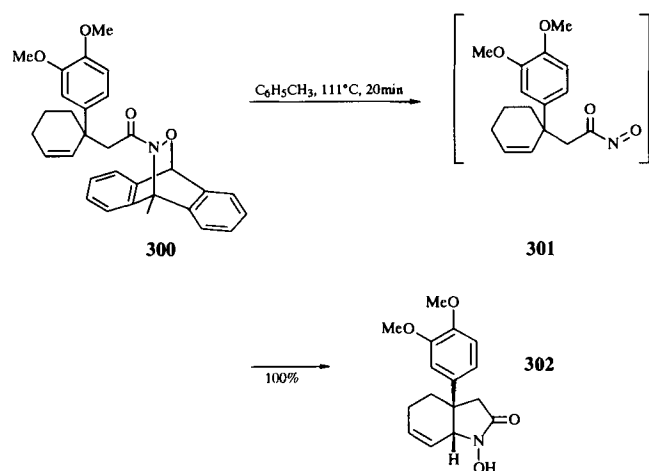


Auch für die umgekehrte Reaktionsfolge, die Retro-Diels-Alder-Diels-Alder-Sequenz, gibt es Beispiele^[135]. Bei Untersuchungen zur Synthese des Antibiotikums Indanomycin wurde von Burke et al. bei der Umsetzung von **296** mit Lithiumdisopropylamid und Chlormethylsilan unerwartet das Inden-Derivat **299** isoliert. Als Zwischenstufen können das Silylketenacetal **297** und das Retro-Diels-Alder-Addukt **298** formuliert werden^[135a].

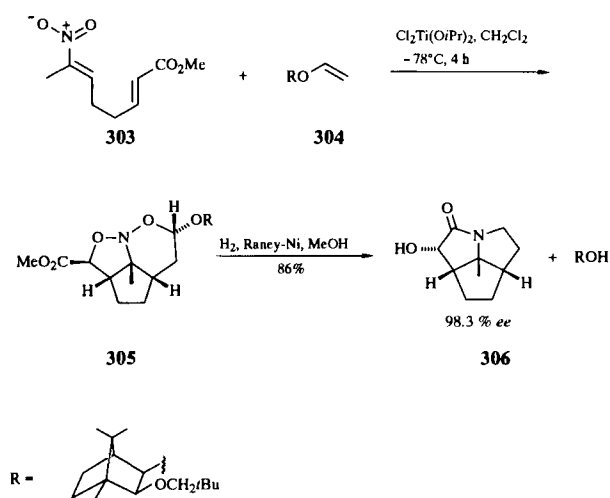
Diels-Alder-En-^[136] und Retro-Diels-Alder-En-Sequenzen^[137] sind unseres Wissens bislang zwar nicht systema-



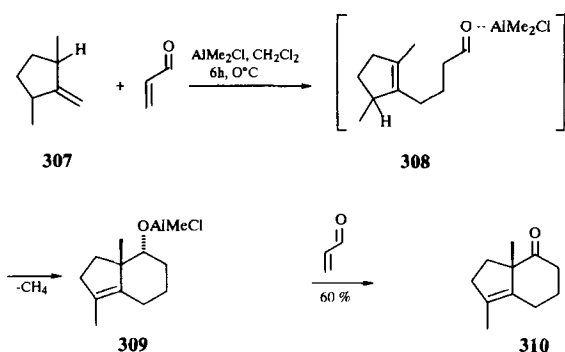
tisch untersucht worden, jedoch sind durchaus einzelne Beispiele wie die Umsetzung von **300** zu **302** im Rahmen der Synthese von Alkaloiden mit Perhydroindol-Skelett nach Keck et al. bekannt. Vermutlich kommt es hier durch Retro-Diels-Alder-Reaktion zur intermediären Bildung des Acylnitroso-Olefins **301**, das in einer Hetero-En-Reaktion zu **302** abreagiert^[137a].



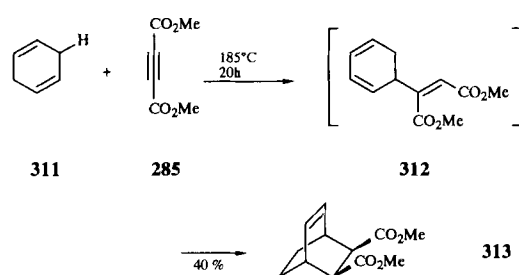
Durch die Sequenz von Diels-Alder-Reaktion und 1,3-Dipolarer Cycloaddition funktionalisierter Nitroalkene oder Nitrodiene lassen sich Heterocyclen aufbauen^[138]. So haben beispielsweise Denmark et al. aus dem enantiomerenreinen Vinylether **304** und **303** mit hoher induzierter (98.3%) und nicht-induzierter (99%) Diastereoselektivität das Nitrosoacetal **305** erhalten, das reaktiv unter Abspaltung des chiralen Auxiliars in das α -Hydroxylactam **306** übergeführt werden konnte^[139].



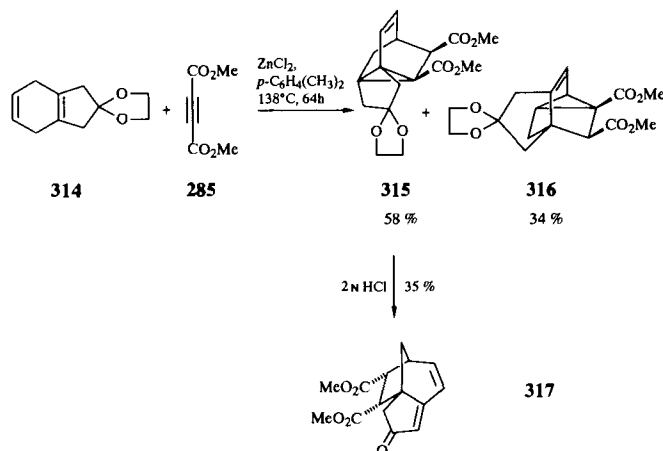
Die En-Reaktion^[140] kann ebenso wie die Diels-Alder-Reaktion mit sich selbst oder anderen pericyclischen und verwandten Prozessen kombiniert werden. Mit der Umsetzung von **307** mit Acrolein via **308** zu **309** stellten Snider et al. eine neuartige Anellierungsmethode vor. Bei Überschuß von Acrolein schließt sich eine Oppenauer-Oxidation zu **310** an^[141].



Die En-Diels-Alder-Sequenz ist erstmals vor vierzig Jahren am Beispiel der Umsetzung von 1,4-Cyclohexadien **311** mit Acetylendicarbonsäureester **285** via **312** zu **313** beschrieben^[142a] und mittlerweile verbessert worden^[142b, c].

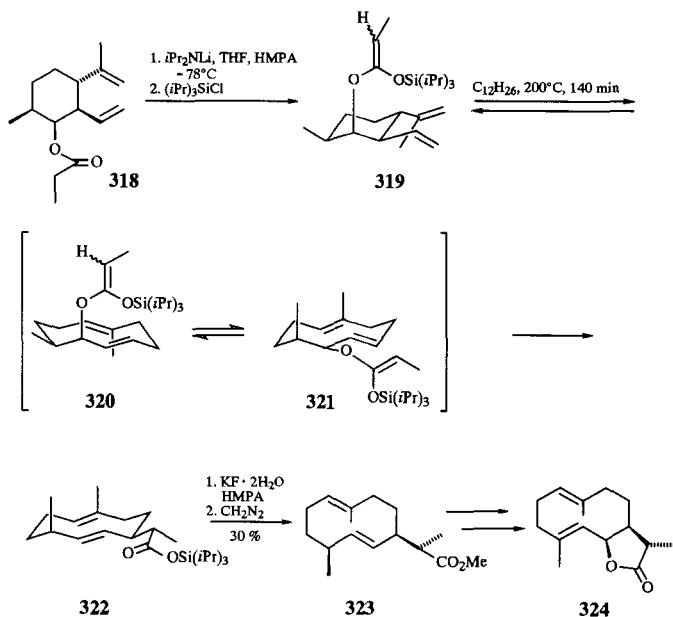


Diese Sequenz wurde von Giguere et al. für die Synthese des Grundgerüsts von Khusimon und Zizaen aufgegriffen. Erhitzen von **314** mit **285** in Xylol unter Rückfluß in Gegenwart von ZnCl_2 ergibt 58% **315** und 34% **316**. Das Hauptprodukt kann durch eine säurekatalysierte Reaktionsfolge in das gewünschte Tricyclo[6.2.1.0^{1,5}]undecan-Derivat **317** umgewandelt werden^[143].

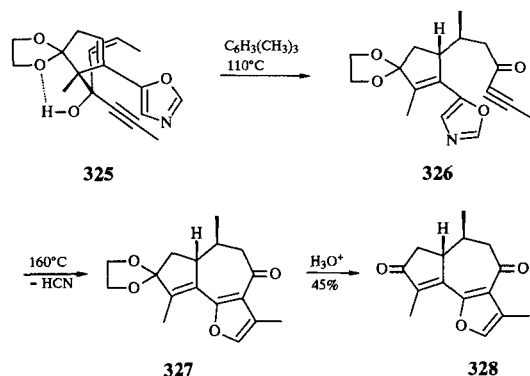


Die Verknüpfung von Claisen- und Cope-Reaktionen wurden bereits mehrfach bei Naturstoffsynthesen verwirklicht. So konnte die Claisen-Cope-Sequenz^[144] von Thomas et al. zur Darstellung von Sesquiterpenen wie β -Sinensal^[145] eingesetzt werden. Die Leistungsfähigkeit der Cope-Claisen-Sequenz^[144a, 146, 147] wurde von Raucher et al. anhand der

Synthese des Germanocrolids (+)-Dihydrocostunolid **324** demonstriert. Thermolyse des Ketenacetals **319**, erhalten durch Deprotonierung des entsprechenden Propionsäureesters **318** in Tetrahydrofuran/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) und Abfangen des Enolats mit Chlortriisopropylsilan, ergibt über **320** und **321** das Decadien **322**. Nachfolgende Hydrolyse und Veresterung führt zu **323** als einzigem Stereoisomer in 30 % Ausbeute^[147a].

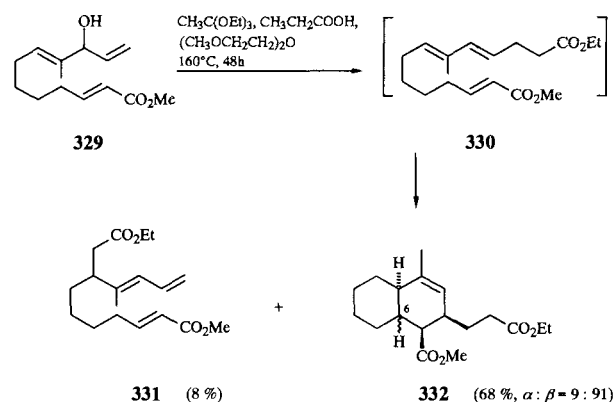


Beispiele für Oxy-Cope-Claisen- und Oxy-Cope-Cope-Sequenzen sind ebenfalls bekannt^[148]. Bei der Synthese des Tumoringhibitors Gnididion **328** durch Jacobi et al. bildet die intramolekulare Oxy-Cope-Umlagerung den Auftakt der Umsetzung von **325** zu **327**. Das nach Erhitzen von **325** auf 110°C isolierbare Oxy-Cope-Produkt **326** geht bei 160°C eine Diels-Alder-Retro-Diels-Alder-Reaktion zu **327** ein. Anschließend Hydrolyse liefert das Zielmolekül **328** in 45 % Ausbeute^[149].

