

Von der Entdeckung bis zur Anwendung: 50 Jahre Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung und ihre Bedeutung in der Naturstoffsynthese

Tomas Hudlicky* und Josephine W. Reed

Cycloadditionen · Geschichte der Chemie · Naturstoffsynthese · Umlagerungen · Vinylcyclopropane

1. Einleitung

Der heutige Amtsleiter des Center for Science, Technology and Security Policy der American Association for the Advancement of Science, Norman P. Neureiter, arbeitete nach seiner Promotion 1957 an der Northwestern University einige Jahre als junger Forschungskemiker bei Humble Oil and Refining (später Esso, heute Exxon). Er verließ die Forschung 1963 und schlug eine erfolgreiche Laufbahn im öffentlichen Dienst und als Führungskraft bei Texas Instruments ein, aber während seiner Zeit im Labor veröffentlichte er zwölf Beiträge und elf Patente. Darunter war auch eine Synthese von 2-Chlorcyclopentadien und 1,1-Dichlorcyclopent-3-en durch Pyrolyse von 1,1-Dichlor-2-vinylcyclopropan: die erste beschriebene Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung.^[1] Es folgten zwei Patente zu dieser Reaktion.^[2]

Im darauffolgenden Jahr berichteten Vogel^[3] sowie Overberger und Borchert^[4] unabhängig voneinander über die thermische Umwandlung von Vinylcyclopropan in Cyclopenten, und Anfang der 60er Jahre führten Flowers und Frey^[5] sowie Wellington^[6] eingehende mechanistische Untersuchungen dieser Umlagerung durch.

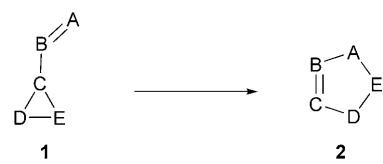
Das Bestreben, diese Umlagerung auf die Synthese anzuwenden, wurde zweifellos von der Suche nach brauchbaren Herstellungsmethoden für die fünfgliedrigen Ringe der Trichinanterpene Ende der 70er Jahre vorangetrieben. Anders als Sechsringe, die eine perfekte „konsonante“ Konnektivität mit alternierenden elektrostatischen Ladungen haben, sind Cyclopentane und ihre Derivate „dissonant“ (nach der Nomenklatur von Evans). Daher führt jede retrosynthetische Analyse ausnahmslos zur Konnektivität von zwei Molekülfragmenten mit gleicher latenter Ladung. Bei der Planung von heterocyclischen Analoga wird das Problem durch dipolare Cycloadditionsreaktionen gelöst, aber für die Synthese von Carbocyclen gab es keine Äquivalente der Diels-Alder-Cycloaddition. Die Cyclopropanierung von Dienen mit nachfolgender Umlagerung (insgesamt eine [4+1]-Anellie-

rung) schien daher eine brauchbare Entsprechung zur Synthese von Sechsringen durch Cycloaddition zu sein.

Dieser Essay zeichnet die Entwicklung von Anwendungen der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung und analoger Umwandlungen von Heteroverbindungen in der organischen Synthese nach. Dabei werden die Entwicklung der Methodik sowie Totalsynthesen von Naturstoffen aus historischer Sicht behandelt.

2. Anfänge

Seit ihrer Entdeckung hat die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung zahlreiche Anwendungen in der Synthese gefunden. Die Einführung von Heteroatomen in das fünfatomige System **1** ermöglichte unzählige Kombinationen und lieferte eine Reihe nützlicher Heteroatomvarianten von **2**, von denen viele für die Synthese komplizierter Verbindungen genutzt wurden. Darüber hinaus sind weitere Veränderungen



der Reaktivität und Produkttopologie möglich, wenn das Alken ($A=B$) durch eine Allen- oder Alkingruppe ersetzt wird oder die Cyclopropankomponente einen Alkylsubstituenten enthält. In diesem Fall besteht die Möglichkeit einer 1,5-Wasserstoffverschiebung unter Bildung von 1,4-Dienen, die im thermischen Gleichgewicht mit Vinylcyclopropanen stehen.

Die reine Kohlenstoffvariante der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung findet sich in vielen Terpensynthesen, während Cyclopropylketimine und Vinylaziridine für die Synthesen vieler Alkaloide von Nutzen waren. Auch die Umlagerungen von Cyclopropylketonen und -aldehyden oder von Vinyloxiranen haben Anwendung in der Synthese von Verbindungen mit Dihydrofuranen gefunden. Die Stammumlagerung und ihre heterocyclischen Varianten^[7] sowie die

[*] Prof. Dr. T. Hudlicky, Dr. J. W. Reed
Chemistry Department and Centre for Biotechnology
Brock University
500 Glenridge Avenue, St. Catharines, ON L2S 3A1 (Kanada)
E-Mail: thudlicky@brocku.ca

verwandte Divinylcyclopropan-Cycloheptadien-Umlagerung^[8] wurden in mehreren Übersichten behandelt. Bemerkenswert ist die Chronologie der Entdeckung dieser Umlagerung und ihrer Heteroatom-Varianten: Die Umlagerungen der Vinylcyclopropane wurden zuletzt entdeckt, aber nach den ersten Berichten als erste eingehend untersucht.

Neureiter berichtete 1959 über die thermische Umlagerung von Dichlorvinylcyclopropan zu Dichlorcyclopenten bei mehr als 400°C (Tabelle 1, Eintrag 1).^[1] Die Umlagerung des Stammkohlenwasserstoffs in Cyclopenten (Tabelle 1, Eintrag 2) wurde ein Jahr später beschrieben,^[3,4] obwohl sie

Tabelle 1: Historische Meilensteine der Umlagerung von Vinylcyclopropanen und ihren Heteroatomvarianten.

Nr.	Vinylcyclopropan oder Variante	T [°C]	Produkt	Autor (Jahr)
1		400–500		Neureiter (1959)
2		325–500		Vogel (1960); Overberger, Borchert (1960)
3		300		Paladini, Chuche (1971)
4		180		Clore (1929)
5		180		Atkinson, Rees (1967); Lwowski (1968)
6		375–500		Wilson (1947)

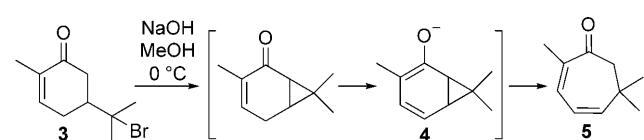


Tomas Hudlicky wurde 1949 in Prag geboren und emigrierte 1968 in die USA. Er erhielt seinen BS 1973 an der Virginia Tech und promovierte 1977 an der Rice University unter der Anleitung von Ernest Wenkert. Nach einem einjährigen Aufenthalt an der Universität Genf bei Wolfgang Oppolzer wechselte er 1978 an die Fakultät des Illinois Institute of Technology. 1982 ging er zurück an die Virginia Tech, wo er 1988 Professor wurde. 1995 wechselte er an die University of Florida in Gainesville. Er ist seit 2003 an der Brock University, wo er derzeit den Canada Research Chair innehat.

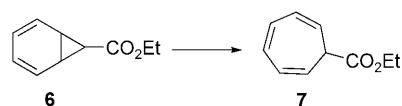


Josephine Reed wurde in North Carolina geboren. Sie studierte an der University of North Carolina in Greensboro (BA, English), der Appalachian State University (BA, Biologie und Chemie) und der Virginia Tech (Promotion in Chemie bei David Kingston) und ist seit zwei Jahrzehnten wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Tomas Hudlicky. Außerdem ist sie am Office of Research Services an der Brock University als Vermittlerin von Forschungsstipendien tätig.

wahrscheinlich bereits 1922 bei der Herstellung von Vinylcyclopropan durch Hofmann-Eliminierung bei erhöhter Temperatur unbemerkt stattgefunden hatte.^[9] Die verwandte Umlagerung von Divinylcyclopropan, die pericyclisch verläuft, wurde 1960 beschrieben,^[3] wobei erkannt wurde, dass sie mit der Umlagerung von Norcaradien in Cycloheptatrien zusammenhängt, die von Doering 1950 beobachtet hatte.^[10] Darüber hinaus läuft sie vermutlich auch bei der basenkatalysierten Bildung von Eucarvon (**5**) aus Carvonhydrobromid (**3**) ab, die 1894 von Baeyer beschrieben wurde.^[11] Die basenkatalysierte Umwandlung des Cyclopropyl-anellierten Cyclohexenons zum Cycloheptadienon verlief höchstwahrscheinlich über eine Divinylcyclopropan-Umlagerung des Enolderivats **4**.



