

## Sigmatrope Umlagerungen

## Die Belluš-Claisen-Umlagerung

Jozef Gonda\*

## Stichwörter:

Allylverbindungen · Ketene · Makrocyclen ·  
Ringerweiterungen · Sigmatrope Umlagerungen

Professor Daniel Belluš

zum 65. Geburtstag gewidmet

**U**nter den Reaktionen, die zum Aufbau neuer C-C-Bindungen zur Verfügung stehen, ist die Claisen-Umlagerung eine der leistungsfähigsten, elegantesten und am besten charakterisierten Methoden. Als neue Variante trat vor einem Vierteljahrhundert die Belluš-Claisen-Umlagerung auf: Die Reaktionen von Allylethern, -thioethern oder -aminen mit Ketenen führen über die sigmatrope [3,3]-Umlagerung einer zwitterionischen Zwischenstufe zu E-konfigurierten ungesättigten Estern, Thioestern oder Amidinen. Cyclische Allylverbindungen reagieren unter Ringerweiterung um vier Kohlenstoffatome in einem Schritt zu ungesättigten E-konfigurierten Lactonen, Thiolactonen oder Lactamen mit mittlerer Ringgröße. Dieser Kurzaufsatz befasst sich mit der Anwendungsbreite und den optimalen Reaktionsbedingungen der Belluš-Claisen-Umlagerung.

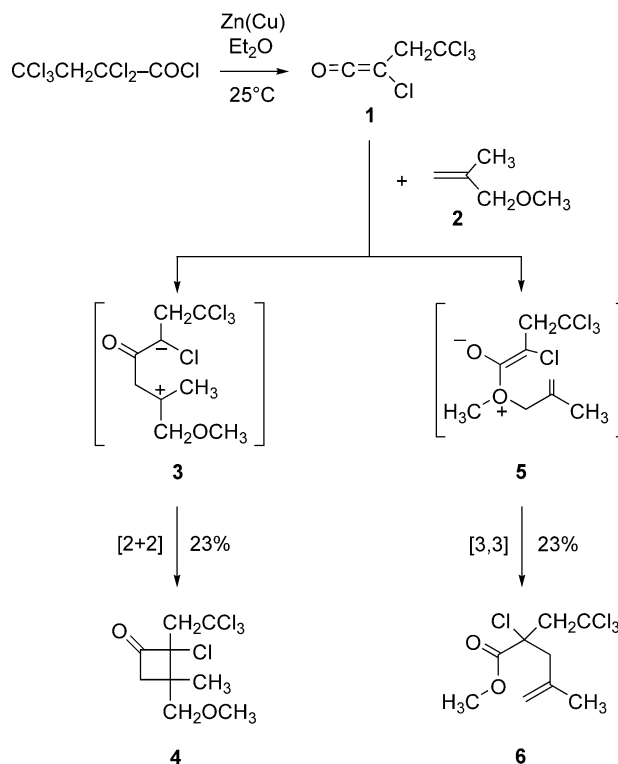
## 1. Mechanismus und Anwendungsbereich

Die Synthese komplexer Verbindungen aus einfachen Bausteinen stellt eine tiefgründige intellektuelle Herausforderung dar. Da dieser Hauptaufgabe der Chemie eine enorme praktische Bedeutung zukommt, ist die Entwicklung neuer, einfacher und zuverlässiger Methoden zur Bildung von C-C-Bindungen von offensichtlichem Interesse. Durch ein glückliches Experiment entdeckten Belluš und Malherbe vor einem Vierteljahrhundert eine konzeptionell neue, intermolekulare Reaktion zur Erzeugung hoch reaktiver zwitterionischer Zwischenstufen, die [3,3]-sigmatrope Claisen-Umlagerungen eingehen.<sup>[1]</sup>

Beim Versuch der Synthese des 2-Chlorcyclobutanonderivats **4**, der Schlüsselverbindung einer vielseitigen Synthese von Pyrethrum-Insektiziden,<sup>[2]</sup> setzten Belluš und Malherbe in situ erzeugtes Chlor(trichlorethyl)keten **1** bei Raumtemperatur mit dem Allylether **2** um (Schema 1). Dabei isolierten sie nicht nur das erwartete [2+2]-Cycloadditionsprodukt **4**, sondern auch den  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **6**. Offensichtlich konkurriert das nucleophile Sauerstoffatom des Allylethers **2**

erfolgreich mit der Doppelbindung von **2** um das elektrophile Keten. Somit wird nicht nur die erwartete 1,4-dipolare Zwischenstufe **3**, sondern auch **5** gebildet. Die Struktur des Zwitterions **5** ist sehr vorteilhaft für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die

zum ungesättigten Ester **6** vom Johnson-Claisen-Typ führt.<sup>[3]</sup> In einer richtungsweisenden Arbeit zeigten Malherbe und

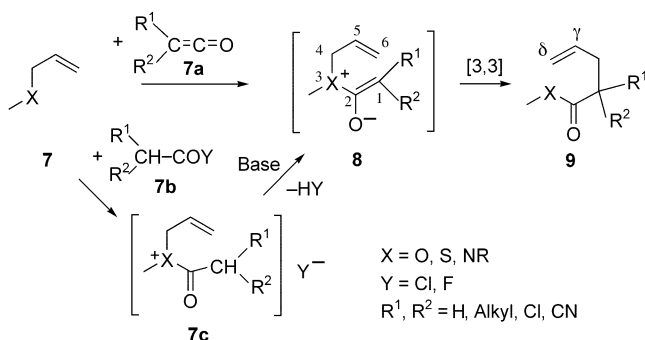


Schema 1. Die erste Belluš-Claisen-Umlagerung.

[\*] Prof. Dr. J. Gonda  
Institut für Chemie  
P. J. Safarik-Universität  
Moyzesova 11  
041 54 Kosice (Slowakei)  
Fax: (+421) 556-222-124  
E-mail: jgonda@kosice.upjs.sk

Belluš das Synthesepotenzial der neuen Reaktion,<sup>[4]</sup> indem sie das leicht erhältliche, hoch elektrophile Dichlorketen<sup>[5]</sup> analog zu dem recht exotischen Keten **1** mit Allylethern umsetzten. Dieser neuartigen Zweikomponenten-Claisen-Umlagerung gaben Belluš und Malherbe den Namen „Keten-Claisen-Umlagerung“.

Später zeigten andere Autoren, dass Azaanaloge des Zwitterions (**8**, X = NR; Schema 2) aus den Allylaminen **7** (X = NR) und Ketenen **7a** gebildet werden können. Die



**Schema 2.** Der Mechanismus der Belluš-Claisen-Umlagerung.

Ketene können isoliert und als Substanz eingesetzt werden<sup>[6]</sup> oder durch Dehalogenierung von 2-Chloracylchloriden mit Zink,<sup>[7]</sup> Photolyse von Chrom-Carben-Komplexen<sup>[8]</sup> oder Dehalogenierung von Acylchloriden<sup>[9]</sup> in situ erzeugt werden. Unter diesen Bedingungen kann das Allylamin **7** (X = NR) mit dem Acylchlorid **7b** zu einem Acylammoniumsalz **7c** (X = NR) reagieren, das natürlich keine [3,3]-sigmatrope Umlagerung eingeht. Nur wenn durch schnelle In-situ-Dehydrohalogenierung von **7c** das zwitterionische 1,5-Hexadien **8** gebildet wird, die bei den Reaktionen mit Ketenen direkt entsteht, kann die [3,3]-Umlagerung stattfinden.

