

Von Masataka Ihara * und Keiichiro Fukumoto *

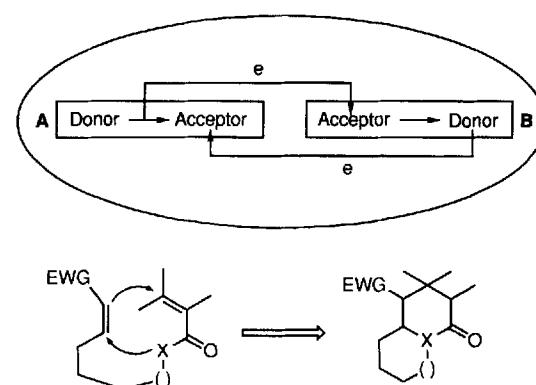
Die intramolekulare doppelte Michael-Addition ermöglicht den Aufbau polycyclischer Verbindungen in einem Reaktionsschritt. Die Umsetzung kann mit Substraten, die zwei unterschiedliche α,β -ungesättigte Carbonylgruppen haben, auf dreierlei Weise durchgeführt werden: Nach der ersten Methode wird das Substrat mit Lithiumhexamethyldisilazid, nach der zweiten mit Chlortrimethylsilan, Triethylamin und Zinkchlorid bei erhöhter Temperatur und nach der dritten mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat und Triethylamin versetzt. Die Reaktion verläuft vollkommen regioselektiv und hoch stereoselektiv nach einem mehrstufigen Reaktionsmechanismus. Durch die intramolekulare doppelte Michael-Addition nach dem ersten Verfahren können spiroverknüpfte Bicyclo[2.2.2]octan-Derivate mit hoher Stereoselektivität aufgebaut werden. Auf diesem Weg wurden enantiomerenreines Atisin und das Enantiomer von Atisiren stereoselektiv dargestellt. Die Synthese von Steroiden und angularen triquinanartigen Sesquiterpenoiden gelang nach der zweiten Methode. Durch Umsetzung α,β -ungesättigter Amide nach dem zweiten oder dritten Verfahren konnten heterocyclische Verbindungen mit einem Brückenkopf-Stickstoffatom erhalten werden. Die asymmetrische Synthese des Tylophorins unter diastereofacialer Kontrolle gelang durch intramolekulare Umsetzung nach dem dritten Verfahren. Die Schwefel-unterstützte intramolekulare doppelte Michael-Addition nach der dritten Methode eröffnete einen Zugang zu *trans*-Hydroindan-Derivaten. Polycyclische Verbindungen mit Cyclobutaneinheiten konnten durch intramolekulare Michael-Aldol-Reaktionssequenzen mit *tert*-Butyldimethylsilyl triflat in Gegenwart von Triethylamin dargestellt werden. Ferner werden in diesem Aufsatz die intermolekulare doppelte Michael-Addition und weitere damit verwandte Reaktionen beschrieben.

1. Einleitung

Auf der Suche nach neuen Methoden zur regio- und stereoselektiven C-C-Verknüpfung ist der Aufbau von Ringsystemen ein zentrales Thema der organischen Synthese. Wirkt eine funktionelle Gruppe A als Elektronendonator auf eine Elektronenacceptorgruppe B im selben Molekül ein, und verändert sich im Verlauf der Reaktion der Charakter der funktionalen Gruppen dahingehend, daß der Elektronendonator zum Elektronenacceptor wird und umgekehrt, so führt eine zweite Bindungsknüpfung zu einem Ringsystem mit einer Reihe stereogener Zentren. Ein Beispiel für eine derartige Reaktionssequenz ist die in Schema 1 dargestellte intramolekulare doppelte Michael-Addition.

Die Michael-Addition von aktivierten Methylengruppen an α,β -ungesättigte Ester oder Ketone ist eine der am häufigsten verwendeten Reaktionen zur C-C-Verknüpfung^[1]. Das oben beschriebene Reaktionsschema setzt sich aus zwei aufeinanderfolgenden Michael-Reaktionen zusammen, die Reaktion könnte jedoch auch als Anionen-unterstützte oder als Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion betrachtet werden. Obwohl die Aufklärung des Reaktionsmechanismus schwierig ist, sprechen eine Reihe von Ergebnissen für einen mehrstufigen Mechanismus.

Die intramolekulare doppelte Michael-Addition ermöglicht den schnellen Aufbau polycyclischer Verbindungen und ist somit ein leistungsfähiges Werkzeug bei der Synthese komplexer Naturstoffe^[1b]. Wir wollen in diesem Aufsatz den Nutzen und die Bedeutung dieser Reaktion für die orga-



Schema 1. Schema der intramolekularen doppelten Michael-Addition. EWG = elektronenziehende Gruppe; X = Elektronendonator. Das elliptische Gesamtensemble repräsentiert ein Molekül, das aus den beiden Teilen A und B besteht; die mit e markierten Pfeile deuten die intramolekularen nucleophilen Additionen an.

nische Synthesechemie veranschaulichen. Zu Vergleichszwecken wollen wir zunächst die intermolekulare doppelte Michael-Addition betrachten und auch einige verwandte Reaktionen erörtern.

2. Die intermolekulare doppelte Michael-Addition

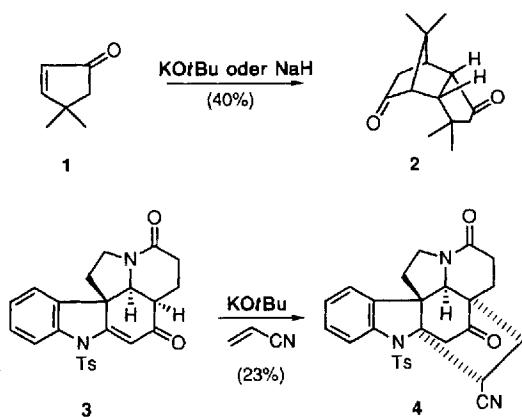
Die doppelte Michael-Addition kann sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen durchgeführt werden^[2]. Im Falle der intermolekularen Reaktion unter sauren Bedingungen ist es notwendig, daß der erste Michael-Donor vor der Reaktion in den kreuzkonjugierten Silylenolether umgewandelt wird. Bei der intramolekularen Variante verlaufen die aufeinanderfolgenden konjugierten Additionen

[*] Prof. M. Ihara, Prof. K. Fukumoto
Pharmaceutical Institute, Tohoku University
Aobayama, Sendai 980 (Japan)
Telefax: Int. + 22/263-9205

dagegen direkt ohne die Bildung von Silylenolethern (siehe Abschnitte 3.1.1–3.1.3 und 3.2.4–3.2.7).

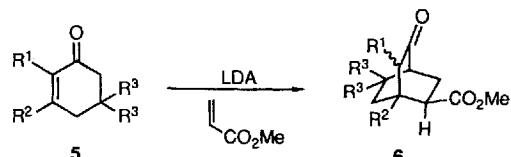
2.1. Basische Bedingungen

Die Bildung kreuzkonjugierter Dienolate aus α,β -ungesättigten Ketonen, die kein Wasserstoffatom in γ -Position besitzen, kann durch Einwirkung von Natriumhydrid oder Kalium-*t*-butoxid erzielt werden. Die Umsetzung der Dienolate aus **1** und **3** mit elektronenarmen Olefinen führte in einer doppelten Michael-Addition zu **2**^[3] bzw. **4**^[4] (Schema 2).

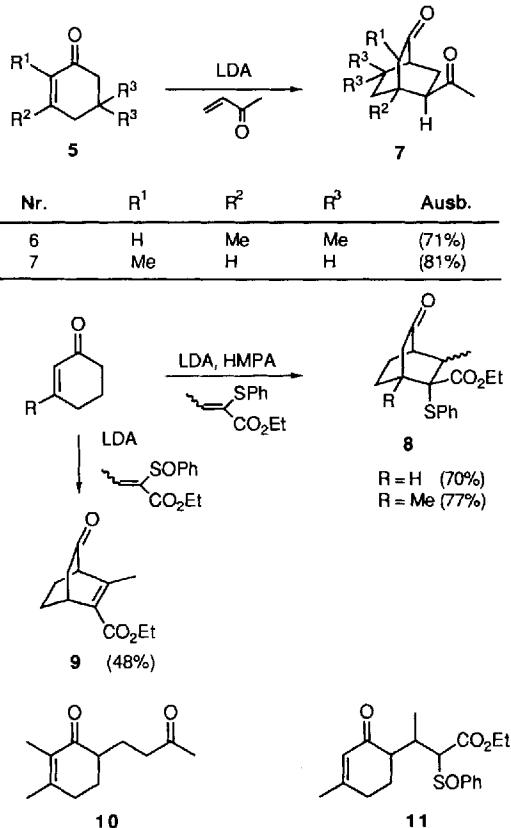


Schema 2. Intermolekulare doppelte Michael-Addition von α,β -ungesättigten Ketonen ohne γ -Wasserstoffatom. Ts = Toluolsulfonyl.

Die intermolekulare doppelte Michael-Addition von α,β -ungesättigten Ketonen mit einem Wasserstoffatom in γ -Position wurde zum ersten Mal von Lee^[5] beschrieben. Durch die Umsetzung von Cyclohexenonen **5** mit Methylacrylat in Gegenwart von Lithiumdiisopropylamid (LDA) konnten in guten Ausbeuten Bicyclo[2.2.2]octan-Derivate dargestellt werden (Schema 3, Nr. 1 und 2). White und Reusch fanden noch weitere Beispiele für diesen Reaktionstyp (Nr. 3–5). Sie untersuchten auch die doppelte Michael-Addition von Dieno-



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Ausb.
1	H	H	H	(90%)
2	H	Me	Me	(98%)
3	Me	H	H	(81%)
4	H	Me	H	(98%)
5	Me	Me	H	(91%)



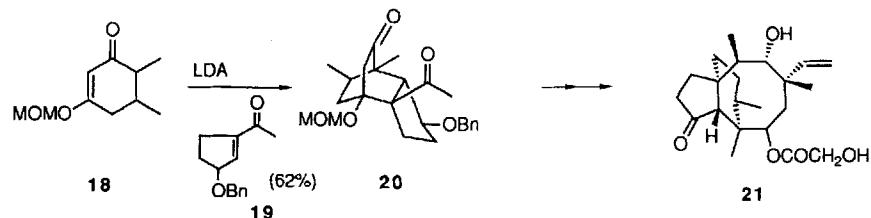
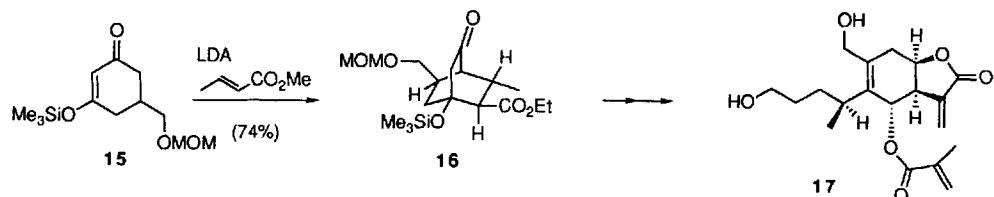
Schema 3. Synthese von Bicyclo[2.2.2]octan-Derivaten durch intermolekulare doppelte Michael-Addition. HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriamid.