Eine derartige Umwandlung könnte auch das erste Beispiel für eine Anion-beschleunigte pericyclische Umlagerung sein. Diese Umlagerungen wurden Ende der 50er Jahre von Julia et al.^[12] und von van Tamelen et al.^[13] beschrieben. Eine Publikation von van Tamelen und Hildahl,^[14] die fast drei Jahre vor Vogels Arbeit über seine Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung erschien, enthält die folgende Fußnote, die den Schluss zulässt, dass die radikalische Umorganisation eines gespannten Divinylcyclopropansystems zu der Zeit bereits in gewissem Umfang bekannt war: „*Contrary to possible expectations norcaradienecarboxylic ester (6) is not transformed by alkali in a great measure to a cycloheptatriene but is largely hydrolyzed to the norcaradiene carboxylic acid. ... On the other hand the ester (6) is converted to the ring-enlarged ester (7) by heating* [Hervorhebung durch van Tamelen] *at 150–170°C. The process may be either ionic or, more likely, radical in nature.*“



Die Sauerstoff- und Stickstoffanaloga der Mono- und Divinylcyclopropane, die vor den Stammverbindungen entdeckt wurden, finden in der Synthese ebenfalls breite Verwendung. 1971 berichteten Paladini und Chuche über die Umlagerung von Vinyloxiran in Dihydrofuran (Tabelle 1, Eintrag 3).^[15] Einige Jahre zuvor hatten Vogel und Günther 2-Vinylidihydrofuran bei Umlagerungen von *trans*-Divinyloxiran in Oxepin beobachtet.^[16] Die Umlagerung von Cyclopropylimin in Pyrrolin wurde 1929 von Cloke beschrieben, der bei der versuchten Destillation von Phenylcyclopropylketiminhydrochlorid unter verminderter Druck 2-Phenylpyrrolinhydrochlorid erhielt (Tabelle 1, Eintrag 4).^[17] Atkinson und Rees beschrieben 1967 eine Umlagerung von Vinyl-

aziridin in Pyrrolin,^[18] und ein Jahr später beobachteten Lwowski et al. diese Umlagerung bei Untersuchungen zur Addition von Singulett- und Triplett-Nitrenen an Diene^[19] (Tabelle 1, Eintrag 5). Wilson berichtete 1947 über die Umlagerung von Cyclopropylcarbaldehyd in Dihydrofuran (Tabelle 1, Eintrag 6).^[20]

Die im Anschluss an Neureiters Entdeckung durchgeführten mechanistischen Untersuchungen belegten schnell den radikalischen (in speziellen Fällen zwitterionischen) Charakter der Umlagerung, auch wenn die Diskussion über einen möglichen konzertierten [2p_s + 2s_s]-Mechanismus nicht beigelegt ist. Eine „konzertierte“ Umlagerung kommt in speziellen Fällen, z.B. bei Anion-beschleunigten Umlagerungen^[21] oder Umlagerungen optisch aktiver Vinylcyclopropane^[22] sehr wohl in Frage. Solche Umlagerungen verlaufen mit hoher Stereo- und Enantioselektivität bezüglich der Konfiguration von Substituenten an der Peripherie der reagierenden Verbindung.

In den beiden folgenden Jahrzehnten (1960–1980) wurden thermische, photochemische und übergangsmetallkatalysierte Umlagerungen beschrieben. Diese Umlagerungen fanden in einem Temperaturbereich zwischen 600 °C und Raumtemperatur und sogar bis –78 °C statt. Die für carbocyclische Verbindungen benötigte hohe Temperatur setzt der Größe und Funktionalität der Substrate natürliche Grenzen.

Schon bald entdeckten mehrere Forscher, dass die Substitution durch Heteroatome (Trost, Miller, Corey, Conia, Paquette) oder funktionelle Donor-Akzeptor-Gruppen (Wenkert, de Meijere, Reissig) die Durchführung der Umwandlungen bei niedrigeren Temperaturen oder sogar in einem ionischen Reaktionsmedium ermöglichten. Die Umlagerungen von Oxa- und Aza-Analoga verlaufen erwartungsgemäß über andere Mechanismen (z.B. zwitterionische) und unter besser durchführbaren Bedingungen. Mitte der 70er Jahre standen so viele Informationen zur Verfügung, dass die breite Anwendung dieser Reaktionen in der organischen Synthesesechemie möglich wurde. Die Entwicklung von Anwendungen und die eingehende Beschreibung von Mechanismen, die auf die allgemeine Struktur **1** anwendbar sind, wurden und werden auch weiterhin in Fachartikeln und Übersichten adäquat behandelt.^[7]

3. Entwicklung der Methodik

Nach den ersten Untersuchungen zum Mechanismus dieser Umlagerung wurden zahlreiche Anwendungen in der Synthese beschrieben, unter anderem Verfahren zur Cyclopentenanelierung. Die am besten untersuchten Methoden waren Anfang der 70er Jahre die von Trost et al. beschriebenen Ringkondensationen, die auf Umlagerungen von Thiophenyl-^[23] oder Trimethylsiloxy-substituierten^[24] Vinylcyclopropanen (Tabelle 2, Einträge 1 bzw. 2) beruhen. Damals wusste und schätzte man, dass an den Cyclopropanering gebundene Heteroatome die Umlagerungsgeschwindigkeit erheblich steigern, sodass sich die Umsetzung bei niedrigerer Temperatur, in diesem Fall durch Strömungspyrolyse, durchführen lässt. Die Methode war Mitte der 70er Jahre ausgereift und erwies sich als besonders nützlich, um Cyclo-

Tabelle 2: Umlagerungen von Vinylcyclopropanen.^[a]

Nr.	Vinylcyclopropan	Bedingungen	Produkt	Autor (Jahr)
1		350 °C		Trost (1976)
2		350 °C		Trost (1973)
3		200 °C		Corey (1972)
4		220 °C		Simpson, Richey (1973)
5		hν		Paquette (1969)
6		20–40 °C		Brown (1975)
7		40–80 °C [(C2H4)2Rh(acac)]		Hudlicky (1980)
8		25 °C		Danheiser (1980)
9		–78 °C		Larsen (1988)
10		KF, –78 °C		Hudlicky (1990)

[a] acac = Acetylacetonat, TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl, TMS = Trimethylsilyl.

pentene aus der Position einer Carbonylgruppe und ihres α-Kohlenstoffatoms zu anellieren. Andere Schwefel- und Sauerstoff-substituierte Vinylcyclopropane lagerten sich mit präparativ nutzbaren Ausbeuten in Cyclopentene um, wie die von Corey und Walinsky^[25] sowie Simpson und Richey^[26] beschriebenen Reaktionen zeigen (Tabelle 2, Einträge 3 bzw. 4). Auch photochemische (Tabelle 2, Eintrag 5)^[27] und übergangsmetallvermittelte Umlagerungen (Einträge 6 und 7)^[28] wurden etwa um diese Zeit oder wenig später beschrieben. Darüber hinaus wurde über Tieftemperaturvarianten berichtet. Diese, von Danheiser et al. (Tabelle 2, Eintrag 8),^[29] Larsen (Eintrag 9)^[21] und von uns (Eintrag 10)^[30] beschriebenen Umlagerungen wurden mit einer Beschleunigung durch weiter entfernte Ladungen im Molekül begründet, ein Argument, das für einen konzertierten Mechanismus spricht und die beobachtete Stereochemie erklärt.