Die Komplexbildung der Acylcarbonylgruppe mit einer Vielzahl von Lewis-Säuren, die in stöchiometrischen oder katalytischen Mengen zugesetzt werden,<sup>[10]</sup> erleichtert die baseinduzierte Umwandlung von **7c** (X = NR) in das Zwitterion **8** (X = NR). In stöchiometrischen Mengen sind sowohl achirale<sup>[11]</sup> als auch chirale<sup>[12]</sup> Lewis-Säuren erfolgreich eingesetzt worden. Unter Lewis-Säure-Aktivierung von **7c** sind auch solche Produkte **9** (X = NR) durch Keten-Claisen-

Umlagerungen zugänglich, deren Keten-Komponenten weniger elektrophil sind als Dichlorketen. Mit X = O oder S ist die direkte Bildung von **8** gegenwärtig auf elektrophile Ketene beschränkt: Dichlorketen  $\approx$  Chlor(trichlorethyl)keten  $\gg$  Chlor(methyl)keten  $>$  Chlorketen  $\approx$  Chlor(cyano)keten. Diese Verbindungen sind Syntheseäquivalente der entsprechenden chlorfreien Ketene, weil die reduktive Abspaltung von Chlorid aus der  $\alpha$ -Position im umgelagerten Produkt **9** problemlos gelingt, beispielsweise durch Behandlung mit Zn in AcOH bei erhöhter Temperatur,<sup>[4]</sup> mit Zn/Ag-Legierung in MeOH/AcOH (5:1) bei Raumtemperatur,<sup>[7]</sup> mit Zn/NH<sub>4</sub>Cl in MeOH bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen,<sup>[13]</sup> durch H<sub>2</sub> mit Pt/C als Katalysator<sup>[14]</sup> oder mit Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN in Toluol unter Rückfluss.<sup>[15]</sup>

In der Literatur wird die Aza-Variante der Keten-Claisen-Umlagerung als zwitterionische Aza-Claisen-Reaktion<sup>[16]</sup> oder Acyl-Claisen-Umlagerung<sup>[17]</sup> bezeichnet, obgleich das heute unbestrittene Auftreten von **8** schon vor über 25 Jahren zuerst von Malherbe und Belluš postuliert wurde.<sup>[4]</sup> Aber auch Bezeichnungen, die die Namen der Entdecker einschließen, wurden für die Reaktion verwendet.<sup>[18]</sup> In diesem Kurzaufsatz werde ich daher in Analogie zu den anerkannten Bezeichnungen Eschenmoser-, Johnson- und Ireland-Claisen-Umlagerung den Begriff Belluš-Claisen-Umlagerung (BC-Umlagerung) wählen.<sup>[19]</sup>

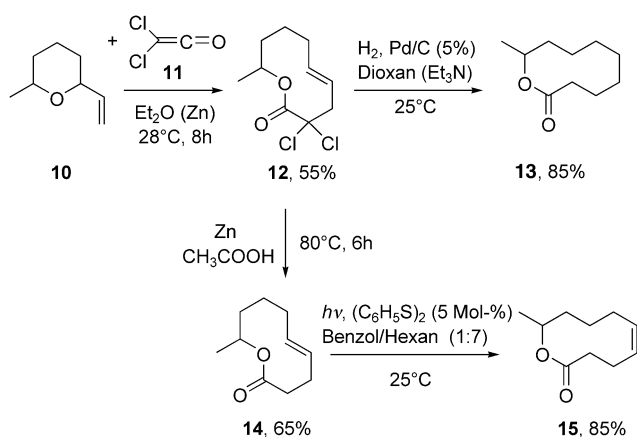
Im Allgemeinen läuft die BC-Umlagerung bereits bei Raumtemperatur oder darunter sehr schnell ab. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass positiv geladene oder chelatisierte Heteroatome anstelle von C3<sup>[20,21]</sup> des umlagernden 1,5-Hexadien-Systems und negativ geladene Substituenten an C2<sup>[19c,d,22]</sup> die Geschwindigkeit der [3,3]-Umlagerung erheblich erhöhen. Das Zwischenprodukt **8** ist als Substrat für die Claisen-Umlagerung insofern bemerkenswert, als es erstmals beide beschleunigenden, synergetisch wirkenden Ladungen in einem Molekül vereint.<sup>[23]</sup>

In Hinblick auf das Design von Zielverbindungen, die durch die BC-Umlagerung herstellbar sind, verdient zumindest eine Reaktion wegen ihrer Einzigartigkeit in der Familie der Claisen-Umlagerungen besondere Aufmerksamkeit: Ist der nicht beteiligte Substituent am Heteroatom X in **7** (X = O, S oder NR) mit dem sp<sup>3</sup>-Kohlenstoffatom der Allylgruppe zu einem Ring verbunden, so führt die BC-Umlagerung zu einer Ringerweiterung um vier Kohlenstoffatome in einem Schritt. Auf diese Weise entstehen Lactone (Schema 3–5), Thiolactone (Schema 7 und 8) oder Lactame (Schema 9, 11 und 12) mit mittelgroßen Ringen. In der Regel führt die BC-Reaktion stereoselektiv zum *E*-Isomer des ungesättigten Umlagerungsprodukts; die stereoselektive Synthese dieser Verbindungen auf anderem Weg ist deutlich langwieriger. Die Ringerweiterungsprodukte werden in mäßigen bis ausgezeichneten Ausbeuten erhalten (bis zu 96 %).

Hier werden die Ergebnisse der ersten 25 Jahre seit der bahnbrechenden Veröffentlichung zusammengefasst.<sup>[4]</sup> Besonderes Augenmerk liegt dabei auf den synthetischen Anwendungen chemo-, regio-, stereo- und enantioselektiver Belluš-Claisen-Umlagerungen für C-C-Verknüpfungen.



Jozef Gonda, geboren 1957 in Presov (Slowakei), promovierte 1986 an der P. J. Safarik-Universität in Kosice. Von 1991 bis 1995 beschäftigte er sich als Postdoktorand mit [3,3]-sigmatropen Reaktionen bei Prof. Daniel Belluš an der Universität Fribourg und bei Ciba-Geigy in Basel. 1995 habilitierte er in Kosice, wo er seit 2003 Ordentlicher Professor ist. Zu seinen Forschungsinteressen zählen stereoselektive Synthesen von Naturstoffen, insbesondere von seltenen Aminosäuren und Aminosacchariden.



**Schema 3.** Synthese der Makrolide (±)-Phoracantholid I (**13**) und (±)-Phoracantholid J (**15**).

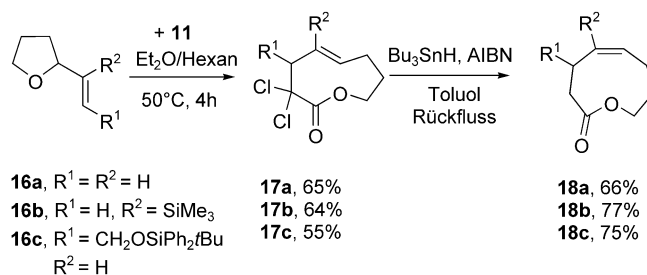
## 2. Allylether

Kurz nach der ersten Beschreibung der Belluř-Claisen-Umlagerung mit Chlor(trichlorethyl)keten (**1**, Schema 1) wurde eine Reihe acyclischer Allylether mit dem gut untersuchten Dichlorketen (**11**)<sup>[5]</sup> zur Reaktion gebracht,<sup>[4,14]</sup> das in situ aus Trichloracetylchlorid durch Dechlorierung mit aktiviertem Zink in Diethylether erzeugt wurde. Bei diesen Reaktionen bildeten sich die erwünschten, zu **6** analogen  $\alpha,\alpha$ -Dichlor- $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester in 40–65 %. Die mittleren Ausbeuten deuten darauf hin, dass die Bildung von Cyclobutanonen (analog zu **4**) als Konkurrenzreaktion abläuft, sobald Allylether mit einer nucleophilen, trialkylsubstituierten Doppelbindung verwendet werden. Setzt man mit 1,2-Dimethoxyethan ein Co-Solvens zu, das die in situ erzeugte Lewis-Säure ZnCl<sub>2</sub> komplexieren kann, so wird die [2+2]-Cycloaddition gegenüber der [3,3]-sigmatropen Umlagerung begünstigt.<sup>[24]</sup>