Masataka Ihara wurde 1942 geboren, studierte am pharmazeutischen Institut der Tohoku Universität und promovierte dort 1970. Seit 1981 arbeitet er an diesem Institut als Associate Professor für Organische Chemie. Seine Interessensgebiete sind die Entwicklung neuer Synthesemethoden und die Naturstoffsynthese. 1992 erhielt er den Miyata-Academic-Preis.



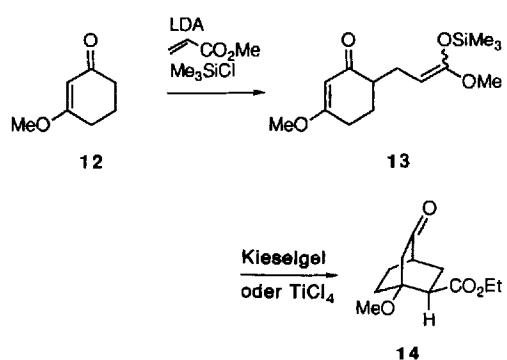
Keiichiro Fukumoto wurde 1934 geboren, studierte am pharmazeutischen Institut der Universität Osaka und promovierte dort 1964. Seit 1981 ist er Professor am pharmazeutischen Institut der Tohoku Universität. Seine Arbeiten beschäftigen sich mit der Synthese von Naturstoffen. 1976 wurde er mit dem Preis der Pharmazeutischen Gesellschaft von Japan ausgezeichnet.



laten mit Methylvinylketon, die in guten Ausbeuten zu 7 führte, wenn man das freie Amin aus dem Reaktionsgemisch entfernte (Nr. 6 und 7)^[6]. Es fällt auf, daß bei den Produkten 6 und 7 eine *syn*-Anordnung der beiden Carbonylgruppen bevorzugt wird. Diese Ergebnisse weisen auf eine Chelatisierung des Kations im Übergangszustand durch die Carbonylgruppen von Donor und Acceptor hin.

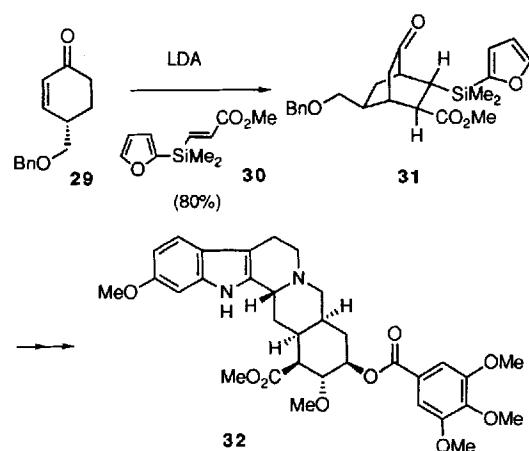
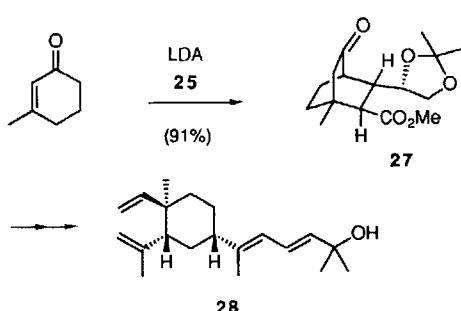
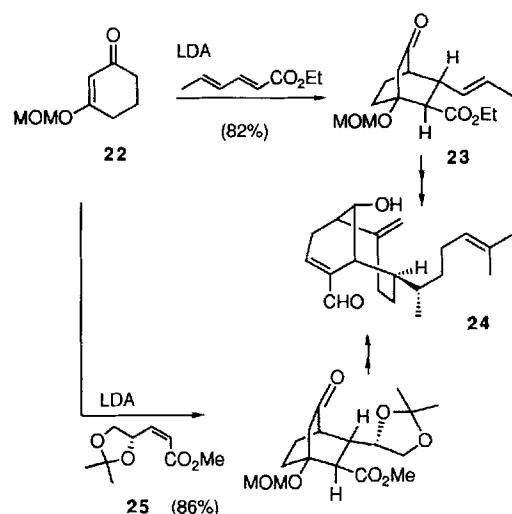
Hagiwara und Uda berichteten über die intermolekulare doppelte Michael-Addition von Ethyl- α -phenylthio und - α -Phenylsulfinylcrotonaten zu den Produkten 8 bzw. 9^[7]. Dabei entstehen auch Mono-Michael-Addukte wie 10 und 11. Das Ausbleiben der zweiten Michael-Addition könnte auf die Stabilität des bei der ersten Michael-Addition gebildeten Enolat-Anions zurückzuführen sein. Die Bildung der Addukte 10 und 11 weist auf einen mehrstufigen Mechanismus hin. Bei weiteren Untersuchungen zur Darstellung überbrückter Moleküle über ähnliche Reaktionswege^[8–14] sind von mehreren Arbeitsgruppen ebenfalls Mono-Michael-Addukte nachgewiesen worden^[8–10].

Für einen stufenweise ablaufenden Reaktionsmechanismus spricht auch das folgende Experiment. Die Deprotonierung des vinylogen Esters 12 mit LDA bei tiefer Temperatur und die anschließende Addition von Acrylsäureester und *in situ*-Silylierung führten zu dem gemischten Ketenacetal 13, einer recht stabilen Verbindung. Bei Zugabe von Kieselgel reagierte 13 in einer zweiten Michael-Addition glatt zum Produkt 14 (Schema 4)^[15].



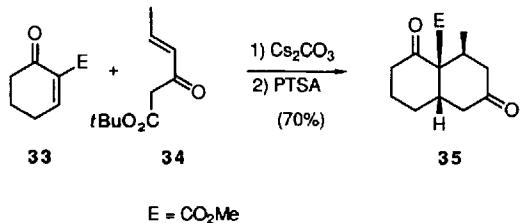
Schema 4. Intermolekulare doppelte Michael-Addition über ein gemischtes Ketenacetal. TMS = Trimethylsilyl.

Mit dieser Reaktion konnte eine Vielzahl von Naturstoffen dargestellt werden (Schema 5). Die Umsetzung des Di-enolats aus 15 mit Methylcrotonat ergab das Bicyclo[2.2.2]-



Schema 5. Naturstoffsynthesen über intermolekulare doppelte Michael-Addition. MOM = Methoxymethyl.

octan-Derivat **16**, welches zum (\pm)-Eriolanin **17** umgewandelt werden konnte^[16, 17]. Die doppelte Michael-Addition von **18** mit dem Enon **19** führte zur tricyclischen Verbindung **20**, welche in (\pm)-Pleuromutilin **21** übergeführt wurde^[18, 19]. Das in kinetisch kontrollierter Reaktion gebildete Enolat von **22** reagierte mit Ethylsorbat zu Verbindung **23**, einem Synthesewischenprodukt auf dem Weg zu (\pm)-Sanadaol **24**^[20, 21]. Bei der doppelten Michael-Addition des Enolats aus **22** mit dem (*Z*)-Ester **25** entstand das überbrückte Produkt **26** als einziges Stereoisomer. Dagegen ergab die Umsetzung mit dem entsprechenden (*E*)-Enolat ein Gemisch von zwei Diastereomeren. Das Verhältnis der beiden Produkte ließ sich durch Zusatz von HMPA umkehren^[22a]. Das Produkt **26** konnte in ($-$)-Sanadaol **24** übergeführt werden^[22b]. Das im Meer vorkommende Diterpen Fuscol **28**^[23] ist über Verbindung **27** zugänglich, die bei der doppelten Michael-Addition von 3-Methyl-2-cyclohexenon mit dem (*Z*)-Enolat **25** entsteht^[24]. Die stereoselektive Synthese von Reserpin **32**^[25] gelang über das Zwischenprodukt **31**, welches man bei der Tandem-Reaktion von **29** mit dem ungesättigten Ester **30** erhält^[26].



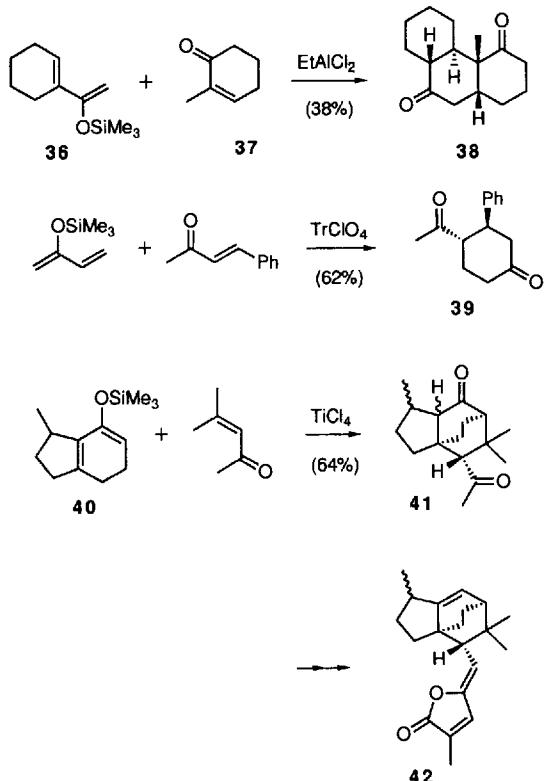
Schema 6. Synthese des *cis*-Decalin-Derivats **35**. E = CO₂Me; PTSA = *para*-Toluolsulfonsäure.

Der Aufbau bicyclischer Verbindungen durch basenkatalysierte doppelte Michael-Addition wurde von Deslongchamps et al. erarbeitet^[27]. So gelang beispielsweise die stereoselektive Synthese des *cis*-Decalin-Derivats **35** durch Umsetzung von **33** mit dem Enon **34** in Gegenwart von Caesiumcarbonat (Schema 6)^[27a].

2.2. Saure Bedingungen

Die doppelte Michael-Addition kreuzkonjugierter Silylenolether mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen in Gegenwart einer Lewis-Säure könnte auch als Lewis-Säure-katalysierte Cycloaddition formuliert werden und ist schwer von dieser zu unterscheiden. Die Reaktion des Siloxydiens **36** mit dem Enon **37** führte interessanterweise selektiv zum tricyclischen *exo*-Addukt **38** (Schema 7)^[28]. Eine effektive, stereoselektive Synthese des Cyclohexanon-Derivats **39** gelang durch doppelte Michael-Addition in Gegenwart katalytischer Mengen an Tritylperchlorat^[29].

Die Umsetzung des Siloxydiens **40** mit Mesityloxid in Gegenwart von Titan-tetrachlorid ergab ein 1:2-Gemisch der tricyclischen Verbindungen **41**, die zu (+)-Eremolacton **42** weiter umgesetzt wurden (Schema 7)^[30, 31].



Schema 7. Lewis-Säure-katalysierte intermolekulare doppelte Michael-Addition. Tr = Trityl.

