

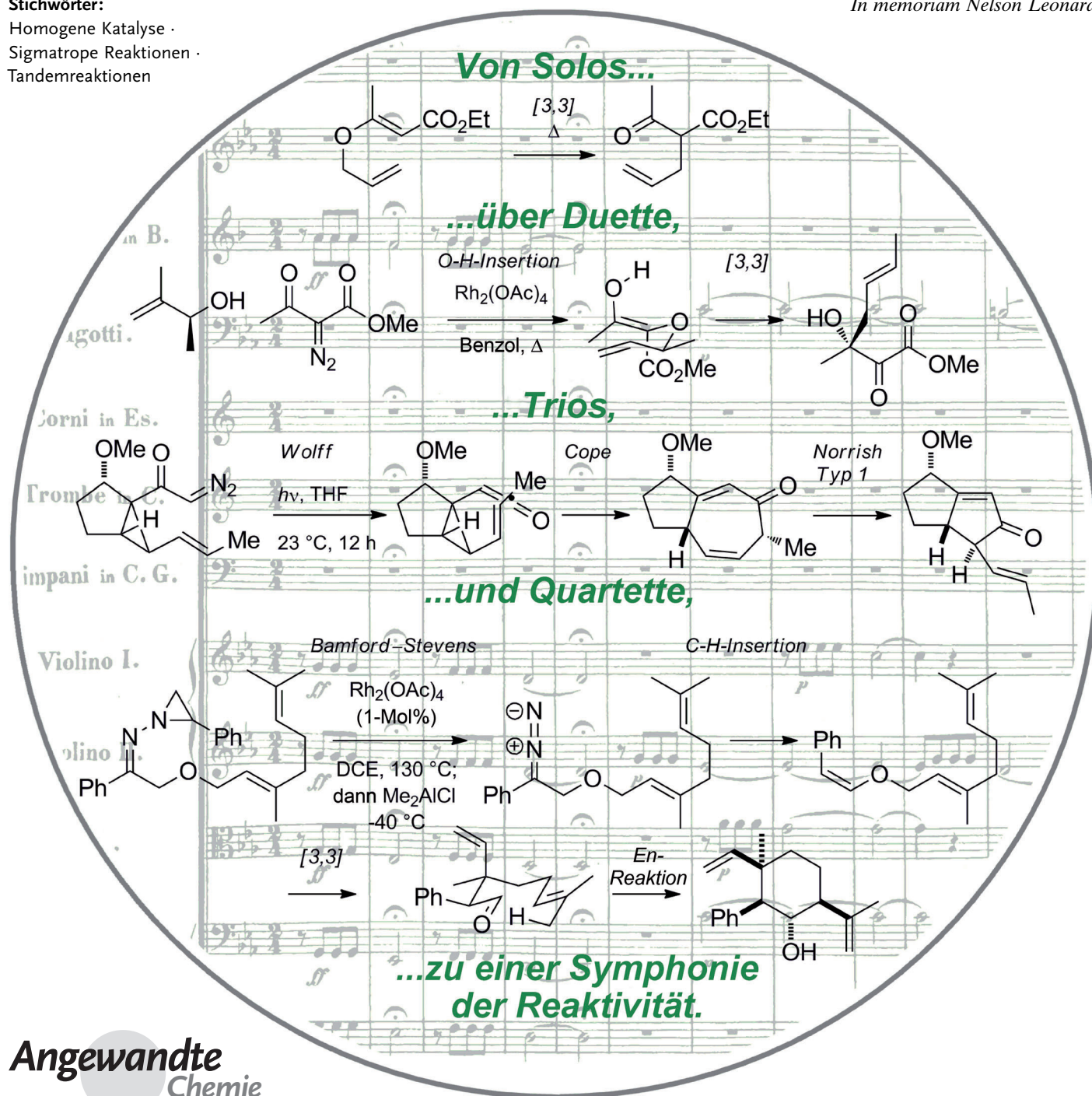
Bis hin zu einer Symphonie der Reaktivität: Kaskaden mit Katalysen und sigmatropen Umlagerungen

Amanda C. Jones,* Jeremy A. May, Richmond Sarpong und Brian M. Stoltz*

Stichwörter:

Homogene Katalyse ·
Sigmatrope Reaktionen ·
Tandemreaktionen

In memoriam Nelson Leonard



Die Katalyse und die Synthese sind in der modernen organischen Chemie eng miteinander verbunden. Die Synthese komplexer Moleküle ist ein sich ständig weiterentwickelndes Gebiet. In vielerlei Hinsicht kann die inhärente Schönheit einer Synthesesequenz mit einer bestimmten Kombination aus Kreativität, mit der eine Sequenz entworfen wurde, und der Gesamteffizienz, mit der das endgültige Verfahren durchgeführt wird, in Zusammenhang gebracht werden. Ebenso wie bei anderen Unterfangen liegt bei chemischen Synthesen die Schönheit im Auge des Betrachters.^[] In diesem Sinne werden wir versuchen, ein Gebiet der Synthese zu erörtern, das uns fasziniert, und das wir außergewöhnlich schön finden, nämlich die Kombination aus Katalyse und sigmatropen Umlagerungen in konsekutiven Sequenzen und Kaskadenreaktionen.**

1. Einleitung

Die Entwicklung von Tandemprozessen hatte einen tiefgreifenden Einfluss auf die Planung organischer Synthesen. Durch das Aneinanderreihen mehrerer Reaktionen gehen bei minimalem Eingreifen hochfunktionalisierte Produkte hervor. In Anbetracht der zunehmenden Zahl an katalytischen Reaktionen und ihrer großen Bedeutung für die Synthese asymmetrischer Intermediate ist die Katalyse außerdem ein Schwerpunkt der chemischen Forschung im 21. Jahrhundert. Die Verknüpfung hocheffizienter katalytischer Transformationen mit anderen Prozessen, insbesondere thermisch vermittelten, wird voraussichtlich ein Schlüsselmotiv für den kontrollierten Zugang zu hochkomplizierten Substanzen darstellen, diese Forschungsrichtung befindet sich allerdings noch in der Anfangsphase. In diesem Aufsatz behandeln wir Ensembles, in denen katalytische Reaktionen mit Bindungsumlagerungen kombiniert werden, insbesondere mit sigmatropen Prozessen einschließlich Claisen-, Cope-, [2,3]-, [1,2]-, [1,3]- und [1,5]-Umlagerungen. Mit dieser Auswertung möchten wir ein Fundament für weitere Entwicklungen selektiver und leistungstarker Transformationen auf der Grundlage solcher Kaskaden schaffen.

[*] Prof. A. C. Jones
Chemistry Department, Wake Forest University
Box 7486, Winston Salem, NC 27109 (USA)
E-Mail: jonesac@wfu.edu

Prof. J. A. May
Department of Chemistry, University of Houston
Houston, TX 77204-5003 (USA)

Prof. R. Sarpong
Department of Chemistry, University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)

Prof. B. M. Stoltz
Department of Chemistry and Chemical Engineering
California Institute of Technology
MC 101-20, Pasadena CA 91125 (USA)
E-Mail: stoltz@caltech.edu

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	2591
2. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen	2593
3. [2,3]-Sigmatrope Umlagerungen	2617
4. Verschiedene [X,Y]-Umlagerungen	2622
5. Ausblick	2624

1.1. Definition und Klassifizierung von Kaskaden

1.1.1. Definition von Tandemreaktionen und Reaktionsensembles

Die chemische Reaktivität ist schwer zu definieren und zu klassifizieren. Klassifizierungen von Tandemreaktionen werden aufgrund der Tatsache, dass nahezu jede chemische Reaktion aus mehreren Elementarschritten besteht, noch erschwert. Solche Kombinationen aus Elementarschritten werden im Allgemeinen nicht als Tandem- oder Kaskadenreaktionen eingestuft, sondern einfach als Mechanismus eines bestimmten Prozesses bezeichnet. Alternativ führt die Kombination mehrerer Reaktionen zu dem Konzept der Tandemreaktivität. Für unsere Zwecke werden wir uns an die von Tietze hervorgebrachten Definitionen anhängen, wie das allumfassende „sequenziell“ oder „Eintopfreaktion“.^[1] Dies umfasst „Dominoreaktionen“ (auch bekannt als Tandem- oder Kaskadenreaktion) als „zwei oder mehr nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt.“ „Konsekutive“ Prozesse wären diejenigen, in denen weitere Reagentien zugefügt werden, ohne Isolierung des zuerst gebildeten Produkts. Einen Vorschlag, um den wir die Literatur gerne ergänzen würden, wäre eine genauere Definition dieser Prozesse basierend auf der Zahl der beteiligten separaten Reaktionen. In der Tat entspringt der Bedarf für ein solches Klassifizierungssystem einer unserer eigenen Publikationen, die eine Kaskade aus drei Reaktionen beinhaltet. Zunächst bezeichneten wir diese als dreifache Tandemreaktion. Diese Beschreibung unterstellt jedoch drei sequenzielle Tandemabläufe oder insgesamt sechs Reaktionen, was falsch ist.

Nach etlichen Diskussionen mit einem unserer geschätzten Kollegen, dem mittlerweile verstorbenen Professor

[**] Manchmal erfolgt die Einschätzung von Schönheit nahezu einstimmig. Bei den ersten vier Noten von Beethovens 5. Symphonie (Symphonie Nr.5 in c-Moll, op.67) handelt es sich vielleicht um das bekannteste und beliebteste Motiv in der klassischen Musik. Die Orchesterpartitur ist im Hintergrund des Titelfildes abgebildet.
http://imslp.org/wiki/Symphony_No.5,_Op.67_%28Beethoven,_Ludwig_van%29, abgerufen am 20. März 2013.

Nelson Leonard, entwickelten wir eine genauere Bezeichnungsweise. Wir schlagen vor, die Deskriptoren Duett, Trio, Quartett, Quintett usw. zur Definition von Tandemabläufen mit 2, 3, 4, 5 usw. Reaktionen in einem Ensemble aus Reaktionen zu verwenden. Letztlich führt dieses Benennungssystem dazu, sich ganze Symphonien von Reaktionen auszumalen, die auf kontrollierte Weise in Kaskaden aus mehreren Reaktionen erfolgen. Darüber hinaus kann eine raffinierte Analogie zwischen der Musik, mit ihrer Schönheit und Kreativität, und der Synthese gezogen werden – zwischen Kunst und Wissenschaft. Die hier verwendete Klassifizierung ist zu unterscheiden von der „Konzert-Katalyse“, die danach strebt, bekannte Metallkatalysatoren durch Vereinigung mit katalytischen Anordnungen aller Maßstäbe, von großen biologischen Makromolekülen bis hin zu kleinen Molekülen, zu verbessern – ein Unterfangen, das fachübergreifendes Denken erfordert.^[2] Beide Konzepte appellieren an den musikalischen Sinn der Orchestrierung in der Synthese und veranschaulichen das Ziel von Chemikern, eine ausgeprägtere Kontrolle über chemische Prozesse zu erlangen.

1.1.2. Definition der Katalyse

Die chemische Katalyse kann als Nutzung eines Reagenzes zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ohne Abwandlung seines Aufbaus definiert werden. Diese Definition ist ausreichend breit, um Katalysatoren zu erfassen, die sowohl in kleinen (substöchiometrischen) und großen (stöchiometrischen und überstöchiometrischen) Mengen einge-

setzt werden, ebenso wie verhältnismäßig komplizierte ($[\text{Ir}(\text{PCy}_3)_3]^+\text{BPh}_4^-$) und simple (H^+) Katalysatoren. Aufgrund der großen Zahl an Reaktionen, die unter diese Definition fallen, mussten wir für diesen Aufsatz eine Auswahl treffen. Wir wollen keinen umfassenden Übersichtsartikel vorlegen, sondern illustrative Beispiele vorstellen, die nicht nur die Breite des Gebiets zeigen, sondern auch einen Eindruck von seiner Tiefe und seinen Perspektiven vermitteln.

1.1.3. Definition sigmatroper Umlagerungen

Woodward und Hoffmann definierten eine sigmatrope Umlagerung der Ordnung $[i,j]$ als „Wanderung einer σ -Bindung, angrenzend an ein oder mehrere π -Elektronensysteme, in eine neue Position, deren Endpunkte um $i-1$ und $j-1$ von der ursprünglichen Bindungsposition entfernt liegen, in einem unkatalysierten, intramolekularen Prozess.“^[3] Für diesen Aufsatz werden wir eine etwas weniger strikte Definition gebrauchen, die lediglich auf der Transformation und den gebildeten sowie gebrochenen Bindungen beruht. Die Definition von Woodward und Hoffmann als streng unkatalysierter, unimolekularer und konzertierter Prozess ist für dieses Thema einfach zu eng gefasst. Darüber hinaus haben wir ganz bewusst diesen Aufsatz auf sigmatrope Prozesse beschränkt und nicht versucht, alle an katalytischen Tandemreaktionen beteiligten pericyclischen Prozesse zu erläutern. Es sind hervorragende Übersichten speziell zu Themengebieten erschienen, die sich umfassend mit Tandem- und/oder pericyclischen Reaktionen befassen.^[4] Nach unserer



Amanda C. Jones wurde 1979 in Evanston, IL, geboren. Sie erhielt 2001 einen A.B. in Chemie von der Princeton University, wo sie im Arbeitskreis von Maitland Jones, Jr., tätig war. Sie promovierte 2007 an University of Wisconsin unter der Anleitung von Hans J. Reich. Von 2007 bis 2010 arbeitete sie im Rahmen eines NIH-Postdoktorandenstipendiums mit Brian M. Stoltz. 2010 begann sie ihre unabhängige Karriere an der Wake Forest University, wo sich ihre Forschungen auf die mechanistische metallorganische Chemie und die NMR-Spektroskopie konzentrieren.



Richmond Sarpong wurde 1974 in Bechem (Ghana) geboren. Er erhielt 1995 seinen B.A. vom Macalester College, wo er im Arbeitskreis von Rebecca C. Hoye tätig war. Er promovierte 2001 an der Princeton University unter der Anleitung von Martin F. Semmelhack. Von 2001 bis 2004 arbeitete er als UNCF-Pfizer-Postdoktorand in den Laboratorien von Brian M. Stoltz am Caltech. 2004 begann er seine unabhängige Karriere an der University of California-Berkeley. Seine Forschungen konzentrieren sich auf die Totalsynthese biologisch aktiver und architektonisch komplexer Naturstoffe als Plattform zur Entwicklung neuer Synthesemethoden und -strategien.



Jeremy A. May wurde 1975 in Bozeman, MT, geboren. Er erhielt 2000 seinen B.S. in Chemie von der University of Utah, wo er im Arbeitskreis von Peter Beal tätig war. Er promovierte 2006 am Caltech in 2006 unter der Anleitung von Brian M. Stoltz. Von 2005 bis 2008 arbeitete er als NIH-Postdoktorand in der Gruppe von Samuel J. Danishefsky am Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2008 begann er seine unabhängige Karriere an der University of Houston. Seine Forschung konzentriert sich auf die Natursynthese und die Methodenentwicklung im Zusammenhang mit ungesättigtem und niedervalentem Kohlenstoff.



Brian M. Stoltz wurde 1970 in Philadelphia, Pennsylvania, geboren. Nach einem einjährigen Forschungsaufenthalt an der Ludwig-Maximilians-Universität in München erhielt er 1993 seinen BS in Chemie sowie seinen BA in Germanistik von der Indiana University of Pennsylvania. Er promovierte 1997 unter der Anleitung von Professor John L. Wood an der Yale University. Im Anschluss an einen Forschungsaufenthalt im Rahmen eines NIH-Postdoktorandenstipendiums bei Professor E. J. Corey an der Harvard University (1998–2000) wurde er Professor am Caltech, wo er die Synthese komplexer Moleküle mit bedeutenden biologischen Eigenschaften untersucht.

Überzeugung wäre die Berücksichtigung solcher Gebiete in diesem Aufsatz eine unnötige Wiederholung dieser Thematik, und Beispiele mit sigmatropen Umlagerungen (von denen es bedeutend weniger gibt) würden nicht hervorstechen. Durch die Berücksichtigung dieser beiden verhältnismäßig simplen Strategien (Katalyse und sigmatrope Umlagerungen) in Kaskadensequenzen ist eine unglaubliche Vielfalt an Transformationen möglich. Als Ergebnis kann das hier beschriebene Material nicht immer sauber in eine Unterkategorie eingeordnet werden, und etliche der in einem Abschnitt präsentierten Transformationen lassen Zusammenhänge mit an anderer Stelle erläuterten Transformationen erkennen. Abbildung 1 veranschaulicht den Aufbau unseres Aufsatzes im Überblick; Reaktionen wurden soweit es uns möglich war, nach „Hauptthemen“ geordnet. Speziell die Eingliederung der Claisen-Umlagerungen in die Tandemsequenzen lässt die breiteste Vielfalt und Vielseitigkeit erkennen, was eindeutig ein Ergebnis der vielen bekannten Varianten ist. Wir hoffen, dass der breite Umfang keinen Nachteil darstellt, sondern durch die Hervorhebung der zahlreichen möglichen Verknüpfungen der verschiedenen Methoden zu weiteren Entdeckungen inspiriert.

1.1.4. Klassifizierung: Duette, Trios, Quartette und mehr

Dieser Aufsatz ist in erster Linie anhand der verschiedenen sigmatropen Prozesse angeordnet. Innerhalb jeder Gruppe sind die Beispiele anhand der im Rahmen der Kaskade zuerst erfolgenden sigmatropen Umlagerung unterteilt. Obwohl eine Gliederung gemäß steigender Komplexität anschaulich wäre, empfanden wir die Diskussionen als zu stark aufgespalten. Innerhalb jedes Abschnitts sind die Reaktionen daher gemäß der Anzahl der einzelnen in einer Kaskadensequenz ablaufenden Ereignisse benannt (d.h. Duette (2), Trios (3), Quartette (4), usw.). Das Duett ist die einfachste Musikergruppe, und doch lässt es bereits nahezu unbegrenzte Kombinationen von zwei Musikern zu. Das analoge chemische Duett ist die einfachste und weitaus häufigste Art einer Tandemreaktion. Wie in der Musik führt das Zusammenspiel zweier Ausprägungen der chemischen Reaktivität zu einer Kombination, die nicht bloß die Summe der einzelnen Komponenten ist. Noch beeindruckender ist das Choreographieren zusätzlicher chemischer Prozesse, jeder mit seiner eigenen Selektivität, was von den Duetten zu Trios und Quartetten führt.

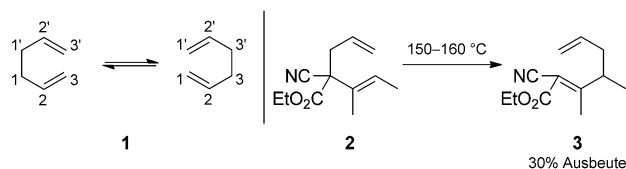
In vielen Fällen, insbesondere bei unzureichenden mechanistischen Informationen, kann es schwierig sein, die Anzahl diskreter Schritte zu quantifizieren. Hierfür ist eine Reihe von Beurteilungen erforderlich. Zählen beispielsweise Tautomerisierungen als separater Schritt? Sollen reversible Prozesse, die Intermediate in niedrigen Konzentrationen bilden, mitgezählt werden? Wir haben versucht, dies dem Zusammenhang entsprechend zu beurteilen, und die Auswahl der bemerkenswertesten Beispiele erfolgte mit größter Umsicht. Die Aufnahme von Reaktionen, die zwar chemisch katalytisch erfolgen, aber von der Durchführung her nicht katalytisch sind, oder von solchen, die konsekutiv – durch mehrfache Reagenszugabe – abzulaufen und nicht als elegantere Tandemverfahren, soll sowohl Fortschritte als auch

Rückschläge bei Versuchen zur Verknüpfung mehrerer (katalytischer) Transformationen unter gegebenen Bedingungen verdeutlichen (was oftmals noch nicht gelingt). Ob wir wirklich in der Lage sind, zu „orchestrieren“, kann nur ein Szenario zeigen, bei dem alle „Musiker“ von Beginn an anwesend sind – mit allen damit verbundenen Erfordernissen für die Selektivität und Kompatibilität der Reagentien.^[*]

2. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen

2.1. Cope-Umlagerung

Obwohl es sich um das prototypische Beispiel einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung handelt, wurde die Cope-Umlagerung, an der ausschließlich Kohlenstoff beteiligt ist, erst nach ihrem oxygenierten Pendant, der Claisen-Umlagerung entdeckt. Im Jahr 1940 von Cope erkannt^[5] und anschließend weiterentwickelt, handelt es sich bei dem einfachsten Beispiel (der Umlagerung von 1,5-Cyclohexadien, **1**) um einen degenerierten reversiblen Prozess, der lediglich anhand von Isotopenmarkierungen und/oder Substitutionsexperimenten untersucht werden kann. Die Reversibilität der Cope-Umlagerung stellt eine Herausforderung für ihre praktische Anwendung in Synthesen dar ebenso wie für die Entwicklung asymmetrischer Varianten.^[6] Es wurden verschiedene Strategien eingesetzt, um die Umlagerung in die Richtung des gewünschten Produkts zu steuern. Beispielsweise bezieht die in Copes ursprünglichem Bericht beschriebene thermische Umlagerung (**2** → **3**, Schema 1) eine signifikante thermodynamische Triebkraft aus der Erzeugung einer stabilisierten



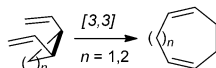
Schema 1. Cope-Umlagerung. [Cope, 1940, Lit. [5]]

[*] Wir danken einem der Gutachter für die gründliche Überprüfung unseres Manuskripts und die sorgfältige Erörterung unserer Sprachwahl. Wir sind uns der Tatsache bewusst, dass in einer Musikergruppe alle „Zugehörigen ihre Töne für gewöhnlich zu einem identischen Zeitpunkt beitragen, und nicht einer nach dem anderen. Dagegen besteht eine Reaktionssequenz im Eintopfverfahren aus einer Serie von Transformationen, die konsekutiv erfolgen.“ Wir glauben, dass ein Teil des Erfolgs der Reaktionen auf der erforderlichen Kompatibilität und Selektivität der mannigfaltigen Reagentien und Funktionalitäten beruht. Ein Teil der Musik in einer Gruppe besteht sicherlich aus dem „Abwarten, bis man an der Reihe ist.“ Hin und wieder muss der einzelne Musiker lautlos verharren; in ähnlicher Weise beruht der Erfolg dieser Reaktionen auf der Minimierung anderer Reaktionswege. Obwohl unsere Terminologie – Duett, Trio usw. – die Schritte der Reaktionen als Mitglieder des Ensembles zählt (anstelle der wirkenden Reagentien selbst), entschieden wir uns dafür, unserer ursprünglichen Konversation mit Nelson Leonard treu zu bleiben. Wir laden alle dazu ein, die Diskussion darüber fortzuführen, welche Weise die beste zur Charakterisierung dieser Reaktionskaskaden ist.

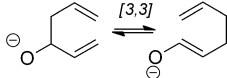
2. [3,3]-Umlagerungen

2.1. Cope-Umlagerung

- 2.1.1. Cope-Umlagerung unter Freisetzung von Spannung



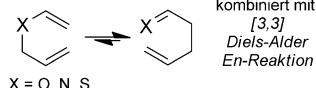
- 2.1.2. Oxy-Cope-Umlagerungen



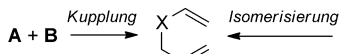
- 2.1.3. Sonstige Cope-Umlagerungen

2.2. Claisen-Umlagerung

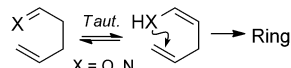
- 2.2.1. Pericycliche Tandemprozesse kombiniert mit:



- 2.2.2. Metallkatalysierte Kupplung/Claisen-Umlagerung und Isomerisierung/Claisen-Umlagerung

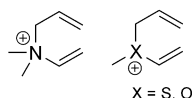


- 2.2.3. Claisen/Cyclisierung (C-Heteroatom-Verknüpfung)



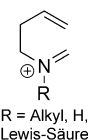
- 2.2.4. Claisen/Kupplung (C-C-Verknüpfung)

- 2.2.5. Ladungsbeschleunigte Claisen-Umlagerungen



2.3. Kationische Hetero-Cope-Umlagerungen

- 2.3.1. Aza-Cope
- 2.3.2. Oxonia-Cope

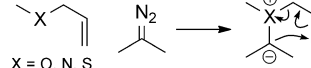


R = Alkyl, H, Lewis-Säure



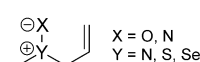
3. [2,3]-Umlagerungen

- 3.1. Kohlenstoff-Ylide (hauptsächlich Diazo-Insertion)



X = O, N, S

- 3.2. "Heteroatom-Ylide"



X = O, N
Y = N, S, Se

4. Verschiedene [X,Y]-Umlagerungen

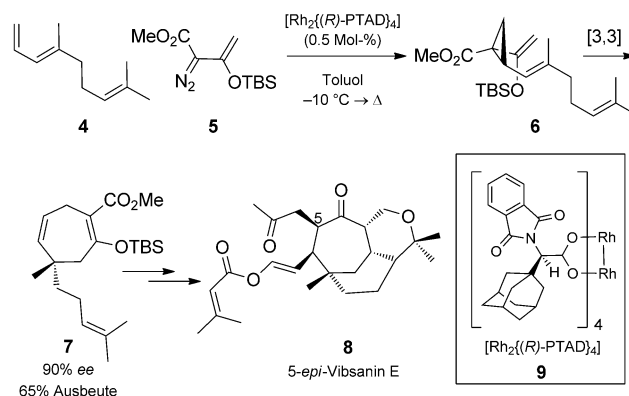
Abbildung 1.

konjugierten Systems. Die Einführung von Aromatizität, entweder direkt oder durch Tautomerisierung, bildet einen weiteren Weg, um die Produktbildung bei Cope-Umlagerungen zu begünstigen.^[7] Zwei andere weithin angewendete Strategien, die Cope- und Oxy-Cope-Umlagerungen unter Freisetzung von Spannung, werden im Folgenden diskutiert. Es wurden mehrere gute Übersichten zur Katalyse von Cope- und Oxy-Cope-Umlagerungen publiziert.^[8] Die meisten hier vorgestellten Beispiele umfassen nicht zwangsläufig eine Katalyse des Cope-Umlagerungsschritts.

2.1.1. Cope-Umlagerung unter Freisetzung von Spannung

Die Einführung eines Cyclopropan- oder Cyclobutanrings bildet eine gängige Strategie dafür, eine Cope-Umlagerung irreversibel zu machen. *cis*-Divinylcyclopropane können oftmals nicht isoliert werden, da sie zu schnell umlagern; dennoch gelang es Brown et al. in mechanistischen Studien, die Freie Aktivierungsenergie der Umlagerung für die Stammverbindung Divinylcyclopropan in CFCl_3 ($\Delta G^\ddagger = 20.6 \text{ kcal mol}^{-1}$; zum Beispiel $t_{1/2} = 90 \text{ s}$ bei 35°C) gemessen wurde.^[9] Durch die Leichtigkeit, mit der diese Cope-Umlagerung abläuft, drängen sich solche Systeme für die Eingliederung in Tandemreaktionssequenzen auf.

Seit Davies und Mitarbeiter^[10] erstmals die Rhodium-katalysierte Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Duett beschrieben, wurde die Strategie sehr effektiv in zahlreichen Totalsynthesen zum Aufbau siebengliedriger Ringe eingesetzt. Von besonderem Einfluss war die Entwicklung asymmetrischer Verfahren unter Verwendung enantiomerenreiner Rhodiumkatalysatoren. Bis heute handelt es sich hierbei um die gängigsten Beispiele für Katalysatorkontrolle in asymmetrischen Cope-Umlagerungen von reinen Kohlenstoffsystemen.^[6b,11] Ein neues Beispiel der Gruppe von Davies im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Naturstoffen ist in Schema 2 dargestellt. Die asymmetrische Cyclopropanierung des Triens **4** gefolgt von einer Cope-Umlagerung unter Chiralitätstransfer erzeugte das Cycloheptadien **7** in guter Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss. Dieses

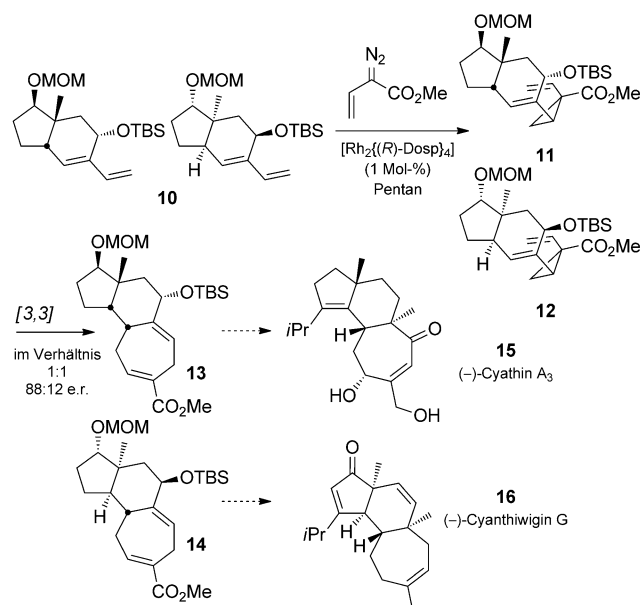


Schema 2. Rhodium-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Duett. [Davies, 2009, Lit. [10c]]

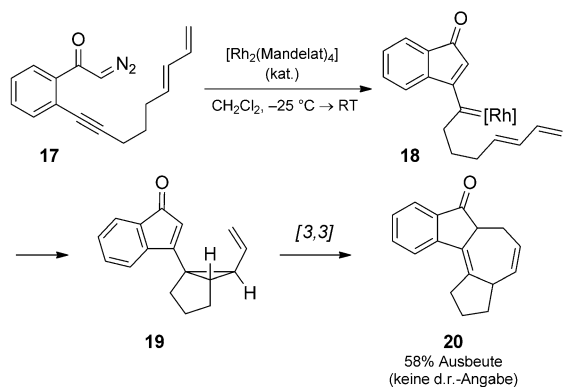
Intermediat wurde anschließend in den Naturstoff (–)-5-*epi*-Vibsanin (**8**) umgewandelt.^[10c]

Einer der Autoren dieses Aufsatzes hat eine enantioselektive Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Duett in einer „parallelen kinetischen Racematspaltung“ eingesetzt (Schema 3).^[12] Nach Behandlung eines racemischen Gemischs des Diens **10** mit einem Vinyl diazoester und einem enantiomerenreinen Dirhodiumtetraprolinat-Katalysator konnten die diastereomeren Cycloheptadiene **13** und **14** als 1:1-Gemisch isoliert werden, und zwar jedes in einem Enantiomerenverhältnis von 88:12. Die mäßigen Enantiomerenüberschüsse deuten auf eine unvollkommene Seitenselektivität des Katalysators hin. Die Enantiomerentrennung der racemischen Verbindung **10** konnte somit zum Aufbau der tricyclischen Kernstücke der Diterpene Cyanthiwigin und Cyathan eingesetzt werden, wobei jedes mit dem natürlichen Enantiomer angereichert war.