Die Umlagerungen von Vinyloxiranen und Vinylaziridinen oder Cyclopropylketiminen werden zwar weniger oft eingesetzt, ihr Mechanismus wurde aber ebenfalls untersucht. Bei diesen Heteroatomvarianten laufen im Allgemeinen zwei

Tabelle 3: Umlagerungen von Vinylaziridinen.

Nr.	Vinylaziridin	Bedingungen	Zwischenstufe	Produkt	Autor (Jahr)
1		480 °C			Hudlicky (1986)
2		LiI (Gleichgewicht)			Hudlicky (1987)
3		480 °C			Hudlicky (1988)

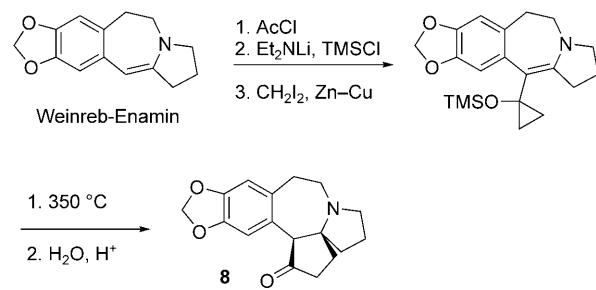
Mechanismen ab, diradikalische und zwitterionische. Außerdem werden Vinylaziridine und Vinyloxirane durch nucleophile Ringöffnung und erneuten Ringschluss umgelagert. Die in Tabelle 3 aufgeführten Beispiele betreffen Umlagerungen von Vinylaziridinen, die durch Aziridinierung der beiden isomeren Diensäurederivate erhalten wurden. Durch Thermolyse (Tabelle 3, Eintrag 1) entsteht ein Azomethin-Ylid, das unter Ringschluss ein Pyrrolizidin bildet. Dieses kann anschließend zu Alkaloiden aus dem Tierreich (Insekten) mit entsprechendem Substitutionsmuster umgesetzt werden.^[31] Dagegen führt die nucleophile Öffnung und der erneute Ringschluss unter milden Bedingungen (Tabelle 3, Eintrag 2) zu einem Pyrrolizidin, aus dem sich Supinidin^[32] und andere, im Pflanzenreich vorkommende Pyrrolizidine herstellen lassen.^[33] Die Thermolyse eines Diastereomerengemisches von Vinylaziridinen (Tabelle 3, Eintrag 3) lieferte durch stereo-selektiven Ringschluss des Zwitterions das Einzelisomer eines Pyrrolizidins, aus dem Hastaucin und andere Verbindungen dieser Klasse zugänglich sind.^[34] Auch die Öffnung von Vinyloxiranen verläuft über zwitterionische Mechanismen. (Zu detaillierten Übersichten über Untersuchungen zu Mechanismen und Synthesen siehe Lit. [7b,c]).

4. Begebenheiten mit entscheidender Bedeutung für unser Forschungsprogramm

Bevor ich Ende der 70er Jahre selbst auf diesem Gebiet tätig wurde, hatten mehrere wichtige Begebenheiten stattgefunden, die unser Forschungsprogramm entscheidend beeinflussten. Die erste war 1974 zweifellos meine Teilnahme an Stevens' Synthese-Kurs an der Rice University. Dieser Kurs behandelte unter anderem die allgemeine Synthesemethode für Alkaloide, die Stevens auf der Basis von Umlagerungen funktionalisierter Cyclopropylketimine entwickelt hatte. (Stevens war ein Schüler von Wenkert, dessen Forschung über allgemeine Synthesemethoden prägend für seine Laufbahn war.) Er präsentierte der Klasse eine Unmenge von Zielverbindungen, von denen manche bereits synthetisiert, andere lediglich geplant waren. Die Allgemeingültigkeit der Methode war ebenso eindrucksvoll wie Stevens' Tatkraft. (In dieser Zeit arbeitete Stevens spät nachts viele Stunden an einem Kapitel zu diesem Thema für die ApSimon-Reihe,^[35] er zeichnete Strukturen mit Schablonen und Letraset, trank

dabei Scotch und rauchte Zigaretten). Derweil betraf mein eigenes Projekt in Wenkerts Arbeitsgruppe die Umlagerung von Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen im Zusammenhang mit der Synthese von Indolalkaloiden; die Idee, für die Anellierung Vinylcyclopropane einzusetzen, kam mir aber erst mehrere Jahre später.

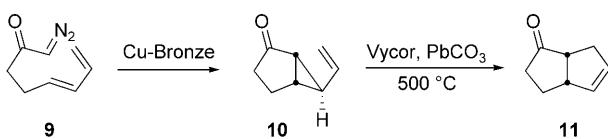
Beeinflusst hat mich auch das Erscheinen einer Reihe von Veröffentlichungen durch Trost et al.^[23,24] über Cyclopenten-Anellierungen von Schwefel- und Trimethylsilyloxy-substituierten Vinylcyclopropanen, von denen letztere über Oxaspirocyclopentane hergestellt wurden. Ich habe seine Silyloxyvinylcyclopropan-Umlagerung in eine geplante Synthese von Cephalotaxin über den Pentacyclus **8** aufgenommen, und auf dieser Umwandlung beruhte mein mündliches Examen im Jahr 1976. Obwohl sie nie realisiert wurde, bin ich von ihrer Durchführbarkeit überzeugt.^[36]



Trost's Konzepte und die hervorragenden Detailqualität seiner Publikationen zu diesem Thema^[24] beeindruckten mich stark, sodass ich eine Postdoc-Stelle bei ihm am NIH anstrebe, bis Wenkert mir vorschlug, in die Arbeitsgruppe von Oppolzer nach Genf zu gehen. Oppolzer hatte kurz vorher bei Sandoz aufgehört und genau in dem Jahr, als ich mich nach einer Postdoc-Stelle umsah, eine stürmische akademische Karriere in Genf begonnen. Ich folgte Wenkerts Rat und ging im Herbst 1977 in die Schweiz, wo ich an einer weiteren allgemeinen Synthesemethode arbeitete: dem Aufbau von Terpenen durch En-Reaktionen.

Der dritte Einfluss – und einer mit weit reichenden Folgen – war der Beginn der „Trichinan-Ära“ und die Suche vieler Chemiker in der organischen Chemie nach allgemeinen Methoden zur Herstellung von Fünfringen. Mein Projekt in

Oppolzers Arbeitsgruppe war die Totalsynthese von Isoocomen, das gerade von Zalkow et al. isoliert worden war.^[37] In dieser Zeit formulierte ich das Konzept eines Fünfringäquivalents zur Diels-Alder-Reaktion, nämlich die [4+1]-Cyclopenten-Anellierung, die für fast zwei Jahrzehnte zu einer tragenden Säule unseres Forschungsprogramms werden sollte. Die erste Modellstudie, die ich nach meiner Ankunft am Illinois Institute of Technology im September 1978 durchführte, war die Cyclisierung der Diazoverbindung **9**. Für die



Pyrolysestufe verwendeten wir „Standardbedingungen“, d.h. ein Glasrörchen, Glasspiralen, 400–500 °C; die Ausbeuten an umgelagerten Produkten waren nicht hoch, da durch Fragmentierung bevorzugt Diene gebildet wurden.

Schließlich hatte ein Bericht von Corey und Wollenberg aus dem Jahr 1975 über die Cyclopenten-Anellierung in Coreys Zugang zu Prostanoiden^[38] deutliche Verbesserungen bei diesen Thermolysen zur Folge. Sie beschrieben die Umwandlung von **10** in **11** wie folgt: „*Thermolysis of [10] by evaporation at 0.2 mm pressure through a 33 cm column heated to 600°C (packed with chips of leaded potash glass) afforded ketone [11].*“ Die Angabe dieser wichtigen Information über die in der Pyrolyse verwendete Apparatur führte dazu, dass wir uns auf die Suche nach „Kabileiglas“ machten. Es war nicht mehr erhältlich, was zweifellos eine Folge des Bestrebens der Umweltbehörde EPA (Environmental Protection Agency) war, alle bleihaltigen Produkte aus dem täglichen Leben zu entfernen. Das beste, das wir tun konnten, war, eine Vycor-Kolonne mit einer wässrigen Aufschlammung von Bleicarbonat zu konditionieren, sie unter Hochvakuum zu trocknen und danach das Vinylcyclopropan durch die heiße Zone zu destillieren. Die Methode lieferte ausgezeichnete Resultate und verringerte die Bildung von Nebenprodukten der Umlagerung erheblich.