3. Die intramolekulare doppelte Michael-Addition

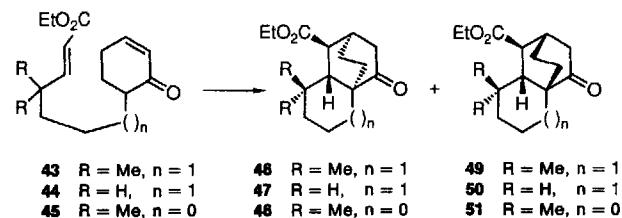
3.1. Aufbau polycyclischer Ringsysteme

3.1.1. Spiroverknüpfte Bicyclo[2.2.2]octan-Derivate

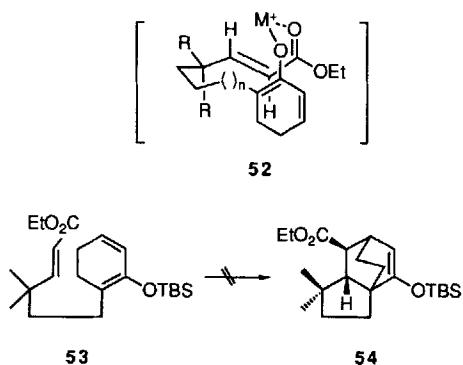
Das Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst ist ein in Naturstoffen weit verbreitetes Strukturelement. Eine allgemein anwendbare Methode für den stereokontrollierten Aufbau spiroverknüpfter Bicyclo[2.2.2]octane sollte einen Zugang zu einer Reihe interessanter Naturstoffe liefern. Zu diesem Zweck haben wir intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen untersucht, die jedoch nur eine geringe Stereoselektivität zeigten^[32]. Dieses Ergebnis zwang uns, andere Wege zu gehen. Es war zu erwarten, daß Verbindungen, die sowohl eine Enon- als auch eine α,β -ungesättigte Esterfunktion besitzen, unter basischen und sauren Bedingungen eine intramolekulare doppelte Michael-Addition eingehen. Darüber hinaus haben wir angenommen, daß die Reaktionen diastereoselektiv verlaufen könnten, wenn der Ringschluß über ein Metallchelat-Zwischenprodukt verläuft.

Als erstes haben wir die intramolekulare Michael-Addition von **43** unter Verwendung verschiedener Basen untersucht (Schema 8). Bei der Umsetzung mit Natrium- oder Kaliumhydrid entstand keines der gewünschten tricyclischen Produkte (Nr. 1 und 2). Mit LDA oder Lithiumhexamethyldisilazid (LHMDS, LiN(SiMe₃)₂) fand dagegen die erwartete Reaktion statt und lieferte **46** als einziges Isomer (Nr. 3 und 4). Die besten Ergebnisse wurden mit LHMDS erzielt (Nr. 4). Die stereoselektive Bildung des gewünschten Produkts **46** läßt sich durch eine konjugierte Addition über ein Zwischenprodukt **52** formulieren, in dem die beiden Sauerstoffatome

an ein Metall-Kation koordiniert sind. Diese Vorstellung ist in Übereinstimmung mit der Beobachtung, daß mit Natrium- oder Kaliumhydrid keine Cyclisierung stattfindet und daß die Reaktion in Gegenwart von HMPA (Nr. 5) mit geringerer Ausbeute verläuft^[33].



Nr.	Substrat	Reaktionsbedingungen	Produkte (Ausb. [%])
1	43	NaH, THF, 66 °C	48 (0) 49 (0)
2	43	KH, THF, 66 °C	46 (0) 49 (0)
3	43	LDA, THF, -78 → -20 °C	46 (45) 49 (0)
4	43	LHMDS, THF, -78 → 18 °C	46 (60) 49 (0)
5	43	LHMDS, HMPA, THF, -78 → 18 °C	46 (10) 49 (0)
6	44	LHMDS, THF, -78 → 18 °C	47 (13) 50 (0)
7	44	LHMDS, Hexan/Ether, -78 → 18 °C	47 (50) 50 (0)
8	45	LDA, THF, -78 → -20 °C	48 (53) 51 (0)
9	45	LHMDS, THF, -78 → 18 °C	48 (57) 51 (0)
10	45	LHMDS, Hexan/Ether, -78 → 18 °C	48 (64) 51 (0)
11	45	LICA, THF, -78 → 18 °C	48 (28) 51 (0)
12	45	LiNEt ₂ , THF, -78 → 18 °C	48 (30) 51 (0)
13	45	TMSCl, Et ₃ N, ZnCl ₂ , 180 °C; H ₃ O ⁺	48 (50) 51 (13)
14	45	TBSOTf, Et ₃ N, 18 °C; H ₃ O ⁺	48 (21) 51 (12)



Schema 8. Darstellung spiroverknüpfter Bicyclo[2.2.2]octane. TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

Setzt man den α,β -ungesättigten Ester **44**, der Wasserstoffatome in γ -Position besitzt, mit LHMDS in THF um, so entsteht **47** nur in geringer Ausbeute (Nr. 6). Führt man die Reaktion dagegen in Hexan/Ether durch, so ist die Ausbeute wesentlich besser (Nr. 7). Diese Beobachtung ist ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der intramolekularen Chelatisierung^[34].

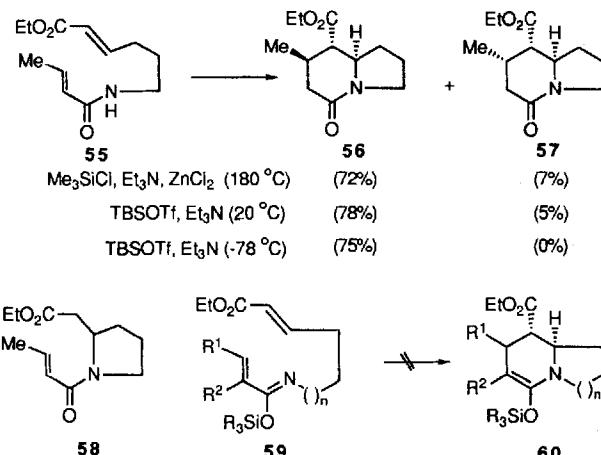
Wir haben auch die Tandem-Reaktion des Substrats **45** mit Lithiumbasen untersucht (Nr. 8–12). Obwohl das racemische Produkt **48** als einziges Isomer gebildet wurde, konnte eine Abhängigkeit der Ausbeute von der Lithiumbase und vom Lösungsmittel beobachtet werden. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn **45** mit LHMDS in Hexan/Ether bei -78 bis +18 °C (2.5 h) umgesetzt und die Reaktion anschließend mit Kieselgel abgebrochen wurde (Nr. 10)^[35].

Wir haben die intramolekulare Tandem-Reaktion von **45** auch unter Verwendung von Lewis-Säuren untersucht. Es wurden zahlreiche Reaktionsbedingungen getestet, und die folgenden beiden Methoden führten zum cyclischen Produkt, allerdings mit geringer Stereoselektivität. Durch Erhitzen von **45** mit einem Überschuß an Chlortrimethylsilan (TMSCl), Triethylamin und Zinkchlorid in Toluol auf 180 °C und anschließendes Ansäuern entstanden die cyclischen Produkte **48** und **51** (Nr. 13). Dieselben Produkte wurden erhalten, wenn **45** 10 min bei 18 °C mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (TBSOTf) in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt und anschließend angesäuert wurde (Nr. 14)^[36]. Diese Versuchsreihe zeigt, daß die Tandem-Reaktion unter dreierlei Reaktionsbedingungen durchgeführt werden kann: 1) mit LHMDS bei tiefer Temperatur, 2) mit TMSCl, Et₃N und Zinkchlorid bei erhöhter Temperatur und 3) mit TBSOTf und Et₃N bei Raumtemperatur. Für die Darstellung von spiroverknüpften Bicyclo[2.2.2]octan-Derivaten war das erste Verfahren am besten geeignet.

Die anderen beiden Methoden^[37–40] dienen in der Regel zur Darstellung von Silylenolethern. Setzt man **45** bei niedriger Temperatur mit TBSOTf in Gegenwart von Triethylamin um, so entsteht der kreuzkonjugierte Silyldienolether **53**. Behandelt man **53** mit TBSOTf und Et₃N bei Raumtemperatur, so wird keine Umsetzung zum tricyclischen Produkt **54** beobachtet^[35]. Im Dünnschichtchromatogramm kann man erkennen, daß **45** nach beiden Methoden direkt zu den cyclischen Ketonen **48** und **51** reagiert, die dann teilweise in die entsprechenden epimeren Silylenolether umgewandelt werden. Diese Beobachtung schließt einen Mechanismus über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion des Triens **53** aus^[41].

3.1.2. Heterocyclen mit einem Brückenkopf-Stickstoffatom

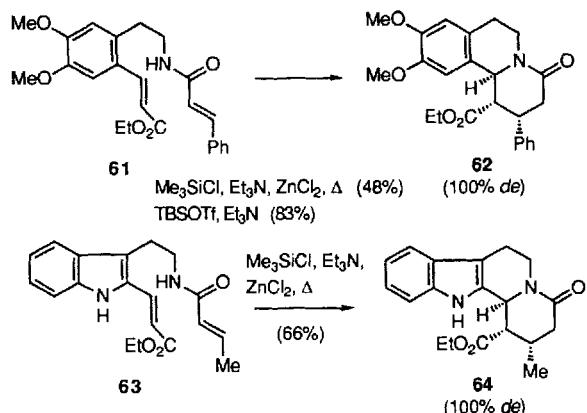
Es wurde vermutet, daß durch intramolekulare doppelte Michael-Addition heterocyclische Verbindungen mit einem Brückenkopf-Stickstoffatom aufgebaut werden könnten und daß diese Methode ein effizienter Syntheseweg zu Alkaloiden wäre. Die Umsetzung des Amidesters **55** unter basischen Bedingungen mit LDA, LHMDS, Kalium-*tert*-butoxid oder Natriumhydrid in Gegenwart von Triethylamin erwies sich jedoch als Fehlschlag, da nur **58**, das Produkt der einfachen Michael-Addition, gebildet wurde (Schema 9).



Schema 9. Synthese von Indolizidinen.

Das Ergebnis zeigt, daß die α,β -ungesättigte Amidgruppe unter basischen Bedingungen nicht als Michael-Acceptor fungieren kann. Damit auch die zweite Michael-Addition abläuft, wurden verschiedene Lewis-Säuren untersucht. Die gewünschte Reaktion, die ein Gemisch der Produkte **56** und **57** ergab, gelang entweder durch Umsetzung mit TMSCl , Et_3N und ZnCl_2 bei erhöhter Temperatur oder mit TBSOTf in Gegenwart von Et_3N bei Raumtemperatur. Wird das letzte Verfahren bei -78°C angewandt, so entsteht **56** als einziges Isomer^[42]. Eine Bildung des 1-Azadiens **59** und des Silylenoethers **60** konnte bei den Reaktionen nicht nachgewiesen werden^[42]. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis darauf, daß zwei sukzessive konjugierte Additionen den Ringschluß verursachen.

