

Chimia 46 (1992) 457–468
 © Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
 ISSN 0009-4293

6-Unsubstituierte 2H-Pyran-2-one Synthese und Reaktivität**

Vratislav Kvita^{a)}* und Walter Fischer^{b)}

Abstract. Although the 2H-pyran-2-ones have been known for more than 100 years, their importance as versatile intermediates was not widely recognized before the sixties of this century. Until then, the C(6)-unsubstituted derivatives represented only a small minority due to their difficult accessibility. This review is dealing in the first part with the syntheses as well as, in the second part, with the reactivities of most of the C(6)-unsubstituted 2H-pyran-2-ones known so far. Of all reactions of the 2H-pyran-2-ones, the *Diels-Alder* cycloaddition is the most studied. Depending on conditions, the 2H-pyran-2-one ring can react as dienophile or as enophile. Furthermore, the subsequent elimination of CO₂ from the formed bicyclic lactone can frequently be influenced. This opens the opportunity of stereoselective syntheses. Recently, there were also reports on [4+3] and [3+2] cycloadditions. The photochemistry of the 2H-pyran-2-ones was studied intensely in the seventies of this century. Again, the enormous versatility of this ring system was demonstrated. Depending on conditions and substituent patterns, some ring contraction, ring opening, or dimerization by [4+4], [2+2], or [4+2] cycloaddition occurs. However, the highest variability in the reactivity of the C(6)-unsubstituted 2H-pyran-2-ones is demonstrated in their reactions with nucleophiles. These reactions, mostly accompanied by ring opening, give different, often otherwise difficultly accessible products depending on the conditions. The reactions with N-nucleophiles were the most productive so far, but also H-, O-, and C-nucleophiles gave interesting products. In recent years, much more became known about the synthesis and reactivity of C(6)-unsubstituted 2H-pyran-2-ones. This opened further possibilities of their applications in all fields of modern organic synthesis.

Teil I: Synthese

1. Einleitung

Die ersten Arbeiten, mit denen die Entwicklungsgeschichte der 2H-Pyran-2-on-Chemie beginnt [1][2], wurden schon vor 100 Jahren publiziert. Seit dieser Zeit ist die Zahl der hergestellten 2H-Pyran-2-on-Derivate in eine kaum überschaubare Breite angewachsen. Es ist dabei auffallend, dass die 6-unsubstituierten 2H-Pyran-2-one bis in die sechziger Jahre eine verschwindend kleine Minderheit darstell-

ten. Dies liegt vermutlich in der oft schwierigen Einführung der Formyl-Gruppe, die im fertigen 2H-Pyran-2-on-Ring die 6-Stellung darstellt. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass eine lange Zeit nur die aus der Äpfelsäure leicht herstellbare Cumalinsäure als Zwischenprodukt für die Synthese einiger weiterer Derivate zur Verfügung stand.

Erst nach der Entdeckung der 6-unsubstituierten 2H-Pyran-2-one als Bestandteil von hochaktiven Naturstoffen, und erst nachdem auch noch das synthetische Potential dieses speziellen Substitutionsmusters des 2H-Pyran-2-ons erkannt wurde, hat sich das präparative Interesse in dieser Richtung intensiviert. Diesem Trend entspricht auch die Zahl der diesbezüglichen Veröffentlichungen der letzten 50 Jahre: über 90% aller Arbeiten über 6-unsubstituierte 2H-Pyran-2-one wurden in den letzten drei Dekaden publiziert. Heute kann wohl gesagt werden, dass die-



Vratislav Kvita: geboren 1924 in Benesov (CSFR) geboren. Chemiestudium an der Charles Universität in Prag. Doktorarbeit an der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften in Prag. Später war er als Forschungsschemiker am Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie in Prag tätig. 1960 wechselte er zu der Firma *Leciva*, Prag, als Chef-Technologe. 1969 emigrierte er in die Schweiz und arbeitete seither in den Zentralen Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG* an der Synthese von organischen Zwischen- und Endprodukten. 1989 trat er in den Ruhestand.



Walter Fischer: geboren 1948 in Luzern. 1967–70 Chemiestudium an der Universität Basel. 1974 Promotionsarbeit unter der Leitung von Prof. C.A. Grob auf dem Gebiet der heterolytischen Fragmentierung. Nach postdoktoraler Forschung und Assistententätigkeit in der gleichen Gruppe erfolgte 1975–76 ein Aufenthalt an der University of Arizona, Tucson, USA bei Prof. H.K. Hall mit Arbeiten auf dem Gebiet der Bicyclobutane. Weitere postdoktorale Tätigkeit bei Prof. C.A. Grob, diesmal auf dem Gebiet der Chinuclidine und Norbornane. 1978 Übertritt in die Zentralen Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG*. Seither Bearbeitung verschiedener Gebiete der aromatischen und heterocyclischen Chemie (zunächst Synthese von Photosensibilisatoren und Photoinitiatoren für Photopolymere, später von Funktionellen Farbstoffen, z. B. photochromen, chromogenen und thermochromen Verbindungen sowie NIR-Farbstoffen für Anwendungen wie Optische Datenspeicher, Photochemisches Lochbrennen und Photodynamische Therapie von Tumoren). Seit 1984 Gruppenleiter, seit 1986 Projektleiter.

*Korrespondenz: Dr. V. Kvita

^{a)} Vogesenstr. 71
 CH-4153 Reinach

^{b)} *Ciba-Geigy AG*
 Division Polymere
 K 401.212
 CH-4002 Basel

** Die vorliegenden Arbeiten wurden in den Zentralen Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG* durchgeführt.

se spezielle 2H-Pyran-2-on-Chemie einen derartigen Stand erreicht hat, dass mit den heute bekannten Methoden beinahe alle bisher noch nicht beschriebenen 2H-Pyran-2-one dieser Reihe hergestellt werden können.

Von allen Umwandlungen des 2H-Pyran-2-on-Rings ist die Diels-Alder-Cycloaddition mit Abstand am besten untersucht und belegt worden. In den ältesten Arbeiten spielte dabei das 2H-Pyran-2-on die Rolle eines Enophils. Erst viel später, in den 70er und besonders in den 80er Jahren, wurden Bedingungen für eine Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf untersucht und in der Naturstoff-Synthese angewandt. Es sind auch photochemische Dimerisierungen, die entweder [4+4]-, [2+2]- oder [4+2]-Cycloadditionen darstellen, bekannt. Neuerdings sind ausserdem [4+3]- und [3+2]-dipolare Cycloadditionen beschrieben worden.

Zu den besonders typischen Reaktionen der 6-nichtsubstituierten 2H-Pyran-2-

one gehören die nucleophilen Reaktionen mit H⁻, C⁻, O⁻ und vor allem mit primären oder sekundären Aminen, die dank der freien C(6)-Stellung besonders leicht und mannigfaltig reagieren. Diese Reaktionen, die erst in der letzten Zeit im einzelnen studiert wurden, eröffnen ganz neue und unerwartete Möglichkeiten in der Ausnutzung dieses 2H-Pyran-2-on-Typs.

Über die 2H-Pyran-2-on-Chemie wurden zwar früher einige Übersichtsreferate veröffentlicht, jedoch ohne Substitutionseinschränkung [3-6]. Ziel der vorliegenden Zusammenfassung ist, nur die relativ neuen 6-unsubstituierten 2H-Pyran-2-one zu behandeln. Zuerst werden Methoden gezeigt, die zu verschiedenen Substitutionsmustern führen. An verschiedenen Umwandlungsbeispielen werden im zweiten Teil Anwendungsmöglichkeiten verschiedener 2H-Pyran-2-on-Derivate dieser Reihe beschrieben.

2. Synthesen

2.1. 2H-Pyran-2-on

Eines der am längsten bekannten 2H-Pyran-2-one ist das völlig unsubstituierte 2H-Pyran-2-on (1). Wegen der ständig wachsenden Bedeutung als wichtiges Zwischenprodukt hat seine Synthese eine

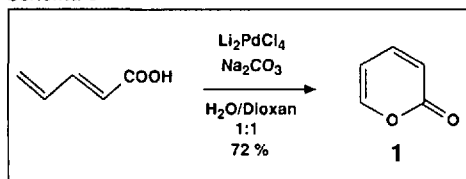
lange Entwicklung durchgemacht, ausgehend von einer vor 100 Jahren oft verwendeten Pyrolyse-Reaktion [1] und deren verbesserter Form [7], bis hin zur homogen-katalytischen Methode [8] (Schema 1). Auch die Variante von Zakharkin und Sorokina [9] bzw. Schirmann und Dreux [10] kann unter Umständen nützlich sein. Sie gibt zwar schlechtere Ausbeuten, dafür wird aber mit billigeren Edukten gearbeitet (Schema 2).

2.2. Alkyl-, Aryl- und Arylalkyl-2H-pyran-2-one

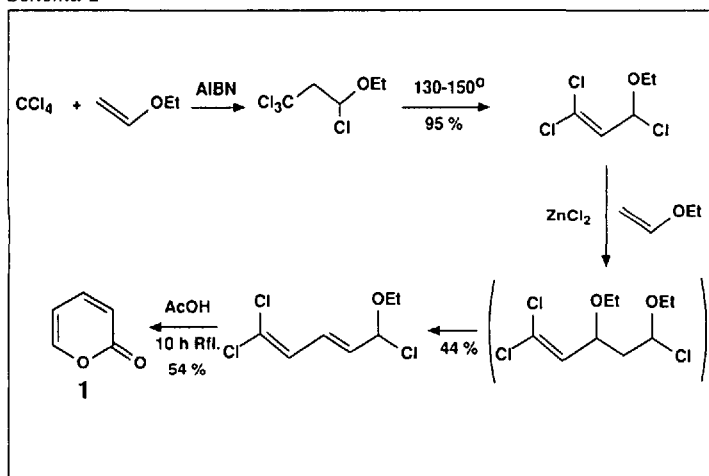
Nach der Anzahl von Veröffentlichungen, scheint die grösste Aufmerksamkeit den Alkyl-, Aryl- bzw. Arylalkyl-2H-pyran-2-onen zu gehören. Ausser der eher unergiebigem Synthese des 4,5-Diphenyl-2H-pyran-2-ons [11] stehen ganz am Anfang der Entwicklung dieser 2H-Pyran-2-one die Synthesen der Bufadienolide, einer breiten Gruppe von herzaktiven Steroiden, die sowohl im giftigen Krötensekret als auch in gewissen Pflanzen als Glycoside vorkommen. Das gemeinsame Merkmal aller dieser Verbindungen ist ein 2H-Pyran-2-on, das mit dem Ring D eines Steroids verknüpft ist.

Die gemeinsame Strategie für diese Synthesen beruht in der Herstellung von Malondialdehyd-Derivaten 2 und 3 (Sche-