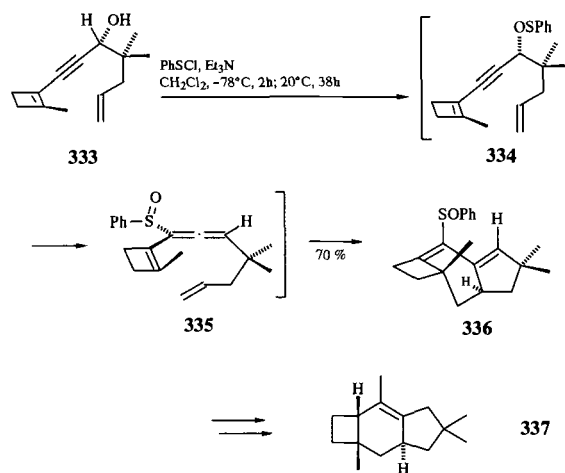


Claisen-Diels-Alder-Sequenzen wurden von Kraus et al. zur Synthese von Anthracyclinen, wie dem 11-Desoxydaunomycinin eingesetzt^[150]. Ein weiteres Beispiel für diese Sequenz ist die diastereoselektive Synthese von *trans*-Decalinen durch Mulzer et al. Erhitzen des sekundären Alkohols **329** mit Orthoessigsäureethylester in Gegenwart von Pro-

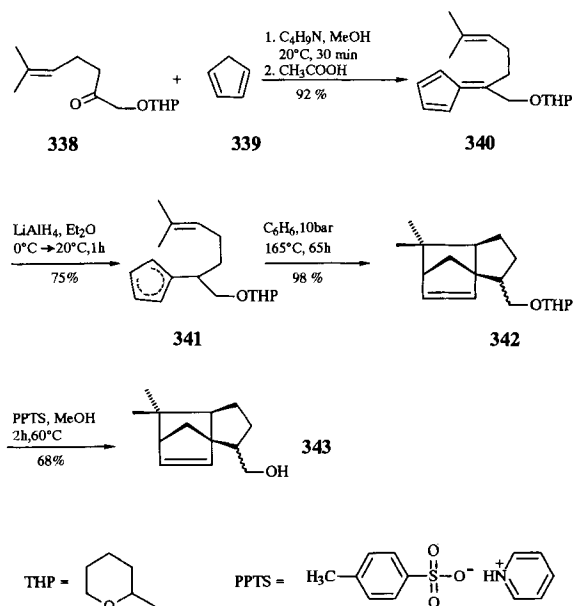
pionsäure auf 160°C ergibt primär die Claisen-Produkte **330** und **331**. Während **331** isoliert werden kann, reagiert **330** unter den Reaktionsbedingungen in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zu **332** ab^[151].



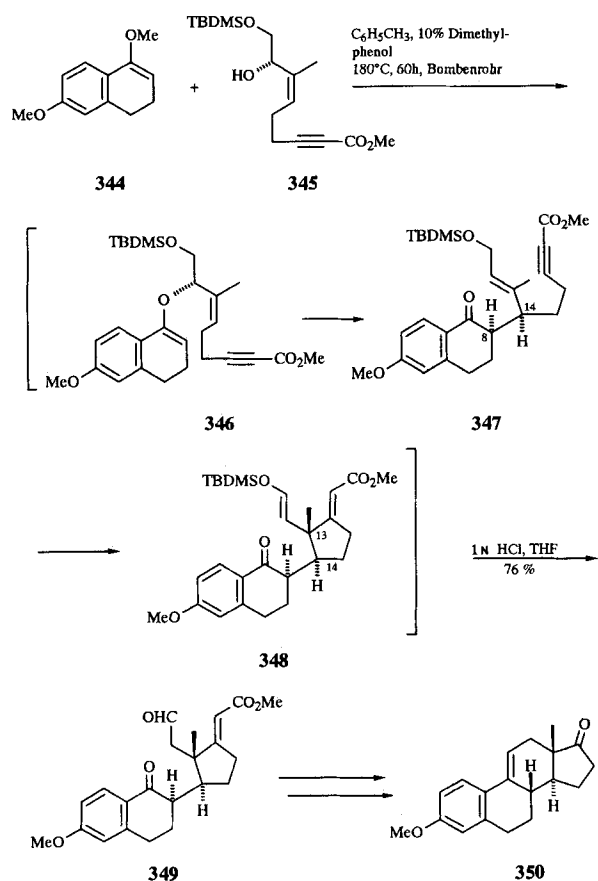
Wie Okamura et al. fanden, können Allenylsulfoxide und Allenylphosphanoxide durch [2,3]-sigmatrope Umlagerung aus Sulfensäureestern bzw. Phosphinsäureestern dargestellt werden und als Teil eines Diens mit Dienophilen in einer Diels-Alder-Reaktion abreagieren^[152]. Diese Strategie bildet das Kernstück der Synthese des Sesquiterpens (+)-Sterpuren **337**. Dabei wird **333** mit Phenylsulfonylchlorid zu **334** umgesetzt, das dann über die vermutete Zwischenstufe **335** das tricyclische **336** in 70 % Ausbeute ergibt^[153].



Eine 1,5-Wasserstoffverschiebung mit nachgeschalteter Diels-Alder-Reaktion bildet den Ausgangspunkt der Synthese natürlich vorkommender Isocedren-Derivate in racemischer Form von Bohlmann et al. Durch Kondensation des Tetrahydropyranylethers von 1-Hydroxy-6-methyl-5-hepten-2-on **338** mit Cyclopentadien **339** wird das Pentafulven **340** aufgebaut, das mit LiAlH_4 das substituierte Cyclopentadien **341** als Tautomerengemisch ergibt. Die Isomere befinden sich durch 1,5-H-Verschiebung im dynamischen Gleichgewicht. Bei der nachfolgenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktion reagiert nur eines der Isomere unter ständiger Neueinstellung des Gleichgewichts zum tricyclischen Produkt **342** ab, und ergibt nach Hydrolyse **343**^[154].

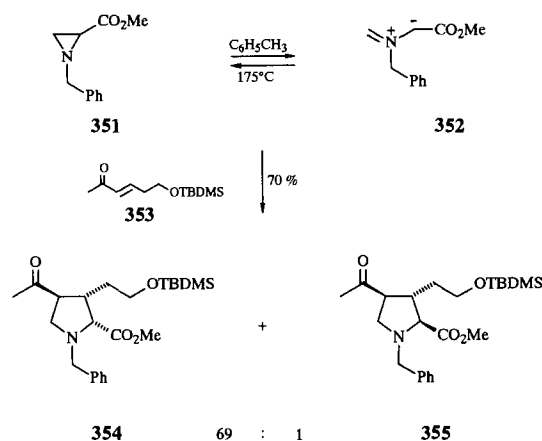


Auch die Claisen-En-Strategie läßt sich zur Synthese komplexer Moleküle ausnutzen^[140, 155]. So ergibt die säurekatalysierte Umsetzung des cyclischen Enoethers **344** nach Mikami et al. mit dem enantiomerenreinen (*S*)-(*Z*)-Allylalkohol **345** bei 180 °C mit hoher Diastereoselektivität (C-13/C-14: 100% *trans*; C-8/C-14: 90% *cis*) nach saurer Aufarbeitung das Cyclopentan-Derivat **349**, das nachfolgend in das (+)-Dehydroöstron-Derivat **350** überführt wurde. Die Claisen-Reaktion von **346** zu **347**, bei der die Konfiguration der beiden stereogenen Zentren C-8 und C-14 mit einer *syn*-Selektivität von 9:1 festgelegt wird, verläuft vermutlich über

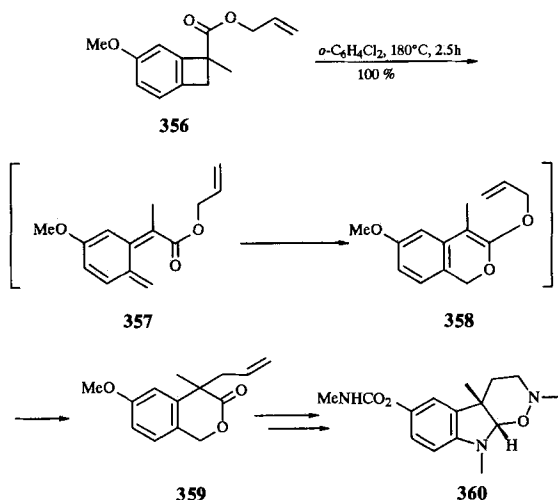


eine sesselförmige Übergangsstruktur; die sich anschließende intramolekulare En-Reaktion führt jeweils nur zu einem Diastereomer wie **349** als Hauptprodukt^[156].

Die meisten in 1,3-Dipolaren Cycloadditionen eingesetzten 1,3-Dipole werden in situ aus geeigneten Vorläufern gebildet^[157]. So besteht der klassische Zugang zu Azomethin-Yliden in der elektrocyclischen Ringöffnung von Aziridinen^[157b]. Thermolyse des Aziridins **351** zu **352** und anschließende 1,3-Dipolare Cycloaddition an das (*E*)-Enon **353** in Toluol bei 175 °C ergab regio- und diastereoselektiv die Pyrrolidine **354** und **355** in 70 % Ausbeute. **354** konnte von DeShong et al. in die Aminosäure (\pm)-*allo*-Kaininsäure übergeführt werden^[158].

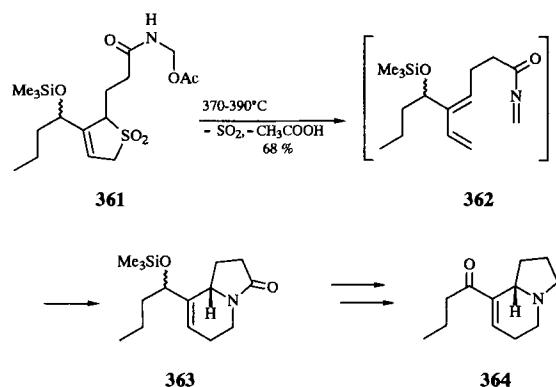


Orthochinodimethane spielen bekanntlich eine herausragende Rolle als 1,3-Diene in Domino-Prozessen^[159]. Sie können in verschiedenster Weise, unter anderem durch thermisch erlaubte, conrotatorisch verlaufende, elektrocyclische Ringöffnung von Benzocyclobutenen generiert werden^[129, 159]. Durch nachfolgende intramolekulare Diels-Alder-Reaktion gelang der Aufbau einer Vielzahl komplexer Gerüsttypen^[129, 159]. Mittlerweile klassische Beispiele sind die entlang dieser Route durchgeführten Synthesen von Steroiden^[159c, 160]. Daß Orthochinodimethane nicht nur als 1,3-Diene in Diels-Alder-Reaktionen Verwendung finden können, zeigen die Synthesen einiger Alkaloide der Calabarbohne^[161] durch Fukumoto et al. Schlüsselschritt der Syn-



these von (\pm)-Geneserin **360** ist die thermische Umsetzung von **356**. Dabei kommt es primär zu einer electrocyclischen Ringöffnung unter Bildung von **357**, das nach electrocyclischem Ringschluß zu **358** und abschließender [3,3]-sigmatroper Umlagerung **359** ergibt^[161].

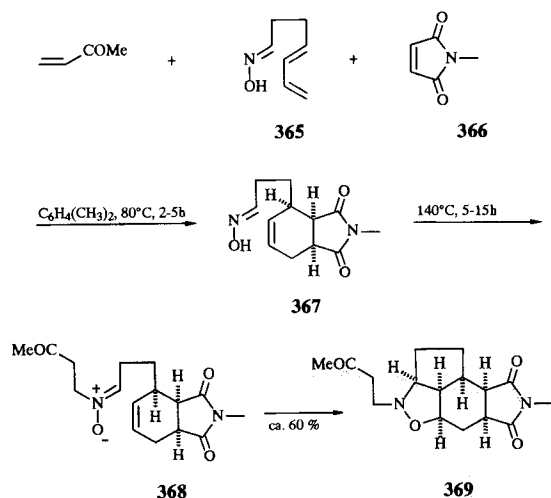
Orthochinodimethane und andere 1,3-Diene können auch durch cheletrope Reaktionen gebildet werden. Synthetisch am weitesten verbreitet ist die Extrusion von SO₂ aus Sulfoxen^[162]. Bei der Synthese von Elaeokanin A **364** nach Wein-



reb et al. ergab die Thermolyse von **361** bei 370–390 °C das bicyclische Lactam **363**, dessen Bildung vermutlich über das nicht isolierbare **362** verläuft^[163].