Unter den oben genannten Reaktionsbedingungen konnte Verbindung **61** stereoselektiv zum Benzo[*a*]chinolizidin **62** umgesetzt werden (Schema 10). Das Indolo[2,3-*a*]chinolizidin

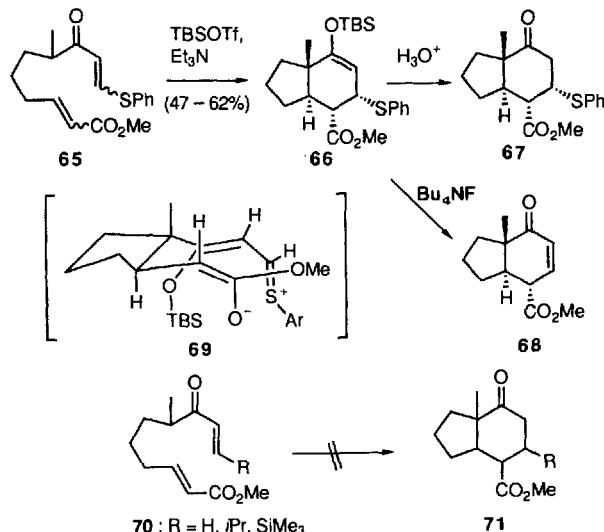


Schema 10. Synthese von Benzo[*a*]chinolizinen und Indolo[2,3-*a*]chinolizidinen.

64 war aus **63** durch Erhitzen mit TMSCl , Et_3N und ZnCl_2 zugänglich. Diese Beispiele zeigen, daß über die intramolekulare doppelte Michael-Reaktion unter zwei verschiedenen Reaktionsbedingungen heterocyclische Verbindungen mit einem Stickstoffatom in Brückenkopfposition effizient dargestellt werden können^[42, 43].

3.1.3. Hydroindane

Da das *trans*-Hydroindan-Gerüst mit einer angularen Methylgruppe als Teilstruktur in Steroiden und Terpenoiden vorkommt, sind einige Synthesemethoden für dieses Strukturelement entwickelt worden^[44]. Wir haben auch die intramolekulare doppelte Michael-Addition zur Synthese von Hydroindanen untersucht. Alle vier geometrischen Isomere von **65** ergaben bei der Umsetzung mit $\text{TBSOTf}/\text{Et}_3\text{N}$ dasselbe *trans*-verknüpfte Isomer **66** als Hauptprodukt. Diese Reaktion ist ein nützlicher Weg zur Darstellung polyfunktionalisierter *trans*-Hydroindane, denn **66** kann glatt in das Keton **67** oder das Enon **68** umgewandelt werden (Schema 11). Die Beobachtung, daß in Abwesenheit der Sulphenylgruppe aus den Enonestern **70** keine bicyclischen Produkte **71** gebildet werden, läßt vermuten, daß als Zwischenprodukt das Zwittrion **69** entsteht^[45]. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Beweis für eine schrittweise verlaufende Reaktion.

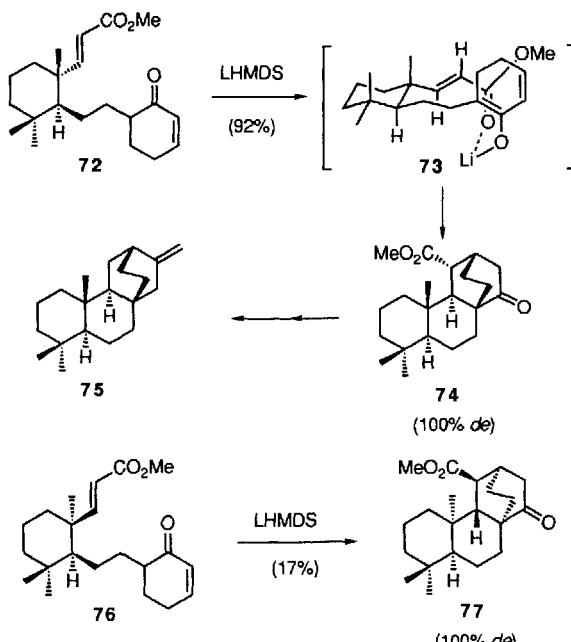


Schema 11. Schwefel-unterstützte intramolekulare doppelte Michael-Addition zur Darstellung von *trans*-Hydroindanen. Ar = Aryl.

3.2. Naturstoffsynthesen

3.2.1. Atisiren

Der optisch aktive Enonester **72**, der aus dem (+)-Wieland-Miescher-Keton dargestellt werden kann^[46], reagierte mit LHMDS durch intramolekulare doppelte Michael-Addition in ausgezeichneten Ausbeuten zur gewünschten tetracyclischen Verbindung **74** (Schema 12). Die hohe Stereo-



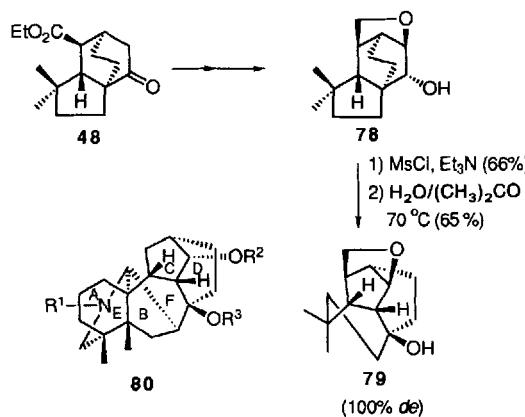
Schema 12. Synthese des Enantiomers von Atisiren **75**.

lektivität bei der Bildung von **74** resultiert daher, daß die Reaktion über das Lithiumchelat-Zwischenprodukt **73** verläuft, in der keine starken nichtbindenden Wechselwirkungen auftreten^[47]. Die Vorstufe^[48] von (+)-Atisiren **75**, dem Enantiomer eines aus *Erythroxylon monogynum*^[49] isolierten Diterpenoids, konnte aus dem Ketoester **74** durch einen

Deformylierungsschritt^[50] erhalten werden, durch den die nicht benötigte Methoxycarbonylgruppe entfernt wird^[47]. Es ist erwähnenswert, daß das entsprechende *cis*-substituierte Substrat **76** trotz eines sterisch gehinderten Zwischenprodukts in das cyclisierte Produkt **77** umgewandelt werden konnte^[47a].

3.2.2. Aconitum-Alkaloide

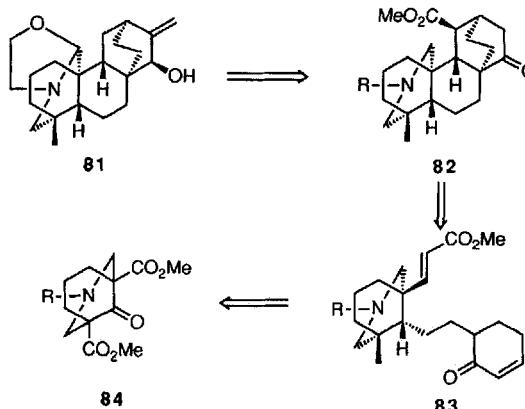
Die in Abschnitt 3.1.1 erwähnte tricyclische Verbindung **48**, die bei der Umsetzung von **45** mit LHMDs mit hoher Stereoselektivität entsteht, konnte in den tetracyclischen Alkohol **78** übergeführt werden. **78** reagiert nach Mesylierung in einer Wagner-Meerwein-artigen Umlagerung^[51] zum Tetraacyclo[7.3.0^{4,12}.0⁵,13]tridecan-Derivat **79** als einzigem Produkt. **79** entspricht der CDF-Teilstruktur der Aconitum-Alkaloide **80** (Schema 13)^[35].



Schema 13. Synthese des CDF-Strukturelements **79** von Aconitum-Alkaloiden.

3.2.3. Atisin

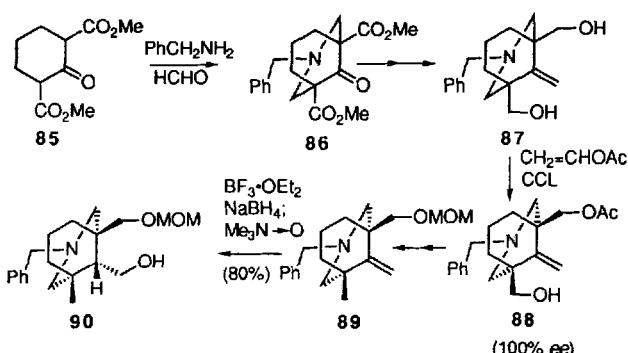
Als die Struktur samt absoluter Konfiguration des aus *Aconitum heterophyllum*^[52] isolierten Alkaloids Atisin **81** aufgeklärt war, wurde diese Verbindung von vielen Organikern als ein reizvolles Zielmolekül betrachtet. Es wurden drei Wege^[53] zu Pelletiers Synthesewischenprodukt^[54] entwickelt, die jedoch alle zu Racematen führten. Wir hatten die Vorstellung, das Gerüst **82** durch intramolekulare doppelte



Schema 14. Retrosynthese von Atisin **81**.

Michael-Addition des Enonesters **83**^[55] aufzubauen. Wir sind von der Annahme ausgegangen, daß das für den Schlüsselschritt benötigte Substrat **83** in optisch aktiver Form aus dem symmetrischen Azabicyclo[3.3.1]nonan **84** zugänglich sein könnte (Schema 14)^[56].

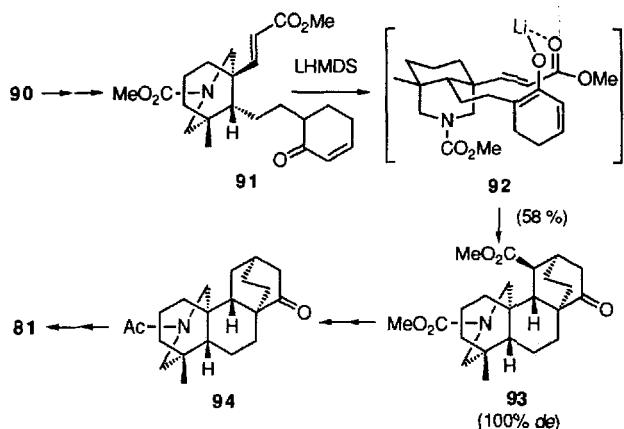
Das Azabicyclonanon **86**, das dem AE-Strukturelement von Atisin **81** entspricht, wurde durch doppelte Mannich-Reaktion^[57] des Diesters **85** quantitativ dargestellt (Schema 15). Die *meso*-Verbindung **86** eignet sich für eine enzym-katalysierte, enantioselektive Umwandlung. Nach einigen Versuchen gelang uns die Herstellung des optisch reinen Acetats **88** durch lipasekatalysierte irreversible Umesterung^[58] des Diols **87**. Die absolute Konfiguration wurde durch Röntgenstrukturanalyse des Derivats nach Einführung der (+)-Camphersulfonyl-Gruppe mit bekannter absoluter Konfiguration^[56] ermittelt. Das Monoacetat **88** wurde in das Olefin **89** überführt. **89** war auch auf chemischem Wege unter Verwendung chiraler Hilfsreagentien aus **86** zugänglich, die Enantioselektivität dieser Umsetzung war jedoch gering^[59].



Schema 15. Synthese des chiralen Bausteins **90** zur Darstellung von Aconitum-Alkaloiden. CCL = *Candida cylindracea*-Lipase.

Die stereoselektive Hydroborierung des Olefins **89** gelang mit normalen Boranen nicht, konnte jedoch mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid-Ether erreicht werden. Diese Reagentien erzeugen in situ Boran und durch Koordination von Bortrifluorid an das Amin wird eine Seite der Doppelbindung abgeschirmt, so daß das gewünschte Isomer **90** stereoselektiv entsteht.