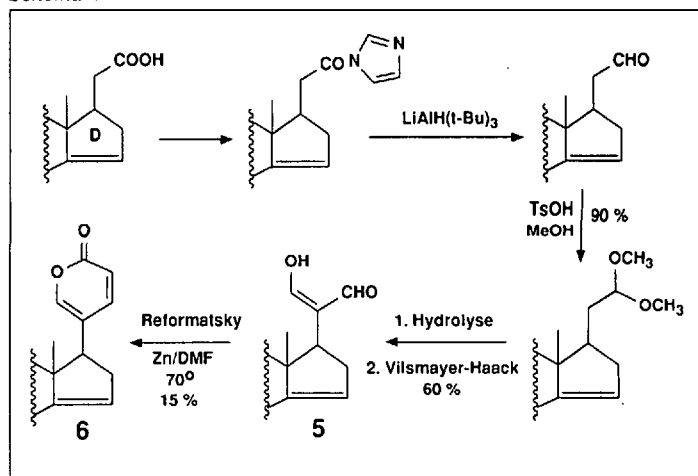
Schema 1



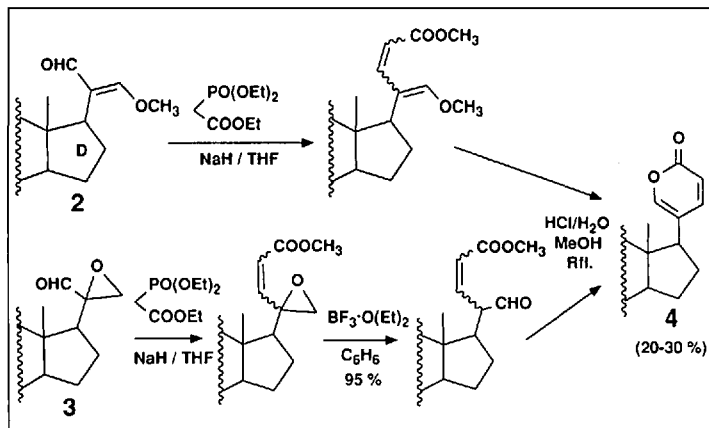
Schema 2



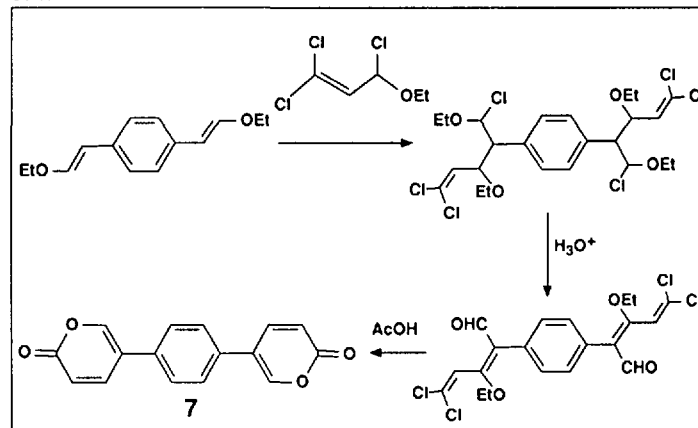
Schema 4



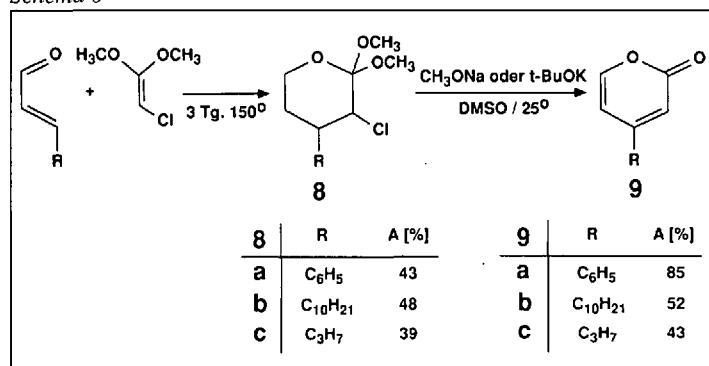
Schema 3



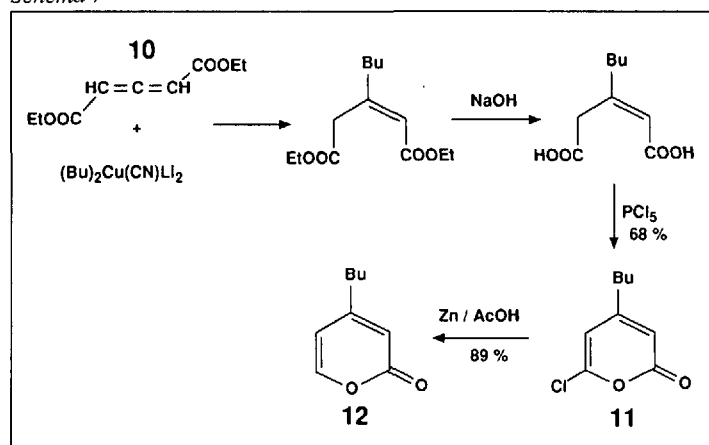
Schema 5



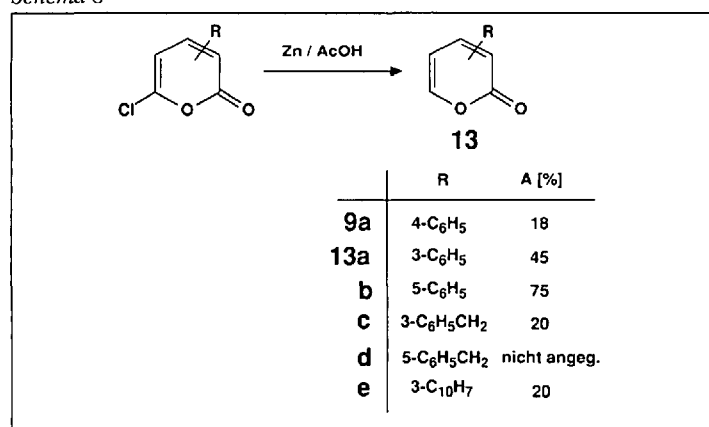
Schema 6



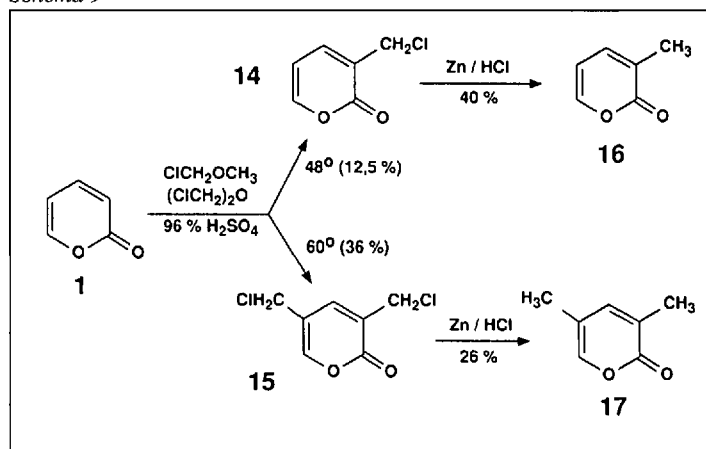
Schema 7



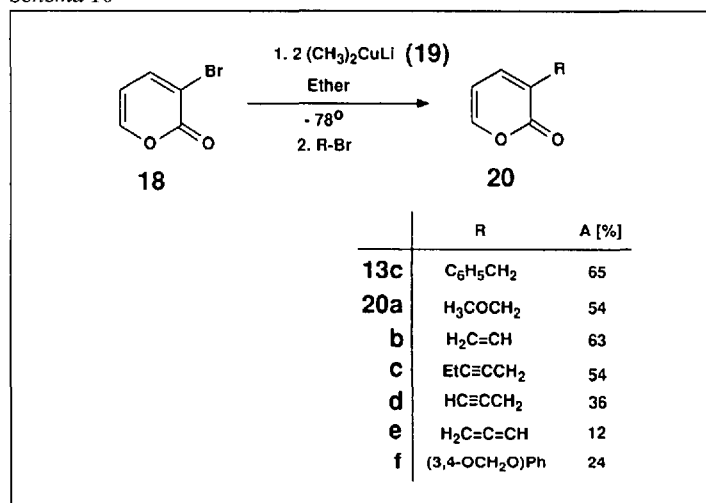
Schema 8



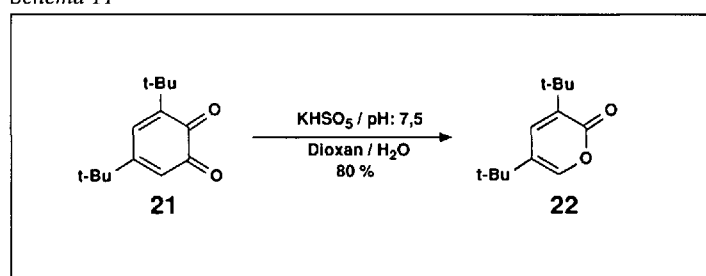
Schema 9



Schema 10



Schema 11



ma 3) sowie 5 (Schema 4), die durch eine Wittig-Horner- [12][13] bzw. Reformatsky-Kondensation [14] und nachfolgende Cyclisierung in die entsprechenden 2H-Pyran-2-on-Derivate 4 und 6 übergeführt werden.

Stille und Mitarbeiter [15] haben den bereits bekannten Weg [9][10] für die Herstellung von 2H-Pyran-2-on (1) (Schema 2) zur Synthese von 5,5'-Phenylenbis-2H-pyran-2-on 7 (Schema 5) eingeschlagen, um letzteres mittels Diels-Alder-Reaktion mit Diethinylbenzol zu Poly(p-phenylen) umzuwandeln (vgl. Teil II).

Die 4-Alkyl- bzw. 4-Aryl-2H-pyran-2-one 9a-c (Schema 6) haben Bélanger und Brassard durch eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion (→ 8a-c) in guten Ausbeuten zugänglich gemacht [16].

Bei der alternativen Methode, die für die Synthese von 4-Alkyl-2H-pyran-2-on geeignet ist, wird Allendicarbonsäure-ester 10 (Schema 7) verwendet, der in drei Stufen 4-Butyl-6-chloro-2H-pyran-2-on (11) liefert. Durch Reduktion mit Zn/AcOH wird 12 erhalten [17].

Die reduktive Beseitigung des Cl-Atoms an C(6) stellt auch einen sehr praktischen Weg zu 3-, 4- und 5-Aryl bzw. Arylalkyl-2H-pyran-2-onen 9a sowie 13a-e dar [18][19] (Schema 8).

Die erste direkte Einführung von Alkyl-Gruppen in den bereits bestehenden 2H-Pyran-2-on-Ring haben Shusherina et al. [20] durch Chloromethylierung einer oder beider nucleophilen Stellungen C(3) und C(5) des 2H-Pyran-2-ons (1) erzielt (Schema 9).

Die Chloromethyl-2H-pyran-2-one 14 und 15 ergeben durch reduktive Dehalogenierung 3-Methyl- (16) bzw. 3,5-Dimethyl-2H-pyran-2-on (17).

Substitution des Br-Atoms in 18 durch das Lithium-cuprat 19 eröffnet den Zugang zu den höher funktionalisierten Derivaten 13c und 20a-f [21] (Schema 10).

Aus 3,5-Di(tert-butyl)-1,2-benzochinon (21) kann in sehr guter Ausbeute 3,5-Di(tert-butyl)-2H-pyran-2-on (22) erhalten werden [22] (Schema 11). Andere, zur gleichen Zeit publizierte Methoden ergeben wesentlich schlechtere Resultate [23][24].

Wie Dieter und Fishpaugh [25] gezeigt haben, bietet die leichte Zugänglichkeit der vinylogenen Thioester 23 und 24 einen bequemen Zugang zur Herstellung

von 4,5-Dialkyl-2H-pyran-2-onen **25** und **26** (Schema 12).

Die älteren Methoden [12][13] für den Aufbau des 2H-Pyran-2-on-Rings bei den Bufadienolid-Synthesen entsprechen nicht vollkommen allen Anforderungen. Erst in den 80er Jahren wurde die Suche nach alternativen Bufadienolid-Synthesen von Erfolg gekrönt [26]. Die neue Methode, die sich auch für die Synthesen von 2- bzw. 4-Methyl- oder Phenyl-2H-pyran-2-onen **27** eignet, beruht auf der leichten, oxidativen Aromatisierung von 3-Alkyl- bzw. 3-(Arylthio)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-onen **28** (Schema 13).

In den allermeisten Fällen endet jede 2H-Pyran-2-on-Synthese mit dem Lacton-Ringschluss, sofern der 2H-Pyran-2-on-Ring, wie in ganz speziellen Fällen, nicht in einer einzigen Reaktionsstufe gebildet wird. Die übliche Strategie haben *Stetter*

und *Kogelnik* [27] umgedreht: Zuerst wird die später zum Lacton werdende Ester-Gruppe in **29a-c** gebildet und erst dann durch eine *Wittig-Horner*-Reaktion der 2H-Pyran-2-on-Ring zu **30a-c** geschlossen (Schema 14). Dabei lassen sich recht gute Ausbeuten erzielen.

Eine homogen-katalytische Synthese von mehrfach substituierten Alkyl- bzw. Alkoxy-2H-pyran-2-onen haben neulich *Tsuda et al.* veröffentlicht [28]. Unter katalytischer Einwirkung von Ni(0) mit einem Trialkylphosphin, das in den meisten Fällen einen Pyridyl-Rest enthält, geht ein Diin **31** mit CO₂ eine formell electrocyclic Reaktion unter Bildung von substituierten 2H-Pyran-2-onen **25** und **32** ein (Schema 15). Durch Anwendung des Trimethylsilyl-Derivats **33** (Schema 16) bildet sich zuerst **34**, von welchem sich der TMS-Rest leicht abspalten lässt (→

35). Direkte Umsetzung von **36** zu **35** ist ebenfalls möglich. Von den Autoren werden noch weitere durch diese Methode synthetisierte 6-substituierte und 6-unsubstituierte annelierte 2H-Pyran-2-one erwähnt.