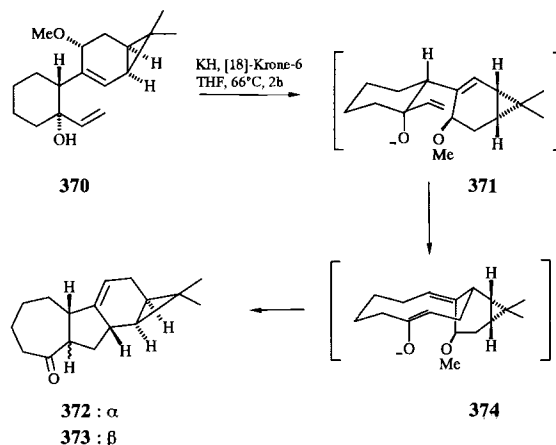
4.3. Pericyclisch-anionische Sequenz

Kombinationen eines pericyclischen mit einem nicht pericyclischen Prozeß sind bislang nur wenig untersucht worden. Daß solche Reaktionsfolgen möglich sind, zeigten Grigg et al. mit der Umsetzung eines Gemisches von Methylvinylketon, **365** und **366** in Xylol bei 80 °C. Hierbei wird zunächst



aus **365** und **366** in einer intermolekularen Diels-Alder-Reaktion das Cycloaddukt **367** gebildet, das bei 140 °C mit Methylvinylketon in einer intermolekularen Michael-Addition den 1,3-Dipol **368** ergibt, der schließlich intramolekular zu **369** abreagiert^[164].

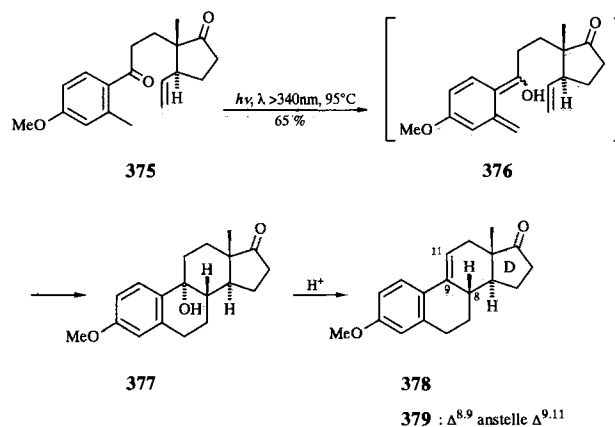
Ein Domino-Prozeß, der eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung mit nachfolgender S_N-Reaktion zur Synthese von Hydroazulenonen nutzt, wurde von Paquette et al. bei der Umsetzung von **370** verwirklicht. Reaktion von **370** mit Kaliumhydrid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von [18]Krone-6 führt nach Bildung des Alkoholats **371** über eine sesselförmige Übergangsstruktur mit einer axialen Oxy-anion-Gruppe zum *trans-trans*-Cyclodecadien **374**. In dieser Anordnung kann eine transannuläre S_N-Substitution unter Bildung des Hydroazulenons **373** erfolgen. Unter den Reaktionsbedingungen tritt jedoch die Bildung eines Enolats auf, das beim Quenchen mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung bei –78 °C ein 2:1-Gemisch von **372** und **373** ergibt^[165].



5. Photochemische Sequenzen

Die Kombination von photochemischen und thermischen Reaktionen ist bisher wenig untersucht worden, wenngleich hier ein großes Potential vorliegt, da das „Reagens“ *hν* viele Funktionalitäten und Reagentien toleriert und trotzdem viel kann. So lassen sich durch Licht Isomerisierungen, Additionen, Spaltungen und auch Umlagerungen initiieren.

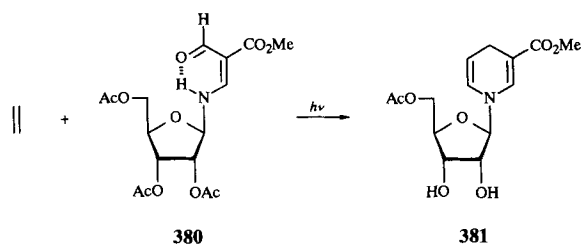
Eine elegante sequentielle Synthese von enantiomerenreinem Östron gelang Quinkert et al. unter Verwendung einer photochemischen Isomerisierung. Sie konnten zeigen, daß reaktive *o*-Chinodimethane nicht nur durch electrocyclische Ringöffnung von Benzocyclobutenen, sondern auch durch lichtinduzierte Tautomerie aus *o*-alkylsubstituierten Aceto-



phenon-Derivaten zugänglich sind. Bestrahlung von **375** mit Licht der Wellenlänge >340 nm führt intermediär zu **376**, das dann eine stereoselektive intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zu **377** als Hauptprodukt eingeht. Aufgrund seiner Instabilität wurde **377** nicht isoliert, sondern direkt mit Oxalsäure zu den konstitutionsisomeren Steroiden **378** und **379** dehydratisiert (**378:379** = 95:5)^[166].

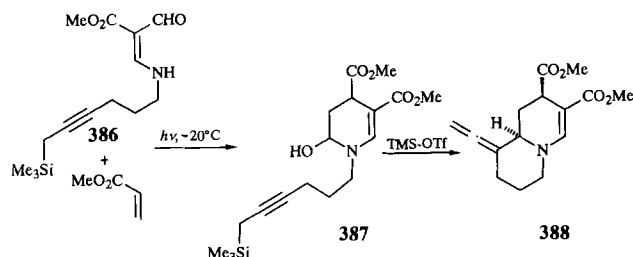
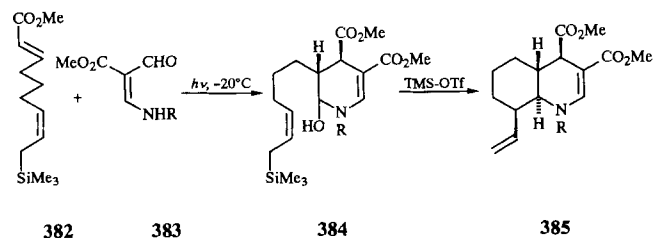
Zu den synthetisch ergiebigsten Photoreaktionen zählen die [2+2]-Cycloadditionen von Olefinen und cyclischen Enonen oder 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen. Bei der Photoaddition von 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen, bekannt als de-Mayo-Reaktion, schließt sich im allgemeinen eine Retroaldol-Reaktion und Recyclisierung zu Dihydropyranen an^[167]. Diese Strategie wurde in vielfältiger Weise zur Synthese von Iridoiden und Secoiridoiden genutzt^[168].

Wir haben kürzlich zeigen können, daß über eine photochemische Cycloaddition von Enamin-carbaldehyden an Alkene in sehr guten Ausbeuten auch substituierte 1,4-Dihydropyridine synthetisiert werden können^[169]. Ein Beispiel hierfür ist die Darstellung des NADH-Analogons **381** aus **380** und Ethen^[169b]. Bei diesen Reaktionen entsteht primär

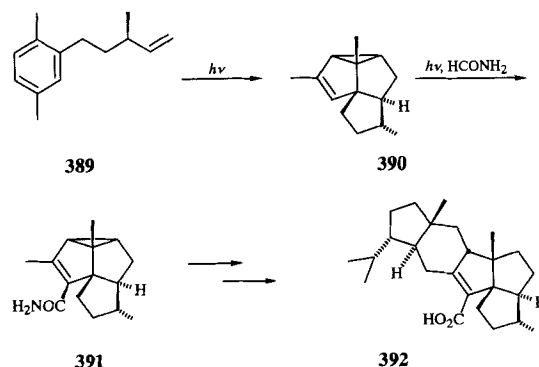


ein 2-Hydroxytetrahydropyridin, das bei Anwesenheit von Säuren über ein Iminium-Ion ein 1,4-Dihydropyridin bildet. Die Iminiumsalze können auch intramolekular von Allylsilan- oder Propargylsilan-Gruppen abgefangen werden^[170]. Allerdings handelt es sich hierbei im strengerem Sinne nicht um eine Domino-Reaktion, da der im Überschuß zugefügte Cycloadditionspartner erst entfernt werden muß, bevor die Lewis-Säure, die für den zweiten Cyclisierungsschritt erforderlich ist, zugegeben werden kann. Die Allyl- oder Propargylsilan-Einheit kann entweder im Alken oder im Enamin-carbaldehyd vorliegen. Über eine Variation der Kettenlänge können so Chinolizidine, Cyclohexanopyridine, Pyridino-azepine und Cyclopentanopyridine aufgebaut werden. Alle Reaktionen verlaufen mit hoher Stereoselektivität. Beispielsweise entsteht in der Reaktion von **382** und **383** über die Zwischenstufe **384** nur eines der acht möglichen Diastereomere, nämlich **385**^[170a]. Bestrahlung eines Gemisches aus Methylacrylat und **386** ergibt **387**, das nach Abdestillieren des im Überschuß eingesetzten Acrylats mit Trimethylsilyltriflat zum Allen **388** führt^[170b].

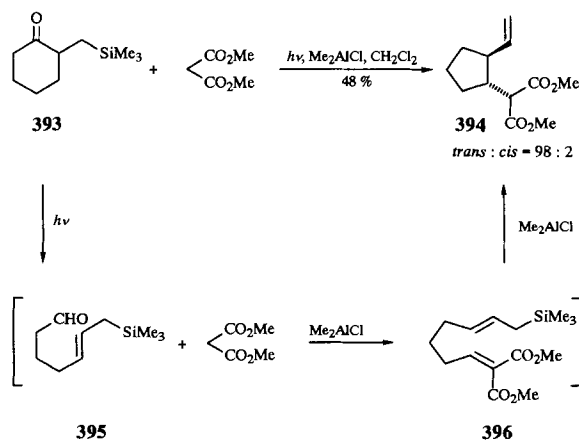
Eine potente Sequenz zum Aufbau komplexer Moleküle ist die photochemische *meta*-Cycloaddition von Arenen und Alkenen, bei der drei C-C-Bindungen geknüpft werden^[171]. Ausgehend von einfachen Substraten erfolgt die Photoaddition mit nahezu quantitativer Ausbeute. Das Verfahren ist bereits in vielfältiger Weise von Wender et al. zur Synthese von Naturstoffen wie Silphinen, Subergorginsäure, Grayanotoxin und Retigeraninsäure **392** verwendet worden^[172]. So führt die *meta*-Photoaddition des enantiomerenreinen **389** zum angular anellierten Tricyclopentan-System **390**, das



in einem zweiten photochemischen Schritt nach Zugabe von Formamid unter Öffnung des Vinylcyclopropan das Triquinan **391** ergibt. Aus **391** kann dann die pentacyclische Retigeraninsäure **392** in wenigen Stufen – darunter eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zur Bildung des 5,6-Ringsystems – aufgebaut werden^[172b].