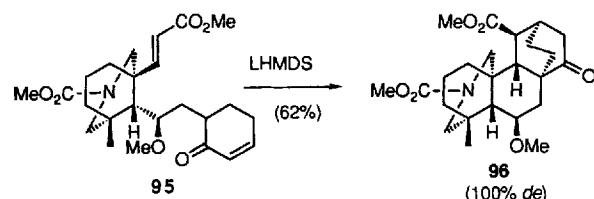
Das für den Schlüsselschritt benötigte Substrat **91** konnte auf einfache Weise aus **90** erhalten werden. **91** wurde dann der intramolekularen doppelten Michael-Addition unter Ver-



Schema 16. Atisin-Totalsynthese **81**.

wendung von LHMDS unterworfen (Schema 16). Die hohe Stereoselektivität, mit der das angestrebte pentacyclische Produkt **93** gebildet wurde, läßt wiederum auf ein Lithiumchelat-Zwischenprodukt (**92**) schließen. Nach Abspaltung der überflüssigen Methoxycarbonylgruppe aus **93** nach dem von Barton et al. beschriebenen Verfahren^[60] und nach anschließender einstufiger Umwandlung des Carbamats zum Acetamid^[61] wurde die Schlüsselverbindung **94** erhalten^[54], aus der dann Atisin **81** gewonnen wurde. Auf diese Weise gelang uns die bisher effizienteste, enenatioselektive Atisin-Totalsynthese^[56].

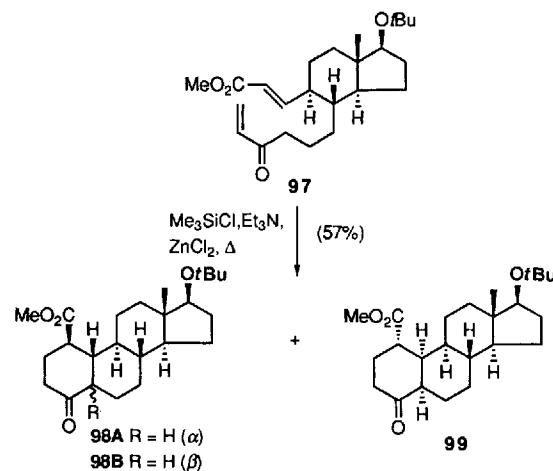
Die pentacyclische Verbindung **96**, die in 6-Position eine Sauerstoff-Funktion besitzt, konnte durch intramolekulare doppelte Michael-Addition des Substrats **95** unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen dargestellt werden (Schema 17)^[62]. **96** kann als Synthesevorstufe für andere Aconitum-Alkalioide angesehen werden.



Schema 17. Synthese eines Atisin-Derivats mit Sauerstoff-Funktionalität in 6-Position.

3.2.4. Steroide

Steroide sind aufgrund ihrer medizinischen Bedeutung und ihrer Strukturbesonderheiten wichtige Zielmoleküle der organischen Synthesechemie^[63]. Wir haben Synthesewege zu Androgenen entwickelt, in denen wir entweder das AB-Ringsystem durch intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[64] oder den B-Ring durch intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition eines Nitriloxids^[65] aufgebaut haben. Als Erweiterung dieser Möglichkeiten haben wir die Synthese des AB-Ringsystems des Östrans durch intramolekulare doppelte Michael-Addition untersucht^[66]. Das für den Schlüsselschritt benötigte Substrat **97** konnte aus einem chiralen Indanon-Derivat stereosselektiv dargestellt werden^[67]. Der gewünschte Ring-

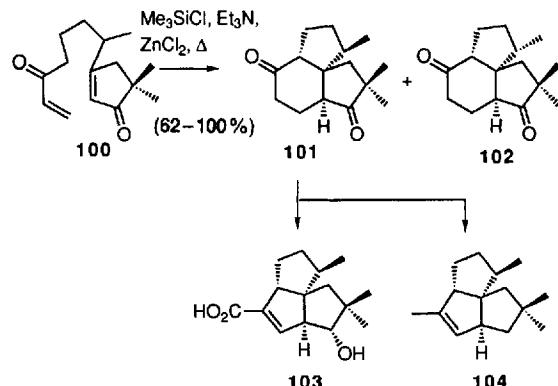


Schema 18. Synthese von Östranen.

schluß gelang nur durch Erhitzen von **97** mit TMSCl, Et₃N und ZnCl₂, da sich die Vinylketon-Funktion unter den anderen beiden Reaktionsbedingungen als zu reaktiv erwies. Es wurde ein Gemisch der drei Stereoisomere **99A** und **99B** und **99** in einem Verhältnis von 2:1:1 erhalten (Schema 18)^[66].

3.2.5. Angulare Triquinane

Aufgrund ihrer außergewöhnlichen Struktur ist den angularen triquinanartigen Sesquiterpenoiden in letzter Zeit von Synthesechemikern besondere Beachtung geschenkt worden^[68]. Wir haben das Racemat des 3-Oxosilphinens, einer dem Silphinen verwandten Verbindung, ausgehend von einem Tricyclo[7.3.0.0^{1,5}]dodecan-Derivat, das durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion zugänglich war^[69], dargestellt. Wir nahmen an, daß ein strukturell ähnliches, als Vorstufe für andere Triquinane geeignetes Tricyclododecan durch die intramolekulare doppelte Michael-Addition aufgebaut werden könnte. Das Vinylketon **100** konnte auf einfache Weise ausgehend von 5,5-Dimethylcyclopent-2-en-1-on dargestellt werden (Schema 19). Erhitzt man **100** mit TMSCl,

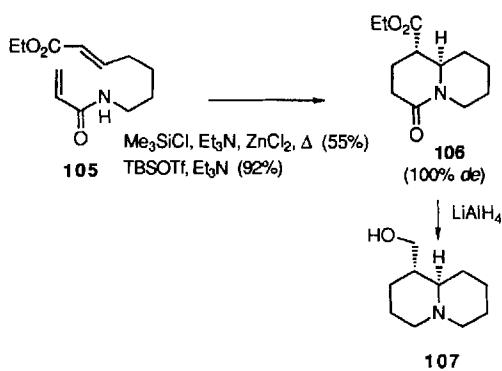


Schema 19. Synthese von (±)-Pentalensäure **103** und (±)-Pentalen **104**.

Et₃N und ZnCl₂, so erhält man die diastereomeren Produkte **101** und **102**. Ausbeute und Diastereomerenverhältnis waren von der Reaktionstemperatur und dem Lösungsmittel abhängig. Das Hauptprodukt **101** konnte durch Ringverengung in (±)-Pentalensäure **103**^[70] und (±)-Pentalen **104**^[71] umgewandelt werden^[72].

3.2.6. Epilupinin

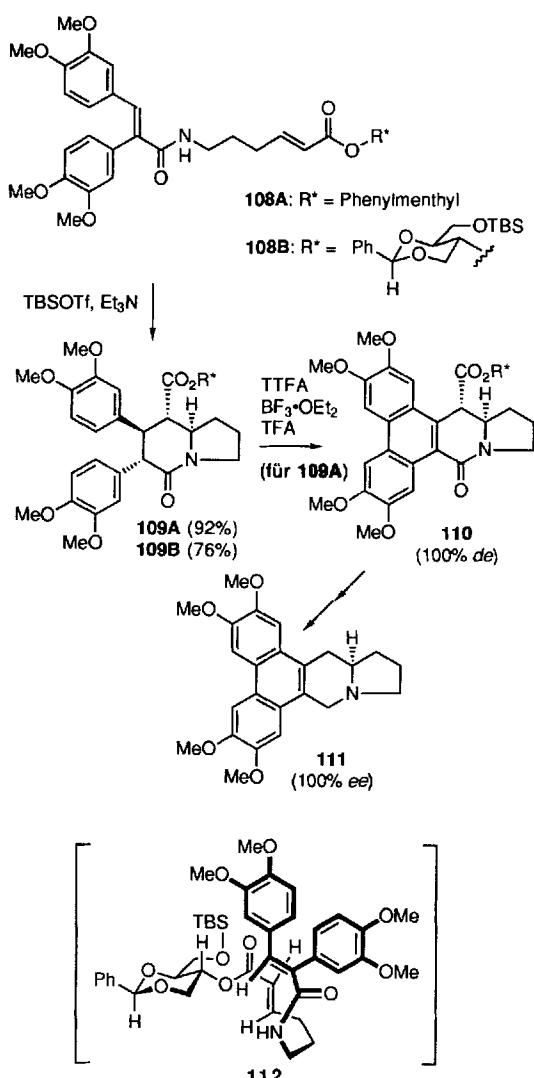
Um den Nutzen der intramolekularen doppelten Michael-Addition für die Alkaloid-Synthese zu demonstrieren, haben wir als erstes Zielmoleköl Epilupinin **107**^[73] gewählt (Schema 20). Setzt man den Amidester **105** mit TMSCl, Et₃N und ZnCl₂ bei erhöhter Temperatur um, so erhält man das Chinolizidin **106**. Führt man die gleiche Umsetzung mit TBSOTf in Gegenwart von Et₃N bei -78 °C durch, so entsteht **106** sogar in noch besserer Ausbeute. Durch Reduktion von **106** wurde (±)-Epilupinin **107** erhalten^[42].



Schema 20. Synthese von (\pm) -Epilupinin 107 ($+ \text{ent}-107$).

3.2.7. Tylophorin

Die absolute Konfiguration von $(-)$ -Tylophorin ist anhand von Abbauexperimenten zunächst als (S) -Form ermittelt worden^[74]. Synthesestudien^[75] zeigten jedoch, daß die absolute Konfiguration des natürlich vorkommenden $(-)$ -Isomers der (R) -Form 111 entspricht. Da alle bekannten Synthesen zu optisch aktivem Tylophorin (S)-Aminosäuren als chirale Vorstufen benutzen^[75], ist bisher kein Syntheseweg zum natürlich vorkommenden Enantiomer beschrieben



Schema 21. Asymmetrische Synthese von $(-)$ -Tylophorin 111.

worden. Vorbereitende Experimente zur Synthese des Racemats^[76] machten deutlich, daß das Indolizidin-Gerüst durch die intramolekulare doppelte Michael-Addition mit TBSOTf in Gegenwart von Et_3N bei tiefer Temperatur aufgebaut werden kann. Wir haben uns daraufhin der asymmetrischen Synthese des natürlich vorkommenden Enantiomers 111 zugewandt. Durch Überlegungen zur Konformation des Übergangszustands gelangten wir zu der Annahme, daß $(-)$ -Phenylmenthol oder ein von Glucose abgeleiteter sekundärer Alkohol geeignete chirale Hilfsreagentien für die Synthese des gewünschten Enantiomers sein könnten. Demzufolge haben wir die beiden chiralen Amidester 108A und 108B dargestellt und der Tandem-Reaktion unterworfen. Zu unserer Überraschung entstand ausschließlich das gewünschte Stereoisomer 109A bzw. 109B in ausgezeichnetner Ausbeute (Schema 21). Die Oxidation von 109A mit Thallium(III)-trifluoacetat (TTFA) in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether^[77] lieferte das Phenanthroindolizidin 110. Die Zielverbindung $(-)$ -Tylophorin 111 konnte sowohl über 109A als auch über 109B durch thermische Decarboxylierung erhalten werden^[78]. Nimmt man zwischen der konjuguierten Doppelbindung und der Estercarbonyl-Bindung des α,β -ungesättigten Esters eine antiplanare Anordnung und zwischen dem Alkoxy- α -Wasserstoffatom des chiralen Hilfsreagens und dem Estercarbonyl-Sauerstoffatom eine synplanare Anordnung an^[44, 79], so resultiert der Übergangszustand 112, der das Ergebnis erklärt.