Padwa und Mitarbeiter erforschten ausführlich die Isomerisierung von α -Diazoketonen mit angebotenen Alkingruppen (Schema 4).^[13] Demzufolge isomerisierte das Diazoketon **17** bei Behandlung mit einer katalytischen Menge an Rhodium(II)-mandelat unter Bildung des Rhodium-



Scheme 3. Parallele kinetische Racematspaltung durch Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Duett. Dosp = *N*-[(4-Dodecylphenyl)sulfonyl]prolinat. [Sarpong, 2009, Lit. [12]]

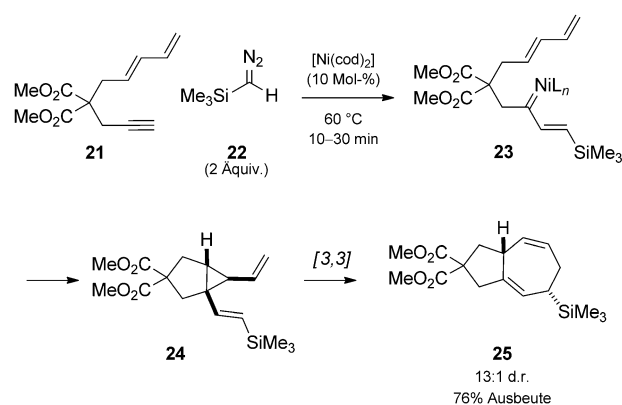


Scheme 4. Rhodium-katalysierte Alkinmetathese/Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Trio. [Padwa, 1991, Lit. [13a]]

carbenoids **18**, in dem eine Cyclopropanierung mit der näher stehenden der beiden Doppelbindungen erfolgt. Die *E*-Konfiguration ist unerlässlich, da nur sie das reaktive *cis*-Divinylcyclopropan **19** ergibt. Eine Cope-Umlagerung beendete das Trio an Reaktionen und erzeugte das Cycloheptadien **20**.

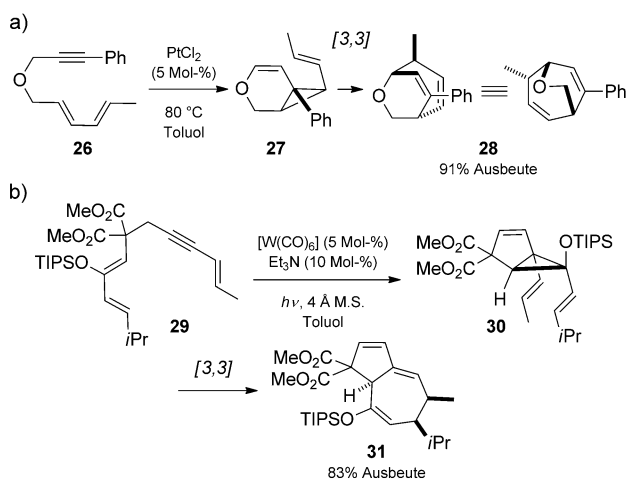
Montgomery und Ni beschrieben die Nickel-katalysierte Kupplung von Eninen mit Diazoverbindungen in einer ähnlichen Enincyclisierung (Schema 5).^[14] Modellstudien und mechanistische Untersuchungen sprechen dabei für ein Cyclopropanintermediat wie **24**, ohne den Mechanismus des Prozesses eindeutig zu verstehen, ist es aber schwierig, die Anzahl der ablaufenden Reaktionen zu bestimmen. Frühere experimentelle Beobachtungen stimmen allerdings weitgehend mit einem Trio aus Metathese, Cyclopropanierung und Cope-Umlagerung überein.

Tandemsequenzen aus Cyclopropanierung und Cope-Umlagerung beruhten auf weiteren Transformationen, die



Scheme 5. Nickel-katalysierte Diazo-Alkin-Kupplung und Cyclopropanierung/Cope-Umlagerung im Trio. [Montgomery, 2006, Lit. [14]]

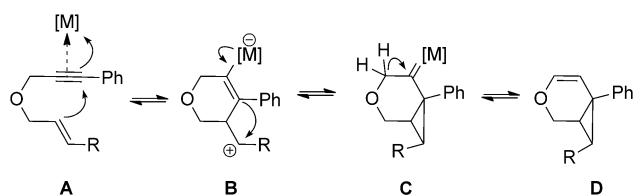
über eine [2+1]-Addition von Carbenen an Alkine hinausgingen. Eninisisomerisierungen mit elektrophilen Metallkatalysatoren können ebenfalls zur Erzeugung von Divinylcyclopropanen in situ eingesetzt werden (Schema 6).^[15] Beispiels-



Scheme 6. Enin-Cycloisomerisierung/Cope-Umlagerung in Duetten für die Divinylcyclopropan-Intermediate postuliert wurden. a) [Chung, 2010, Lit. [15a]] b) [Iwasawa, 2006, Lit. [15b]]

weise führte die Behandlung des Dienins **26** mit einer katalytischen Menge an PtCl_2 zur Isolierung des bicyclischen Cycloheptadiens **28**,^[15a] während die Behandlung des Trienins **29** mit einer katalytischen Menge an $[\text{W}(\text{CO})_6]$ die Isolierung des bicyclischen Cycloheptadiens **31** zur Folge hatte.^[15b]

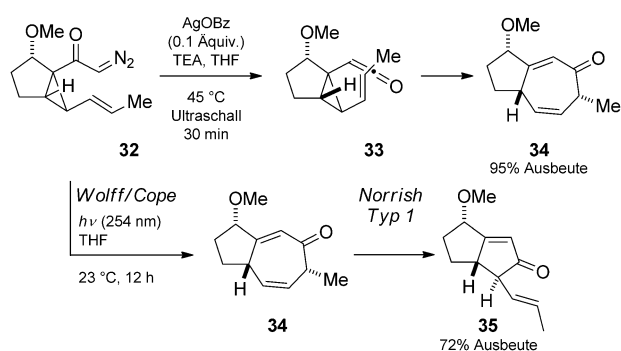
Die Mechanismen der beiden Reaktionen mögen im Detail geringfügig voneinander abweichen, gemäß der gegenwärtigen Ansicht wird aber jeder Prozess durch eine elektrophile Aktivierung des Alkins ausgelöst, gefolgt von einem nucleophilen Angriff der angehängten Alkenfunktion (**A**, Schema 7).^[16] Im Anschluss daran ist ein nucleophiler Ringschluss durch die Vinylmetallspezies **B** vorstellbar, durch den das Metallcarben **C** erzeugt wird. Hydridwanderung und Metallabspaltung würden dann zu dem Cyclopropan **D** führen. Auf dieser Stufe kann eine Cope-Umlagerung statt-



Schema 7. Vorgeschlagener Mechanismus für die Herstellung von Cyclopropanen aus Eninen.

finden. Unter Platinkatalyse können die Divinylcyclopropan-Intermediate isoliert werden, und es konnte gezeigt werden, dass diese die postulierte Cope-Umlagerung unter thermischen Bedingungen eingehen, was darauf hindeutet, dass die Metallabspaltung in **C** sehr schnell abläuft.^[15a] Die Intermediate wurden im Fall der wolframvermittelten Reaktion nicht isoliert, sodass keine Rückschlüsse darauf möglich sind, wann die Demetallierung erfolgt. Die Eigenschaften der in Schema 7 gezeigten Intermediate waren das Thema einer faszinierenden Diskussion analog der historischen Debatte hinsichtlich nichtklassischer Ionen als Intermediate.^[17]

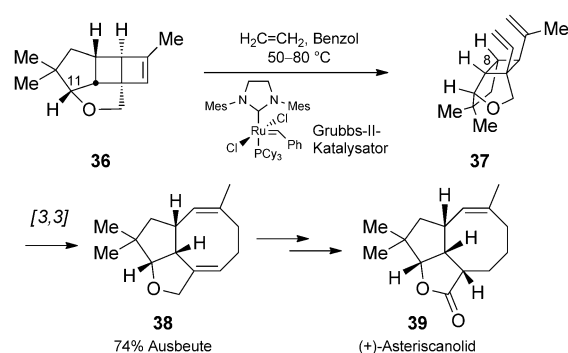
Zwei der aktuellen Autoren erweiterten die Cope-Umlagerung unter Freisetzung von Spannung auf Ketensubstrate und entwickelten eine Wolff-/Cope-Umlagerung im Duett.^[18] Die Ultraschallbehandlung des Diazoketons **32** in Gegenwart einer katalytischen Menge an AgOBz und einer stöchiometrischen Menge an Et₃N bei 45 °C führte in hervorragender Ausbeute zu dem gewünschten Cycloheptadienon **34** (Schema 8). Unter photolytischen Bedingungen war der



Schema 8. Wolff-/Cope-Umlagerung im Duett und Isomerisierung im Trio. [Stoltz, 2003, Lit. [18]]

Erfolg der Reaktion durchwachsen. Eine verlängerte Lichtexposition ergab schließlich das Vinylcyclopentenon **35**. Verbindung **34** wurde hierbei als Intermediat bestätigt, was eine nachfolgende Norrish-Typ-I-Fragmentierung/Rekombination als abschließenden Schritt einer Wolff-/Cope-Umlagerung/1,2-Acylverschiebung im Trio nahelegt.

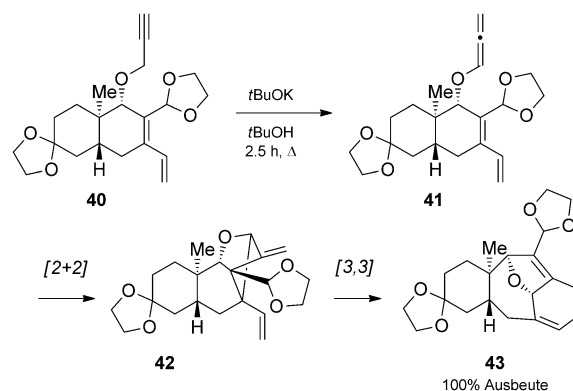
Cyclobutanen haben eine geringere Ringspannung als Cyclopropane und sind daher weniger reaktiv, aber immer noch geeignete Substrate für Cope-Umlagerungen unter Freisetzung von Spannung. In der Synthese des Sesquiterpenlactons (+)-Asteriscanolid nutzten Snapper und Mitarbeiter eine Cyclobuten-Ringöffnungsmetathese/Cope-Umlagerung im Duett (Schema 9).^[19] Obwohl nur wenige Präze-



Schema 9. Ruthenium-katalysierte Metathese/Cope-Umlagerung im Duett. [Snapper, 2000, Lit. [19]]

denzfälle für selektive Ringöffnungsmetathesen gespannter trisubstituierter Olefine bekannt waren, erzeugte die Behandlung des Olefins **36** mit dem Grubbs-II-Katalysator unter optimierten Bedingungen in hervorragender Ausbeute das Cyclooctadien **38**. In einem früheren Bericht gingen ähnliche Divinylcyclobutane nur bei deutlich höheren Temperaturen (200 °C) Cope-Umlagerungen ein. Die geringere Reaktivität dieser Substrate in Cope-Umlagerungen wurde der Substitution an C8 zugeschrieben, die die erforderliche parallele Anordnung der beiden Vinylgruppen, wie in **37**, ungünstig macht.

Kanematsu und Mitarbeiter beschrieben eine Sequenz aus einer [2+2]-Cycloaddition eines Allenylethers und einer [3,3]-Umlagerung, die ein einzigartiges Beispiel für eine Cope-Umlagerung unter Freisetzung der Cyclopropanring-Spannung darstellt (Schema 10).^[20] Die Transformation wurde



Schema 10. [2+2]-Cycloaddition/[3,3]-Umlagerung im Trio, initiiert durch eine basenkatalysierte Isomerisierung eines Propargylethers zu einem Allenylether. [Kanematsu, 1995, Lit. [20]]

durch eine basenkatalysierte Isomerisierung des enantiomerenangereicherten Propargylethers **40** zu dem Allenylether **41** ausgelöst, der dann an einer [2+2]-Cycloaddition teilnahm. Das resultierende Methylcyclobutan **42** ging anschließend in quantitativer Ausbeute eine Cope-Umlagerung ein, die den cyclischen Ether **43** als eine potenzielle Vorstufe für Taxan-derivate erzeugte.

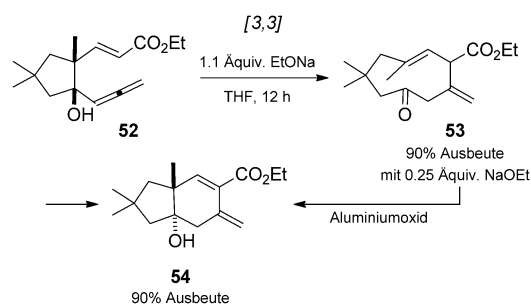
2.1.2. Oxy-Cope-Umlagerungen

Jones und Berson demonstrierten 1964, dass bestimmte Produkte einer Cope-Umlagerung durch die Einführung eines Sauerstoffs substituenten in der 1-Position begünstigt werden können (Schema 1).^[21] Solche Substrate lagerten nicht nur „irreversibel“ bedingt durch eine Keto-Enol-Tautomerisierung um, sondern es war auch ein kinetischer Effekt zu beobachten.^[21b] Außerdem fand Evans heraus, dass anionische Alkoxide die Reaktionsgeschwindigkeit noch stärker erhöhen.^[21c] Unter thermischen Bedingungen wurden pericyclische Tandemprozesse mit großem Erfolg in komplexen Kaskadensequenzen mit Oxy-Cope-Umlagerungen kombiniert.^[22] Obwohl eine Deprotonierung sogar unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Base in das Katalysekonzept passen würde, lassen wir Beispiele unberücksichtigt, in denen Basen verwendet werden (z. B. NaH, *n*BuLi), deren Reaktion eindeutig irreversibel ist – es sei denn, derartige Basen werden in substöchiometrischen Mengen eingesetzt. Wir nutzen eine ähnliche Einschränkung, um die Zahl der im Rahmen dieses Aufsatzes diskutierten Beispiele einzugrenzen.

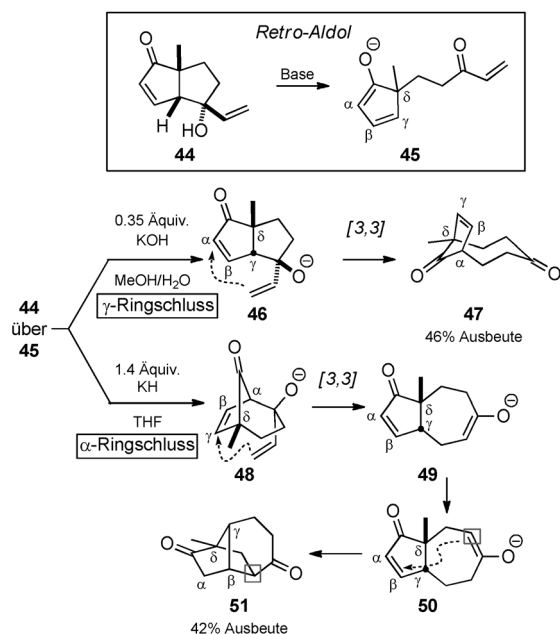
Die anionische Oxy-Cope-Reaktion wurde erstmals angeführt, um eine basenkatalysierte Dienolumlagerung zu erklären, die auch durch einen Prozess aus Fragmentierung und Rekombination erklärt werden könnte, speziell einer Retroaldol-/Michael-Addition.^[8] Tice und Heathcock beschrieben beispielsweise divergente basenvermittelte Umlagerungen des Enons **44** (Schema 11).^[23] Mit KOH in wässrigem Methanol wurde die Dicarbonylverbindung **47** isoliert. Mit einem Überschuss an KH in THF wurde die Dicarbonylverbindung **51** isoliert. Unter Verwendung einer katalytischen Menge an KH wurden beide Verbindungen in einem Ver-

hältnis von 1:1 isoliert. Es wurde vorgeschlagen, dass beide Reaktionen über Retroaldolreaktionen zu dem Enolat **45** ablaufen. Eine Cyclisierung könnte dann das epimere Alkoxid **46** und das isomere Alkoxid **48** erzeugen, die beide für Oxy-Cope-Umlagerungen zur Verfügung stehen. Im Fall von **46** beendet die Protonierung des Enolats das basenkatalysierte Trio an Umlagerungen zu dem Bicyclus **47**. Im Fall von **48** geht das resultierende Enolat eine Isomerisierung und eine Michael-Addition unter Bildung von **51** ein und schließt dadurch ein Quartett aus Umlagerungen ab. Wie zuvor erwähnt, berufen sich solche Umlagerungen nicht notwendigerweise auf eine anionische Oxy-Cope-Umlagerung; direkte Michael-Reaktionen von **45** bilden einen ähnlich plausiblen Mechanismus. Unter diesem Vorbehalt nehmen wir diese Reaktionen in diesen Aufsatz auf.

Ein weiteres Beispiel einer ähnlichen katalysierten anionischen Oxy-Cope-Umlagerung im Tandemverfahren wurde von Rajagopalan et al. beschrieben und umfasst das Allen-system **52**, eine zuvor nicht erforschte Substratvariante für die anionische Oxy-Cope-Umlagerung (Schema 12).^[24] Die Be-



Schema 12. Basenvermittelte anionische Oxy-Cope-Umlagerung/Aldolreaktion im Duett. [Rajagopalan, 1993, Lit. [24]]

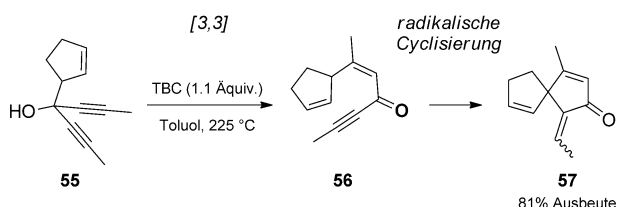


Schema 11. Basenkatalysierte Oxy-Cope-Sequenzen; Retro-Aldol-/Aldolreaktion/Oxy-Cope-Umlagerung im Trio und Oxy-Cope-Umlagerung/Michael-Addition im Quartett. [Heathcock, 1981, Lit. [23]]

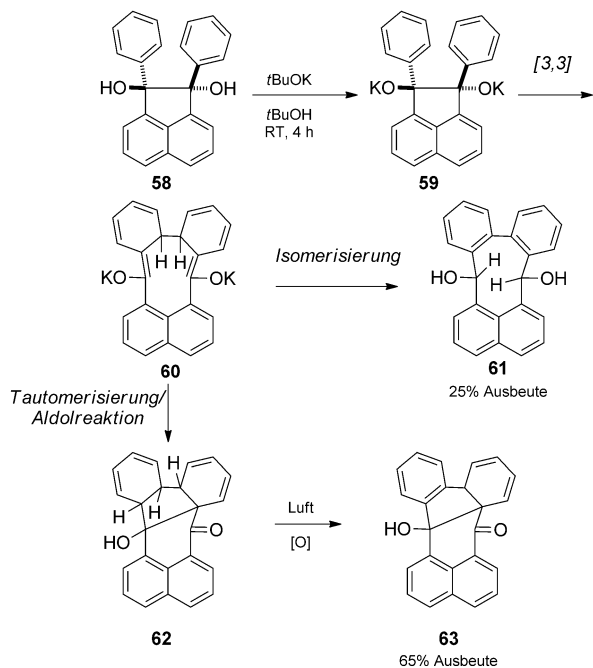
handlung mit einer substöchiometrischen Menge an Natriumethoxid ergab ausschließlich das Produkt einer anionischen Oxy-Cope-Umlagerung, das Dienon **53**, das bei Reinigung an Aluminiumoxid das Produkt **54** ergab. Die Verwendung einer stöchiometrischen Menge an Base beeinflusste die Tandemreaktion aus Oxy-Cope-Umlagerung und transannularer Cyclisierung dahingehend, dass die bicyclische *exo*-Methylenverbindung **54** erhalten wurde. Das allenische Oxy-Cope-System reagierte schneller als die entsprechenden einfachen Vinylsysteme; dies wurde der Spannung der Allenfunktion zugeschrieben, die die Stärke der an der Umlagerung beteiligten π -Bindung herabsetzt.

Bei Untersuchungen zur die Synthese des Sesuiterpens Gnididion beobachteten Jacobi und Mitarbeiter eine Umlagerung/Spirocyclisierung von Diinylcarbinolen im Duett (Schema 13).^[25] Die Sequenz wurde durch eine thermische Oxy-Cope-Umlagerung zu dem Eninon **55** ausgelöst. *tert*-Butylcatechol (TBC) katalysierte dann eine radikalische Cyclisierung zur Bildung des Cyclopentenons **57**. Mechanistische Untersuchungen bestätigten eine Cyclisierung gefolgt von einer Einelektronenreduktion des Enolautomers von **56**.

Im Rahmen ihrer Arbeit zum Aufbau von polycyclischen Strukturen beobachteten Huq und Mitarbeiter ein einzigar-



Scheme 13. Phenol-katalysierte Electrocyclisierung mit vorausgehender Oxy-Cope-Umlagerung. [Jacobi, 1994, Lit. [25]]



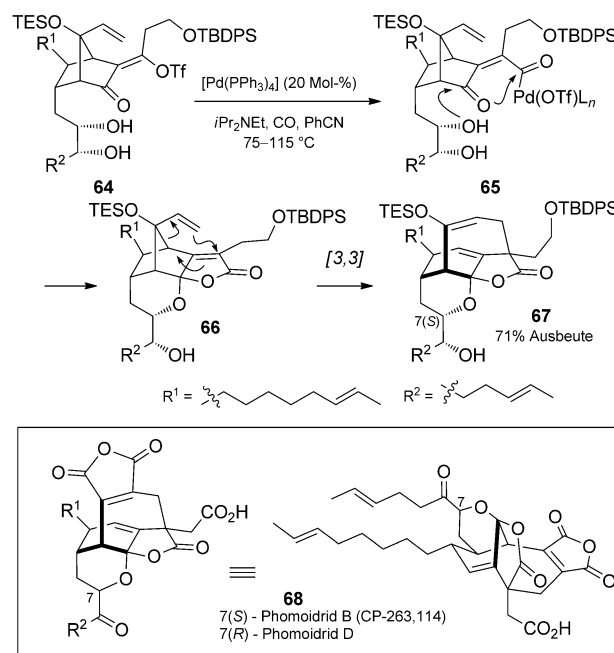
Scheme 14. Basenkatalysierte dianionische Oxy-Cope-Umlagerung/ Aldolreaktion/Oxidation im Trio. [Huq, 2006, Lit. [26]]

tige dianionische aromatische Oxy-Cope-Umlagerung im Trio (Schema 14).^[26] Dies war der erste Bericht über eine dianionische Oxy-Cope-Umlagerung, an der zwei Benzol- π -Bindungen als Teil eines 1,5-Hexadien-Systems teilnehmen. Während pentacyclische Dirole wie **61** als Produkte erwartet wurden, fand im Fall von **58** außerdem eine unerwartete Umlagerung im Trio statt. Eine dianionische Oxy-Cope-Umlagerung führte zu dem Dienolat **60**, das dann nur einfach tautomerisiert, partiell von Protonen abgefangen wird und schließlich in einer Aldolcyclisierung zu dem Hexacyclus **62** reagiert. Rearomatisierung eines der Phenylringe durch Luftoxidation ergab in guter Ausbeute die Verbindung **63**.

Leighton und Mitarbeiter nutzten die Freisetzung von Ringspannung in einer Oxy-Cope-Umlagerung als Teil einer Tandemsequenz sehr elegant für einen raschen Zugang zu dem Phomoidrid-Gerüst. Bei einer Serie von Verbindungen mit diesem Gerüst handelt es sich um Squalensynthase- und Ras-Farnesyltransferaseinhibitoren,^[27] ursprünglich von Pfizer entdeckt, sind sie auch unter der Bezeichnung CP-Moleküle bekannt. Obwohl es bereits einen einschlägigen Präzedenzfall für eine ursprünglich vorgeschlagene Vorge-

hensweise über eine simple anionische Oxy-Cope-Umlagerung gab, deuteten die harschen Reaktionsbedingungen auf einen ungünstigen Prozess hin, der hochempfindlich schon auf geringe Änderungen der Substratstruktur reagiert. Um die Umlagerung voranzutreiben, entschieden sie sich zur Einführung eines zusätzlichen, Spannung verursachenden Merkmals.

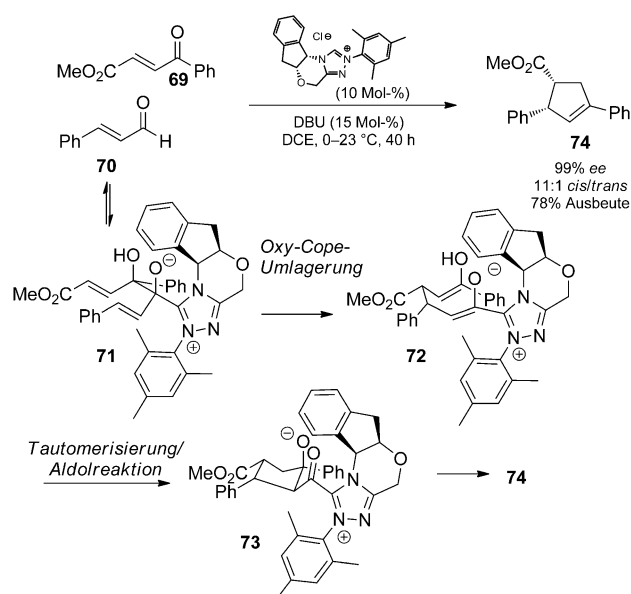
Im Speziellen wurde vorgeschlagen, dass eine Vorstufe für die Oxy-Cope-Umlagerung, die bereits das Pseudoesterringssystem von **67** aufweist, eine gespannte und verdrehte *exo*-Methylengruppe enthält, die eher an einer [3,3]-Umlagerung teilnimmt (Schema 15). Zur Erzeugung eines solchen gespannten tricyclischen Systems erdachten sie eine neuartige



Scheme 15. Neuartige Carbonylierung und Cope-Umlagerung im Duett unter Freisetzung der Ringspannung als Teil der Synthese von Phomoidriden. [Leighton, 2003, Lit. [27a]]

Carbonylierung, die von dem Enoltriflat **64** ausging. In der Praxis ergab die Carbonylierung mit $[Pd(PPh_3)_4]$ in guter Ausbeute das Lacton **67**. Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion über eine oxidative Addition und CO-Insertion verläuft, gefolgt von einem intramolekularen Abfangen der mutmaßlichen Palladium-Acylverbindung **65** durch die anhängende Alkoholfunktion. Untersuchungen anhand eines Modellsystems offenbarten, dass beide Triflatstereoisomere verwendet werden konnten, was auf eine Palladium-vermittelte Isomerisierung hindeutet. Die hohe Komplexität dieses Prozesses war aufgrund dieser möglichen Stereokonvergenz umso bemerkenswerter.

Bode und Mitarbeiter beschrieben eine asymmetrische, durch ein N-heterocyclisches Carben (NHC) katalysierte Anellierung, von der man annahm, dass sie über eine einzigartige Oxy-Cope-Umlagerung verlief (Schema 16).^[28a] Der vorgeschlagene Mechanismus beinhaltet eine gekreuzte Benzoinkondensation zwischen Zimtaldehyd (**70**) und dem



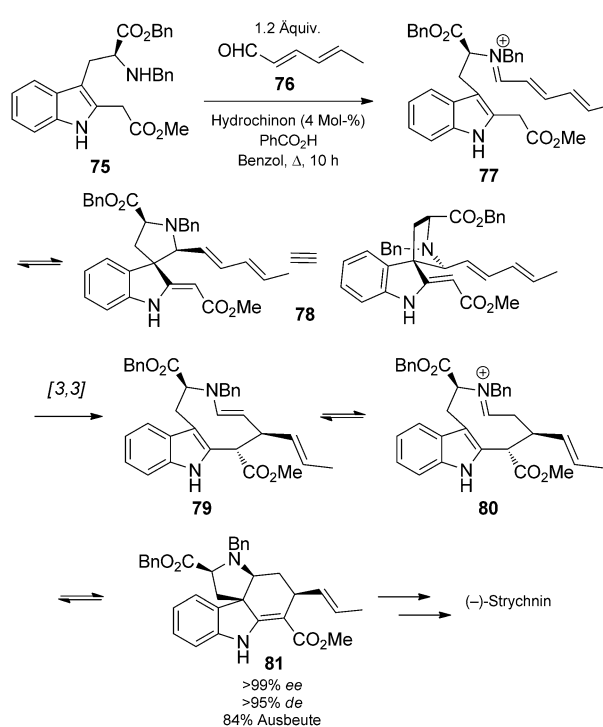
Schema 16. Asymmetrische *N*-heterocyclische Carben-katalysierte Kupplung von Benzoin-Typ/Cyclisierung/Decarboxylierung im Quartett über eine Oxy-Cope-Umlagerung. [Bode, 2007, Lit. [28a]]

konjugierten Ester **69** unter Bildung des Alkoxids **71**, das für eine [3,3]-Umlagerung bereit ist. Die Tautomerisierung des Enols **72** gefolgt von einer Aldoladdition würde dann das isomere Alkoxid **73** erzeugen. Acylierung und Eliminierung des NHC-Katalysators führen zu einem β -Lacton, das dann eine [2+2]-Cycloreversion unter Bildung von CO_2 und dem beobachteten Cyclopenten **74** eingeht. Der gleiche Arbeitskreis berichtete über eine ähnliche Reaktion mit Enalen und ungesättigten *N*-Sulfonylketimininen unter Bildung von Cyclopentan-anellierten β -Lactamen.^[28b]

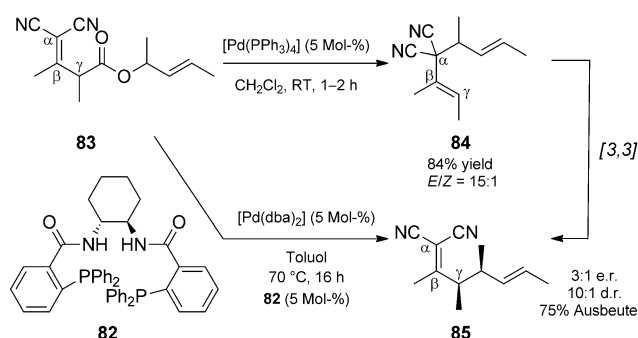
2.1.3. Sonstige Cope-Umlagerungen

Im Rahmen einer eleganten Totalsynthese von Strychnin entwickelten Kuehne und Mitarbeiter eine komplexe Pictet-Spengler/Cope-Umlagerung im Trio zur Synthese des tetracyclischen Schlüsselintermediats **81** (Schema 17).^[29] Untersuchungen unter Verwendung von *p*-Anisaldehyd, mit dem eine Cope-Umlagerung nicht möglich ist, deuteten darauf hin, dass, obwohl das Spiroindolen **78** ein Gemisch aus vier Diastereomeren bilden kann und dies wahrscheinlich auch tut, nur eines eine Konformation annimmt, die günstig für eine Cope-Umlagerung ist. Somit wurde die Reaktion durch eine verlängerte Reaktionszeit über nur ein reaktives Diastereomer geleitet. Die Verwendung der von Tryptophan abstammenden Verbindung **75** führte zur Bildung des enantiomerenreinen Tetracyclus **81**. Dies ist ein ausgezeichnetes Beispiel für eine interne asymmetrische Induktion.^[6b]

Tunge et al. beschrieben eine Palladium-katalysierte decarboxylierende sp^3 - sp^3 -Kupplung gefolgt von einer Palladium-katalysierten Cope-Umlagerung (Schema 18).^[30] Um eine decarboxylierende Kupplung hervorzurufen, wurden β -Ketoester oder Alkylidenmalonsäuredinitrile wie **83** mit katalytischen Mengen an $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ behandelt. In allen unter-



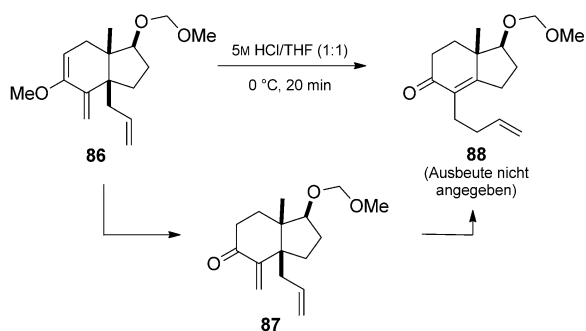
Schema 17. Diastereoselektiver Pictet-Spengler-Reaktion/Cope-Umlagerung im Trio, eingesetzt in einer Totalsynthese von Strychnin. [Kuehne, 1997, Lit. [29]]



Schema 18. Palladium-katalysierte decarboxylierende Kupplung/Cope-Umlagerung im Duett. [Tunge, 2006, Lit. [30]]

suchten Fällen entstanden überwiegend die α -allylierten Produkte (z.B. **84**) und nicht die konjugierten γ -allylierten Produkte (z.B. **85**), was auf eine kinetische Reaktionskontrolle hindeutet. Bei höheren Temperaturen wurde eine decarboxylierende Kupplung/Cope-Umlagerung im Duett beobachtet, das einen Zugang zu den thermodynamischen Produkten der γ -Allylierung ermöglichte. In Gegenwart des Trost-Liganden **82** wurden eine hohe Diastereoselektivität und eine mäßige Enantioselektivität erreicht.