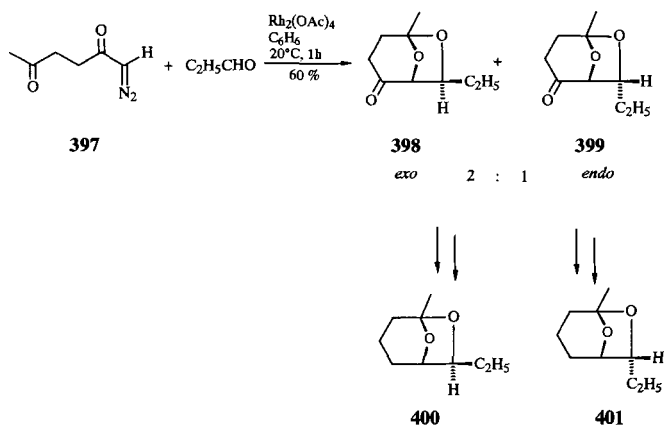
Auch die Kombination einer photochemischen Spaltung mit thermischen Reaktionen läßt sich nutzen. Wir haben zeigen können, daß Allylsilane mit einer Aldehydgruppe photochemisch durch Norrish-Typ-I-Spaltung aus Trimethylsilylmethylcycloalkanonen zugänglich sind^[174a]. Die Kombination dieser Reaktion mit der Tandem-Knoevena-



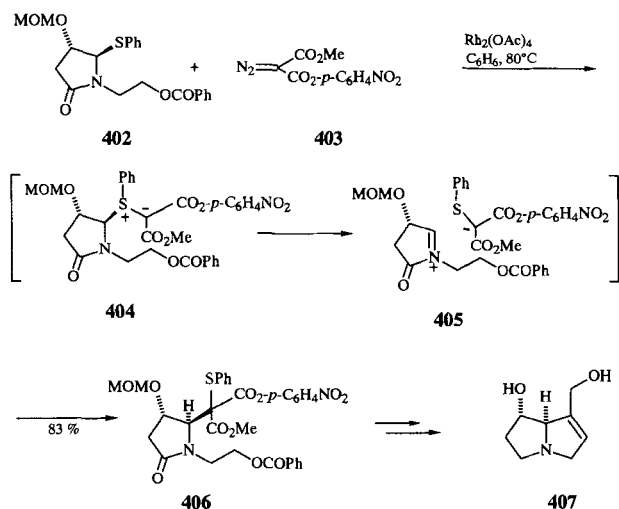
gel-Allylsilan-Cyclisierung ermöglicht einen effizienten und stereoselektiven Zugang zu *trans*-substituierten Cyclopentanen und Cyclohexanen aus einfachen Vorstufen^[173]. Bestrahlung einer Mischung von **393**, Malonsäuredimethylester und Dimethylaluminiumchlorid mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe ($\lambda > 280$ nm) führt direkt zu **394**. Als Zwischenstufen treten hierbei der Aldehyd **395** und das Knoevenagel-Produkt **396** auf.

6. Sequenzen mit Carbenen

Carbene und Carbenoide können bekanntlich mit einer Reihe von funktionellen Gruppen reagieren, wobei oft ein neues reaktives Intermediat entsteht, das weitere Folgereaktionen eingehen kann. Cyclische Carbonyl-Ylide beispielsweise lassen sich durch intramolekulare Umsetzung von Metallcarbenoiden mit Carbonylgruppen darstellen und nachfolgend mit Dipolarophilen in inter- oder intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloadditionen umsetzen. Diese Sequenz ermöglicht die Synthese einer Vielzahl substituierter Furanne^[174]. Bei der Reaktion von **397** und Propionaldehyd mit Rhodium(II)-acetat erhielten Padwa et al. ein 2:1-Gemisch der *exo*- und *endo*-Produkte **398** und **399**, die in *exo*- bzw. *endo*-Brevicomine **400** bzw. **401** übergeführt wurden^[175].

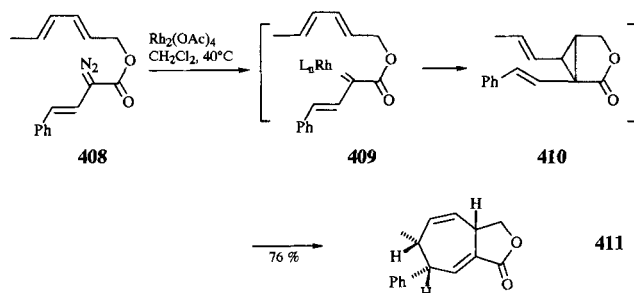


Die in-situ-Bildung von Sulphonium-Yliden durch inter- oder intramolekulare Reaktion eines Sulfids mit einem Carben ist die Basis einer Strategie von Kametani et al., die bis



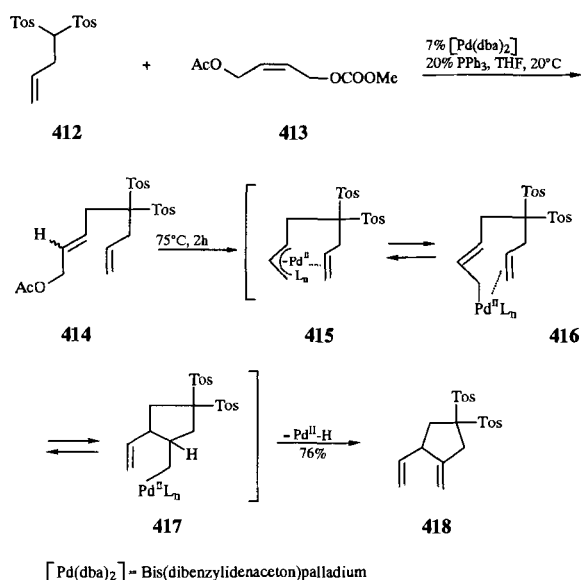
jetzt die Synthese von Penemen, Carbapenemen und Pyrrolizidin-Alkaloiden ermöglicht hat^[176]. Ausgehend von **402** und **403**, vermutlich via **404** und **405** wurde **406** synthetisiert, das in (+)-Heliotridin **407** übergeführt werden konnte^[176a].

Nach Davies et al. sind Ringsysteme wie [3.2.1]Bicycloocta-2,6-diene, Cyclopentene und Cycloheptadiene stereoselektiv durch eine Rhodium(II)-katalysierte intramolekulare Cyclopropanierung gefolgt von einer Cope-Umlagerung zugänglich^[177]. Bei der Synthese des Cycloheptadiens **411** findet nach der Bildung des Styrylcarbenoids **409** aus der Diazoverbindung **408** zunächst eine stereospezifische intramolekulare Cyclopropanierung statt. Das *cis*-Divinylcyclopropan **410** geht dann unter den Reaktionsbedingungen eine intramolekulare Cope-Umlagerung zu **411** ein^[177a].



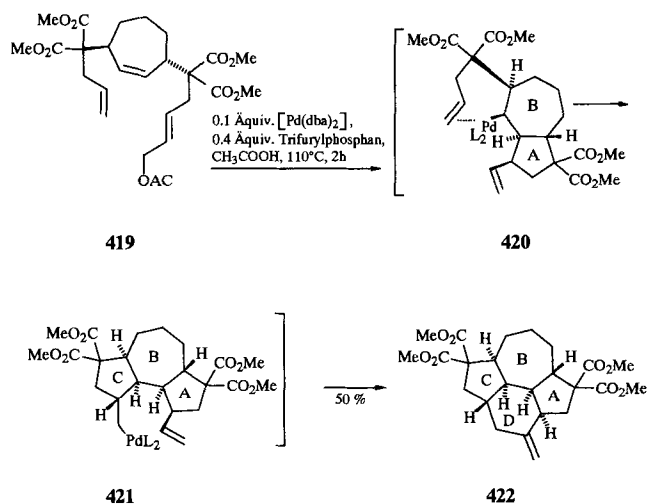
7. Übergangsmetallkatalysierte Sequenzen

Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen haben lange Zeit nur eine untergeordnete Rolle bei der Synthese komplexer organischer Strukturen gespielt; dieses Bild hat sich mittlerweile gründlich gewandelt^[178]. Die Magnesium-En-Reaktion und verwandte stöchiometrische Prozesse haben große Bedeutung in der organischen Synthese, insbesondere zum Aufbau von Carbocyclen^[179]. Noch attraktiver sind jedoch die katalytischen Varianten, wie die Palladium-En-Reaktion mit anschließender irreversibler β -Eliminierung oder Insertion und nachfolgender reduktiver Eliminierung^[180]. In einigen Fällen ist es sogar möglich, die cyclisierungsfähigen Systeme in situ zu erzeugen. So entsteht bei der



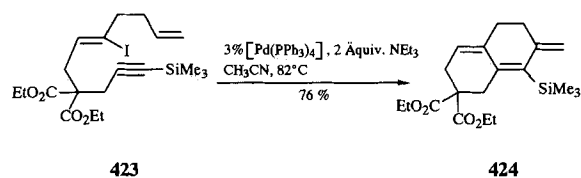
Reaktion von **412** mit **413** durch Pd⁰-katalysierte Alkylierung **414**, das dann vermutlich via **415** und **416** zum En-Produkt **417** cyclisiert; β -Eliminierung zu **418** beschließt die Reaktionsfolge^[181].

Später wurde gefunden, daß die intramolekulare Heck-Reaktion mit der β -Eliminierung konkurrieren kann. So ergibt die Palladium-katalysierte Umsetzung des 1,4-*trans*-substituierten Cycloheptens **419** den Tetracyclus **422** in 50 % Ausbeute. Dabei wird vermutlich in einer Palladium-En-Reaktion zunächst Ring A unter Bildung von **420** geschlossen. Die Ringe C und D werden dann in zwei intramolekularen Heck-Reaktionen (**420** \rightarrow **421** \rightarrow **422**) aufgebaut. Erstaunlicherweise findet in der Metall-En-Reaktion ein Angriff der Allylpalladium-Komponente auf die *Re*-Seite des Cycloheptens unter Bildung eines *trans*-anellierten Perhydroazulens statt. Beim entsprechenden Cyclohexen-Derivat erfolgt der Angriff „von unten“^[182].

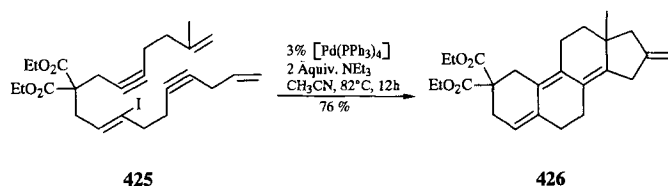


Die bei der inter- und intramolekularen Heck-Reaktion auftretenden Alkyl-, Alkenyl- oder Allylpalladium-Spezies können durch eine Vielzahl von Nucleophilen abgefangen werden, z.B. auch durch C,N- und O-Nucleophile^[183].

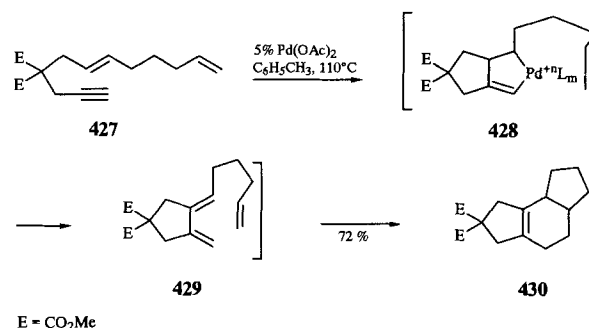
Zwei Ringe in einer Syntheseoperation lassen sich aufbauen, wenn der ersten Heck-Reaktion eine weitere folgt, die im ersten Schritt entstandene Palladium-Spezies also durch eine Doppel- oder Dreifachbindung abgesättigt wird (z.B. **423** \rightarrow **424**)^[184]. Das bei der zweiten Heck-Kupplung auftretende reaktive Intermediat kann auch mit Nucleophilen abgefangen werden^[185].