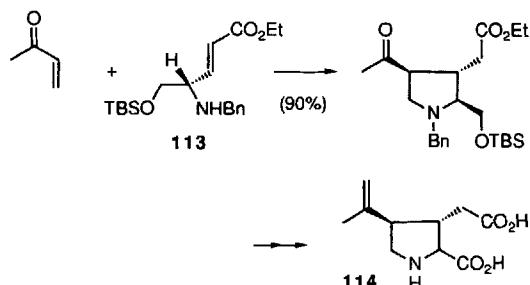
4. Weitere Anwendungen der sequentiellen Reaktionen

Sequentielle Reaktionen, bei denen das Zwischenprodukt der Michael-Addition eine Folgereaktion auslöst, sind wichtig für die Synthese cyclischer und polycyclischer Verbindungen.

4.1. Andere Arten der doppelten Michael-Addition

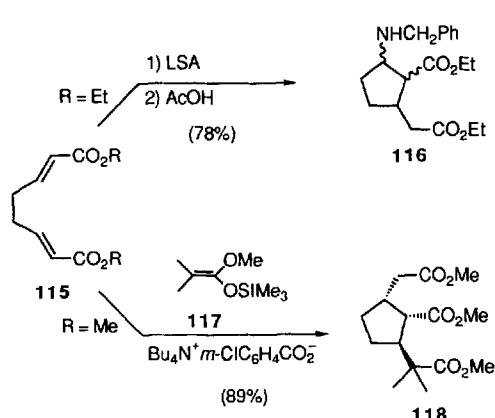
Disubstituierte Pyrrolidin- und Piperidingerüste konnten über eine Eintopf-Tandem-Michael-Addition aufgebaut werden, an der ein elektrophiles Olefin und ein sekundäres Benzylamin mit einer Acceptorinheit zum Abfangen des zunächst gebildeten Enolats beteiligt waren^[80]. So konnte $(+)$ - α -Allokaininsäure 114^[81] durch die basenkatalysierte Umsetzung des chiralen Amins 113 mit Methylvinylketon dargestellt werden (Schema 22)^[80].

Lithium-*N*-benzyltrimethylsilylamid (LSA) ist ein exzellentes Reagens, das mit Crotonat-Derivaten ausschließlich in einer 1,4-Addition reagiert. Die Umsetzung des symmetrischen



Schema 22. Synthese der $(+)$ - α -Allokaininsäure 114.

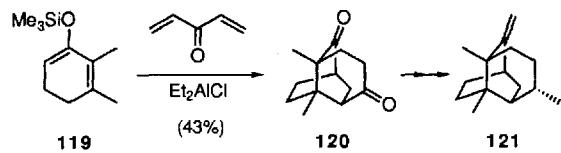
Diesters **115** ($R = \text{Et}$) mit LSA und die anschließende Zugabe von Essigsäure ergab ein 7:3-Gemisch der isomeren Cyclopentan-Derivate **116** (Schema 23)^[82]. Bei der Umsetzung von **115** ($R = \text{Me}$) mit dem Silylketenacetal **117** in Gegenwart von Tetrabutylammonium-*m*-chlorbenzoat erhielt man dagegen als einziges Stereoisomer das Cyclopantan **118**^[83].



Schema 23. Synthese von Cyclopentanen durch Tandem-Michael-Reaktionen.

4.2. Dreifache Michael-Addition

Der Trimethylsilylether **119** reagiert mit Divinylketon Lewis-Säure-katalysiert in einer dreifachen Michael-Addition zum Tricyclus **120**^[84], der isomerenrein entsteht (Schema 24)^[86]. **120** ist ein Synthesewischenprodukt auf dem Weg zum (\pm)-Seychellen **121**^[85].

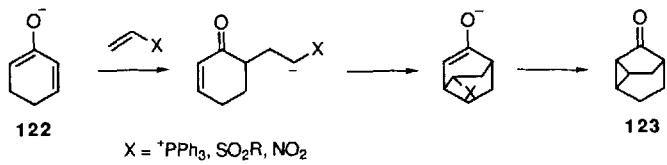


Schema 24. Synthese von (\pm)-Seychellen **121** durch dreifache Michael-Addition.

4.3. Doppelte Michael-Reaktion gefolgt von Substitutionsreaktionen

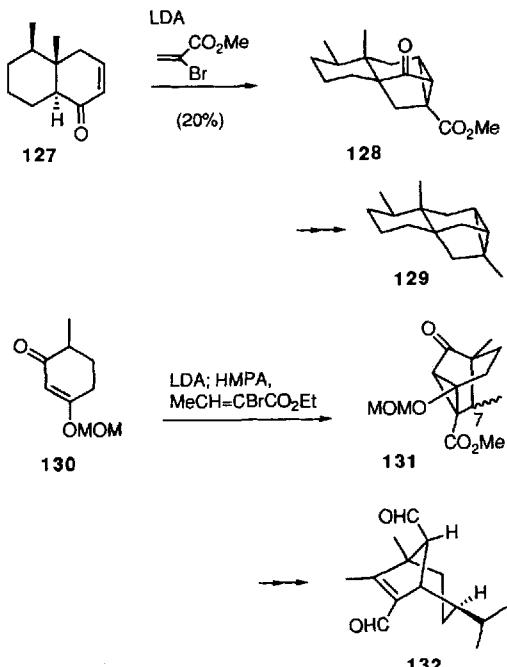
Reagiert das kreuzkonjugierte Dienolat **122** mit einem Michael-Acceptor, dessen aktivierende Gruppe auch eine gute Abgangsgruppe ist, so kann auf die doppelte Michael-Reaktion noch eine Substitutionsreaktion folgen, wodurch polycyclische Systeme mit Cyclopropan-Einheiten (wie **123**) entstehen. Diese Umsetzung wurde erfolgreich mit Aczeptoren durchgeführt, die eine Phosphoniumbromid-^[87], eine Sulfon-^[88] oder eine Nitrogruppe^[89] enthielten (Schema 25). So reagierten beispielsweise das vom Enon **124** abgeleitete Dienolat und Vinylphosphoniumbromid mit guter Stereoselektivität zum pentacyclischen Keton **125**^[90], aus dem *ent*-Trachyloban-19-carbonsäure **126**^[91], das Enantiomer des Diterpens, erhalten wurde^[91].

Dienolate reagieren auch mit Acrylestern, die in 2-Position ein Halogenatom besitzen, glatt in einer „Michael-Michael-Substitutions-Reaktionsfolge“^[92]. Die Isolierung des



Schema 25. Synthese von *ent*-Trachyloban-19-carbonsäure **126** durch doppelte Michael-Reaktion und nachfolgende Substitution.

einfachen Michael-Addukt verweist erneut auf einen mehrstufigen Reaktionsmechanismus und widerspricht einer Abfolge von Michael-Reaktion und Carbenoid-Reaktion^[92c]. So konnte bei der Umsetzung des Enons **127** mit Methyl- α -bromacrylat der Tetracyclus **128** als Hauptprodukt zusammen mit einem Diastereomer erhalten werden (Schema 26)^[92b]. **128** ist Zwischenprodukt einer Synthese von



Schema 26. Synthese von (\pm)-Ishwaran **129** und (\pm)-Helminthosporal **132** durch doppelte Michael-Reaktion und nachfolgende Substitution.

(\pm)-Ishwaran **129**^[93]. Das vom Enon **130** abgeleitete Dienolat reagierte mit Ethyl- α -bromcrotonat in Gegenwart von HMPA zu einem 4:1-Gemisch der an C7 isomeren tricyclischen Verbindungen **131**^[94], die zum (\pm)-Helminthosporal **132** umgewandelt werden konnten^[95].

4.4. Michael-Michael-Aldol- und verwandte Reaktionsfolgen

Bei der in Schema 27 wiedergegebenen Reaktion reagiert zunächst das externe Nucleophil in einer Michael-Addition mit dem β -Kohlenstoffatom des α -Methylenketons 133 und anschließend findet eine intramolekulare Michael-Addition statt. Das dabei gebildete Enolat reagierte mit der Isopropylketon-Einheit in einem weiteren Ringschluß zu einem Gemisch des Bromhydrins 134 und zweier diastereomerer Epoxide 135. Diese Umsetzung diente uns als Modellversuch für die Synthese des Indolalkaloids Aflavinin^[96] (Schema 27).

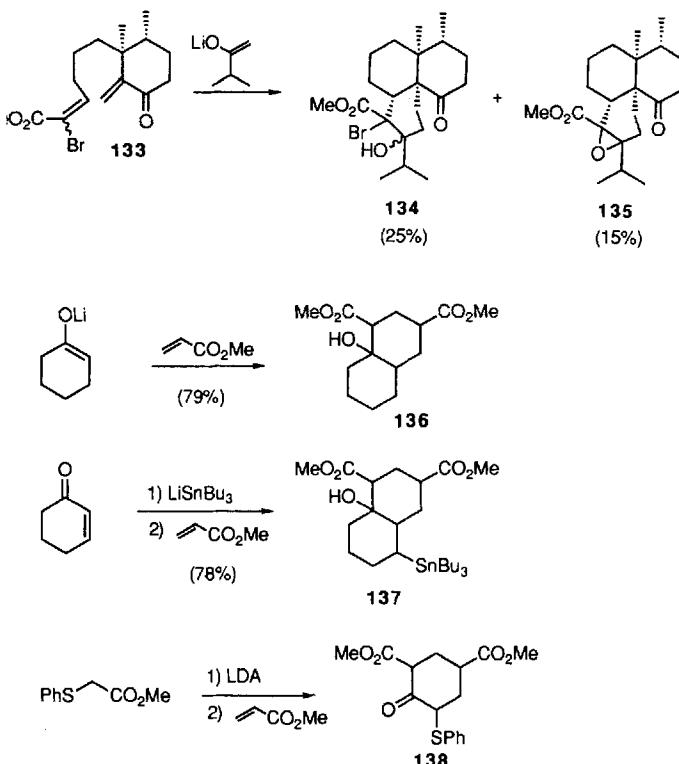
agentien gebildete Lithiumenolat reagiert mit zwei Moläquivalenten Methylacrylat zu 137 (Schema 27)^[98]. Setzt man dagegen acyclische und cyclische Carbonsäureester mit zwei Moläquivalenten Methylacrylat um, so erhält man über eine Michael-Michael-Dieckmann-Kondensation Cyclohexanone. Auf diese Weise konnte 138 in einer Eintopfreaktion dargestellt werden (Schema 27)^[99].