In Bezug auf die experimentelle Realisierung hatte die von Corey und Wollenberg gegebene Beschreibung weitreichende Konsequenzen für unsere Fähigkeit, die Umlagerungen durchführen zu können: Wäre dieses scheinbar triviale Detail nicht erwähnt worden, hätten wir die vielen nachfolgenden Anwendungen der Umlagerung auf die Totalsynthese von Trichinanen nicht so erfolgreich umsetzen können.

Aus dem ausschließlich für die Trichinansynthese entwickelten [4+1]-Verfahren entstand eine effizientere [3+2]-Methode, die wir in Synthesen von Pentalen-^[39] und Retigeransäure nutzten.^[40] Auf analoge Weise wurden die [4+1]- und die [3+2]-Anellierungen zu allgemeinen Methoden für die Synthese von Pyrrolizidinalkaloiden^[41] und Terpenen mit Tetrahydrofuraneinheit, z.B. Ipomeamaron,^[42] entwickelt.

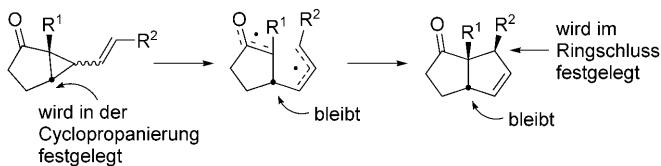
Zwischen 1978 und 1992 entwickelten wir eine ganz allgemeine Methodik für die Synthese von linearen und nicht-linearen Trichinanen, Pyrrolizidinalkaloiden und Naturstoffen, die eine Dihydrofuraneinheit enthalten.^[43] Bei all diesen

Synthesen (Beispiele siehe Tabellen 4 und 5) war die Umlagerung eines Vinylcyclopropans, Vinylaziridins oder Vinyloxirans der wichtigste Schritt.

Anfang der 90er Jahre konnten wir eine ganz allgemeine und vollständige Synthesemethode für Naturstoffe mit fünfgliedrigen Ringen planen. Im Verlauf dieses Prozesses entwickelten wir auch Methoden zur Vermeidung der hohen Temperaturen, die bei den ersten Varianten der Anellierungsreaktionen notwendig waren. So konnten wir mithilfe des bei der [3+2]-Anellierung wirkenden Anion-Beschleunigungseffekts Cyclopentene bei Raumtemperatur oder sogar bei –78 °C erhalten.

Bei den Pyrrolizidinalkaloiden erfolgte die nucleophile Öffnung von Vinylaziridinen mit Trimethylsilyliodid (TMSI) bei –50 °C. Nach diesen Entwicklungen verblieben noch einige schwierige Aufgaben auf diesem Gebiet. Die Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung von racemischen Substraten führte zu stereoselektivem Ringschluss mit wohldefinierter peripherer Substitution bevorzugt an der *exo*-Seite des Produkts. Bei einer Substitution des Cyclopentens durch Carboxylatgruppen sind *exo*- und *endo*-Isomere durch Hydrierung (die zum *endo*-Isomer führt) und Äquilibrierung (die das *exo*-Isomer liefert) zugänglich.

Als Hauptaufgabe verblieb nun die asymmetrische Durchführung dieser Umlagerungen; eine genaue Untersuchung des reaktiven Systems ergab jedoch, dass von den drei stereogenen Zentren des Cyclopropans nur eins von der Umgestaltung unberührt bleibt. Da das resultierende Cyclopenten *cis*-kondensiert ist und die periphere Substitution die *exo*-Konfiguration begünstigt, genügt die Einführung von Asymmetrie im Cyclopropanierungsschritt, denn die Konfiguration des einzelnen Cyclopropankohlenstoffatoms steuert die Konfigurationen der übrigen, bei der Umlagerung entstehenden Chiralitätszentren.



Mit der in den Arbeitsgruppen von Doyle, Davies und anderen entwickelten chiralen Katalyse gelang es, die asymmetrische Cyclopropanierung adäquat zu lösen.^[44] Wir können daher den Schluss ziehen, dass die Anwendung dieser Umlagerung in komplizierteren Synthesen, Kaskadensequenzen und Cycloadditionen höherer Ordnung und vielleicht auch neue Entwicklungen, beispielsweise in der Übergangsmetallkatalyse der Umlagerung, als einzige Herausforderungen bleiben. Neuere Anwendungen wie die von Wender et al. entwickelten und in Abschnitt 6 beschriebenen [5+2]-Anellierungen sprechen dafür, dass diese Hypothese zutrifft.

5. Anwendungen in der Totalsynthese

Die von Stevens, Trost, Corey und anderen geschaffenen Grundlagen zur Methodik dieser Umlagerungen bildeten die

Basis für nachfolgende Anwendungen in der Totalsynthese. Beispiele hierfür sind in den Tabellen 4 und 5 zusammenge stellt. Nicht enthalten sind die von Wender et al. entwickelten Trichinansynthesen durch *meta*-Photocycloadditionen von Arenen; einige dieser Synthesen, beispielsweise die von Cedren,^[45] verlaufen zwar über endocyclische Vinylcyclopropane, schließen aber streng genommen keine Umlagerungen zu Cyclopentenen ein. Eine vollständige Auflistung der durch diese Umlagerungen synthetisierten Verbindungen ist in speziellen Übersichten zu finden.^[46]

Die in Tabelle 4 aufgeführten Zielverbindungen wurden überwiegend durch Umlagerungen bei hoher Temperatur erhalten. Da es sich meist um Carbocyclen mit begrenzter Funktionalität handelt, konnte die Strömungs pyrolyse oder die Blitz-Vakuumpyrolyse erfolgreich angewendet werden. Die einzige andere Eigenschaft, die einschränkend wirkt, ist die Flüchtigkeit; Verbindungen wie die Vinylcyclopropane, aus denen Aphidicolin, Antheridiogen-An und Retigeransäure erhalten werden, liegen vermutlich an der Mole gewichtsgrenze.

Das für die Synthese von Specionin verwendete Trimethylsilyloxyvinylcyclopropan wurde bei niedriger Temperatur in einer Anion-beschleunigten Reaktion umgelagert, da die Zwischenstufe ein Enolat-Anion enthielt. Auch das Vinylcyclopropan, das die lineare Trichinanzwischenstufe für Hirsuten liefert, lagerte sich bei niedrigeren Temperaturen unter Rhodiumkatalyse um.

Tabelle 5 zeigt Beispiele für Umlagerungen von Hetero analoga der Vinylcyclopropane. Die meisten dieser Umsetzungen werden durch Nucleophile oder Säuren katalysiert und verlaufen bei weit niedrigeren Temperaturen als entsprechende Umlagerungen der Vinylcyclopropane. Mit der Cyclopropylketimin-Umlagerung gelang die Synthese mehrerer Alkaloiden, ohne dass pyrolytische Bedingungen notwendig waren. Auch Umlagerungen von Vinylaziridinen zu Pyrrolinen bei Synthesen von Pyrrolizidinalkaloiden erfolgten bei niedrigeren Temperaturen unter nucleophiler Ring öffnung und erneutem Ringschluss. Das in der Synthese von Anisomycin verwendete Tosylvinyllaziridin wurde mit LiI unter Mikrowellenbestrahlung umgelagert.