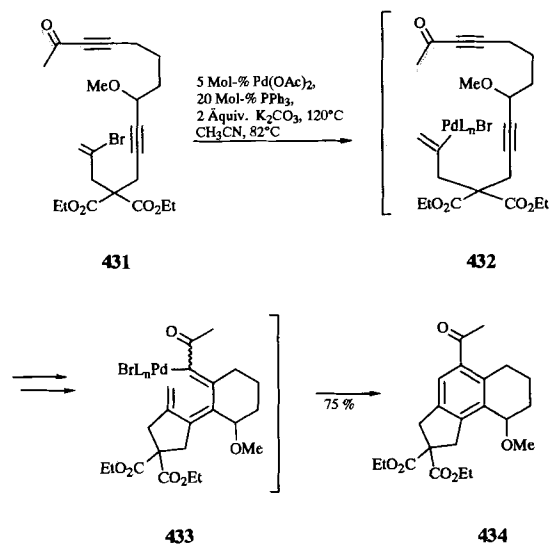
Mittlerweile konnte gezeigt werden, daß es mit derartigen intramolekularen Domino-Heck-Cyclisierungen auch möglich ist, drei und sogar vier Ringe in einer Synthesesequenz herzustellen (z.B. **425** \rightarrow **426**)^[186].



Die Palladium-katalysierten Reaktionen sind in jüngster Zeit insbesondere von Trost et al. um eine weitere Facette, nämlich die Cycloisomerisierungen von Eninen und verwandten Systemen, bereichert worden^[187]. So entsteht das 1,3-Dien **429**, das unter den Reaktionsbedingungen in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zu **430** cyclisiert, durch Umsetzung des Dienins **427** mit Pd(OAc)₂. Vermutete Zwischenstufe der Cycloisomerisierung ist **428**^[187a]. Von großem Nutzen dürften auch die ebenfalls von Trost et al. entwickelten Palladium-katalysierten alkylierenden Cyclisierungen von Eninen^[188] sowie die Palladium-katalysierten Trimethylenmethan-Cycloadditionen^[189] sein.

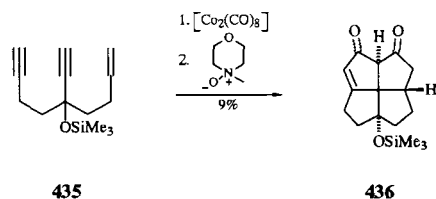


Ebenfalls unter Heck-Bedingungen verlaufen die Synthesen *o*-bisanellierter Arene durch Domino-Cyclisierung von Endiinen, die de Meijere et al. gelangen^[190]. So kommt es bei der Reaktion von **431** mit Pd(OAc)₂/PPh₃ unter basischen Bedingungen (K₂CO₃) wahrscheinlich zunächst zur Bildung des entsprechenden Alkenylpalladium-Derivats **432**, das in zwei aufeinanderfolgenden *exo-dig*-Cyclisierungen vermutlich zu **433** abreagiert. **433** führt entweder via Heck-Kupp-

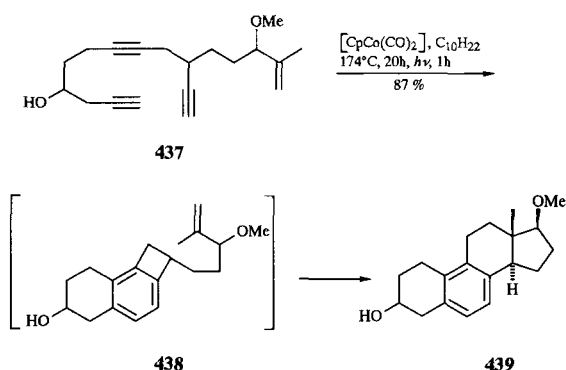


lung oder über eine electrocyclische Reaktion mit nachfolgender Eliminierung zu **434**^[190c].

Leistungsfähige Übergangsmetallkatalysierte sequentielle Reaktionen sind nicht auf palladiumorganische Reaktionen beschränkt^[191]. So sind es zwei aufeinanderfolgende intramolekulare Pauson-Khand-Reaktionen, mit denen Keese et al. das offenkettige Endiin **435** in das tetracyclische Fencstrendion **436** umwandeln konnten^[192].



Ein schönes Beispiel für die Leistungsfähigkeit metallorganischer Reagentien ist der $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$ -katalysierte Aufbau von Steroiden mit einem aromatischen B-Ring in nur einem Schritt aus dem acyclischen Vorläufer **437**. Dabei findet zunächst eine intramolekulare Alkin-Cyclisierung unter Bildung des isolierbaren Cyclobutatetrahydronaphthalins **438** statt. Electrocyclische Ringöffnung und intramolekulare Diels-Alder-Reaktion ergeben dann das Steroid-Derivat **439** in hoher Ausbeute^[193]. **438** läßt sich unter leicht variierten Bedingungen auch isolieren. Cobalt-katalysierte Reaktionen wurden von Vollhardt et al. in vielfältiger Weise auch für die Synthese anderer interessanter Verbindungen eingesetzt^[194].

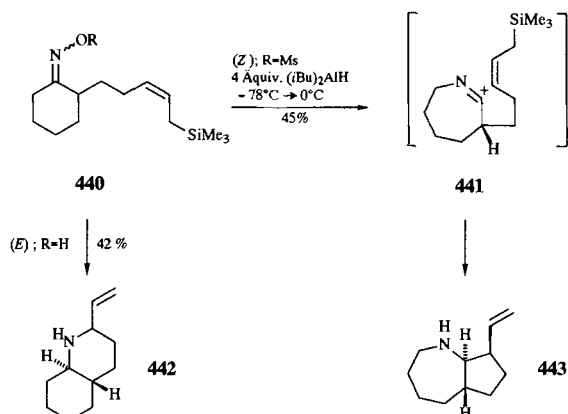


8. Und was es sonst noch so gibt

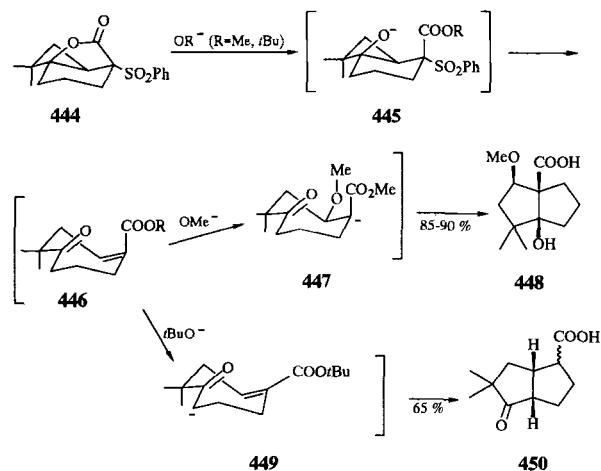
In den vorgehenden Kapiteln haben wir gezeigt, daß man Reaktionssequenzen kationisch, anionisch, radikalisch, pericyclisch, photochemisch oder metallkatalysiert starten kann. Aber es gibt noch eine Fülle von anderen Möglichkeiten, nämlich Umlagerungen, Fragmentierungen, Oxidationen, Reduktionen und enzymatische Prozesse. Voraussetzung ist hierbei natürlich wieder die Bildung einer hochreaktiven funktionellen Gruppe in Gegenwart einer oder mehrerer anderer funktioneller Gruppen.

Eine Domino-Beckmann-Umlagerung-Allylsilan-Cyclisierung wurde von Schinzer et al. beschrieben. Hierbei wird aus dem (Z)-Oximsulfonat **440** ($\text{R} = \text{Ms}$) und vier Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid ein reaktives Iminium-

Ion **441** gebildet, das stereoselektiv mit der Allylsilan-Komponente in **441** intramolekular zu **443** abreagiert. Das (E)-Oxim **440** ($\text{R} = \text{H}$) führt dagegen überraschenderweise zu **442**, da hier die Allylsilan-Cyclisierung schneller verläuft als die Beckmann-Umlagerung^[195].

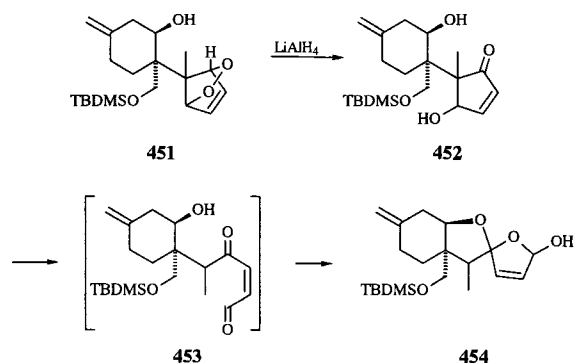


Interessante Wege eröffnen sich auch, wenn nach einer einleitenden Fragmentierungsreaktion eines Bicyclus zu einem ringaufgeweiteten Zwischenprodukt eine Recyclisierung stattfindet. So reagiert nach Kende et al. das durch Grob-Fragmentierung aus **444** via **445** entstandene **446** je nach Wahl der Base entweder in einer Reaktion vom Aldoltyp über **447** zu **448** oder in einer 1,4-Addition über **449** zu **450**^[196].



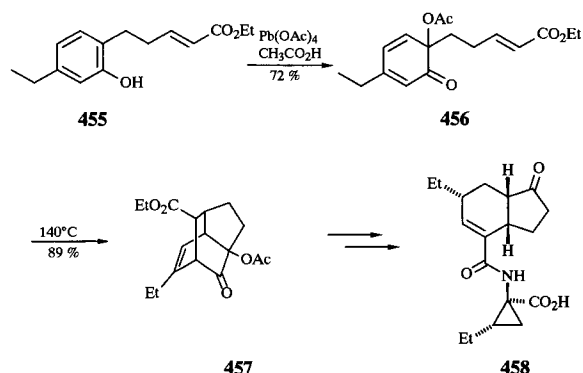
Eine Domino-Fragmentierung-Retroaldol-Reaktion fanden Ziegler und Sobolov bei der Synthese des Tricyclus **454** bei Versuchen zur Darstellung des Trichothecens Anguidin. Das $^1\text{O}_2$ -Cycloaddukt **451** führt mit LiAlH_4 unter Fragmentierung zu **452**, das eine Retroaldol-Reaktion zu **453** und zweifache $\text{C}=\text{O}$ -Addition unter Bildung von **454** eingeht^[197].

In der Biosynthese sind oxidative und reduktive Prozesse häufig Auftakt zu komplexen Reaktionsfolgen, man denke nur an die Phenoloxidation^[198], die Arachidonsäurekaskade^[199] und die Photosynthese^[200]. Besonders interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Toxizität von Naturstoffen mit einem Endiin-Strukturelement wie Neocarzinostatin,

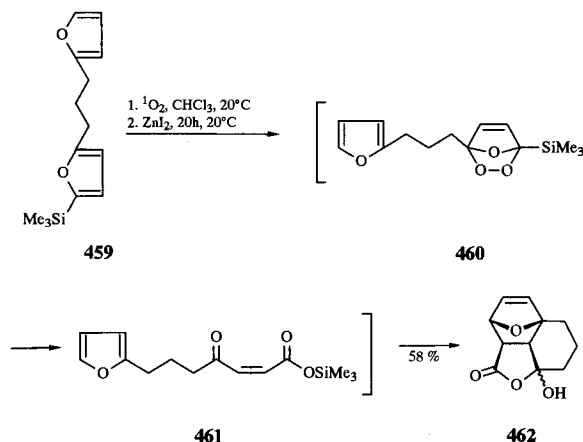


die auf der intermediären Bildung eines Aryl-Diradikals beruht^[201]. Auch in der organischen Synthese können Reduktionen^[202, 203] und Oxidationen^[204, 205] Sequenzen einleiten.