4.5. Intramolekulare Tandem-Michael-Aldol-Reaktionen

Es sind eine Reihe polycyclischer Naturstoffe isoliert worden, die eine Cyclobutan-Einheit enthalten. Zu diesen Naturstoffen gehören beispielsweise Endiandrinäure C 144, Trihydroxydecipiadien 147 und Italichen 150. Von den Methoden zur Darstellung von Cyclobutan-Derivaten ist die [2 + 2]Cycloaddition am weitesten verbreitet^[100]. Wir vermuten, daß polycyclische Ringsysteme mit Cyclobutan-Einheiten entstehen könnten, wenn α,β -ungesättigte Ester, die in geeigneter Position eine Ketofunktion besitzen, in einer Tandem-Michael-Aldol-Reaktion reagieren.

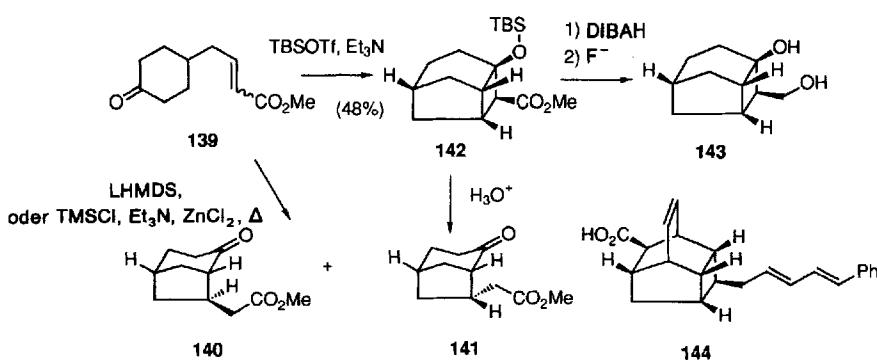
Setzt man den Ketoester 139 mit LHMDS oder mit TMSCl, Et₃N und ZnCl₂ um, so erhält man als Hauptprodukt das Michael-Addukt 140 zusammen mit dem Diastereomer 141 (Schema 28). Setzt man 139 dagegen mit TBSOTf in Gegenwart von Et₃N um, so findet eine Michael-Aldol-Reaktion statt, bei der als einziges Isomer das Cyclobutan-Derivat 142 entsteht. Das Produkt 142 wurde sowohl aus dem (*E*)- als auch aus dem (*Z*)-Isomer des ungesättigten Esters 139 erhalten. Diese Beobachtung spricht für einen schrittweise verlaufenden Reaktionsmechanismus. Behandelt man 142 mit Säure, so kommt man zum Michael-Addukt 141 als einzigem Produkt. Die Silylgruppe in 142 konnte nach Reduktion der Esterfunktion abgespalten werden, wobei das Produkt 143 entstand. Mit den hier beschriebenen sequentiellen Reaktionen gelang es somit, die Teilstruktur der Endiandrinäure C 144^[101] aufzubauen^[102].

Setzt man das Substrat 145 den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen aus, so erhält man das hochsubstituierte Produkt 146, das ein ähnliches Kohlenstoffgerüst hat wie Trihydroxydecipiadien 147 (Schema 29 oben)^[103]. Auch 149, das das Gerüst von Italichen 150^[104] enthält, konnte unter diesen Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 5 min quantitativ aufgebaut werden. Diese Beispiele zeigen, daß durch Modifikation der intramolekularen doppelten Michael-Addition ein effektiver Weg gefunden worden ist, um Cyclobutan-Einheiten enthaltende polycyclische Verbindungen zu synthetisieren^[102]. Versuche, diese

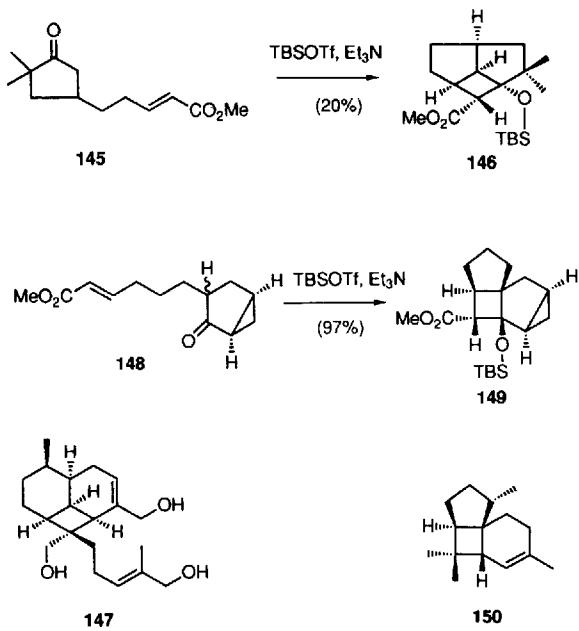


Schema 27. Drei Michael-Michael-Aldol-Reaktionen und eine Michael-Michael-Dieckmann-Kondensation (unten). Von Methylacrylat werden immer zwei Äquivalente eingesetzt.

Setzt man das Lithiumenolat von Cyclohexanon mit zwei Moläquivalenten Methylacrylat um, so entsteht 136 durch eine Michael-Michael-Aldol-Reaktion^[97]. Das bei der Umsetzung von 2-Cyclohexenon mit Trialkylstannyllithium-Re-



Schema 28. Synthese der Teilstruktur von Endiandrinäure C 144 durch intramolekulare Michael-Aldol-Reaktion.



Schema 29. Synthese der Gerüste von Trihydroxydecipiadien 147 und Italienc 150.

Tandem-Reaktion unter den gleichen Reaktionsbedingungen auch intermolekular anzuwenden, blieben ohne Erfolg.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Die intramolekulare doppelte Michael-Addition kann auf drei grundlegend verschiedenen Wegen – einmal basisch, zweimal sauer – durchgeführt werden. Da die Wahl des richtigen Weges durch die Art des Substrats bestimmt wird, ist die intramolekulare Tandem-Reaktion eine vielseitige Methode zur Darstellung polycyclischer Verbindungen. Darüber hinaus verläuft diese Reaktion vollkommen regioselektiv und mit hoher Stereoselektivität. Die Methode ist sehr ökonomisch, da in einer Eintopfreaktion viele Bindungen geknüpft werden. Es ist zu erwarten, daß diese intramolekulare sequentielle Reaktion auch zur Synthese weiterer Zielverbindungen genutzt werden wird.

Meinen früheren und derzeitigen Mitarbeitern, deren Namen in den Literaturangaben zu unseren Arbeiten auf dem Gebiet intramolekularer sequentieller Reaktionen enthalten sind, danke ich für ihre Einsatzbereitschaft.

Eingegangen am 6. Juni 1992,
ergänzte Fassung am 5. August 1992 [A 908]
Übersetzt von Dr. Sabine Töteberg-Kaulen, Odenthal

- [1] Übersichten: a) E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555; b) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227–407.
- [2] M. Ihara, K. Fukumoto, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, *44*, 96–108; L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [3] A. J. Bellamy, *J. Chem. Soc. (B)* **1969**, 449–455.
- [4] T. Ohnuma, T. Oishi, Y. Ban, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 301–302.
- [5] R. A. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3333–3336.
- [6] L. B. White, W. Reusch, *Tetrahedron* **1978**, *24*, 2439–2443.
- [7] H. Hagiwara, K. Nakayama, H. Uda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 3769–3770.
- [8] M. L. Quesada, R. H. Schlessinger, W. H. Parsons, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3968–3970.

- [9] R. A. Holton, A. D. Williams, R. Kennedy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5480–5482.
- [10] D. Schinzer, M. Kalesse, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4691–4694.
- [11] W. Weber, D. Spitzner, W. Kraus, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1212–1213.
- [12] A. S. Narula, A. J. Birch, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 591–594.
- [13] a) D. Spitzner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3349–3350; b) *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 639; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 636–637; c) D. Spitzner, P. Wagner, A. Simon, K. Peters, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 547–550.
- [14] H. Nagaoka, K. Ohsawa, T. Takata, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5389–5392.
- [15] D. Schinzer, M. Kalesse, J. Kabbara, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5241–5244.
- [16] M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 724–725.
- [17] Isolierung: S. M. Kupchan, R. L. Baxter, C.-K. Chiang, C. J. Gilmore, R. F. Bryan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 842–843. Andere Synthesen: P. A. Grieco, T. Oguri, S. Gilman, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5886–5891.
- [18] E. G. Gibbons, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1540–1541; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1767–1769.
- [19] A. J. Birch, D. W. Cameron, C. W. Holzapfel, R. W. Rickards, *Chem. Ind. (London)* **1963**, 374–375.
- [20] H. Nagaoka, K. Kobayashi, T. Matsui, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2021–2024.
- [21] Isolierung: M. Ishitsuka, T. Kusumi, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3179–3180.
- [22] a) H. Nagaoka, K. Kobayashi, T. Okamura, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6641–6644; b) H. Nagaoka, K. Kobayashi, Y. Yamada, *ibid.* **1988**, *29*, 5945–5946.
- [23] Isolierung: Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3641–3644.
- [24] M. Iwashima, H. Nagaoka, K. Kobayashi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 81–82.
- [25] Andere Synthesen: a) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2023–2025; 2657; b) B. A. Pearlman, *ibid.* **1979**, *101*, 6398–6404; 6404–6408; c) P. A. Wender, J. M. Schaus, A. W. White, *ibid.* **1980**, *102*, 6157–6159; *Heterocycles* **1987**, *25*, 263–270; d) S. F. Martin, H. Rüeger, S. A. Williamson, S. Grajuszczak, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6124–6134.
- [26] G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 439–442.
- [27] a) J.-F. Lavallée, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5111–5118; b) R. Ruel, P. Deslongchamps, *ibid.* **1990**, *31*, 3961–3964; c) C. Spino, P. Deslongchamps, *ibid.* **1990**, *31*, 3969–3972.
- [28] G. A. Krus, P. Gottshalk, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1153–1154.
- [29] T. Mukaiyama, Y. Sagawa, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1986**, 1821–1824.
- [30] M. Asaoka, K. Ishibashi, N. Yanagida, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5127–5130.
- [31] A. J. Birch, J. Grimshaw, T. P. Turnbull, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2412–2417.
- [32] a) T. Kametani, T. Honda, K. Fukumoto, M. Toyota, M. Ihara, *Heterocycles* **1981**, *16*, 1673–1676; b) M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, T. Honda, *J. Chem. Research (S)* **1984**, 252–253.
- [33] M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2167–2170.
- [34] M. Ihara, M. Toyota, M. Abe, Y. Ishida, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1543–1549.
- [35] M. Ihara, Y. Ishida, M. Abe, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, *Chem. Lett.* **1985**, 1127–1130; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1155–1163.
- [36] M. Ihara, Y. Ishida, K. Fukumoto, T. Kametani, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 4102–4105.
- [37] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7808.
- [38] H. Emde, D. Domisch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* **1982**, 1–26.
- [39] H. Emde, A. Götz, K. Hofmann, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1643–1657.
- [40] L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5953–5956.
- [41] Diels-Alder-Reaktion mit TMSCl-Et₃N-ZnCl₂ und TBSOTf-Et₃N: a) R. L. Snowden, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 97–100; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3277–3290; b) H. Lamy-Schelkens, D. Giomi, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5887–5890; 5891–5894; c) S. R. Wilson, M. J. Di Grandi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4766–4772.
- [42] a) M. Ihara, T. Kirihara, K. Fukumoto, T. Kametani, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1097–1100; b) M. Ihara, T. Kirihara, A. Kawaguchi, M. Tsuruta, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1719–1726.
- [43] M. Ihara, T. Kirihara, A. Kawaguchi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4541–4544.
- [44] W. R. Roush, H. R. Gills, A. I. Ko, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269–2283; G. Stork, C. S. Shiner, J. D. Winkler, *ibid.* **1982**, *104*, 310–312.
- [45] M. Ihara, S. Suzuki, N. Taniguchi, K. Fukumoto, C. Kabuto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1168–1169; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2527–2535.
- [46] J. Gutzwiler, P. Buckschacker, A. Fürst, *Synthesis* **1977**, 167.
- [47] a) M. Ihara, M. Toyota, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.*