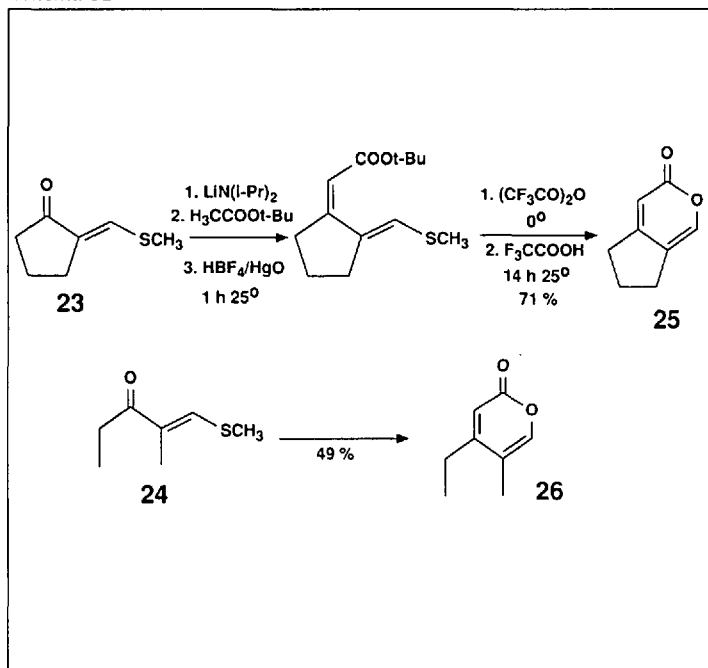
2.3. Halogen-2H-pyran-2-one

2.3.1. Chloro-2H-pyran-2-one

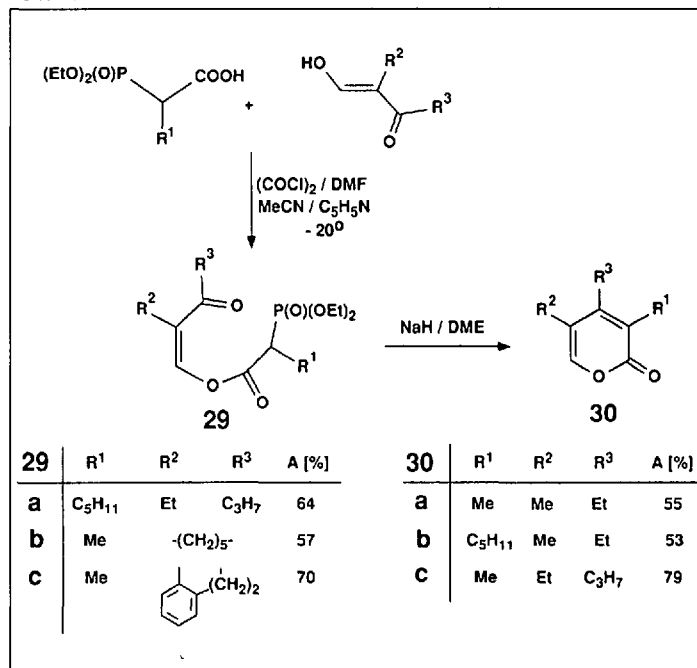
Die Halogeno-2H-pyran-2-one sind meistens entweder totalsynthetisch oder durch direkte Halogenierung von 2H-Pyran-2-onen erhältlich.

Die Synthese von 3,5-Dichloro-2H-pyran-2-on (**37**) verläuft nach *Roedig et al.* [29] in zwei Phasen. Zuerst wird Perchloropenten (**38**) in guter Ausbeute in Perchloro-2H-pyran-2-on (**39**) übergeführt (Schema 17). Anschließend werden die reaktiveren Cl-Atome an C(4) und C(6) mit Zn/AcOH wegreduziert.