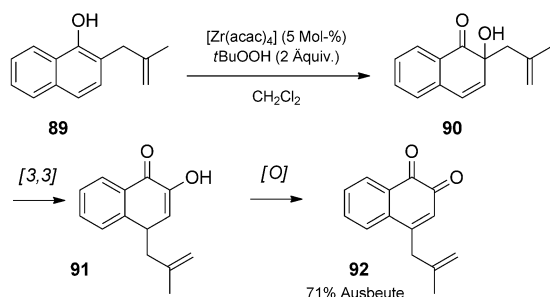
In einer ungewöhnlichen Brønsted-Säure-katalysierten Cope-Umlagerung als Teil einer Tandemsequenz beobachteten Dauben und Chollet eine Enolhydrolyse/Cope-Umlagerung im Duett (Schema 19).^[31] Ihr Ziel war das Enon **87**, sie isolierten überraschenderweise aber das Enon **88**. Die Leichtigkeit, mit der die Umlagerung ablief, deutete auf einen



Schema 19. Säurekatalysierte Cope-Umlagerung im Duett. [Dauben, 1981, Lit. [31]]

säurekatalysierten Prozess hin. Vergleichsstudien mit ähnlichen 2-Acyl-1,5-dienen stützen diese Vermutung, da Cope-Umlagerungen ohne Säure nur beim Erhitzen stattfinden.

In einer weiteren unerwarteten Cope-Sequenz strebten Krohn und Bernhard die Synthese von α -Hydroxyketonen auf dem Wege zu Angucyclin-Antibiotika an (Schema 20).^[32]

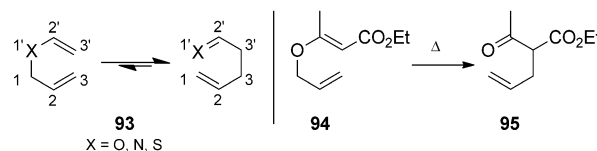


Schema 20. Zirkonium-katalysierte Oxidation und Oxy-Cope-Umlagerung im Trio. [Krohn, 1996, Lit. [32]]

Stattdessen führte die Behandlung von Allylnaphtholen wie **89** mit katalytischen Mengen an $[\text{Zr}(\text{acac})_4]$ und einem Überschuss an $t\text{BuOOH}$ zur Isolierung von o -Chinonen wie **92**. Einer anfänglichen Hydroxylierung folgten die Oxy-Cope-Umlagerung und eine anschließende Oxidation. Substrate mit einfachen Alkylsubstituenten, die nicht umlagern können, ergaben die gewünschten α -Hydroxyketone.

2.2. Claisen-Umlagerungen

Die Claisen-Umlagerung, eine Heteroatom-Variante der Cope-Umlagerung, wurde 1912 von Ludwig Claisen entdeckt (Schema 21).^[33] Das Vorliegen eines Heteroatoms in der Claisen-Umlagerung führt zu einem deutlich breiteren Spektrum an Reaktionen, die in Tandemreaktionen eingebunden werden können. Außerdem erleichtert es die Einführung funktioneller Gruppen, was katalytische und asymmetrische Varianten praktikabler macht. Die Claisen-Umlagerung ist nicht vollständig irreversibel, die Gleichgewichte tendieren aber in die Richtung der Carbonylprodukte, was die Praktikabilität dieser Reaktion in der Synthese ebenfalls

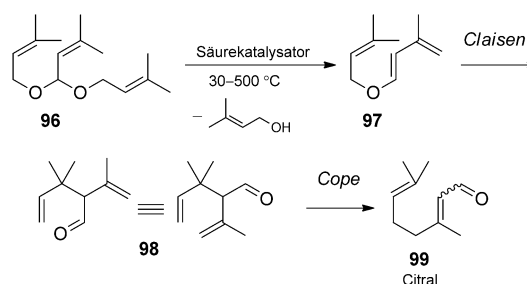


Schema 21. Claisen-Umlagerung. [Claisen, 1912, Lit. [33]]

erhöht. Es sind mehrere hervorragende Übersichtsartikel zur Claisen-Umlagerung erschienen.^[34] Katalytische Tandemprozesse, die Claisen-Umlagerungen beinhalten, können grob in die folgenden Arten eingeteilt werden: Pericyclische Tandemprozesse, Kupplungen und Isomerisierungen sowie Cyclisierungen.

2.2.1. Pericyclische Tandemprozesse

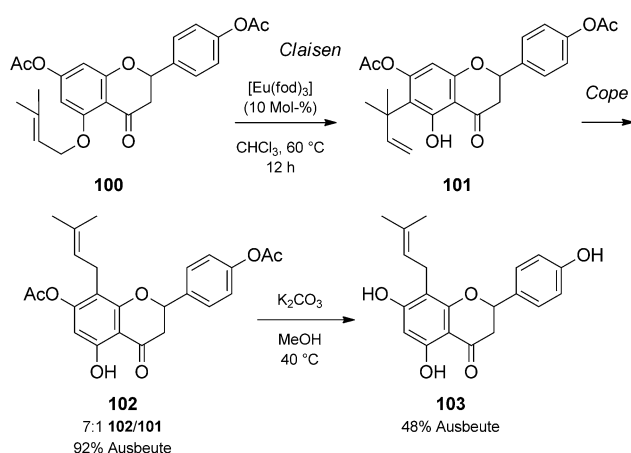
Bei der konzeptionell einfachsten Claisen-Reaktion im Tandemverfahren handelt es sich um Claisen-Umlagerungen im Duett mit zwei nacheinander erfolgenden [3,3]-Umlagerungen. Ein Beispiel für einen leistungsstarken Prozess dieser Art bildet das Verfahren der BASF zur Herstellung von Citral im industriellen Maßstab, in dem das Acetal **96** mit einem Säurekatalysator unter Erzeugung des Diens **97** reagiert (Schema 22).^[35] Anschließend finden zunächst eine Claisen-



Schema 22. Kontinuierliches Verfahren der BASF zur Herstellung von Citral über eine Claisen-/Cope-Umlagerung im Duett. [1981, Lit. [35]]

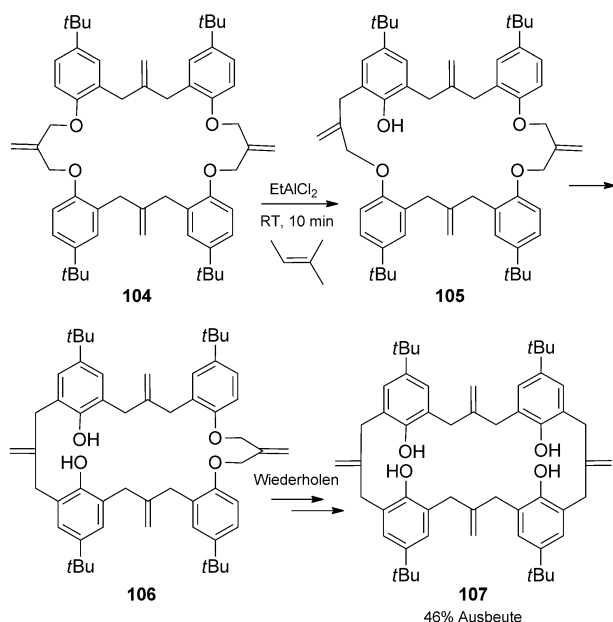
Umlagerung und dann eine Cope-Umlagerung statt, wodurch auf effiziente Weise der wichtige Duftstoff **99** gebildet wird.

Eine Europium(III)-katalysierte Claisen-/Cope-Umlagerung im Tandemverfahren wurde von Metz und Mitarbeitern beschrieben (Schema 23).^[36] In ihrer Synthese des Flavanoids 8-Prenylnaringenin (**103**) stellten sie fest, dass die Europium-katalysierte Tandemsequenz einen deutlich effizienteren Weg zu einer für biologische Tests benötigten Substanz bietet als das thermische Verfahren. Darüber hinaus handelte es sich bei der Claisen-/Cope-Umlagerung im Duett um eine selektivere Alternative zu bisherigen präparativen Methoden, geringe Ausbeuten und/oder C-Prenylierung ergaben. Sie deckten auf, dass **103** ebenso wie die deacetylierte Version von **101** starke östrogenische Aktivitäten aufwiesen. Ähnliche thermische Kaskaden aus aromatischer Claisen-Umlagerung und Diels-Alder-Reaktion wurden von Nicolaou und Theodorakis zum Aufbau komplexer polycyclischer Gerüste in der Synthese von Garcinia-Naturstoffen genutzt.^[37]



Scheme 23. Claisen-/Cope-Umlagerung im Duett. [Metz, 1991, Lit. [36]]

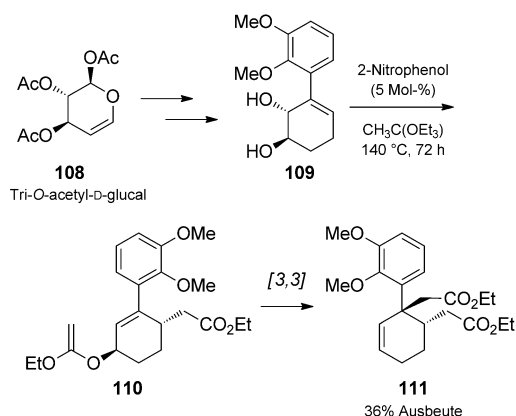
Tandem-Claisen-Umlagerungen waren von großem Nutzen bei der Herstellung von Butenyliden-verbrückten aromatischen Verbindungen wie **107** zur weiteren Verwendung in der Synthese von Rotaxanen, Helikaten und anderen Verbindungen mit interessanten Strukturen für die supramolekulare Chemie (Schema 24). Am häufigsten wird die



Scheme 24. Iterative Claisen-Umlagerungen in Duetten. [Hirata, 1998, lit. [38]]

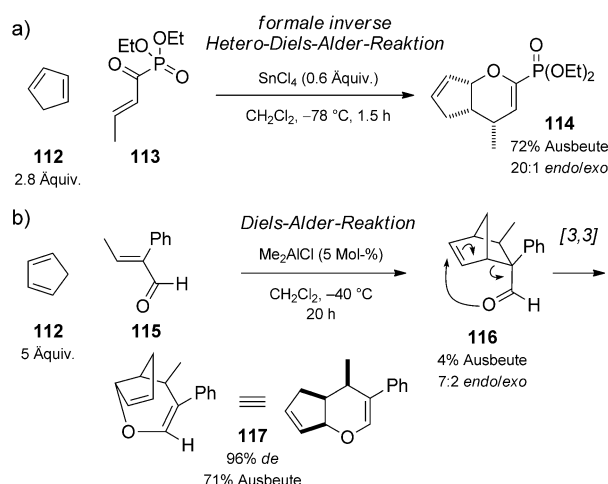
Tandemumlagerung unter thermischen Bedingungen durchgeführt; Hiratani und Mitarbeiter beschrieben allerdings eine Lewis-Säure-katalysierte Variante, die unter milderen Bedingungen abläuft.^[38] Demnach hatte die Behandlung des Allylphenylethers **104** mit EtAlCl_2 bei Raumtemperatur in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten iterative Claisen-Umlagerungen zur Folge. Die Intermediate **105** und **106** sind zur Erläuterung des Verfahrens abgebildet, obwohl die beiden Sequenzen unabhängig voneinander ablaufen.

In ihrer formalen Synthese von (–)-Morphin nutzten Chida und Mitarbeiter iterative Claisen-Umlagerungen, um die stereochemische Konfiguration der vicinalen tertiären und quartären Kohlenstoffatome in Morphin in einer einzigen Transformation festzulegen (Schema 25).^[39] Ihre Strategie bedient sich des chiralen Pools, indem das enantiomerenreine *trans*-Diol **109** aus D-Glucal synthetisiert wird. Die Behandlung mit einer katalytischen Menge an 2-Nitrophenol sowie Orthoessigsäureethylester bei 140 °C löst sequenzielle Claisen-Umlagerungen aus, die unter gutem Chiralitätstransfer und mit moderater Ausbeute ablaufen.



Scheme 25. Iterative säurekatalysierte Johnson-Claisen-Umlagerungen in Duetten. [Chida, 2008, Lit. [39]]

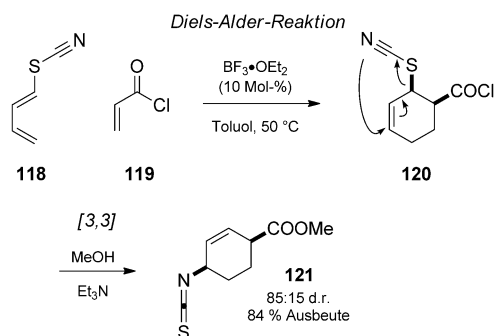
Es konnte gezeigt werden, dass cyclische Enolether, von denen angenommen wurde, dass sie aus inversen Hetero-Diels-Alder-Cycloadditionen (IHDA) hervorgehen, in einigen Fällen durch Diels-Alder-Reaktionen/Retro-Claisen-Umlagerungen im Duett entstehen (Schema 26). In ihren Untersuchungen zur Reaktivität ungesättigter Phosphonate



Scheme 26. Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktionen/Retro-Claisen-Umlagerungen in Duetten haben den Anschein einer inversen Hetero-Diels-Alder-Reaktion. a) [Hanessian, 2002, Lit. [40]] b) [Davies, 2005, Lit. [41]]

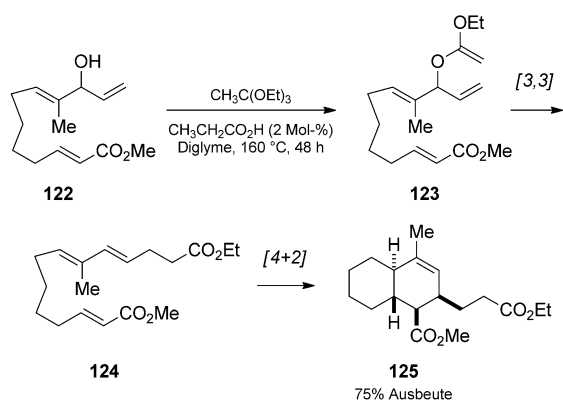
beobachteten Hanessian und Compain Lewis-Säure-empfindliche Verhältnisse der klassischen Diels-Alder-Addukte (analog zu **116**) und des IHDA-Produkts **114**.^[40] In einer Arbeit von Davies und Mitarbeitern^[41] führte die Behandlung von α,β -ungesättigten Aldehyden wie **115** zur Isolierung einer geringen Menge des Produkts **116** der Diels-Alder-Cycloadition und einer erheblichen Menge des Produkts **117** der Diels-Alder-Reaktion/Claisen-Umlagerung im Tandemverfahren. Sie ermittelten allerdings, dass die direkte IHDA unter bestimmten Bedingungen in Konkurrenz dazu steht. In beiden Fällen wurden die Isolierung des ursprünglichen Addukts und die Behandlung unter Lewis-sauren Bedingungen angeführt, um einen Tandemmechanismus zu stützen.

Bei der Suche nach einem raschen und effizienten Zugang zu den Iboga-artigen Alkaloiden entwickelten Neier und Mitarbeiter eine Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion im Tandemverfahren unter Einbindung des Thiocyanat **118** (Schema 27).^[42] Nach Abbruch der Reaktion mit Methanol/Triethylamin wurde das Isothiocyanat **121** isoliert, das aus einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung des Cyclohexadienaddukts hervorgeht.



Schema 27. Lewis-Säure-katalysierte Diels-Alder-Reaktion und „Hetero-Claisen“-Umlagerung im Duett. [Neier, 1994, Lit. [42]]

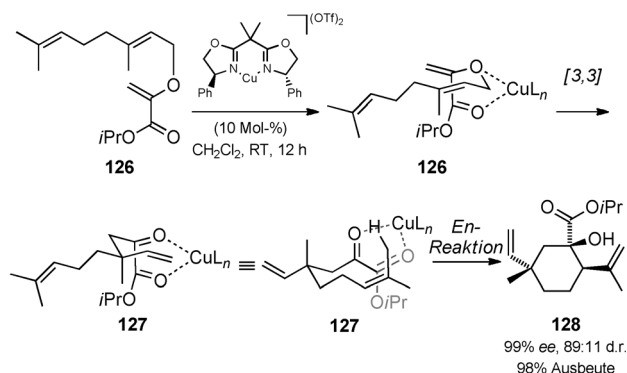
Der erste Bericht über eine Johnson-Claisen-Umlagerung/Diels-Alder-Reaktion im Tandemverfahren stammt von Mulzer und Mitarbeitern (Schema 28).^[43] Die Produktverteilung erwies sich als empfindlich gegenüber des Olefinsub-



Schema 28. Säurekatalysierte Johnson-Claisen-Umlagerung/Diels-Alder-Cycloadition im Trio. [Mulzer, 1991, Lit. [43]]

stitutionsmuster und der Ringgröße des Produkts. Die selektivste Transformation war diejenige des Allylalkohols **122**, der bei der Behandlung mit Orthoessigsäureethylester und einer katalytischen Menge an Propionsäure ein Trio an Reaktionen einging.

Methoden, die Claisen-Umlagerungen mit einer oder mehreren pericyclischen Reaktionen in einer Tandemsequenz vereinigen, sind in der Tat sehr leistungsstark, da oftmals jedem Reaktionsschritt stereoselektiv verläuft. Basierend auf Berichten darüber, dass enantiomerenreine Kupfer(II)-bis(oxazoline) auf asymmetrische Weise Claisen-Umlagerungen und intermolekulare Carbonyl-En-Reaktionen unabhängig voneinander katalysieren, wendeten Hiersemann und Mitarbeiter diese Katalysatoren erfolgreich in einem Tandemprozess an (Schema 29).^[44] Die Behandlung des Allylvi-

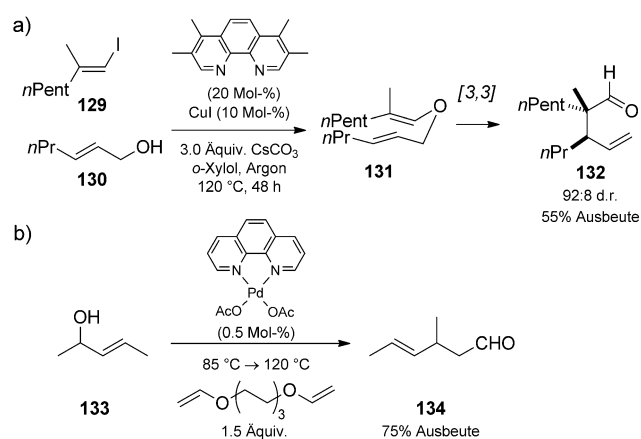


Schema 29. Kupfer-katalysierte Claisen-Umlagerung/En-Reaktion im Duett. [Hiersemann, 2002, Lit. [44]]

nylethers **126** mit katalytischen Mengen an $[\text{Cu}\{(S,S)\text{-Ph-Box}\}](\text{OTf})_2$ führt zur Isolierung des Cyclohexanols **128** in hoher Ausbeute, guter Diastereoselektivität und herausragender Enantioselektivität. Basierend auf ihrer vorangegangenen Arbeit zur katalysierten Claisen-Umlagerung gelangten sie zu der Schlussfolgerung, dass die En-Reaktion nahezu vollständig enantioselektiv abläuft und die geringe Diastereoselektivität die Folge einer unvollständigen Enantioselektivität in der Claisen-Umlagerung ist. Die Selektivität in der En-Reaktion wird somit vollständig durch den Katalysator kontrolliert.

2.2.2. Metallkatalysierte Kupplung/Claisen-Umlagerung und Isomerisierung/Claisen-Umlagerung

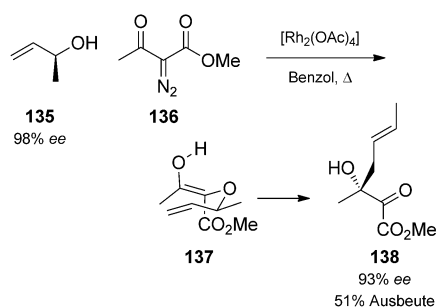
Die Erforschung verschiedener Synthesestrategien für Vinylderivate brachte viele Herausforderungen zum Vorschein, und demzufolge stellt ihre Erzeugung als Intermediate eines Tandemprozesses eine große Verbesserung dar. Die Johnson-Claisen-Umlagerung (siehe Schema 25 und 28) ist selbst eine Tandemreaktion; sie umfasst eine initiale säurekatalysierte Kondensation von Orthoameisensäureestern mit Allylalkoholen unter Bildung von reaktiven Ketenacetalen.^[45] Metallkatalysierte Kupplungen oder Isomerisierungen sind attraktive Strategien zur Erzeugung von Vinylderen in situ, und die folgenden Beispiele veranschaulichen die Fortschritte auf diesem Gebiet.



Schema 30. Kupfer- und Palladium-katalysierte Alkoholkupplung/Claisen-Umlagerung in Duetten. a) [Buchwald, 2003, Lit. [46]] b) [Wei, 2007, Lit. [47]]

Buchwald und Nordmann erhielten Substrate für die Claisen-Umlagerung durch eine Kupfer-katalysierte Kupplung von Allylalkoholen und Vinylididen (Schema 30a).^[46] Beispielsweise reagieren 2-Hexen-1-ol und Vinylidid **129** in Gegenwart von CuI unter Bildung des Diens **131**, das weiter zu dem Aldehyd **132** umlagert. Die beobachtete relative Konfiguration stimmte mit einem sesselförmigen Übergangszustand für die Claisen-Umlagerung überein. Die Palladium-katalysierte Kupplung von Allylalkoholen mit Triethylglycidylvinylether ergab, wie von Wei und Mitarbeitern beschrieben, ebenfalls Allylvinylother als Substrate für die Claisen-Umlagerung (Schema 30b).^[47] Die Durchführung ihrer Methode gelang im Kilogramm-Maßstab. Kupfer- und Palladiumkatalysatoren boten eine gute Alternative zu den toxischen Quecksilber(II)-Katalysatoren, die üblicherweise zur Herstellung von Vinylenolethern eingesetzt werden.

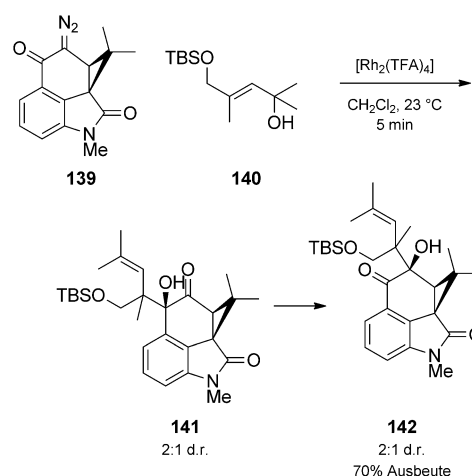
Wood und Mitarbeiter beschrieben eine Methode für Kupplungen im Tandemverfahren, die auf einer Rhodium-katalysierten Carbeninsertion mit einer Claisen-Umlagerung beruht (Schema 31).^[48a] In diesen Duetten insertierten Allylalkohole unter Protonentransfer in Rhodiumcarbenoide, wodurch Allyloxyenole wie **137** erzeugt wurden (von denen viele mit ¹H-NMR-Spektroskopie beobachtet werden konnten). Mechanistische Untersuchungen hoben die inhärente



Schema 31. Rhodium-vermittelte OH-Insertion/Claisen-Umlagerung im Duet. [Wood, 1999, Lit. [48a]]

Tendenz von Allyloxyenolen hervor, Claisen-Umlagerungen einzugehen. Es ist die Einfachheit der Umlagerung, die den Ablauf der Tandemsequenz über die Bildung einfacher O-H-Insertionsprodukte hinaus ermöglicht. Unter Verwendung enantiomerenangereicherter Allylalkohole konnten viele α -Hydroxyketone unter Chiralitätstransfer synthetisiert und in guten Ausbeuten isoliert werden. Die Methode wurde in der Totalsynthese von (+)-Latifolsäure^[48b] ebenso wie in der Synthese des Welwitindolinon-Gerüsts eingesetzt.^[48c]

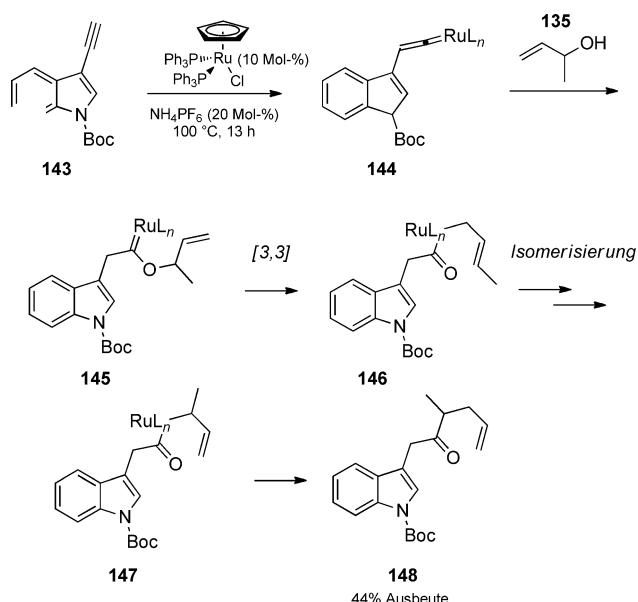
Im Laufe ihrer Untersuchungen zu Welwitindolinon wurden die Versuche zur Isolierung des α -Hydroxyketon-Schlüsselintermediats **141** von einer α -Ketolumlagerung zu **142** begleitet (Schema 32).^[48c] In der Totalsynthese der furanosylierten Indolocarbazole (+)- und (-)-K252a wurden die Hydroxyketone mit BF₃·OEt₂ behandelt, um die Umlagerung hervorzurufen (nicht gezeigt) und somit auf effiziente Weise eine Claisen-Umlagerung im Trio zu fördern.^[48d]



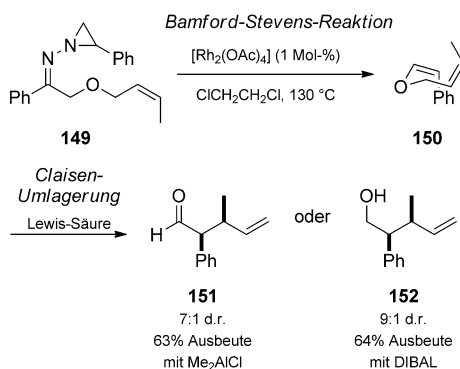
Schema 32. Rhodium-vermittelte OH-Insertion/Claisen-/Ketolumlagerung im Trio. [Wood, 1999, Lit. [48c]]

In einer ähnlichen Carben-Abfangreaktion, die auch als „Metallo-Claisen-Umlagerung“ bezeichnet werden könnte, nutzten Trost und Mitarbeiter die Tendenz von Alkinen, unter Isomerisierung Metallvinylidenkomplexen zu bilden, die mit Allylalkoholen zu Carbenoidintermediaten reagieren (**143** bis **145**, Schema 33).^[49] Eine [3,3]-Umlagerung zu einem Rutheniumacylkomplex und eine reduktive Eliminierung beendeten das Trio an Reaktionen und liefern das γ,δ -ungesättigte Keton **148**. Als Ursache der beobachteten Selektivität wurde eine Allylisomerisierung angeführt.

In zwei Arbeiten der Autoren wurden Rhodiumcarbenoide eingesetzt, um eine Isomerisierung hervorzurufen, die einen alternativen Weg zu Vinylenolethern in situ eröffnet (Schema 34).^[50] Diese Methode ging auf die im Zusammenhang mit der stereoselektiven Herstellung von Z-Enolethern stehenden Schwierigkeiten ein. Die auf der Erzeugung einer Diazoverbindung in situ beruhende Transformation erweiterte darüber hinaus das Anwendungsspektrum von nicht carbonylstabilisierten Carbenovorstufen. N-Aziridinylimine wie **149** (Eschenmoser-Hydrazone) zersetzten sich thermisch durch chelotrope Extrusion in Gegenwart von Rhodium(II)-



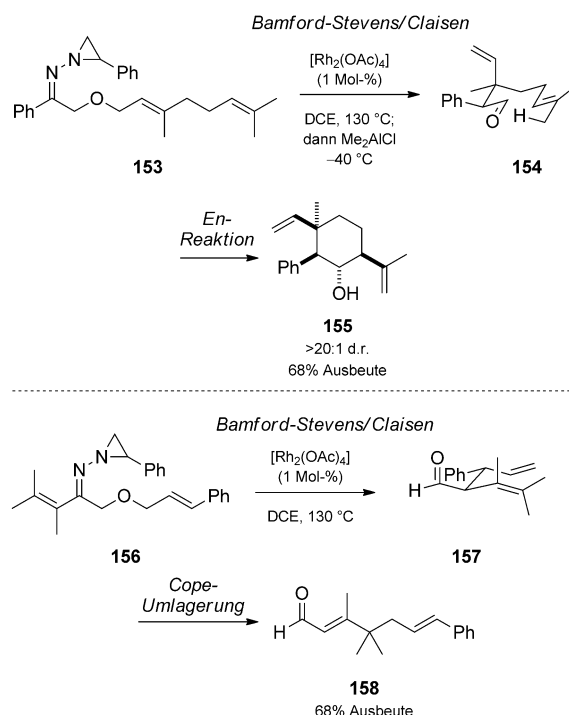
Schema 33. Ruthenium-katalysierte Metallo-Claissen-Umlagerung/Kuppelung im Duett. [Trost, 1990, Lit. [49]]



Schema 34. Rhodium-katalysierte Bamford-Stevens-/Claisen-Umlagerung in einem Trio und Reduktion im Quartett. [Stoltz, 2002, Lit. [50]]

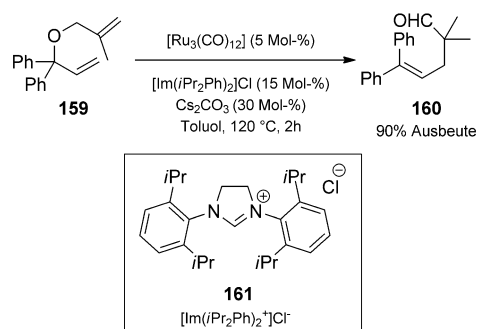
Katalysatoren unter Bildung von Rhodiumcarbenoid-Intermediaten, die auf kontrollierbare Weise zu *Z*-Enolethern isomerisieren. In dem speziellen Fall des Enolethers **150** führte die anschließende Addition von Me₂AlCl über eine Claisen-Umlagerung im Trio zu dem Aldehyd **151**. Falls DIBAL verwendet wird, ergibt eine reduktive Umlagerung den Alkohol **152**.