- 1984, 25, 3235–3238; b) *ibid.* 1985, 26, 1537–1540; c) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 2151–2161.
- [48] L. H. Zalkow, N. N. Girota, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1299–1302.
- [49] A. H. Kapadi, R. R. Sobi, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* 1965, 2729–2735.
- [50] K. Ohno, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 99–107.
- [51] a) J. P. Johnston, K. H. Overton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1972, 1490–1500; b) W. A. Ayer, P. D. Deshpande *Can. J. Chem.* 1973, 51, 77–86; c) K. Wiesner, T. Y. R. Tsai, K. Huber, S. E. Bolton, R. Vlahov, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 4990–4992.
- [52] a) S. W. Pelletier, *Tetrahedron* 1961, 14, 76–112; b) K. Wiesner, R. Armstrong, M. F. Bartlett, J. A. Edwards, *Chem. Ind. (London)* 1954, 132–133.
- [53] a) W. Nagata, T. Sugawara, M. Narisada, T. Wakabayashi, Y. Hatase, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2342–2343; 1967, 89, 1483–1499; b) S. Masamune, *ibid.* 1964, 86, 291–292; c) R. W. Guthrie, Z. Valenta, K. Wiesner, *Tetrahedron Lett.* 1966, 4645–4654.
- [54] a) S. W. Pelletier, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 4144–4145; b) S. W. Pelletier, P. C. Parthasarathy, *Tetrahedron Lett.* 1963, 205–208.
- [55] M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, T. Kametani, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1963–1964.
- [56] M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, C. Kabuto, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 1164–1171.
- [57] F. F. Blicke, F. J. McCarty, *J. Org. Chem.* 1959, 24, 1069–1076.
- [58] Y.-R. Wang, J. L. Lalonde, M. Morongan, D. E. Bergbreiter, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7200–7205.
- [59] M. Ihara, M. Suzuki, K. Fukumoto, *Heterocycles* 1990, 30, 381–384.
- [60] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* 1985, 41, 3901–3924.
- [61] M. Ihara, A. Hirabayashi, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *Heterocycles* 1992, 33, 851–858.
- [62] M. Ihara, A. Hirabayashi, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *Tetrahedron* 1992, 48, 5089–5098.
- [63] a) D. Taub in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 6 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, 1984, S. 1–89; b) T. Kametani, H. Nemo-to, *Tetrahedron* 1981, 37, 3–11.
- [64] M. Ihara, I. Sudow, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Org. Chem.* 1985, 50, 144–145; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 117–123.
- [65] a) M. Ihara, Y. Tokunaga, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 4497–4498; b) M. Ihara, Y. Tokunaga, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *Tetrahedron* 1991, 47, 6635–6648.
- [66] M. Ihara, T. Takahashi, N. Shimizu, Y. Ishida, I. Sudow, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1467–1468; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 529–535.
- [67] R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.* 1975, 40, 675–681.
- [68] T. Hudlicky, F. Rulin, T. C. Lovelace, J. W. Reed in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, *Stereoselective Synthesis (Part B)* (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, 1989, S. 3–72.
- [69] a) M. Ihara, A. Kawaguchi, M. Chihiro, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 671–672; b) M. Ihara, A. Kawaguchi, H. Ueda, M. Chihiro, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1987, 1331–1337.
- [70] Isolierung: H. Seto, T. Sasaki, J. Uzawa, S. Takeuchi, H. Yonehara, *Tetrahedron Lett.* 1978, 4411–4412. Andere Synthesen: a) K. Sasaki, T. Ohtsuka, M. Misumi, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Chem. Lett.* 1981, 355–358; b) M. T. Crimmins, J. A. DeLoach, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2076–2077; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 800–806.
- [71] Synthesen: a) Y. Ohfune, H. Shirahama, M. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2869–2872; b) L. A. Paquette, G. D. Annis, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4504–4506; 1983, 105, 7358–7363; c) E. Piers, V. Karunaratne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 959–960; d) G. Patterson, S. J. Teague, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 3021–3024; e) G. Mehta, K. S. Rao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1464–1466; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 8015–8021; f) D. H. Hua, *ibid.* 1986, 108, 3835–3837; g) T. Imanishi, F. Ninbari, M. Yamashita, C. Iwata, *Chem. Pharm. Bull.* 1986, 34, 2268–2271; h) T. Hudlicky, M. G. Natchus, G. Sinai-Zingde, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 4641–4644.
- [72] M. Ihara, M. Katogi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 721–722; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1988, 2963–2970.
- [73] Übersicht: Kh. A. Aslanov, Yu. K. Kushmuradov, A. S. Sadykov in *The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*, Vol. 31 (Hrsg.: A. Brossi), Academic Press, San Diego, 1978, S. 117–192. Neuere Synthesen: a) Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsukagoshi, E. Fujita, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 1148–1156; b) D. H. Hua, S. W. Miao, A. A. Bravo, D. J. Takemoto, *Synthesis* 1991, 970–974; c) E. D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5709–5712.
- [74] T. R. Govindachari, T. G. Rajagopalan, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 1161–1165.
- [75] a) T. F. Buckley III, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4222–4232; b) J. E. Nordlander, F. G. Njoroge, *ibid.* 1987, 52, 1627–1630.
- [76] M. Ihara, M. Tsuruta, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1159–1160.
- [77] E. C. Taylor, J. G. Andrade, G. J. H. Rall, A. McKillop, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 6513–6519.
- [78] a) M. Ihara, Y. Takino, K. Fukumoto, T. Kametani, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4135–4138; b) *Heterocycles* 1989, 28, 63–65; c) M. Ihara, Y. Takino, M. Tomotake, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1990, 2287–2292.
- [79] a) W. Oppolzer, C. Robbiani, K. Bätting, *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 2015–2018.
- [80] a) A. Barco, S. Benetti, A. Casolari, G. P. Pollini, G. Spalluto, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 3039–3042; 4917–4920.
- [81] S. Murakami, T. Takemoto, Z. Shimizu, *J. Pharm. Soc. Jpn.* 1953, 73, 1026–1028.
- [82] T. Ueyehara, N. Shida, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 113–114.
- [83] P. G. Klimko, D. A. Singleton, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 1733–1740.
- [84] M. E. Jung, C. A. McCombs, Y. Takeda, Y.-G. Pan, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 6677–6685.
- [85] Isolierung: G. Wolff, G. Ourisson, *Tetrahedron Lett.* 1968, 3849–3852; *Tetrahedron* 1969, 25, 4903–4914.
- [86] H. Hagiwara, A. Okano, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1047.
- [87] a) R. M. Cory, D. M. T. Chan, *Tetrahedron Lett.* 1975, 4441–4444; b) R. M. Cory, M. D. Bailey, D. W. C. Tse, *ibid.* 1990, 31, 6839–6842.
- [88] R. M. Cory, R. M. Renneboog, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1981–1982; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3898–3904.
- [89] a) R. M. Cory, P. C. Anderson, F. R. McLaren, B. R. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 73–74; b) R. M. Cory, P. C. Anderson, M. D. Bailey, F. R. McLaren, R. M. Renneboog, B. R. Yamamoto, *Can. J. Chem.* 1985, 63, 2618–2627.
- [90] a) R. M. Cory, Y. M. A. Naguib, M. H. Rasmussen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 504–506; b) R. M. Cory, D. M. T. Chan, Y. M. A. Naguib, M. H. Rastall, R. M. Renneboog, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1852–1863.
- [91] J. St. Pyrek, *Tetrahedron* 1970, 26, 5029–5032.
- [92] a) H. Hagiwara, T. Kodama, H. Kosugi, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 413; b) H. Hagiwara, H. Uda, T. Kodama, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 963–977; c) H. Hagiwara, F. Abe, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1991, 1070–1071; d) D. Spitzner, A. Engler, T. Liese, G. Splettstoßer, A. de Meijere, *Angew. Chem.* 1982, 94, 799–800; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 791.
- [93] H. Fuhrer, A. K. Ganguly, K. W. Gopinath, T. R. Govindachari, K. Nagarajan, B. R. Pai, P. C. Parthasarathy, *Tetrahedron*, 1970, 26, 2371–2390.
- [94] H. Nagaoka, A. Baba, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 6741–6744.
- [95] Isolierung: P. de Mayo, E. Y. Spencer, R. W. White, *Can. J. Chem.* 1963, 41, 2996–3004. Andere Synthesen: a) E. J. Corey, S. Nozoe, *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5728–5733; b) M. Yanagiya, K. Kaneko, T. Kaji, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1979, 20, 1761–1764; c) Y. Shizuri, K. Suyama, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 63–64.
- [96] a) S. Danishefsky, S. Chackalannil, M. Silvestri, J. Springer, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3615–3616; b) S. Danishefsky, P. Harrison, M. Silvestri, B. Segmuller, *ibid.* 1984, 49, 1321–1322; c) S. Danishefsky, S. Chackalannil, P. Harrison, M. Silvestri, P. Cole, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2474–2484.
- [97] G. H. Posner, S.-B. Lu, E. Asirvatham, E. F. Silversmith, E. M. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 511–512.
- [98] a) G. H. Posner, E. Asirvatham, *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 663–666; b) G. H. Posner, K. S. Webb, E. Asirvatham, S.-S. Jew, A. Degl'Innocenti, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 4754–4762.
- [99] G. H. Posner, E. M. Shulman-Roskes, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3514–3515.
- [100] H. N. C. Wong, K.-L. Lau, K.-F. Tam in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis I* (Hrsg.: A. de Majere), Springer, Berlin 1986, S. 83–163.
- [101] Isolierung: J. E. Banfield, D. St. C. Black, S. R. Johns, R. I. Willing, *Aust. J. Chem.* 1982, 35, 2247–2256. Synthese: K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5555–5557.
- [102] M. Ihara, M. Ohnishi, M. Takano, K. Makita, N. Taniguchi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 4408–4410.
- [103] Isolierung: E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, P. Sheppard, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1775–1778. Synthese: a) M. L. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2425–2426; b) W. G. Dauben, G. Shapiro, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4252–4258.
- [104] Isolierung und Synthese: J. Leimner, H. Marschall, N. Meier, P. Weyerstahl, *Chem. Lett.* 1984, 1769–1772. Andere Synthesen: T. Honda, K. Ueda, M. Tsubuki, T. Toya, A. Kurozumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1991, 1749–1754.