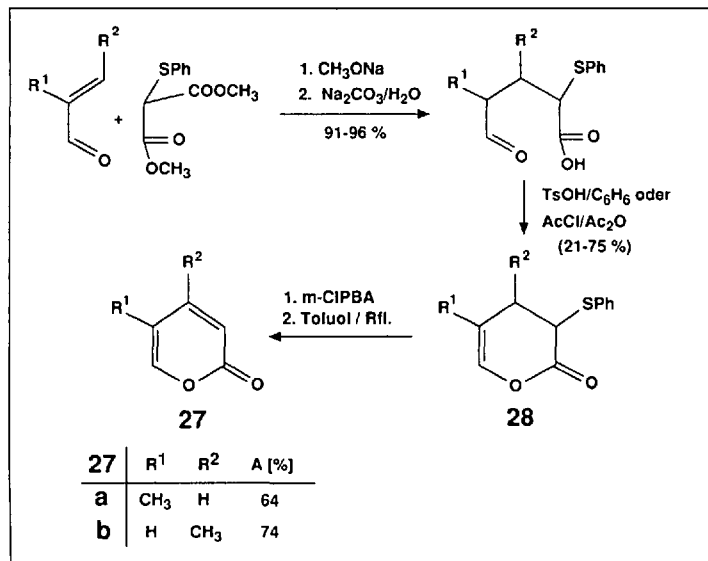
Schema 12



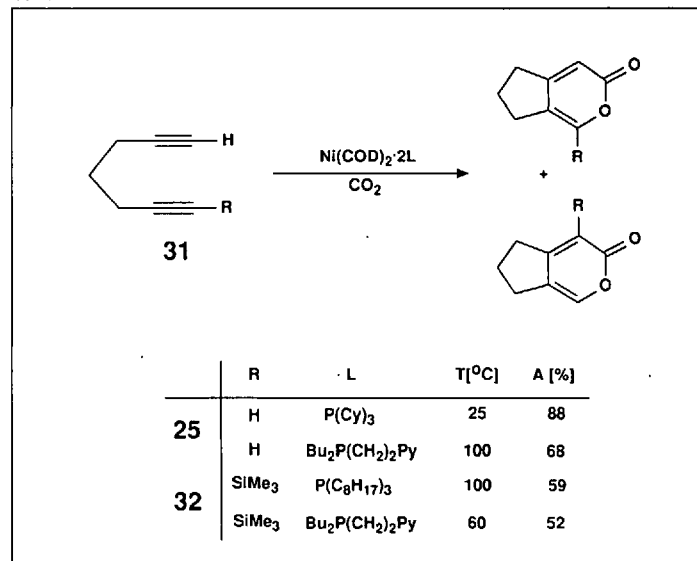
Schema 14



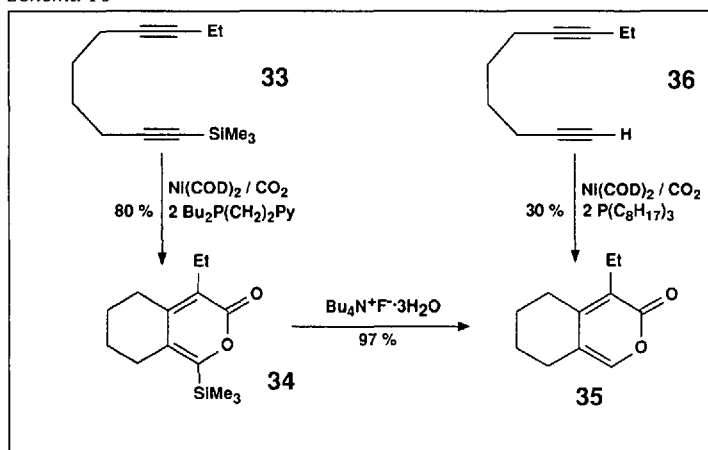
Schema 13



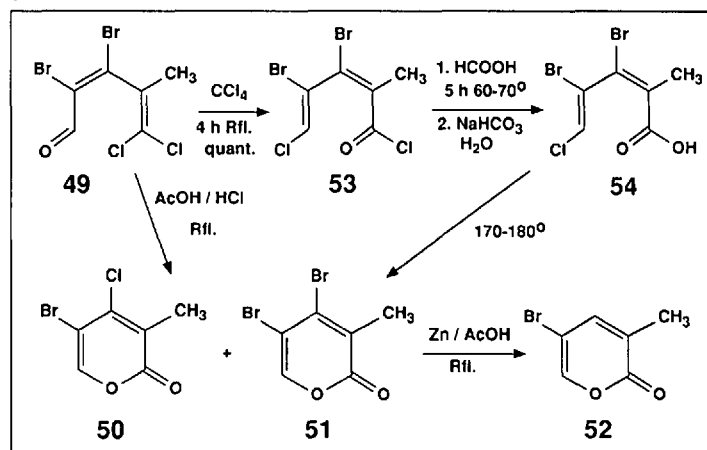
Schema 15



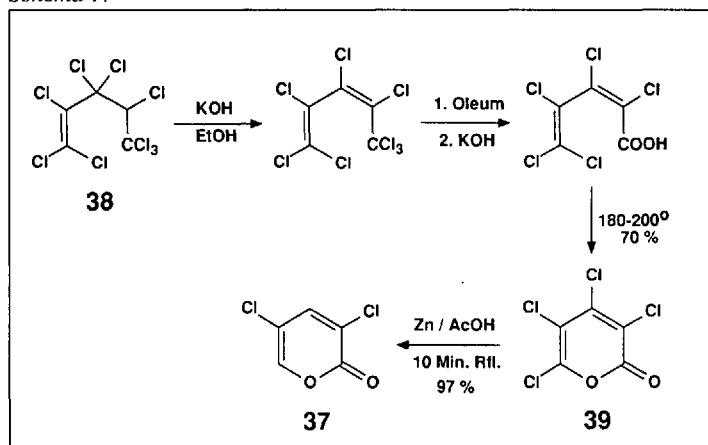
Schema 16



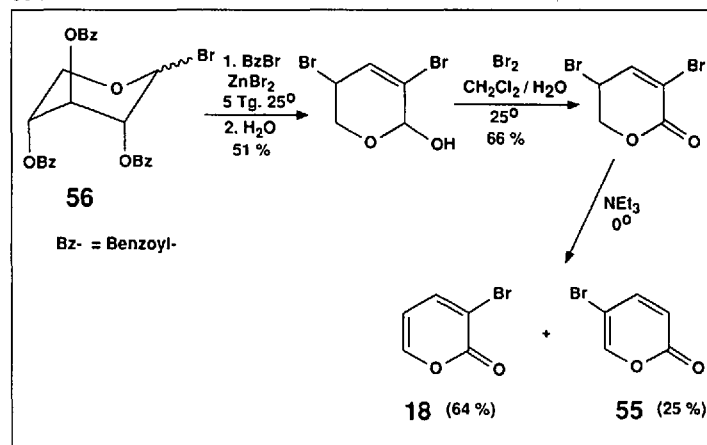
Schema 20



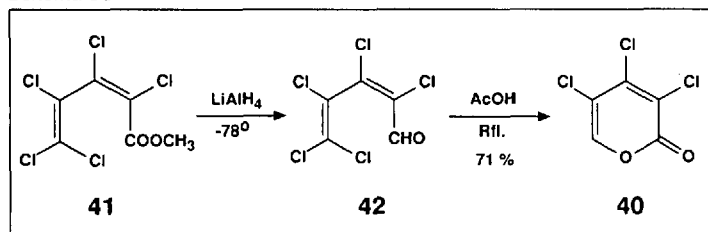
Schema 17



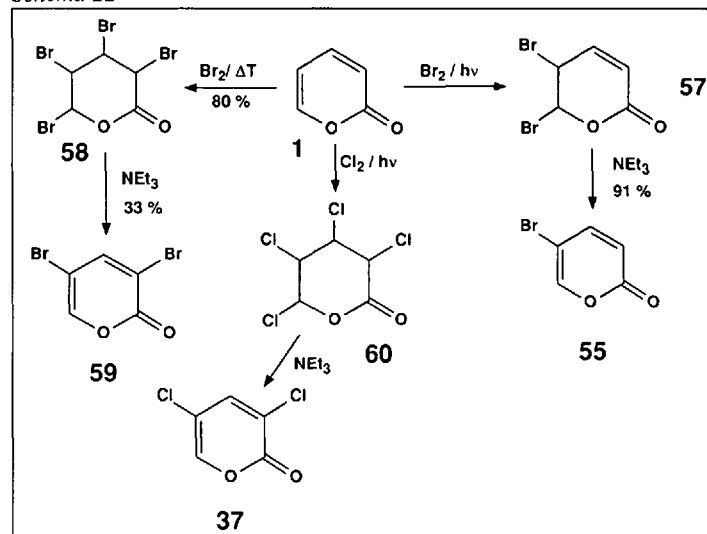
Schema 21



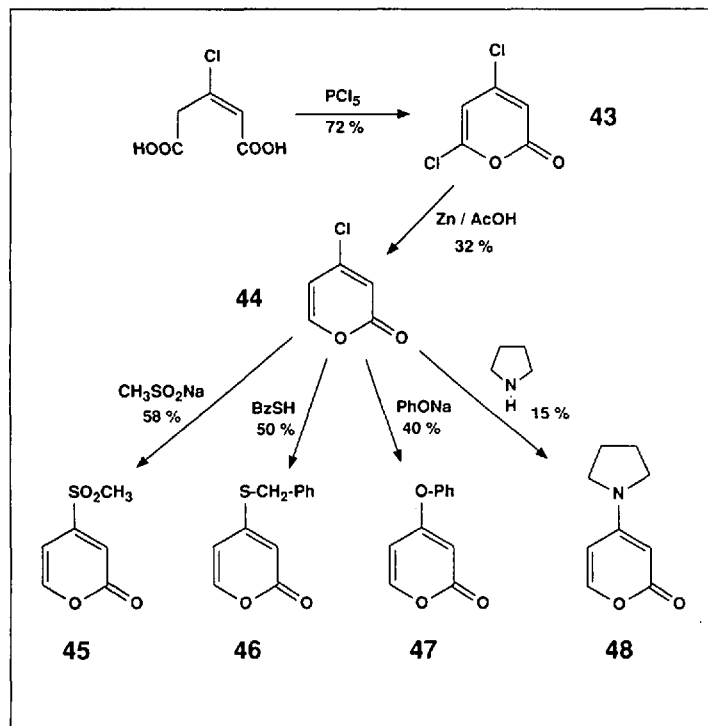
Schema 18



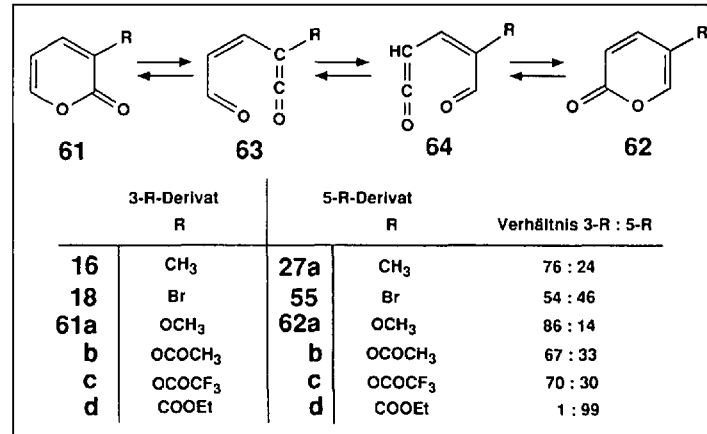
Schema 22



Schema 19



Schema 23



Bei der Synthese von 3,4,5-Trichloro-2H-pyran-2-on (40) [30] (Schema 18) wird das Methylperchloropentadienoat (41) durch LiAlH₄ zu Perchloropentadienal (42) reduziert und dieses schliesslich in siedender AcOH cyclisiert.

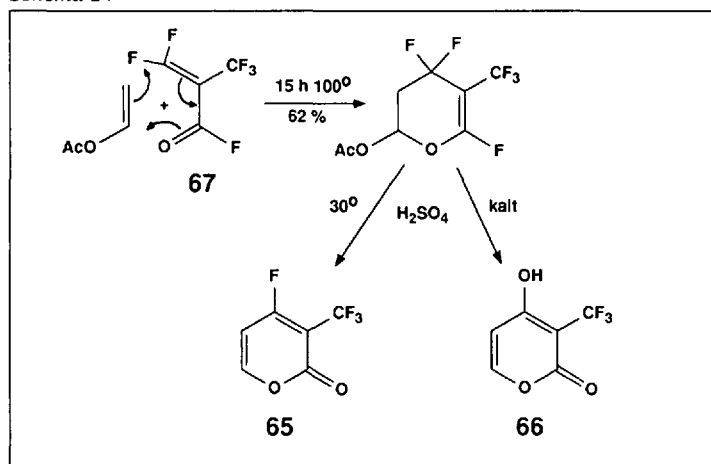
Dass die Cl-Atome an C(4) und C(6) reaktiver sind als diejenigen an C(3) und C(5), wurde oben bereits erwähnt. Ein ausreichender Reaktivitätsunterschied ermöglicht durch selektive Reduktion von Cl-C(6) in 43 die Herstellung von 44 (Schema 19). Letzteres dient als Edukt zur Herstellung der Derivate 45-48 (vgl. 2.4.3, 2.5.1 und 2.6).

2.3.2. Bromo-2H-pyran-2-one

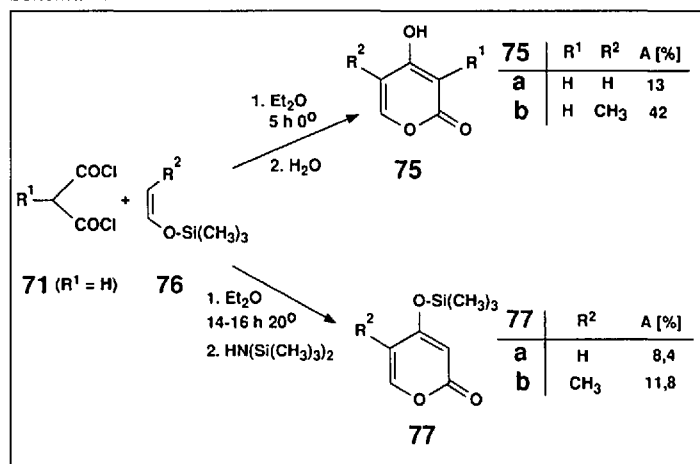
Für die Herstellung von Bromo-2H-pyran-2-onen sei zuerst die Methode von Roedig und Ruch [31] erwähnt, die der Herstellungsmethode für Chloropyrone ähnlich ist. Durch Cyclisierung von 5-Methyl-2,3-dibromo-5,5-dichloropentadienal (49) in AcOH/HCl wird ein 2H-Pyran-2-on-Gemisch von 50 und 51 erhalten, welches durch Zn/AcOH-Reduktion in das Bromo-2H-pyran-2-on 52 übergeht (Schema 20). In einer zweiten Variante kann 49 zum Pentadiencarbonsäurechlorid 53 umgelagert und dieses dann über die Säure 54 zu 51 cyclisiert werden.

Zur Herstellung der 3- und 5-Bromopyrone 18 und 55 werden zwei Methoden verwendet. Bei der ersten dient das Zucker-Derivat 56 als Edukt, welches in drei Stufen ein Gemisch 18/55 liefert [32] (Schema 21). Nach einem neuen Verfahren [32b] lässt sich reines 55 aus 5,6-Dihydro-2H-pyran-2-on in einer zweistufigen Reaktion herstellen. Dabei nützen Pirkle und Dines [33] die Möglichkeit einer selektiven Photobromierung von unsubstituiertem 2H-Pyran-2-on (1) bei -78° aus. Es entsteht 57, welches mit Et₃N in 55 übergeht (Schema 22). Eine Bromierung in siedendem CHCl₃ führt dagegen

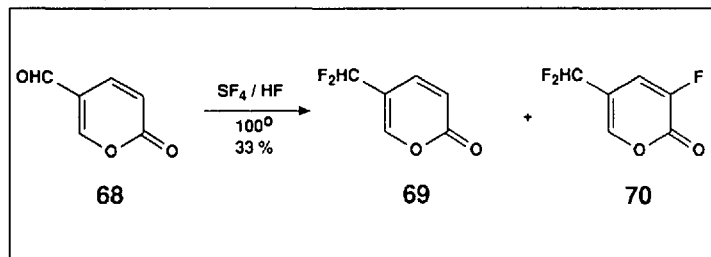
Schema 24



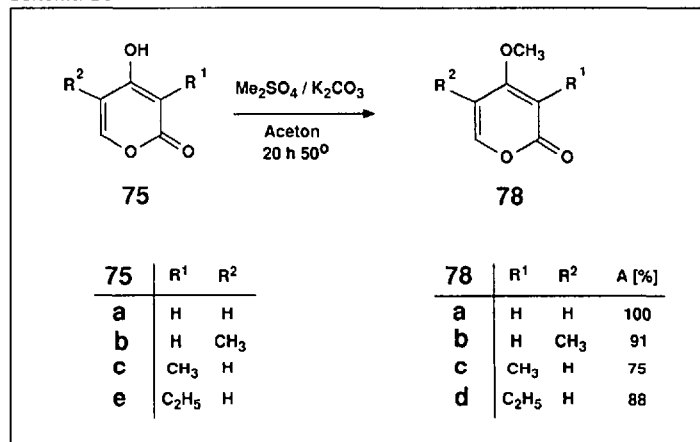
Schema 27



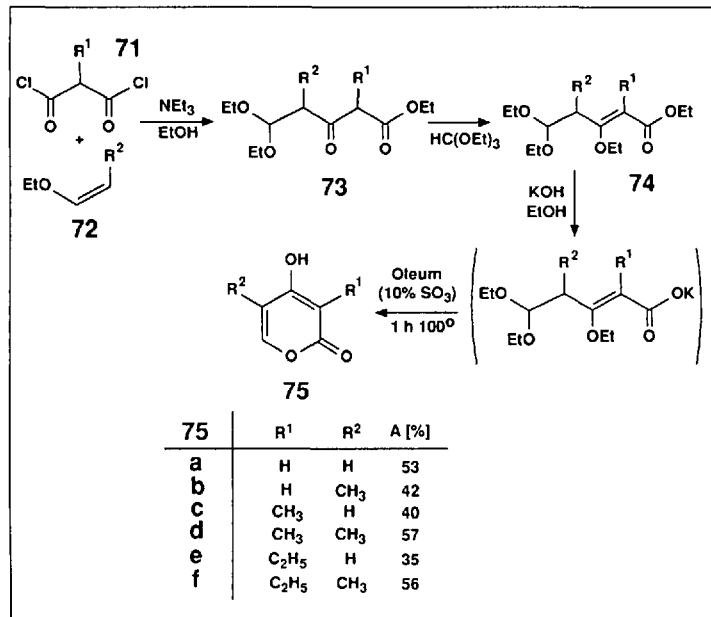
Schema 25



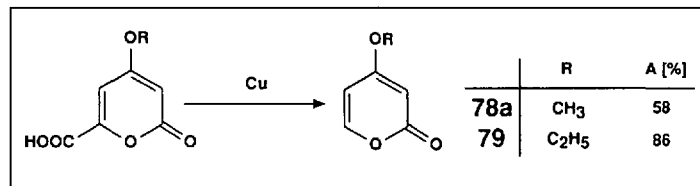
Schema 28



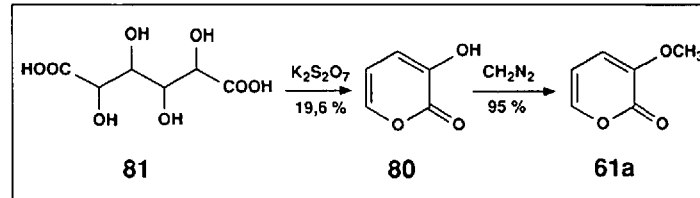
Schema 26



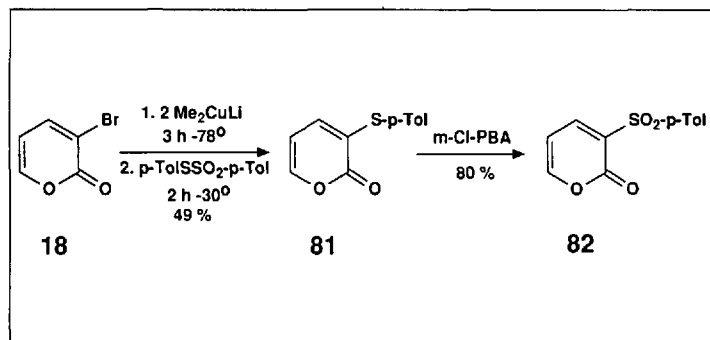
Schema 29



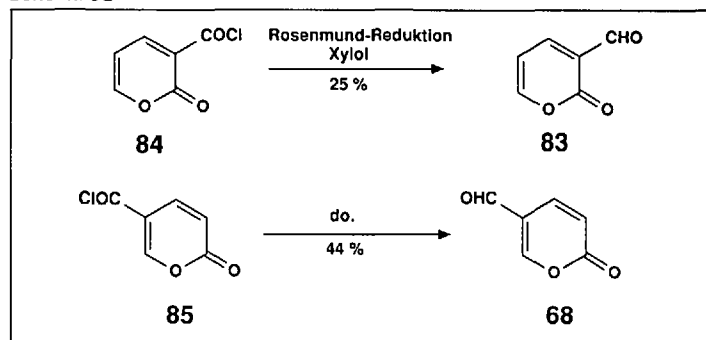
Schema 30



Schema 31



Schema 32



zum Tetrabromo-Derivat **58**, welches durch Dehydrobromierung **59** liefert. Bemerkenswerterweise verläuft unter den oben erwähnten Bedingungen die Photochlorierung des 2H-Pyran-2-ons (**1**) nicht selektiv. Es entsteht direkt das Tetrachloro-Derivat **60**, welches durch Dehydrochlorierung mit Et₃N das bereits erwähnte 3,5-Dichloro-2H-pyran-2-on (**37**) bildet.