Umgekehrt hat die Gegenwart einer zusätzlichen Doppelbindung eine Tandem-En- oder Tandem-Cope-Reaktion zur Folge (Schema 35). Die Behandlung des Nerylethers **153** mit Rhodiumacetat gefolgt von einer Lewis-Säure-induzierten Kaskade endete mit einer Carbonyl-En-Reaktion, bei der das Cyclohexenol **155** mit hervorragender Diastereoselektivität erzeugt wurde. Dagegen ging das α,β -ungesättigte Hydrazon **156** eine Kaskade aus Bamford-Stevens-, Claisen- und Cope-Umlagerung unter Erzeugung des Aldehyds **158** ein. Beide Sequenzen verliefen über verhältnismäßig seltene Quartett-Ensembles.

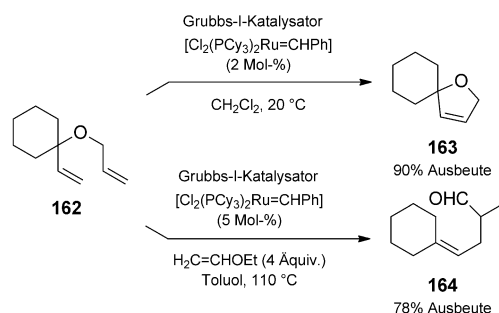


Schema 35. Bamford-Stevens-/Claisen-Umlagerung in Quartetten. [Stoltz, 2002, Lit. [50]]

Die metallkatalysierte Isomerisierung von Bis-(allyl)ethern erwies sich ebenfalls als geeignete Strategie für die In-situ-Erzeugung von Claisen-Substraten. Die Vorgehensweise wurde ursprünglich von Reuter und Salomon mittels Rutheniumkatalyse beschrieben.^[51] Im Laufe von Studien zur Ruthenium-katalysierten Alkenmetathese entdeckten Dixneuf und Mitarbeiter ein alternatives Reaktivitätsmuster, das eine Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Tandemverfahren umfasste (Schema 36).^[52] Sie verwendeten ein Dreikomponenten-Katalysatorsystem (Ruthenium, NHC, Base), um die Isomerisierung des 1,6-Diene **159** zu einem Vinyl etherintermediat zu katalysieren, das in einer Claisen-Umlagerung in guter Ausbeute zu dem γ,δ -ungesättigten Aldehyd **160** reagierte. Eine zweifache Isomerisierung des 1,7-Dien(allylhomoallyl)-Systems gelang ebenfalls.



Schema 36. Ruthenium-katalysierte Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Duett. [Dixneuf, 2002, Lit. [52a]]

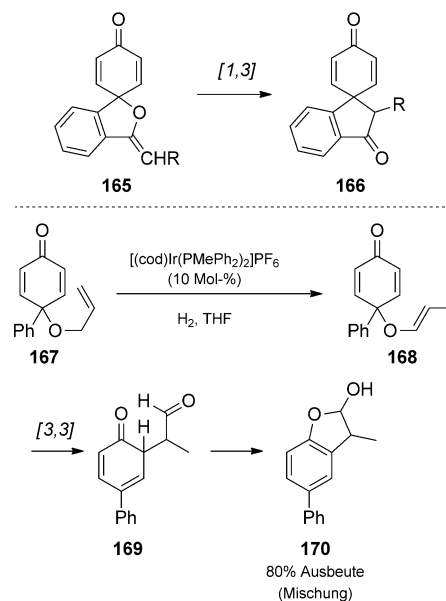


Schema 37. Orthogonale Reaktivität unter Verwendung des Grubbs-Katalysators: Metathese oder Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Duett. [Schmidt, 2000/2004, Lit. [53]]

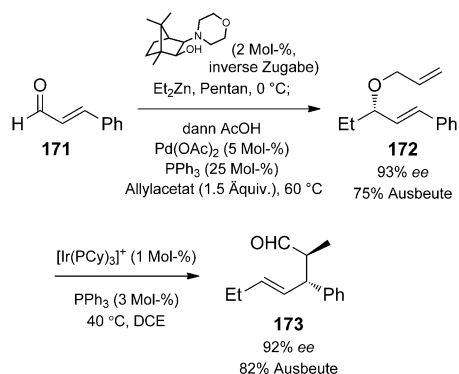
Schmidt erforschte die Konkurrenzreaktion zwischen Isomerisierung/Claisen-Umlagerung und Alkenmetathese (Schema 37). Die Fähigkeit zur Auswahl des Reaktionswegs durch die Kontrolle der Bedingungen für jedes Substratsystem erhöht die Diversität der Produkte, die mit einem einzigen Katalysator hergestellt werden können.^[53] Während der Grubbs-I-Katalysator, $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$, die rasche Umwandlung des Diens **162** in das Dihydrofuran **163** katalysierte, vermutete man, dass die Isomerisierung des Rutheniumcarbens durch Bildung einer Rutheniumhydridspezies begünstigt werden könnte. Schmidt und Mitarbeiter nutzten die Beobachtung von Grubbs aus, dass sich $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHOEt}]$ (gebildet durch die Reaktion von $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$ mit elektronenreichen Olefinen) beim Erhitzen zu dem Rutheniumhydridkomplex $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ zersetzt. Sie änderten daher die Bedingungen der Alkenmetathese durch den Zusatz eines Ethylvinylethers, um den Reaktionsweg zu wechseln und über die Isomerisierung/Claisen-Umlagerung zu dem Aldehyd **164** zu gelangen.

Iridiumkatalysatoren sind bei der Isomerisierung im Duett ebenfalls effektiv.^[54,55] In ihrer Arbeit zu Chinonmonoketalen beobachteten Swenton und Mitarbeiter, dass Chinolvinyloxyether **165** thermisch und photochemisch über eine [1,3]-Umlagerung in spiroanellierte 2,5-Cyclohexadienone **166** umgewandelt werden können (Schema 38). Obwohl eine [3,3]-Umlagerung in solchen Substraten nicht möglich ist, waren sie daran interessiert, die konkurrierenden Reaktionen in Substraten zu verstehen, in denen sowohl [1,3]- als auch [3,3]-Umlagerungen sterisch und elektronisch möglich waren. Als Ergebnis beschrieben sie eine Iridium-katalysierte Isomerisierung/Claisen-Umlagerung/Cyclisierung im Trio (**167**→**170**).

Nelson^[56] und Mitarbeiter berichteten über eine Strategie, die die asymmetrische Aminoalkohol-katalysierte Addition von Dialkylzinkreagentien an Aldehyde mit der Iridium-katalysierten Isomerisierung/Claisen-Umlagerung kombinierte (Schema 39). Von höchster Wichtigkeit war die Entdeckung eines Katalysators, mit dem eine selektive Isomerisierung ohne Epimerisierung des Aldehydprodukts erreicht werden konnte. Demnach wurde durch eine konsekutive nucleophile Addition und Palladium-katalysierte Veretherung von Zimt-aldehyd mit Diethylzink und Allylacetat mit hoher Ausbeute und Enantioselektivität der Bis(allyl)ether **172** gebildet. Eine



Schema 38. Iridium-katalysierte Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Trio, abgeschlossen durch Lactolbildung. [Swenton, 1991, Lit. [55]]

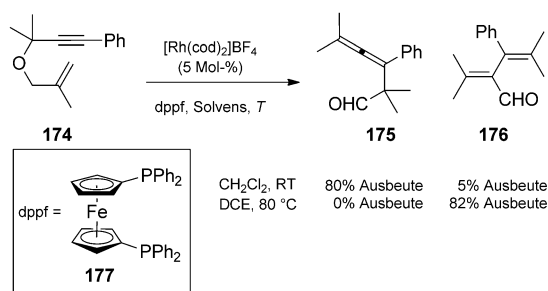


Schema 39. Ein konsekutives Quartett-Ensemble: Asymmetrische Alkylzink-Addition/Palladium-Veretherung in einem Duett gefolgt von einer Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Duett. [Nelson, 2005, Lit. [56b]]

Iridium-katalysierte Isomerisierung der endständigen Allylgruppe gefolgt von einer Umlagerung ergab den Aldehyd **173** unter geringfügiger Verringerung der Enantioselektivität. Das Duett konnte durch eine anschließende Reduktion mit NaBH_4 zu einem Trio erweitert werden.

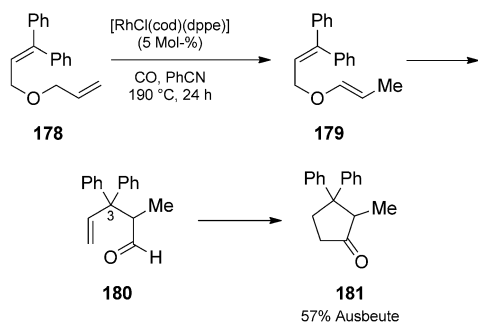
Diese Methode wurde gemäß eines Berichts von Tanaka und Mitarbeitern auch auf 1,6-Enine angewendet (Schema 40).^[57] Bei der Behandlung des Enins **174** mit einem Rhodium(I)-Katalysator wurde der Allenylaldehyd **175** gebildet. Bei hohen Temperaturen isomerisierten die Allene weiter zu Dienalen wie **176**. Es wurde vorgeschlagen, dass der Mechanismus dieser Carbonylwanderung über eine initiale Insertion in die C-H-Bindung des Aldehyds verläuft.

Eilbracht und Mitarbeiter setzten Allylvinyloxyether in einer Rhodium(I)-katalysierten Claisen-Umlagerung/Hydroacylierung im Tandemverfahren im Duett um, wobei Cyclopenta-



Schema 40. Rhodium-katalysierte Isomerisierung/Claisen-Umlagerung im Duett (zu **175**) und Umlagerung in einem Trio (zu **176**). [Tanaka, 2009, Lit. [57]]

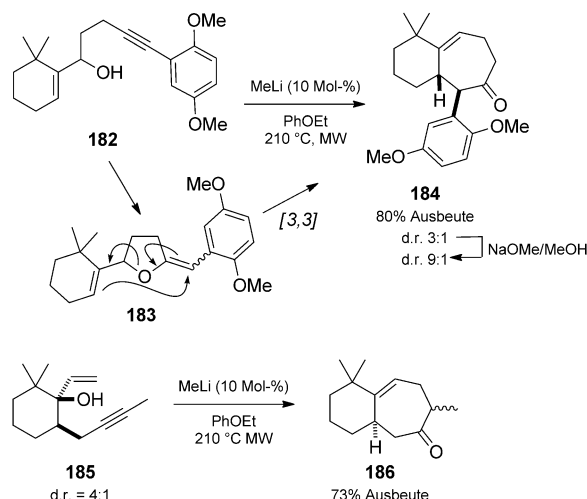
nicht gebildet wurden.^[58] Anschließend erweiterten sie die Reaktion um eine Isomerisierung zur Herstellung von Allylvinylethern in situ (Schema 41). In der Umlagerung im Trio wurden Bis(allyl)ethers wie **178** mit einem Rhodium(I)- oder Ruthenium(II)-Katalysator behandelt. Einer Isomerisierung zu Vinylenothern wie **179** folgte eine Claisen-Umlagerung



Schema 41. Rhodium-katalysierte Isomerisierung/Claisen-Umlagerung/Hydroacylierung im Trio. [Eilbracht, 1995, Lit. [58]]

zu dem Aldehyd **180**. Das quartäre Zentrum an C3 war nötig, um eine Isomerisierung der Doppelbindung unter Erzeugung von α,β -ungesättigten Aldehyden zu verhindern, eine gängige Nebenreaktion unter diesen Bedingungen. Anschließend ergab eine intramolekulare Olefinhydroacylierung das Cyclopentanon **181**. Die Autoren demonstrierten den Nutzen einer Claisen-Umlagerung/Hydroacylierung anhand der Synthese spirocyclischer Vorläufer zu Sesquiterpen-Naturstoffen. Ein polystyrolgestützter Katalysator erwies sich in diesem Duett ebenfalls als erfolgreich.

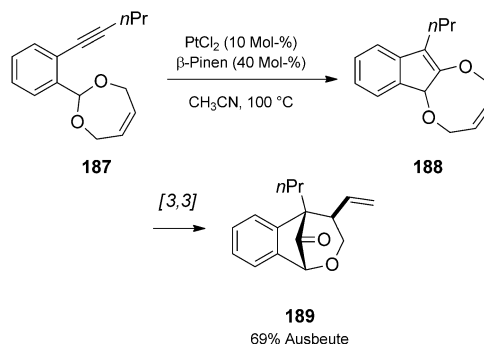
Ovaska und Mitarbeiter machten in der raschen Synthese verhältnismäßig komplexer polycyclischer Strukturen umfassenden Gebrauch von einer anionischen Cyclisierung/Claisen-Umlagerung im Duett (Schema 42).^[59] Beispielsweise führte in der formalen Totalsynthese von Frondosin A die Behandlung des Allylalkohols **182** mit substöchiometrischen Mengen an Methyllithium zu dem Cyclohepten **184** als Diastereomergemisch. Eine Epimerisierung in basischem Methanolmedium erhöhte das Verhältnis zugunsten des gewünschten Isomers. Die Vielseitigkeit der Methode verdeutlicht die Umwandlung von **185** in das Konstitutionsisomer



Schema 42. Baseninitiierte 5-*exo*-dig-Cyclisierung/Claisen-Umlagerung in Duetten. [Ovaska, 2008, Lit. [59]]

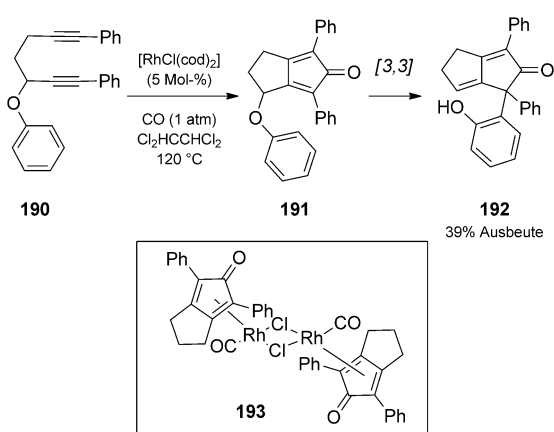
186, eine Vorstufe für Frondosin A. Eine Gold-katalysierte kationische Variante dieser Reaktion wird in Abschnitt 2.2.5 (Schema 63) vorgestellt.

Eine ähnliche Umlagerung über eine π -Alkin-Aktivierung ist die Platin(II)-katalysierte Carboalkoxylierung/Claisen-Umlagerung im Duett. Yamamoto und Mitarbeiter beschrieben die Cycloisomerisierung gesättigter cyclischer Acetale zu 1,2-Dialkoxindenen wie **188** (Schema 43).^[60] Sofern das Acetal eine Doppelbindung enthielt, wie in **187**, folgte der Carboalkoxylierung eine Claisen-Umlagerung zu dem verbrückten Bicyclus **189**.



Schema 43. Platin-katalysierte Cycloisomerisierung/Claisen-Umlagerung im Duett. [Yamamoto, 2005, Lit. [60]]

In einer eleganten Ausführung darüber, wie wichtig es ist beim Entwurf neuer Tandemreaktionen die Struktur und Reaktivität des Katalysators zu verstehen, beschrieben Chantani und Mitarbeiter eine Rhodium(I)-katalysierte carboalkoxylierende [2+2+1]-Cycloaddition/Claisen-Umlagerung von Phenoxid-substituierten Diinen **190** im Duett (Schema 44).^[61] Die carboalkoxylierende Cycloaddition von Diinen war bis dahin wenig untersucht worden, und die starke Bindung der Cyclopentadienprodukte an den Rhodiumkatalysator war schon früh als Barriere für die Entwicklung eines katalytischen

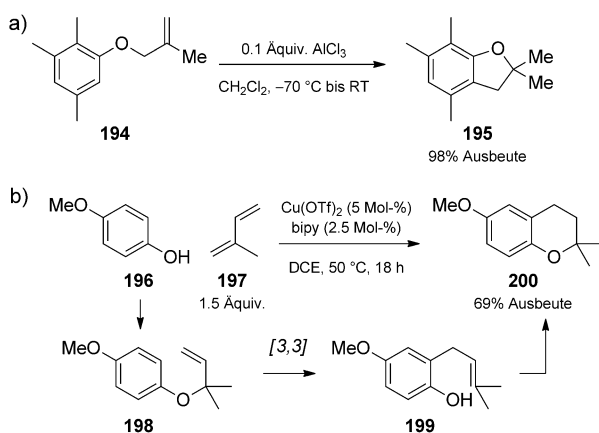


Schema 44. Rhodium-katalysierte Pauson-Khand-Reaktion/Claisen-Umlagerung im Duett. [Chatani, 2010, Lit. [61]]

Prozesses erkannt worden. Nach der Isolierung und röntgenkristallographischer Charakterisierung des Rhodium-Cyclopentadienkomplexes **193** prüften sie die Möglichkeiten zur Freisetzung des Katalysators für einen weiteren Umsatz. Die Einführung eines Arylethersubstituenten hatte eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu **192** zur Folge, einem schwächer koordinierten Produkt. Tatsächlich profitiert die Umlagerung von der Koordination durch Rhodium; die aromatische Claisen-Umlagerung verläuft bei 120 °C während üblicherweise deutlich höhere Temperaturen (> 200 °C) erforderlich sind. Somit wurde durch die Behandlung des Diins **190** mit katalytischen Mengen an Rhodium(I) unter CO-Atmosphäre und Erhitzen das Phenol **192** in mäßiger Ausbeute gebildet.

2.2.3. Claisen-Umlagerung/Cyclisierung

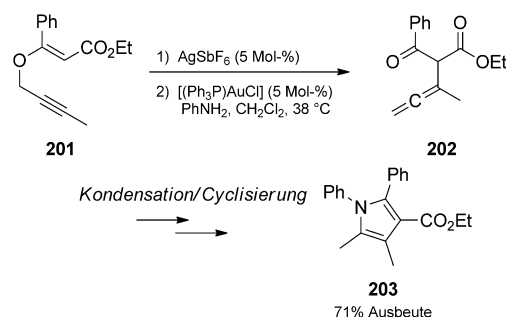
Eine Vielfalt an N- und O-Heterocyclen kann mithilfe von Claisen-Reaktionen im Tandemverfahren synthetisiert werden. Beispielsweise lagert der Arylether **194** in Gegenwart einer katalytischen Menge an AlCl_3 bei -70 °C zu dem cyclischen Ether **195** um, und zwar wahrscheinlich über eine Phenolintermediat (Schema 45 a).^[62a] Ähnliche Transformationen wurden durch Gold, Iridium, Molybdän, Zink, Titan



Schema 45. Lewis-Säure-katalysierte Claisen-Umlagerung/Cyclisierung a) im Duett [Ryu, 1993, Lit. [62a]] und b) im Trio. [Hii, 2008, Lit. [63a]]

und Zeolithe katalysiert.^[62b–h] Die Sequenz konnte noch einen Schritt weiter entwickelt werden, wie in der von Adio und Mitarbeitern beschriebenen Kupfer-katalysierten Umlagerung im Trio (Schema 45 b).^[63a] Die Transformation verlief über eine initiale Hydroalkoxylierung unter Bildung von Arylethern (z. B. **198**), die dann in einer Claisen-Umlagerung zu Allylarylverbindungen reagierten (z. B. **199**). Anders als die zuvor beschriebenen Duette wird diese Sequenz durch eine 6-*endo*-trig-Cyclisierung abgeschlossen. Solche Anellierungsstrategien wurden zuvor unter Verwendung von Brønsted- und Lewis-Säure-Katalysatoren beschrieben. Ein Vorbehalt ist allerdings anzumerken: Zur Erklärung der Bildung der Aryl-C-Bindung wurde nicht immer eine intermediäre Claisen-Umlagerung vorgeschlagen und auch in dem zuvor aufgeführten Beispiel wurde diese nicht bestätigt.^[63b–f]

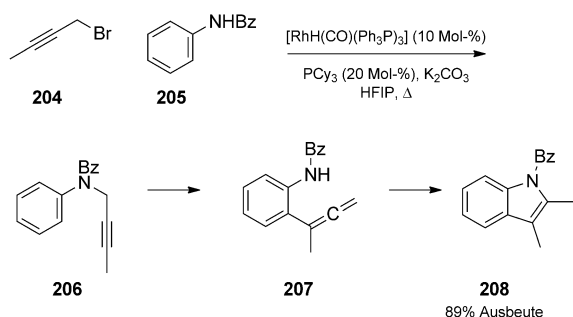
Binder und Kirsch kombinierten eine Claisen-Umlagerung mit einer Aminkondensation in situ zur Verwendung in der Synthese von Pyrrolen (Schema 46). Ihre Umlagerung im Trio begann mit einer Silber-katalysierten Claisen-Umlage-



Schema 46. Silber- und Gold-katalysierte Claisen-Umlagerung im Trio. [Kirsch, 2006, Lit. [64]]

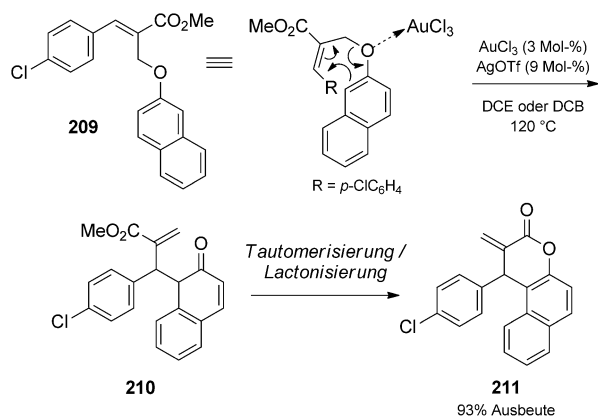
rung. Anschließend wurden ein Amin- und ein Goldkatalysator zu dem mutmaßlichen Allenylketonintermediat hinzugefügt. Eine Kondensation sowie eine Cyclisierung lieferten auf diese Weise Methylpyrrole wie **203**. Obwohl Gold-Katalysatoren dazu fähig sein sollten, die initiale Claisen-Umlagerung auszulösen, waren die Ausbeuten niedriger, wenn alle Reagentien von Anfang an vorhanden waren.^[64] Gold-katalysierte Umlagerungen von Propargylenolethern wurden ebenfalls von Tostes Gruppe beschrieben.^[65]

Saito und Mitarbeitern erhielten Methylpyrrole auch ausgehend von Propargylenaminen über eine ähnliche Amino-Claisen-Umlagerung/Cyclisierung im Duett (Schema 47).^[66] Sie entwickelten eine Rhodium-katalysierte Amino-Claisen-Umlagerung/Cyclisierung im Duett zur Erzeugung von Indolen. Die Reaktion konnte mit einer Synthese von Propargylaminen in situ kombiniert werden, was die Sequenz zu einem Trio erweiterte.^[67] Beispielsweise wurde durch die Behandlung einer Lösung von Brombutin und Anilin mit einem Rhodiumkatalysator in Gegenwart einer Base und eines Phosphors beim Erhitzen unter Rückfluss in Hexafluorisopropylalkohol (HFIP) in guter Ausbeute das Indol **208** produziert.



Schema 47. Rhodium-katalysierte Eintopf-Alkylierung/Amino-Claisen-Umlagerung/Cyclisierung im Trio. HFIP = Hexafluoropropylalkohol. [Saito und Hanzawa, 2009, Lit. [67]]

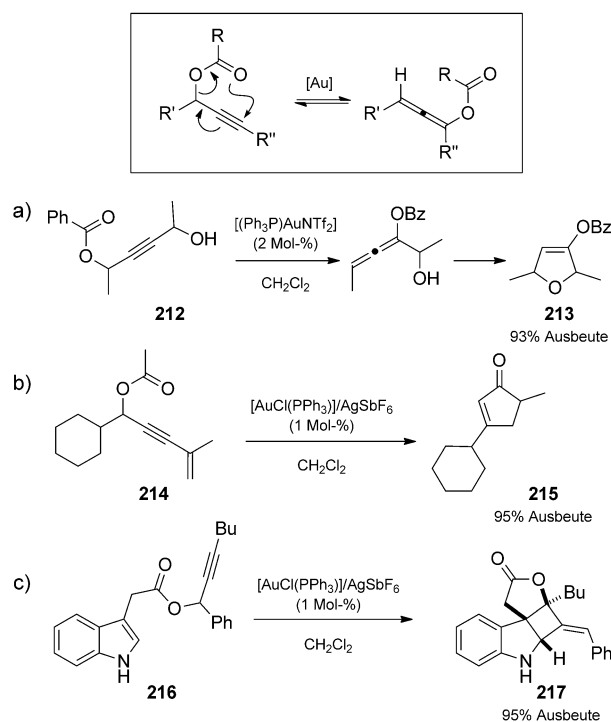
In einem Bericht von Liu und Mitarbeitern^[68] wurden zur Katalyse der Claisen-Umlagerung von (Aryloxymethyl)-alkenoaten Gold(III)- und Silber(I)-Salze miteinander kombiniert. Eine nachfolgende Lactonisierung schloss das Duett ab (Schema 48). Somit führte die Behandlung des Naphthyl-



Schema 48. Gold-/Silber-katalysierte Claisen-Umlagerung/Lactonisierung im Duett. [Liu und Xu, 2009, Lit. [68]]

ethers **209** mit AuCl_3 und AgOTf in DCE oder DCB bei 120°C zur Isolierung des Dihydrocumarins **211** in guter Ausbeute. Bei niedrigen Temperaturen und in Fällen, in denen die Substituenten keine [3,3]-Umlagerungen eingingen, fand eine konkurrierende [1,3]-Umlagerung über ein Allylkation/Phenoxid-Ionenpaar unter Bildung isomerer Dihydrocumarine statt.

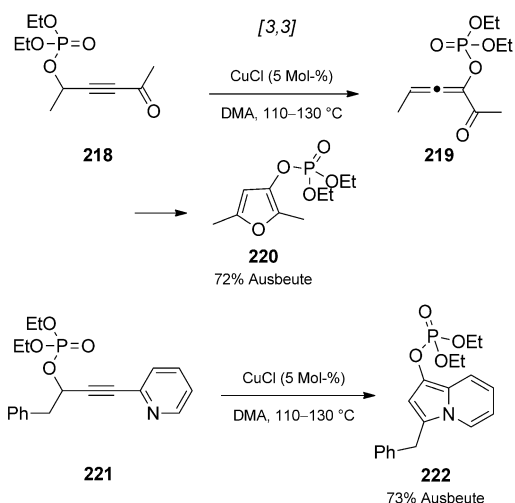
Propargylester werden in zunehmendem Maße im Zusammenhang mit Enin-Cycloisomerisierungen untersucht, weil sie Gold- oder Platin-katalysierte 1,2- und/oder 1,3-Acyliwanderungen eingehen.^[69] Rhodiumkatalysatoren erwiesen sich für diese Reaktion als ebenfalls effektiv.^[70] Bei der 1,3-Acyliwanderung handelt es sich um eine formale [3,3]-sigmatrope Umlagerung zu Allenylacetaten, die unter katalysierten Bedingungen wiederum durch das Metall für zusätzliche Umlagerungen aktiviert werden (Schema 49). Da es sich, wie Toste und Mitarbeiter nachwiesen, um einen reversiblen Prozess handelt, ist für vollständigen Umsatz und Se-



Schema 49. Reaktionen in Duett initiiert durch eine Claisen-Umlagerung von Propargylestern. a) [Gagosz, 2006 und ähnliche, Shin, 2007, Lit. [72]] b) und c) [Zhang, 2005/2006, Lit. [73a,b]]

lektivität wieder ein Tandemverfahren erforderlich.^[71] Die gebildeten Allenylacetate konnten auf vielerlei Weise abgefangen werden, beispielsweise durch ein angehängtes Nucleophil (Schema 49a)^[72] oder in einer Nazarov-Cyclisierung (Schema 49b).^[73a] In einem Beispiel führte das Abfangen mit einem anhängenden Indolrest zu einer formalen [2+2]-Reaktion im Duett (Schema 49c).^[73b] Die intermediären Allenylacetate konnten außerdem weiter isomerisieren^[74] oder mit einem externen Nucleophil abgefangen werden.^[75] Nur wenige der vielen möglichen Reaktionen sind hier aufgeführt; für weitere Informationen verweisen wir auf Übersichtsartikel von Tang,^[70] Zhang^[76] und Marion.^[69] Die Propargylester konnten auch in einer 1,2-Acyliwanderung zu Metallintermediaten reagieren, die eine Carben-artige Reaktivität aufweisen;^[77] für eine Kombination mit einer [2,3]-Umlagerung siehe Abschnitt 3.1 (Schema 87 und 88).

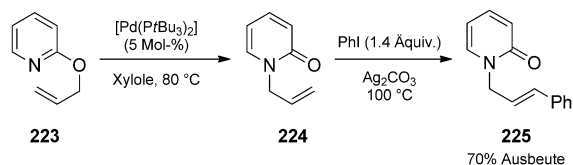
Gevorgyan und Mitarbeiter beschrieben ein Duett aus Kupfer-katalysierter [3,3]-Umlagerung und Cycloisomerisierung mit Phosphatylalkoxyalkenylketonen wie **218** (Schema 50).^[78] Diese Reaktion involvierte die Phosphatgruppe analog der in Schema 49 gezeigten Claisen-Umlagerung von Propargylestern, und es folgte eine Cyclisierung unter Furanbildung. Bei Verwendung von Alkylpyridinen wie **221** konnten auch bicyclische Produkte erhalten werden. Sauerstoff-Isotopenmarkierungsexperimente stützten den Mechanismus über die [3,3]-Umlagerung, interessanterweise schienen unter diesen Bedingungen die Carbonsäureester-Standardsubstrate keine Umlagerung vom Claisen-Typ einzugehen, sondern stattdessen ähnliche Produkte über alternative Umlagerungsmechanismen zu bilden.



Scheme 50. Kaskade aus [3,3]-Umlagerung/Cycloisomerisierung im Duett. [Gevorgyan, 2007, Lit. [78]]

2.2.4. Claisen-Umlagerung/Kupplung

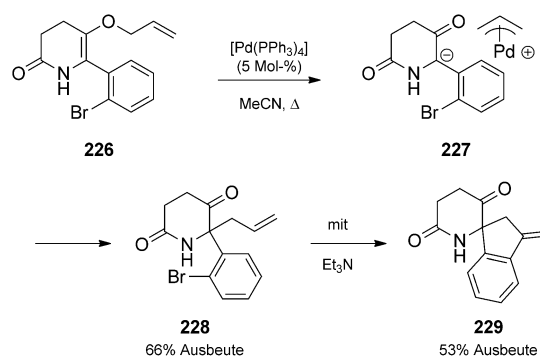
Die folgenden Reaktionen verbindet die Kombination aus einer Claisen-Reaktion mit der Bildung einer C-C-Bindung. Im Laufe von Untersuchungen zu 2-Allyloxypyridinen als Substrate für die chelatkontrollierte Heck-Reaktion entdeckten Itami und Mitarbeiter eine Claisen-Umlagerung/Heck-Reaktion im Duett (Schema 51).^[79] Die Behandlung von Allyloxypyridinen wie **223** mit Palladium gefolgt von der Addition von Aryliodiden und Base führte zur *E*-selektiven Bildung N-substituierter 2-Pyridone in guter Ausbeute.