Trotz der begrenzten Chemoselektivität und der mäßigen Ausbeuten entschlossen sich Belluř und Malherbe, die neue [3,3]-sigmatrope Umlagerung mit dem cyclischen Allylether *cis*-2-Vinyl-6-methyltetrahydro-4*H*-pyran (**10**) weiter aufzuklären. Dabei entdeckten sie eine konzeptionell neue und einfache einstufige Synthese von Lactonen mit mittlerer Ringgröße. Die Methode ist besonders nützlich, da diese Lactone einerseits in einer Vielzahl interessanter Naturstoffe auftreten, die Bildung der Ringe jedoch andererseits sowohl enthalpisch als auch entropisch ungünstig ist.<sup>[25]</sup> Tatsächlich gelang die direkte Synthese der natürlichen zehngliedrigen Makrolide (±)-Phoracantholid I (**13**, Schema 3) und (±)-Phoracantholid J (**15**)<sup>[26]</sup> auf Anhieb genau wie geplant!<sup>[4]</sup> Diese Synthesen belegen das einzigartige Anwendungspotenzial der neuen Reaktion zur Umwandlung von *n*-gliedrigen, 2-vinylsubstituierten cyclischen Ethern in ungesättigte, (*n*+4)-gliedrige Lactone. Interessanterweise nehmen die beiden zehngliedrigen, *E*-konfigurierten Lactone **12** und **14** zwei Grundzustandskonfigurationen ein, die sich durch schnelles Umlappen der Doppelbindung um 180° ineinander umwandeln.<sup>[14]</sup> Das Rohprodukt enthält ein Cyclobutanon-Nebenprodukt ( $\tilde{\nu}_{\max} = 1810 \text{ cm}^{-1}$ , 10–15 %), das sich jedoch

bei der chromatographischen Trennung an Kieselgel zersetzte.

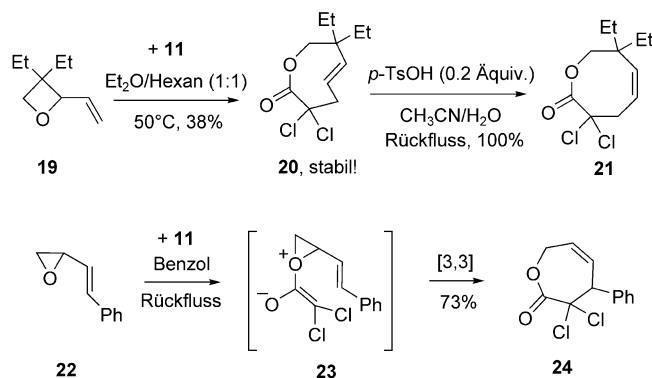
Einige Gruppen untersuchten die Anwendungsbreite der BC-Umlagerung für cyclische Allylether mit unterschiedlicher Ringgröße. Taylor und Mitarbeitern<sup>[15]</sup> ging es dabei um ein effizientes Verfahren zum Aufbau ungesättigter, neungliedriger Lactone in der Totalsynthese von biologisch aktiven marinen Metaboliten. Nach reiflicher Abwägung der zu jener Zeit bekannten Cyclisierungsmethoden für mittelgroße Ringe entschieden sie sich für die BC-Umlagerung (Schema 4). Dabei zeigte sich, dass diese Reaktion



**Schema 4.** Ringerweiterung zu neungliedrigen Lactonen. AIBN = Azobisisobutyronitril.

erstens überaus nützlich für die Synthese von Lactonen wie **17** und **18** aus den entsprechenden 2-Vinyltetrahydrofuranen **16** und Dichlorketen (**11**, in situ aus CCl<sub>3</sub>COCl und Zn erzeugt) ist, die Methodik zweitens einen sperrigen Silylethersubstituenten toleriert (z.B. in **16c**) und drittens die dabei gebildeten cyclischen *E*-Alkene **17** in Gegenwart von Bu<sub>3</sub>SnH und AIBN eine Dechlorierung unter Doppelbondisomerisierung zu den thermodynamisch bevorzugten *Z*-konfigurierten ungesättigten Lactonen **18** eingehen.

Ein eindrucksvolles Ergebnis erzielten Dean und Taylor,<sup>[27]</sup> als sie 3,3-Diethyl-2-vinylloxetan (**19**) unter den üblichen Bedingungen der Ringerweiterung mit aus CCl<sub>3</sub>COCl und Zn erzeugtem **11** einsetzten (Schema 5). Die Umsetzung verlief mit **19** vermutlich wegen der Verminderung der Ringspannung wesentlich schneller als mit 2-Vinyltetrahydrofuranen. Das bemerkenswerte ungesättigte achtgliedrige Lacton **20** mit *E*-konfigurierter Doppelbindung wurde in



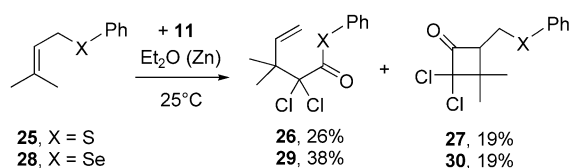
**Schema 5.** Ringerweiterungen des 2-Vinylloxetans **19** und des 2-Vinyl-oxirans **22**. Ts = Toluolsulfonyl.

38% Ausbeute isoliert. Obgleich **20** bei Raumtemperatur nicht isomerisierte, führte Erhitzen in siedendem wässrigen Acetonitril in Gegenwart einer katalytischen Menge *p*-TsOH quantitativ zum thermodynamisch stabilen *Z*-Isomer **21**.

In situ durch Dehydrochlorierung von Dichloracetylchlorid mit einer organischen Base erzeugtes Dichlorketen (**11**) erwies sich als erfolglos bei Versuchen zur Ringerweiterung von sechs-<sup>[1]</sup> und viergliedrigen<sup>[27]</sup> cyclischen 2-Vinyl-ethern. Diese Reaktionsbedingungen scheinen hingegen als einzige für die Ringerweiterung von 2-Vinylloxiranan geeignet zu sein.<sup>[9]</sup> Beispielsweise liefert die Umsetzung von 2-Styryloxiran **22** mit **11** (aus  $\text{CHCl}_2\text{COCl}/\text{Et}_3\text{N}$ ), vermutlich über das Zwitterion **23**, das 3,3-Dichlor-4-phenyl-2,3,4,7-tetrahydrooxepin-2-on **24** in einer guten Ausbeute von 73% (Schema 5). Dagegen bildete sich **24** nicht, wenn **11** in situ aus  $\text{CCl}_3\text{COCl}$  und Zink erzeugt wurde; wahrscheinlich erfolgt stattdessen eine schnelle  $\text{ZnCl}_2$ -katalysierte Polymerisation des Oxirans **22**. Lediglich ungesättigte siebengliedrige Lactone mit *Z*-konfigurierter Doppelbindung waren isolierbar.<sup>[9]</sup>

### 3. Allylthioether

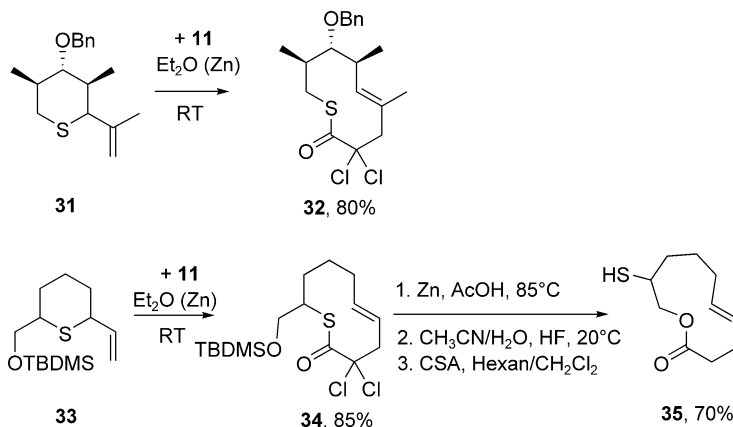
Wenn man bedenkt, dass Schwefel nucleophiler ist als Sauerstoff, so überrascht es nicht, dass Malherbe und Belluš schon in ihrer ersten Veröffentlichung über die erfolgreiche Anwendung der [3,3]-Umlagerung auf acyclische Allylthioether und – als Kuriosität – auch auf einen Allylselenoether berichteten (Schema 6).<sup>[4,14]</sup>