Die 3- und 5-substituierten 2H-Pyran-2-one **16**, **18** und **61a-d** bzw. **27a**, **55** und **62a-d** lassen sich thermisch ineinander überführen (Schema 23). Pirkle und Turner [34] beobachteten, dass bei hoher Temperatur (370–700°/0,1–1 Torr) der 2H-Pyran-2-on-Ring unter Bildung eines Gleichgewichts von isomeren 3-Acrylketenen **63** und **64** geöffnet wird. Beim Abkühlen recycisiert das Ketengemisch unter Bildung eines 3- und 5-Isomergemisches.

2.3.3. Fluoro-2H-pyran-2-one

Die Herstellungsmethoden für Fluoro-2H-pyran-2-one sind gegenüber denjenigen für die Chloro- und Bromo-2H-pyran-2-one am wenigsten erforscht. Die zwei bisher präparativ beschriebenen Fluoro-Derivate **65** und **66** wurden im Rahmen von Arbeiten hergestellt, deren Hauptziel eigentlich nicht in der Fluoro-2H-pyran-2-on Synthese lag (Schema 24). Die Untersuchung der Reaktivität von Perfluoromethacryloyl-fluorid (**67**) hat unter anderem auch den Weg zu **65** gezeigt: eine electrocyclicche Reaktion von Vinyl-acetat mit **67** und nachfolgende Hydrolyse [35].

Bei der Einwirkung von SF₄/HF auf 5-Formyl-2H-pyran-2-on (**68**, Cumaldehyd) bei 100° entsteht ein Gemisch von 3-(Difluoromethyl)-2H-pyran-2-on (**69**) und 3-(Difluoromethyl)-5-fluor-2H-pyran-2-on (**70**) in 33% Gesamtausbeute [36] (Schema 25).

2.4. Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy-2H-pyran-2-one

2.4.1. 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one

Dank den Arbeiten von Effenberger et al. sind die 3-Hydroxy-2H-pyran-2-one von allen Substanzen dieser Klasse am

leichtesten zugänglich geworden. Die 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one betrachten die Autoren in ihrer Synthese-Strategie als Acylierungs- und Cyclisierungs-Produkte von Malonsäure mit einem Vinyl-ether.

In ihrer älteren Arbeit [37] bilden Malonsäure-chloride **71** mit Ethoxyvinyl-Derivaten **72** die Keto-ester **73**, die durch Einwirkung von Orthoameisensäure-ethyl-ester die Enolether-ester **74** liefern (Schema 26). Verseifung mit KOH und Decarboxylierung/Cyclisierung ergibt die 4-Hydroxy-2H-pyran-2-one **75**.

Von den gleichen Autoren stammt auch eine neuere Alternative der gleichen Synthese [38], bei der statt mit Alkyl-vinyl-ethern mit Trimethylsilyl-ethern **76** gearbeitet wird (Schema 27). Ausbeutemässig bringt diese Methode allerdings kaum Vorteile.

2.4.2. 4-Alkoxy-2H-pyran-2-one

4-Hydroxy-2H-pyran-2-one **75a-c**, **e** können leicht mit Dimethylsulfat/K₂CO₃ in Me₂CO bei 50° zu **78a-d** alkyliert werden [39] (Schema 28).

Eine ältere Methode, die direkt zu 4-Alkoxy-2H-pyran-2-onen **78a** und **79** führt, beruht auf der Cu-katalysierten Decarboxylierung von 4-Alkoxy-2H-pyran-2-on-6-carbonsäuren [40] (Schema 29).

2.4.3. 4-Phenoxy-2H-pyran-2-on

Für die Herstellung von 4-Phenoxy-2H-pyran-2-onen (Schema 19) hat sich 4-Chloro-2H-pyran-2-on (**44**) als günstiges Edukt erwiesen. Dank dem reaktiven Cl-Atom, das als Bestandteil eines β-Chloroacryl-Systems betrachtet werden kann, kann eine PhO-Gruppe durch nucleophile Substitution zu **47** eingeführt werden [17].

2.4.4. 3-Hydroxy- und 3-Methoxy-2H-pyran-2-on

Über die Synthese von 3-Hydroxy-2H-pyran-2-on (**80**) wird, wahrscheinlich wegen seiner schlechten Zugänglichkeit, nur in einer Arbeit berichtet [41] (Schema 30). Diese Verbindung entsteht in schlechter Ausbeute durch Dehydratisierung von Schleimsäure (**81**) mit Kalium-pyrosulfat. Überführung in den entsprechenden

Methyl-ether **61a** erfolgt durch Einwirkung von CH₂N₂.

2.4.5. 5-Methoxy-, 5-Acetoxy-, und 5-(Trifluoracetoxy)-2H-pyran-2-on

Alle offensichtlich sonst schwer zugänglichen 5-Hydroxy-2H-pyran-2-on-Derivate **62a-c** (Schema 23) lassen sich, wie bereits bei 5-Bromo-2H-pyran-2-on erwähnt (s. 2.3.2), durch eine thermische Umlagerung bei hoher Temperatur nach Pirkle und Turner [34] in schlechter bis mässiger Ausbeute herstellen.

2.5. (Alkylthio)-, (Arylthio)-, (Alkylsulfo)- und Arylsulfo-2H-pyran-2-one

2.5.1. 4-(Alkylthio)-, 4-(Arylthio)-, 4-(Alkylsulfo)-2H-pyran-2-one

Die Herstellung der 4-(Benzylthio)- (**46**) bzw. 4-Sulfo-Derivate **45** kann ähnlich, wie beim 4-Phenoxy-2H-pyran-2-on (s. 2.4.3) durch eine nucleophile Substitution des Cl-Atoms in **44** durchgeführt werden (Schema 19) [17].

2.5.2. 3-(Arylthio)- und 3-(Arylsulfo)-2H-pyran-2-one

Eine zu **44** → **46** bzw. **45** analoge Br-Substitution an C(3) von **18** durch eine Thio-Gruppe lässt sich dagegen nur über eine Cu-2H-pyran-2-on Verbindung zu **81** durchführen [42] (Schema 31). Oxidation des 3-Thio-Derivats **81** ergibt **82** in hoher Ausbeute.

2.6. Amino-2H-pyran-2-one

Die Amino-2H-pyran-2-one sind, vermutlich wegen ihrer schlechten Zugänglichkeit, unbekannt. Dies ist nicht verwunderlich, denn vor allem eine freie NH₂-Gruppe ist mit einer stark elektrophilen, nicht substituierten C(6)-Stellung inkompatibel. Die vermutlich einzige Ausnahme stellt das 3-(N-Pyrrolidiny)-2H-pyran-2-on (**48**) dar, welches in schlechter Ausbeute aus 4-Chloro-2H-pyran-2-on (**44**) entsteht [17] (Schema 19).

2.7. Formyl- und Aryl-2H-pyran-2-one

2.7.1. 3-, 4- und 5-Formyl-2H-pyran-2-one

Alle drei isomeren Formyl-2H-pyran-2-one sind bekannt. Während sich 3-Formyl-2H-pyran-2-on (**83**) und 5-Formyl-2H-pyran-2-on (**68**) durch die Rosenmund-Reaktion aus den entsprechenden Säurechloriden **84** und **85** leicht herstellen lassen [43] (Schema 32), ist der beschriebene Weg zur Herstellung von 4-Formyl-2H-pyran-2-on (**86**) sehr aufwendig [44] (Schema 33). In einer vierstufigen Synthese erhaltenes Tricycloepoxid **87** wird einer Blitzpyrolyse im Vakuum bei 550° unterzogen, einer Methode, die sich kaum für die Herstellung von grösseren Mengen von **86** eignet. Eine Senkung der Reaktionstemperatur auf 420° hat eine fast vollständige Retro-Diels-Alder-Reaktion zu **88** zur Folge, jedoch keine nachfolgende Umlagerung zu **86**.

Der oben erwähnte übliche Weg, der aus dem 2H-Pyran-2-on-4-carbonsäurechlorid zum entsprechenden Aldehyd führen würde, konnte von Kurek und Vogel [43] nicht versucht werden, da die Methode zur Herstellung von Methyl-2H-pyran-2-on-4-carboxylat damals noch unbekannt war. Heute steht fest [45], dass die entsprechende Säure stabil genug ist, sich in das für die Aldehyd-Synthese benötigte Säurechlorid überführen zu lassen.

2.7.2. 5-Aroyl-2H-pyran-2-one

Auch für die Herstellung von 5-Aroyl-2H-pyran-2-onen dient 2H-pyran-2-on-5-carbonsäurechlorid (**85**) als Zwischenprodukt (Schema 34). Durch eine Friedel-

Crafts-Kondensation können aromatische Ketone **89a-d** (sogenannte Cumalophenone) in guten Ausbeuten gewonnen werden [46].

2.8. 5-Cyano-2H-pyran-2-on

Von allen Cyano-Isomeren ist bisher nur 5-Cyano-2H-pyran-2-on (**90**, Cumalonitril) bekannt [17] (Schema 35). Angesichts der Instabilität der 2H-Pyran-2-one gegenüber Basen gelingt die Synthese nur, wenn eine Methode verwendet wird, die unter sauren Bedingungen arbeitet. Durch Einwirkung von Sulfamid auf 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäurechlorid (**85**) entsteht **90** in 51% Ausbeute.

2.9. 5-Nitro-2H-pyran-2-on

Elektrophile Substitutionen an 2H-Pyran-2-onen sind sehr selten und verlaufen in schlechten Ausbeuten. Der Grund ist in der durch Protonierung entstehenden Pyrilium-Form zu suchen, die wegen ihrer positiven Ladung schlecht mit Elektrophilen reagiert (s. auch 2.1 Chlormethylierung). Die Nitrierung z.B. lässt sich nur in Ausnahmefällen durch eine klassische Nitrierungstechnik bewerkstelligen und gelingt manchmal mit substituierten 2H-Pyran-2-onen. In sämtlichen Fällen handelt es sich um C(6)-substituierte 2H-Pyran-2-one [47].

Das Problem der Nitrierung von unsubstituiertem 2H-Pyran-2-on (**1**) haben Pirkle und Dines [48] gelöst (Schema 36). Als Nitrierungsreagens verwendeten sie

NO₂⁺BF₄⁻ (Nitronium-tetrafluorborat), welches, wie durch eine ¹H-NMR-Studie bewiesen, im Reaktionsgemisch ein reversibles Addukt **91** bildet, das langsam zu 5-Nitro-2H-pyran-2-on (**92**) umlagert.

2.10. 2H-Pyran-2-on-carbonsäuren

2.10.1. 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäuren

2.10.1.1. 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure

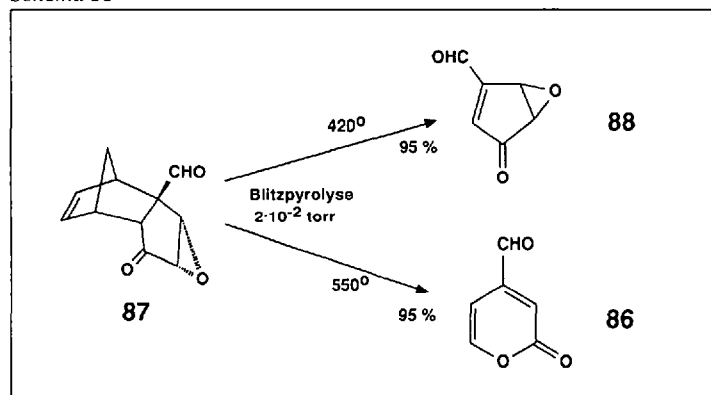
Die 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure (**93a**), auch Cumalinsäure genannt, ist die älteste der drei isomeren Carbonsäuren (Schema 37). Sie wurde bereits vor 100 Jahren hergestellt [1]. Die Synthese beruht im Prinzip auf der Decarboxylierung und Cyclodehydratisierung von Äpfelsäure (**94**) in 15% Oleum [49]. Je nach Verdünnung des Reaktions-Gemisches durch Wasser oder Alkohol entsteht entweder die Säure **93a** oder ein Ester, z.B. **93b**.