Ähnliche Prozesse könnten bei den Umlagerungen von Vinyloxiranen ablaufen. Die Vinyloxiran-Umlagerung in der Synthese von Salviasperanol wurde unter Säurekatalyse bei 0°C durchgeführt. Vor kurzem wurden kupferkatalysierte Umlagerungen von Vinyloxiranen, Vinylthiiranen und Vinylaziridinen bei Temperaturen im Bereich 120–150°C beschrieben und in den Synthesen von Biotin und Goniothales diol genutzt.^[47]

6. Aktueller Stand und Perspektiven

Die Trichinan-Ära ist zwar Vergangenheit und die Suche nach Pyrrolin- und Pyrrolizidin-Alkaloiden steht bei Synthesechemikern nicht mehr im Vordergrund, dennoch besteht kein Mangel an neuen Anwendungen von Vinylcyclopropanen in der Syntheseplanung, und auch die Entwicklung neuer Cyclopentan-Anellierungen wurde nicht eingestellt. Ende der 90er und Anfang der 2000er Jahre berichteten Wender et al.

über eine rhodiumvermittelte Addition von Vinylcyclopropanen an Allene^[48] und Alkine.^[49] Diese [5+2]-Anellierung wurde erfolgreich in mehreren Totalsynthesen verwendet, darunter der Synthese von Terpenen mit dem Hydroazulen gerüst. Dictammol, Aphanamol, Pseudolarinsäure sowie die Zentraleinheit von Allocyanthin waren durch rhodium- oder rutheniumkatalysierte [5+2]-Cycloadditionen zugänglich (Tabelle 6).

Vinylcyclopropane werden in der Synthese noch häufig verwendet (Tabelle 7). So haben de Meijere et al. 1985, 1998 und 2001 Cyclopenten-Anellierungen durch Blitz-Vakuumpyrolyse (Tabelle 7, Eintrag 1) beschrieben.^[50] Auch ihre Synthese von Tetrahydropentalenen verlief über eine Blitz-Vakuumpyrolyse von Vinylcyclopropanen.^[50b] Die von Patten et al. genutzte, durch eine Cyclopropylcarbinyl-Umlagerung initiierte radikalische Cyclisierungskaskade bietet einen eleganten Zugang zu Steroiden (Tabelle 7, Eintrag 2).^[51] Alper et al. berichteten über eine palladiumkatalysierte Thiocarbonylierung von Vinylcyclopropanen zu ungesättigten Thioestern (Tabelle 7, Eintrag 3).^[52] Eine Nickel(0)-katalysierte Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung verläuft in Gegenwart N-heterocyclischer Carbene (NHCs) bei Raumtemperatur (Tabelle 7, Eintrag 4).^[53] Die Reaktion wurde später mit rechnerischen Methoden eingehend untersucht.^[54] Die vor kurzem von Njardarson et al. beschriebene Kupferkatalyse ermöglichte milder Bedingungen bei den Umlagerungen von Vinyloxiranen in Dihydrofurane (Tabelle 7, Eintrag 5),^[55] Vinylthiiranen in Dihydrothiophene (Eintrag 6)^[56] und Vinylaziridinen in Pyrroline (Eintrag 7).^[57] In den vergangenen zehn Jahren sind mehrere Übersichten zur Chemie der Vinylcyclopropane erschienen.^[7g-j]

Die Übertragung dieser Methode auf Cycloadditionen von Allenen^[58] und Cyclopropylketiminen (Tabelle 7, Eintrag 8)^[59] erweiterte den Anwendungsbereich um die Synthese von Verbindungen mit siebengliedrigen Ringen. Trost et al. haben analoge rutheniumkatalysierte Anellierungen von Alkinen und Vinylcyclopropanen beschrieben,^[60] und kürzlich berichteten Fürstner et al. über eine Eisen(0)-katalysierte [5+2]-Cycloaddition zu funktionalisierten Bicyclo[5.3.0]decansen (Tabelle 7, Eintrag 9).^[61]

Der derzeit jüngste Bericht über eine Cyclopenten-Anellierung stammt von Coscia und Lambert, die 2009 die palladiumkatalysierte Cyclopropanierung von Dienketosten in Gegenwart von Cu(OAc)₂/O₂ als Cooxidans beschrieben haben.^[62] Die dabei erhaltenen aktivierten Vinylcyclopropane lagern sich durch nucleophile Ringöffnung und erneutem Ringschluss um, ganz ähnlich wie bei den schon für Pyrrolidin-Anellierungen genutzten Reaktionen.

Unter diesem Blickwinkel kommt der Entdeckung der Umlagerung durch Neureiter große Bedeutung zu. Auf der Basis seiner Arbeit wurden Hunderte von Projekten konzipiert, und die sich daraus ergebenden mechanistischen Details ermöglichen die Entwicklung von Anwendungen in der

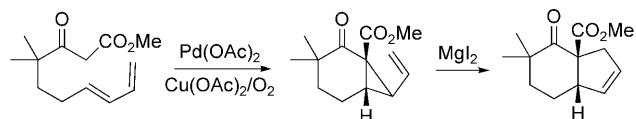


Tabelle 4: Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung in der Totalsynthese.

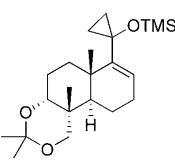
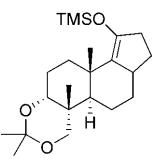
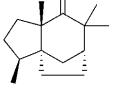
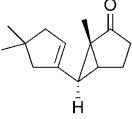
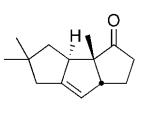
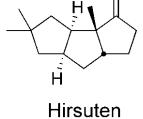
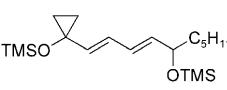
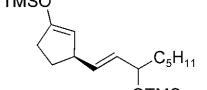
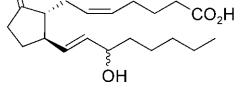
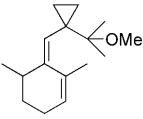
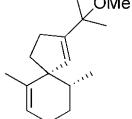
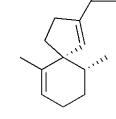
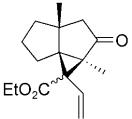
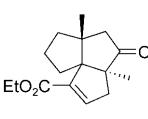
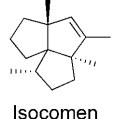
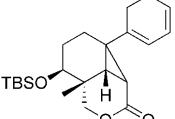
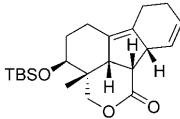
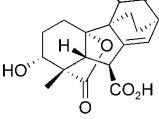
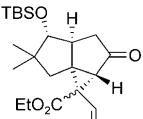
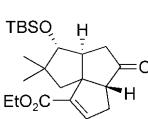
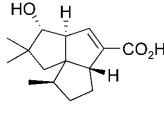
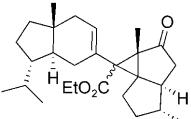
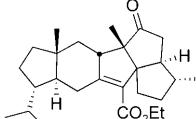
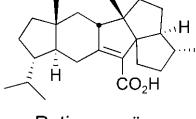
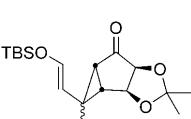
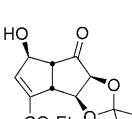
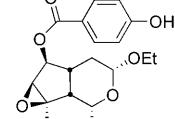
Vinylcyclopropan	Cyclopenten	Zielverbindung	Autor (Jahr) ^[63]
			Trost (1979)
			Piers (1979)
			Hudlicky (1980)
			Salaün (1981)
			Paquette (1982)
			Hudlicky (1984)
			Corey (1985)
			Hudlicky (1987)
			Hudlicky (1988)
			Hudlicky (1992)

Tabelle 5: Umlagerungen von Heteroatom-Analoga der Vinylcyclopropane in der Totalsynthese.^[a]

Ausgangsverbindung	Produkt	Zielverbindung	Autor (Jahr) ^[64]
			Stevens (1968)
			Breuer (1969)
			Stevens (1971)
			Wenkert (1978)
			Wenkert (1978) (veröffentlicht 1988)
			Pinnick (1979)
			Hudlicky (1985)
			Hudlicky (1986)
			Maruyama (1987)
			Hudlicky (1990)
			Somfai (2005)
			Njardarson (2007)

Tabelle 5: (Fortsetzung)

Ausgangsverbindung	Produkt	Zielverbindung	Autor (Jahr) ^[64]
			Majetich (2008)
			Njardarson (2008)

[a] Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

Tabelle 6: Anwendungen von [5+2]-Anellierungen in der Totalsynthese.^[a]

Vinylcyclopropan	Cyclohepten	Zielverbindung	Autor (Jahr) ^[65]
			Wender (1999)
			Wender (2000)
		(-)	Wender (2001)
			Trost (2007)
			Yu (2009)

[a] Bn = Benzyl, TBDPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl.