**Schema 6.** Beispiele für Umlagerungen des Allylthioethers **25** und des Selenids **28**.

Zunächst wurde für die cyclische Variante dieser Reaktion eine enttäuschende Ausbeute von 8% erhalten.<sup>[14]</sup> Vedejs et al. optimierten dieses Verfahren zur Ringerweiterung, indem sie Dichlorketen (**11**) durch langsame Zugabe eines Überschusses an  $\text{CCl}_3\text{COCl}$  zu einer Mischung von  $\text{Zn}/\text{Cu}$ -Legierung und dem Substrat in siedendem Ether generierten. Die zehngliedrigen Thiolactone wurden dabei in guten Ausbeuten erhalten (75–85%; Schema 7), die Doppelbindungen der Produkte sind ausschließlich *E*-konfiguriert.<sup>[28,29]</sup>

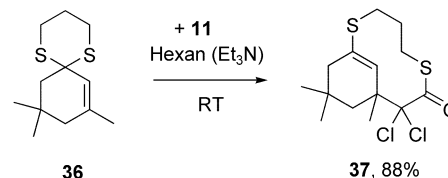
Thiolactone wie **32** oder **34** sind nicht nur als Zielverbindungen interessant, sondern sie können auch als Zwischenstufen der Totalsynthese von Naturstoffen eine Rolle spielen. So benutzten Vedejs et al. **32** beim Versuch der stereoselektiven Synthese eines Hauptfragments des natürlichen Makrolids Erythronolid, und **34** diente als Beispiel für die Umwandlung der anfangs gebildeten makrocyclischen  $\omega$ -Hydroxyalkylthiolactone in Lactone (z. B. **35**) durch eine intramolekulare  $\text{S} \rightarrow \text{O}$ -Acylverschiebung. Diese elegante



**Schema 7.** Der Beitrag von Vedejs et al. zur Synthese von zehn- und elfgliedrigen Lactonen durch die Belluš-Claisen-Umlagerung.

Ringerweiterung um ein Kohlenstoffatom wurde durch wasserfreie Camphersulfonsäure (CSA) katalysiert. Laut Vedejs und Buchanan spricht alles für die Annahme, dass die effiziente Ringerweiterung cyclischer Sulfide mit Dichlorketen eine allgemein anwendbare Reaktion darstellt.<sup>[29]</sup>


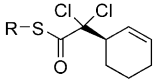
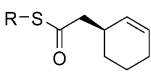
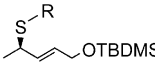
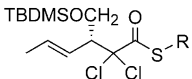
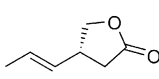
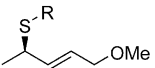
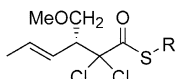
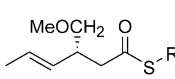
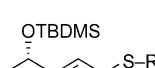
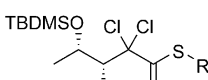
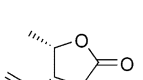
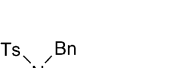
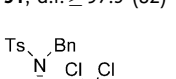
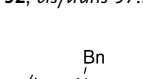
Rossini et al.<sup>[30]</sup> fanden heraus, dass leicht zugängliche fünf- und sechsgliedrige cyclische Thioketale wie **36** von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Cyclopentenonen und Cyclohexenonen eine effiziente Ringerweiterung zu bicyclischen Thiolactonen (wie **37**) in Ausbeuten von 78–88% eingehen (Schema 8). Interessanterweise musste **11** in diesem Fall in situ durch Dehydrohalogenierung von Dichloracetylchlorid mit  $\text{Et}_3\text{N}$  gebildet werden. Cyclobutanone waren nicht als Nebenprodukte nachzuweisen.<sup>[24,30]</sup>



**Schema 8.** Ringerweiterung eines cyclischen Thioketals um vier Kohlenstoffatome.

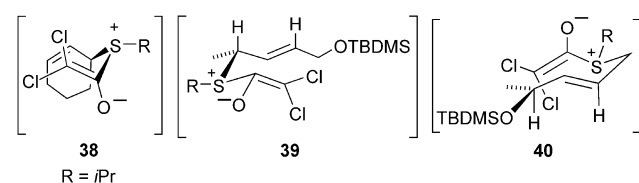
Für übliche Claisen-[3,3]-Umlagerungen wurden der Chiralitätstransfer und die chirale Induktion eingehend untersucht.<sup>[19c,d,31]</sup> In einer Reihe von Veröffentlichungen beschrieben Belluš, Ernst und Mitarbeiter den Einfluss chiraler Substituenten auf die BC-Reaktionen von Allylthioethern.  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopische Experimente mit dem Verschiebungsreagens (*R*)-(-)-TFAE (2,2,2-Trifluor-1-(9-anthryl)-ethanol; Tabelle 1) bestätigten den nahezu vollständigen (> 98%) 1,3-Chiralitätstransfer vom allylischen Kohlenstoffzentrum einer C-S-Bindung in **41** zum stereogenen allylischen Kohlenstoffzentrum in der neu geknüpften C-C-Bindung des chiralen Thioesters **42**.<sup>[32,33]</sup> Möglicherweise ist die zwitterionische Zwischenstufe **38** (Abbildung 1) am suprafacialen

**Tabelle 1:** Stereo- und chemoselektive BC-Umlagerungen von Allylthioethern mit Dichlorketen (**11**).<sup>[a]</sup>

Allylthioether	Dipolare Zwischenstufe (Abbildung 1)	Produkt der Umlagerung (Ausbeute [%])	Produkt nach der Reduktion mit Zn/AcOH (Ausbeute [%])
	<b>38</b>		
<b>41</b> , 96 % <i>ee</i> <sup>[32,33]</sup>		<b>42</b> , 95 % <i>ee</i> (80)	<b>43</b> , 95 % <i>ee</i> (92)
	<b>39</b>		
<b>44</b> , 85 % <i>ee</i> <sup>[32,33]</sup>		<b>45</b> , 83 % <i>ee</i> (76)	<b>46</b> , 66.4 % <i>ee</i> (66)
	wie <b>39</b>		
<b>47</b> , 85 % <i>ee</i> <sup>[34]</sup>		<b>48</b> , 83 % <i>ee</i> (86)	<b>49</b> , 83 % <i>ee</i> (98)
	<b>40</b>		
<b>50</b> , ≥ 94 % <i>ee</i> <sup>[34]</sup>		<b>51</b> , d.r. ≥ 97:3 (82)	<b>52</b> , <i>cis/trans</i> 97:3 (82)
	wie <b>40</b>		
<b>53</b> , ≥ 95 % <i>ee</i> <sup>[35]</sup>		<b>54</b> , d.r. 90:10 (89)	<b>55</b> , d.r. n.b. (95)

[a] R = Isopropyl; n.b. = nicht bestimmt; Bn = Benzyl, TBDMS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

[3,3]-Umlagerungsschritt beteiligt, sodass die neue C-C-Bindung bezüglich der ursprünglichen C-S-Bindung ausschließlich „*cis*“-orientiert ist. Die stereochemische Integrität von **42** blieb bei der anschließenden Dechlorierung (Zn in AcOH, 100 °C) zum Thioester **43** erhalten.



**Abbildung 1.** Sesselartige, reaktive zwitterionische Zwischenstufen bei der Reaktion von Dichlorketen (**11**) mit den chiralen Allylthioethern **41**, **44** oder **50** (Tabelle 1).