Obwohl sie sich mit der eben beschriebenen, einfachen und billigen Synthese nicht messen lässt, sei hier trotzdem aus rein theoretischen Gründen auch eine neuere Variante erwähnt [50] (Schema 38), die in zwei Stufen verläuft. Aus Acrolein (**95**) und Brommalonester (**96**) wird ein Diethyl-cyclopropyl-dicarboxylat **97** hergestellt, welches thermisch (550–575°) zu 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure-ethylester (**62d**) umgelagert wird.

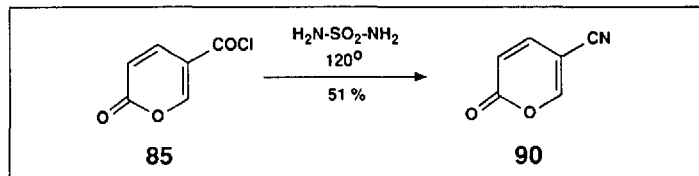
2.10.1.2. Alkyl-, Aryl-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren

In der 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure (**93a**) können prinzipiell C(3) und C(4)

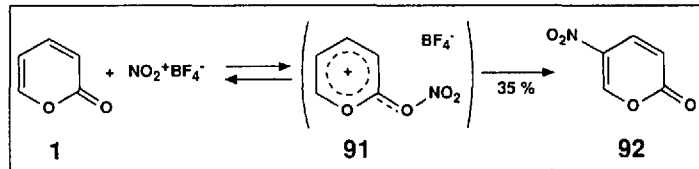
Schema 33



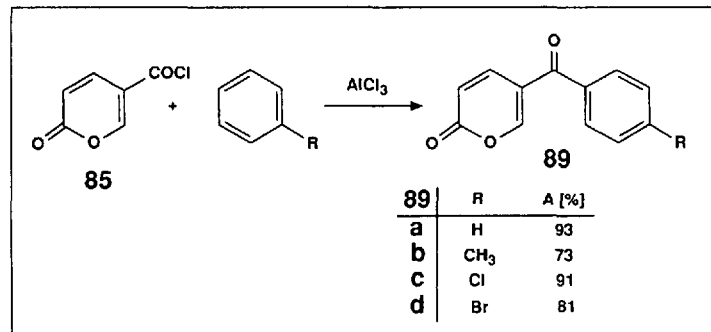
Schema 35



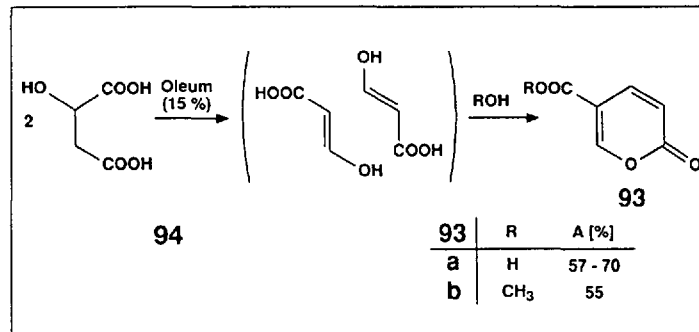
Schema 36



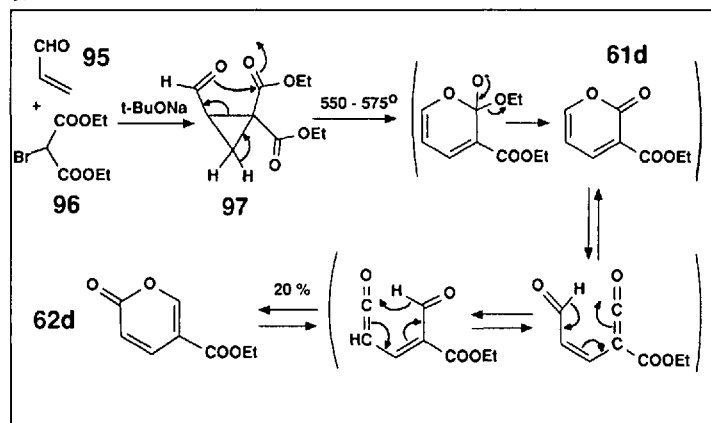
Schema 34



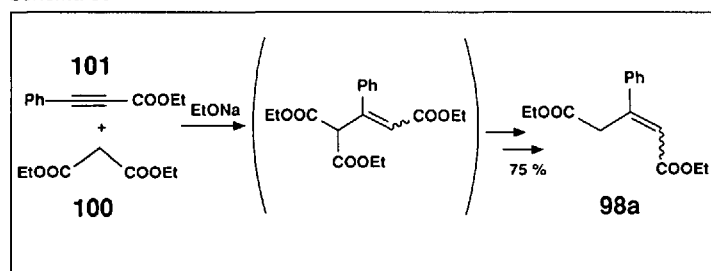
Schema 37



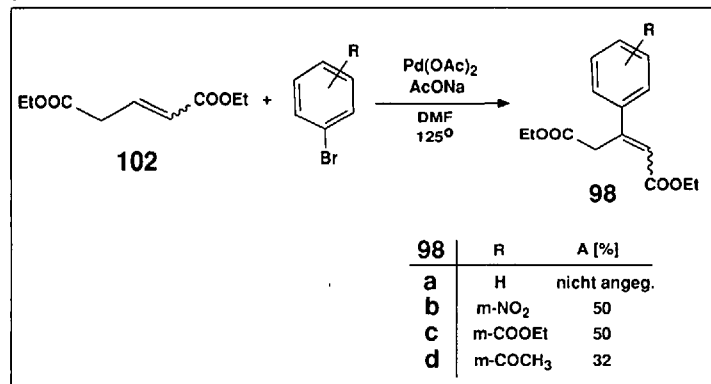
Schema 38



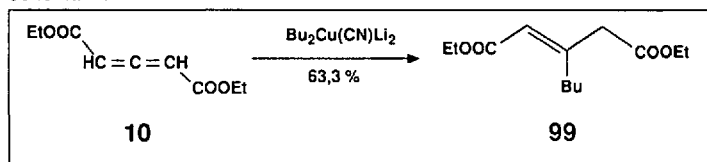
Schema 39



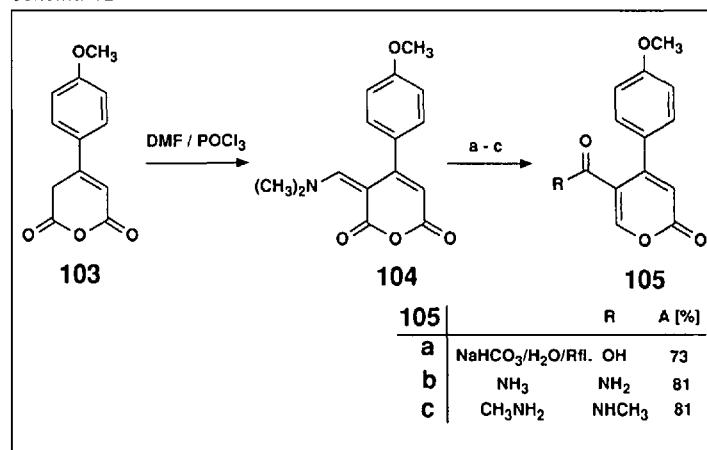
Schema 40



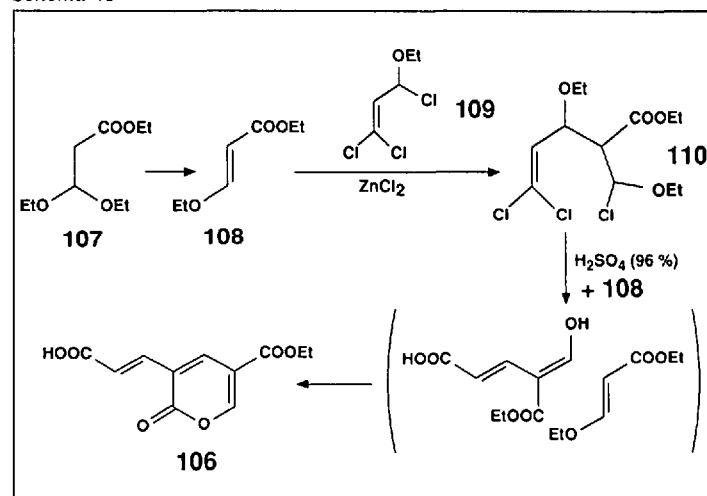
Schema 41



Schema 42



Schema 43



mit weiteren Substituenten versehen werden. Über ein solches Substitutionsmuster gibt es jedoch erst neulich einige wenige Angaben. Sowohl für die Aryl- als auch die Alkyl-Derivate wird von bereits entsprechend 3-substituierten Pent-2-en-1,5-dicarboxylaten **98a-d** und **99** (Glutaconaten, *Schemata 39-41*) ausgegangen [51].

Für die Herstellung von 4-Aryl-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren stehen die 3-Aryl-pent-2-endioate **98a-d** zur Verfügung. Eine *Michael*-Addition von Malonsäure-ethyl ester (**100**) an Phenylpropioisäure-ester (**101**) liefert **98a** (*Schema 39*). Die Edukte **98b-d** werden durch Einführung des aromatischen Ringes mittels einer *Heck*-Reaktion aus dem Pent-2-endioat **102** hergestellt (*Schema 40*).

Für 3-Alkylpent-2-endioate wurde erst vor kurzer Zeit eine breit anwendbare Synthese publiziert [51]. So ergibt z.B. Addition von Dibutylkupferlithium an

Diethylallen-dicarboxylat (**10**) Diethyl-3-butylpent-2-en-dioat (**99**) (*Schema 41*). Alle Aryl- bzw. Alkylpent-2-endioate werden in zwei Stufen in entsprechende 4-Aryl- bzw. Alkyl-2H-pyran-2-on-5-carboxylate übergeführt. Die Methode wird im Kapitel 2.11.1 näher erläutert.

Eine alternative Herstellungsmethode von 4-Phenyl-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren geht nach *Deval* und *Deodhar* [55] vom 3-(*p*-Methoxyphenyl)glutaconsäureanhydrid (**103**) aus (*Schema 42*). Dieses wird unter *Vilsmyer-Haack*-Bedingungen in nur 10% Ausbeute in das Zwischenprodukt **104** übergeführt, das schliesslich unter verschiedenen basischen Bedingungen zu 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure-Derivaten **105a-c** umgelagert werden kann. Die Methode scheint wegen schlechter Zugänglichkeit von **104** nur von sehr beschränkter Bedeutung zu sein.

2H-Pyran-2-on-5-carbonsäuren, die einen Alkyl-Rest an C(3) tragen, sind bis-

her nur durch **106** repräsentiert (*Schema 43*), das ursprünglich als eine Verunreinigung bei der thermischen Umwandlung von **107** in **108** bei 140° in Anwesenheit von Trifluormethansulfonsäure identifiziert wurde [56]. Erst jetzt steht ein Weg für dessen Herstellung zur Verfügung [17], nämlich durch Addition von **109** an **108**. Die Ausbeute ist jedoch bloss 16%. Das instabile Addukt **110** wird ohne Reinigung sofort in konz. H₂SO₄ zu **106** cyclisiert.

2.10.1.3. Annelierte 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäuren

Einige annelierte 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäuren haben *Büchi* und *Carlson* [57] im Verlaufe der Totalsynthese des antibakteriell wirkenden Pigments Fulvoplumierin synthetisiert (*Schema 44*). Die Schlüsselverbindung **111** dieses eleganten Verfahrens wird in einer zweistufigen Synthese ausgehend von Butadien und **10**

via **112** in guten Ausbeuten erhalten. Während die darauf folgende Formylierung ($\text{HCOOCH}_3/\text{NaH}$) in eine Sackgasse zu **113** führt, ermöglicht eine simultane Formylierung und Blockierung der beiden Hydroxyl-Gruppen (\rightarrow **114**), gefolgt von einer Cyclisierung, die wünschenswerte Beibehaltung der Hydroxyl-Gruppen zu **115**. In den letzten vier Stufen wird **115** in drei annelierte 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäureester **116**, **117** und **118** umgewandelt, die sonst kaum anders zugänglich wären.

2.10.1.4. Halogeno-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren

Im Unterschied zu den Alkyl- bzw. Aryl-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren sind bei den Halogeno-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren die 3-Halogeno-Derivate leichter zu erhalten als die 4-Halogeno-Derivate, die ähnlich wie andere 4-substituierte 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure-ester nur totalsynthetisch aus entsprechenden 3-

Halogenoglutaconsäure-estern zugänglich sind [51]. Die 3-Halogeno-2H-pyran-2-on-5-carbonsäure-ester sind durch direkte Halogenierung des 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure-esters herstellbar.