Synthese. Darüber hinaus war das scheinbar zufällige Ereignis, das 1929 von Cloke beschrieben und in den 60er Jahren von Stevens in der Literatur wiederentdeckt wurde, die Grundlage für viele Anwendungen in der Alkaloidsynthese. Die heutige Generation von Chemikern, die nach neuen und komplizierteren Anwendungen sucht, sollte die Leistungen all derer anerkennen, die ihnen in den letzten 50 Jahren vorangegangen sind und ideenreiche Projekte auf der Basis einer einfachen fünfatomigen Einheit entwickelt haben.

Persönliche Erinnerungen von Norman P. Neureiter

Ich freue mich, meine „Entdeckung“ der thermischen Umlagerung von Vinylchlorocyclopropan zu Chlorcyclopenten erläutern zu dürfen. Nachdem ich Mitte 1957 meine Doktorarbeit an der Northwestern beendet hatte, nahm ich im August meine erste Arbeitsstelle als Chemiker in Baytown, Texas, bei der Humble Oil and Refining Co. an. In dem kleinen, aber sehr gut ausgestatteten Forschungszentrum hatte sich unter der Leitung von Joe Franklin (einem Wegbereiter der Ionenmolekülchemie und später Professor für Chemie an der Rice University) eine starke Tradition der

Tabelle 7: Weitere Anwendungen der Vinylcyclopropan- und ähnlicher Umlagerungen in den vergangenen zehn Jahren.^[a]

Nr.	Ausgangsverbindungen	Bedingungen	Produkt	Autor (Jahr)
1		550°C		de Meijere (2001)
2		Bu3SnH, AIBN		Pattenden (2009)
3		R3SH, CO, Pd(OAc)2		Alper (2009)
4		[Ni(cod)2], NHC-Ligand, 100°C		Zuo, Louie (2004)
5		[Cu(hfacac)2], unverdünnt, 150°C		Njardarson (2006)
6		[Cu(hfacac)2], 100°C		Njardarson (2008)
7		[Cu(hfacac)2], Toluol, 150°C		Njardarson (2008)
8		[{Rh(CO)2Cl}2], 60°C, DCE		Wender (2002)
9		[Fe0Cp(C2H2)2], TMEDA		Fürstner (2008)

[a] AIBN = Azobisisobutyronitril, cod = 1,5-Cyclooctadien, DCE = 1,2-Dichlorethen, hfacac = Hexafluoracetylacetone, NHC = N-heterocyclisches Carben, TMEDA = N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin.

Grundlagenforschung entwickelt. Rückblickend auf die Ereignisse in meinem Leben im Jahr 1959 und nach einem Gespräch mit Bob Perry, einem meiner engsten Kollegen, über unsere Arbeit bei Humble habe ich folgende Erinnerung daran, wie ich auf diese interessante Umlagerung kam.

Einer meiner ersten Aufträge bei Humble bestand darin, neue Verwendungszwecke für Butadien zu finden, das bei den Raffinerieprozessen offenbar im Überschuss anfiel. William von Eggers Doering war damals als Berater für Humble tätig, und bei seinen Besuchen verbrachte er immer einige Zeit mit uns „Organikern“, die stets hoch informativ und sehr unterhaltsam war. Bei einem seiner Besuche stellte Doering uns das interessante Gebiet der Carbenchemie vor, und ich versuchte es mit Butadien, indem ich die von Woodworth und Skell beschriebene Methode verwendete. Warum ich anschließend mit der Pyrolyse des Produkts weitermachte, weiß ich heute nicht mehr – vielleicht wegen der bemerkenswerten Stabilität der von Woodworth und Skell beschriebenen Dichlorverbindung. Leider erinnere ich mich ohne meine Aufzeichnungen aus dieser Zeit nicht mehr an meine Beobachtungen mit der analogen Dibromverbindung, auch wenn die Fußnote in dem Beitrag darauf schließen lässt, dass sie wesentlich instabiler zu sein schien als das Dichlorderivat.

Bei einem genauen Blick in die Veröffentlichung wird deutlich, dass die meisten analytischen Ergebnisse durch die Kombination von chromatographischer Trennung, Massenspektrometrie, Infrarot- und NMR-Spektren der verschiedenen Fraktionen in den Pyrolysegemischen mit Diels-Alder- und Hydrierungsreaktionen sowie der Analyse dieser Produkte erhalten wurden. Wir hatten bei Humble das große Glück, über eine hohe Kompetenz auf den Gebieten der Massenspektrometrie (dank Joe Franklin) und der NMR-Spektroskopie zu verfügen, wo Nugent F. Chamberlain und seine Mitarbeiter hervorragende Arbeit leisteten. Ihnen bin ich sehr dankbar, weil sie mir genügend Vertrauen in die analytischen Resultate gaben, dass ich die Arbeit publizierte. Nugent leistete echte Pionierarbeit bei der Anwendung der NMR-Spektroskopie in der organischen Analyse und hat eine Reihe hervorragender Publikationen auf dem Gebiet hinterlassen. Der spezielle Dank an ihn und seine Arbeitsgruppe am Ende der Veröffentlichung war hoch verdient.

Besonders interessant sind die Daten für Eingang (26. Juni 1959) und Veröffentlichung (Dezember 1959) im *Journal of Organic Chemistry*. Anfang Juni 1959 hatte ich einen viermonatigen Urlaub angetreten. Ich heiratete und fuhr anschließend nach Washington, wo ich zusammen mit 74 anderen russisch-sprachigen Amerikanern von Präsident Ei-

senhower offiziell zur amerikanischen Nationalausstellung in Moskau entsandt wurde. Die Ausstellung war eine 40-tägige Messe, die dazu diente, der russischen Bevölkerung das tägliche Leben in Amerika zu zeigen – von der Küche (die berühmte Küchendebatte zwischen Nixon und Chruschtschow fand dort statt) bis zu Mode, Büchern, Farbfernsehen, IBM-Computern usw. Mein Ausstellungsgegenstand war eine Spritzgussmaschine, die am Tag Hunderte kleiner Polyethylenlentassen auswarf, die gerne als Souvenir genommen wurden.

Nach meiner Rückkehr aus Moskau qualifizierte ich mich als Dolmetscher des State Department, was mir in den beiden nächsten Jahren zwei wichtige Gelegenheiten für die weitere Mitwirkung an den amerikanisch-russischen Beziehungen gab. Bei einer dieser Gelegenheiten dolmetschte ich für die erste sowjetische Erdöldelegation, die durch die USA reiste. Das hatte damals große Bedeutung für den möglichen Beitritt der Sowjets zum Weltölmarkt. Bei der zweiten Gelegenheit war ich Dolmetscher für einen sowjetrussischen organischen Chemiker, der bei seiner ausgedehnten Reise durch die USA angeblich Vorlesungen über Chemie hielt. Der wichtigere Zweck der Reise war jedoch, in seiner Doppelfunktion als Vizepräsident der sowjetischen Akademie der Wissenschaften und wichtiger sowjetischer Abgesandter zu den Pugwash-Konferenzen über Rüstungsbeschränkung halboffizielle Gespräche mit akademischen Beratern der Kennedy-Administration über die Begrenzung von Kernwaffentests zu führen.