Die *E*-Allylthioether **44** und **47** dienten als Modell für eine eingehende Untersuchung der BC-Reaktion mit **11** an offenkettigen Systemen.<sup>[32–34a]</sup> Der 1,3-Chiralitätstransfer von **44** und **47** (85 % *ee*) zu den ungesättigten *E*-Thioestern **45** bzw. **48** (83 % *ee*) verlief hoch enantioselektiv und mit hervorragenden Ausbeuten. Ein Zwitterion **39** mit Sesselkonformation sorgt für den erfolgreichen Chiralitätstransfer. Wenn wie in **47** sowohl allylische S-Alkyl- und allylische O-

Alkylgruppen im Molekül vorhanden sind, reagiert Dichlorketen (**11**) hoch chemoselektiv mit dem nucleophileren S-Atom, man erhält also ausschließlich den Thioester **48**.<sup>[34]</sup> Die kürzlich beschriebene Pd-katalysierte Synthese von chiralen Allylthioethern könnte den Anwendungsbereich der Thia-BC-Umlagerung erweitern, da sie die Ausgangsstoffe leichter zugänglich macht.<sup>[36]</sup>

Wegen der sehr milden experimentellen Bedingungen gelingt die 1,2-asymmetrische Induktion in der BC-Reaktion des von (–)-L-Milchsäure abgeleiteten Allylthioethers **50** mit Dichlorketen (**11**) nahezu vollständig (Tabelle 1), das resultierende Diastereomer **51** hat *syn*-Konfiguration. Drei subtile Faktoren bestimmen, warum **11** zwischen den beiden diastereotopen Seiten von **50** zugunsten der Bildung der Zwischenstufe **40** differenziert (Abbildung 1): 1) die minimierte 1,3-Allylspannung als stereochemischer Kontrollfaktor,<sup>[37]</sup> 2) die günstigere äquatoriale Position des chiralen Substituenten am terminalen sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatom der Allylgruppe in der Zwischenstufe **40** und 3) der stark begünstigte *anti*-quasinucleophile Angriff des terminalen sp<sup>2</sup>-Kohlenstoffatoms des Ketens hinsichtlich der C-O-Bindung

am chiralen Substituenten, wie sie auch in der mechanistisch verwandten [2,3]-sigmatropen Wittig-Umlagerung<sup>[38]</sup> und später bei Aza-BC-Reaktionen<sup>[16,39]</sup> beobachtet wurde.

Im Unterschied zur vollständigen Diastereoselektivität bei der BC-Umlagerung von **50** wurden bei den Ireland-Claisen-Umlagerungen von strukturell verwandten Silylketenacetalen, die sich von L-Lactaldehyd<sup>[40]</sup> bzw. D-Glycerinaldehyd ableiten,<sup>[41]</sup> nur Diastereomerenverhältnisse d.r. = 75:25 bzw. 57.5:43.5 beobachtet. Die analoge thermische Johnson-Claisen-Umlagerung mit Triethylorthoacetat lieferte bei 140 °C lediglich eine 1:1-Mischung der diastereomeren Produkte.<sup>[42]</sup>

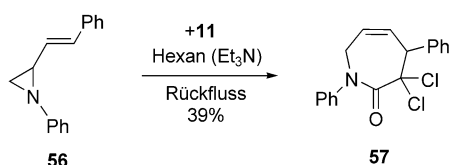
Die 1,2-*syn*-Diastereoinduktionen bei den BC-Reaktionen von *N*-Toluolsulfonyl- (**53**; Tabelle 1) und analogen *N*-Boc-geschützten chiralen Thioethern mit Dichlorketen (**11**) verliefen etwas schlechter als mit **50**.<sup>[35]</sup> Da die Basizität des Stickstoffsubstituenten an der Allylgruppe von **53** durch diese Schutzgruppen stark herabgesetzt wird, ergibt eine chemoselektive [3,3]-Umlagerung des Allylthioethers *syn*-**54** als Produkte. Man hat alle denkbaren zwitterionischen Zwischenstufen bei den Umlagerungen von **50** und **53** (zwei Sessel- und zwei Boot-Formen) durch semiempirische SCF-MO-Rechnungen auf AM1-Niveau untersucht, um die Gründe für die unterschiedlichen Diastereoselektivitäten zu verstehen: Für **50** ergab sich eine Energiedifferenz von 17.15 kJ mol<sup>–1</sup> zugunsten einer „*syn*“-Sessel-Zwischenstufe **40** gegenüber

der nächstgünstigen Sessel-Zwischenstufe, die zu einem *anti*-Diastereomer von **51** führt. Die berechnete Diastereoselektivität von d.r. > 99.9:0.1 ist somit völlig in Einklang mit den experimentellen Befunden. Abweichend davon ist die berechnete günstigste zwitterionische Zwischenstufe aus **53** und **11**, die zu **54** als bevorzugtem *syn*-Isomer führt, lediglich um 1.08 kJ mol<sup>-1</sup> energieärmer als die nächstgünstige Zwischenstufe (eine Boot-Struktur!). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass in der aus **53** und **11** gebildeten Sulfonium-Zwischenstufe komplexere elektronische und sterische Wechselwirkungen vorliegen als in der von **50** abgeleiteten Zwischenstufe. Die elektronische Feinabstimmung durch die Stickstoffsubstituenten an der Allylgruppe in Verbindungen wie **53** wäre interessant für Anwendungen von BC-Umlagerungen in Synthesen, wenn auf diese Weise die *syn/anti*- oder sogar die Chemoselektivität (Reaktion entweder am Schwefelatom oder am Stickstoffatom) gezielt beeinflusst werden könnte.

Die Behandlung der Umlagerungsprodukte **45**, **51** oder **54** mit Zn in Essigsäure bei 100 °C löst drei Reaktionen aus:  $\alpha,\alpha$ -Dechlorierung, Abspaltung der Schutzgruppen von O- oder N-Atom und einen Ringschluss, der zu neuartigen chiralen  $\gamma$ -Butyrolactonen (**46** oder **52**) bzw. zum Lactam **55** führt (Tabelle 1). Diese Verbindungen mit interessanten Substitutionsmustern zeigen dieselbe stereochemische Integrität wie ihre Vorstufen.

#### 4. Allylamine

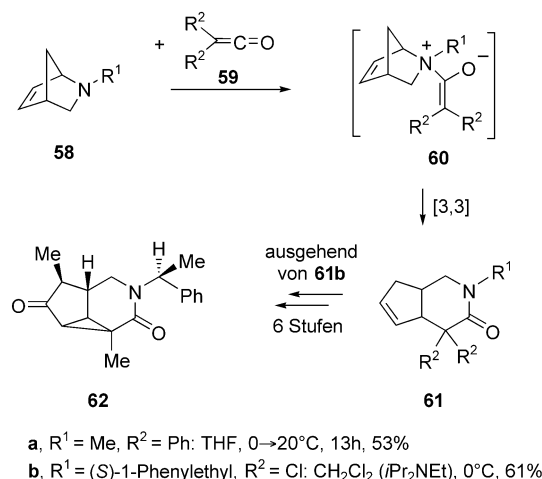
Eigenartigerweise wurde das Aziridin **56** als erstes tertiäres Allylamin in einer Belluš-Claisen-Umlagerung mit Dichlorketen (**11**) eingesetzt.<sup>[9]</sup> Analog zu **24** ist die Doppelbindung im resultierenden 2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepinon **57** *Z*-konfiguriert (Schema 9). Bisher ist dies die einzige BC-Reaktion mit einem 2-Vinylaziridin geblieben.



Schema 9. Die erste Aza-BC-Reaktion.

Die zweite bekannte Aza-BC-Umlagerung ist ebenfalls recht unkonventionell: Sie stellt das einzige Beispiel für eine entsprechende Umsetzung dar, in der ein stabiles Keten isoliert und eingesetzt wurde. Roberts et al.<sup>[6]</sup> beschrieben die interessante Gerüstumlagerung des *N*-Methylazanobornens **58a** mit Diphenylketen (**59a**, vor der Reaktion isoliert) zum bicyclischen Piperidon **61a** in mittlerer Ausbeute (Schema 10). Im Fall des *N*-Benzylderivats von **58** stieg die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch, wenn die Umsetzung im Ultraschallbad durchgeführt wurde.

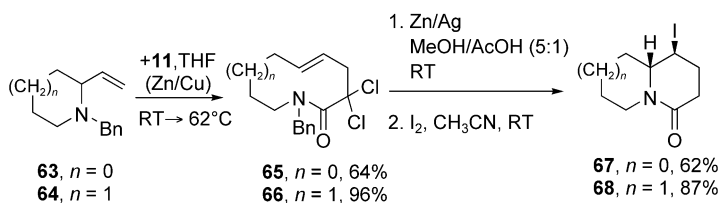
Das Prinzip der von Roberts et al. beschriebenen Umwandlung von **58** übernahmen Pombo-Villar und Mitarbeiter für eine raffinierte enantioselektive Totalsynthese der drei



Schema 10. Präparativer Zugang zum Azabicyclo[4.3.0]-Gerüst von Monoterpen-Alkaloiden.