Während durch Bromierung von **93b** mit Pyridiniumbromid-perbromid **119** in 85% Ausbeute entsteht [58], haben Sokolovskaya und Moldovanova [59] durch Einwirkung von Trifluoracetyl-hypiodid auf **62d** den 3-Iodo-2H-pyran-2-on-5-carbonsäure-ethylester (**120**) in 15% Ausbeute erhalten (Schema 45).

2.10.1.5. 4-Alkoxy-2H-pyran-2-on-5-carbonsäure

4-Alkoxy-2H-pyran-2-on-5-carbonsäure-Derivate sind durch Ethoxyformylierung und nachfolgende Cyclisierung von 3-Alkoxyglutaconsäure-estern (s. Schema 46) zugänglich. Als Beispiel ist die Synthese von 4-Ethoxy-2H-pyran-2-on-5-carbonsäure-ethylester (**121a**) (Schema 46) beschrieben [51].

2.10.1.6. 4-(Alkylthio)-, 4-(Alkylsulfo)-2H-pyran-2-on-5-carbonsäuren

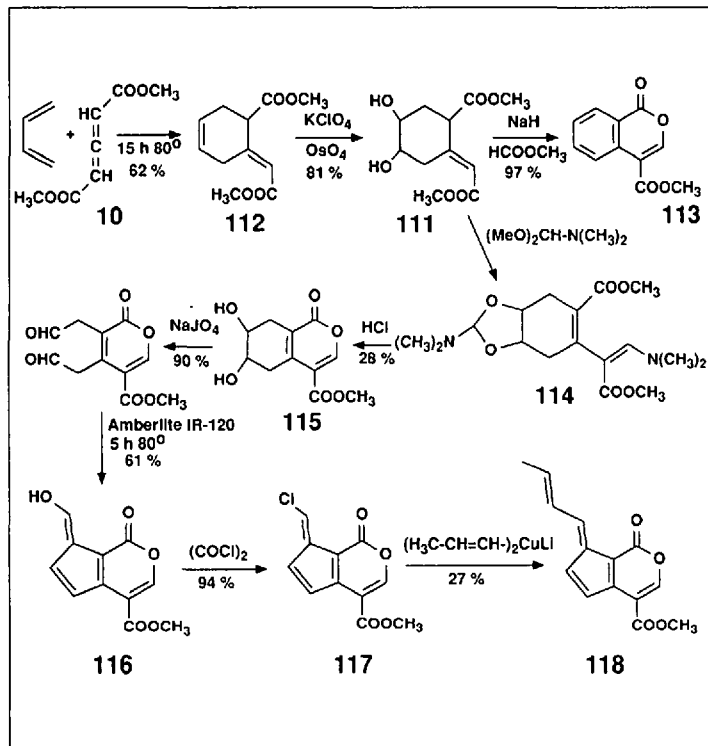
Die Thio- und Sulfo-substituierten 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäuren lassen sich einerseits totalsynthetisch durch die Ethoxyformylierung entsprechend 3-substituierter Pent-2-en-dioate **122b, c** (Schema 46) herstellen [51]. Andererseits kann das durch die 5-Alkoxy-carbonyl-Gruppe stark aktivierte Halogen von **121d** durch Einwirkung von Thiolaten bzw. Sulfonaten substituiert werden [54].

2.10.2. 2H-Pyran-2-on-3-carbonsäuren

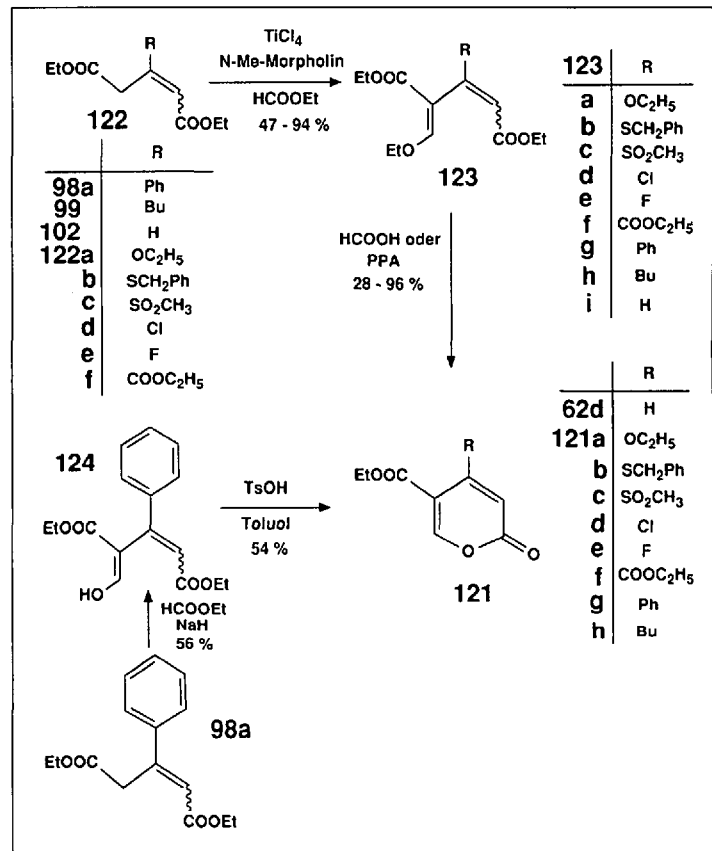
2.10.2.1. 2H-Pyran-2-on-3-carbonsäure

Die 2H-Pyran-2-on-3-carbonsäure bzw. ihr Ethylester **61d** wurden viel später als die bereits diskutierten 5-Carbonsäure-Isomeren **62d** bzw. **93a, b** hergestellt [60] (Schema 47). Das Synthese-Konzept hält sich an der formellen Vorstellung, dass **61d** im Prinzip ein cyclisches Derivat der Malonsäure ist. Darum wurde Ethylmalonat (**100**) mit Malondialdehyd-

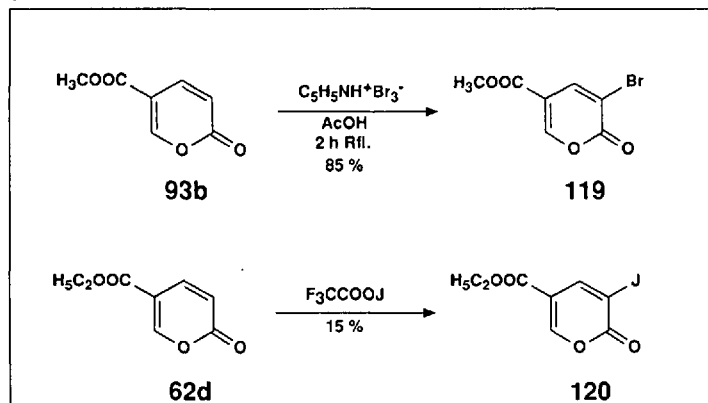
Schema 44



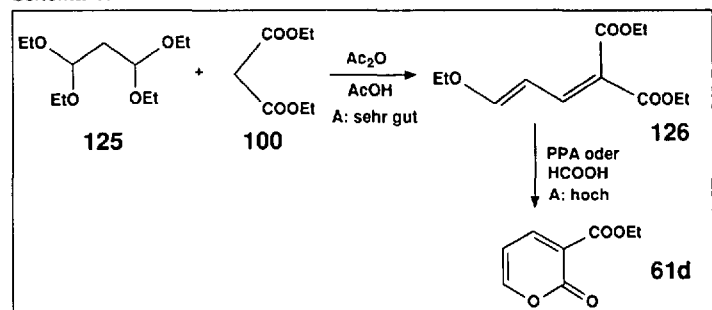
Schema 46



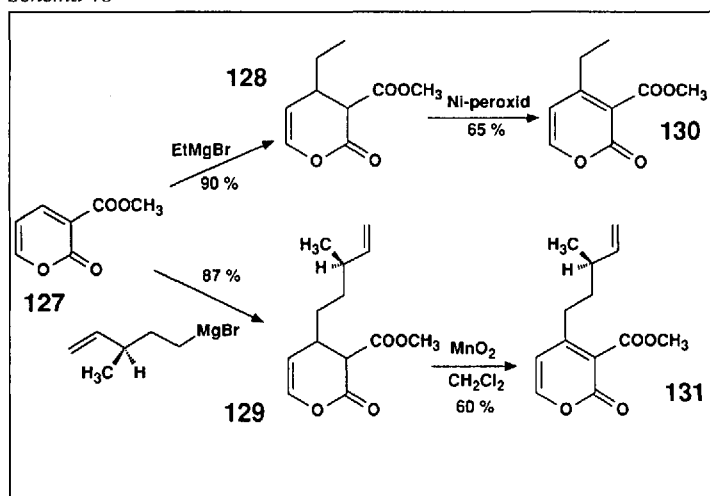
Schema 45



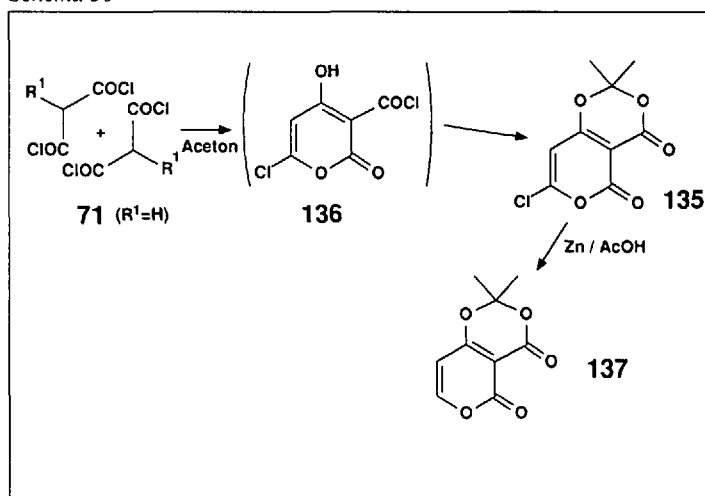
Schema 47



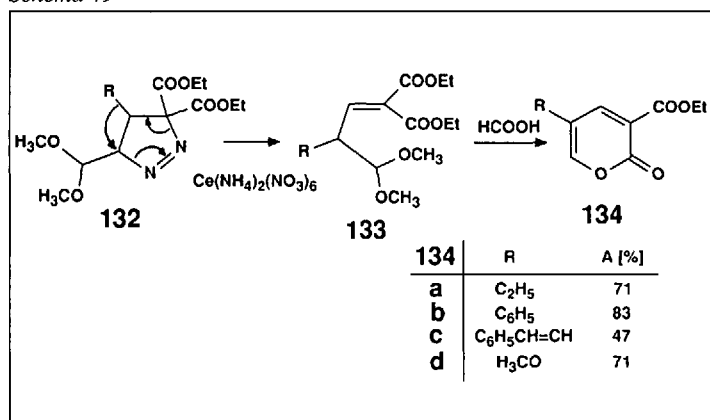
Schema 48



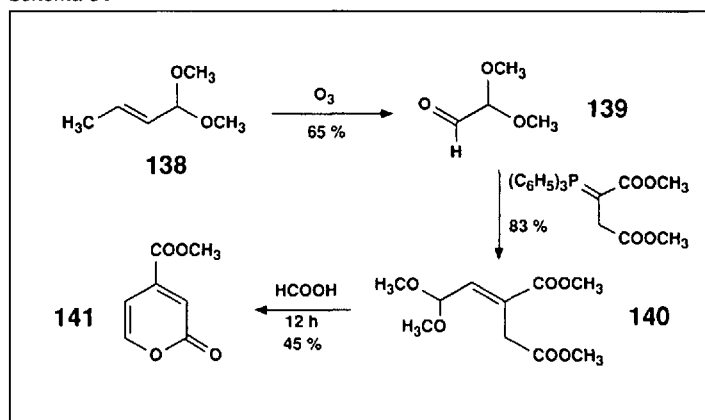
Schema 50



Schema 49



Schema 51



diethyl-acetal (**125**, 1,1,3,3-Tetraethoxypropan) kondensiert. Das in sehr guter Ausbeute entstandene Ethyl-5-ethoxy-2-(ethoxycarbonyl)penta-2,4-dienoat (**126**) wird durch PPA oder HCOOH zu **61d** cyclisiert.