Scheme 51. Palladium-katalysierte Aza-Claisen-Umlagerung/Heck-Reaktion im Duett. [Itami und Yoshida, 2003, Lit. [79]]

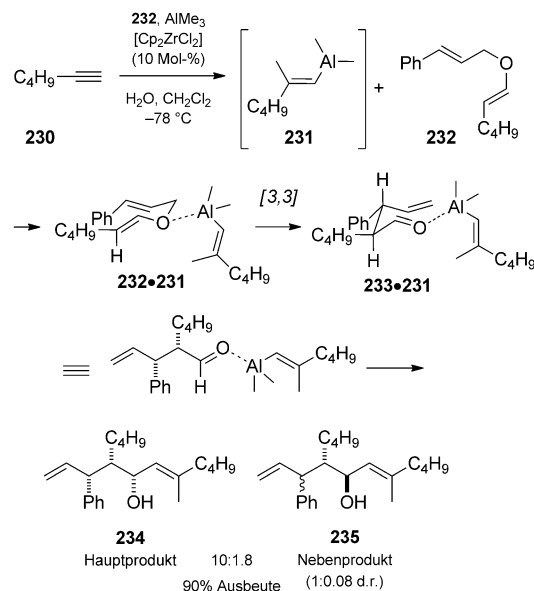
Als Teil ihres Programms zu Substanz-P-Antagonisten suchten Watson und Mitarbeiter einen Weg zu dem Spiroindan **229** (Schema 52).^[80] Da α -Allylketone **228** nicht durch eine direkte C-Alkylierung synthetisiert werden konnten, erforschten sie stattdessen eine Palladium-katalysierte Claisen-Umlagerung. Beim Erhitzen des Allylenolethers **226** in Gegenwart von $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ endete die Umlagerung auf der Stufe des Amids **228**. Bei einer Durchführung der Reaktion in Gegenwart von Base eröffnete eine nachfolgende intramolekulare Heck-Reaktion einen Zugang zu dem Amid **229**. Die Verwendung des Crotylanalogons von **226** deutete darauf hin, dass die Reaktion über ein π -Allyl/Enolat-Ionenpaar verläuft anstatt über den cyclischen Übergangszustand einer durch Palladium(II) beschleunigten sigmatropen Umlagerung.

Wipf und Mitarbeiter entwickelten eine asymmetrische Zirkonocen-vermittelte Claisen-Umlagerung/Carboalumi-



Scheme 52. Palladium-katalysierte formale Claisen-Umlagerung/Heck-Reaktion im Duett. [Watson, 1994, Lit. [80]]

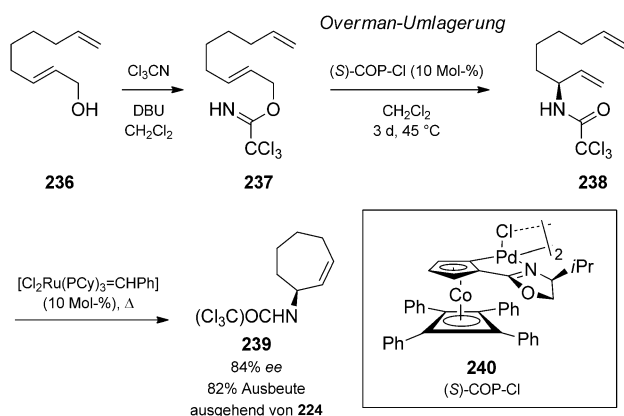
nierung im Duett.^[81b] Zwischenzeitlich haben sie mit der Entwicklung einer Zirkonocen-katalysierten Carboaluminierung von Alkinen in Gegenwart von Enolethern diese Tandemsequenz weiter ausgebaut.^[81a] Das resultierende Trio führte zur Isolierung von 1,6-Dienen (Schema 53). Die Zir-



Scheme 53. Zirkonocen-katalysierte Carboaluminierung in Kombination mit einer Claisen-Umlagerung und Carbonyladdition, ein Ensemble aus einem Trio. [Wipf, 2005, Lit. [81a]]

konium-katalysierte Carboaluminierung von Alkinen ergab zunächst Vinylalane wie **231**. Das Vinylalan selbst konnte dann als Lewis-Säure für die Katalyse der Claisen-Umlagerung des Vinylenolethers **232** dienen. Durch Vinyltransfer von dem Alan auf den resultierenden Aldehyd **233** wurde mit guter Selektivität der Allylalkohol **234** erzeugt. Wasser ist ein wichtiges Additiv zur Beschleunigung dieser Sequenzen.

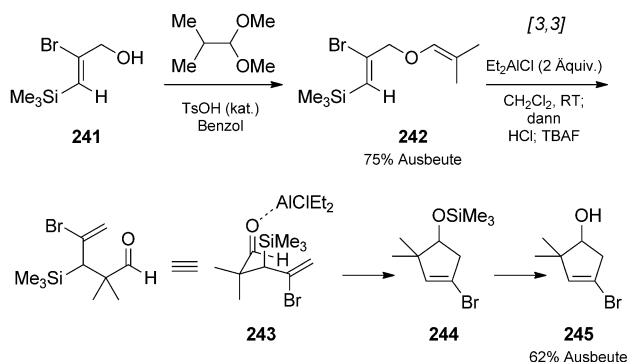
Die Claisen-Umlagerung wurde auch mit der Alkenmetathese verbunden. Im Speziellen kombinierten Sutherland und Mitarbeiter die asymmetrische Overman-Umlagerung, eine Heteroatomvariante der Claisen-Umlagerung für das Trichloracetimidat **237**, mit einer Ringschlussmetathese zur



Scheme 54. Eintopfverfahren aus Overman-Umlagerung/Alkenmetathese im Duett. [Sutherland, 2009, Lit. [82a]]

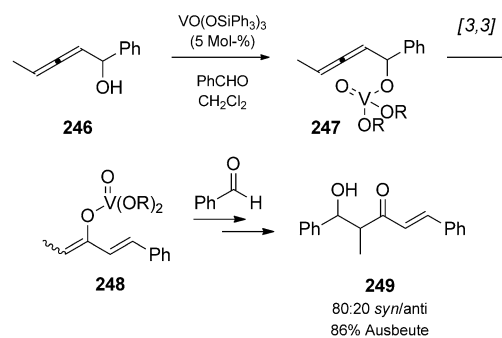
Synthese des cyclischen allylischen Trichloracetamids **239** (Schema 54).^[82, 104] Die Overman-Umlagerung findet großen Anklang, da die Trichloracetamid-Funktion viele nachfolgende Transformationen nützlich ist und die Verwendung des enantiomerenreinen Palladiumkomplexes (*S*)-COP-Cl sie katalytisch und asymmetrisch macht.^[83] Das Produkt **239** kam in der Synthese des Tropan-Alkaloids (+)-Physoperuvins zum Einsatz.^[82a]

Borrelly und Paquette verwendeten eine Claisen-Umlagerung/Sakurai-Cyclisierung im Duett zur Synthese des Bromids **245**, einer Vorstufe für ein Cyclopentenyllithium-Reagens, das für ihre Totalsynthesen von Naturstoffen von Bedeutung ist (Schema 55).^[84] Die Behandlung des Vinylenol-ethers **242** mit Et₂AlCl gefolgt von HCl und TBAF in der Aufarbeitung führte bei Raumtemperatur glatt zu dem Vinylbromid **245**, und zwar wahrscheinlich über das Aldehydintermediat **243**. Thermische Bedingungen erwiesen sich als erfolglos.



Scheme 55. Lewis-Säure-katalysierte Claisen-Umlagerung/Sakurai-Allylierung im Duett. [Paquette, 1993, Lit. [84]]

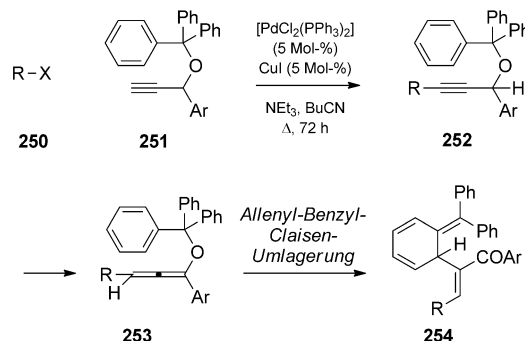
Ein weiterer Satz an atypischen Claisen-Umlagerungen sind Transpositionen, die in von klassischen Chromreagenten vermittelten oxidativen Prozessen auftreten (Metallo-Claisen-Umlagerungen; siehe auch Schema 33).^[85] Eine katalytische Variante dieses Prozesses im Tandemverfahren wurde



Scheme 56. Vanadium-katalysierte Allenylalkoholtransposition/Aldol-artige Addition im Duett. [Trost, 2001, Lit. [86]]

von Trost und Mitarbeitern unter Verwendung von Vanadium entwickelt (Schema 56).^[86] Die Umsetzung von Allenylalkoholen war zuvor wenig erforscht worden, und als Produkte wurden reaktive Enolate erwartet. Demnach führte die Behandlung von Allenylalkoholen wie **246** mit einem Oxovanadiumkatalysator unter Umlagerung zu dem Enolat **248**. Durch nachfolgende Zugabe von Benzaldehyd wurde die Aldolreaktion im Duett beendet.

In einer beeindruckenden Kombination aus vier Elementarschritten beschrieben Müller und Mitarbeiter durch Palladium-katalysierte Alkinkupplungen ausgelöste Claisen-Umlagerungen im Quartett.^[87] Die Behandlung von Aryl- oder Aroylhalogeniden („R-X“) mit Alkinen in Gegenwart von Palladium(II) erzeugte Aryl- oder Aroylalkine wie **252** (Schema 57). Eine Isomerisierung des gebildeten Propa-

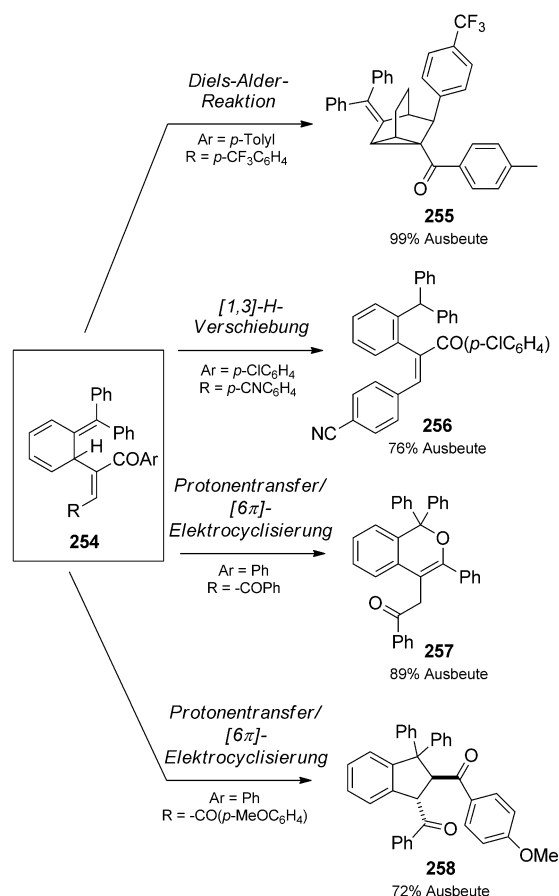


Scheme 57. Palladium-katalysierte Kupplung/Claisen-Umlagerung. [Müller, 2006, Lit. [87]]

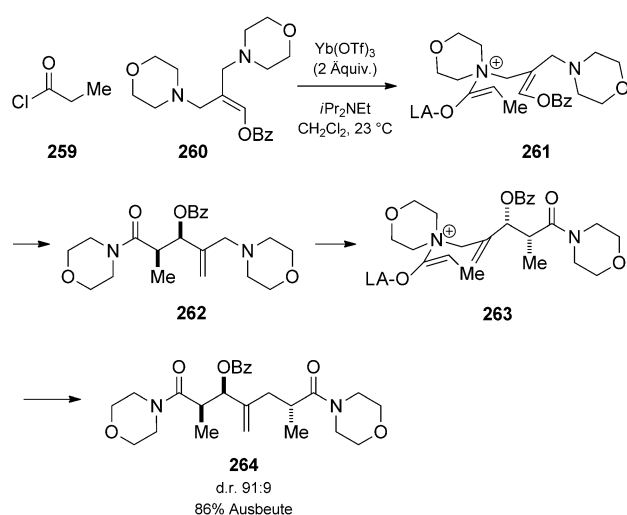
rgylethers führte zu Allenylethern, die anschließend in einer Claisen-Umlagerung zu dem Dien-Schlüsselintermediat **254** reagieren können. Das Intermediat **254** ging abhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten zahlreiche pericyclische Folgereaktionen ein (Schema 58).

2.2.5. Ladungsbeschleunigte Claisen-Umlagerungen

Allylether, Amine und Sulfide können unter Erzeugung zwitterionischer Intermediate an Ketene addieren (z. B. **263**, Schema 59), die einfach in einer [3,3]-Umlagerung reagieren



Scheme 58. Pericyclische Reaktion zur Vollendung von Quartetten. [Müller, 2006, Lit. [87]]

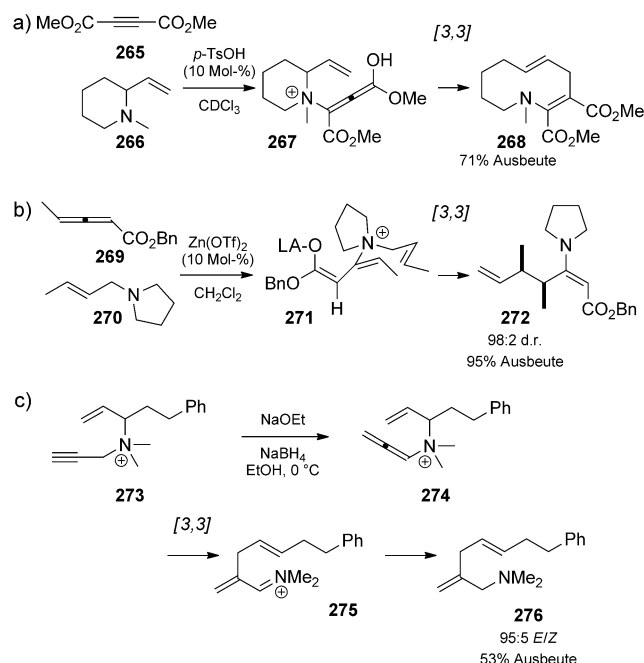


Scheme 59. Diastereoselektive Bellus-Claisen-Umlagerung im Trio. [Macmillan, 2001, Lit. [90c]]

– eine Variante, die als Bellus-Claisen-Umlagerung bekannt ist.^[88] Solche Duette wurden umfassend genutzt, um Bausteine für die Synthese heterocyclischer Naturstoffe bereit zu stellen; bei Verwendung enantiomerenreiner Substrate zeigen sie eine bemerkenswerte asymmetrische Induktion.^[89]

Während im Allgemeinen stöchiometrische Mengen an Lewis-Säuren erforderlich sind, konnten MacMillan und Mitarbeiter nachweisen,^[90] dass die asymmetrische Induktion extern durch die Lewis-Säure gesteuert werden kann.^[90a] Die Reaktion konnte noch einen Schritt weitergeführt werden, wenn Allyldiamine eingesetzt wurden (Schema 59).^[90c] Es wurde vorgeschlagen, dass die initiale [3,3]-Umlagerung über das *E*-Ammonium-Intermediat **261** verläuft, in dem 1,3-pseudodiaxiale Wechselwirkungen minimiert sind. Eine Minimierung der 1,2-Allylspannung wurde dann als Triebkraft für die nachfolgende [3,3]-Umlagerung der Ammoniumverbindung **263** zur selektiven Erzeugung des 2,3-*syn*-3,6-*anti*-Isomers **264** vorgeschlagen. Der Synthese des besagten 1,7-Diamidoheptans repräsentiert eine rasche Methode für den Aufbau eines stereochemischen Motivs, das häufig in Makrolidantibiotika vorgefunden wird. Die Fähigkeit zur selektiven Spaltung des α,β -disubstituierten Amids durch eine Sequenz aus Iodlactonisierung und Ringöffnung veranschaulicht ebenfalls den Nutzen dieses Prozesses.

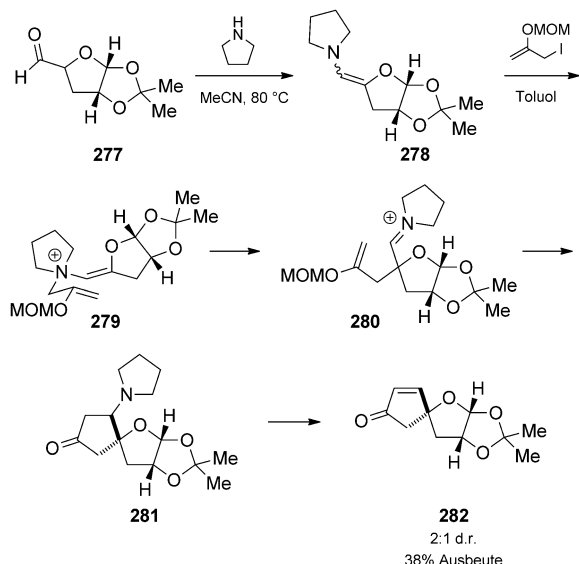
Es wurden mehrere ähnliche durch Ladung beschleunigte Claisen-Umlagerungen beschrieben. Beispielsweise führt die Brønsted- oder Lewis-Säure katalysierte Addition von Aminen an Alkine^[91] oder Allene^[90b] zu Vinylammonium-Intermediaten, die bereit für eine [3,3]-Umlagerung sind (Schema 60a,b). Eine basenkatalysierte Isomerisierung/Umlagerung des Propargylammoniumsalzes **273** im Trio wurde von Honda und Mitarbeitern beschrieben (Schema 60c).^[92] Zuvor reagierten Ammoniumsalze unter basischen Bedingungen zu Yliden, die in [2,3]-Umlagerungen weiterreagierten. Mit protischen Lösungsmitteln führte die Deprotonierung durch eine Base (prinzipiell katalytisch) zu einer Alkin-



Scheme 60. Säurekatalysierte Ammonium-Claisen-Umlagerung in Duetten und basenvermittelte Isomerisierung/Aza-Claisen-Umlagerung/Reduktion im Trio. a) [Vedejs, 1994, Lit. [91]], b) [Macmillan, 2002, Lit. [90b]], c) [Honda, 2003, Lit. [92]]

Allen-Isomerisierung, der eine [3,3]-Umlagerung folgt, sowie eine Reduktion in situ.

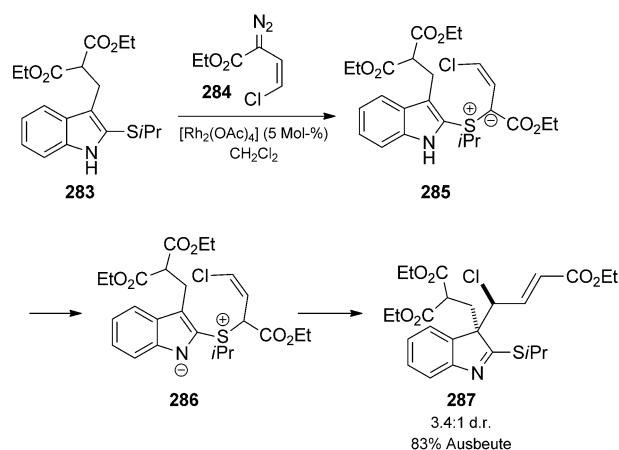
Bei Studien zu Analoga natürlicher Prostaglandine entwickelten Florent und Mitarbeiter eine ähnliche ionische Aza-Claisen-Umlagerung/Mannich-Reaktion im Trio (Schema 61).^[93] Die Behandlung des Diastereomere-



Scheme 61. Pyrrolidin-vermittelte Alkylierung/kationische Aza-Claisen-Umlagerung/Mannich-Reaktion/Eliminierung im Quartett. [Florent, 2003, Lit. [93]]

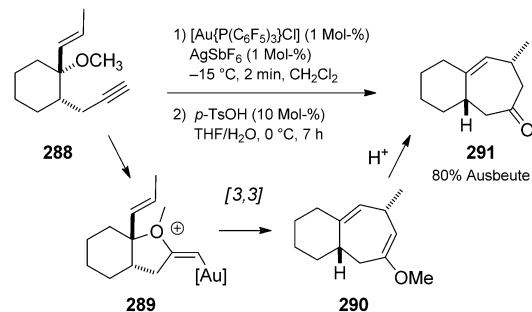
mischs von Aldehyd **277** mit Pyrrolidin ergab ein Rohprodukt bestehend aus den Enaminisomeren **278**. Durch Alkylierung mit einem Allyliodid wurde die Ammoniumverbindung **279** erhalten, die glatt zu der Iminiumverbindung **280** reagierte. Die Autoren erwarteten zwar, den von **280** abgeleiteten Aldehyd abzutrennen, konnten aber stattdessen das Cyclopentenon **282** zu isolieren. Demnach erfolgte sofort eine Mannich-Cyclisierung ausgelöst durch einen nucleophilen Angriff des anhängenden MOM-Enolethers. Abschließend beendete eine β -Eliminierung des Pyrrolidins die Alkylierung/Claisen-Umlagerung/Mannich-Reaktion im Quartett. Die geringe Gesamtdiastereoselektivität hängt wahrscheinlich mit der Einsatz eines Stereoisomerengemischs des Enamins **278** zusammen.

Rainier und Mitarbeiter beschrieben eine ähnliche Tandemreaktion, die die Bildung eines 1,3-Dipols aus einem Thioether und einem Rhodiumcarbenoid beinhaltet (Schema 62).^[94] In ihrem Fall führte die Addition des Thioethers an das Carben zur Bildung des Schwefelylid-Intermediats **285**. Sie schlugen vor, dass der [3,3]-sigmatropen Umlagerung ein Protonentransfer zu dem Indolin **286** vorausgeht. Die Reaktion weist für bestimmte Substrate eine hohe Diastereoselektivität auf. Die Methode bot einen attraktiven Weg zu substituierten Indolinen mit einem quartären Zentrum und konnte auch zur Synthese von Indolinen mit vicinalen quartären Kohlenstoffzentren eingesetzt werden. Die Produkte zeichnen sich durch ein erhebliches Potenzial für die Totalsynthese biologisch aktiver Indolin-Naturstoffe aus.



Scheme 62. Rhodium-katalysierte Ylidbildung/Thio-Claisen-Umlagerung im Duett. [Rainier, 2008, Lit. [94a]]

Während Ovaskas Bedingungen für die Alkoxycyclisierung als verhältnismäßig rau angesehen werden können (siehe Schema 42), bietet die Lewis-Säure-katalysierte Claisen-Umlagerung cyclischer Enolether zur Bildung von Cycloheptenonen eine alternative Methode, die sich in den Zusammenhang mit ladungsbeschleunigten Claisen-Umlagerungen einfügt. Obwohl die darin verwendeten starken Lewis-Säuren eine Berücksichtigung der Kompatibilität funktioneller Gruppen erfordern,^[95] beschrieben Rhee und Mitarbeiter eine sehr einfache Sequenz, die formal derselben Art an Duett aus Osakas Arbeit entspricht (Schema 63).^[96]

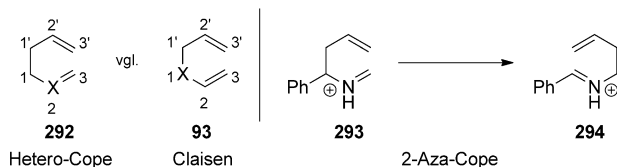


Scheme 63. Gold-katalysierte Cyclisierung/[3,3]-Umlagerung im Duett. [Rhee, 2008, Lit. [96]]

Die Behandlung von 3-Alkoxy-1,6-eninen mit einem Gold(I)-Katalysator (und AgSbF_6 zur Begünstigung der Bildung einer kationischen Goldspezies) hatte zunächst eine rasche Isomerisierung zu dem isolierbaren Methylenolether **290** zur Folge. Die Übertragung der stereochemischen Information von der *trans*-Doppelbindung in **288** bestätigte einen konzentrierten Mechanismus der Umlagerung.

2.3. Kationische Hetero-Cope-Umlagerungen

Die Bezeichnung „Aza-Cope-Umlagerung“ bezieht sich meistens auf die „2-Aza-Cope-Umlagerung“ von Iminium-

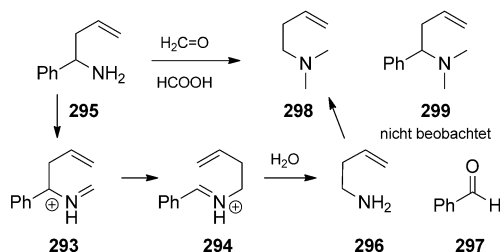


Schema 64. Unterscheidung von Substraten für die Hetero-Cope- (z. B. die 2-Aza-Cope-Umlagerung) und die Claisen-Umlagerung. [Horowitz und Geissman, 1950, Lit. [97]]

ionen (293→294, Schema 64). Während die „Oxy-Cope-Umlagerung“ im Allgemeinen eine Umlagerung von π -Systemen mit anhängenden Sauerstoffs substituenten bezeichnet, ist die „Oxonia-Cope-Umlagerung“ der Begriff für das Oxocarbeniumanalogon der Aza-Cope-Umlagerung von Iminiumionen. Dieser Abschnitt konzentriert sich auf die Eingliederung der kationischen Aza-Cope- und der kationischen Oxonia-Cope-Umlagerung in katalytische Tandemsequenzen.

2.3.1. Aza-Cope-Umlagerungen

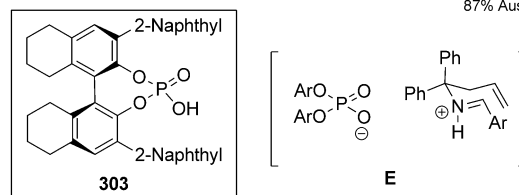
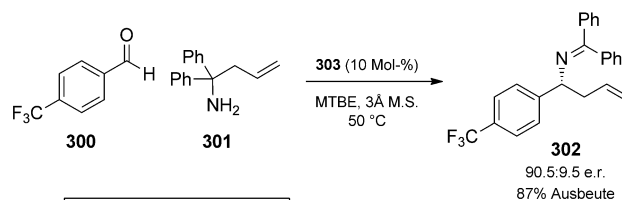
In vielen Fällen ist die Aza-Cope-Umlagerung selbst ein Duett an Reaktionen, das durch eine säurekatalysierte Kondensation zwischen einem Amin und einer Carbonylverbindung unter Bildung eines reaktiven Iminiumions ausgelöst wird. Die Aza-Cope-Umlagerung wurde erstmals zur Erläuterung der Spaltung einer C-C-Bindung in der reduktiven Alkylierung des Homoallylamins 295 aufgeführt (Schema 65).^[97] In diesem Fall erzeugt die Kondensation



Schema 65. Die erste Aza-Cope-Umlagerung im Duett. [Horowitz und Geissman, 1950, Lit. [97]]

zwischen Formaldehyd und dem Benzylamin die Iminiumverbindung 293, die zu der Iminiumverbindung 294 umlagert. Durch Hydrolyse entsteht das Homoallylamin 296, und dieses Amin wird anstelle des Ausgangsmaterials 295 über eine reduktive Aminierung zu dem tertiären Amin 298 alkyliert. Ameisensäure dient hierbei als Reduktionsmittel.

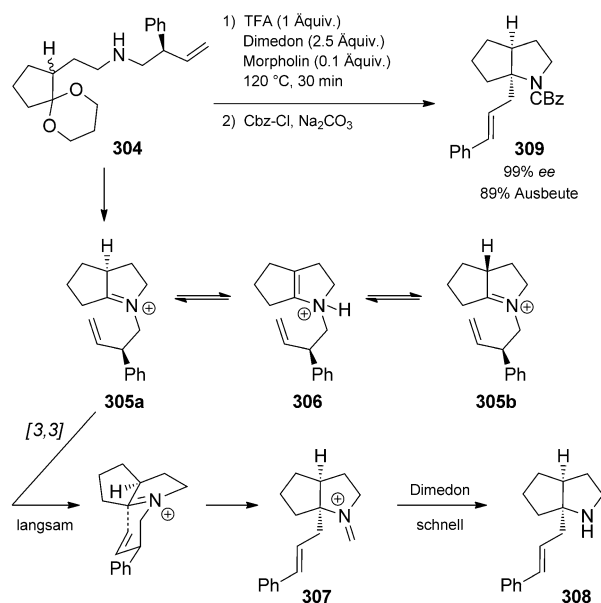
Vor kurzem haben Rueping und Antonchick eine katalytische enantioselektive Variante beschrieben, in der das enantiomerenreine Binolphosphorsäurederivat 303 zum Einsatz kam (Schema 66).^[98] Es wurde vorgeschlagen, dass die Enantioselektivität aus der Bildung einer starken Ionenpaarbindung (E) zwischen dem protonierten Imin und dem anionischen Phosphat hervorgeht. Diese Methode erweitert die verfügbaren Wege zur Herstellung optisch aktiver Ho-



Schema 66. Katalytische asymmetrische Aza-Cope-Umlagerung im Duett. MTBE = Methyl-*tert*-butylether [Rueping, 2008, Lit. [98]]

moallylamine, bei denen es sich um wichtige Bausteine in der Naturstoffsynthese handelt.

Ebenso wie die Cope- und Claisen-Umlagerung zeichnet sich die Aza-Cope-Umlagerung durch eine hohe Stereokontrolle über einen sesselförmigen Übergangszustand aus. Durch einen gezielt angebrachten Substituenten gelang Overman und Mitarbeitern eine kinetische Racematspaltung in der Aza-Cope-Umlagerung (Schema 67).^[99] Die Möglich-

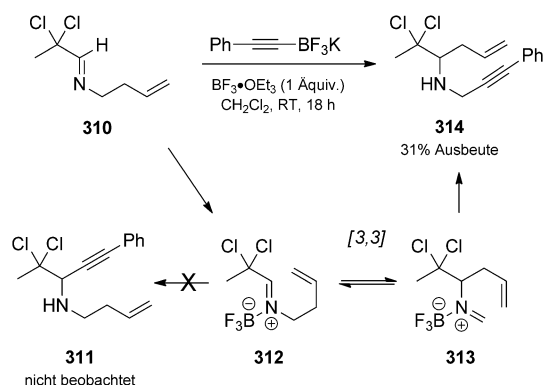


Schema 67. Dynamische kinetische Racematspaltung über eine Aza-Cope-Umlagerung im Quartett. [Overman, 2010, Lit. [99]]

keit zur Enantiomerentrennung wurde aus der Beobachtung abgeleitet, dass Iminiumionen wie 305 rasch über ein schnelles Gleichgewicht mit dem Enammoniumion 306 epimerisieren können. Demzufolge führte die Behandlung des Amins 304 mit Trifluoressigsäure, Dimedon und Morpholin, gefolgt von einem Abbruch der Reaktion mit Chlora-meisensäurebenzylester, zur Isolierung des diastereomerenreinen Carbamats 308 mit hohem Enantiomerenüber-

schluss. Die vollständige Transformation stellt eine Aza-Cope-Umlagerung von Iminiumionen/Acylierung im Quartett dar, sofern die initiale Acetalhydrolyse berücksichtigt wird. Die dynamische kinetische Racematspaltung gelingt, weil die Aza-Cope-Umlagerung langsam, aber selektiv, über das Diastereomer **305a** abläuft. Das Abfangen des thermodynamisch weniger stabilen Iminiums **307** durch Dimedon erfolgt so schnell, dass die Aza-Cope-Umlagerung auf effektive Weise irreversibel wird. Die Umlagerung von **305a** entlang der konkaven Seite über einen sesselförmigen Übergangszustand ist einfacher, da der Phenylsubstituent in pseudoäquatorialer Stellung angeordnet wird, während dieser Substituent sich in **305b** in pseudoaxialer Stellung befinden würde.