Monoterpen-Alkaloide (–)-2-Skytanthin, (+)-Epidihydrotecomanin und (–)-*N*-Demethyl- $\delta$ -skytanthin ausgehend vom enantiomerenreinen Tricyclus **62**, der in sechs Stufen aus dem Produkt **61b** der Aza-BC-Umlagerung von **58b** mit Dichlorketen (**11**) zugänglich ist (Schema 10).<sup>[13,43]</sup> Die *cis*-Ringverknüpfung in **61** ist das Ergebnis einer konzertierten [3,3]-Umlagerung der transienten Zwischenstufe **60** über eine Boot-Konformation, da das System infolge struktureller Einschränkungen nicht die Sessel-Konformation einnehmen kann. Die Enantioselektivität der gesamten Synthese geht auf (S)-1-Phenylethylamin zurück, das als Vorstufe für **58b** verwendet wurde. Zur BC-Reaktion mit **58b** musste **11** in situ durch Umsetzung von Dichloracetylchlorid mit Diisopropylethylamin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C erzeugt werden.

Eine Reihe von Artikeln befasst sich mit einer charakteristischen Anwendung der BC-Umlagerung: der Ringerweiterung von cyclischen 2-Vinylaminen um vier Kohlenstoffatome in einer Synthesestufe. Die Produkte, neun- und zehngliedrige Lactame, sind nützliche Vorstufen für Naturstoffe oder deren Untereinheiten. Bisher nutzte jedoch nur Edstrom<sup>[7,44]</sup> diese Methode mit in situ aus Trichloracetylchlorid und Zn/Cu-Legierung erzeugtem **11** für die Synthese der ungesättigten Lactame **65** und **66** (Schema 11); den Beweis einer zwitterionischen Zwischenstufe des Typs **8** (aus **63**) erbrachten <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. Die anschließende Umsetzung der Lactame **65** und **66** oder ihrer  $\alpha$ -dechlorierten Derivate mit Elektrophilen löste eine simultane transannuläre Cyclisierung/Debenzylierung aus. So



Schema 11. Ein auf der Aza-BC-Umlagerung basierender Zugang zu funktionalisierten Indolizidin- und Chinolizidin-Ringsystemen.

bildeten sich beispielsweise bei den Reaktionen mit Iod die Indolizidine **67** bzw. Chinolizidone **68**, deren Grundstrukturen unter natürlichen Alkaloiden weit verbreitet sind.

Analoge Reaktionssequenzen aus einer BC-Umlagerung und einer nachfolgenden stereoselektiven transannularen Reaktion wurden von Nubbemeyer und Mitarbeitern eingehend untersucht.<sup>[11,16,45]</sup> Sie erweiterten den Anwendungsbereich der Aza-BC-Reaktion durch die Ausarbeitung eines alternativen Zugangs zu reaktiven 1,5-Hexadien-Zwischenstufen des Typs **8** über deren *N*-Acylammonium-Vorstufen **7c**. Demzufolge waren sie nicht nur auf den Einsatz hoch elektrophiler Ketene angewiesen, sondern sie konnten eine größere Auswahl von Substitutionsmuster – eingeführt in Form der Substituenten in der Acylgruppe – in den Produkten der [3,3]-Umlagerung realisieren.

Die experimentellen Charakteristika der BC-Umlagerung nach Nubbemeyer und Mitarbeitern seien anhand der Reaktion des optisch aktiven 2-Pyrrolidylacrylestere **69** mit verschiedenen Acylchloriden veranschaulicht (Schema 12):<sup>[11,16]</sup>

- 1) Die Umlagerung ist nicht auf aktivierte Ketene beschränkt.
- 2) Empfehlenswert ist die Reaktion in einem speziellen Zweiphasensystem: Eine Suspension von Allylamin und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in wasserfreiem CHCl<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird mit dem Acylchlorid und der Lewis-Säure Trimethylaluminium (> 20 Mol-%) behandelt.
- 3) Die Hauptkonkurrenzreaktion ist eine Von-Braun-Reaktion (der nucleophile Angriff eines Chloridions auf das intermediäre Acylammoniumion, z. B. **70** → **75**).<sup>[11]</sup>
- 4) Die Verwendung von Acylfluoriden anstelle von Acylchloriden als In-situ-Quelle von Ketenen scheint den Von-Braun-Prozess vollständig zu unterbinden, denn es werden keine zu **70** analogen *N*-Acylammoniumfluoride gebildet.<sup>[45a,c]</sup>
- 5) Der 1,3-Chiralitätstransfer ist vollständig; die Orientierung der C-N-Bindung bestimmt die der neuen C-C-Bindung. Als Folge der Minimierung 1,3-diaxialer und

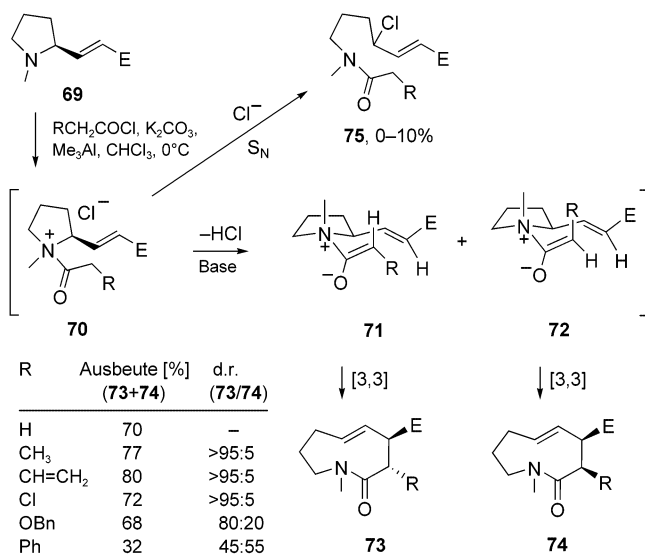
anderer sterischer Wechselwirkungen erzeugt die Deprotonierung des Acylammoniumsalzes **70** überwiegend die entsprechende *Z*-Enolatstruktur **71**. Daher entstehen bei der Reaktion die 3,4-*trans*-difunktionalisierten 2-Azonine **73** als Hauptprodukte.

- 6) Wegen des gehinderten Umklappens der *E*-Doppelbindung im Ring tritt in neun- und zehngliedrigen Lactamen wie **66**, **73** oder **74** häufig planare Chiralität auf,<sup>[45d]</sup> die man durch Einführen neuer stereogener Zentren für die Totalsynthese bicyclischer Naturstoffe (z. B. Pumiliotoxinen) nutzen kann.<sup>[45e]</sup>

Hegedus und Mitarbeiter<sup>[8]</sup> erweiterten die Aza-BC-Umlagerung um Reaktionen mit Ketenen, die durch Photolyse von Chrom-Carben-Komplexen wie [(CO)<sub>5</sub>Cr=C(OR)-Me] in THF erzeugt wurden. Mit diesen Ketenen erhält man nach der [3,3]-Umlagerung Produkte mit zwei geminalen Substituenten in  $\alpha$ -Position zum Carbonylatom: Beispiele hierfür sind  $\alpha$ -(*n*-Butoxy)- $\alpha$ -methyl-substituierte Verbindungen mit den Molekülgerüsten von **61** (R<sup>1</sup> = Bn 51 % Ausbeute), **65** (66 %) und **77** (68 %, Tabelle 2). Während die gespannten Verbindungen **58** (R<sup>1</sup> = Bn) sogar ohne Lewis-Säure eine effiziente BC-Reaktion mit *n*-Butoxymethylketen eingingen, erforderte das weniger gespannte **63** die milde Lewis-Säure ZnCl<sub>2</sub> und das acyclische Allylamin **76** eine starke Lewis-Säure wie Me<sub>2</sub>AlCl. Elektronenreichere Carben-Komplexe wie [CO<sub>5</sub>Cr=C(NR<sub>2</sub>)H] waren weit weniger wirksam, sie lieferten nur geringe Ausbeuten (< 22 %) an umgelagerten Produkten. Bezüglich des Mechanismus der Aza-BC-Umlagerung sind die Ergebnisse von Hegedus und Mitarbeitern aufschlussreich; sie zeigen, dass eine Acylammonium-Zwischenstufe wie **7c** sogar mit elektronenreichen Ketenen nicht gebildet werden muss – vorausgesetzt, der Keten-Teil des reagierenden zwitterionischen 1,5-Hexadiensystems **8** bindet chelatisierend an eine geeignete Lewis-Säure.