2.10.2.2. Alkyl-2H-pyran-2-on-3-carbonsäuren

Während beim Cumalinester **93b** die Nucleophile N⁻, H⁻ bzw. N≡C⁻ in der C(6)-Stellung und Alkoxymagnesium-halogenide in der C(2)-Stellung angreifen (s. Teil II), macht sich die Reaktivität von **127** dank dem Synergismus der Lacton- und 3-Alkoxycarbonyl-Gruppe wesentlich anders bemerkbar: Die N-Nucleophile reagieren zwar weiterhin an C(6), die Reaktion mit Alkoxymagnesium-halogeniden erfolgt jedoch in hoher Ausbeute an C(4), während diese Stellung sich bei **93b** nicht an der Reaktion beteiligt (Schema 48).

Diese sicherlich breit anwendbare Erfahrung haben Ireland *et al.* [61] bei der Synthese von Lasalocid A (einem ionophoren Antibioticum) gemacht: Das Grignard-Reagens wird zuerst an das 2H-Pyran-2-on-3-carboxylat **127** addiert und der Ring in **128** bzw. **129** durch Oxidation entweder mit Ni-Peroxid zu **130** oder mit

MnO₂ zu **131** rearomatisiert. Eine ähnliche Reaktion mit Kupferalkylen blieb erfolglos.

Für die Herstellung von 5-Alkyl- bzw. 5-Aryl-2H-pyran-2-on-3-carboxylaten steht eine neue Methode zur Verfügung [62] (Schema 49). Durch Addition von Diazoacetal an ein in C(2) substituiertes Methylen-Malonat entsteht ein Pyrazolin **132**, welches durch Einwirkung von Ce^{IV} unter Abspaltung von N₂ zu **133** umlagert. Letzteres cyclisiert in HCOOH zu den gewünschten 2H-Pyran-2-on-5-carboxylaten **134a-c**. Die Ausbeuten der beiden Reaktionsstufen sind gut.

2.10.2.3. 4-Alkoxy-2H-pyran-2-on-3-carbonsäuren

2.10.2.3.1. 2,2-Dimethyl-4H,5H-pyran-2-on-4,3-d][1,3]dioxin-4,5-dion

Für diesen einzig bekannten Fall dient **135** als Ausgangsprodukt, welches von Davis und Eldridge [63] in verblüffend einfacher Weise hergestellt worden ist: Die durch Aceton als 'schwache Base' induzierte Selbstkondensation von Malonylchlorid (**71**, R¹ = H) führt über eine Zwischenstufe **136** zu **135** (Schema 50). Dieses 'Acetonid' wurde viel später [17] durch Reduktion mit Zn/AcOH in **137** übergeführt.

2.10.2.3.2. 5-Alkoxy-2H-pyran-2-on-3-carbonsäure

Für die Herstellung von 5-Alkoxy-Isomeren wird die Methode, die bei den Synthesen von 5-Alkyl- bzw. 5-Aryl-2H-pyran-2-on-3-carbonsäuren [62] (Schema 49) bereits diskutiert wurde, verwendet. Auf diese Weise wurde das Produkt **134d** erhalten.

2.10.3. 2H-Pyran-2-on-4-carbonsäure

Von den drei 2H-Pyran-2-on-monocarbonsäuren wurde das 4-Isomere als letztes hergestellt [45] (Schema 51). Eine durch dieselben Autoren verbesserte Herstellungsmethode von Dimethoxyacetaldehyd (**138** → **139**), kombiniert mit einer nachfolgenden Wittig-Reaktion **139** → **140** machen es heute möglich, die 2H-Pyran-2-on-4-carbonsäure als Ester **141** in guter Gesamtausbeute zu synthetisieren.

2.11. 2H-Pyran-2-on-dicarbonsäuren

2.11.1. 2H-Pyran-2-on-4,5-dicarbonsäuren

Von den drei möglichen 2H-Pyran-2-on-dicarbonsäure-Isomeren mit unsubstituierter C(6)-Stellung sind nicht alle bekannt. Das in der Literatur erst erwähnte 3,4-Isomere [62] hat sich als sehr instabil erwiesen und wurde deswegen bloss in

situ mit $^1\text{H-NMR}$ -Spektren charakterisiert. Das völlig unsubstituierte 3,5-Isomere ist bisher unbekannt.

Die 2H-Pyran-2-on-4,5-dicarbonsäure wurde als Diethylester vor kurzem [51] beschrieben. Das Verfahren, das auch für andere 4-substituierte 2H-Pyran-2-on-5-carbonsäure-ester verwendbar ist, beruht auf einem unerwarteten, vorher unbekanntem, Reaktionsverlauf (Schema 46): Der Ameisensäure-ester reagiert in THF mit einem Diethylpent-2-endoat-Derivat **98a**, **99**, **102** bzw. **122a-f** unter Einwirkung von TiCl_4 und 4-Methylmorpholin als ein 'Alkoxyaldehyd' unter formaler H_2O -Eliminierung und nicht, wie bei einer klassischen Claisen-Reaktion, unter Abspaltung von EtOH. Diese, in einer einzigen Stufe in 47–94% Ausbeuten 'ethoxyformylierten' Glutaconsäure-Derivate **123a-i** werden entweder mit HCOOH oder PPA zu entsprechenden 2H-Pyran-2-on-Derivaten **62d** bzw. **121a-h** cyclisiert. Verbindung **121g** kann auch, als einziges Derivat, aus **98a** über das Zwischenprodukt **124** auf klassischem Wege hergestellt werden. Im Unterschied zu dem 3,4-Isomeren ist der 2H-Pyran-2-on-4,5-dicarbonsäure-diethylester (**121f**) stabil und somit als Zwischenprodukt für verschiedene Synthesen geeignet (Schema 46).

Eingegangen am 6. August 1992

- [1] H.v. Pechmann, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 936.
 [2] A. Hautzsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1884**, *222*, 1.
 [3] L.F. Cavalieri, *Chem. Rev.* **1947**, *41*, 525.
 [4] N.P. Shusherina, N.D. Dmitrieva, E.A. Luk'yanets, R. Ya. Levina, *Russian Chem. Rev.* **1967**, *36*, 175.
 [5] J. Staunton, 'Compr. Org. Chemistry' Ed. P.G. Sammes, Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. 4, S. 629.
 [6] A.R. Katritzky, C.W. Rees, 'Compr. Heterocycl. Chemistry', Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 3, S. 789.
 [7] H.E. Zimmerman, G.L. Grunewald, R.M. Paufler, *Org. Synth. Coll. Vol.* **1973**, 982.
 [8] T. Izumi, A. Kasahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1673.
 [9] L. Zakharkin, L. Sorokina, *Izvest. Akad. Nauk* **1960**, 1583 (CA: **1961**, *55*, 9276.)
 [10] J.P. Schirmann, J. Dreux, *Bull. Soc. Chim.* **1967**, 3896.
 [11] A. Padwa, R. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3759.
 [12] K. Radscheit, U. Stache, W. Haede, W. Fritsch, H. Ruschig, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3029.
 [13] U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede, H. Ruschig, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3033.
 [14] F. Sondheimer, W. McGrae, W.G. Salmond, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1228.
 [15] H.F. Van Kerckhoven, Y.K. Gilliams, J.K. Stille, *Macromolekules* **1972**, *5*, 541.
 [16] A. Belanger, P. Brassard, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 195.
 [17] V. Kvita, Hp. Sauter, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 883.
 [18] W.A. Boulanger, J.A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1986**, *26*, 1159.
 [19] R.B. Westkaemper, R.H. Abeles, *Biochemistry* **1983**, *22*, 3256.
 [20] N.P. Shusherina, M.H. Hakimi, A.U. Stepanyants, I.V. Zlokazova, *J. Org. Chem. (URSS)* **1977**, *13*, 854.
 [21] G.H. Posner, W. Harrison, D.G. Wettlaufer, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5041.
 [22] W. Ando, H. Miyazaki, T.A. Kasaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 518.
 [23] a) T. Funabiki, A. Mizoguchi, T. Sugimoto, S. Yoshida, *Chem. Lett.* **1983**, 917; b) T. Funabiki, A. Mizoguchi, T. Sugimoto, S. Tada, M. Tsuji, H. Sakamoto, S. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2921.
 [24] T. Takata, R. Tajima, W. Ando, *Chem. Letters* **1985**, 665.
 [25] R.K. Dieter, J.R. Fishpaugh, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2031.
 [26] Y. Takeuchi, Y. Makino, K. Maruyama, E. Yoshii, *Heterocycles* **1980**, *14*, 163.
 [27] H. Stetter, H.J. Kogelnik, *Synthesis* **1986**, 140.
 [28] T. Tsuda, T. Kiyoi, N. Hasegawa, T. Saegusa, *J. Synth. Org. Chem. (Japan)* **1990**, *48*, 362.
 [29] a) A. Roedig, G. Märkl, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *636*, 1; b) A. Roedig, G. Märkl, M. Schlosser, *ibid.* **1979**, 446.
 [30] a) A. Roedig, G. Märkl, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *659*, 1; b) A. Roedig, R. Kohlhaupt, G. Märkl, *ibid.* **1966**, *99*, 698; c) G. Märkl, *ibid.* **1963**, *96*, 1441; d) A. Roedig, M. Försch, H. Göpfert, D. Scheutzow, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1096.
 [31] A. Roedig, W. Ruch, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, *730*, 57.
 [32] a) K. Bock, Ch. Pedersen, P. Rasmussen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1975**, *29*, 389; b) G. H. Posner, T. D. Nelson, C. M. Kinter, K. Afarinkia, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5295.
 [33] W.H. Pirkle, M. Dines, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2239.
 [34] W.H. Pirkle, W.V. Turner, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1617.
 [35] D.C. England, C.G. Krespan, *J. Fluorine Chem.* **1973-4**, *3*, 91.
 [36] V. Kvita, Hp. Sauter, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [37] F. Effenberger, T. Ziegler, K.H. Schönwälder, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 741.
 [38] F. Effenberger, T. Ziegler, K.H. Schönwälder, T. Kesmarsky, B. Bauer, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3394.
 [39] F. Effenberger, T. Ziegler, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1339.
 [40] H. Stetter, C.W. Schellhammer, *Liebigs Ann. Chem.* **1957**, *605*, 58.
 [41] a) R.H. Wiley, C.H. Jarboe, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2398; b) J. Warren, V.J. Lee, R.B. Angier, *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1617.
 [42] G.H. Posner, W. Harrison, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, C27–C30.
 [43] J.T. Kurek, G. Vogel, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, *5*, 275.
 [44] A.J.H. Klunder, W. Boss, J.M.M. Verlaak, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4553.
 [45] A. Haneda, H. Venakai, T. Imagawa, M. Kawanisi, *Synth. Commun.* **1976**, 141.
 [46] R.H. Wiley, S.C. Slaymaker, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2393.
 [47] N.P. Shusherina, N.D. Dmitrieva, N.N. Malysheva, R. Ya. Levina, *Zh. Org. Khim.* **1966**, *2*, 1120.
 [48] W.H. Pirkle, M. Dines, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 313.
 [49] a) H.E. Zimmerman, G.L. Grunewald, R.M. Paufler in *Org. Synth. Coll. Vol. V* **1973**, 982; b) W.T. Caldwell, F.T. Tyson, L. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1479.
 [50] CH. R. Engel, A.F. de Krassny, A. Belanger, G. Dionne, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 3263.
 [51] V. Kvita, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 411.
 [52] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1894**, *49*, 23.
 [53] V. Kvita, H. Sauter, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 816.
 [54] V. Kvita, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [55] S.D. Deval, K.D. Deodhar, *Indian J. Chem. (B)* **1985**, *24*, 1161.
 [56] N. Jacobsen, I. Winckelmann, *J. Chem. Res. (S)* **1985**, 80.
 [57] G. Büchi, J.A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6470.
 [58] a) D.L. Dare, I.D. Entwistle, R.A.W. Johnstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1973**, *1*, 130; b) H. v. Pechmann, *Chem. Ber.* **1884**, *17*, 2396.
 [59] S.V. Sokolovskaya, L.K. Moldovanova, *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Tekhnol.* **1987**, *30*, 106 (CA: **1987**, *107*, 217423c).
 [60] T.B. Windholz, L.H. Peterson, G.J. Kent, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1443.
 [61] R.E. Ireland, R.C. Anderson, R. Badoud, B.J. Fitzsimmons, G.J. McGarvey, S. Taisrivongs, C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1988.
 [62] H. Abdallah, R. Gree, R. Carrie, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 3031.
 [63] a) S.J. Davis, J.A. Eldridge, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4109; b) S.J. Davis, J.A. Eldridge, *ibid.* **1953**, 2251.