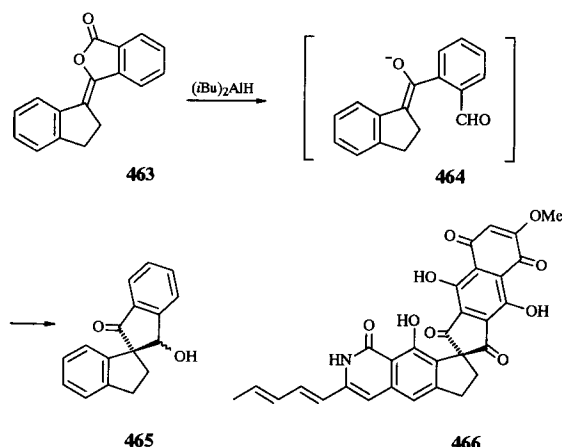
Twistane können nach Yates et al. durch eine Sequenz aus Wessely-Oxidation und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion dargestellt werden. Bleitetraacetat oxidiert das Phenol **455** zum Intermediat **456**, das bei 140°C zu **457** abreagiert. **457** wurde in die (\pm)-Coronafacinsäure **458** umgewandelt^[204b].



Furane lassen sich leicht zu γ -Keto- α,β -ungesättigten Estern oxidieren, die als elektronenarme Dienophile Diels-Alder-Reaktionen eingehen können^[205]. In einer bemerkenswerten Eintopfreaktion gelang Feringa et al. durch selektive Photooxidation des Bisfurans **459** mit $^1\text{O}_2$ die Bildung des Endoperoxids **460**, das sich zu **461** öffnet und nach Zugabe von ZnI_2 zu **462** cyclisiert^[205a].



In einer Modellstudie zur Synthese von (\pm)-Fredericamycin A **466** wurde das Lacton **463** mit DIBAH zum Aldehyd **464** reduziert, der in situ in einer intramolekularen 5-(enol-endo)-*exo-trig*-Reaktion vom Aldoltyp zum Spiroketol **465** cyclisierte. Eine entsprechende Folge von Reduktion und Aldol-Reaktion konnte auch zum Aufbau des Gerüsts des Naturstoffes benutzt werden^[203].



Zusammenfassung und Ausblick

Sequentielle Transformationen ermöglichen einen einfachen, eleganten und effizienten sowie häufig hochselektiven Zugang zu einer Vielzahl komplexer Verbindungen; es werden hierbei mehrere Reaktionen zu Sequenzen vereinigt, die in Art von Domino- oder Konsektiv-Transformationen ablaufen können. Als Primärschritte lassen sich kationische, anionische, radikalische sowie pericyclische und auch metallorganische, photochemische, oxidative und reduktive Prozesse verwenden. Die folgenden Schritte können vom gleichen oder von einem anderen Typ sein; häufig findet man Sequenzen mit Reaktionen vom gleichen Typ, aber auch andere Reaktionsabläufe, wie insbesondere die anionisch-pericyclischen Sequenzen, sind mit großem Erfolg angewendet worden.

Sequentielle Transformationen sind jedoch nicht nur effizient und ästhetisch, sondern sie leisten auch einen Beitrag zur Erhaltung der Umwelt. Es handelt sich hierbei um eine neue Synthesestrategie, die helfen kann, das Entstehen von Abfällen zu verringern. So lassen sich bei Reaktionssequenzen zahlreiche Aufarbeitungsschritte wie chromatographische Reinigung, Extraktion, Umkristallisation etc. vermeiden. Es müssen hierbei natürlich die gleichen Anforderungen gestellt werden wie an konventionelle Synthesen. Sie müssen hochselektiv, mit guten Ausbeuten sowie möglichst unter Vermeidung von toxischen Lösungsmitteln und Reagentien durchgeführt werden können. Es versteht sich auch von selbst, daß es nicht sinnvoll ist, Sequenzen – und seien sie noch so elegant – zu entwickeln, wenn die Synthese der Edukte für die Sequenzen einen längeren Reaktionsweg erfordert als die Herstellung des angestrebten Zielmoleküls durch Einzelschritt-Reaktionen. Die genannten Voraussetzungen erfüllen z.B. die von uns entwickelte Tandem-Knoevenagel-Hetero-Diels-Alder-Reaktion und die davon abgeleiteten Reaktionen. Sie verlaufen in guten Ausbeuten und

unter milden Bedingungen, im allgemeinen bei 25 °C und pH 7.0 unter Verwendung katalytischer Mengen eines Ammoniumsalzes, nahezu vollständig regio- und stereoselektiv. Die Anwendungsbreite ist sehr groß und die Edukte – einfache Aldehyde und 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen – sind gut zugänglich.

In diesem Aufsatz sollten Gesetzmäßigkeiten der sequentiellen Transformationen aufgezeigt werden; auf dieser Grundlage sollten sich weitere, bisher unbekannte Reaktionsabläufe finden lassen. So sind auf der Landkarte der sequentiellen Transformationen viele weiße Flecken – insbesondere im Bereich der Kombination ungleicher Reaktionen –, die zu neuen Aktivitäten anregen sollen. Sequentielle Transformationen müssen in Zukunft verstärkt in die Syntheseplanung einbezogen werden. Die Entwicklung und Anwendung neuer effizienter und selektiver Reaktionssequenzen wird sicherlich ein interessantes und aktuelles Forschungsgebiet der nächsten Jahre werden.

Es ist mir (L. F. T.) eine besondere Freude, allen meinen Mitarbeitern für ihr Engagement und ihre exzellenten Leistungen, die sich in zahlreichen wissenschaftlichen Beiträgen widerspiegeln, herzlich zu danken. Frau Sharon Williams und Frau Vivian Reither sind wir für die Hilfe bei der Erstellung des Manuskriptes und der Zeichnungen und Herrn Jens Fennen für zahlreiche Literaturrecherchen sehr verbunden. Für die Unterstützung der beschriebenen eigenen Arbeiten möchten wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Bayer AG, der BASF AG, der Degussa AG, der Hoechst AG und der Merck AG unseren Dank aussprechen.

Eingegangen am 14. April 1992 [A 891]

- [1] Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 313.
- [2] a) R. B. Herbert, *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 185; b) M. H. Beale, *ibid.* **1991**, 8, 441; c) D. M. Harrison, *ibid.* **1990**, 7, 459; d) B. Franck, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 429.
- [3] E. Leete, *Planta Med.* **1990**, 56, 339.
- [4] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 762; *ibid.* **1917**, 876; C. Schöpf, G. Lehmann, W. Arnold, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 779.
- [5] a) E. E. van Tamelen, J. D. Willet, R. B. Clayton, K. E. Lord, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4752; b) E. E. van Tamelen, *ibid.* **1982**, 104, 6480; c) E. J. Corey, W. E. Russey, P. R. Ortiz de Montellano, *ibid.* **1966**, 88, 4750; d) E. J. Corey, S. C. Virgil, *ibid.* **1991**, 113, 4025; e) E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sarshar, *ibid.* **1991**, 113, 8171; f) E. J. Corey, S. C. Virgil, D. R. Liu, S. Sarshar, *ibid.* **1992**, 114, 1524.
- [6] a) L. F. Tietze, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 47; b) F. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423; c) G. H. Posner, *ibid.* **1986**, 86, 831; d) L. F. Tietze in *Selectivity – A Goal for Synthetic Efficiency* (Hrsg.: W. Bartmann, B. M. Trost), Verlag Chemie, Weinheim, **1984**, S. 299.
- [7] M. J. Chapdelaine, M. Hulce, *Org. React.* **1990**, 38, 225.
- [8] a) B. Franck, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 343; b) A. Eschenmoser, *ibid.* **1988**, 100, 5 bzw. **1988**, 27, 5; c) P. R. Alefounder, G. J. Hart, A. D. Miller, U. Beifuss, C. Abell, F. J. Leeper, A. R. Battersby, *Biorg. Chem.* **1989**, 17, 121; d) F. J. Leeper, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 171; e) A. I. Scott, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 308; *Angew. Chem.* **1993**, 105, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, im Druck; f) A. R. Battersby, F. J. Leeper, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1261.
- [9] a) G. H. Cookson, C. Rimington, *Biochem. J.* **1954**, 57, 476; b) D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2601, 2605.
- [10] B. Franck, C. Wegner, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 419; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 424.
- [11] L. F. Tietze, H. Geissler, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [12] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 1890.
- [13] G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5068.
- [14] Übersichten: a) E. E. van Tamelen, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 152; b) R. Bohlmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 596; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 582.
- [15] W. S. Johnson, *Angew. Chem.* **1976**, 88, 33; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 9.
- [16] a) J. K. Sutherland in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 342; b) R. L. Snowden, J.-C. Eichenberger, S. M. Linder, P. Sonny, C. Vial, K. H. Schulte-Elte, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 955; c) S. D. Burke, D. N. Deaton, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4651; d) J. M. Begley, P. V. Fish, G. Pattenden, S. T. Hodgson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 2263; e) S. D. Burke, S. M. S. Strickland, H. M. Organ, L. A. Silks, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6303.
- [17] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, B. E. McCarry, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332; b) W. S. Johnson, W. F. Huffmann, S. G. Boots, *Recl. Trav. Chim. Pays-Pas* **1979**, 98, 125.
- [18] W. R. Bartlett, W. S. Johnson, U. S. Plummer, V. R. Small, Jr., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2215.
- [19] T. A. Blumenkopf, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857.
- [20] S. D. Burke, K. Takeuchi, C. W. Murtiashaw, D. W. M. Liang, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6299.
- [21] Acetale in der Polyencyclisierung: P. A. Bartlett in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1984**, S. 341.
- [22] T. V. Lee, F. S. Roden, H. T.-L. Yeoh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2063.
- [23] J. E. Baldwin, M. J. Lusch, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2939.
- [24] J. W. Herndon, C. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5745.
- [25] a) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1989**, 6, 205; b) D. E. Cane, W. D. Celmer, J. W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3594.
- [26] *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*, Vol. 1, 2 (Hrsg.: J. W. Westley), Dekker, New York, **1983**.
- [27] I. Paterson, P. A. Craw, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5799.
- [28] a) L. Fitjer, U. Quabeck, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1054; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1023; b) D. Wehle, L. Fitjer, *ibid.* **1987**, 99, 135 bzw. **1987**, 26, 130.
- [29] a) G. C. Hirst, P. N. Howard, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1514; b) E. J. Jacobsen, J. Levin, L. E. Overman, *ibid.* **1988**, 110, 4329; c) L. E. Overman, D. J. Ricca in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1007.
- [30] a) M. T. Reetz, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1026; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 994; b) M. Fontanille, A. Guyot, *Recent Advances in Mechanistic and Synthetic Aspects of Polymerization*, Reidel, Dordrecht, **1987**; c) M. Morton, *Anionic Polymerization, Principles and Practice*, Academic Press, New York, **1983**; d) M. T. Reetz, T. Knauf, U. Minet, C. Bingel, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1373; e) O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. Rajan Babu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5706.
- [31] G. H. Posner, E. M. Shulman-Roskes, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3514.
- [32] G. H. Posner, S.-B. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1424.
- [33] a) G. H. Posner, R. D. Crouch, *Tetrahedron* **1990**, 46, 7509; b) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-S. Jew, A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4754; c) G. H. Posner, E. Asirvatham, K. S. Webb, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5071.
- [34] D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, 19, 227.
- [35] a) H. Ahlbrecht, M. Dietz, C. Schön, V. Baumann, *Synthesis* **1991**, 133; b) R.-B. Zhao, Y.-F. Zhao, G.-Q. Song, Y.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3559; c) D. Spitzner, I. Klein, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 63; d) D. Schinzer, M. Kalesse, *Synlett* **1989**, 34; e) M. Asaoka, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6343; f) H. Nagaoka, K. Kobayashi, T. Okamura, Y. Yamada, *ibid.* **1987**, 28, 6641; g) H. Hagiwara, H. Uda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 629; h) M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 724; i) K. B. White, W. Reusch, *Tetrahedron* **1978**, 34, 2439; j) D. Spitzner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3349; k) R. A. Lee, *ibid.* **1973**, 3333.
- [36] H. Hagiwara, A. Okano, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1047.
- [37] a) D. Spitzner, A. Engler, P. Wagner, A. de Meijere, G. Bengtson, A. Simon, K. Peters, E.-M. Peters, *Tetrahedron* **1987**, 43, 3213; b) H. Hagiwara, H. Uda, T. Kodama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 963; c) W. Weber, D. Spitzner, W. Kraus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1212.
- [38] M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 2151.
- [39] M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1164.
- [40] C. Thanupran, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2295.
- [41] M. Ihara, M. Katogi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2963.
- [42] S. Saito, Y. Hirohara, O. Narahara, T. Moriwake, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4533.
- [43] R. A. Bunce, E. J. Wamsley, J. D. Pierce, A. J. Shellhammer, Jr., R. E. Drumright, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 464.
- [44] a) A. Barco, S. Benetti, G. P. Pollini, G. Spalluto, V. Zanirato, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 390; b) A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, G. P. Pollini, G. Spalluto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4917; c) A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, G. P. Pollini, G. Spalluto, *ibid.* **1990**, 31, 3039.
- [45] a) C. Spino, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3969; b) J. F. Lavallée, P. Deslongchamps, *ibid.* **1988**, 29, 5117.
- [46] R. Ruel, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3961.
- [47] a) T. Takahashi, H. Okumoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1925; b) T. Takahashi, Y. Naito, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5261; c) R. K. Haynes, J. P. Stokes, T. W. Hambley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 58.