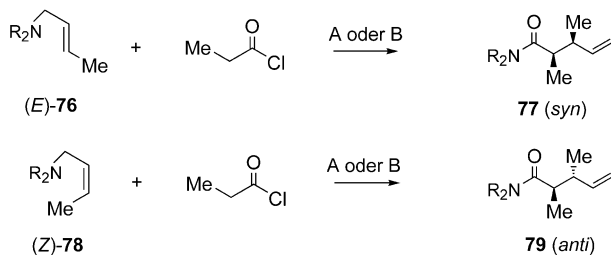
Nubbemeyer verwendete das unter Punkt 2) für die cyclische Verbindung **69** beschriebene Zweiphasensystem auch bei der BC-Umlagerung optisch aktiver, offenkettiger *N*-Allylpyrrolidone.<sup>[39,46]</sup> Wie im Fall der strukturell ähnlichen chiralen Thioether (z. B. **50**) war eine hohe 1,2-asymmetrische Induktion beim Aufbau einer neuen C-C-Bindung neben dem O-substituierten Stereozentrum zu beobachten. Die  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Amide wurden in 60–90 % Ausbeute isoliert.

Die Aza-BC-Umlagerung mit *N*-Acylammonium-Zwischenstufen **7c**, in denen sowohl das Keten als auch die allylische Doppelbindung (die *E*- oder *Z*-konfiguriert sein kann) Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften tragen können, erwies sich als vorteilhaft für die Synthese von Strukturen mit verschiedenartigen funktionellen Gruppen und stereochemischen Merkmalen. Diese Fähigkeit demonstrierten Nubbemeyer und Mitarbeiter (mit Me<sub>3</sub>Al als aktivierende Lewis-Säure)<sup>[11,16,45]</sup> sowie Yu et al. (ohne Lewis-Säure).<sup>[47]</sup> Vor kurzem berichteten MacMillan und Mitarbeiter<sup>[10]</sup> über eine diastereoselektive [3,3]-Umlagerung (**8** → **9**) mit einer Vielzahl von Lewis-Säure-Katalysatoren, darunter Yb(OTf)<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Ti(OiPr)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und TiCl<sub>4</sub>·2 thf. Obwohl bisher nur die BC-Reaktionen mit (*E*)-**76** und (*Z*)-**78** direkt verglichen werden können, zeigen die Ergebnisse in



**Schema 12.** Diastereoselektive Synthese neungliedriger Lactame über die Keten-Vorstufe **70** von Nubbemeyer und Mitarbeitern. E = CO<sub>2</sub>Et.

Tabelle 2, dass die Reaktionsbedingungen B von MacMillan und Mitarbeitern hinsichtlich der Ausbeute und der Diastereoselektivität überlegen sind. Ebenso sind erhebliche Veränderungen der Substitution an der allylischen Doppelbin-



**Tabelle 2:** Vergleich verschiedener Methoden zur Erzeugung von Methylketen für die Aza-BC-Umlagerung.

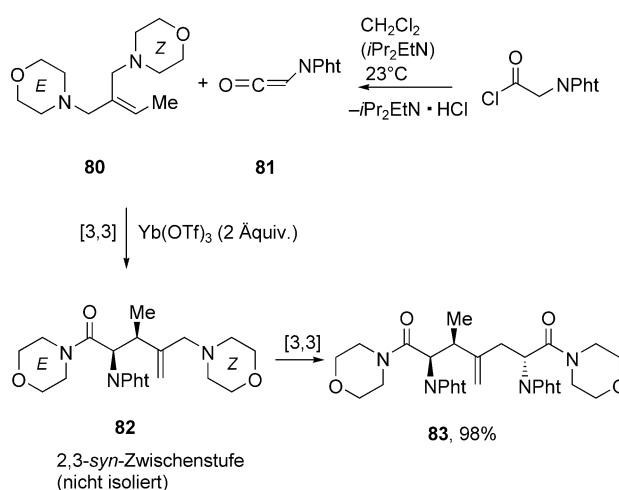
R <sub>2</sub> N	Bedingungen <sup>[a]</sup>	Allylamin	Produkt (Ausbeute [%])	<i>syn/anti</i>	Lit.
Piperidyl	A	(E)-76	77 (41)	94:6	[47]
		(Z)-78	79 (38)	3:97	
Morpholyl	B	(E)-76	77 (92)	> 99:1	[10]
		(Z)-78	79 (74)	5:95	

[a] Bedingungen: A: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol, 0°C. B: TiCl<sub>4</sub>·2thf (5 Mol-%), *i*Pr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C.

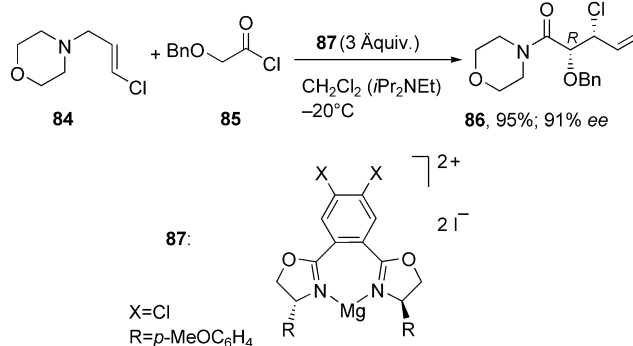
dung (H, Aryl oder Cl anstelle von Me) als auch am Acylchlorid (NPh, SPh oder OBn anstelle von Me) möglich, ohne dass Ausbeute oder Diastereoselektivität abnehmen. Bei Reaktionen von 3,3-disubstituierten Allylmorpholinen kontrolliert der Sessel-Übergangszustand die  $\pi$ -faciale Diskriminierung, sodass schwer zugängliche quartäre Stereozentren stereoselektiv mit d.r. > 97.5:2.5 eingeführt werden.

Dank der hohen Ausbeuten, die unter bestimmten experimentellen Bedingungen erzielt werden, konnten Dong und MacMillan<sup>[17]</sup> eine Reihe von Tandem-Aza-BC-Umlagerungen entwickeln, um komplexe acyclische Systeme aufzubauen, die mit anderen Methoden schwer zugänglich sind. So ermöglichten zwei aufeinander folgende [3,3]-Umlagerungen von **80** mit Phthaloylglycylchlorid als Vorstufe für *N*-Phthalimidoketen **81** die direkte Synthese von **83**, das zwei maskierte  $\alpha$ -Aminosäure-Einheiten trägt, mit einer Diastereoselektivität von > 95% zugunsten des 2,3-*syn*-3,6-*anti*-Isomers und in hervorragenden 98% Gesamtausbeute (Schema 13). Die Zwischenstufe **82** (2,3-*syn*) als Produkt der ersten Umlagerung unter Beteiligung der Morpholin-Einheit in *E*-Stellung muss nicht isoliert werden. Bezüglich der Substituenten an der Doppelbindung von **80** sowie der Struktur des Acylchlorids sind beträchtliche Variationen möglich.

Kürzlich setzten Yoon und MacMillan<sup>[12]</sup> die chelatisierende Koordination an Metallzentren, die sich bei der Organisation asymmetrischer Synthesen bewährt hat,<sup>[48]</sup> zur Entwicklung der ersten enantioselektiven BC-Umlagerung ein (Schema 14). Bei einer Untersuchung von Ligand/Metallsalz-Kombinationen lieferte der (*R,R*)-arbox-Komplex **87** die besten Enantioselektivitäten. Der Einsatz von **87** als chirale Lewis-Säure in der BC-Reaktion des achiralen **84** mit Benzyloxyacetylchlorid (**85**) als Benzyloxyketen-Vorstufe



**Schema 13.** Beispiel für eine Tandem-Aza-Belluš-Claisen-Umlagerung. Ph = Phthaloyl.



**Schema 14.** Der Beitrag von Yoon und MacMillan zur Entwicklung einer enantioselektiven Aza-BC-Umlagerung.

führte zu **86**, das in 95% Ausbeute mit einer *syn/anti*-Diastereoselektivität von 98:2 und – am Wichtigsten – mit 91% *ee* erhalten wurde. Es scheint, dass ein stark koordinierendes Heteroatom wie das Alkyloxy-Sauerstoffatom der Keten-Einheit die enantiofaciale Diskriminierung der [3,3]-Umlagerung fördert, da schlecht chelatisierende Ketene wie Acetoxyketen und *tert*-Butyldimethylsilyloxyketen lediglich mäßige Selektivitätsgrade ergeben (< 38% *ee*). Auch erhebliche Veränderungen der Substituenten an der Doppelbindung des Allylamins wurden ohne Verschlechterung der Enantioselektivitäten toleriert.