Kurz nach meiner Rückkehr zu Humble (das damals zu etwa 87 % Exxon gehörte) beteiligte sich die Firma sehr stark an der Entwicklung eines großtechnischen Verfahrens zur kommerziellen Produktion von Polypropylen auf der Basis einer von Exxon in Europa gekauften Lizenz. Schon bald konzentrierte sich meine Arbeit weitgehend auf Stabilisatorsysteme für Polypropylen sowie eine Untersuchung des Mechanismus, nach dem die Oxidation des Polymers durch Zugabe kleiner Mengen eines Gemisches aus sterisch gehinderten Phenolen und organischen Sulfidverbindungen inhibiert wird.

Nach fast sechs Jahren bei Humble fühlte ich mich noch immer von dem Reiz und besonderen Wert der internationalen Wissenschaftsdiplomatie angetogen und sah mich aktiv nach einer Tätigkeit um, in der ich meinen wissenschaftlichen Werdegang mit internationaler Diplomatie verbinden könnte. 1963 wechselte ich in die internationale Abteilung der National Science Foundation und wurde Direktor des von Präsident Kennedy geschaffenen amerikanisch-japanischen Co-operative Science Program. 1965 wechselte ich als Wissenschaftsattaché an das Department of State. Ich bin heute noch aktiv in der Wissenschaftsdiplomatie tätig, derzeit als Senior Advisor bei der American Association for the Advancement of Science.

Es ist wirklich ein großer Freude zu erfahren, dass meine bescheidene Veröffentlichung über diese Reaktion im *Journal of Organic Chemistry* aus dem Jahr 1959 zumindest etwas zu der umfangreichen Chemie beigetragen hat, die ihrer Entdeckung vor 50 Jahren folgte.

Persönliche Erinnerungen von Robert H. Perry

Ich kam 1952 zur Humble Oil and Refining Company (heute Exxon) in Baytown, Texas – in einer Zeit, die später als das goldene Zeitalter der industriellen chemischen Forschung betrachtet wurde. Die Firma hatte eine ganze Reihe von promovierten Chemikern ohne konkreten Aufgabenbereich eingestellt, und wir riefen die meisten Projekte daher selbst ins Leben. Ich war in einer Abteilung für explorative chemische Forschung und sollte untersuchen, welche potenziell nützlichen chemischen Produkte sich aus einigen der unzähligen Erdölderivate, die in Benzinmischungen verwendet wurden, herstellen ließen.

Wm. von E. Doering, damals Professor in Yale, war Berater bei Humble, und wir „Organiker“ diskutierten gerne unsere Ideen mit ihm und ließen uns von seinen Forschungen inspirieren, die für unser Firmengeschäft relevant sein konnten. Bei einem seiner Besuche in Baytown (etwa Mitte bis Ende der 50er Jahre) beschrieb er mir einige seiner Entdeckungen auf dem Gebiet der hochaktuellen Forschung im Zusammenhang mit einer neuen chemischen Einheit, den Carbenen. Hierbei handelte es sich um metastabile Zwischenstufen, die unter bestimmten Bedingungen durch Dehydrochlorierung von Halogenmethanen mit Kalium-*tert*-butoxid gebildet wurden. Auf diese Weise wurde aus Chlo-roform Dichlorcarben erhalten, das als solches durch Reaktion mit einem geeigneten Substrat, z.B. einem Alken, „abgefangen“ werden konnte. Demnach ließen sich aus Alkenen Dichlorcyclopropanderivate herstellen, womit sich ein völlig neues Gebiet öffnete.

Ausgehend von einigen einfachen Monoalkenen synthetisierte ich mehrere Dichlorcyclopropanderivate, um zu bestimmen, welche nützlichen Eigenschaften sie in verschiedenen Anwendungen und, in geringerem Umfang, als potenziell nützliche Zwischenstufen haben könnten. Ich erinnere mich nicht, bei welchen anderen Anwendungsbereichen in unserem Unternehmen in Jersey (Standard Oil) diese Verbindungen zur Untersuchung eingereicht wurden, aber die Tests waren nicht umfangreich und umfassten mehrere Anwendungsgebiete, z.B. Pestizide, Lösungsmittel, Weichmacher und andere profane Verwendungszwecke. Keine der Verbindungen war in einer dieser Anwendungen in irgendeiner Weise besser als chemische Produkte, die für das Anwendungsgebiet bereits existierten und wesentlich weniger kosteten. Daher wurde die Arbeit auf diesem Gebiet weitgehend eingestellt, denn „reine Forschung“ gehörte nicht zu den Tätigkeiten oder dem Auftrag der Gruppe.

Die Autoren danken den vielen Mitarbeitern, die zwischen 1978 und 1992 an verschiedenen Projekten mit Bezug zu den hier beschriebenen Arbeiten beteiligt waren. In dieser Zeit haben 16 Doktoranden, 57 Studenten und 38 Postdoktoranden an unserer Forschung mitgewirkt, und ihre Namen sind in der Literatur genannt. Große Teile unserer damaligen Arbeit wurden von folgenden Trägern und Einrichtungen gefördert: NIH, NSF, Jeffress Trust Fund, ACS-PRF, Research Corporation, Illinois Institute of Technology, Virginia Tech, TDC Research, Inc. und TDC Research Foundation.

Eingegangen am 25. Oktober 2009,
veränderte Fassung am 25. Januar 2010
Online veröffentlicht am 16. Juni 2010
Übersetzt von Dr. Kathrin-M. Roy, Langenfeld