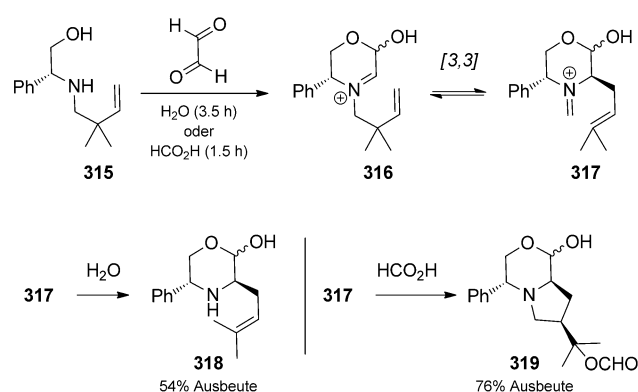
Tehrani und Mitarbeiter kombinierten die Lewis-Säure-katalysierte Aza-Cope-Umlagerung mit einer Petasis-Reaktion (Schema 68).^[100] Durch die Addition eines Alkynylbo-



Schema 68. Lewis-Säure-vermittelte Aza-Cope-Umlagerung/Petasis-Reaktion im Duett. [Tehrani, 2008, Lit. [100]]

ratsalzes entstand nicht das Produkt **311** der direkten Addition, sondern das umgelagerte Amin **314**. Eine BF_3 -Koordination katalysiert die Aza-Cope-Umlagerung zu der isomeren Iminiumverbindung **313**, und die Addition eines Acetylids an dieses reaktivere Iminiumion ergibt bei der Aufarbeitung das Amin **314**. Die Petasis-Reaktion hat einige mechanistische Schritte mit der Mannich-Reaktion gemeinsam, und Aza-Cope-Umlagerungen/Mannich-Reaktionen im Tandemverfahren sind seit langem für ihren herausragenden Nutzen bei der Synthese stickstoffhaltiger Heterocyclen bekannt. Diese werden nachstehend erörtert.

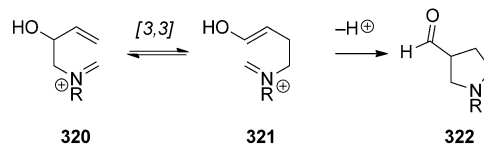
Bei Studien zur Synthese von α -Aminosäuren machten Agami und Mitarbeiter Gebrauch von einer Glyoxylkondensation/Aza-Cope-Umlagerung im Trio (Schema 69).^[101] Abhängig von dem vorhandenen Nucleophil (Wasser oder Ameisensäure) zum Abfangen des reaktiven Iminiums konnten zwei Mechanismen beobachtet werden. Die Reaktionen wurden durch eine spontane Kondensation zwischen Glyoxal und dem von Phenylglycinol abgeleiteten Aminoalkohol **315** ausgelöst, wobei die Iminiumverbindung **316** gebildet wurde. Durch eine Aza-Cope-Umlagerung wurde dann das Iminiumion **317** erzeugt. In Gegenwart von Wasser wurde das Iminiumion in guter Ausbeute unter Bildung desamins **318** gespalten, und zwar über eine unkatalysierte Kondensa-



Schema 69. Aza-Cope-Umlagerungen. [Agami, 1992, Lit. [101]]

tion/Aza-Cope-Umlagerung/Hydrolyse im Trio. Dagegen reagierte das Iminiumion **317** in Gegenwart des schwächeren Ameisensäurenucleophils in einer zusätzlichen Iminium-En-Cyclisierung, die mit der Bildung des Bicyclus **319** endete, und demzufolge eine Kondensation/Aza-Cope-Umlagerung/Iminium-En-Cyclisierung im Quartett abschloss. Waters und Mitarbeiter kombinierten eine ähnliche Sequenz aus Kondensation und Aza-Cope-Umlagerung mit einer silbervermittelten [3+2]-Cycloaddition in einem Trio aus konsekutiven Reaktionen.^[102]

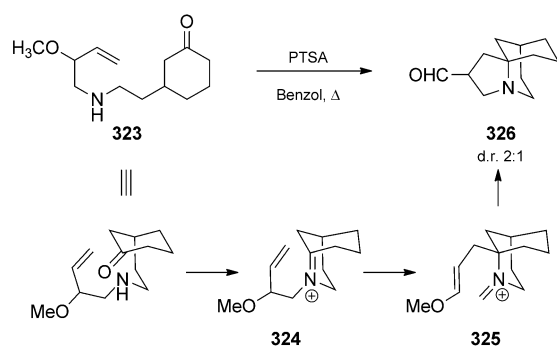
Die Sequenz aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Reaktion repräsentiert die mit Abstand am besten ausgearbeitete Tandemsequenz mit einer Aza-Cope-Umlagerung (Schema 70). Sie wurde in den späten 1970er Jahren von



Schema 70. Overmans Aza-Cope-Umlagerung/Mannich-Reaktion im Duett.

Overman entwickelt und speziell dafür entworfen, sowohl die Beschleunigung von Umlagerungen mit geladenen Spezies als auch das intramolekulare Abfangen von reaktiven Iminiumionen im Tandemverfahren auszunutzen, um die Aza-Cope-Umlagerung irreversibel zu gestalten.^[103] Wird das Iminiumion durch eine intramolekulare Reaktion mit einer anhängenden Carbonylgruppe gebildet, entstehen komplexe polycyclische Strukturen. Die Methode wurde mit großem Erfolg zum Aufbau komplexer Naturstoffe verwendet, einschließlich Overmans eleganter Synthese von Actinophyllsäure.^[103c] Für einen persönlichen Bericht Overmans zur Methodenentwicklung im Kontext der Claisen-Chemie, siehe Lit. [104].

Brummond und Mitarbeiter setzten die Kondensation/Aza-Cope-Umlagerung/Mannich-Reaktion im Trio in der formalen Synthese eines tricyclischen Immunsuppressivums ein.^[105] Die Kondensation des Aminoketons **323** zur Bildung der Iminiumverbindung **324** veranschaulicht die Möglichkeit eines Verlaufs über ein verbrücktes Iminiumion (Schema 71).



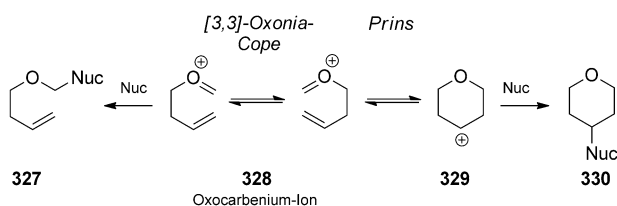
Scheme 71. Aza-Cope-Umlagerung/Mannich-Reaktion im Trio über ein verbrücktes Iminiumionenintermediat. [Brummond, 2001, Lit. [105b]]

Eine Umlagerung und Angriff des Enolethers an dem Iminiumion **325** führten zur Isolierung des Tricyclus **326** als Diastereomergemisch. Aufgrund der Instabilität des Aldehyds wurde dieser als Ketal geschützt (72 % Ausbeute über zwei Stufen). Die Umsetzung eines höher funktionalisierten Substrats in dieser Reaktion gelang ebenfalls und wurde zur Herstellung eines fortgeschrittenen Intermediats auf dem Weg zu dem Immunsuppressivum FR901483 verwendet.

Die Sequenz aus Aza-Cope-Umlagerung und Mannich-Reaktion wurde in großem Umfang in der Synthese und der medizinischen Chemie eingesetzt,^[106] außerdem wurden zur Durchführung der Reaktion säuremodifizierte Trägermaterialien entwickelt.^[107]

2.3.2. Oxonia-Cope-Umlagerungen

Das Sauerstoffanalogon der kationischen Aza-Cope-Umlagerung wird im Allgemeinen als Oxonia-Cope-Umlagerung bezeichnet (nicht zu verwechseln mit Oxy-Cope-Umlagerungen, siehe Abschnitt 2.1.2). Manchmal wird außerdem die Bezeichnung Oxa-Cope-Umlagerung verwendet, dieser Begriff wurde aber auch für Claisen-Umlagerungen angewendet. Historisch wurde die Oxonia-Cope-Umlagerung hauptsächlich als konkurrierende Hintergrundreaktion in der En-Cyclisierung von Oxocarbeniumionen angesehen (d.h. der Prins-Reaktion; Schema 72). Overman und Mitarbeiter

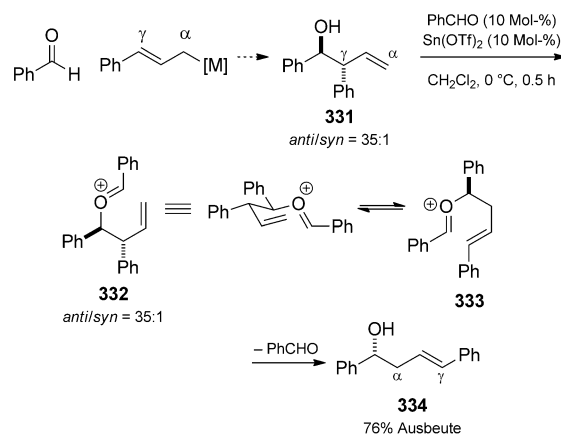


Scheme 72. Konkurrierende Reaktionen von Oxocarbeniumverbindungen.

hatten diese Reaktion ursprünglich im Anschluss an die erfolgreichen Cope-Umlagerungen von Iminiumionen entworfen, fanden jedoch heraus, dass die Oxocarbeniumanaloge einem anderen Mechanismus folgten. Es wurden Produkte isoliert, die stattdessen mit einem Mechanismus aus Prins-Cyclisierung und Pinakol-Umlagerung impliziert.^[103a, 104]

Der Mechanismus der Oxonia-Cope-Umlagerung wurde erstmals von Speckamp und Mitarbeitern aufgeführt, und zwar im Rahmen ihre Berichte zu säurevermittelten π -Cyclisierungen von α -Methoxycarbonyloxycarbeniumionen zu oxacyclischen Carbonsäureestern.^[108] Solche Cyclisierungen liegen zwar außerhalb des Rahmens dieses Aufsatzes, doch es gibt eine Reihe an Arbeiten, insbesondere von Rychnovsky,^[109] die darauf hindeuten, dass die Oxonia-Cope-Umlagerung in vielen Fällen eine Hintergrundreaktion darstellt.^[110] Der Hintergrundprozess kann sich nachteilig auf stereoselektive Verfahren auswirken und minimiert werden.^[111]

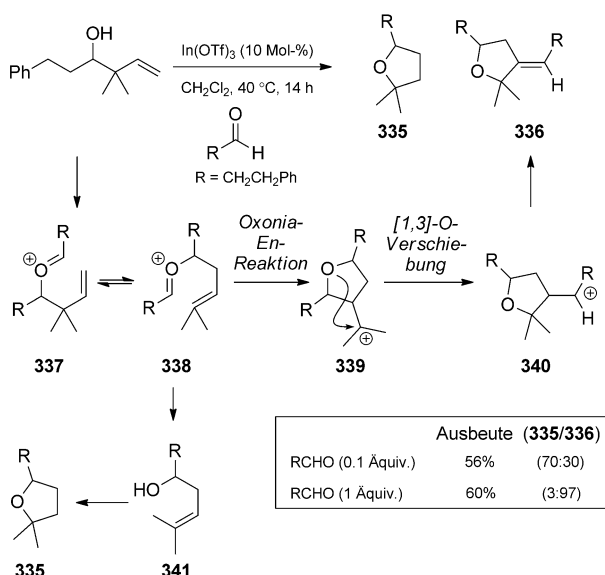
Das Produkt der Oxonia-Cope-Umlagerung kann manchmal selektiv abgefangen werden. Die kationischen Intermediate können durch ein anhängendes oder externes Nucleophil abgefangen werden, unter Bildung von Alkenen ein Proton verlieren oder unter Freisetzung von Homoallylalkoholen hydrolysieren. Beispielsweise wurde von Nokami und Mitarbeitern die Oxonia-Cope-Umlagerung ohne konkurrierende Prins-Reaktion als verbesserte Methode zur α -selektiven Allylierung von Aldehyden entwickelt (Schema 73).^[112] Während viele Übergangsmetall-Allylrea-



Scheme 73. Isomerisierung von Allylierungsaddukten über eine Oxonia-Cope-Umlagerung im Trio. [Nokami, 2000, Lit. [112a]]

gentien bevorzugt γ -Addukte wie den Homoallylalkohol **331** ergeben, ist eine α -selektive Allylierung eine synthetisch größere Herausforderung. Die Umlagerung über Oxocarbeniumionen wurde als Möglichkeit angesehen, unerwünschte (aber einfach synthetisierte) γ -Addukte zu isomerisieren. Die Reaktion verläuft in die Richtung der Produkte, die sich von stabileren Kationen ableiten, oder weniger gehinderte Alkoholfunktionen und stabilere Alkene beinhalten. Während die Ausarbeitung der Originalreaktion mit dem Zusatz einer stöchiometrischen Menge an Aldehyd begann, konnte gezeigt werden, dass eine katalytische Menge an Aldehyd ausreicht, um die Isomerisierung herbeizuführen. Unter Verwendung enantiomerenangereicherte Alkohole wird eine Beibehaltung der Stereochemie beobachtet, was die durch den cyclischen Übergangszustand gebotene voraussagende Stereokontrolle bestätigt.

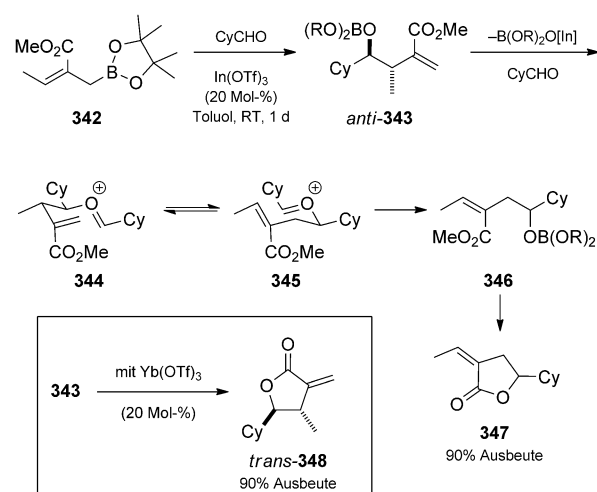
Loh und Mitarbeiter zeigten, dass Indium(III) ein geeigneter Katalysator für die Oxonia-Cope-Umlagerung/Cycli-



Scheme 74. Indium-katalysierte Oxonia-Cope-Umlagerung/Cyclisierung im Quartett. [Loh, 2001, Lit. [113c]]

sierung ist, und beobachteten zwei unterschiedliche Reaktionen im Quartett (Schema 74).^[113] Zu Beginn ihrer Untersuchungen bemühten sie sich, Nokamis Methode zu erweitern, was im Fall von Prenyladdukten weniger effektiv war. Sie schlugen daher vor, das stärker Lewis-saure $\text{In}(\text{OTf})_3$ in der Allyltransfer-Austauschreaktion zu erforschen. Anstelle des erwarteten Homoallylalkohols **341** beobachteten sie abhängig von der Menge des Überschusses an Aldehyd eine weitere Umsetzung. Mit einer katalytischen Menge an Aldehyd wurde das Oxocarbeniumion **338** zu dem erwarteten Alkohol hydrolysiert. Indium katalysierte dann die Cyclisierung zu dem Tetrahydrofuran **335**. Mit einem vollständigen Äquivalent an Aldehyd lief eine Oxonium-En-Cyclisierung ab, und zwar wahrscheinlich zu dem tertiären Kation **339**. Eine [1,3]-Sauerstoffumlagerung gefolgt von einem Protonentransfer führte zur Bildung des Alkens **336**. Das intermediäre Vorliegen des Alkohols **341** wurde durch separate Kontrollexperimente bestätigt. Trotz der in diesem Fall unerwarteten Reaktivität wurde die Methode durch eine sorgfältige Auswahl des prenylierten Donoralkohols später erfolgreich auf die Synthese von α -prenylierten Aldehyden erweitert. Die Oxonia-Cope-Umlagerung wird weiterhin zum Aufbau von α -Addukten im Rahmen von Methodenentwicklung^[114] und Totalsynthese^[115] eingesetzt. Der Chiralitätstransfer ist in diesen Reaktionen im Allgemeinen sehr gut, und es werden oft stereochemisch genau definierte Produkte erhalten.

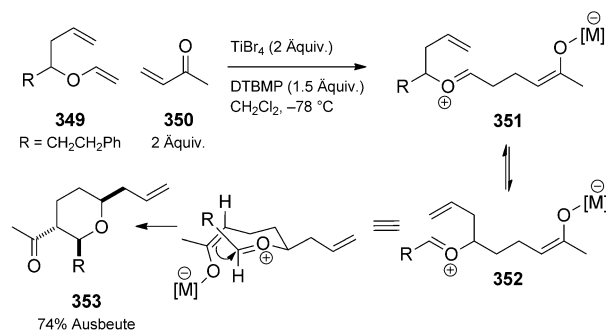
In der Folge einer Crotylboranaddition beobachteten Ramachandran und Mitarbeiter eine Isomerisierung der Addukte durch Oxonia-Cope-Umlagerungen im Tandemverfahren (Schema 75).^[116] Im Fall von Vinylestern wie **342** wurde die Umlagerung durch eine Lactonisierung beendet. Eine durch Lewis-Säure beschleunigte Crotylborierung führte zunächst zu dem γ -Addukt **343**. In Gegenwart eines Ytterbium(III)-Katalysators verlief die Lactonisierung ohne Umlagerung zu dem Lacton **348**. Im Gegenzug wurde mit



Scheme 75. Indium-katalysierte Crotylboronierung/Oxonia-Cope-Umlagerung/Lactonisierung im Trio. [Ramachandran, 2007, Lit. [116a]]

einem Indium(III)-Katalysator über die Bildung eines Acetals und eine Eliminierung des Oxoniumions **344** erhalten. Der Oxonia-Cope-Umlagerung zu **345** folgte eine Regenerierung des Borat- α -Addukts **346**. Eine Lactonisierung ergab dann das umgelagerte **347** in guter Ausbeute.

Rychnovsky und Mitarbeiter nutzten eine Lewis-Säure-vermittelte Mukaiyama-Michael-Addition, um in situ ein reaktives Oxocarbeniumion für eine Oxonia-Cope-Umlagerung im Trio zu erzeugen (Schema 76).^[117] Die Behandlung von Enolethern wie **349** mit TiBr_4 (prinzipiell katalytisch) und **350**



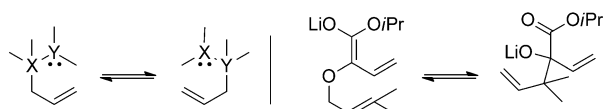
Scheme 76. Titan-vermittelte Mukaiyama-Reaktion/Oxonia-Cope-Umlagerung im Trio. DTBMP = 2,6-Di-*tert*-butylmethylpyridin. [Rychnovsky, 2005, Lit. [117]]

lieferte über eine Michael-Addition das Oxocarbeniumion **351**. Durch eine [3,3]-Umlagerung zu der Oxocarbeniumverbindung **352** gefolgt von einer Cyclisierung entstand in guter Ausbeute das Tetrahydropyran **353**. Die geeignete Anordnung eines anhängenden Nucleophils begünstigt die Oxonia-Cope-Umlagerung ohne störende Prins-Cyclisierung. Rychnovsky setzte diese Strategie mit großem Erfolg in anderen nichtkatalytischen Sequenzen ein.^[118]

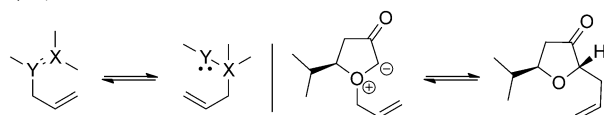
3. [2,3]-Sigmatrope Umlagerungen

[2,3]-sigmatrope Umlagerungen weisen viele Eigenschaften auf, die denen der viel häufiger angewendeten [3,3]-Entsprechungen ähneln und sie zu attraktiven Strategien machen. Nahezu alle bekannten [2,3]-Umlagerungen treten in Systemen mit Heteroatomen auf,^[119] üblicherweise N, O und S. Diese Verfahren werden im Allgemeinen in zwei Gruppen unterteilt (Schema 77). Sie verlaufen häufig hochstereoselektiv; die flexiblere Konformation fünfgliedriger cyclischer Übergangszustände deutet auf ein stärkeres Ansprechen auf Stereokontrolleffekte durch Substituenten hin. Dies wurde detailliert von Hoffmann erläutert.^[120]

a) Typ I (anionisch, Wittig-Umlagerung)



b) Typ II (Ylid, Mislow-Evans, carbenisch)



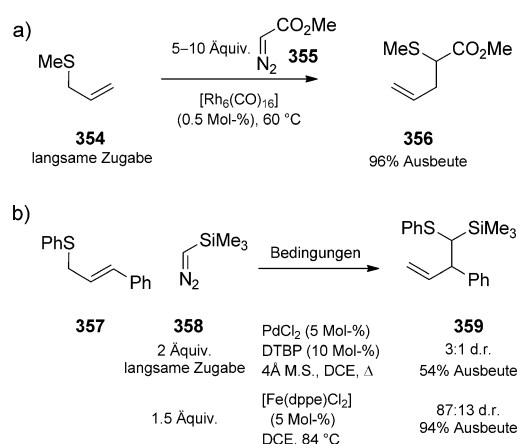
Schema 77. Repräsentative [2,3]-sigmatrope Umlagerungen. [Beispiel für Typ I: Hiersemann, **2001**, Lit. [121]], [Typ II: Clark, **1992**, Lit. [133]]

Reaktionen vom Typ I umfassen anionische Umlagerungen wie Wittig-Umlagerungen.^[122] Üblicherweise beinhalten sie die stöchiometrische, irreversible Erzeugung eines Anions und sind somit nicht Teil dieses Aufsatzes. Dagegen handelt es sich bei Umlagerungen von Typ II um Ylid-Reaktionen wie Kohlenstoff-Oxonium-Ylid-Umlagerungen. Aufgrund der jüngsten Zunahme von Methoden zur katalytischen Erzeugung von Yliden aus Diazoverbindungen^[123] werden in diesem Aufsatz mehrere Beispiele berücksichtigt.

3.1. Kohlenstoffylide

Es sind mehrere Berichte zu metallkatalysierten Ylidbildungen/[2,3]-sigmatropen Umlagerungen im Duett unter Verwendung von α -Diazocarbonylverbindungen und Sulfiden,^[124] Ethern sowie Aminen^[125] erschienen. Diese Methoden bieten eine deutlich mildere Alternative zu stöchiometrischen basenvermittelten Vorgehensweisen. Konkurrierende Carbenoidreaktionen (z.B. Carbendimerisierung, C-H-Insertion, Cyclopropanierung und Stevens-[1,2]-Umlagerung), von denen einige in Abschnitt 4 erläutert werden, und eine Katalysatordesaktivierung durch das Heteroatom waren die größten Herausforderungen. Es wurden zahlreiche asymmetrische Varianten beschrieben.^[126]

Die intermolekulare Kupplung von Diazoverbindungen mit Sulfiden über eine [2,3]-Umlagerung ist als Doyle-Kirmse-Reaktion bekannt, die an sich eine Reaktion eines Schwefelylids im Duett ist (Schema 78). Die anfänglichen Entwicklungen von Doyle und Mitarbeitern^[127] lieferten

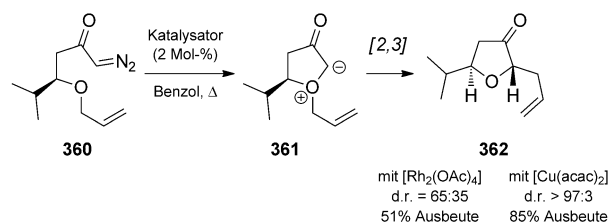


Schema 78. Metallkatalysierte Doyle-Kirmse-Reaktionen von Schwefelyliden in Duetten. dppe = 1,2-Bis(diphenylphosphanyl)ethan. DTBP = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylpyridin. a) [Doyle, **1981**, Lit. [127]], b) [Van Vranken, **2000/2001**, Lit. [128]]

Homoallylsulfide (z.B. **356** oder **359**) in guten Ausbeuten über eine Reaktion von Allylsulfiden und Ethyldiazoacetat, waren aber auf einen großen Überschuss des Diazoesters und eine langsame Zugabe des Sulfids angewiesen. Während Rhodium am häufigsten zur Erzeugung von Sulfoniumyliden eingesetzt wird, zeigten Carter und Van Vranken, dass auch Palladium einen geeigneten Katalysator für die Transformation darstellte und Eisen sogar noch geeigneter war.^[128] Die Verwendung von Eisen ergab zwei wesentliche Verbesserungen: Die langsame Zugabe der Reagentien war nicht erforderlich, und der Überschuss der Diazoverbindung konnte deutlich reduziert werden.

Nachdem sich die Methode herausgebildet hatte, wurde über asymmetrische Varianten mit enantiomerenreinen Phthalimidopiperidinon-Dirhodium(II)-Katalysatoren berichtet,^[129] ebenso wie über diastereoselektive Varianten unter Verwendung enantiomerenreiner Allylsulfide.^[130] Darüber hinaus sind intramolekulare Insertionen/Umlagerungen über Sulfoniumylide bekannt.^[131]

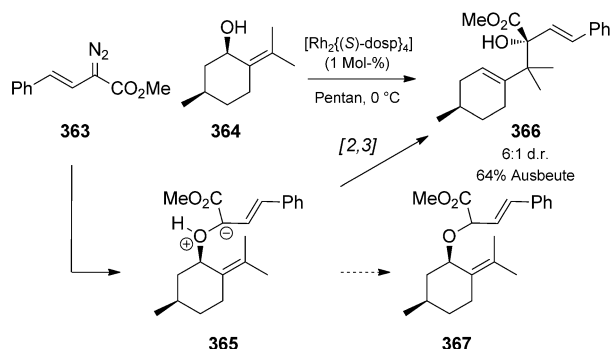
Ähnliche Reaktionen von Diazoverbindungen und Ethern über Sauerstoffylide wurden ebenfalls entwickelt. Johnson und Roskamp sowie Pirrung und Werner beschrieben unabhängig voneinander die erste intramolekulare Carbenoidinsertionen/Ylidumlagerungen im Duett (Schema 79).^[132] Clark baute auf diesen Rhodium-katalysierten Methoden auf, indem er zeigte, dass $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ höhere



Schema 79. Metallkatalysierte [2,3]-Umlagerung von Oxoniumionen im Duett. [Clark, **1992**, Lit. [133]]; für die ersten Berichte siehe Pirrung, **1982** und Johnson, **1986**, Lit. [132]]

Ausbeuten und Diastereoselektivitäten ergab, beispielsweise in der Synthese des Tetrahydrofuranons **362** durch eine Umlagerung über das Oxoniumion **361**.^[133]

Intermolekulare und asymmetrische Insertionen von Carbenoiden in Allylether wurden beschrieben, die Ergebnisse waren jedoch wechselhaft.^[134] Vor kurzem zeigten Davies und Li, dass Umlagerungen von Oxoniumyliden hoch enantioselektiv verliefen und unter Verwendung von Donor-Akzeptor-Carbenoiden und einem hochsubstituierten Alkohol als Substrate mit O-H-Insertionen konkurrieren konnten (Schema 80).^[135] Demzufolge ergab die Behandlung des Al-

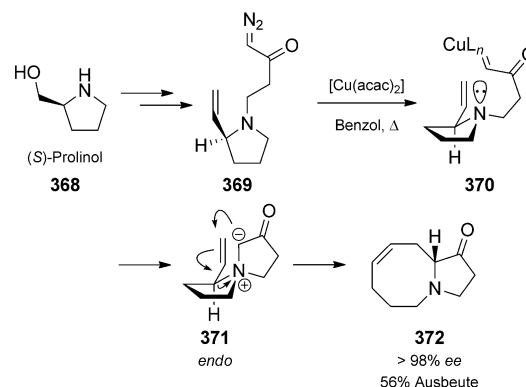


Schema 80. Verwendung von Alkoholen bei der Ylidbildung/[2,3]-sigmatropen Umlagerung im Duett. [Davies, 2010, Lit. [135]]

lylkohols **364** und der Donor-Akzeptor-Diazoverbindung **363** mit dem enantiomerenreinen $[\text{Rh}_2\{(\text{S})\text{-dosp}\}_4]$ -Katalysator den Allylkohol **366** mit guter Diastereo- und Chemo-selektivität und nicht das O-H-Insertionsprodukt **367**. Die Ausbeute und Diastereoselektivität konnten durch Verwendung des enantiomerenreinen Katalysators verbessert werden. Das gezeigte Beispiel verdeutlicht, dass der Katalysator sogar bei der ungünstigeren stereochemischen Kombination („Mismatched“-Fall) die Stereokontrolle der Reaktion dominieren kann.

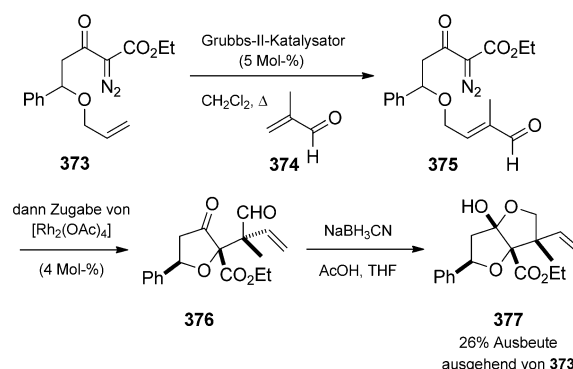
Erste Ausflüge in die Chemie der katalytischen Ammoniumylid-Bildung/[2,3]-Umlagerung wurden von Doyle berichtet und umfassten intermolekulare Kupplungen von Allylaminen und Metallcarbenoiden.^[127] Diese Reaktionen beruhten außerdem auf einem großen Überschuss des Allylamins als Lösungsmittel, und die Dimerisierung des Metallcarbenoids musste durch eine langsame Zusammenführung der Reagentien unterdrückt werden. Eine intramolekulare Synthese cyclischer Amine wurde erstmals von Clark und Mitarbeitern beschrieben^[136] und später von McMills und Mitarbeitern erforscht.^[137] Diese Methode wurde zum Aufbau eines bicyclischen Ringsystems eingesetzt, das für die Synthese von Manzamin-Alkaloiden von Bedeutung ist (Schema 81).^[136b] Der Chiralitätstransfer von dem (*S*)-Prolinol-Baustein erwies sich als effizient zur Synthese des bicyclischen Amins **372** mit hohem Enantiomerenüberschuss. Die Stereochemie und Konformation des Ylids wurde aus dem beobachteten Produkt abgeleitet.^[138]

Hodgson und Mitarbeiter veranschaulichten, dass die Sequenzen der Ylidbildung in einem Eintopfverfahren mit



Schema 81. Diastereoselektive Ammoniumylidbildung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung im Duett. [Clark, 1995, Lit. [136b]]

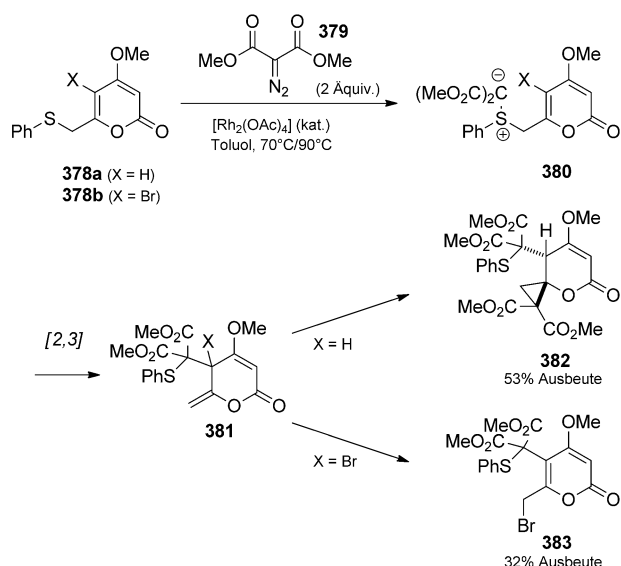
Alken-Kreuzmetathesen kombiniert werden konnten.^[139] Beispielsweise beschrieben sie ein Trio konsequenter Reaktionen aus Kreuzmetathese/Oxoniumylidbildung/[2,3]-sigmatroper Umlagerung als diastereoselektiven Zugang zu Dihydrofuranonen. Dabei wurden α -Diazo- β -ketoester wie **373** zunächst mit dem Grubbs-II-Katalysator und einem substituierten Alken behandelt, bevor eine katalytische Menge an Rhodium(II)-acetat zugefügt wurde (Schema 82). Aufgrund seiner Instabilität wurde der entstandene Aldehyd



Schema 82. Ruthenium-katalysierte Kreuzmetathese und Rhodium-katalysierte Oxoniumylidbildung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung mit Reduktion; konsequente Reaktionen im Quartett. [Hodgson, 2008, Lit. [139a]]

direkt mit Natriumcyanoborhydrid behandelt, wodurch das Halbketal **377** als 80:13:4:3-Diastereomergemisch unter Bevorzugung des gewünschten, abgebildeten Isomers erhalten wurde. Die beobachtete Allylverschiebung deutet daraufhin, dass der Mechanismus wahrscheinlich über eine pericyclische [2,3]-Umlagerung verläuft.