- [48] M. Ihara, Y. Takino, M. Tomotake, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 2287.
- [49] M. Ihara, T. Kirihara, A. Kawaguchi, M. Tsuruta, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1719.
- [50] a) T. Mukayama, M. Tamura, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1986**, 1817; b) S. Kobayashi, T. Mukayama, *ibid.* **1986**, 1805.
- [51] S. P. Tanis, M. C. McMills, T. A. Seahill, D. A. Kloosterman, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1977.
- [52] T. Ogiku, M. Seki, M. Takahashi, H. Ohmizu, T. Iwasaki, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5487.
- [53] C. Fang, K. Suganuma, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1549.
- [54] U. Groth, W. Halbrodt, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [55] a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 854; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 847; b) M. Suzuki, T. Kawagishi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5563.
- [56] C. Bohlmann, R. Bohlmann, E. G. Rivera, C. Vogel, M. D. Manandhar, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1752.
- [57] T. Hudlicky, A. Fleming, L. Radesca, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6691.
- [58] a) D. Arlt, M. Jautelat, R. Lantzsch, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 719; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 703; b) J. S. Nowick, R. L. Danheiser, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4113; c) C. Chen, Y.-Z. Huang, Y. Shen, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1033; d) M. B. Cooke, Jr., J. Y. Jaw, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 758; e) J. H. Babler, K. P. Spina, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1923; f) J. Martel, C. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 985.
- [59] a) R. C. F. Jones, R. F. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 3367; b) T. Doi, K. Shimizu, T. Takahashi, J. Tsuji, K. Yamamoto, *ibid.* **1990**, 31, 3313; c) M. B. Groen, F. J. Zeelen, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, 105, 465, zit. Lit.; d) M. Yamaguchi, M. Tsukamoto, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1723.
- [60] a) A. I. Meyers, G. P. Roth, D. Hoyer, B. A. Barner, D. Laucher, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4611; b) A. J. Robichaud, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2607.
- [61] P. A. Wender, A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2218.
- [62] S. J. Brocchini, M. Eberle, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5211.
- [63] M. T. Reetz, A. Schmitz, X. Holdgrün, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5421.
- [64] a) D. Seebach, M. Missbach, G. Calderari, M. Eberle, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7625; b) J. M. Lapierre, D. Gravel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2319.
- [65] a) A. R. Chamberlain, S. H. Bloom, L. A. Cervini, C. H. Fotsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4788; b) M. P. Cooke, Jr., R. K. Widener, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1381.
- [66] W. F. Bailey, K. Rossi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 765.
- [67] a) E. F. Kleinmann in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 893; b) H. Heaney, *ibid.*, S. 953.
- [68] R. V. Stevens, A. W. M. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7032.
- [69] P. A. Grieco, W. F. Fobare, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 185.
- [70] H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1041; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067.
- [71] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3120; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Ruther, A. Rühlmann, J. Antel, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1200; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1186; c) L. F. Tietze, U. Beifuss, *ibid.* **1985**, 97, 1067 bzw. **1985**, 24, 1042.
- [72] L. F. Tietze, M. Ruther, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1387.
- [73] L. F. Tietze, U. Beifuss in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 341.
- [74] a) L. F. Tietze, J. R. W. Synthesis **1990**, 985; b) J. R. Hwu, B. A. Gilbert, L. C. Lin, B. R. Liaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 161.
- [75] M. J. S. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771.
- [76] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841.
- [77] a) L. F. Tietze, H. Stegelmeier, K. Harms, T. Brumby, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 868; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 863; b) L. F. Tietze, S. Brand, T. Brumby, J. Fennen, *ibid.* **1990**, 102, 675 bzw. **1990**, 29, 665; c) L. F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 499; d) L. F. Tietze, G. von Kiedrowski, K. Harms, W. Clegg, G. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 134.
- [78] L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Remberg, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 810.
- [79] a) L. F. Tietze, J. Fennen, H. Geissler, V. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse; b) L. F. Tietze, J. Fennen, E. Anders, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1371.
- [80] L. F. Tietze, M. Bratz, R. Machinek, G. von Kiedrowski, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1638.
- [81] G. Jefford, *Helv. Chim. Acta* **1992**, im Druck.
- [82] L. F. Tietze, T. Brumby, T. Pfeiffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 9.
- [83] L. F. Tietze, J. Utecht, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2259.
- [84] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 321.
- [85] E. J. Corey, P. Carpino, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3857.
- [86] S. K. Thompson, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3004.
- [87] L. F. Tietze, M. Ruther, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [88] a) T. Mukaiyama, T. Takeda, M. Osaki, *Chem. Lett.* **1977**, 1165; b) T. Mukaiyama, T. Takeda, K. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 3368.
- [89] L. F. Tietze, S. Brand, T. Pfeiffer, J. Antel, K. Harms, G. M. Sheldrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 921.
- [90] Mukaiyama et al. [88] hatten für die aus 177 dargestellten Benzyldienoxazepandione irrtümlich die (*E*)-Konfiguration angenommen und dadurch bedingt eine nicht korrekte Übergangsstruktur für die Reaktion mit Grignard-Reagentien formuliert.
- [91] B. M. Trost, B. Yang, M. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6482.
- [92] L. F. Tietze, G. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [93] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Synthesis* **1988**, 359; *Org. Synth.* **1992**, 71, 167.
- [94] L. F. Tietze, P. Saling, *Synlett* **1992**, 281.
- [95] L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1983**, 95, 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 828.
- [96] a) L. F. Tietze, H. Meier, H. Nutt, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 253; b) L. F. Tietze, H. Meier, H. Nutt, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 643.
- [97] a) J. F. Treimer, M. H. Zenk, *Eur. J. Biochem.* **1979**, 101, 225; b) A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons, *Chem. Commun.* **1968**, 1280.
- [98] L. F. Tietze, J. Bachmann, W. Schul, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 983; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 971.
- [99] L. F. Tietze, J. Bachmann, J. Wichmann, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [100] L. F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 221.
- [101] L. F. Tietze, G. von Kiedrowski, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [102] L. F. Tietze, H. Denzer, X. Holdgrün, M. Neumann, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 1309; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1295.
- [103] a) S. Takano, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 353; b) S. Takano, S. Satoh, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 59.
- [104] S. Takano, T. Ohkawa, S. Tamori, S. Satoh, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 189.
- [105] L. F. Tietze, U. Beifuss, M. Lökös, M. Rischer, A. Göhr, G. M. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 545; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 527.
- [106] L. F. Tietze, J. Wölfling, G. Schneider, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 591.
- [107] a) R. B. Ruggeri, K. F. McClure, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1530; b) C. H. Heathcock, M. M. Hansen, R. B. Ruggeri, J. C. Kath, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2544; c) C. H. Heathcock, J. A. Stafford, D. L. Clark, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2575; d) C. H. Heathcock, R. B. Ruggeri, K. F. McClure, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2585; e) Übersicht: C. H. Heathcock, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 675; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 665.
- [108] a) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71; b) S. Blechert in *40 Jahre Fonds der Chemischen Industrie 1950–1990*, Frankfurt, **1990**, S. 41.
- [109] L. F. Tietze, J. Wichmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1091; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1079.
- [110] L. F. Tietze, M. Rischer, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1269; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1221.
- [111] A. R. Daniewski, E. Piotrowska, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 571.
- [112] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- [113] Y. Naruta, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1203.
- [114] a) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237; b) B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 969; c) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417; **1988**, 489; d) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, **1986**; e) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, 104, 1361; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1332.
- [115] a) M. A. Dombroski, B. B. Snider, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1417; b) M. A. Dombroski, S. A. Kates, B. B. Snider, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2759; c) B. B. Snider, R. Mohan, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3659.
- [116] a) E. J. Corey, M. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5384; b) E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4291; c) E. J. Corey, A. K. Ghosh, *ibid.* **1987**, 28, 175.
- [117] D. P. Curran, D. M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1448.
- [118] D. P. Curran, M.-H. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4991.
- [119] D. P. Curran, S.-C. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1106; *Tetrahedron* **1987**, 43, 5653.
- [120] a) D. L. Boger, R. J. Mathvink, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1429; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4003.
- [121] a) G. Stork, P. M. Stier, H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6384; b) G. E. Keck, D. A. Burnett, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2958; c) R. C. Larock, N. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6253.
- [122] Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1011.
- [123] a) L. Becking, H.-J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2801; b) G. Dralle, *Synthese von Cyclopentanen durch intramolekulare Addition von Kolbe-Radikalen*, Dissertation, Universität Münster, **1990**.
- [124] E. Kariv-Miller, H. Maeda, F. Lombardo, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4022.
- [125] a) R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, K. D. Moeller, I. Dannecker-Doe-ring, *Synlett* **1992**, 107; b) J. I. McLoughlin, R. Brahma, O. Campopiano, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1377.
- [126] A. Nishida, H. Takahashi, H. Takeda, N. Takada, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 902.
- [127] M. Nagai, J. Lazor, C. S. Wilcox, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3440.