## 5. Zusammenfassung und Ausblick

Die Belluš-Claisen-Umlagerung bietet ergiebige Entwicklungsmöglichkeiten für Anwendungen in der Synthese. Schon heute bereichert sie die Methodik zur stereoselektiven Synthese von *E*-konfigurierten  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Estern, Thioestern und Amidinen beträchtlich. Diese experimentell einfache und zuverlässige Reaktion ist eine der effizientesten Synthesemethoden für neun- und zehngliedrige Lactone, Thiolactone und Lactame mit *E*-konfigurierter Doppelbin-



dung. BC-Umlagerungen von Allylethern und -thioethern mit elektrophilen Ketenen wie Dichlorketen liefern die Produkte in guten Ausbeuten, und die effiziente Umsetzung von Allylaminen mit neutralen oder elektronenreichen Ketenen gelingt in Gegenwart von Lewis-Säure-Katalysatoren. Beim Einsatz äquimolarer Mengen chiraler Lewis-Säuren wurden bemerkenswerte Enantioselektivitäten erzielt. Allerdings befindet sich die Belluś-Claisen-Umlagerung im Vergleich zu den anerkannten Johnson-, Eschenmoser- und Ireland-Varianten auch fünfundzwanzig Jahre nach ihrer Entdeckung noch im Anfangsstadium. Der weitere erfindungsreiche Einsatz von Metallchelatisierungseffekten könnte Allylether und -thioether für Reaktionen mit einer größeren Auswahl von Ketenen zugänglich machen. Die Wechselwirkung aromatischer oder heteroaromatischer Allylsysteme mit Ketenen ist noch unerforscht, das Gleiche gilt für allenische und propargylische O-, S- und N-Systeme als Substrate für einfache Reaktionen oder Tandemsequenzen. Es ist abzusehen, dass die Belluś-Claisen-Umlagerung in nächster Zukunft für die Organische Synthese von großem Nutzen sein wird.

Eingegangen am 9. Oktober 2003 [M1718]

Online veröffentlicht am 24. Mai 2004

- [1] D. Belluś, persönliche Mitteilung.
- [2] a) P. Martin, H. Greuter, D. Belluś, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5853; b) P. Martin, H. Greuter, D. Belluś, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 64.
- [3] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741.
- [4] R. Malherbe, D. Belluś, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3096–3099.
- [5] T. T. Tidwell, *Ketenes*, Wiley, New York, **1995**, S. 336–3348.
- [6] a) S. M. Roberts, C. Smith, R. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1493–1495; b) R. Maurya, C. A. Pittol, R. J. Pryce, S. M. Roberts, R. J. Thomas, J. O. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1617–1621.
- [7] E. D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5709–5712.
- [8] C. J. Deur, M. W. Miller, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2871–2876.
- [9] M. Ishida, H. Muramaru, S. Kato, *Synthesis* **1989**, 562–564.
- [10] T. P. Yoon, V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9726–9727.
- [11] M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 894–900.
- [12] T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911–2912.
- [13] M. M. Cid, E. Pombo-Villar, *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1591–1607.
- [14] R. Malherbe, G. Rist, D. Belluś, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 860–869.
- [15] M. R. Kling, G. A. McNaughton-Smith, R. J. K. Taylor, *Chem. Commun.* **1993**, 1593–1595.
- [16] M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1095–1098; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1026–1028.
- [17] V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2448–2449.
- [18] Malherbe-Belluś-Variante der Claisen-Umlagerung,<sup>[8,15]</sup> Belluś-Claisen-Umlagerung,<sup>[11]</sup> Belluś-Claisen-Reaktion,<sup>[10]</sup> Belluś-Keten-Claisen-Reaktion,<sup>[17]</sup> Belluś-Reaktion.<sup>[12]</sup>
- [19] Übersichtsartikel: a) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423–1452; b) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71–82; c) P. Wipf in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 5 (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 827–873; d) H. Frauenrath, *Methods Org. Chem. (Houben-Weyl)*, Bd. E 21d **1995**, S. 3300–3756; e) Y. Chai, S. Hong, H. A. Lindsay, C. McFarland, M. C. McIntosh, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905–2926.
- [20] S. Jolidon, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 978.
- [21] Übersichtsartikel: a) R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 205; b) B. Ganem, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1014–1023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 936–945; c) M. Hiersemann, L. Abraham, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461–1471.
- [22] U. Kazmeier, H. Mues, A. Krebs, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850.
- [23] Entfernt verwandte, ionische Aza-Claisen-Umlagerungen: a) S. Mageswaran, W. D. Ollis, R. Somanathan, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 893; b) E. Vedejs, M. Gingras, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 579; c) T. H. Lambert, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13646; d) A. V. Novikov, A. R. Kennedy, J. D. Rainier, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 993.
- [24] B. D. Johnston, E. Czyzewska, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3693–3697.
- [25] a) G. Rousseau, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2777–2849; b) P. von Zezschwitz, K. Voigt, M. Nottmeyer, A. de Meijere, *Synthesis* **2000**, 1327–1340.
- [26] B. P. Moore, W. V. Brown, *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 1365.
- [27] J. C. Dean, Diplomarbeit, University of East Anglia, Norwich, **1995**. J. K. Taylor, persönliche Mitteilung.
- [28] E. Vedejs, J. M. Dolphin, H. Mastalerz, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 127–130.
- [29] E. Vedejs, R. A. Buchanan, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1840–1841.
- [30] G. Rossini, G. G. Spinetti, E. Foresti, G. Pradella, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2228–2230.
- [31] a) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffrs, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847–1882; b) H. Ho, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43–50; c) B. Werschun, J. Thiem, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 293–325; d) U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 961–1008.
- [32] R. Oehrlin, R. Jeschke, B. Ernst, D. Belluś, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3517–3520.
- [33] B. Ernst, J. Gonda, R. Jeschke, U. Nubbemeyer, R. Oehrlin, D. Belluś, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 876–891.
- [34] a) U. Nubbemeyer, R. Oehrlin, J. Gonda, B. Ernst, D. Belluś, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1533–1534; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1465–1467; siehe auch: b) V. K. Aggarwal, A. Lattanzi, D. Fuentes, *Chem. Commun.* **2002**, 2534–2535.
- [35] J. Gonda, M. Martinkova, B. Ernst, D. Belluś, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5607–5613.
- [36] H.-J. Gais, A. Böhme, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1153.
- [37] R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- [38] H. Priebke, R. Brückner, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 153.
- [39] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3677–3686.
- [40] S. Hatekayama, K. Saijo, S. Takano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 865.
- [41] J. K. Cha, S. C. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5263.
- [42] S. Takano, A. Kurotaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 91.
- [43] M. M. Cid, U. Eggner, H. P. Weber, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7233–7236.
- [44] E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6690–6692.
- [45] a) A. Sudau, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1178–1181; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1140–1143; b) S. Laabs, A. Scherrmann, A. Sudau, M. Diederich, C. Kierig, U. Nubbemeyer, *Synlett* **1999**, 25–28; c) A. Sudau, W. Münch, U. Nubbemeyer, J. W. Bats, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710–1720; d) U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1801–1816; e) A. Sudau, W. Münch, J. W. Bats, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3304–3314.
- [46] U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3773–3780.
- [47] C.-M. Yu, H.-S. Choi, J. Lee, W.-H. Jung, H.-J. Kim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, 115–116.
- [48] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.