Im Rahmen der Erforschungen von Möglichkeiten zur Funktionalisierung der C5-Position von δ -Pyrone nutzten de March et al. eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung von Sulfoniumyliden in zwei separaten Trios an Reaktionen aus.^[140] Setzte man das zugrunde liegende Phenylthiomethylpyron (**378a**, X = H) unter Rhodiumkatalyse in Gegenwart von zwei Äquivalenten an Dimethyldiazomalolat um, folgte der

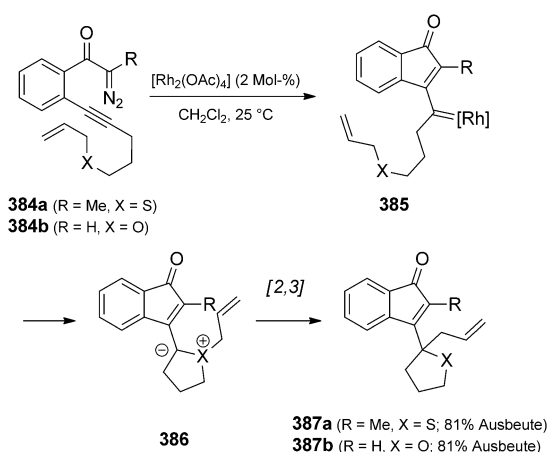


Scheme 83. Reaktionen von Pyronen im Trio. [de March und Moreno-Mañas, 1986/1988, Lit. [140]]

Ylidbildung eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung (Schema 83). Unter den Reaktionsbedingungen isomerisierte die exocyclische Doppelbindung nicht unter Bildung der vollständig konjugierten Pyrone, sondern ging eine Cyclopropanierung mit Dimethyldiazomalonat ein. Ein Angriff des Carbenoids von der weniger gehinderten Seite führte diastereoselektiv zu dem Spirocyclus **382**. Die Cyclopropanierung konnte durch die Verwendung von nur einem Äquivalent an Dimethyldiazomalonat vermieden werden. Dagegen nahm im Fall des Bromanalogs (**378b**, X = Br) die exocyclische Doppelbindung an einer [1,3]-Bromallylumlagerung teil, in der das konjugierte Pyron **383** gebildet wurde.

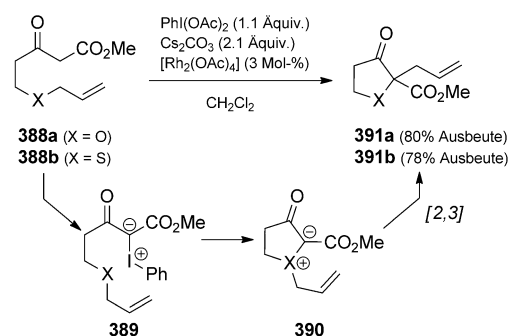
Die Gruppen von Hoyer^[141] und Padwa^[13] vereinten beide in mehreren ähnlichen Trios an Reaktionen die Ylidbildung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung mit der Rhodium-katalysierten Carben/Alkin-Metathese. Beide Arbeitsgruppen zeigten, dass α -Diazoketone mit einer anhängenden Alkinfunktion unter Rhodiumkatalyse zu Vinylmetallcarbenoiden isomerisieren (z.B. **385**, Schema 84). Diese Intermediate konnten abgefangen und in verschiedenen Tandemreaktionen zu substituierten Cyclopentenonen umgesetzt werden. Typische Sauerstoff- und Schwefelylide für die Cyclisierung/Ylidbildung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung im Trio sind in Schema 84 gezeigt. Als Test für den Mechanismus verwendete Hoyer externe Sulfide, um die aus der Alkininsertion hervorgehenden isomeren Carbenintermediate abzufangen und zu identifizieren (nicht gezeigt).

Ein kürzlich erschienener Bericht veranschaulicht eine Alternative zu der üblichen Vorgehensweise für die unabhängige Herstellung der Diazoverbindungen zur Verwendung in der Ylidbildung/[2,3]-sigmatropen Umlagerung im Tandemverfahren. Murphy und West^[142] berichteten, dass β -Ketoester mit anhängenden Allyl- oder Benzylethern oder -sulfiden in einer einstufigen Reaktion zu cyclischen Ethern und Sulfiden umgesetzt werden konnten. Die Behandlung der β -Ketoester **388a** und **388b** mit Phenylodoniumacetat, Cae-



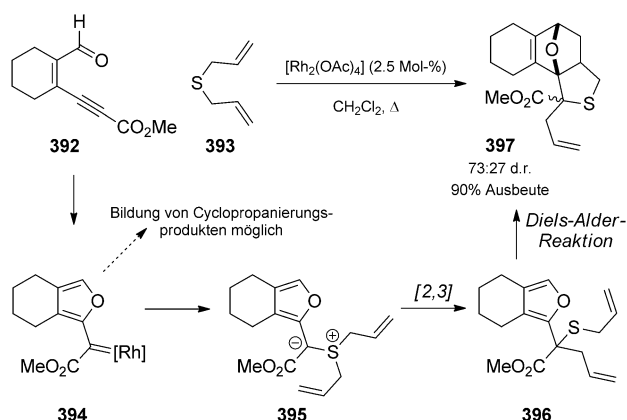
Scheme 84. Rhodium-katalysierte Alkinmetathese/[2,3]-Umlagerung im Trio. [Padwa, 1995, Lit. [13]; siehe auch Hoyer, 1992, Lit. [141]]

siumcarbonat und Rhodiumacetatkatalysatoren lieferte die 2-substituierten Heterocyclen **391a** und **391b**, wahrscheinlich über das Ylid **390** (Schema 85). Für viele der untersuchten Substrate erwiesen sich die Ausbeuten dieser Reaktionen im Trio als konkurrenzfähig gegenüber denen der entsprechenden zweistufigen Sequenz bestehend aus der Herstellung der Diazoverbindung und der Umlagerung für den Carbentransfer (68% bzw. 55% Ausbeute für **388a** und **388b**). Für Allylsubstrate wurde die Stevens-[1,2]-Umlagerung nicht ausgeschlossen.



Scheme 85. Rhodium-katalysierte Ylidbildung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung im Trio unter Erzeugung eines Iodoniumylids in situ. [West, 2006, Lit. [142]]

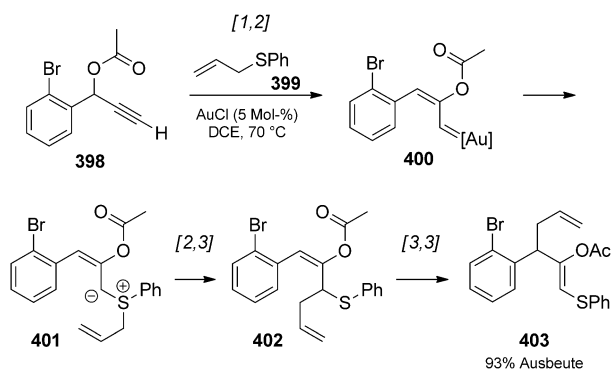
Ohe und Mitarbeiter zeigten, dass ähnliche Vinylmetallcarbenoide über eine Cyclisierung von Carbonylverbindungen an angehängte Alkine erzeugt werden können, und zwar in einem Verfahren, dass die unabhängige Herstellung von Diazovorstufen ausschließt. Wurden Enincarbonylverbindungen wie **392** mit einer katalytischen Menge an Rhodium(II)-acetat umgesetzt, cyclisierten sie unter Bildung eines Metallcarbenoidintermediats (Schema 86). In Gegenwart von Alkenen wurden beispielsweise Cyclopropane isoliert, die mit solchen vermuteten Carbenoiden übereinstimmen. In Gegenwart von Sulfiden fand jedoch eine Doyle-Kirmse-Reaktion statt, oder es erfolgte eine Ylidbil-



Schema 86. Rhodium-katalysierte Sulfoniumylidbildung im Quartett. [Ohe und Uemera, 2003, Lit. [143]]

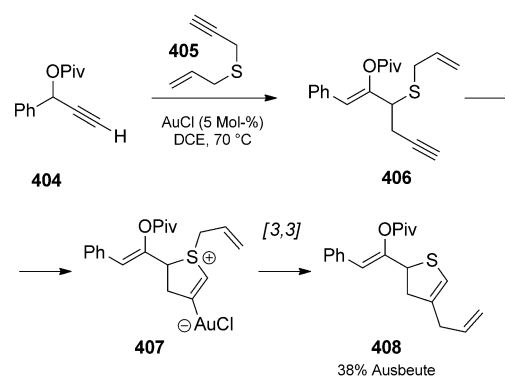
dung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung. Bei Durchführung in Gegenwart eines Diallylsulfids wurde ein Quartett an Reaktionen beobachtet, das durch eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion beendet wurde, was zu deutlich komplexeren Produkten wie **397** führte.^[143]

Oniumylide können mithilfe von Goldkatalysatoren hergestellt werden, was anhand des von Davies und Albrecht beschriebenen Quartetts an Umlagerungen veranschaulicht wurde.^[144] Die Reaktion wird durch die Gold-katalysierte [1,2]-Umlagerung von Propargylestern wie **398** ausgelöst (Schema 87).^[69] Hierfür wird die Erzeugung eines Goldcarbens postuliert, das von einem Allylsulfid abgefangen werden kann, wodurch das freie (oder Gold-gebundene) Ylid **401** entsteht. Es folgt eine [2,3]-Umlagerung zu dem Dien **402**, das in hervorragender Ausbeute eine Cope-Umlagerung zu dem Enolacetat **403** eingeht.



Schema 87. Gold-katalysierte Carbenoiderzeugung/Ylidbildung/Umlagerung im Quartett. [Davies, 2008, Lit. [144]]

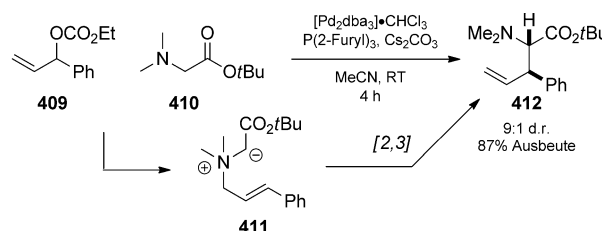
Falls ein Allylpropargylsulfid eingesetzt wird, findet ein alternatives Quartett an Umlagerungen statt. Die zuvor beschriebene Ylidbildung/[2,3]-Umlagerung verläuft vermutlich unter der Erzeugung des Enins **406** (Schema 88).^[144] Eine Aktivierung des Alkins durch den Goldkatalysator hat eine Carbothiolierung und eine [3,3]-Umlagerung zur Folge, ähnlich der in Schema 63 gezeigten, wobei das Dihydrothiophen



Schema 88. Alternative Gold-katalysierte Carbenoiderzeugung/Ylidbildung/Umlagerung im Quartett. [Davies, 2008, Lit. [144]]

408 entsteht. Der Mechanismus dieser Art von Cycloisomerisierungen muss noch aufgeklärt werden.

Tambar und Mitarbeiter suchten nach Wegen, um Ammoniumylide katalytisch und ohne Diazochemie zu erzeugen; vor kurzem berichteten sie über ein Palladium-katalysiertes Verfahren, bei dem Ammoniumylide für [2,3]-Umlagerungen durch Alkylierung tertiärer Amine gebildet werden.^[145] In dem ersten Beispiel zur Verwendung tertiärer Amine als intermolekulare Nucleophile in metallkatalysierten allylischen Substitutionen zeigten sie, dass Carbonate wie **409** in Gegenwart von [Pd₂dba₃], Phosphanen und Basen mit Aminen behandelt werden konnten, um in guten Ausbeuten und mit hoher Diastereoselektivität zu Homoallylaminen wie **412** zu reagieren (Schema 89). Mechanistische Untersuchungen

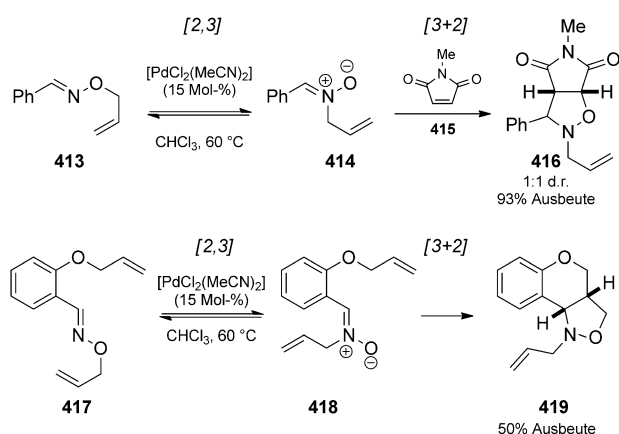


Schema 89. Palladium-katalysierte Allylaminierung/[2,3]-Umlagerung im Duett. [Tambar, 2011, Lit. [145]]

deuteten darauf hin, dass die Bildung des instabilen Ammoniumintermediats ungünstig ist, es folgte jedoch eine rasche Deprotonierung und Umlagerung, was frühere Schwierigkeiten bei der Aktivierung tertiärer Amine in allylischen Alkylierungen erklärt. Tambar entwickelte außerdem asymmetrische [2,3]-Umlagerungen von Sulfimiden und Amin-*N*-oxiden, wie nachstehend aufgeführt.

3.2. „Heteroatomylide“

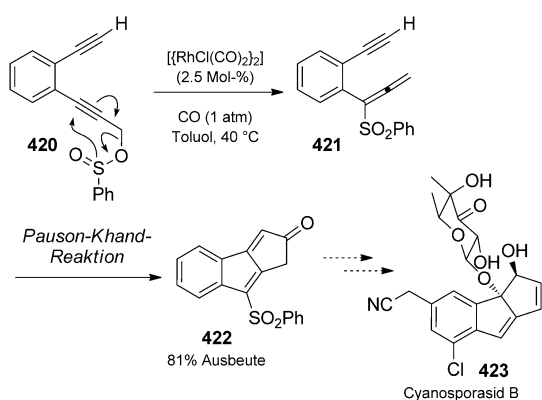
In ihrem Programm zur Entwicklung neuer Cycloadditionen im Tandemverfahren mit 1,3-Dipolen erforschten Grigg und Markandu die Erzeugung von Nitronen durch



Schema 90. Palladium-katalysierte Reaktionen im Duett: [2,3]-sigmatrope Umlagerung/1,3-dipolare Cycloaddition. [Grigg, 1991, Lit. [146]]

[2,3]-sigmatrope Umlagerung von *O*-Allylethern von Oximen in situ.^[146] Thermische Bedingungen ergaben allerdings nur geringe Ausbeuten an Produkten der [2,3]-sigmatropen Umlagerung/dipolaren Cycloaddition im Duett (Schema 90). Die Reaktion verlief unter Palladium-Katalyse deutlich erfolgreicher. Die Behandlung der *O*-Allyletheroxime **413** und **417** mit katalytischen Mengen an Bis(acetonitril)dichlorpalladium lieferte den Bicyclus **416** und den Tricyclus **419** über ein Abfangen der intermediär vorliegenden Nitronen. Die geringere Ausbeute der zuletzt genannten Reaktion wurde der potenziellen Bildung von π -Allylspezies aus Aryllallylethern und Palladium(II) zugeschrieben.

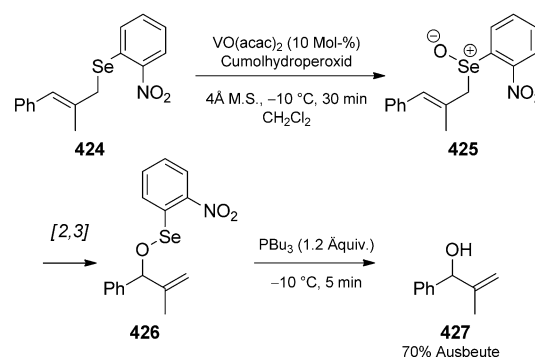
Eine ähnliche Reaktion, die keine Erzeugung reaktiver Ylidintermediate beinhaltet, ist die [2,3]-sigmatrope Umlagerung von Sulfinaten. Diese Umlagerung wurde von Mukai und Mitarbeitern in einem Duett an Reaktionen zur Herstellung eines Phenylsulfonyllallenin-Substrats für eine Pauson-Khand-Reaktion in situ eingesetzt (Schema 91).^[147] Die Behandlung des Propargylsulfinats **420** mit einem Rhodium(I)-Katalysator ergab das Cyclopentindenon **422**, von dem vermutet wird, dass es über einen carbonylierenden [2+2+1]-Ringschluss des Phenylsulfonyllallenins **421** gebildet



Schema 91. Rhodium-katalysierte [2,3]-sigmatrope Umlagerung und Pauson-Khand-Reaktion im Duett. [Mukai, 2009, Lit. [147a]]

wird. Interessanterweise gelang eine thermische [2,3]-Umlagerung nicht, was darauf hindeutet, dass in der Tat eine Rhodiumkatalyse stattfindet. Diese Strukturen wurden als mögliche Intermediate in der Synthese von Cyanosporasiden anvisiert.

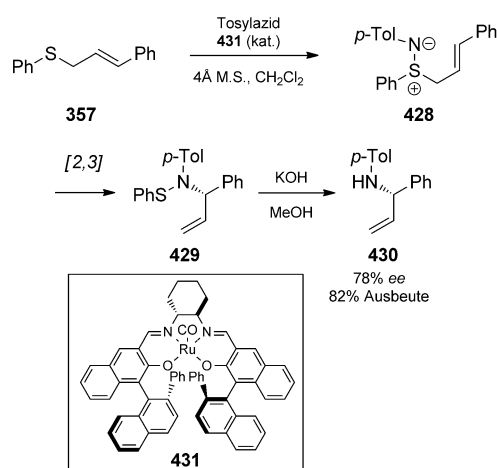
Die Mislow-Evans-Umlagerung ist eine häufig eingesetzte Strategie zur Herstellung von Allylalkoholen (Typ II, Schema 77). Sie beinhaltet eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylsulfoxiden und wird häufig als Trio an Reaktionen im Eintopfverfahren durchgeführt, in dem die Oxidation eines Sulfids zu einem Sulfoxid mit einer thermischen Umlagerung und der Spaltung des resultierenden Sulfoxids kombiniert wird. Diese Sequenzen verlaufen selten katalytisch. In einem Selenanalogon der Mislow-Evans-Umlagerung zeigten Carter und Bourland allerdings, dass Arylsele-nide wie **424** unter Verwendung katalytischer Mengen an Vanadium(IV)-acetylacetonat zu den entsprechenden Selenaten oxidiert werden (Schema 92).^[148] Stöchiometrische



Schema 92. Ein Vanadium-Katalysator initiierte eine Selenoxid-Umlagerung im Trio. [Carter, 2000, Lit. [148]]

Mengen an Cumylhydroperoxid reoxidierten das Vanadium, und ein abschließender Abbruch der Reaktion mit Tri-*n*-butylphosphan spaltete die O-Se-Bindung unter Bildung eines Allylalkohols, wodurch diese Sequenz aus einem Trio an Reaktionen beendet wurde. Eine Oxidation nach Sharpless konnte außerdem zur asymmetrischen Herstellung von Selenoxiden dienen, was letztlich zu enantiomerenangereicherten Allylalkoholen führte. Das zuletzt genannte Trio an Reaktionen konnte allerdings nicht katalytisch durchgeführt werden.^[149] Über eine ähnliche Zweitopfsequenz aus stöchiometrischer Oxidation und katalytischer asymmetrischer [2,3]-Umlagerung von Amin-*N*-oxiden wurde vor kurzem von Tamar und Mitarbeitern berichtet.^[150]

Gleichermaßen bildet die [2,3]-Umlagerung von Allylsulfimiden ein Stickstoffanalogon der Mislow-Evans-Umlagerung. Sulfimide können in Tandemsequenzen katalytisch erzeugt werden und anschließend Umlagerungen eingehen. In einem Bericht von Murakami und Katsuki löst die Verwendung eines enantiomerenreinen Ruthenium(II)-Komplexes eine asymmetrische Umlagerung im Trio aus, die durch basische Hydrolyse unter Bildung enantiomerenangereicherter Allylamine beendet wird.^[151] Demzufolge führte die Behandlung des Allylsulfids **357** mit Tosylazid, Molekularsieb



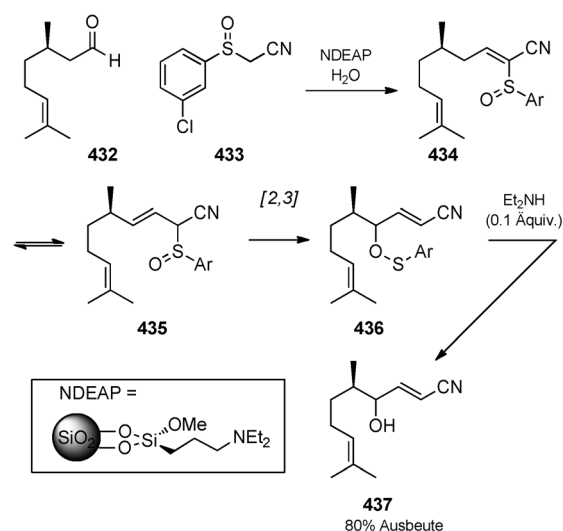
Schema 93. Ruthenium-katalysierte Sulfimidierung/[2,3]-sigmatrope Umlagerung im Trio. [Katsuki, 2002, Lit. [151]]

und dem (CO)Ru(salen)-Katalysator **431** zunächst zu dem Sulfimid **428** (Schema 93). Eine Umlagerung ergab das Sulfonamid **429**. Die basische Spaltung der Stickstoff-Schwefel-Bindung führte in guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen zu Allylaminen vom Typ **430**. Bei dieser Transformation handelt es sich um eine Verbesserung einer Kupfer-katalysierten Sulfimidierung/Umlagerung im Duett.^[152] Eisen(II) ist ebenfalls ein geeigneter Katalysator.^[153] Über katalytische und enantioselektive Sulfimidbildungen/[2,3]-Umlagerungen im Zweitopfverfahren wurde vor kurzem von Tamar und Mitarbeitern berichtet.^[154]

Eine katalytisch initiierte Tandemsequenz, die häufig in der Totalsynthese eingesetzt wurde, ist die ursprünglich von Nokami beschriebene Knoevenagel-Reaktion/Mislow-Evans-Umlagerung.^[155,156] Obwohl die Knoevenagel-Reaktion üblicherweise mit stöchiometrischen Mengen an Amin ausgelöst wird, ist das Amin chemisch betrachtet ein katalytisches Reagens. Ein kürzlich erschienenenes Beispiel für dieses Quartett an Reaktionen benutzte das festphasengebundene *N,N*-diethylaminopropylierte Kieselgel (NDEAP) als einen stabilen und rückgewinnbaren Katalysator (Schema 94).^[157] Die Knoevenagel-Reaktion zwischen Citronellal und Arylsulfinylacetonitril **433** ergab ein Vinylsulfoxid, das im Gleichgewicht mit dem Allylsulfoxid **435** stand. Durch eine [2,3]-sigmatrope Mislow-Evans-Umlagerung und Spaltung des Sulfenats entstand der Allylalkohol **437** als Diastereomergemisch. Die Knoevenagel-Reaktion kann selbst als Duett an Reaktionen angesehen werden. Vielleicht sollte die zuvor erwähnte Sequenz korrekter als Quintett an Reaktionen bezeichnet werden!

4. Verschiedene [X,Y]-Umlagerungen

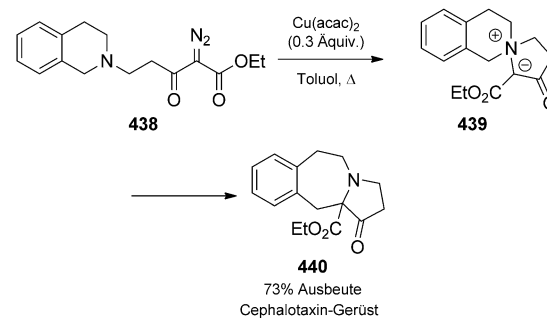
Etliche weitere [X,Y]-sigmatrope Umlagerungen sind thermisch und photochemisch erlaubt; ihre Mitwirkung kann allerdings schwerer nachzuweisen sein und sich von einfachen Protonentransferprozessen unterscheiden. Darüber hinaus verlaufen sie oft unter ähnlichen Bedingungen sowie in



Schema 94. Knoevenagel-/Mislow-Evans-Reaktion im Quintett. [Hagiwara, 2006, Lit. [157]]

Konkurrenz zu anderen Umlagerungen und treten selten unabhängig als individuelle, selektive Prozesse auf. Sie stellen jedoch ein wichtiges Forschungsgebiet dar. In Schema 38 und 48 bildete die [1,3]-Umlagerung von Sauerstoff zu Kohlenstoff einen konkurrierenden Prozess in den Claisen-Umlagerungen, und Rovis und Nasveshuk erforschten beispielsweise speziell dessen Optimierung für stereoselektive Synthesen.^[158] Hier werden nur wenige katalytische Beispiele in Tandemreaktionen erläutert.

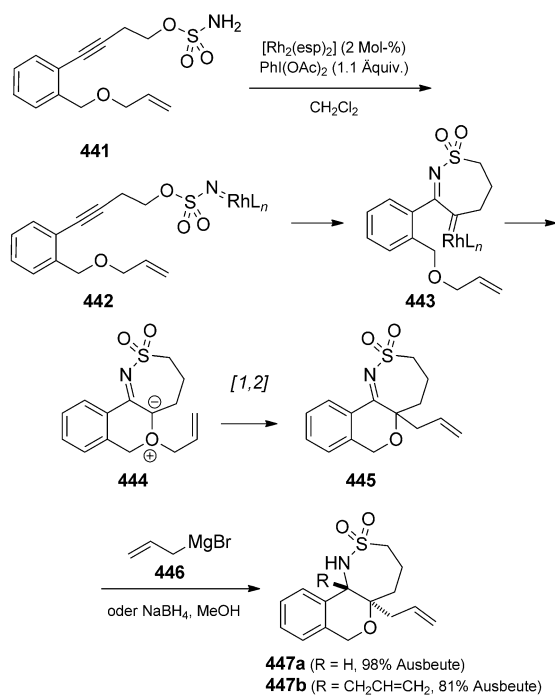
Mit Substraten ähnlich den in Schema 78–80 gezeigten, aber ohne das anhängende Olefin, können Ammoniumylide aus cyclischen Aminen erzeugt werden (**439**, Schema 95). Spirocyclische Intermediate gehen dann unter Ringerweite-



Schema 95. Padwa Ammoniumylidbildung/[1,2]-Umlagerung im Duett. [Padwa, 2001, Lit. [159]]

rung eine [1,2]-Umlagerung ein, die auch als Stevens-Umlagerung bekannt ist. Die Gruppen von Padwa, Saba und West nutzten jeweils ein solches Duett zum Aufbau anellierter bicyclischer Gerüste.^[159]

Um Metallnitrenen ein breiteres Spektrum an Reaktionen zu eröffnen, so wie es Metallcarbene zeigen, berichteten Thornton und Blakey über eine Metallnitrensynthese/Alkinmetathese im Quartett.^[160] Demzufolge ergab die Behandlung einfacher linearer Sulfamate **441** mit Phenylodoniumacetat

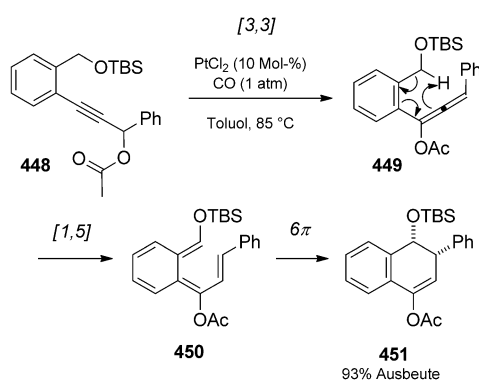


Schema 96. Rhodium-katalysierte Isomerisierung von Metallnitrenen zu Metallocarbenen; Ein Quartett an Reaktionen zur effizienten Umwandlung einfacher Alkine in komplexe bicyclische Strukturen. $\text{Rh}_2(\text{esp})_2 = \text{Rh}_2(\alpha, \alpha, \alpha', \alpha' \text{-Tetramethyl-1,3-benzoldipropionat})$ [Blakey, 2008, Lit. [160]]

und einem Rhodium(II)-Katalysator gefolgt von einer reduktiven Aufarbeitung in guten Ausbeuten bicyclische Oxathiazepane (**447**, Schema 96). Es wird angenommen, dass die Sequenz über einen Angriff des Alkins an einem elektrophilen Rhodiumnitren abläuft, was möglicherweise zu einem Vinylkation führt, das zu einem Iminmetallocarben **443** isomerisiert. Das Metallocarben kann dann durch den anhängenden Allylether abgefangen werden, wodurch ein Ylid **444** gebildet wird, das eine sigmatrope Umlagerung eingehen kann. Da auch Benzylether geeignet sind, handelt es sich hierbei wahrscheinlich um eine [1,2]-Umlagerung. Zwar konnten die resultierenden *N*-Sulfonylimine isoliert werden, sie waren aber empfindlich gegenüber Hydrolyse bei der Aufarbeitung. Daher ist es für die Umsetzung praktisch, sie in situ zu reduzieren oder mit einem metallorganischen Reagens in Reaktionen abzufangen, bei denen ein einziges Diastereomer entsteht.