- [1] N. P. Neureiter, *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044.
[2] N. P. Neureiter, U.S. Patent 2 951 878, **1960**; N. P. Neureiter, U.S. Patent 2 981 756, **1960**.
[3] E. Vogel, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 4.
[4] C. G. Overberger, A. E. Borchert, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1007; C. G. Overberger, A. E. Borchert, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4896.
[5] M. C. Flowers, H. M. Frey, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3547.
[6] C. A. Wellington, *J. Phys. Chem.* **1962**, *66*, 1671.
[7] a) T. Hudlicky, T. M. Kutchan, S. Naqvi, *Org. React.* **1985**, *33*, 247; b) Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229; c) H. H. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; d) T. Hudlicky, J. Reed in *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Vol. 5 (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 899; e) H. R. Sonawane, N. S. Bellur, D. G. Kulkarni, J. R. Ahuja, *Synlett* **1993**, 875; f) T. Hudlicky, D. A. Becker, R. L. Fan, S. Kozhushkov in *Carbocyclic Three-Membered Ring Compounds (Houben-Weyl)*, Vol. E 17c (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 2538; g) J. E. Baldwin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197; h) S. C. Wang, D. J. Tantillo, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4386; i) S. K. Armstrong, *Org. React. Mech.* **2008**, *39*; j) J. E. Baldwin, P. A. Leber, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 36.
[8] a) T. Hudlicky, R. Fan, J. Reed, K. G. Gadamasetti, *Org. React.* **1992**, *41*, 1; b) T. Hudlicky, R. L. Fan, D. A. Becker, S. Kozhushkov in *Carbocyclic Three-Membered Ring Compounds (Houben-Weyl)*, Vol. E 17c (Hrsg.: A. de Meijere), Thieme, Stuttgart, **1996**, S. 2589.
[9] N. J. Demjanow, M. Dojarenko, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1922**, *55*, 2718.
[10] a) W. E. von Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2305; b) W. E. von Doering, L. H. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 297.
[11] a) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 810; b) A. Baeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2067.
[12] a) S. Julia, Y. Bonnet, W. Schaeipi, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1956**, *243*, 1121; b) S. Julia, Y. Bonnet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, *1340*; S. Julia, Y. Bonnet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, *1347*; S. Julia, Y. Bonnet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, *1354*.
[13] a) E. E. van Tamelen, G. T. Hildahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5451; b) E. E. van Tamelen, J. McNary, F. A. Lornitzo, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1231.
[14] E. E. van Tamelen, G. T. Hildahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4405; siehe auch: M. J. S. Dewar, R. Pettit, *Chem. Ind.* **1955**, 199.
[15] J. C. Paladini, J. Chuche, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4383.
[16] E. Vogel, D. Günther, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 429; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 385.
[17] J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174.
[18] R. W. Atkinson, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 1232.
[19] A. Mishra, S. N. Rice, W. Lwowski, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 481.
[20] C. L. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 3002.
[21] S. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5932.
[22] G. D. Andrews, J. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6705.
[23] a) B. M. Trost, D. E. Keeley, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 248; b) R. D. Miller, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 277.
[24] a) B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5311; b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 85; c) B. M. Trost, P. H. Scudder, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 506.
[25] E. J. Corey, S. W. Walinsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8932.
[26] J. M. Simpson, H. G. Richey, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2545.
[27] a) L. A. Paquette, G. V. Meehan, R. F. Eisember, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 995, 999; b) L. A. Paquette, G. V. Meehan, R. P. Henzel, R. F. Eisember, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3250.
[28] a) V. Aris, J. M. Brown, J. A. Conneely, B. T. Golding, D. H. Williamson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, *4*; b) N. W. Alcock, J. M. Brown, J. A. Conneely, D. H. Williamson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, *962*; c) T. Hudlicky, F. J. Koszyk, T. M. Kutchan, J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020.
[29] R. L. Danheiser, C. Martinez-Davila, J. M. Morin, Jr., *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1340.
[30] T. Hudlicky, N. Heard, A. Fleming, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2570.
[31] Siehe z. B.: S. G. Pyne, M. Tang, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1393.
[32] T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, G. Seoane, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1155.
[33] D. J. Robins, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979**, *24*, 247.
[34] T. Hudlicky, G. Seoane, T. C. Lovelace, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2094.
[35] R. V. Stevens in *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol. 3 (Hrsg.: J. ApSimon), Wiley, New York, **1977**, S. 439.
[36] Eine detaillierte Beschreibung der vorgeschlagenen Synthese: T. Hudlicky, J. W. Reed in *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, S. 676–678.
[37] L. H. Zalkow, R. N. Harris III, D. Van Derveer, J. A. Bertrand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 456.
[38] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2265.
[39] T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, M. G. Natchus, B. C. Ranu, P. Papadopoulos, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5685.
[40] a) T. Hudlicky, L. Radesca-Kwart, L. Li, T. Bryant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3283; b) T. Hudlicky, A. Fleming, L. Radesca, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6691.
[41] a) T. Hudlicky, G. Seoane, A. Seoane, J. O. Frazier, L. D. Kwart, M. H. Tiedje, C. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3755; b) T. Hudlicky, L. Radesca, H. Luna, F. E. Anderson, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4746; c) A. Fleming, G. Sinai-Zingde, M. Natchus, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 167.
[42] T. Hudlicky, T. C. Lovelace, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1721.
[43] T. Hudlicky, F. Rulin, T. C. Lovelace, J. W. Reed in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Part B (Hrsg.: Atta-ur-Rahman), Elsevier, Amsterdam, **1989**, S. 3.
[44] a) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919; b) M. P. Doyle, M. N. Protopopova, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919; c) G. Maas, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183.
[45] P. A. Wender, J. J. Howbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 688.
[46] Siehe Lit. [7a,b,c,35,43]; siehe auch: a) T. Hudlicky, A. Fleming, T. Lovelace, G. Seoane, K. Gadamasetti, G. Sinai-Zingde in *Strain and Its Implications in Organic Chemistry* (Hrsg.: A. de Meijere, S. Blechert), Kluwer, Boston, **1989**, S. 109 (NATO ASI Series C, Vol. 274); b) T. Hudlicky, J. D. Price, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1467; c) T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3.
[47] M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1761.
[48] P. A. Wender, C. M. Barzilay, A. J. Dyckman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 179.
[49] P. A. Wender, H. Rieck, M. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10976.
[50] a) A. Brandi, S. Cicchi, M. Brandl, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *Synlett* **2001**, 433; b) A. de Meijere, S. I. Kozhushkov, D. Faber, V. Bagutskii, R. Boese, T. Haumann, R. Walsh, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3607; c) P. Binger, P. Wedemann, S. I. Kozhushkov, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *113*; d) S. Keyaniyan, M. Apel, J. P. Richmond, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 770.
[51] a) G. Pattenden, K. L. Reddy, A. Walker, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4027; b) G. Pattenden, D. A. Stoker, J. M. Winne, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5767.

- [52] C.-F. Li, W.-J. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 888.
 [53] G. Zuo, J. Louie, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2277.
 [54] S. C. Wang, D. M. Troast, M. Conda-Sheridan, G. Zuo, D. La-Garde, J. Louie, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7822.
 [55] L. A. Batory, C. E. McInnis, J. T. Njardarson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16054.
 [56] E. Rogers, H. Araki, L. A. Batory, C. E. McInnis, J. T. Njardarson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2768.
 [57] M. Brichacek, D. Lee, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5023.
 [58] H. A. Wegner, A. de Meijere, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6530.
 [59] P. A. Wender, T. M. Pedersen, M. J. C. Scanio, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15154.
 [60] a) B. M. Trost, F. D. Toste, H. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379; b) B. M. Trost, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1148; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1114.
 [61] A. Fürstner, K. Majima, R. Martín, H. Krause, E. Kattnig, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992.
 [62] R. W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496.
 [63] Literaturverweise zu den Zielverbindungen in Tabelle 4: **Aphidicolin**: B. M. Trost, Y. Nishimura, K. Yamamoto, S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1328; **Zizaen**: E. Piers, J. Banville, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 1138; **Hirsuten**: T. Hudlicky, T. M. Kutchan, S. R. Wilson, D. T. Mao, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6351; **11-Desoxyprostaglandin E₂**: J. Salaün, J. Ollivier, *Nouv. J. Chim.* **1981**, *5*, 587; **α -Vetispirene**: T.-H. Yan, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3227; **Isocomen**: L. Higgs, M. Kavka, B. C. Ranu, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2447; **Antheridiogen-An**: E. J. Corey, A. G. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574; **Pentalensäure**: siehe Lit. [39]; **Retigeransäure**: siehe Lit. [40]; **Specionin**: T. Hudlicky, M. G. Natchus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4740.
 [64] Literaturverweise zu den Zielverbindungen in Tabelle 5: **Mesembrin**: R. V. Stevens, M. P. Wentland, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2613; **Shihunin**: E. Breuer, D. Melumad, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3595; E. Breuer, S. Zbaida, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 499; **Aspidospermin**: R. V. Stevens, J. M. Fitzpatrick, M. Kaplan, R. L. Zimmerman, *Chem. Commun.* **1971**, 857; **Eburnamonin**: E. Wenkert, T. Hudlicky, H. Showalter, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4893; **Dehydroaspidospermidin**: E. Wenkert, T. Hudlicky, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1953; **Isoretronecanol**: H. W. Pinnick, Y.-H. Chang, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 837; **Supinidin**: T. Hudlicky, J. O. Frazier, L. D. Kwart, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3523; siehe auch Lit. [41a]; **Hastanezin**: siehe Lit. [34]; **Mitomycin A**: Y. Naruta, N. Nagai, Y. Arita, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3956; **Ipomeamaron**: T. Hudlicky, T. C. Lovelace, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1721; **Anisomycin**: S. Hirner, P. Somfai, *Synlett* **2005**, 3099; **Biotin**: siehe Lit. [56]; **Salviasperanol**: G. Majetich, G. Zou, J. Grove, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 85; **Goniothalesdiol**: siehe Lit. [47].
 [65] Literaturverweise zu den Zielverbindungen in Tabelle 6: **Dicatammol**: P. A. Wender, M. Fuji, C. O. Husfeld, J. A. Love, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 137; **Aphanamol I**: P. A. Wender, L. Zhang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2323; **Allocyathin-B₂-Gerüst**: P. A. Wender, F. C. Bi, M. A. Brodney, F. Gosselin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2105; **(–)-Pseudolarinsäure**: B. M. Trost, J. Waser, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14556; B. M. Trost, J. Waser, A. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16424; **Hirsuten**: X. Fan, M.-X. Tiang, L.-G. Zhuo, Y. Q. Tu, Z.-X. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 155; L. Jiao, C. Yuan, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4421.