- [128] H. Pak, I. I. Canalda, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3009.
- [129] a) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1987**; b) T. Kametani, S. Hibino, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1987**, *42*, 245; c) G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4 (Hrsg.: R. Scheffold), Springer Verlag, Berlin, **1986**, S. 261; d) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15; e) R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 250; f) E. Ciganek, *Org. React.* **1984**, *32*, 1; g) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 840; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876; h) D. F. Taber, *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*, Springer, Berlin, **1984**; i) A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 183; j) G. Brieger, J. N. Bennett, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63; k) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779; l) G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 651.
- [130] a) F.-G. Klärner, U. Artschwager-Perl, W.-D. Fessner, C. Grund, R. Pinkos, J.-P. Melder, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3137; b) W.-D. Fessner, C. Grund, H. Prinzbach, *ibid.* **1989**, *30*, 3133; c) W.-D. Fessner, G. Sedelmeier, P. R. Spurr, G. Rihs, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4626.
- [131] a) H. Hopf, I. Böhm, J. Kleinschroth, *Org. Synth.* **1981**, *60*, 41; b) H. Hopf, F. T. Lenich, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 1891.
- [132] a) A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207; b) D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 781.
- [133] P. A. Jacobi, C. S. R. Kaczmarek, U. E. Udodong, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4859.
- [134] P. K. Chowdhury, A. Prella, D. Schomburg, M. Thielmann, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 1095.
- [135] a) S. D. Burke, D. M. Armistead, K. Shankaran, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6295; b) S. D. Burke, A. D. Piscopio, J. L. Buchanan, *ibid.* **1988**, *29*, 2757; c) G. E. Keck, D. G. Nickell, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3632.
- [136] B. M. Trost, P. G. McDougal, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 383.
- [137] a) G. E. Keck, R. R. Webb, II, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1302; b) G. E. Keck, R. R. Webb, II, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3173.
- [138] a) S. E. Denmark, M. E. Schnute, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6738; b) S. E. Denmark, Y.-C. Moon, C. B. W. Senanayake, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 311; c) A. P. Kozikowski, K. Hiraga, J. P. Springer, B. C. Wang, Z.-B. Xu, *ibid.* **1984**, *106*, 1845.
- [139] S. E. Denmark, C. B. W. Senanayake, G.-D. Ho, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4857.
- [140] a) K. Mikami, M. Shimizu, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021; b) B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, S. 1; c) B. B. Snider, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 426; d) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476; e) H. M. R. Hoffmann, *ibid.* **1969**, *81*, 597 bzw. **1969**, *8*, 556.
- [141] a) B. B. Snider, B. E. Goldman, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2951; b) B. B. Snider, E. A. Deutsch, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1822.
- [142] a) C.-H. Bong, Dissertation, Universität Köln, 1952; b) C. F. Huebner, E. Donoghue, L. Dorfman, F. A. Stuber, N. Danieli, E. Wenkert, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 1185; c) R. J. Giguere, A. M. Namen, B. O. Lopez, A. Arepally, D. E. Ramos, G. Majetich, J. Defauw, *ibid.* **1987**, *28*, 6553.
- [143] R. J. Giguere, P. G. Harran, B. O. Lopez, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1453.
- [144] a) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423; b) R. Baker, D. L. Selwood, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3839; c) Y. Fujita, T. Onishi, T. Nishida, *Synthesis* **1978**, 532; d) R. C. Cookson, N. R. Rogers, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 2741; e) A. F. Thomas, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1145.
- [145] A. F. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3281.
- [146] a) F. E. Ziegler, H. Lim, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3278; b) F. E. Ziegler, J. J. Piwinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7181.
- [147] a) S. Raucher, K.-W. Chi, K.-J. Hwang, J. E. Burks, Jr., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5503; b) S. Raucher, J. E. Burks, Jr., K.-J. Hwang, D. P. Svedberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1853.
- [148] a) K. Mikami, S. Taya, T. Nakai, Y. Fujita, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5447; b) K. Mikami, N. Kishi, T. Nakai, Y. Fujita, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2911.
- [149] P. A. Jacobi, H. G. Selnick, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3041.
- [150] a) G. A. Kraus, S. H. Woo, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4841; b) G. A. Kraus, B. S. Fulton, *ibid.* **1985**, *50*, 1782.
- [151] J. Mulzer, H. Bock, W. Eck, J. Buschmann, P. Luger, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 450; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 414.
- [152] W. H. Okamura, M. L. Curtin, *Synlett* **1990**, 1.
- [153] R. A. Gibbs, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4062.
- [154] A. Steinmeyer, W. Schwede, F. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 925.
- [155] a) T. Mandai, S. Matsumoto, M. Kohama, M. Kawada, M. Tsuji, S. Saito, T. Moriwake, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5671; b) F. E. Ziegler, J. J. Mencil, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 123.
- [156] K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4035.
- [157] a) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1, 2, Wiley, New York, **1984**; b) R. Huisgen, H. Mäder, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1777.
- [158] a) P. DeShong, D. A. Kell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3979; b) P. DeShong, D. A. Kell, D. R. Sidler, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2309.
- [159] a) W. Oppolzer, *Synthesis* **1978**, 793; b) J. L. Charlton, M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2873.
- [160] a) R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 41; b) T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3.
- [161] a) K. Shishido, K. Hiroya, H. Komatsu, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2491; b) K. Shishido, E. Shitara, H. Komatsu, K. Hiroya, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3007.
- [162] a) W. Oppolzer, D. A. Roberts, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1703; b) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1463.
- [163] H. F. Schmitthenner, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3372.
- [164] G. Donegan, R. Grigg, F. Heaney, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 609.
- [165] a) L. A. Paquette, R. Guevel, D. R. Sauer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 923; b) L. A. Paquette, Y.-J. Shi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5205.
- [166] a) G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 651; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 637; b) G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, F. Adam, H. Baier, G. Frank, G. Dürner, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1999.
- [167] a) P. E. Eaton, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50; b) P. de Mayo, *ibid.* **1971**, *4*, 41; c) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453.
- [168] a) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L. F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2165; **1973**, *95*, 540; b) J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskokovic, *ibid.* **1973**, *95*, 532; c) L. F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, M. Nakane, C. R. Hutchinson, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 81; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 70.
- [169] a) L. F. Tietze, A. Bergmann, K. Brüggemann, *Synthesis* **1986**, 190; b) L. F. Tietze, A. Bergmann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 127; c) L. F. Tietze, K. Brüggemann, *ibid.* **1979**, *91*, 575 bzw. **1979**, *18*, 540.
- [170] a) L. F. Tietze, J. R. Wünsch, M. Noltemeyer, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2081; b) L. F. Tietze, J. R. Wünsch, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1665; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1697.
- [171] a) A. Gilbert, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2669; b) D. Bryce-Smith, *ibid.* **1973**, *34*, 193; c) J. Mattay, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 849; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 825; d) P. A. Wender, L. Siggel, J. M. Nuss, *Org. Photochem.* **1989**, *10*, 357.
- [172] a) P. A. Wender, R. Ternansky, M. deLong, S. Singh, A. Olivero, K. Rice, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1597; b) P. A. Wender, S. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2517.
- [173] L. F. Tietze, J. R. Wünsch, C. Schünke, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [174] a) A. Padwa, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 22, zit. Lit.; b) A. Padwa, R. L. Chinn, S. F. Hornbuckle, Z. J. Zhang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3271.
- [175] A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3100.
- [176] a) T. Kametani, H. Yukawa, T. Honda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 685; b) T. Kametani, S.-D. Chu, A. Itoh, T.-C. Wang, A. Nakayama, T. Honda, *ibid.* **1988**, 544; c) T. Kametani, H. Yukawa, T. Honda, *ibid.* **1986**, 651.
- [177] a) H. M. L. Davies, M. J. McAfee, C. E. M. Oldenburg, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 930, zit. Lit.; b) H. M. L. Davies, T. J. Clark, L. A. Church, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5057; c) siehe auch: W. D. Wulff, D. C. Yang, C. K. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2653.
- [178] a) P. J. Harrington, *Transition Metals in Total Synthesis*, Wiley, New York, **1990**; b) J. P. Collman, L. S. Hegeedus, J. R. Norton, R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**; c) A. J. Pearson, *Metallo-organic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1985**; d) S. G. Davies, *Organotransition Metal Chemistry, Applications to Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1982**.
- [179] a) H. Lehmkuhl, *Bull. Soc. Chim. Fr. Part II* **1981**, 87; b) W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 39; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 38.
- [180] a) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1941; b) *ibid.* **1988**, *60*, 39.
- [181] W. Oppolzer, J.-M. Gaudin, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1477.
- [182] W. Oppolzer, R. J. De Vita, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6256.
- [183] a) R. Grigg, V. Sridharan, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1139; b) B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *ibid.* **1989**, *30*, 1135; c) B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *ibid.* **1988**, *29*, 5565; d) B. Burns, R. Grigg, P. Ratananukul, V. Sridharan, P. Stevenson, T. Worakun, *ibid.* **1988**, *29*, 4329; e) B. Burns, R. Grigg, V. Sridharan, T. Worakun, *ibid.* **1988**, *29*, 4325; f) R. C. Larock, N. G. Berrios-Pena, C. A. Fried, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2615; g) R. C. Larock, C. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5882; h) R. C. Larock, N. Berrios-Pena, K. Narayanan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3447; i) R. C. Larock, E. K. Yum, *Synlett*, **1990**, 529; j) E. Negishi, Y. Noda, F. Lamaty, E. J. Vawter, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4393.
- [184] a) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846; b) M. M. Abelman, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328; c) Y. Zhang, E. Negishi, *ibid.* **1989**, *111*, 3454; d) G. Wu, F. Lamaty, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2507.
- [185] R. Grigg, M. J. Dorrity, J. F. Malone, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1343.
- [186] Y. Zhang, G. Wu, G. Agnel, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- [187] a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 34; b) B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 791; c) B. M. Trost, Y. Shi, *ibid.* **1991**, *113*, 701; d)

- B. M. Trost, M. Lautens, C. Chan, D. J. Jebaratnam, T. Mueller, *ibid.* **1991**, 113, 636.
- [188] a) B. M. Trost, J. Dumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1924; b) B. M. Trost, W. Pfrengle, H. Urabe, J. Dumas, *ibid.* **1992**, 114, 1923.
- [189] B. M. Trost, T. A. Grese, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 686.
- [190] a) F. E. Meyer, J. Brandenburg, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 391; b) F. E. Meyer, P. J. Parsons, A. de Meijere, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6487; c) F. E. Meyer, A. de Meijere, *Synlett* **1991**, 777.
- [191] N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081.
- [192] A. van der Waals, R. Keese, unveröffentlichte Ergebnisse; siehe auch M. Thommen, P. Gerber, R. Keese, *Chimia* **1991**, 45, 21; R. Keese, R. Guidetti-Grept, B. Herzog, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1207.
- [193] S. H. Lecker, N. H. Nguyen, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 856.
- [194] a) J. Germanas, C. Aubert, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4006; b) E. P. Johnson, K. P. C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 381; c) K. P. C. Vollhardt, *Lect. Heterocycl. Chem.* **1987**, 9, 59; d) K. P. C. Vollhardt, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57, 1819; e) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 525; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 539.
- [195] D. Schinzer, Y. Bo, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 727; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 687; siehe auch K. Maruoka, Y. Matsumura, J. Fujiwara, H. Yamamoto, *Heterocycles* **1984**, 21, 655; K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2831.
- [196] A. S. Kende, I. Káldor, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7329, zit. Lit.
- [197] F. E. Ziegler, S. B. Sobolov, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2749.
- [198] a) B. Franck, G. Blaschke, G. Schlingloff, *Angew. Chem.* **1963**, 75, 957; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 192; b) H. Musso, *ibid.* **1963**, 75, 965 bzw. **1963**, 2, 723.
- [199] E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 269.
- [200] a) D. W. Lawlor, *Photosynthese*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**; b) R. Huber, *Angew. Chem.* **1989**, 101, 849; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 848; c) J. Deisenhofer, H. Michl, *ibid.* **1989**, 101, 872 bzw. **1989**, 28, 829.
- [201] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1387.
- [202] R. B. Gammill, L. T. Bell, S. A. Mizesak, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5301.
- [203] T. R. Kelly, S. H. Bell, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6471.
- [204] a) N. K. Bhamare, T. Granger, C. R. John, P. Yates, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4439; b) N. K. Bhamare, T. Granger, T. S. Macas, P. Yates, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 739; c) K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, A. T. Khan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 1285.
- [205] B. L. Feringa, O. J. Gelling, L. Meesters, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7201; b) H.-J. Wu, K. Pan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 898, zit. Lit.

WUT ZUR LÜ KE



**Hat schon wieder ein anderer die Angewandte?
Statt vor Wut zu kochen: Lückenlos auf dem
neuesten Stand mit einem persönlichen
Abonnement!**

Anruf oder Fax genügt

VCH

Tel. (06201) 602216, Fax (06201) 602328
Postfach 10 11 61, D-6940 Weinheim