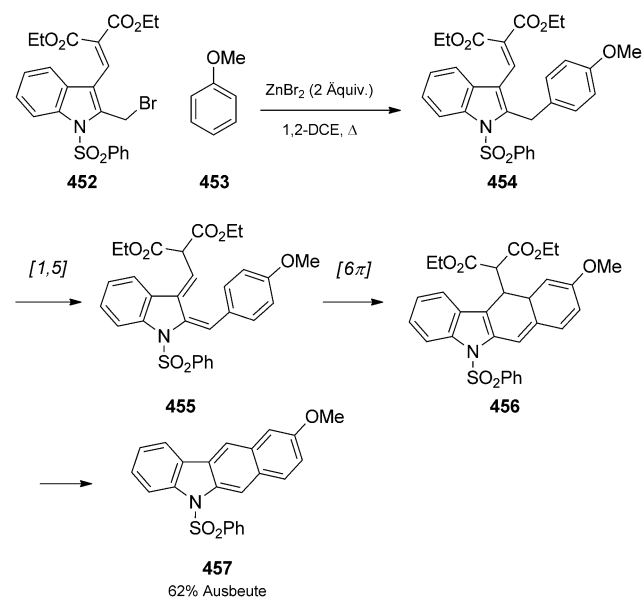
Unter Platin-Katalyse beobachteten Liang und Mitarbeiter eine [1,5]-Umlagerung die auf eine [3,3]-Umlagerung eines Propargylesters folgte (ein Prozess, der in Abschnitt 2.2.3 diskutiert wurde).^[161] Im speziellen wurde vorgeschlagen, dass der Propargylester **448** zunächst zu dem Allenylester **449** umlagert (zwei mögliche Diastereomere, Schema 97). Eine [1,5]-Umlagerung führt dann zur Bildung des Triens **450**, das in einer 6π -Cyclisierung zu dem Naphthylacetat **451** reagiert.

Im Rahmen ihrer Arbeit zur Ausarbeitung der Synthese von *N*-geschützten Brommethylindolen beschrieben Mohanakrishnan und Mitarbeiter eine ZnBr_2 -vermittelte Arylierung



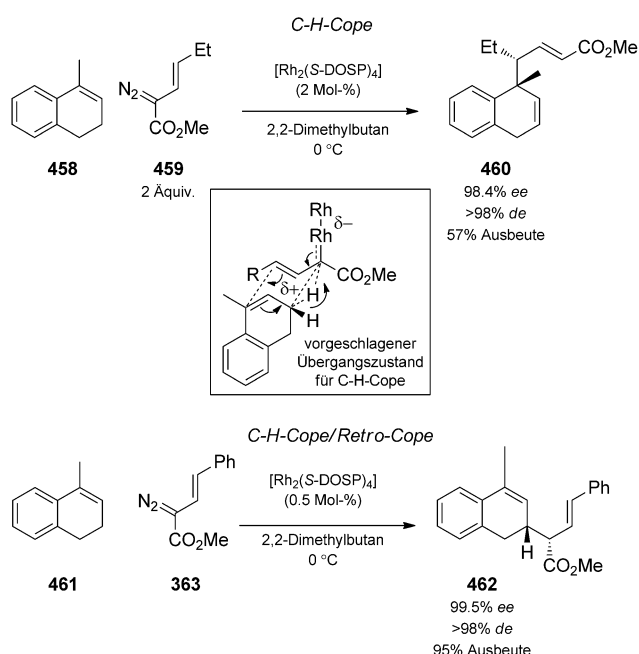
Schema 97. Platin-katalysierte [1,5]-H-Umlagerung im Trio. [Liang, 2008, Lit. [161]]

ung/[1,5]-sigmatrope Umlagerung im Trio.^[162] Die Dominosequenz wurde durch eine Zink(II)-vermittelte Arylierung des Brommethylindols **452** mit Anisol ausgelöst, eine Reaktion, die wahrscheinlich über einen Mechanismus ähnlich der Friedel-Crafts-Reaktion abläuft, und somit unter das Dach unserer Definition von Katalyse fällt (Schema 98). Es erfolgte eine [1,5]-sigmatrope Umlagerung zu dem Hexatrien **455**, das dann in einer 6π -Elektrocyclisierung weiterreagierte. Eliminierung von Malonat unter Rearomatisierung lieferte das anellierte Produkt **457**.



Schema 98. Zink(II)-vermittelte Arylierung/sigmatrope Umlagerung im Trio. [Mohanakrishnan, 2009, Lit. [162]]

Ihre Arbeiten mit Rhodiumcarbenoiden ausbauend (siehe auch Schema 2 und Schema 80) erforschten Davies und Mitarbeiter katalytische enantioselektive C-H-Aktivierungen. In Reaktionen von Dienen mit Vinyl diazoacetaten wurden nichtkonjugierte Produkte gebildet, was einen neuen mechanistischen Ablauf offenbarte, bestehend aus einer C-H-Aktivierung/Cope-Umlagerung (zum Beispiel **458** und **459** zu



Schema 99. Rhodium-katalysierte C-H-Aktivierung/Cope-Umlagerung und C-H-Aktivierung/Retro-Cope-Umlagerung im Duett. [Davies, 2004, Lit. [163b]]

460, Schema 99).^[163] Für sich allein handelt es sich hierbei nicht um ein Duett an Reaktionen, sondern vielmehr um einen neuen Reaktionstyp, der in einem konzertierten Prozess eine C-H-Aktivierung mit einer Cope-Umlagerung kombiniert (siehe Schema für den vorgeschlagenen Übergangszustand). In der Reaktion von Naphthalinen mit dem phenylsubstituierten Vinyl diazoacetat **363** folgt der Reaktion eine Retro-Cope-Umlagerung unter Bildung von **462**, dem erwarteten Produkt einer direkten C-H-Insertion.^[163b] Die deutlich höhere Diastereoselektivität als bei anderen direkten C-H-Insertionen lieferte den Beleg für dieses „versteckte“ Duett an Reaktionen. Davies veranschaulichte den Nutzen der C-H-Aktivierung/Cope-Umlagerung in der Totalsynthese.^[163c] Dieses neuartige Verfahren bildet einen weiteren Hinweis auf die spannenden Möglichkeiten der Nutzung neuartiger Reaktivitäten in der Synthesechemie.

5. Ausblick

Bei den hier erläuterten Reaktionen handelt es sich um sehr einfache bis sehr komplizierte Reaktionen. Sobald Chemiker ein ausgeprägtes mechanistisches Verständnis von Reaktivität und Selektivität entwickelten und mögliche Einflüsse in komplizierteren Systemen berücksichtigten, wurde jede einzelne von ihnen möglich, und vielseitigere Kombinationen bildeten sich heraus. Häufig resultieren große Erfolge aus der Beobachtung „unerwarteter“ Produkte. Oftmals werden Tandemprozesse anhand solcher Nebenprodukte aufgedeckt. Da Chemiker nach zunehmender Reaktionskontrolle streben und jeder Katalysator und jedes Reagens mehr leisten soll, werden Fortschritte sicherlich sowohl von

der Kreativität beim Entwurf der Substrate als auch von der systematischen mechanistischen Untersuchung abhängen. Durch den Einsatz von Tandemprozessen sollte es uns gelingen, Szenarien zu entwerfen, in denen verschiedene Mechanismen möglich sind, aber nur der gewünschte Reaktionsweg tatsächlich abläuft. In einigen Fällen wird dies eine Vielzahl kompatibler Reagentien umfassen, die verschiedene Umsetzungen durchführen; in anderen werden sich die Katalysatoren selbst als Vermittler zahlreicher unterschiedlicher Prozesse erweisen, analog der „gleichzeitigen Katalyse“.^[164] Ein solches Gesamtverständnis konformativer Elemente, der Selektivität der Reaktion und der Katalysatorkompatibilität würde es uns ermöglichen, ein einziges einfaches Substrat durch eine spezifische Reaktionssequenz gezielt in ein gewünschtes komplexes Produkt umzuwandeln. Obwohl dies außerhalb des Umfangs unseres Aufsatzes liegt, lassen wir uns von Heathcocks Synthesen zur Serie der Daphniphyllum-Alkaloide inspirieren, in denen die sorgfältige Auswahl des Substrats ein „Einrollen“ des Moleküls zur Folge hatte, um eine Struktur aufzubauen, die nur wenige Stufen von dem gewünschten Naturstoff entfernt ist.^[165] Mit zunehmender Katalysatoraktivität und verbesserter Kontrolle der Selektivität in Kaskadenprozessen werden Synthesechemiker beispiellose Erfolge beim hoch effizienten Aufbau komplexer Strukturen in nur wenigen Schritten feiern können.

Wir danken Dr. Wen-Bo Liu und Nathan Bennett für hilfreiche Kommentare und Bearbeitungen, und wir danken dem NIH-NIGMS (R01GM080269), Amgen, Abbott, Boehringer Ingelheim, der ACS Organic Division (Stipendium für J.A.M.), Bristol-Meyers Squibb (Stipendium für J.A.M.), Pfizer-UNCF (Stipendium für R.S.) und Caltech für die finanzielle Unterstützung. A.C.J. dankt der Wake-Forest-Universität für die Starthilfe und dem NIH-NRSA (F32GM082000) für die Förderung im Rahmen eines Postdoktorandenstipendiums.

Eingegangen am 27. März 2013

Online veröffentlicht am 12. Februar 2014

Übersetzt von Kerstin Mühle, Chemnitz

- [1] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163.
- [2] a) K. Ichikawa, K. Nonaka, T. Matsumoto, B. Kure, K. Yoon, Y. Higuchi, T. Yagi, S. Ogo, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2993–2994; b) T. Ikariya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 1–16.
- [3] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17–22.
- [4] Allgemeine Übersichten zur Tandemchemie: a) E. A. Anderson, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3997–4006; b) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis* **2007**, 1–21; c) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173; e) D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379; f) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136; g) R. A. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 13103–13159; h) H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1361–1363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1332–1334; weitere Übersichten einschließlich pericyclischer Reaktionen: i) K. Neuschütz, J. Velker, R. Neier, *Synthesis* **1998**, 227–255; j) S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–165.

- [5] A. C. Cope, E. M. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 441–444.
- [6] a) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1847–1882; b) U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 961–1008.
- [7] a) R. K. Bramley, R. Grigg, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 99b–100; b) T. Kawasaki, Y. Nonaka, K. Watanabe, A. Ogawa, K. Higuchi, R. Terashima, K. Masuda, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1200–1204; c) B. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5115–5120.
- [8] a) B. Ganem, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 1014–1023; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 936–945; b) L. E. Overman, *Angew. Chem. Angew. Chem.* **1984**, 96, 563–573; *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565–573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 579–586; c) T. G. Schenck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2058–2066; d) R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205–247.
- [9] J. M. Brown, B. T. Golding, J. J. Stofko, *Chem. Commun.* **1973**, 319–320.
- [10] a) H. M. L. Davies, D. M. Clark, T. K. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5659–5662; b) H. M. L. Davies, H. D. Smith, O. Korkor, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1853–1856; c) B. D. Schwartz, J. R. Denton, Y. Lian, H. M. L. Davies, C. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8329–8332, zit. Lit.
- [11] Im Laufe der abschließenden Vorbereitungen dieses Manuskripts wurde eine Gold-katalysierte enantioselektive Cope-Umlagerung beschrieben: R. J. Felix, D. Weber, O. Gutierrez, D. J. Tantillo, M. R. Gagné, *Nat. Chem.* **2012**, 4, 405–409.
- [12] L. C. Miller, J. M. Ndugnu, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2434–2438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2398–2402.
- [13] a) A. Padwa, J. M. Kassir, M. A. Semones, M. D. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 53–62; b) A. Padwa, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617, 3–16, zit. Lit.; c) A. Padwa, K. E. Krumpe, Y. Gareau, U. Chiacchio, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2523–2530.
- [14] Y. Ni, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2609–2614.
- [15] a) S. Y. Kim, Y. Park, Y. K. Chung, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 425–428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 415–418; b) H. Kusama, Y. Onizawa, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16500–16501.
- [16] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3478–3519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410–3449.
- [17] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 6856–6858; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6754–6756.
- [18] a) R. Sarpong, J. T. Su, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13624–13625; b) J. T. Su, R. Sarpong, B. M. Stoltz, W. A. Goddard III, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 24–25.
- [19] a) J. Limanto, M. L. Snapper, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8071–8072; b) M. L. Snapper, J. A. Tallarico, M. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1478–1479.
- [20] a) S. Yeo, N. Hatae, M. Seki, K. Kanematsu, *Tetrahedron* **1995**, 51, 3499–3506; b) K. Hayakawa, K. Aso, M. Shiro, K. Kanematsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5312–5320.
- [21] a) J. A. Berson, M. Jones, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5019–5020; b) J. A. Berson, E. J. Walsh, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4730–4732; c) D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4765–4766.
- [22] S. Arns, L. Barriault, *Chem. Commun.* **2007**, 2211–2221.
- [23] C. M. Tice, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 9–13.
- [24] A. Balakumar, J. Seelvasakaran, K. Rajagopalan, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5482–5486.
- [25] P. A. Jacobi, L. M. Armacost, H. L. Briellmann, R. O. Cann, J. I. Kravitz, M. J. Martinelli, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5292–5304.
- [26] S. S. Hussaini, A. R. N. Raj, C. A. M. A. Huq, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 775–778.
- [27] a) M. M. Bio, J. L. Leighton, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1693–1700, zit. Lit.; b) M. M. Bio, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2905–2907.
- [28] a) P.-C. Chiang, J. Kaebamrung, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3520–3521; b) M. He, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 418–419.
- [29] a) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9427–9433; b) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7950–7960.
- [30] S. R. Waetzig, D. K. Rayabarapu, J. D. Weaver, J. A. Tunge, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 5099–5102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4977–4980.
- [31] W. G. Dauben, A. Chollet, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1583–1586.
- [32] K. Krohn, S. Bernhard, *Synthesis* **1996**, 699–701.
- [33] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, 45, 6157–3166.
- [34] a) K. C. Majumdar, A. Safiul, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2008**, 64, 597–643; b) A. M. Martín Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939–3002; c) M. Hiersemann, L. Abraham, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1461–1471.
- [35] A. Nissen, W. Rebafka, W. Aquila, United States Patent 4288636, 09/08/, **1981**.
- [36] S. Gester, P. Metz, O. Zierau, G. Vollmer, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1015–1018.
- [37] a) K. C. Nicolaou, J. Li, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4394–4398; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4264–4268; b) E. J. Tisdale, I. Slobodov, E. A. Theodorakis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4418–4422.
- [38] a) H. Uzawa, K. Hiratani, N. Minoura, T. Takahashi, *Chem. Lett.* **1998**, 307–308; b) eine Übersicht zur thermischen Tandem-Claisen-Umlagerung in der supramolekularen Chemie: K. Hiratani, M. Albrecht, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2413–2421.
- [39] H. Tanimoto, R. Saito, N. Chida, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 358–362.
- [40] S. Hanessian, P. Compain, *Tetrahedron* **2002**, 58, 6521–6529.
- [41] H. M. L. Davies, X. Dai, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6680–6684.
- [42] J. Schoepfer, C. Marquis, C. Pasquier, R. Neier, *Chem. Commun.* **1994**, 1001–1002.
- [43] J. Mulzer, H. Bock, W. Eck, J. Buschmann, P. Luger, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 450–452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 414–416.
- [44] S. Kaden, M. Hiersemann, *Synlett* **2002**, 1999–2002.
- [45] 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, 741–743.
- [46] G. Nordmann, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4978–4979.
- [47] X. Wei, J. C. Lorenz, S. Kapadia, A. Saha, N. Haddad, C. A. Busacca, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4250–4253.
- [48] a) J. L. Wood, G. A. Moniz, *Org. Lett.* **1999**, 1, 371–374; b) I. Drutu, E. S. Krygowski, J. L. Wood, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7025–7029; c) J. L. Wood, A. A. Holubec, B. M. Stoltz, M. M. Weiss, J. A. Dixon, B. D. Doan, M. F. Shamji, J. M. Chen, T. P. Heffron, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6326–6327; d) J. L. Wood, B. M. Stoltz, H.-J. Dietrich, D. A. Pflum, D. T. Petsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9641–9651.
- [49] B. M. Trost, G. Dyker, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7809–7811.
- [50] J. A. May, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12426–12427.
- [51] J. M. Reuter, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3360–3364.
- [52] a) J. Le Nôtre, L. Brissieux, D. Sémeril, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Commun.* **2002**, 1772–1773; b) H. B. Ammar, J. Le Nôtre, M. Salem, M. T. Kaddachi, L. Toupet, J.-L. Renaud, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 22, 4055–4064; c) H. N. Ammar, J. Le Nôtre, M. Salem, M. T. Kaddachi, P. H. Dixneuf, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 662, 63–69; d) J. Le Nôtre, R. Touzani, O. Lavastre, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 783–791.

- [53] a) B. Schmidt, *Synlett* **2004**, 1541–1544; b) B. Schmidt, H. Wildemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3145–3163.
- [54] T. Higashino, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4193–4195.
- [55] J. S. Swenton, D. Bradin, B. D. Gates, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6156–6163.
- [56] a) S. G. Nelson, K. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4232–4233; b) B. D. Stevens, S. G. Nelson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4375–4379; c) S. G. Nelson, C. J. Bungard, K. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13000–13001.
- [57] K. Tanaka, E. Okazaki, Y. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10822–10823.
- [58] a) P. Eilbracht, A. Gersmeier, D. Lennartz, T. Huber, *Synthesis* **1995**, 330–334; b) T. Sattelkau, P. Eilbracht, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1905–1908; c) T. Sattelkau, P. Eilbracht, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9647–9648; d) T. Sattelkau, C. Hollmann, P. Eilbracht, *Synlett* **1996**, 1221–1223; e) D. P. Dygutsch, P. Eilbracht, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5461–5468.
- [59] X. Li, A. E. Keon, J. A. Sullivan, T. V. Ovaska, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3287–3290, zit. Lit.
- [60] I. Nakamura, G. B. Bajracharya, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 174–175.
- [61] S. I. Lee, Y. Fukumoto, N. Chatani, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3345–3347.
- [62] a) K. M. Kim, H. R. Kim, E. K. Ryu, *Heterocycles* **1993**, 36, 497–505; b) H. J. Kim, G. Seo, J. Kim, K. H. Choic, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, 25, 1726–1728; c) N. W. Reich, C. Yang, Z. Shi, C. He, *Synthesis* **2006**, 1278–1280; d) A. M. Bernard, M. T. Cocco, V. Onnis, P. P. Piras, *Synthesis* **1997**, 41–43; e) V. H. Grant, B. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1237–1239; f) M. R. Saidi, *Heterocycles* **1982**, 19, 1473–1475; g) V. M. Feoktistov, L. I. Bunina-Krivorukova, K. V. Bal'yan, *Zh. Org. Khim.* **1978**, 14, 807–811; h) K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 469–475.
- [63] a) L. A. Adrio, K. K. (M.) Hii, *Chem. Commun.* **2008**, 2325–2327; b) R. Nguyen, Z. Yao, C. Li, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2397–2399; c) S. W. Youn, J. I. Eom, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6705–6707; d) M. Matsui, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 2657–2661; e) V. K. Ahluwalia, K. Karora, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 335–338; f) F. Bigi, S. Carlonia, R. Maggi, C. Muchetti, M. Rastelli, G. Sartori, *Synthesis* **1998**, 301–304.
- [64] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2151–2153.
- [65] a) B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8132–8133; b) B. D. Sherry, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15978–15979.
- [66] A. Saito, T. Konishi, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2010**, 12, 372–374.
- [67] A. Saito, S. Oda, H. Fukaya, Y. Hanzawa, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1517–1524.
- [68] Y. K. Liu, J. Q. Qian, S. J. Lou, Z. Y. Xu, *Synlett* **2009**, 2971–2976.
- [69] N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2806–2809; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2750–2752.
- [70] X.-Z. Shu, D. Shu, C. M. Schienebeck, W. Tang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7698–7711.
- [71] P. Mauleón, J. L. Krinsky, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5413–5420.
- [72] a) H.-S. Yeom, S.-J. Yoon, S. Shin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4817–4820; b) A. Buzas, F. Istrate, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1957–1959.
- [73] a) L. Zhang, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1442–1443; b) L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16804–16805.
- [74] a) S. Wang, L. Zhang, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4585–4587; b) S. Wang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8414–8415; c) J. Barluenga, L. Riesgo, R. Vicente, L. Lopez, M. J. Tomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7772–7773.
- [75] A. Buzas, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12614–12615.
- [76] S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett* **2010**, 692–706.
- [77] J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1350–1357.
- [78] T. Schwier, A. W. Sromek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9868–9878.
- [79] K. Itami, D. Yamazaki, J. Yoshida, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2161–2164.
- [80] S. P. Watson, G. R. Knox, N. M. Heron, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9763–9766.
- [81] a) P. Wipf, D. L. Waller, J. T. Reeves, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8096–8102; b) P. Wipf, S. Ribe, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1503–1505.
- [82] a) A. M. Zaed, M. D. Swift, A. Sutherland, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2678–2680; b) M. D. Swift, A. Donaldson, A. Sutherland, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3241–3244; c) M. D. Swift, A. Sutherland, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5239–5242.
- [83] C. E. Anderson, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412–12413.
- [84] S. Borrelly, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2714–2717.
- [85] W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 682–685.
- [86] B. M. Trost, C. Jonasson, M. Wucher, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12736–12737.
- [87] D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* **2006**, 4096–4098.
- [88] J. Gonda, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3600–3608; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3516–3524, zit. Lit.
- [89] a) C. Heescher, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4399–4404; b) N. M. Friedemann, A. Härter, S. Brandes, S. Grob, D. Gerlach, W. Münch, D. Schollmeyer, U. Nubbemeyer, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2346–2358, zit. Lit.
- [90] a) T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2911–2912; b) T. H. Lambert, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13646–13647; c) V. M. Dong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2448–2449.
- [91] E. Vedejs, M. Gingras, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 579–588.
- [92] K. Honda, H. Yasui, *Synlett* **2003**, 2380–2382.
- [93] C. Kuhn, L. Skaltsounis, C. Monneret, J.-C. Florent, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2585–2595.
- [94] a) V. Boyarskikh, A. Nyong, J. D. Rainier, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5454–5457; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5374–5377; b) A. M. Nyong, J. D. Rainier, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 746–748; c) A. V. Novikov, A. R. Kennedy, J. D. Rainier, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 993–996; d) A. V. Novikov, A. Sabahi, A. M. Nyong, J. D. Rainier, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 911–915.
- [95] a) L. A. Paquette, D. Friedrich, R. D. Rogers, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3841–3849; b) C. M. G. Philippo, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2762–2764.
- [96] H. J. Bae, B. Baskar, S. E. An, J. Y. Cheong, D. T. Thangadurai, I. Hwang, Y. H. Rhee, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2295–2298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2263–2266.
- [97] R. M. Horowitz, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1518–1522.
- [98] M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 10244–10247; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10090–10093.
- [99] T. Ito, L. E. Overman, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3272–3273.
- [100] S. Stas, K. A. Tehrani, G. Laus, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3457–3463.
- [101] a) C. Agami, C. Francois, C. Puchot-Kadouri, *Synlett* **1998**, 449–456; b) C. Agami, F. Couty, M. Poursoulis, *Synlett* **1992**, 847–848.
- [102] M. P. McCormack, T. Shalumova, J. M. Tanski, S. P. Water, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3906–3909.
- [103] a) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 352–359; b) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rhode, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7568–7569; c) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4894–4906; d) E. J. Jacobsen, J. Levin, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4329–

- 4336; e) L. E. Overman, G. M. Robertson, A. J. Robichaud, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2598–2610.
- [104] L. E. Overman, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6432–6446.
- [105] a) K. M. Brummond, S. Hong, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 907–916; b) K. M. Brummond, J. Lu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1347–1349.
- [106] A. Cooke, J. Bennett, E. McDaid, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 903–905.
- [107] D. García-Cuadrado, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **2008**, 4619–4621.
- [108] a) L. D. M. Lolkema, C. Semeyn, L. Ashek, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7129–7140; b) L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, C. Semeyn, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7115–7128.
- [109] a) R. Jasti, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13640–13648; b) R. Jasti, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2175–2178; c) R. Jasti, C. D. Anderson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9939–9945; d) S. D. Rychnovsky, S. Marumoto, J. J. Jaber, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3815–3818.
- [110] a) S. R. Crosby, J. R. Harding, C. D. King, G. D. Parker, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 577–580; b) W. R. Roush, G. J. Dilley, *Synlett* **2001**, 0955–0959; c) C. Semeyn, R. H. Blaauw, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3426–3427.
- [111] a) K. P. Chan, T. P. Loh, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4491–4494; b) S. Marumoto, J. J. Jaber, J. P. Vitale, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3919–3922.
- [112] a) S. Sumida, M. Ohga, J. Mitani, J. Nokami, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1310–1313; b) J. Nokami, K. Yoshizane, H. Matsuura, S. Sumida, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6609–6610.
- [113] a) T.-P. Loh, Q.-Y. Hu, K.-T. Han, H.-S. Cheng, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2669–2672; b) H. S. Cheng, T. P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4990–4991; c) T.-P. Loh, Q.-Y. Hu, L.-T. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2450–2451.
- [114] a) A. V. Malkov, M. A. Kabeshov, M. Barlog, P. Kocovsky, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1570–1573; b) T.-P. Loh, Q.-Y. Hu, L.-T. Ma, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2389–2391; c) C.-L. K. Kee, C.-H. A. Lee, K.-T. Tan, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1281–1283; d) S. K. Yongin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4823–4828; e) T. P. Loh, C. L. K. Lee, K. T. Tan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2985–2987.
- [115] a) C. L. Pereira, Y. Chen, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6066–6067; b) Y.-H. Chen, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4568–4569.
- [116] a) P. V. Ramachandran, D. Pratihari, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2087–2090; b) P. V. Ramachandran, D. Pratihari, D. Biswas, *Chem. Commun.* **2005**, 1988–1989.
- [117] M. L. Bolla, B. Patterson, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16044–16045.
- [118] a) J. E. Dalgard, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1589–1591; b) J. E. Dalgard, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15662–15663.
- [119] Für ein seltenes Beispiel einer Umlagerung, an der ausschließlich Kohlenstoff beteiligt ist siehe: J. E. Baldwin, F. J. Urban, *J. Chem. Soc. D* **1970**, 165–166.
- [120] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 625–634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 563–572.
- [121] M. Hiersemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 483–491.
- [122] T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885–902.
- [123] M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919–939.
- [124] Y. Zhang, J. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 941–953.
- [125] J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1027–1038.
- [126] A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341–2372.
- [127] M. P. Doyle, W. H. Tamblin, V. Baheri, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5094–5102.
- [128] a) K. L. Greenman, D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5219–5225; b) D. S. Carter, D. L. Van Vranken, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1303–1305.
- [129] S. Kitagaki, Y. Yanamoto, H. Okubo, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Heterocycles* **2000**, *54*, 623–628.
- [130] A. G. H. Wee, Q. Shi, Z. Wang, K. Hatton, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 897–909.
- [131] a) T. A. Chappie, R. M. Weekly, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6523–6526; b) C. J. Moody, R. J. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6005–6008.
- [132] a) M. C. Pirrung, J. A. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6060–6062; b) E. J. Roskamp, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6062–6063.
- [133] J. S. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6193–6196.
- [134] a) M. P. Doyle, J. H. Griffin, M. S. Chinn, D. van Leusen, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1917–1925; b) M. P. Doyle, D. C. Forbes, M. M. Vasbinder, C. S. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7653–7654, zit. Lit.; c) S. Kitagaki, Y. Yanamoto, H. Tsutsui, M. Anada, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6361–6364; d) H. Tsutsui, M. Matsuura, K. Makino, S. Nakamura, M. Nakajima, S. Kitagaki, S. Hashimoto, *Isr. J. Chem.* **2001**, *41*, 283–295; e) N. Shimada, S. Nakamura, M. Anada, M. Shiro, S. Hashimoto, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 488–489.
- [135] Z. Li, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 396–401.
- [136] a) J. S. Clark, P. B. Hodgson, *Chem. Commun.* **1994**, 2701–2702; b) J. S. Clark, P. B. Hodgson, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2519–2522; c) J. S. Clark, P. B. Hodgson, M. D. Goldsmith, L. J. Street, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3312–3324.
- [137] D. L. Wright, R. M. Weekly, R. Groff, M. C. McMills, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2165–2168.
- [138] D. Muron, M. Mucedda, A. Saba, *Heterocycles* **2009**, *78*, 635–644.
- [139] a) D. M. Hodgson, D. Angrish, S. P. Erickson, J. Kloesges, C. H. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5553–5556; also, b) D. M. Hodgson, D. Angrish, A. H. Labande, *Chem. Commun.* **2006**, 627–628; c) D. M. Hodgson, D. Angrish, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2509–2514.
- [140] a) P. de March, M. Moreno-Mañas, I. Ripoll, F. Florencio, S. García-Blanco, S. Martínez-Carrera, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3673–3674; b) P. de March, M. Moreno-Mañas, J. L. Roca, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5149–5151.
- [141] T. R. Hoye, C. J. Dinsmore, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 169–172.
- [142] G. K. Murphy, F. G. West, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4359–4361.
- [143] Y. Kato, K. Miki, F. Nishino, K. Ohe, S. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2619–2621.
- [144] P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, *Chem. Commun.* **2008**, 238–240.
- [145] A. Soheili, U. Tambar, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12956–12959.
- [146] R. Grigg, J. Markandu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 279–282.
- [147] a) D. Aburano, F. Inagaki, S. Tomonaga, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5590–5594; b) C. Mukai, T. Hirose, S. Teramoto, S. Kitagaki, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10983–10994.
- [148] R. G. Carter, T. C. Bourland, *Chem. Commun.* **2000**, 2031–2032.
- [149] N. Komatsu, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2339–2342.
- [150] a) H. Bao, X. Qi, U. K. Tambar, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1206–1208; b) H. Bao, X. Qi, U. K. Tambar, *Synfacts* **2011**, 1789–1792.
- [151] M. Murakami, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3947–3949.
- [152] H. Takada, Y. Nishibayashi, K. Ohe, S. Uemura, C. P. Baird, T. J. Sparey, P. C. Taylor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6512–6518.
- [153] T. Bach, C. Körber, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2358–2367.
- [154] H. Bao, U. Tambar, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18495–18498.
- [155] J. Nokami, T. Mandai, Y. Imakura, K. Nishiuchi, M. Kawada, S. Wakabayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4489–4490.
- [156] Beispiele in der Totalsynthese: J. Nokami, T. Taniguchi, Y. Ogawa, *Chem. Lett.* **1995**, 43–44.

- [157] H. Hagiwara, K. Isobe, A. Numamae, T. Hoshi, T. Suzuki, *Synlett* **2006**, 1601–1603.
- [158] C. G. Nasveschuk, T. Rovis, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 240–254.
- [159] a) A. Padwa, L. S. Beall, C. K. Eidell, K. J. Worsencroft, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2414–2421; b) A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2895–2898; c) J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2949–2952.
- [160] A. R. Thornton, S. B. Blakey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5020–5021.
- [161] X.-Z. Shu, K.-G. Ji, S.-C. Zhao, Z.-J. Zheng, J. Chen, L. Lu, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10556–10559.
- [162] V. Dhayalan, J. A. Clement, R. Jagan, A. K. Mohanakrishnan, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 531–546.
- [163] a) H. M. L. Davies, D. G. Stafford, T. Hansen, *Org. Lett.* **1999**, 1, 233–236; b) H. M. L. Davies, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10862–10863; c) H. M. L. Davies, X. Dai, M. S. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2485–2490.
- [164] A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3842–3848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3754–3760.
- [165] C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 14323–14327.